



HAL
open science

Influence des horaires d'éveil et de sommeil sur l'interprétation de la mesure ambulatoire de la pression artérielle : étude ancillaire de la cohorte STANISLAS

Florent Courcot

► **To cite this version:**

Florent Courcot. Influence des horaires d'éveil et de sommeil sur l'interprétation de la mesure ambulatoire de la pression artérielle : étude ancillaire de la cohorte STANISLAS. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01931976

HAL Id: hal-01931976

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931976>

Submitted on 23 Nov 2018

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 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 : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.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>

THÈSE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE
Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

**Influence des horaires d'éveil et de sommeil sur
l'interprétation de la mesure ambulatoire de la
pression artérielle**
Etude ancillaire de la cohorte STANISLAS

par

Florent COURCOT

le vendredi 10 février 2017

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur J-M BOIVIN	Président et Juge
M. le Professeur F. PAILLE	Juge
M. le Docteur N. GIRERD	Juge
M. le Docteur D. GONTHIER	Juge
Mme. le Docteur C. JACQUET	Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
 Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE
 Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN
 Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE
 Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU
 Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
 Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
 Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
 Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ
 Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET
 Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====
PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====
PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====
MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

AU PRESIDENT DU JURY ET DIRECTEUR DE THESE

**Monsieur le Professeur Jean-Marc Boivin,
Professeur des Universités de Médecine Générale**

Vous m'avez fait l'immense honneur de présider le jury de cette thèse.

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail et accompagné dans son élaboration.
La rigueur et la disponibilité dont vous avez fait preuve m'ont été d'une grande aide.

Je vous remercie également de la confiance que vous m'avez accordée au cours de mon internat et du savoir que vous m'avez transmis.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de ma plus grande gratitude et de mon plus profond respect.

A MES JUGES

**Monsieur le Professeur François Paille,
Professeur de Thérapeutique, Médecine d'Urgence, Addictologie**

Vous nous faites l'immense honneur de participer au jury de cette thèse.
Soyez assuré de notre plus grande reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Nicolas Girerd,
Maître de Conférences des Universités de Thérapeutique, Médecine d'Urgence,
Addictologie.**

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Damien Gonthier,
Chef de Clinique en Médecine Générale**

Vous me faites l'honneur de faire partie du jury de cette thèse et de juger mon travail.
Je vous remercie pour les conseils que vous avez su me donner dans l'élaboration
de ce travail.

Veuillez trouver en ces quelques mots le témoignage de ma gratitude.

**Madame le Docteur Caroline Jacquet,
Chef de Clinique en Infectiologie**

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère estime.

A TOUTE L'EQUIPE DU CIC--P INSERM DU CHU DE NANCY

Sans qui ce travail n'aurait jamais pu voir le jour.

Merci pour votre bonne humeur et votre accompagnement tout au long de ce travail.

A LAURETTE

Sans toi ce travail n'aurait pas été possible, merci pour ton soutien indéfectible.

Je te dédie cette thèse.

Je t'aime.

A MA FAMILLE

A mes parents qui ont toujours été là pour moi, qui ont supporté les bons et les mauvais côtés de ces longues études sans broncher. Je n'y serais jamais arrivé sans vous. Je vous aime.

A mon frère, sa femme Mayu et ma sœur, qui seront bien aimables de ne pas diffuser de dossier sur moi à cette soirée !!! Mon frère qui a enfin su trouver une stabilité vestimentaire chez Kooples et une coiffure n'abritant pas tous les pathogènes du Monde. Ma sœur qui n'a pas pu se libérer de son travail, encore désolé que ça soit si mal tombé. En espérant que tu me coaches ma prochaine plongée. A Mayu, merci d'avoir su rendre mon frère heureux et de l'accompagner dans sa passion.

A Michel et Brigitte : qui m'ont inspiré cette voie.

A Jean-Louis et Hugnette : mes parents suppléants.

A MA BELLE FAMILLE

Merci Odile, Félicien, Sarah, David et Thomas de me faire la gentillesse d'assister à ma présentation.

A MES AMIS

De Paris

A Brivael et Amandine, les globes trotters : on a encore du chemin pour vous rattraper. Merci Nam pour avoir rencontré et dragué Briv ; Briv pour avoir pecho Nam. Je vous kiff putain. Briv on a gagné nos premiers bons points ensemble, on s'est retrouvé sur les strapontins de la fac (ceux qui ne supportent pas le poids de Derman). Moi ce que je retiens c'est ta connaissance de St Lo et ton maniement du mauser, qu'il faut attendre la lumière verte avant de prendre le télési nautique et je te laisse imaginer que toutes formes de vie disparaissent instantanément et que chaque molécule de ton corps explose à la vitesse de la lumière et ça c'est mal... Nam je me pencherais juste sur ta résistance au Passoa ou comment se volatiliser d'une piste de danse a Barca !!!

A Fab et sa nouvelle famille : le seul à se faire maudire sa voiture après l'avoir lavée au Citrus®. Le mec qui en moins d'une vie a déjà tout fait : médecin, bijoutier, mécanicien, statisticien, comptable, pigeon/chauffeur, marathonien nocturne entremetteur/gigolo (ou les Plancoët), prof, mathématicien, vendeur de mcdo... et qui choisit de finir DG BNP Paribas. Bien content que tu aies une trace à vie de moi dans ta main. A Louise qui nous a mis un gros râteau après avoir fait 800km...on se vengera...quelqu'un est venu te chercher à la gare en fait ? Merci pour ces très nombreux kilomètres en voiture en ta compagnie, en espérant toujours que tu te fasses muter en Lorraine !!!

