



HAL
open science

Nycturie, un facteur prédictif indépendant d'hypertension artérielle prévalente chez les patients souffrant d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil : une étude de cohorte prospective nationale

Marie Destors

► To cite this version:

Marie Destors. Nycturie, un facteur prédictif indépendant d'hypertension artérielle prévalente chez les patients souffrant d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil : une étude de cohorte prospective nationale. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01103900

HAL Id: dumas-01103900

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01103900>

Submitted on 15 Jan 2015

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2014

**Nycturie,
Un facteur prédictif indépendant d'Hypertension
Artérielle prévalente
Chez les patients souffrant d'un Syndrome d'Apnée
Obstructive du Sommeil :
Une étude de cohorte prospective nationale.**

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

Marie DESTORS

Né(e) le 24 Février 1986 A Lyon, 3^{ème}

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE
DE GRENOBLE*

Le : 07 Février 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. Le Professeur Christophe PISON

Membres du jury :

M. Le Professeur Renaud TAMISIER, Directeur de Thèse

M. Le Professeur Jean-Louis PEPIN

M. Le Professeur Jean-Philippe BAGUET

M. Le Docteur Sébastien QUETANT

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BACONNIER Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAUDAIN Philippe	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BEANI Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA CHRISTIAN	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence

Mise à jour le 11 février 2014

PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIROSEL Jean-Paul	Anatomie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GODFRAIND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique

Mise à jour le 11 février 2014

PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Département de veille sanitaire
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie

Mise à jour le 11 février 2014

PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SERGENT Fabrice	Gynécologie obstétrique
PU-PH	SESSA Carmine	Chirurgie vasculaire
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU	VILLA Alessandro	Neurosciences
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

Mise à jour le 11 février 2014

A mon Président de thèse, Professeur Christophe Pison,

Vous me faites l'immense honneur de présider le jury de cette thèse. Je souhaitais vous remercier très particulièrement pour votre implication « zélée » et votre disponibilité sans limite tout au long de ma formation d'interne. J'ai eu la chance de bénéficier de votre enseignement qui a suscité mon admiration aux travers des visites, des staffs et des innombrables mails.

A mon Directeur de thèse, Professeur Renaud Tamisier,

Sois vivement remercié de tout ce que tu m'as appris et apporté depuis deux ans. Mon internat a pris une tournure inattendue grâce à toi, je ne t'en remercierai jamais assez.

A mes Juges,

Professeur Jean-Louis Pépin, vous m'avez fait l'honneur de me proposer ce travail de thèse et de publication. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

Professeur Jean-Philippe Baguet, je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

Docteur Sébastien Quétant, je souhaitais te remercier très sincèrement pour tous ces moments de travail si sympathiques passés à tes côtés, merci pour ta spontanéité, ta disponibilité et ton humour durant mes semestres au 4^{ème}. Je te remercie plus particulièrement pour tout ce que tu m'as appris en pneumologie, presque tout, si j'ose dire !

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1 :	9
Morbidité cardio-vasculaire associée au Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil	9
1. Introduction	9
2. Physiopathologie de l'atteinte cardio-vasculaire	10
3. SAOS et athérosclérose	16
4. SAOS et hypertension artérielle (HTA)	16
5. SAOS et coronaropathies	17
6. SAOS et accident vasculaire cérébral (AVC).....	18
7. SAOS et Nycturie.....	19
CHAPITRE 2 :	21
Nycturie, un facteur prédictif indépendant d'hypertension artérielle prévalente chez les patients souffrant d'un Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil : Une étude de cohorte prospective nationale.....	21
Nocturia is an independent predictive factor of prevalent hypertension in Obstructive Sleep Apnea patients : A national prospective cohort study	21
INTRODUCTION	21
METHODS.....	22
1. Study population and data source	22
2. Data collection and outcome.....	23
3. Statistical Analysis	24
RESULTS	25
1. Study Flow	25
2. Patients' characteristics	27
3. Factors associated with hypertension in univariate analysis.....	29
4. Factors associated with hypertension in multivariate analysis.....	32
DISCUSSION	36
CONCLUSIONS	40
BIBLIOGRAPHIE	41
SERMENT D'HIPPOCRATE	50
REMERCIEMENTS	51
RESUME	55

La première partie de cette thèse est acceptée sous la forme d'un article de revue pour publication dans la Série Sommeil de la *Revue des Maladies Respiratoires* depuis le 28 décembre 2013.

La deuxième partie a été présentée en Communication orale au Congrès du Sommeil 2013 et sera présentée en Affiche Discussion au CPLF 2014. L'article est actuellement soumis à l'*European Respiratory Journal*.

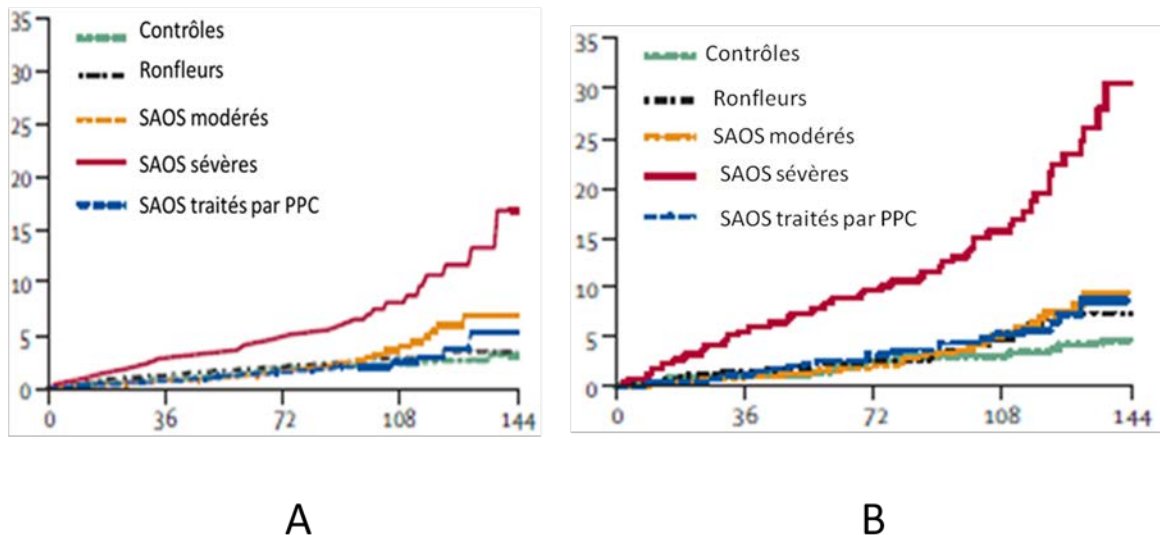
CHAPITRE 1 :

Morbidité cardio-vasculaire associée au Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil

1. Introduction

Depuis plusieurs années, il est bien démontré que le Syndrome d'Apnée du Sommeil (SAS) obstructif (SAOS), est devenu un problème reconnu de santé publique, en particulier du fait de sa prévalence élevée et de ses conséquences cardiovasculaires. Il est en effet responsable d'une augmentation du risque cardiovasculaire, notamment pour l'hypertension artérielle (HTA) [1], l'infarctus du myocarde [2], les troubles du rythme cardiaque [3] et l'accident vasculaire cérébral (AVC) [4]. L'étude de Marin et al en 2005 [5] a confirmé l'augmentation d'incidence des événements cardiovasculaires létaux (infarctus du myocarde et AVC) (odds ratio 2.87, IC 95% 1.17–7.51) et non létaux (infarctus du myocarde, AVC, pontage aorto-coronarien et angioplastie coronarienne) (odds ratio 3.17, IC 95% 1.12–7.51) au cours du SAOS sévère (Figure 1).

Figure 1. Incidence cumulée des événements cardio-vasculaires létaux (A) et non létaux (B) de 5 groupes de patients étudiés sur 144 mois (264 contrôles, 377 ronfleurs, 403 SAOS modérés (IAH entre 5 et 30), 235 SAOS sévères (IAH>30) et 372 SAOS traités par Pression Positive Continue (PPC) [5].

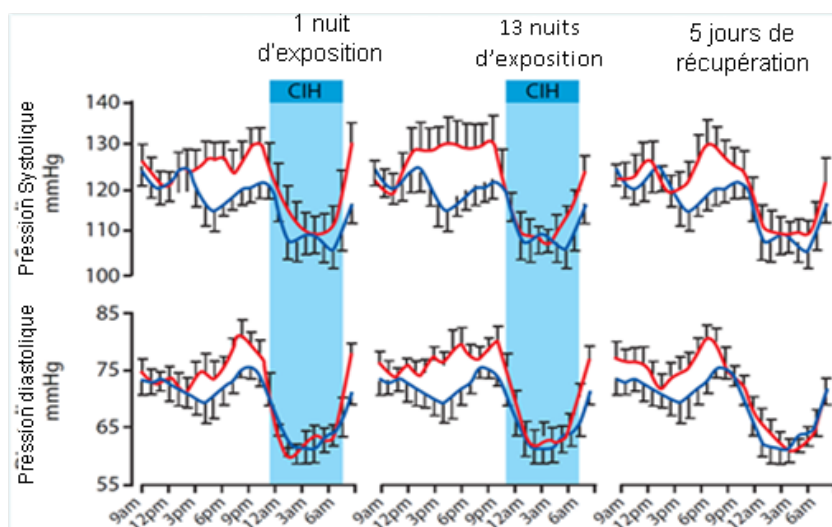


2. Physiopathologie de l'atteinte cardio-vasculaire

Le SAOS correspond à la répétition d'épisodes de collapsus complets ou incomplets du pharynx au cours du sommeil. Ces événements respiratoires répétés au cours du sommeil ont quatre conséquences: survenue d'une séquence de désaturation-réoxygénation, la répétition est dénommée hypoxie intermittente, épisode transitoire d'élévation de la capnie, augmentation des efforts respiratoires entraînant un élargissement des variations des pressions intra-thoraciques négatives (inspiration) et positives (expiration), entraînant la survenue d'un microéveil terminant l'évènement obstructif par augmentation du tonus des muscles des voies aériennes supérieures et d'une instabilité du sommeil.

L'hypoxémie intermittente (HI) semble être le facteur majeur expliquant la mise en jeu des mécanismes impliqués dans la morbidité cardiovasculaire associée au SAOS. En effet, une exposition de deux semaines à une hypoxie intermittente chronique conduit à une augmentation de la pression artérielle chez des sujets sains (Figure 2) [6].