A Laetitia et Florent, mes buddies : merci de m'avoir permis de faire le tour du monde avec vous, et d'avoir toujours été là pour moi. Flo pour tes terreurs nocturnes (AAAAAhaaaaAhAAAAhaaaa), ton gout de l'aventure, ton sens de l'odorat, ta vérification quotidienne des odeurs de slip et tes prodromes de blagues pourries. Leati pour toutes tes coquetteries, ton côté mec qui permet à votre couple de gagner en virilité et ton don pour dégoter des rottis banana. On repart quand vous voulez !!!

JS la star d'itele (tu as gagné ton procès ?). Le seul journaliste international à ne pas avoir eu son bac de français et à ne pas connaître ses capitales ;-) mais le plus beau gosse des viet (Asian style mais on t'a connu avec la coupe au bol et au moment de ta croissance tardive pour tes 20 ans). Maintenant on veut tous te voir prendre la place de Nelson Monfort !!!!!!!

A Coraline et Hubert, les plus smarts et les premiers du « groupe » à se marier en mettant la barre très très haut. Hubert avoir vomi dans ton avion fut un honneur, j'aimerais bien refaire ça dans un de tes vols Air France® et dans l'A3. Coco et son mystère de l'oreille à ne pas toucher, j'y arriverai un jour.... Merci de nous communiquer ta joie de vivre et ton rire haut en couleur.

Ronak et Chloé : Ronak pour tes imitations de génie en tout genre et pour avoir permis à Vladimir de se rapprocher de nous. Chloé l'astronaute du groupe, toujours un pied sur la lune ☺ ... à ton tour après ça !!

Elo et benoit : encore bravo Elodie pour ta promotion, je te le redis encore une fois histoire que ça ne se reproduise pas, on vérifie si on a son passeport avant de partir pas quand on est devant le contrôle aux frontières, là c'est trop tard. Merci à Benoit de penser à prendre le passeport d'Elo depuis cet incident.

Hélène et Olivier pour avoir fait le plus beau des bébés ☺

Anais et maxime : les disparus du 95, ceux qui m'ont fait rechercher le code postal de Luzarches pour savoir si c'était en Picardie ou en région civilisée. Plein de bonheur pour votre nouvelle vie. (Je sais ça date mais on ne s'est pas revu depuis...)

A Adrien et Elodie : Adrien, le beutard ou canard de facebook, trois ans de souffrance partagée 3 fois par semaine jusqu'à 23h00. Co externe émérite à de nombreuses reprises, le radiologue le moins dispo du monde. On se refait un ski quand tu veux !!! Fait gaffe à ne pas marcher sur des lunettes dans une gare ça porte malheur !!!

A Nico, futur co-témoin, on savait déjà que tu étais le roi de la vanne, que ton humour survolait les montagnes, maintenant on sait que ta motivation de voir Nancy va au-delà. Au-delà même de tes qualités de physionomiste (draguer deux fois la même fille maquée c'est très très fort...)

A Sergio qui pense encore que CR7 n'est pas une pédale chouineuse !

Merci à tous d'avoir fait le déplacement, cela me touche énormément !!!

De Nancy

A Marie, Mehdi et Aboubou : merci de m'avoir prêté votre chez vous et fait découvrir le plaisir de manger un camembert à 12000km d'ici après 48h de voyage. A Mehdi pour son côté déglingot (t'inquiète ce qui s'est passé au ski reste au ski, ptit chat laaaaaa). Merci à vous deux pour votre soutien dans les moments difficiles.

A Chloé, Pilou et Iulka : Pilou la nouvelle virilité et le coach sportif, merci de me supporter quand je n'arrive pas à grimper du 5b. Faut qu'on se fasse du kite !!! Hâte de voir votre beau bébé et son mini baudrier, plein de bonheur pour votre futur mariage !!!

Aux coloc de sainte Catherine rentrés trop tôt : Jellila, Aude, Cedric et Guillaume. Barbara moi ce que je ne comprends pas c'est pourquoi ? Pourquoi tu fonces dans les murs ? La suture parfaite c'est 56,34€, j'attends toujours. On a découvert trop tard notre penchant commun pour courir après la baballe. Avec toi le Zob prend tout son sens et on te remercie tous de mettre des caleçons sous tes pantalons. A Jellila, la plus pétillante (c'est le mot le moins vulgaire pour décrire cette fameuse vidéo...), merci pour ton talent d'organisatrice de brunchs et soirées en tout genre et pour ce

nouvel an « maillot de bain » qui restera dans les annales. Cedric, on a découvert trop tard qu'on était jumeaux de descente et notre gout commun pour le 9^e art. Il reste encore plein d'escape game à finir. A Aude qui nous a permis, à Laurette et moi, d'être ensemble : Merci !

A Eve et Baptiste : Eve pour son made in Cosker très original et toujours réussi. Baptiste pour sa connaissance en tout ce qui est bon, maintenant il faut que tu racontes des histoires où on a commencé par se mettre « bien » et pas l'inverse !!! Merci d'ajouter votre de touche de folie, paradoxale pour des psys.

A Caro notre nouvelle voisine et juge : en espérant que ta première de l'autre côté du bureau est été satisfaisante. Je vais attendre avec impatience ta thèse de science de PU !!! Merci de t'être portée volontaire dans un sujet qui est très éloigné de ta spécialité et d'avoir repris le flambeau des brunchs. Est-ce qu'on parle de ton problème avec les ingrédients de la chantilly ?

A Catoch parce que des fois on t'oublie !!! Avec toi jamais de fashion faux pas

Aux radiologues qui m'ont permis d'avoir mon DIU : Christophe, Gauthier, Omar et Clemence

A Rémi : le seul radiologue qui travaille encore à 20h00 pour me faire des scanners en urgence pendant tous mes stages nancéiens.

A Clemence et Ben : les collègues de pot de thèse.

A Clemence et Macaire : on vous attend pour aller grimper.

A Rithy, pour qui le séjour à Nancy a été la plus grosse torture de sa vie... courage !!!

A Ludo, pour ton apprentissage du kart.

A Xavier et Angélique sans qui j'aurais déjà depuis longtemps amputé ma jambe.

A tous ceux que j'ai oublié...

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	18
EPIDEMIOLOGIE.....	19
COÛT.....	20
RECOMMANDATIONS.....	20
SOINS PRIMAIRES.....	21
ARTICLE.....	22
INTRODUCTION.....	23
METHODOLOGIE.....	24
Population de l'étude.....	24
Définition jour et nuit.....	27
Mesure clinique de la pression artérielle (PA).....	27
Mesure ambulatoire de la pression artérielle et critères de validité.....	27
Définition du statut <i>dipper</i> et du risque associé.....	28
Méthodologie statistique.....	28
RESULTATS.....	30
Caractéristiques de la population.....	30
Horaire de coucher et lever.....	31
Variation de classification et corrélation.....	34
DISCUSSION.....	37
CONCLUSION.....	40
CONCLUSION.....	42
BIBLIOGRAPHIE.....	45

LISTE DES ABREVIATIONS

HTA : hypertension artérielle

OMS : organisation mondiale de la santé

MONICA: MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease

MONA LISA : MOnitoring NAtional du rISque Artérie

PA : pression artérielle

MAPA : mesure ambulatoire de la pression artérielle

AMT : automesure tensionnelle

ECOGEN : Éléments de la COnsultation en médecine GENérale

SHEAF: Self-Measurement of Blood. Pressure at Home in the Elderly : Assessment and Follow-up

AVC : accident vasculaire cérébrale

STANISLAS : Suivi Temporaire Annuel Non Invasif de la Santé des Lorrains Assurés Sociaux

CIC : centre d'investigation clinique

CRP : C Reactive Protein (Protéine C Réactive)

HF : heure du formulaire

HS : heure standard

PAS : pression artérielle systolique

PAD : pression artérielle diastolique

INTRODUCTION

EPIDEMIOLOGIE

L'hypertension artérielle (HTA) est un problème de santé publique. L'institut de veille sanitaire recensait en France plus de douze millions d'hypertendus traités en 2014, avec une prévalence de 19%, prévalence plus importante dans le nord de la France et chez les hommes (19,7% contre 18,4%) (1). Selon The Lancet, le monde comptait 26,4% d'adultes souffrant d'HTA en 2005 soit 972 millions de personnes ; ce chiffre s'élèverait à plus d'un milliard actuellement et l'HTA serait responsable de 9 à 10 millions de décès par an dans le monde selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) (2). L'HTA reste la première maladie chronique au monde. Considérant, dans une population vieillissante, que près de deux tiers des sujets de plus de 60 ans sont hypertendus, l'HTA va constituer un problème majeur de santé publique dans les années à venir. Environ un million de nouveaux patients sont traités pour une HTA en France chaque année.

Faisant suite à l'enquête MONICA, l'étude MONA LISA, réalisée en France de 2005 à 2007, incluait 4 800 sujets de 35 à 74 ans répartis en groupes égaux d'âge et de sexe (3). Parmi ces 4800 sujets, 45% d'hommes et 30% de femmes étaient hypertendus. Au cours de l'enquête MONICA, en 1995, les chiffres étaient légèrement supérieurs avec 48% d'hommes et 38% de femmes hypertendus dans la population étudiée. La proportion de sujets traités n'a que très peu changé de 1995 à 2005. En revanche, le contrôle de l'hypertension s'est amélioré, passant de 18% à 26% d'hommes contrôlés et de 30% à 44% de femmes traitées efficacement.

En 2007, l'étude nationale nutrition santé (4) a permis d'estimer à 31 % la prévalence de l'HTA chez les sujets âgés de 18 à 74 ans résidant en France métropolitaine. Seulement la moitié des adultes ayant présenté une pression artérielle (PA) élevée au cours de cette étude était au courant de leur HTA. Parmi les hypertendus traités, seule la moitié présentait une HTA contrôlée.

De nouveaux résultats sont attendus en 2017 avec l'étude Esteban (5) menée auprès d'adultes de 18 à 74 ans et d'enfants de 6 à 17 ans. Elle portera sur plusieurs aspects de la santé : l'exposition à certaines substances environnementales, l'alimentation, l'activité physique et certaines maladies chroniques ou facteurs de risque (diabète, allergies, maladies respiratoires, hypertension artérielle,

hypercholestérolémie...) dans le but d'orienter les actions de prévention et de santé publique.

COÛT

Selon l'institut de recherche et documentation en économie de la santé, l'HTA représenterait 2,6 milliards d'euros par an en France, rien que pour les médicaments. Le coût total de prise en charge des maladies cardiovasculaires en France s'élèverait quant à lui à 11,8 milliards d'euros (6). Le coût de prévention de l'HTA étant nettement moins élevé que celui de ses complications, l'HAS en a fait une priorité.

RECOMMANDATIONS

En 2016, la haute autorité de santé recommande pour la prise en charge initiale de l'HTA : la mesure avec un appareil électronique et validé, un minimum de deux mesures avec un brassard adapté et de mesurer aux deux bras chez un patient allongé, au repos depuis 3 à 5 minutes (7).

Une confirmation du diagnostic doit être réalisée en dehors du cabinet, soit par automesure tensionnelle (AMT), soit par mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), avant toute initiation d'un traitement antihypertenseur. Toutefois, la MAPA apporte plus d'information que l'AMT dont l'utilisation devrait être réservée en priorité aux MAPA de réalisation difficile. Néanmoins le coût d'achat d'un Holter tensionnel peut aller de 300 à 3000 euros pour les plus performants. La caisse primaire d'assurance maladie ne rembourse plus l'acte EQQP008 (enregistrement ambulatoire discontinu de la pression intraartérielle par méthode non effractive pendant au moins 24 heures (MAPA)) ce qui ne va pas vers une valorisation de l'utilisation de cet instrument. Très peu de médecins généralistes sont de nos jours équipés de Holter.