Figure 2. Effet de l'hypoxie intermittente nocturne (CIH) sur la pression artérielle chez le sujet sain [6]



À partir des stimuli contemporains de chaque événement respiratoire décrits ci-dessus, des mécanismes intermédiaires d'adaptation du système cardiovasculaire ont été mis en évidence, dont les principaux sont l'hyperactivation sympathique, la dysfonction vasculaire, et l'inflammation vasculaire.

- **Hyperactivation sympathique**

Les événements respiratoires nocturnes répétés induisent une désactivation-activation sympatho-vagale cardiovasculaire tout le long de la nuit, bien visualisée sur la polygraphie : hyperstimulation parasympathique durant l'apnée (bradycardie) suivie d'une hyperactivation sympathique en fin d'événement (vasoconstriction périphérique mise en évidence par l'écrasement de l'onde de pouls) et levée de la stimulation vagale (tachycardie) provoquant une augmentation de la pression artérielle (PA), survenant de façon concomitante avec le pic d'hypoxie. Cette variation du tonus sympatho-vagal est également liée à la fragmentation du sommeil induite par la répétition des événements respiratoires.

Cette stimulation au cours du sommeil se poursuit durant l'éveil démontrée par une augmentation de l'activité sympathique musculaire en micro-neurographie [7] et des taux de catécholamines urinaires et plasmatiques augmentés chez les patients SAOS, principalement secondaires à l'HI [8] mais également à l'hypoxie nocturne [9]. Plusieurs éléments contribuent à l'élévation de l'activité sympathique : augmentation du tonus au niveau du système nerveux central, probablement par activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et stimulation des récepteurs de l'angiotensine II au niveau du SNC, de l'augmentation de la sensibilité du chémoréflexe périphérique, et par l'absence de contre-régulation par le baroréflexe artériel. La sensibilité de celui-ci étant diminuée par l'hypoxie intermittente [6].

- **Dysfonction vasculaire**

Ces sollicitations cardiovasculaires associées à l'hypoxie intermittente induisent une altération de la fonction vasculaire. La dysfonction endothéliale se traduit par une inhibition de la production de NO entraînant une moindre

vasodilatation lors de l'augmentation du flux vasculaire [10] et une vasoconstriction augmentée [11]. Elle est corrélée à la gravité du SAOS par la sévérité de l'hypoxémie nocturne (SpO2 moyenne, temps passé à une saturation en oxygène inférieur à 90%) et de l'index d'apnée/hypopnée (IAH).

Ainsi, cette dysfonction endothéliale en régulant le tonus vasculaire coronarien est un facteur de mauvais pronostic dans la survenue des coronaropathies des patients souffrant de SAOS [12]. Par ailleurs, chez l'animal exposé à une hypoxie intermittente l'altération de la fonction endothéliale associe une sensibilité particulière du myocarde à l'ischémie avec une augmentation de la taille de l'infarctus [13].

- **Stress oxydant et inflammation vasculaire**

Un stress oxydant se développe durant le SAOS, par une production d'espèces réactives de l'oxygène, causant une augmentation du tonus vasoconstricteur (par blocage de la NO synthase, augmentation de l'endothéline et de l'angiotensine II) [14].

Ce stress oxydant a également pour conséquence une inflammation vasculaire et systémique favorisant le développement de l'HTA et de l'athérosclérose [15]. Cette dernière est accélérée chez les patients SAOS, liée à une interaction entre plusieurs mécanismes physiopathologiques : hémodynamique (HTA), hormono-métabolique (insulino-résistance) et immuno-inflammatoire (stress oxydant, hyperagrégabilité plaquettaire et hypercoagulabilité).

- **Dysfonctions métaboliques**

Les événements respiratoires vont induire une altération du métabolisme lipidique, glucidique et hépatique, indépendamment de l'obésité [16].

L'hyperactivation sympathique induite par l'HI en est la principale cause comme démontré dans les modèles animaux [17].

L'hypoxie intermittente, en induisant une inflammation du tissu graisseux, entraîne une augmentation des chylomicrons et du LDL-cholestérol circulant favorisant ainsi l'athérogénèse [18]. Dans une étude portant sur 470 patients SAOS, il est retrouvé une association significative entre l'IAH et le taux sérique de HDL-C, indépendamment de l'âge, de l'IMC, du diabète et de la prise de traitements hypolipémifiants [19].

Egalement, le SAOS est associé à une fréquence augmentée de l'intolérance au glucose, et du diabète de type 2, indépendamment de l'obésité et de l'âge. Une étude retrouve une prévalence de 50% et de 30 % respectivement chez les patients SAOS [20]. L'HI en est, une nouvelle fois, la principale cause, en induisant une insulino-résistance [21]. La sévérité de ces complications est d'ailleurs corrélée à l'IAH et à la somnolence diurne [22].

Enfin, le SAOS semble être responsable d'une aggravation du processus des hépatopathies non alcooliques stéatosiques. En effet une étude récente, portant sur les patients obèses et SAOS, retrouve une association entre HI, inflammation systémique et lésions hépatiques fibrotiques et NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease), indépendamment de l'âge, de l'obésité et de l'insulino-résistance [23]. La NAFLD est dorénavant considérée comme l'un des mécanismes à l'origine de la dysfonction endothéliale dans le SAOS [24]. De plus, le lien entre la NAFLD et les complications cardio-vasculaires est maintenant bien établi [25].

Le risque cardiovasculaire est donc augmenté chez les patients porteurs d'un SAOS, avec une survenue plus fréquente des événements cardiovasculaires mortels

et non mortels (HTA, insuffisance, arythmie et ischémie cardiaque et AVC) (Tableau 1). La sévérité de l'hypoxémie nocturne est le facteur majeur prédicteur de ces complications.

De plus, les patients porteurs d'un SAOS ont fréquemment d'autres facteurs de risque cardiovasculaire associés, tels qu'une surcharge pondérale ou une obésité, en particulier viscérale, devant donc être pris en charge.

Tableau 1. Physiopathologie du Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil

Syndrome d'apnée obstructive du sommeil	Mécanismes intermédiaires	Risque cardiovasculaire
Hypoxie intermittente	Activation sympathique <ul style="list-style-type: none"> • périphérique : modification de la réactivité vasculaire, catécholamines circulantes • cardiaque : tachycardie, modification variabilité, etc. 	Hypertension Insuffisance cardiaque Diastolique Systolique
Fluctuation de la capnie	Dysfonction endothéliale	
Pression négative intrathoracique	Stress oxydant vasculaire Inflammation de bas grade	Arythmie cardiaque Bradycardie Bloc atrioventriculaire Fibrillation atriale
Micro éveils	Trouble de la coagulation Désordres métaboliques Résistance insuline Résistance leptine Obésité	Ischémie cardiaque Maladie coronaire Infarctus du myocarde Abaissement du segment ST nocturne Accident vasculaire cérébral

3. SAOS et athérosclérose

Le SAOS entraîne une athérosclérose précoce, illustrée par une augmentation de l'épaisseur intima-média et la présence de plaque d'athérosclérose au niveau des artères carotidiennes des patients SAOS, mêmes chez ceux indemnes de tout facteur de risque cardio-vasculaire [26]. La sévérité de l'athérosclérose est reliée à la sévérité de l'hypoxémie nocturne. En accord avec ceci, il a été mis en évidence au cours du SAOS une augmentation de l'inflammation systémique avec notamment une augmentation du taux d'adipokines pro-inflammatoires plasmatiques qui sont des marqueurs et participent à l'athérosclérose [27] [28].

4. SAOS et hypertension artérielle (HTA)

L'implication du SAOS dans la progression de HTA est bien établie. En effet, de nombreuses études ont montré une incidence et une prévalence de l'HTA plus élevées chez les patients apnéiques, et ceci indépendamment de facteurs habituellement retrouvés favorisant l'HTA tels que les paramètres anthropométriques, la consommation d'alcool et le tabagisme [1]. La prévalence de l'HTA chez les patients SAOS est entre 35 et 80%. Cette relation est d'autant plus forte chez les patients de moins de 50 ans [29]. L'HTA associée au SAOS a plusieurs caractéristiques. Elle est à prédominance diastolique, avec un profil classiquement non dipper dans 30% des cas (chute nocturne de la PA inférieure à 10 %) [30]. Pour le diagnostic de l'hypertension artérielle chez les patients SAOS, du fait de ces caractéristiques, la MAPA peut être beaucoup plus informative, en particulier du fait des données nocturnes qu'elle fournit. Par ailleurs, nous avons récemment constaté

que le diagnostic par auto-mesure à domicile sous-estime fortement la présence de l'HTA par rapport à la MAPA [31]. Son utilisation est ainsi recommandée en présence d'un SAOS.

Par ailleurs, le SAOS a été retrouvé chez 64% des patients présentant une HTA résistante. L'HTA résistante est définie par une pression artérielle restant supérieure à 140/90 mmHg malgré des règles hygiéno-diététiques et une tri-thérapie anti-hypertensive bien conduite, à dose adéquate, incluant un diurétique [32]. Le SAS et l'HTA résistante partagent des mécanismes communs et l'un de ces mécanismes important est l'hyperaldostéronisme [33]. Le SAS est donc la cause la plus fréquente d'HTA résistante secondaire devant l'hyperaldostéronisme primaire et la sténose artérielle rénale [34].

5. SAOS et coronaropathies

Le SAOS est également associé à un risque accru de coronaropathies. En effet, la Sleep Heart and Health Study [11] retrouve un risque relatif d'incidence de maladie coronarienne (infarctus du myocarde, décès par maladie coronarienne ou revascularisation coronarienne) de 1,10 (IC 95 % : 1,00 à 1,21) par augmentation de 10 de l'IAH uniquement chez les hommes de moins de 70 ans. Cette relation n'est pas retrouvée chez les hommes plus âgés (biais possiblement lié à un décès précoce chez les hommes les plus sévères) ni chez les femmes (biais possiblement liée à une mortalité cardio-vasculaire plus tardive chez les femmes).

Le SAOS est un facteur indépendant de mauvais pronostic chez les patients coronariens, prédictif de mortalité. Dans une étude prospective concernant des patients ayant subi une angioplastie coronarienne pour un syndrome coronarien

aigu, l'incidence des événements cardiaques indésirables (décès d'origine cardiaque, récurrence d'infarctus, et revascularisation) est plus élevée chez les patients dont la polygraphie retrouve un SAOS (IAH>10/h) par rapport aux patients avec un IAH<10 (HR ajusté 11.6, CI 95% 2.2-62.2) [35].

Inversement, une étude récente retrouve une prévalence élevée de SAOS chez les patients présentant un premier épisode de syndrome coronarien aigu (54%). Ce SAOS n'est retrouvé que chez 21% des patients 6 mois plus tard [36]. Cette amélioration est principalement liée à la récupération myocardique, comme démontrée par Buchner et al [37]. Une réévaluation du SAOS est donc souvent nécessaire à distance de tout épisode coronarien aigu, à plus forte raison lors d'une évolution de la fonction cardiaque.

6. SAOS et accident vasculaire cérébral (AVC)

Le risque relatif (RR) d'AVC était dans la Wisconsin Sleep Cohort de 4,33 (IC 95 : 1,32-14,24 ; p = 0,02) chez l'apnéique. Ce RR était sensiblement le même dans la partie prospective de cette étude montrant que le SAOS pourrait précéder l'AVC et contribuer à sa genèse [38].

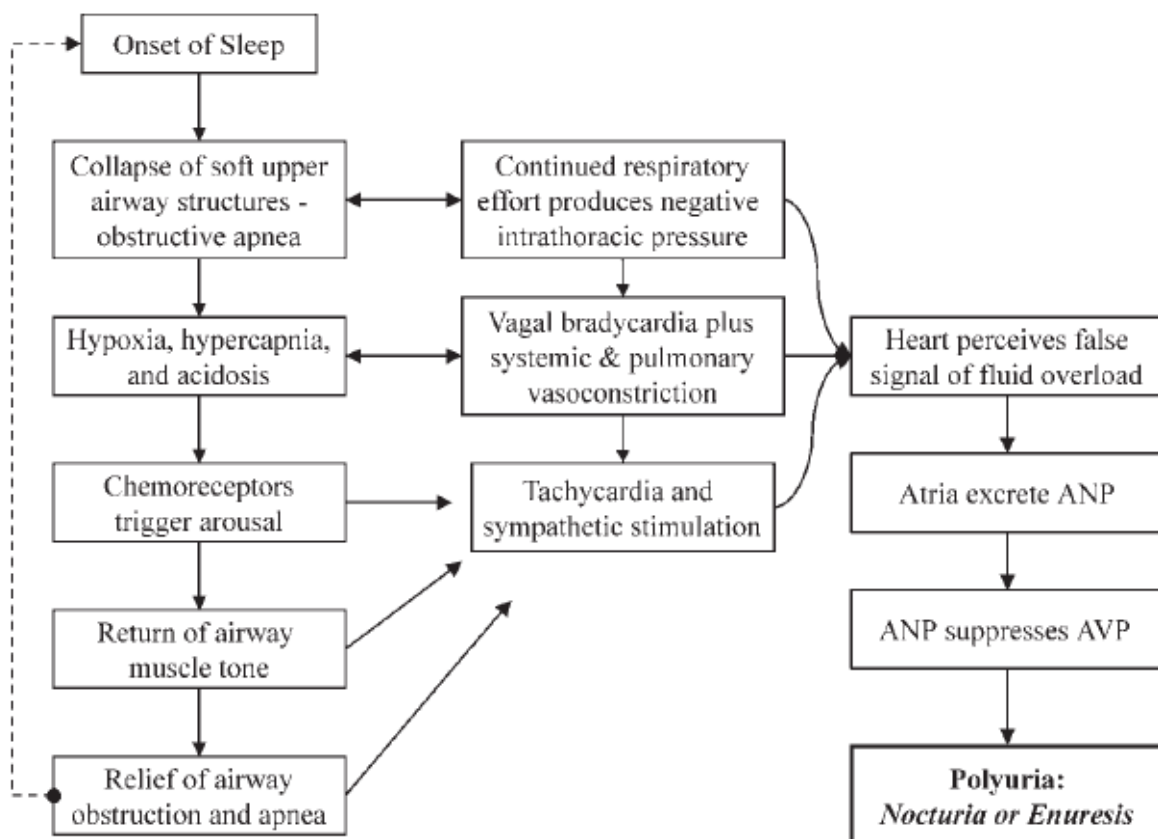
Une analyse de la Sleep Heart and Health Study retrouve également une association positive entre AVC ischémique et SAOS chez les hommes. Les hommes présentant un IAH élevé (>19/h) présentait un RR à 2,86. Chez les femmes, la survenue d'un AVC n'était pas significativement associée avec les quartiles d'IAH mais le risque était accru pour un IAH > 25 [39].

7. SAOS et Nycturie

La nycturie est définie par un lever nocturne ou plus pour uriner [40]. C'est un symptôme fréquent dont la prévalence croît avec l'âge, 27% des hommes de moins de 40 ans et 41,7% des hommes de plus de 60 ans) [41].

Sa prévalence est encore plus importante chez les patients souffrant d'un SAOS puisqu'elle est de 47,8%. En effet, les variations de pression intra-thoracique et l'hyperactivation sympathique survenant au cours du SAOS, induisent une hyper-excrétion de peptide atrial natriurétique entraînant une baisse de la sécrétion d'arginine vasopressine et donc un risque de polyurie et de nycturie [42] (Figure 3). Cette relation est d'autant plus vraie que le SAOS est sévère [43].

Figure 3. Physiopathologie de la nycturie dans le SAOS.



Atrial Natriuretic Peptide (ANP), Arginine Vasopressin (AVP)

De plus, les données de la National Health and Nutrition Examination Survey III ont montré que la nycturie est un facteur prédictif majeur de mortalité [44]. Cette augmentation de mortalité est très probablement due à l'association entre la nycturie et les morbidités cardio-vasculaires, telles que le diabète, les cardiopathies, les AVC et l'HTA [45]. La prévalence de l'HTA chez les patients présentant une nycturie est 10% plus élevée [46-47], avec un profil non-dipper [47].

L'association entre nycturie et les maladies cardio-vasculaires persiste après ajustement sur le SAS et les autres facteurs confondant [48].

Dans ce contexte, nous avons voulu déterminer si la nycturie est l'un des mécanismes responsable d'HTA dans le SAOS.

CHAPITRE 2 :

Nycturie, un facteur prédictif indépendant d'hypertension artérielle prévalente chez les patients souffrant d'un Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil : Une étude de cohorte prospective nationale.

Nocturia is an independent predictive factor of prevalent hypertension in Obstructive Sleep Apnea patients : A national prospective cohort study

INTRODUCTION

Nocturia is defined as waking at night one or more times in order to void and returning to sleep [40]. This is a common complaint with a prevalence that increases with age (27% in men younger than 40 years, 41.7% in men older than 60 years) [41] and is the most frequent cause of nocturnal waking in the general U.S population (75.5%) [49]. Thereby, nocturia is associated with a poorer quality of life mainly explained by sleep loss and daytime sleepiness, [50-51-52] with an increased prevalence of depressive symptoms [53-54-55], and a risk of falls and fractures in older patients [55].

In addition, data from the National Health and Nutrition Examination Survey III has shown nocturia to be a major predictor of mortality [44]. This increased mortality

rate is certainly due to the association of nocturia and cardio-vascular morbidities, such as diabetes, cardiac disease [45], stroke and hypertension. The prevalence of hypertension in patients with nocturia is 10% higher [46-47] with a non-dipping pattern during sleep in ambulatory blood pressure (BP) monitoring [47]. Interestingly, nocturia is a common symptom of sleep apnea syndrome (SAS), however the association between nocturia and cardio-vascular disease remained even after adjustment for SAS and other confounding factors [48].

In this context, we sought to determine whether nocturia is one the features that mediate the occurrence of hypertension in OSA. To accomplish this aim we performed a cross-sectional analysis of a large national cohort of patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSA) that contains information on anthropometrics, medical history, co-morbidities, OSA and nocturia severity. We hypothesized that nocturia was independently associated with prevalent hypertension in OSA patients with a 'dose-response' type relationship.

METHODS

1. Study population and data source

We report a cross sectional analysis of data from a prospective national cohort, using the research database of the "Observatoire Sommeil de la Fédération de Pneumologie" (OSFP) (www.osfp.fr; Date of consultation: May 6, 2013). The OSFP registry is a high quality standardized web-based report, administered by the French Federation of Pneumology. It contains anonymized longitudinal data from patients complaining of sleep disorders, completed and validated by respiratory

physicians; recorded by more than 500 respiratory physicians in private practice, general hospitals and university hospitals. Periodic quality control checks are performed to ensure up-to-standard data recording. Ethical committee approval for setting up the database was obtained from “Le Comité consultatif sur le traitement de l’information en matière de recherche en santé” (C.C.T.I.R.S n° 09.521) and authorization from the “Commission Nationale Informatique et Liberté” (C.N.I.L), the French information technology and personal data protection authority. The OSFP Independent Scientific Advisory Committee approved data use for this study. All patients included in the database gave written informed consent.

2. Data collection and outcome

Patients, over 18 years of age, who had a baseline medical visit reported in the OSFP database were screened for:

- Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome (Apnea/Hypopnea Index (AHI) \geq 15 events/hour or Oxygen Desaturation Index (ODI) \geq 10 events/hour)

- Number of voids/night

- Valid clinical blood pressure measurements

Patients were excluded from the studied population if they had central sleep apnea syndrome or obesity hypoventilation syndrome. Patients’ visits and clinical information collected in the OSFP includes diagnoses, symptoms, procedures (i.e., respiratory polygraphy or polysomnography), and the prescriptions issued at the first visit. Anthropometric data, Epworth Sleepiness Scale (ESS) [56], Pichot fatigue scale and the Pichot depression scale [57-58] scores are also recorded.

Nocturia was defined as waking at night one or more times to void. For each subject, the number of voids/night was specified.

Hypertension was defined as systolic blood pressure/diastolic blood pressure $\geq 140/90$ mmHg or as hypertension self-reported by the patient and confirmed by their respiratory physician.

3. Statistical Analysis

Data were analyzed using Statistical Analysis System (SAS[®]) software version 9.1.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Continuous data were expressed as mean (SD) or median (IQR) and categorical data as percentage.