SOINS PRIMAIRES

L'HTA représente en moyenne quinze à vingt nouveaux patients par an pour un médecin généraliste. Selon l'étude Ecogen, c'est aussi le premier motif de recours aux soins primaires. 17% des actes et 92% des prises en charge de l'HTA commencent par une consultation chez le médecin généraliste. La tension est prise presque systématiquement par les médecins généralistes lors des examens cliniques de routine. Néanmoins, il n'y a pas de données quant au nombre de prescriptions de MAPA par les médecins généralistes dans le cadre du suivi des patients hypertendus traités ou des diagnostics de novo. Or l'étude SHEAF apporte un élément nouveau : 9 % des sujets ont une hypertension masquée, c'est-à-dire faussement en dessous des valeurs seuils lors de la consultation, et donc dépistable uniquement lors de la MAPA ou l'automesure. Une augmentation de PA systolique de 10 mmHg en automesure augmente le risque d'événement cardiovasculaire de 17%, lorsque la PA diastolique augmente de 5 mmHg, le risque augmente de 12% (8).

L'HTA est le plus souvent asymptomatique et son dépistage systématique chez tous les patients se présentant en consultation reste le premier outil de dépistage.

La MAPA présente l'intérêt de renseigner sur la PA nocturne, beaucoup mieux corrélée au pronostic que la PA diurne elle-même mieux corrélée au pronostic que l'automesure. La PA clinique prise au cabinet est la moins corrélée au pronostic. La MAPA permet de détecter également la poussée tensionnelle matinale d'HTA. Elle présente également l'intérêt de mettre en évidence le phénomène d'hypertension non *dipper* c'est-à-dire sans baisse de la PA durant la nuit, facteur de mauvais pronostic.

ARTICLE

INTRODUCTION

Au cours d'un cycle circadien, la PA présente des variations physiologiques enregistrées par la (MAPA) (9,10). Classiquement la PA chute entre 10% et 20% durant la phase de sommeil ; la PA diurne est donc supérieure à la PA nocturne (11,12). Ce phénomène est retrouvé chez les patients dits *dippers* (13–17). Les patients non *dippers*, qui ont une chute de la PA nocturne inférieure à 10%, sont soumis à un risque plus élevé d'évènements cardiovasculaires. Il importe donc au médecin généraliste de pouvoir les identifier.

Le phénomène non *dipper* a été cité pour la première fois en 1988, posant l'hypothèse que les patient hypertendus non *dippers* présentent plus de risques d'accident vasculaire cérébral (AVC) que les patients *dippers* (18). Cependant, on sait actuellement que la manifestation non *dipper* est indépendante des autres facteurs de risques cardiovasculaires tels que l'hypertension artérielle (HTA) ou la PA nocturne. Ainsi, les patients normotendus peuvent également être non *dippers* et présenter un risque plus élevé d'hypertrophie cardiaque et d'évènements cardiovasculaires (17,19–21). Le statut non *dipper* touche également les patients jeunes et est plus fréquent chez les populations noires (22).

Une méta analyse de 2016 regroupant 17312 hypertendus de 3 continents a montré un Hazard Ratio de 1,40 (1,20-1,63) chez les patients non *dippers* pour tous les évènements cardiovasculaires confondus (23). Aucune étude ne permet actuellement de calculer la prévalence des patients non *dippers* dans la population générale en raison d'échantillons souvent insuffisants et de différences méthodologiques limitant les comparaisons.

Il existe en effet plusieurs méthodes pour définir les intervalles jour et nuit. La méthode dite horaires fixes large ou étroite (les plages horaires d'endormissement et d'éveil des patients ne sont pas analysées), la méthode de rapport des activités sur formulaire et la méthode actigraphique (bracelet électronique enregistrant les activités) (24,25). Des différences de classification dans les groupes *dippers* ou non *dippers* peuvent apparaître en fonction de la définition des heures du jour et de la nuit utilisée (26–28).

A ce jour, il n'existe que des recommandations pour les protocoles de mesure mais aucuns ne font référence par manque de preuves scientifiques (11,29).

Cette étude a pour but d'analyser les différences de prévalence des patients non *dippers* obtenues selon la méthode utilisée (horaires fixes versus rapport des activités). Plus particulièrement, elle cherche à montrer qu'une définition plus précise des intervalles jour/nuit, obtenue par le rapport des activités, augmente la spécificité de la MAPA dans la classification des patients non *dippers*.

METHODOLOGIE

Population de l'étude

La population de notre étude a été sélectionnée à partir de la Cohorte STANISLAS, cohorte longitudinale monocentrique. Elle est composée de 1006 familles soit 4295 sujets de la région de Nancy, en France, recrutés entre 1993 et 1995 au centre de médecine préventive, à Vandoeuvre les Nancy, à l'occasion d'un examen quinquennal de santé, sous l'égide de la caisse nationale d'assurance maladie. Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy, l'Université de Nancy, et l'INSERM en sont actuellement les promoteurs. Cette cohorte a été créée avec l'objectif principal d'étudier les interactions gène-gène et gène-environnement dans le domaine des maladies cardiovasculaires, en s'appuyant sur l'étude de la variabilité interindividuelle. Les familles, composées de deux parents et d'au moins deux enfants biologiques, ont été jugées saines, exemptes de maladie aigue et/ou chronique déclarée à l'inclusion, afin d'évaluer l'effet de la génétique sur la variabilité des phénotypes intermédiaires étudiés dans des conditions physiologiques.

A ce jour, les membres de la cohorte STANISLAS ont participé à quatre visites :

- la première, V1, entre 1993 et 1995,
- la seconde, V2, entre 1998 et 2000,
- la troisième, V3, entre 2003 et 2005.
- entre 2011 et 2016, 1705 individus de la cohorte initiale ont bénéficié de la quatrième visite, V4, qui s'est déroulée au centre d'investigation clinique (CIC-P-Inserm) du centre hospitalier universitaire de Nancy.

Tous les volontaires ayant participé à cette quatrième visite de suivi ont bénéficié des examens suivants : auto-questionnaire de santé, examen clinique, mesure de la PA et MAPA, électrocardiogramme, mesure de l'index de pression systolique, bilan biologique (notamment glycémie à jeun, bilan lipidique, clairance de la créatinine, CRP), echotracking carotidien avec mesure de l'épaisseur intima-media et recherche de plaques d'athérome carotidien, mesure de la vitesse d'onde de pouls, échographie cardiaque, échographie aortique abdominale.

Ainsi, parmi les 1705 personnes de la cohorte STANISLAS ayant bénéficié d'une MAPA au cours de V4 nous avons inclus dans notre étude les sujets volontaires, âgés d'au moins 18 ans, assurés social et ayant signé un consentement éclairé. Ont été exclus les sujets incapables de comprendre le consentement éclairé, sous protection juridique, n'ayant pas respecté les critères de validité des MAPA ou n'ayant pas renseigné les horaires de coucher et de lever.

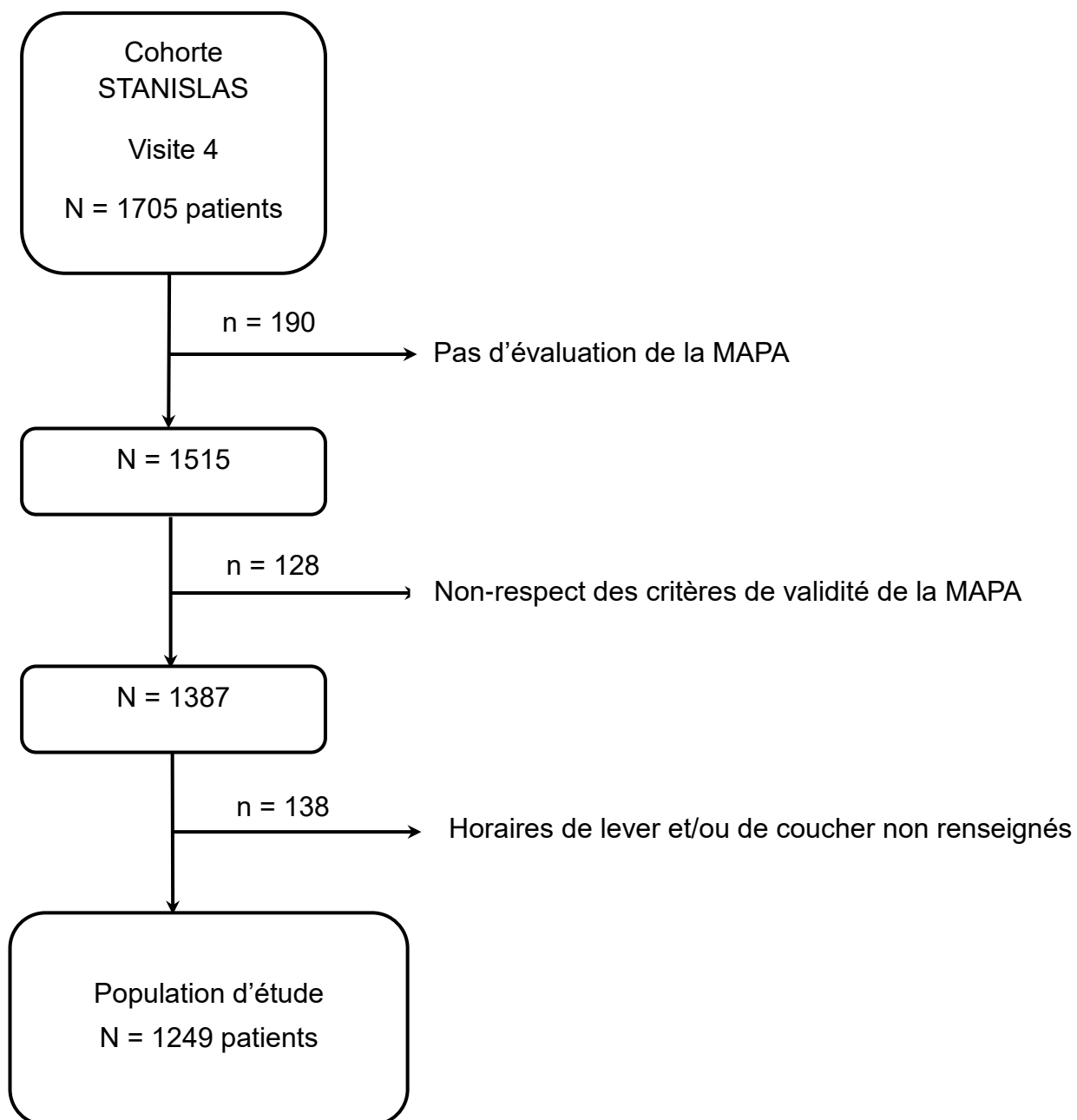


Figure 1 : FLOW CHART

Définition jour et nuit

Deux méthodes différentes ont été comparées :

- L'utilisation d'heures standards (HS) étendues de coucher et de lever, respectivement 22h et 07h.
- L'utilisation des heures du formulaire (HF) de rapport d'activités où les patients ont noté l'heure de début et de fin de l'enregistrement, l'heure du lever et du coucher, les horaires des trois repas, la qualité du sommeil, l'heure de prise des médicaments du matin et les activités de la journée. Les intervalles entre les heures de lever et de coucher ont été utilisés pour la définition du jour et de la nuit. Ce formulaire a été restitué en même temps que le Holter tensionnel.