Univariate conditional logistic regression models were used to compare all the variables between hypertensive and non-hypertensive OSA patients. When the log-linearity of a continuous variable was not respected, the variable was converted to categorical data (with quartiles).

Variables which were associated with the risk of being hypertensive in univariate analysis ($p < 0.05$) were included in a multivariable conditional logistic regression model (backward selection). Co-linearity between variables was verified by Pearson's coefficient, Spearman's coefficient or Cramer's V2. The variables with $>15\%$ of missing data were not included in the logistic regression. The missing values (when $< 15\%$) were replaced by the variable's median for continuous data and for categorical data by the most frequent value.

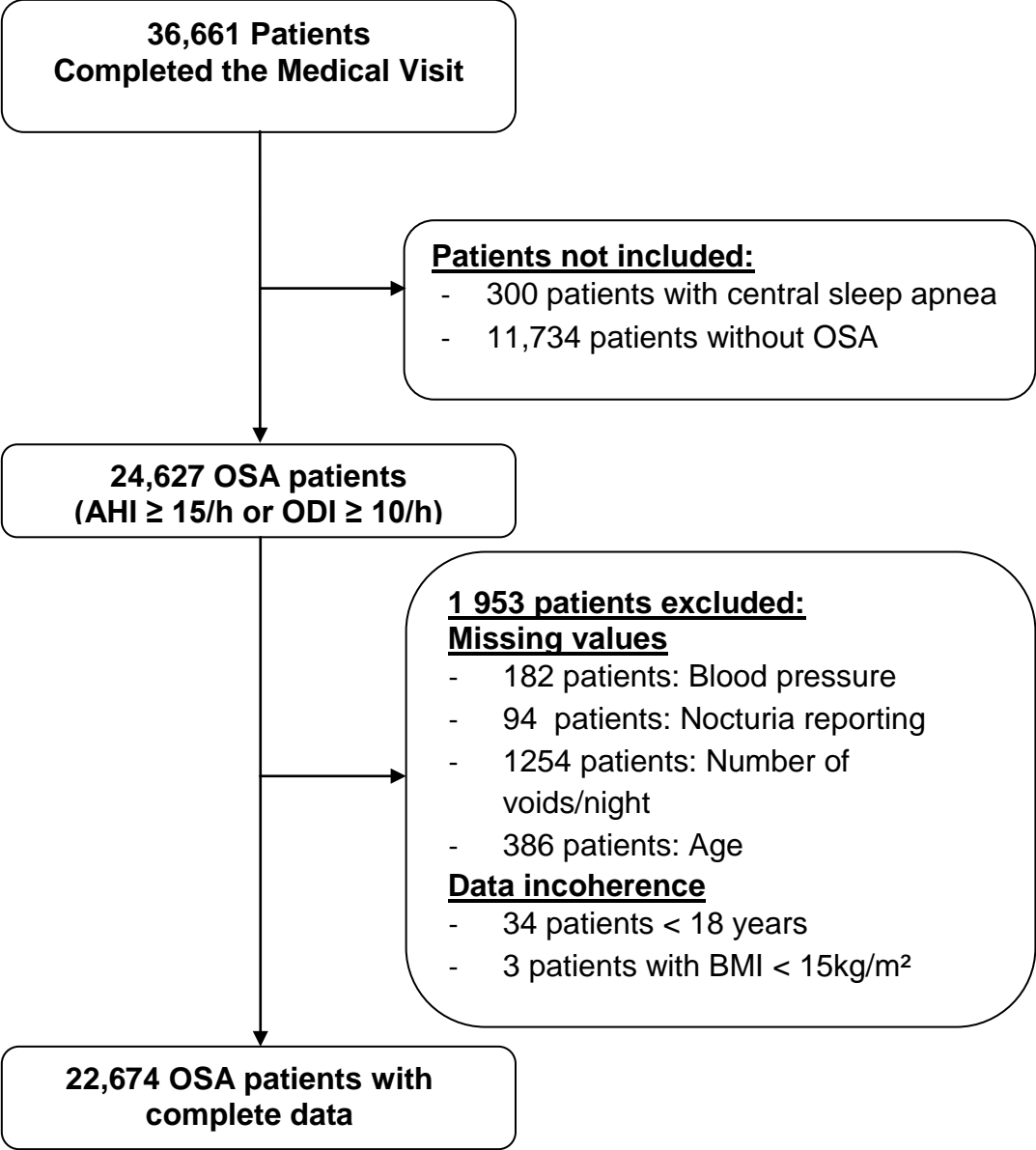
For all tests, a significance threshold of $p \leq 0.05$ was used.

RESULTS

1. Study Flow

Among patients included in the database, 24,627 patients had a diagnosis of OSAS with $AHI \geq 15/h$ or $ODI \geq 10/h$ and 22,674 had sufficient data available to study the relationship between the severity of nocturia and OSA-related prevalent hypertension (Figure 1). 11,332 OSA patients exhibited prevalent hypertension.

Figure1. Flow Chart



Obstructive Sleep Apnea (OSA), Apnea-Hypopnea Index (AHI), Oxygen Desaturation Index (ODI), Body Mass Index (BMI)

2. Patients' characteristics

The baseline characteristics of the studied population are shown in Table 1 for the group as a whole. The patients had a mean age of 57.47 ± 12.86 years, mean BMI of 31.84 ± 6.68 kg/m² and a mean AHI of 39.20 ± 19.53 events/hour; 72.66% of them were male.

Hypertension was present in 44.30% and hypercholesterolemia in 27.80% of the included patients. Their mean systolic blood pressure was 134.49 ± 15.65 mmHg and their mean diastolic blood pressure was 79.51 ± 11.04 mmHg.

Nocturia was reported by 53.98% of the patients, with a mean of 1.21 ± 1.40 voids/night, and a minimum of 0 and maximum of 6 voids/night.

Table 1. Patient's characteristics.

Parameters	Mean ± Std	Median [IQR]	Min	Max
Demographic data				
Age, years	57.47 ± 12.86	57.89 [49.04 ; 66.16]	18.00	100
Gender, % Male	72.66			
BMI, kg/m ²	31.84 ± 6.68	30.80 [27.13 ; 35.42]	16.00	77.29
Active smokers, %	15.47			
Alcohol, %	4.21			
Sleep Apnea				
AHI, number/h	39.20 ± 19.53	34.00 [24.00 ; 50.00]	15.00	138.00
ODI, number/h	29.40 ± 22.33	23.00 [12.90 ; 40.00]	0	119.84
Nocturia, %	53.98			
Nocturia, number	1.21 ± 1.40	1.00 [0.00 ; 2.00]	0	6
Scales				
Pichot depression score	4.10 ± 3.77	3.00 [1.00 ; 7.00]	0	13
Pichot Fatigue score	13.02 ± 8.22	13.00 [6.00 ; 19.00]	0	32
Epworth Sleepiness score	9.92 ± 5.04	10.00 [6.00 ; 13.00]	0	24
Comorbidities				
COPD, %	5.52			
Hypertension, %	44.30			
Myocardial infarction, %	3.86			
Coronary heart disease, %	5.45			
Heart failure, %	2.84			
Arrhythmias, %	8.30			
Stroke, %	3.10			
Gastroesophageal reflux, %	15.03			
Diabetes, %	13.74			
Hypercholesterolemia, %	27.80			
Hypertriglyceridemia, %	6.39			
Depression, %	13.51			
Clinic blood pressure				
SBP, mmHg	134.49 ± 15.65	130.00 [122.00 ; 140.00]	80	240
DBP, mmHg	79.51 ± 11.04	80.00 [70.00 ; 85.00]	40	140

Standard Deviation (SD), Interquartile Range (IQR), Body Mass Index (BMI), Apnea-Hypopnea Index (AHI), Oxygen Desaturation Index (ODI), Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Systolic Blood Pressure (SBP), Diastolic Blood Pressure (DBP)

3. Factors associated with hypertension in univariate analysis

Table 2 presents the results of the univariate analysis.

- **Anthropometric data and co-morbidities**

Among the 22,674 patents with OSA, 11,332 patients had prevalent hypertension. Compared to non-hypertensive patients those with hypertension were more likely to be older (60.91 ± 11.60 years versus 54.02 ± 13.14 years, OR=1.039, 95%CI=1.034; 1.044 for one unit increase in age) and more obese (BMI 32.91 ± 6.54 versus 30.76 ± 6.65 kg/m², OR=1.069, 95%CI=1.064; 1.073 for one unit increase in BMI).

As expected, prevalent hypertension was significantly associated with cardiovascular co-morbidities: myocardial infarction (OR=1.529; 95%CI= 1.322; 1.769), heart failure (OR=1.552; 95%CI=1.308; 1.842), coronary heart disease (OR=1.599; 95%CI=1.411; 1.813), stroke (OR=1.810; 95%CI=1.532; 2.138), and arrhythmias (OR=1.425; 95%CI=1.287; 1.578) and with metabolic disorders: diabetes (20.60% versus 6.90%) in particular type 2 diabetes type 2 (OR=3.309; 95%CI=2.998; 3.652), and dyslipidemia.

Others co-morbidities/conditions associated with hypertension were alcohol consumption (OR=1.397; 95%CI=1.220; 1.600), COPD (OR=1.166; 95%CI=1.035; 1.314) (but not active smoking), depression and gastro-oesophageal reflux.

- **Nocturia**

The prevalence of hypertension among OSA patients was about 1.3 times higher in individuals suffering from nocturia, since 61.45% of hypertensive patients had nocturia versus 46.52% of non-hypertensives ($p < 0.001$). Moreover, there was a significant 'dose response' type relationship between prevalent hypertension and the severity of nocturia: 2 voids/night versus none: OR=1.547 (95%CI=1.438; 1.665), 3 voids/night versus none: OR=1.855 (95%CI=1.696; 2.030) and 4 or more voids/night versus none: OR=2.275 (95% CI=2.027; 2.552).

- **Severity of sleep apnea**

We also found a significantly higher AHI in hypertensive OSA patients than in non-hypertensives: 40.82 ± 19.80 versus 37.54 ± 19.11 ($p < 0.0001$). As demonstrated with nocturia, prevalent hypertension was associated with the severity of sleep apnea syndrome (SAS): AHI 34/h-50/h versus AHI < 24/h: OR=1.244 (95%CI=1.146; 1.350) and AHI \geq 50/h versus AHI < 24/h: OR=1.570 (95%IC=1.445; 1.705).