Mesure clinique de la pression artérielle

La mesure de la PA casuelle a été réalisée par les infirmières entraînées du CIC, sur le bras dominant, en position allongée après un repos de 5 minutes, avec un brassard adapté. La valeur retenue était la moyenne des trois systoles et diastoles prises à 3 minutes d'intervalle.

Mesure ambulatoire de la pression artérielle et critères de validité

Nous avons utilisé des spacelabs 90207-31, pour la réalisation des MAPA, avec brassard adapté à la taille du bras. L'appareil a été posé pendant une durée de 25 heures, la première heure n'étant pas analysée. Un minimum de 70% de mesure totale a été nécessaire à la bonne réalisation de l'examen avec un minimum de 20 mesures le jour et 7 mesures la nuit. La journée, une prise de tension a été effectuée toutes les 15 minutes avec un minimum requis de deux prises par heure et la nuit toutes les 20 minutes avec un minimum requis d'une prise par heure. Il a été demandé aux patients de ne pas faire de sieste.

L'hypertension des 24 heures a été définie par une pression artérielle systolique (PAS) moyenne des 24 heures > 130 mm Hg ou diastolique (PAD) moyenne des 24 heures > 80 mm Hg.

L'HTA diurne a été définie par une PA diurne moyenne > 135 mm Hg en systole et > 85 mm Hg en diastole.

L'HTA nocturne a été définie par une PA nocturne moyenne systolique > 120 ou diastolique > 70 mm Hg.

Définition du statut *dipper* et du risque associé

Les sujets ont été classés en quatre groupes (ratio = PA nocturne/diurne) :

- *Dipper* : diminution de la PA nocturne systolique et diastolique $> 10\%$ et $\leq 20\%$ de la valeur diurne (groupe normal) ($0,8 \leq \text{ratio} < 0,9$)
- Non *dipper* : diminution de la PA nocturne systolique et/ou diastolique $> 0\%$ et $\leq 10\%$ de la valeur diurne (groupe associé à une augmentation des facteurs de risque) ($0,9 \leq \text{ratio} < 1$)
- Reverse *dipper* : pas de réduction ou augmentation de la PA nocturne systolique et/ou diastolique (groupe associé à une augmentation des facteurs de risque) ($0 \leq \text{ratio} < 0,8$)
- Extrême *dipper* : diminution de la PA nocturne systolique et/ou diastolique $> 20\%$ de la valeur diurne (possible association avec des facteurs de risque) ($\text{ratio} < 0,8$)

Méthodologie statistique

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R. Le seuil de signification bilatéral a été fixé à $p < 0,05$.

Les caractéristiques de la population d'étude ont été décrites en moyenne plus ou moins écart-type et médiane (1^{er} et 3^e quartiles) pour les variables continues et en effectif et pourcentage pour les variables catégorielles.

Les deux méthodes d'utilisation de la MAPA, HS et HF, ont été comparées à l'aide de tests pour données appariées : le test des rangs signés de Wilcoxon pour les variables continues et le test du khi-2 de McNemar pour les variables catégorielles.

La concordance entre la classification des *dippers* par la méthode des horaires fixes et par la méthode des horaires de lever et de coucher a été analysée à l'aide du coefficient kappa de Cohen. Ce coefficient a été interprété de la façon suivante :

- < 0 : désaccord
- $0,0 - 0,20$: accord très faible,
- $0,21 - 0,40$: accord faible,
- $0,41 - 0,60$: accord modéré,
- $0,61 - 0,80$: accord fort,
- $0,81 - 1,00$: accord presque parfait.

La concordance entre les deux méthodes a également été évaluée au moyen du coefficient de corrélation linéaire de Pearson (représentation graphique du nuage de points et droite de régression) et du graphique de Bland-Altman.

RESULTATS

Caractéristiques de la population

Tableau 1 : Description de la population d'étude (N=1249)

	Moyenne \pm ET / N (%)
Données démographiques	
Age (en années)	49.7 \pm 13.9
Sexe	
Homme	607 (48.6 %)
Femme	642 (51.4 %)
Indice de Masse Corporelle (kg/m ²)	25.8 \pm 4.6
IMC < 25 kg/m ²	611 (49.0 %)
Antécédents personnels	
Tabagisme	
Fumeur	252 (20.2 %)
Ancien fumeur	410 (32.9 %)
Non-fumeur	583 (46.8 %)
Antécédent d'HTA	264 (21.7 %)
Traitement antihypertenseur	268 (21.5 %)
Diabète	55 (4.4 %)
Dyslipidémie	304 (24.4 %)
Syndrome coronaire aigu	11 (0.9 %)
Accident Vasculaire Cérébral	13 (1.0 %)
Antécédents familiaux	
Syndrome coronaire aigu	
Non	1004 (80.6 %)
Oui	204 (16.4 %)
Ne sait pas	38 (3.0 %)
Accident Vasculaire Cérébral	
Non	991 (79.5 %)
Oui	216 (17.3 %)
Ne sait pas	40 (3.2 %)

Q1 : 1^{er} quartile ; Q3 : 3^{ème} quartile.

Sur les 4295 patients de la cohorte, 1705 (39,7%) ont réalisé la quatrième visite. Parmi ces derniers, 1249 (29,1%) ont bénéficié d'une MAPA respectant les critères de validité et ont donné leurs horaires de lever et coucher.

48,6% étaient des hommes et la moyenne d'âge était de 49,7 ans \pm 13,9.