Table 2. Univariate analysis of factors associated with hypertension.

Parameters	Non hypertensive	Hypertensive	OR	95% CI	P-Value
Nocturia	46.52%	61.45%			<0.0001
1 versus 0	15.62%	16.90%	1.383	1.280 ; 1.495	<0.0001
2 versus 0	17.09%	21.51%	1.547	1.438 ; 1.665	<0.0001
3 versus 0	9.09%	14.16%	1.855	1.696 ; 2.030	<0.0001
≥ 4 versus 0	4.72%	8.88%	2.275	2.027 ; 2.552	<0.0001
Demographic Data					
Age	54.02±13.14	60.91±11.60	1.039	1.034 ; 1.044	<0.0001
Women versus Men	26.06%	28.63%	1.102	1.037 ; 1.171	0.0016
BMI	30.76±6.65	32.91±6.54	1.069	1.064 ; 1.073	<0.0001
Active Smokers	17.55%	13.40%	1.008	0.934 ; 1.088	0.8379
Alcohol	3.50%	4.91%	1.397	1.220 ; 1.600	<0.0001
AHI	37.54±19.11	40.82±19.80			<0.0001
24/h – 34/h vs. < 24/h			1.134	1.045 ; 1.230	0.0026
34/h – 50/h vs. < 24/h			1.244	1.146 ; 1.350	<0.0001
≥ 50/h vs. < 24/h			1.570	1.445 ; 1.705	<0.0001
Comorbidities					
COPD	4.63%	6.42%	1.166	1.035 ; 1.314	0.0116
Myocardial infarction	2.66%	5.06%	1.529	1.322 ; 1.769	<0.0001
CHD	3.54%	7.37%	1.599	1.411 ; 1.813	<0.0001
Heart failure	1.85%	3.83%	1.552	1.308 ; 1.842	<0.0001
Arrhythmias	5.89%	10.71%	1.425	1.287 ; 1.578	<0.0001
Stroke	1.89%	4.32%	1.810	1.532 ; 2.138	<0.0001
Gastroesophageal reflux	13.40%	16.66%	1.269	1.177 ; 1.369	<0.0001
Diabetes	6.90%	20.60%			<0.0001
T1 versus 0	1.67%	3.93%	2.393	2.006 ; 2.856	<0.0001
T2 versus 0	5.23%	16.67%	3.309	2.998 ; 3.652	<0.0001
Hypercholesterolemia	17.89%	37.71%	2.472	2.320 ; 2.633	<0.0001
Hypertriglyceridemia	4.03%	8.76%	2.241	1.992 ; 2.522	<0.0001
Depression	12.82%	14.20%	1.148	1.060 ; 1.242	0.0006

Odds Ratio (OR), Confidence Interval (CI) Body Mass Index (BMI), Apnea-Hypopnea Index (AHI), Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Coronary Heart Disease (CHD)

4. Factors associated with hypertension in multivariate analysis

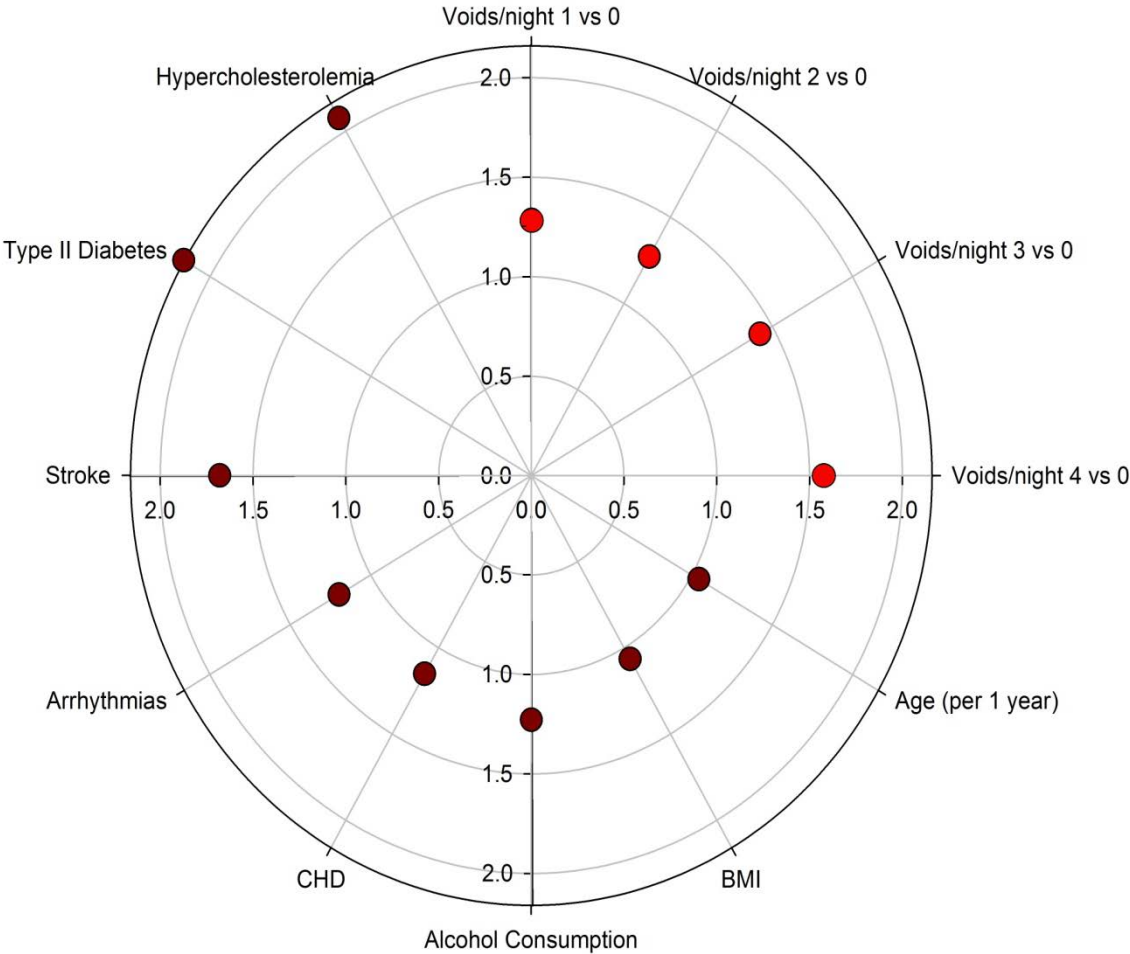
- **Anthropometric data and co-morbidities**

The following factors were included in the multivariate analysis: nocturia (total and 1 versus 0, 2 versus 0, 3 versus 0, ≥ 4 voids/night versus 0), age, sex, BMI, alcohol consumption, AHI (total test and 24/h – 34/h vs. $< 24/h$, 34/h – 50/h vs. $< 24/h$, $\geq 50/h$ vs. $< 24/h$, COPD, myocardial infarction, coronary heart disease, heart failure, arrhythmias, stroke, gastro-oesophageal reflux, diabetes (total and type 1 versus 0, type 2 versus 0), hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and depression. Prevalent hypertension in OSA patients was associated with being older, a higher BMI, cardio-vascular co-morbidities (coronary heart disease, arrhythmias, stroke, diabetes and dyslipidemia) and also with alcohol consumption and gastro-oesophageal reflux. Figure 2 shows these results.

Figure 2. Multivariate analysis of factors associated with hypertension.

The following factors were included in the multivariate analysis: nocturia (overall test and 1 void/night versus none, 2 voids/night versus none, 3 voids/night versus none, ≥ 4 voids/night versus none), age, sex, BMI, alcohol consumption, AHI (overall test and 24/h – 34/h vs. $< 24/h$, 34/h – 50/h vs. $< 24/h$, $\geq 50/h$ vs. $< 24/h$, COPD, myocardial infarction, coronary heart disease, heart failure, arrhythmias, stroke, gastro-oesophageal reflux, diabetes (All types and type 1 versus none, type 2 versus none), hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and depression.

Odds ratios for significant variables only are reported.



- **Nocturia**

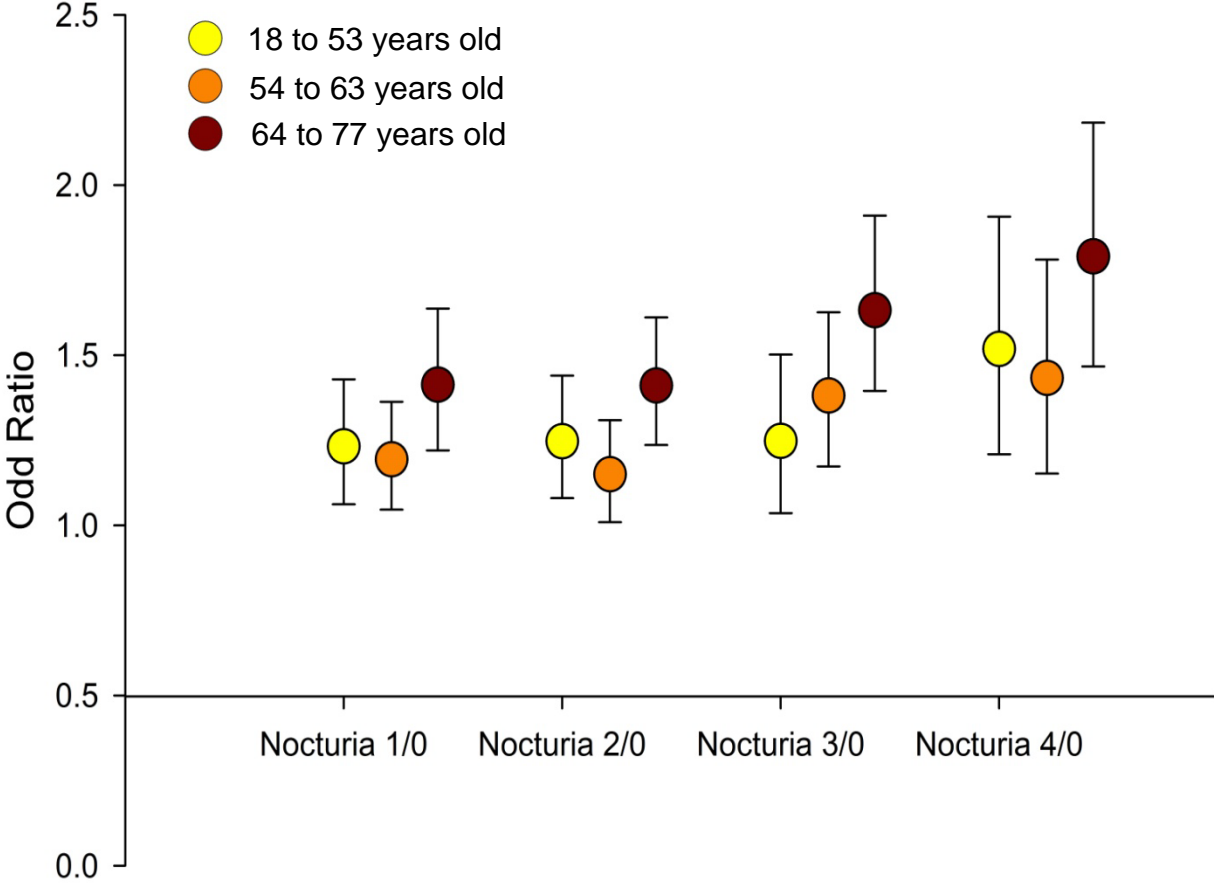
Nocturia also remained an independent predictor of prevalent hypertension for all the strata of age strata ($p < 0.001$). The strength of its association with hypertension, was directly proportional to its severity: 1 void/night versus 0: OR=1.284 (95%CI=1.184; 1.393), 2 voids/night versus 0: OR=1.270 (CI95%=1.175; 1.372), 3 voids/night versus 0: OR=1.422 (95%CI=1.293; 1.565) and 4 or more voids/night versus 0: OR=1.575 (95%CI=1.394; 1.781) (Figure 3).