Horaire de coucher et lever

Tableau 2 : Horaires et tension artérielle pour chaque MAPA réalisée (N=1249)

	Moyenne ± ET / N (%)
Sommeil et horaires	
Horaire de coucher	23h12 ± 1h22
Horaire de lever	7h54 ± 1h21
Temps de sommeil	8h42 ± 1h26
Qualité du sommeil	
Mauvais	238 (20.2 %)
Moyen	669 (56.6 %)
Bon	274 (23.2 %)
Tensions artérielles	
PAS en consultation (mmHg)	125.5 ± 17.3
PAD en consultation (mmHg)	72.4 ± 9.8
PA MAPA 24h systolique (mmHg)	120.1 ± 9.8
PA MAPA 24h diastolique (mmHg)	74.2 ± 7.1

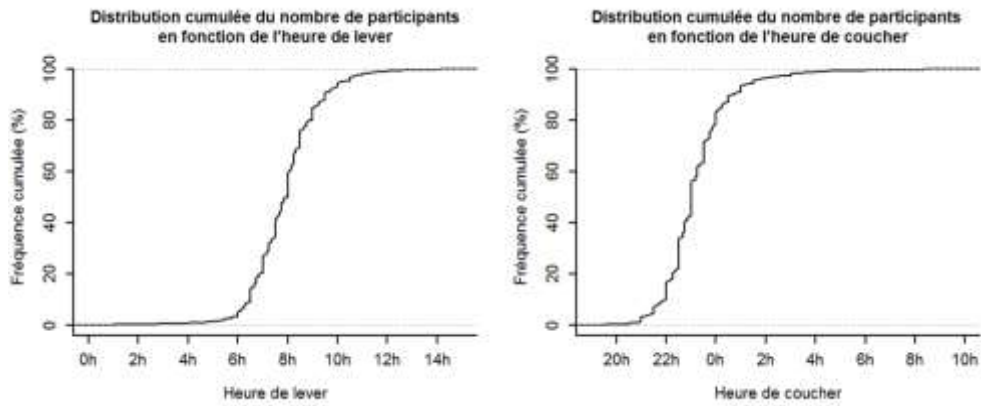
Q1 : 1^{er} quartile ; Q3 : 3^{ème} quartile.

Le tableau 2 représente les données des formulaires ainsi que les PA moyenne en consultation et en MAPA.

312 patients (25,0 %) ont présenté une HTA diurne et/ou une HTA nocturne et/ou une HTA sur 24H durant la MAPA.

Une HTA a été révélée durant la première prise de pression artérielle chez 231 patients (18,5%)

Graphique 1 : Distribution cumulée du nombre de patients levés et couchés en fonction des heures de lever et de coucher



Le cumule de patients couchers puis levés est représenté dans le graphique 1. 87 (7,0%) patients se sont couchés avant 22h00 et quatre-vingt-six (6,9%) se sont levés avant 7h00.

Tableau 3 : Comparaison de la méthode des horaires fixes et de la méthode des horaires de lever et coucher

	Méthode des horaires fixes		Méthode des horaires de lever et coucher		p-value
	Moyenne ± écart-type / N (%)	Médiane (Q1-Q3)	Moyenne ± écart-type / N (%)	Médiane (Q1-Q3)	
PA diurne systolique (mmHg)	124.6 ± 10.5	123.6 (117.2 - 131.1)	125.5 ± 10.4	124.4 (118.1 - 132.2)	<0.0001
PA diurne diastolique (mmHg)	78.3 ± 7.5	77.7 (73.2 - 83.2)	79.1 ± 7.5	78.7 (73.9 - 83.7)	<0.0001
HTA diurne	297 (23.8 %)		341 (27.3 %)		<0.0001
PA nocturne systolique (mmHg)	111.6 ± 10.3	110.6 (104.3 - 117.9)	109.5 ± 10.1	108.4 (102.3 - 115.4)	<0.0001
PA nocturne diastolique (mmHg)	66.2 ± 7.5	65.5 (60.9 - 71.1)	64.4 ± 7.3	63.5 (59.2 - 68.8)	<0.0001
HTA nocturne	426 (34.1 %)		318 (25.5 %)		<0.0001
Variation relative de PA systolique nocturne - diurne (mmHg)	-10.3 ± 5.3	-10.3 (-13.9 - -7.0)	-12.6 ± 5.3	-12.7 (-16.0 - -9.3)	<0.0001
Variation relative de PA diastolique nocturne-diurne (mmHg)	-15.4 ± 6.5	-15.6 (-19.9 - -11.3)	-18.5 ± 6.4	-18.6 (-22.7 - -14.4)	<0.0001
HTA MAPA	494 (39.6 %)		446 (35.7 %)		<0.0001
HTA MAPA non traitée	362 (29.0 %)		313 (25.1 %)		<0.0001
Pas d'HTA MAPA	755 (60.4 %)		803 (64.3 %)		<0.0001

Q1 : 1^{er} quartile ; Q3 : 3^{ème} quartile. HTA nocturne : PAS moyenne MAPA nocturne ≥ 120 mmHg et/ou PAD moyenne MAPA nocturne ≥ 70 mmHg. HTA diurne PAS moyenne MAPA diurne ≥ 135 mmHg et/ou PAD moyenne MAPA diurne ≥ 85 mmHg. HTA MAPA : Hypertension MAPA 24h et/ou hypertension diurne et/ou hypertension nocturne.

Les résultats des chiffres de PAS et PAD respectivement nocturne et diurne et de la MAPA en fonction de la méthode utilisée, horaire standard (HS) ou horaire du formulaire (HF), ont été analysés dans le tableau 3.

Le nombre de patient ayant une HTA diurne et/ou une HTA nocturne et/ou une HTA MAPA sur 24h a été représenté par l'HTA MAPA.

De façon générale, la méthode des HS et celle des HF donnent des valeurs de tension artérielle (systolique ou diastolique, diurne ou nocturne) différentes : tous les tests comparant les deux méthodes étaient significatifs (cf. tableau 3).