The strength of the association was enhanced for OSA patients over the age of 64 years: 1 void/night 1 versus 0: OR=1.418 (95%CI=1.225; 1.642), 4 1 void/night versus 0: OR=1.795 (95%CI=1.472; 2.188).

Figure 3. Association between nocturia and hypertension, according to severity of nocturia and age

Data are adjusted for Body Mass Index, alcohol consumption, coronary heart disease, arrhythmia, stroke, gastro-oesophageal reflux, diabetes (Overall test and type 1 versus none, type 2 versus none), hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia.

Three age strata were defined as follows: 18 to 53 years: n=7477; 54 to 63 years: n=7703; 64 to 77 years: n=7494



DISCUSSION

In a large national cohort of obstructive sleep apnea (OSA) patients, nocturia was associated with prevalent hypertension after adjustment for confounders. This association exhibited a dose-response relationship and was found for all age strata. Our study strongly supports nocturia as one of the specific mechanistic factors mediating the occurrence of hypertension in OSA patients.

Although nocturnal voiding is frequently attributed to urologic disorders, nocturia is among the main symptoms of sleep-disordered breathing [43]. In our French national registry, the frequency of nocturia was up to 54% among OSA patients with a mean of 1.21 ± 1.40 voids/night. A cross-sectional analysis of the Sleep Heart Health Study in a middle-aged to elderly community-based population has shown that nocturia is independently associated with sleep-disordered breathing and its severity [48]. Intermittent hypoxia, the landmark of OSA, sympathetic hyperactivity and variations in intra thoracic pressure posed against upper airway collapse underlie an increased secretion of natriuretic hormones and thereby favor nocturia [59-42]. In OSA patients, the bothersome symptoms of nocturia are associated with subjectively disturbed sleep, self-reported excessive daytime sleepiness and has also been also demonstrated to induce adverse objective alterations of sleep patterns as measured by polysomnography [48]. Apart from its impact on quality of life it was important to address whether nocturia has a specific impact on the occurrence of sleep apnea co-morbidities and in particular hypertension.

Several mechanisms have been proposed that could link the recurrent nocturnal cycles of hypoxia/reoxygenation and OSA-related hypertension. Sleep apnea promotes oxidative stress and low grade inflammation [27] which are the

initiators of a pathophysiological cascade leading to sympathetic overactivity. The high sympathetic vascular tone exhibited by OSA patient's results in elevated systemic resistance and, hence, elevated blood pressure. Healthy volunteers exposed to 2 weeks of intermittent hypoxia demonstrate an increased sympathetic tone and elevated ambulatory 24 hour blood pressure [6]. On the other hand, increased sympathetic outflow to the kidney stimulates renin release and leads to elevated circulating levels of angiotensin II and aldosterone showing that the renin-angiotensin system is involved in OSA-related hypertension and could be targeted to treat OSA-related hypertension [60]. Our study, clearly demonstrates that after adjustment for confounders nocturia also has an independent role in OSA-related hypertension. Thus, nocturia *per se* may represent an additional new specific mechanistic pathway for the occurrence of hypertension in OSA patients [61]. First, nocturia disturbs sleep and any deterioration in the quality or quantity of sleep is associated with an increase in nocturnal blood pressure which could contribute to the development of daytime hypertension. Shorter sleep duration and/or poor sleep quality are associated with prevalent or incident hypertension but age, gender, environmental exposure and ethnic variations are clear confounders [62]. In our study we have taken into account these confounders. OSA and nocturia, accompanying OSA in more than 50 of the patients, may have synergistic deleterious effects on both sleep duration/quality and blood pressure. In normal individuals, the BP profile is characterized by a 10% fall in mean systolic BP values during sleep compared to when awake, which is termed the normal "dipping pattern" of BP at night. The use of ambulatory BP monitoring (ABPM) has allowed to demonstrate that hypertension in OSA is primarily diastolic and nocturnal with a highly frequent non-dipping pattern [63-64]. Nocturia is associated with non-dipping BP at night and this appears to be

mediated by increased nocturnal activity [47]. There is growing evidence that the mean nocturnal BP level is a major predictor of cardiovascular morbidity and mortality irrespective of the 24-hour BP levels [65-66] and this may partly account for the relationship between nocturia and cardiovascular morbidity and mortality.

This study has several strengths, including a prospective design and a large, diverse sample of OSA patients followed by both physicians in private practice or in general and university hospitals in France. Thus we can anticipate widespread generalizability of the study results. However, the findings of this study should be considered in the light of a number of limitations. First, we did not control for the presence of some of the other causes of nocturia such as benign prostatic hypertrophy or excessive evening intake of fluid. However, our data accounted for other classical causes for nocturia such as cardiac failure, ageing, obesity, other sleep problems or excessive alcohol consumption. Second, our cross-sectional study design demonstrating the association between nocturia and OSA-related hypertension does not necessarily imply a cause-effect relationship. However the population studied is the largest one in the field and the analysis is strengthened by accounting for the confounding influence of other classical determinants of hypertension.

Conclusion and perspectives

Nocturia is a strong independent predictor of prevalent hypertension in OSA patients.

The association between nocturia and cardio-vascular diseases has been demonstrated as persisting even after adjustment for OSA [48]. Thus, the resolution

of nocturia after continuous positive airway pressure treatment [67] might be an important outcome to consider for predicting blood pressure response to this therapy and the risk of long term cardiovascular adverse events. In patients with recalcitrant nocturia causes other than OSA should be sought and treated.

CONCLUSIONS

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Marie DESTORS

Nycturie, un facteur prédictif indépendant d'une Hypertension Artérielle prévalente chez les patients souffrant d'un Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil : Une étude de cohorte prospective nationale.

Contexte : La nycturie est un symptôme fréquent dont la prévalence croît avec l'âge. Elle est associée dans la population générale à une augmentation de mortalité et d'incidence des co-morbidités cardio-vasculaires, en particulier l'hypertension artérielle (HTA). Elle est également indépendamment liée au syndrome d'apnée du sommeil.

Objectifs : L'objectif principal de l'étude était de déterminer si dans une population de patients souffrant d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), la nycturie était prédictive de l'existence d'une HTA prévalente après ajustement des facteurs confondants.

Méthodes : Les patients SAOS participant à la cohorte nationale de l'OSFP (Observatoire Sommeil de la Fédération Française de Pneumologie) ont été inclus dans l'analyse. Une analyse multivariée des données anthropométriques, des co-morbidités ainsi que les données relatives au SAS (dont la nycturie) a été réalisée afin de caractériser les variables associées à l'HTA prévalente.

Résultats : 22674 patients SAOS ont été inclus, dont 11332 patients hypertendus. La prévalence de l'HTA chez les patients SAOS est 1.3 fois plus élevée chez les patients présentant une nycturie, 61.45% des patients hypertendus ont une nycturie versus 46.52% des patients non hypertendus ($p < 0.001$). De plus, il existe une relation significative entre l'HTA et le degré de sévérité de la nycturie, indépendamment de l'âge : 1 miction nocturne versus 0 : OR=1.284 (IC95%=1.184;1.393), 2 mictions nocturnes versus 0 : OR=1.270 (IC95%=1.175;1.372), 3 mictions nocturnes versus 0 : OR=1.422 (IC95%=1.293;1.565) et 4 mictions nocturnes versus 0 : OR=1.575 (IC95%=1.394;1.781). Cette corrélation est encore plus marquée chez les patients âgés de plus de 64 ans (2 mictions nocturnes versus 0 : OR=1.416 (IC95%=1.241;1.616)). Par ailleurs, les autres facteurs associés à une HTA prévalente sont l'âge, un IMC élevé et les co-morbidités cardio-vasculaires (coronaropathie, arythmie, accident vasculaire cérébral, diabète et dyslipidémie).

Conclusions : La nycturie est donc prédictive d'une HTA prévalente chez les patients SAOS. Une HTA doit donc être particulièrement recherchée chez les patients SAS présentant une nycturie, notamment si celle-ci est sévère.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 13/1/2014

LE DOYEN
J.P. ROMANET



LE PRESIDENT DE LA THESE
Pr C. PISON

BIBLIOGRAPHIE

1. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384.
2. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006;28:596-602.
3. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206-1214.
4. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-2041.
5. 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.
6. Tami ier R, Pepin JL, Remy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, Levy P. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J* 2011;37:119-128.
7. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-1904.
8. Hedner J, Darpo B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995;8:222-229.

9. Gilmartin GS, Lynch M, Tamisier R, Weiss JW. Chronic intermittent hypoxia in humans during 28 nights results in blood pressure elevation and increased muscle sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:H925-931.
10. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, Lam WK. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2166-2171.
11. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Carlson J. Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2000;89:493-498.
12. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010;122:352-360.
13. Joyeux-Faure M, Stanke-Labesque F, Lefebvre B, Beguin P, Godin-Ribuot D, Ribuot C, Launois SH, Bessard G, Levy P. Chronic intermittent hypoxia increases infarction in the isolated rat heart. *J Appl Physiol* 2005;98:1691-1696.
14. Ramond A, Godin-Ribuot D, Ribuot C, Totoson P, Koritchneva I, Cachot S, Levy P, Joyeux-Faure M. Oxidative stress mediates cardiac infarction aggravation induced by intermittent hypoxia. *Fundam Clin Pharmacol* 2013;27:252-261.
15. Arnaud C, Poulain L, Levy P, Dematteis M. Inflammation contributes to the atherogenic role of intermittent hypoxia in apolipoprotein-E knock out mice. *Atherosclerosis* 2011;219:425-431.
16. Lam JC, Mak JC, Ip MS. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology* 2012;17:223-236.

17. Li J, Savransky V, Nanayakkara A, Smith PL, O'Donnell CP, Polotsky VY. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2007;102:557-563.
18. Drager L, Polotsky V. Lipid Metabolism: A New Frontier in Sleep Apnea Research. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011;184:288-290.
19. Borgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, Keskin F, Bartels NK, Buechner N, Huesing A, Rump LC, Mugge A. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006;27:121-127.
20. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Oukssel H, Urban T, Racineux JL. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22:156-160.
21. Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, Polotsky VY, O'Donnell CP. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:851-857.
22. Barcelo A, Barbe F, de la Pena M, Martinez P, Soriano JB, Pierola J, Agusti AG. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2008;63:946-950.
23. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, Levy P, Bouillot JL, Basdevant A, Bedossa P, Clement K, Pepin JL. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol* 2012;56:225-233.
24. Minville C, Hilleret M-N, Tamisier R, Aron-Wisnewsky J, Clement K, Trocme C, Borel J-C, Levy L, Zarski J-P, Pepin J-L. Nonalcoholic fatty liver disease, nocturnal hypoxia and endothelial function in sleep apnea patients. *In press. Chest* 2013.

25. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, Erbel R, Blankstein R, Feldman T, Al-Mallah MH, Santos RD, Budoff MJ, Nasir K. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 2013;230:258-267.
26. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, Pepin JL. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005;128:3407-3412.
27. Testelmans D, Tamisier R, Barone-Rochette G, Baguet JP, Roux-Lombard P, Pépin JL, Lévy P. Profile of circulating cytokines: impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events. *Cytokine* 2013;62:210-216.
28. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, Okada S, Ohta S, Naito H, Adachi M. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:625-630.
29. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Samet J, Shahar E. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1159-1164.
30. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000;55:736-740.
31. Baguet JP, Boutin I, Barone-Rochette G, Levy P, Tamisier R, Pierre H, Boggetto-Graham L, Pepin JL. Hypertension diagnosis in obstructive sleep apnea:

Self or 24-hour ambulatory blood pressure monitoring? *Int J Cardiol* 2013;167:2346-2347

32. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-1357.

33. 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.

34. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011;58:811-817.

35. Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H. Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:26-30.

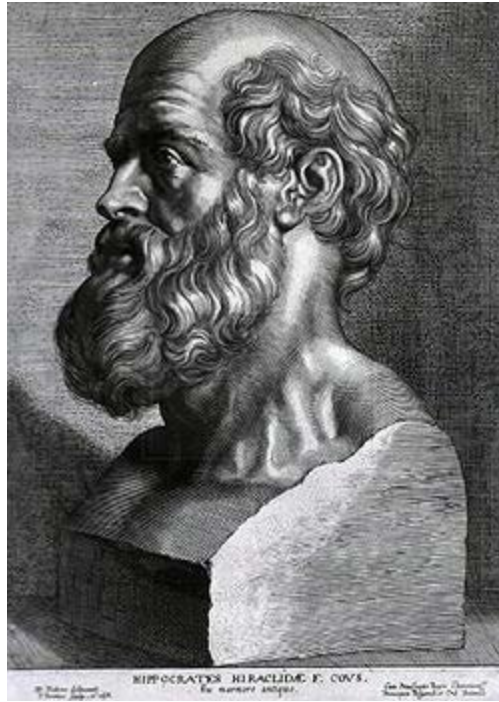
36. Schiza SE, Simantirakis E, Bouloukaki I, Mermigkis C, Kallergis EM, Chrysostomakis S, Arfanakis D, Tzanakis N, Vardas P, Siafakas NM. Sleep disordered breathing in patients with acute coronary syndromes. *J Clin Sleep Med* 2012;8:21-26.

37. Buchner S, Greimel T, Hetzenecker A, Luchner A, Hamer OW, Debl K, Poschenrieder F, Fellner C, Riegger GA, Pfeifer M, Arzt M. Natural course of sleep-disordered breathing after acute myocardial infarction. *Eur Respir J* 2012;40:1173-9.
38. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1447-1451.
39. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:269-277.
40. van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, Donovan J, Fonda D, Jackson S, Jennum P, Johnson T, Lose G, Mattiasson A, Robertson G, Weiss J; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 179-183.
41. Platz EA, Smit E, Curhan GC, Nyberg LM, Giovannucci E. Prevalence of and racial/ethnic variation in lower urinary tract symptoms and noncancer prostate surgery in U.S. men. *Urology* 2002; 59: 877-883.
42. Umlauf MG, Chasens ER. Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 403-411.
43. Oztura I, Kaynak D, Kaynak HC. Nocturia in sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2006; 7: 362-367.
44. Kupelian V, Fitzgerald MP, Kaplan SA, Norgaard JP, Chiu GR, Rosen RC. Association of nocturia and mortality: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Urol* 2011; 185: 571-577.

45. Lightner DJ, Krambeck AE, Jacobson DJ, McGree ME, Jacobsen SJ, Lieber MM, Roger VL, Girman CJ, St Sauver JL. Nocturia is associated with an increased risk of coronary heart disease and death. *BJU Int* 2012; 110: 848-853.
46. Yoshimura K, Terada N, Matsui Y, Terai A, Kinukawa N, Arai Y. Prevalence of and risk factors for nocturia: Analysis of a health screening program. *Int J Urol* 2004; 11: 282-287.
47. Agarwal R, Light RP, Bills JE, Hummel LA. Nocturia, nocturnal activity, and nondipping. *Hypertension* 2009; 54: 646-651.
48. Parthasarathy S, Fitzgerald M, Goodwin JL, Unruh M, Guerra S, Quan SF. Nocturia, sleep-disordered breathing, and cardiovascular morbidity in a community-based cohort. *PLoS One* 2012; 7: e30969.
49. Ohayon MM. Nocturnal awakenings and comorbid disorders in the American general population. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 48-54.
50. Coyne KS, Zhou Z, Bhattacharyya SK, Thompson CL, Dhawan R, Versi E. The prevalence of nocturia and its effect on health-related quality of life and sleep in a community sample in the USA. *BJU Int* 2003; 92: 948-954.
51. Asplund R. Nocturia in relation to sleep, somatic diseases and medical treatment in the elderly. *BJU Int* 2002; 90: 533-536.
52. Chartier-Kastler E, Leger D, Comet D, Haab F, Ohayon MM. Prostatic hyperplasia is highly associated with nocturia and excessive sleepiness: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2012;2.
53. Kupelian V, Wei JT, O'Leary MP, Norgaard JP, Rosen RC, McKinlay JB. Nocturia and quality of life: results from the Boston area community health survey. *Eur Urol* 2012; 61 :78-84.

54. Breyer BN, Shindel AW, Erickson BA, Blaschko SD, Steers WD, Rosen RC. The Association of Depression, Anxiety and Nocturia: A Systematic Review. *J Urol* 2013; 190: 953-957.
55. Asplund R. Hip fractures, nocturia, and nocturnal polyuria in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 43: 319-326.
56. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992; 15: 376-381.
57. Pichot P, Brun JP. [Brief self-evaluation questionnaire for depressive, asthenic and anxious dimensions]. *Ann Med Psychol (Paris)* 1984; 142: 862-865.
58. Pichot P, Lemperiere T. Factor analysis of a self-evaluation questionnaire for depressive symptoms. *Revue de Psychologie Appliquée* 1964; 15: 15-24.
59. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 677-685.
60. Pepin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Levy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 954-960.
61. Feldstein CA. Nocturia in arterial hypertension: a prevalent, underreported, and sometimes underestimated association. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7: 75-84.
62. Wang Q, Xi B, Liu M, Zhang Y, Fu M. Short sleep duration is associated with hypertension risk among adults: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res* 2012; 35: 1012-1018.
63. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, Ormezzano O, Mallion JM, Pépin JL. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005; 23: 521-527.

64. Baguet JP, Levy P, Barone-Rochette G, Tamisier R, Pierre H, Peeters M, Mallion JM, Pépin JL. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens* 2008; 26: 885-892.
65. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011; 57: 3-10.
66. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res* 2012; 35: 695-701.
67. Margel D, Shochat T, Getzler O, Livne PM, Pillar G. Continuous positive airway pressure reduces nocturia in patients with obstructive sleep apnea. *Urology* 2006; 67: 974-977.



SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

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

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

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

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

REMERCIEMENTS

A mes chefs et aux équipes de travail durant mon cursus,

Sébastien Couraud, pour m'avoir tout simplement donné le goût de la pneumologie en 3^{ème} année.

Professeur Denis Moro-Sibilot, Marie et Thomas, pour m'avoir guidé durant ces premiers pas délicats d'internes.

A Marie, plus particulièrement, une CCA au top, merci pour ton enseignement, ta rigueur et ta bonne humeur au travail.

Christel et toute l'équipe de l'ancien 4^{ème} A (Manu, Bernadette, Nathalie, Pascale, Audrey, Charlotte, Jordy ...) pour ce semestre si particulier mais très apprécié, entouré de greffés, de trach' et de machines en tout genre.

Docteur Bru et Gaillat, Mathilde Guillaume et Cécile Jansenn, pour m'avoir démystifié l'infectieux.

La grande équipe de Réa Med, Carole, Agnès, Rebecca, Maxime, Clémence, Claire, Jean-Charles, Perrine, Leila, et Prune, Simon, Seb, Mathilde, Charlotte, Camille, Johanna, les Caroles, Florence, Katia, David... pour leurs dynamismes et leurs confiances à toutes heures et à toute épreuve.

Abderrahmane pour son calme et sa philosophie, et toute l'équipe de l'ancien 4^{ème} B (Amandine, Karine, Stéphanie, Aurélie, Danielle, Carine...).

L'équipe des EFR, Natacha, Sandrine, Rita, Bernard Wuyam, les Mireilles, Corinne, Guillaume pour m'avoir fait découvrir, comprendre et aimer la physiologie et le sommeil.

Patricia et Lydia pour leurs calmes, leurs patiences et leurs précieuses aides en fibroscopie !

Toute l'équipe de HP2 qui m'a permis de réaliser un M2 dans de superbes conditions, la team des Marie J,B,P, Amina, Souad, Andry, Nathalie, Nadine, Dominique, Marielle, Marjorie.

A Sonia surtout, pour ton travail pour cette thèse.

Toute l'équipe du cabinet de pneumologie de Nouméa, Thierry, Marie, Fabien, Bertrand, Carole et Cathy pour mes premiers pas inoubliables dans le monde du libéral et dans l'hémisphère sud.

L'équipe de pneumologie de Chambéry, merci au Docteur Kelkel pour son expérience, Violaine pour la sophrologie, Julien pour les consultations en binôme, Philippe pour les pauses café dans son bureau, Serge pour son enseignement et Marie pour ses p'tits coucous !

A mes proches,

Je voudrais remercier tout particulièrement,

Maman, pour ton immense soutien au parfum d'acacias et de coquelicots durant ces longues études.

Papa, pour m'avoir déconseillé de suivre ta trace en médecine mais permis de la suivre en montagne.

6161 et Fanny, qui me montrent le chemin depuis mon plus jeune âge, chacun à leurs manières. Merci également pour votre permanence « traduction anglaise et SOS informatique » !

Camille et Hugues, des moitiés mais pas à moitié !

Le p'tit mothée, le plus beau !

Juju, Aurélie et les 3 lutins, pour tous ces jours de vacances à l'accent belge.

Papi Pierre, pour un cierge à Fourvière.

Mamie Marthe, cette thèse t'est dédiée, une revanche féminine sur la médecine.

A Sylvie et Alain, merci pour tous ces repas et soirées au coin du feu toujours aussi chaleureux.

Ma deuxième famille depuis plus de 10 ans, sans vous, cela n'aurait pas été la même tout simplement ! Pour toutes ces pistes de ski et de danse foulées, pour tous ces délires et fous rires, pour tous ces chemins traversés de Lyon à Mexico, d'Hanoi à Annecy, de Kyaukme à Tarare, pour toutes ces retrouvailles chaque fois aussi géniales que rien ne pourrait gâcher. Un lien incassable.

Margaux, Steph, Lélia, Anne-So, une amitié féminine sacrée.

Truss', Culuc (reviens !), Navarro, Lo, Xav', Jibril, Oliv', Billy, Charly, une sacrée amitié masculine.

et les nouvelles recrues Anne, Sophie, Marion, Mélanie !

Ma chacha, ma moitié de la fac, des exams, du Vietnam, ... mon seul regret de ne pas être restée sur Lyon. Sache que tu m'es très précieuse même si je ne te le dis pas assez.

Adrien et Dorothée, un couple d'ami fantastique comme on en rêve ;). Et surtout, à ma Do adorée, tellement contente que tu aies fait partie du convoi grenoblois, merci pour tous ces p'tits instants si Jacqueline !

Chachou, Alice et Nath' pour toutes ces années collèges-lycées et nos soirées souvenirs. A Chachou plus particulièrement, pour toutes ces « premières » d'ado !

La team de l'internat, pour ces soirées tisanes et Caliente, ces WE ski ou rando, les apéros imprévus, la colloc' Rue Vicat et surtout le lac de Larrey, FF pour toutes ces heures de bavardage assise au « 5 » ou au pied d'une 5B, ma p'tite Bouk', 1m50 de détermination dopé au Banga, Fab' pour ta présence à Annecy et toutes nos randos en duo, Mathilde, Louf' et bébé Lang, Sylvain depuis 17 ans, Mehdi et ses potins, Mylène.

Les vrais grenoblois, pour nous avoir tout appris à Grenoble, le Callag', les hors-pistes de Val Tho et des 7 Laux et les raids VTT! Eric, Paf, Yannou, Minor (pull-in ce soir ?), Pacault, Miki et leurs miss Alex, Charlotte, Maeliss et Marine.

Mes petits loulous chéris de pneumo, MV (et ses 2 BG), Cec', Julie, Johanna, Paulette, LM, les miss Elo/Léo, Juliano Pistolle, les p'tits que je ne connais pas encore assez Victor, Margaux et Mathilde. Pour ces WE Molly/Myrtilles, les apéros-pneumos, les fameux trajets de DES (va falloir trouver la route tout seul maintenant!) et bien sur nos potinages et « râlagés » sur le 4^e étage !

Les « vieux », Carré et Raph pour les p'tites bouffes à St Vincent, Dentan, Mathieu, Gauthier, Yvo.

Mes co-internes de semestres, Alban, Anne-Claire, Anaïs, Rachel, Paul, Johann, Pierre, et Hélène et Charles « les pharmas », et plus particulièrement la bonne équipe de réa med, Fanny, Dentan (encore elles !), Lautaret et Faurax!

Et encore plus particulièrement,

Marine, depuis 24 ans ?! Cela serait bien trop long à écrire et une seule phrase ne suffirait pas ! Une très belle promesse d'école maternelle qui ne s'arrêtera pas.

Philippe, ... mon calme, ... pour toutes ces émotions et moments uniques passés à tes côtés de -27 à +4000. Un dernier grand écart transatlantique avant des retrouvailles pleines de promesses.

RESUME

Nycturie, un facteur prédictif indépendant d'Hypertension Artérielle prévalente chez les patients souffrant d'un Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil : Une étude de cohorte prospective nationale.

Contexte : La nycturie, un symptôme fréquent dans le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est associée, dans la population générale, à une augmentation du risque d'hypertension artérielle (HTA) et de mortalité. Le rôle de la nycturie dans l'HTA dans le SAOS n'a pas été étudié.

Objectifs : L'objectif principal de l'étude était de déterminer si dans une population de patients souffrant d'un SAOS, la nycturie était prédictive de l'existence d'une HTA prévalente après ajustement des facteurs confondants.

Méthodes : Les patients SAOS participant à la cohorte nationale prospective de l'OSFP (Observatoire Sommeil de la Fédération Française de Pneumologie) ont été inclus. Une analyse multivariée des données anthropométriques, des co-morbidités ainsi que les données relatives au SAS (dont la nycturie) a été réalisée afin de caractériser les variables associées à une HTA prévalente.

Résultats : 22674 patients SAOS ont été inclus, dont 11332 patients hypertendus. La prévalence de l'HTA chez les patients SAOS est 1.3 fois plus élevée chez les patients présentant une nycturie, 61.45% des patients hypertendus ont une nycturie versus 46.52% des patients non hypertendus ($p < 0.001$). De plus, il existe une relation significative entre l'HTA et le degré de sévérité de la nycturie, indépendamment de l'âge : 1 miction nocturne versus 0 : OR=1.284 (IC95%=1.184;1.393), 2 mictions nocturnes versus 0 : OR=1.270 (IC95%=1.175;1.372), 3 mictions nocturnes versus 0 : OR=1.422 (IC95%=1.293;1.565) et 4 mictions nocturnes versus 0 : OR=1.575 (IC95%=1.394;1.781). Cette corrélation est encore plus marquée chez les patients âgés de plus de 64 ans. Par ailleurs, les autres facteurs associés à une HTA prévalente sont l'âge, un IMC élevé et les co-morbidités cardio-vasculaires (coronaropathie, arythmie, accident vasculaire cérébral, diabète et dyslipidémie).

Conclusions : La nycturie est donc prédictive d'une HTA prévalente chez les patients SAOS. Cette relation est retrouvée quelque soit l'âge, avec un profil « dose-réponse ». La résolution de la nycturie après traitement par Pression Positive Continue (PPC) pourrait être un résultat important à prendre en compte dans la réponse de l'HTA à la PPC et du risque d'évènements cardio-vasculaire à long terme.

Nocturia, an independent predictive factor of prevalent hypertension in Obstructive Sleep Apnea patients: A national prospective cohort study.

Importance: Nocturia, a common complaint in Obstructive Sleep Apnea (OSA) patients is linked, in the general population, to an increased risk of hypertension and mortality. The specific role of nocturia in OSA-related hypertension has not been studied.

Objective: To determine whether nocturia is an independent predictor for prevalent hypertension after adjustment for confounders in a national OSA registry.

Design, Settings and Participants: We analyzed data from a national prospective clinical cohort of obstructive sleep apnea patients participating in the French national prospective registry (Observatoire Sommeil de la Fédération de Pneumologie). Anthropometric data, medical history, co-morbidities, OSA severity and number of voids/night were included in multivariate analysis to determine the independent variables associated with prevalent hypertension.

Results: 22,674 OSA patients were included, 11,332 (49.98%) were hypertensive. The prevalence of hypertension among OSA patients was about 1.3 times higher in patients suffering from nocturia, with a prevalence of nocturia of 61.45% versus 46.52% in hypertensive and in non-hypertensive OSA patients respectively ($p < 0.001$). Moreover, there was a significant positive relationship between prevalent hypertension and the severity of nocturia: 1 void/night versus 0: OR=1.284 (95%CI=1.184; 1.393), 2 voids/night versus 0: OR=1.270 (CI95%=1.175; 1.372), 3 voids/night versus 0: OR=1.422 (95%CI=1.293; 1.565) and 4 voids/night versus 0: OR=1.575 (95%CI=1.394; 1.781). The strength of the association was enhanced for OSA patients over the age of 64 years. Moreover, prevalent hypertension was associated with being older, a higher BMI, cardio-vascular co-morbidities (coronary heart disease, arrhythmias, stroke, diabetes and dyslipidemia).

Conclusion and Relevance: Nocturia is a strong independent predictor of prevalent hypertension in OSA patients. This association exhibited a 'dose-response' relationship and was found for all age strata. The resolution of nocturia after continuous positive airway pressure (CPAP) treatment might be an important outcome to consider for the response of blood pressure to CPAP therapy and the risk of long term cardiovascular adverse events.