Variation de classification et corrélation

Tableau 4 : Tableau croisé de la classification des *dippers* selon la méthode des horaires fixes et celle des horaires formulaires par le patient, basée sur la PAS et la PAD ($p < 0.0001$)

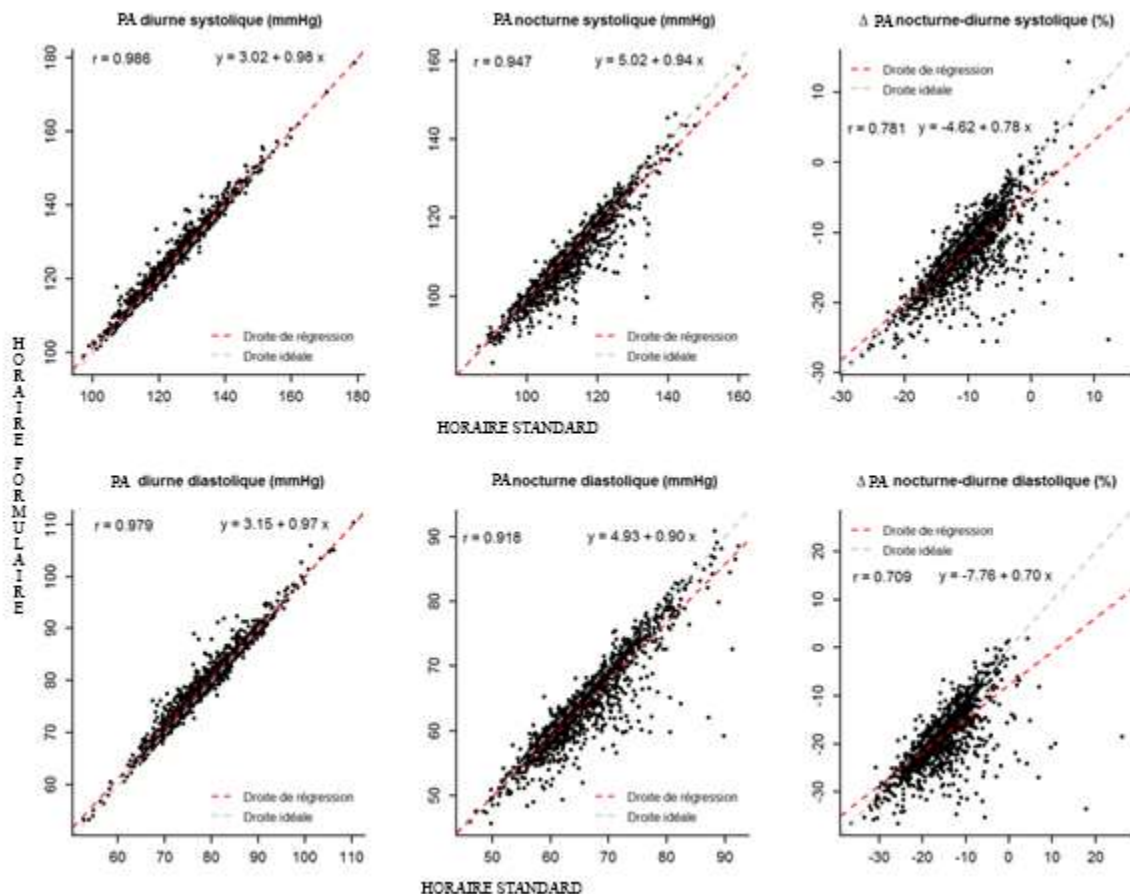
	Méthode des horaires du formulaire				Total
	Extreme <i>dipper</i>	<i>Dipper</i>	Non <i>dipper</i>	Reverse <i>dipper</i>	
Extreme <i>dipper</i>	273 (21.9 %)	16 (1.3 %)	3 (0.2 %)	0 (0.0 %)	292 (23.4 %)
Méthode des horaires standards					
<i>Dipper</i>	121 (9.7 %)	227 (18.2 %)	21 (1.7 %)	0 (0.0 %)	369 (29.5 %)
Non <i>dipper</i>	103 (8.2 %)	125 (10.0 %)	317 (25.4 %)	3 (0.2 %)	548 (43.9 %)
Reverse <i>dipper</i>	7 (0.6 %)	4 (0.3 %)	15 (1.2 %)	14 (1.1 %)	40 (3.2 %)
Total	504 (40.4 %)	372 (29.8 %)	356 (28.5 %)	17 (1.4 %)	1249

Parmi les 548 sujets classés non *dippers* en HS, 317 étaient classés non *dippers* avec l'utilisation des horaires de lever et coucher, 125 *dippers*, 103 extrême *dippers* et 3 reverse *dippers*. Le nombre de patients *dippers* est passé de 369 (29,5%) dans le groupe HS à 372 (29,8%) dans le groupe HF. Le groupe extrême *dipper* est ainsi passé de 292 patients (23,4%) dans le groupe HS à 504 (40,4%) dans le groupe HF. Les autres classifications de patients sont présentées tableau 4.

Le coefficient de concordance de kappa de Cohen a été calculé à 0,45 (0,40-0,50) pour le groupe *dipper*, à 0,54 (0,50-0,59) pour le groupe non *dipper*, à 0,55 (0,51-0,60) pour le groupe extrême *dipper* et à 0,48 (0,32-0,64) pour le groupe reverse *dipper*. Pour les 4 catégories comparées entre les deux techniques, le coefficient kappa était de 0,52 (0,48-0,55). Les deux techniques ont donc montré, de façon globale, un accord modéré.

Figure 2 : Corrélation entre la tension artérielle diurne et nocturne, systolique et diastolique - variation entre la tension nocturne et diurne pour la méthode horaires fixes et la méthode de recueil des horaires

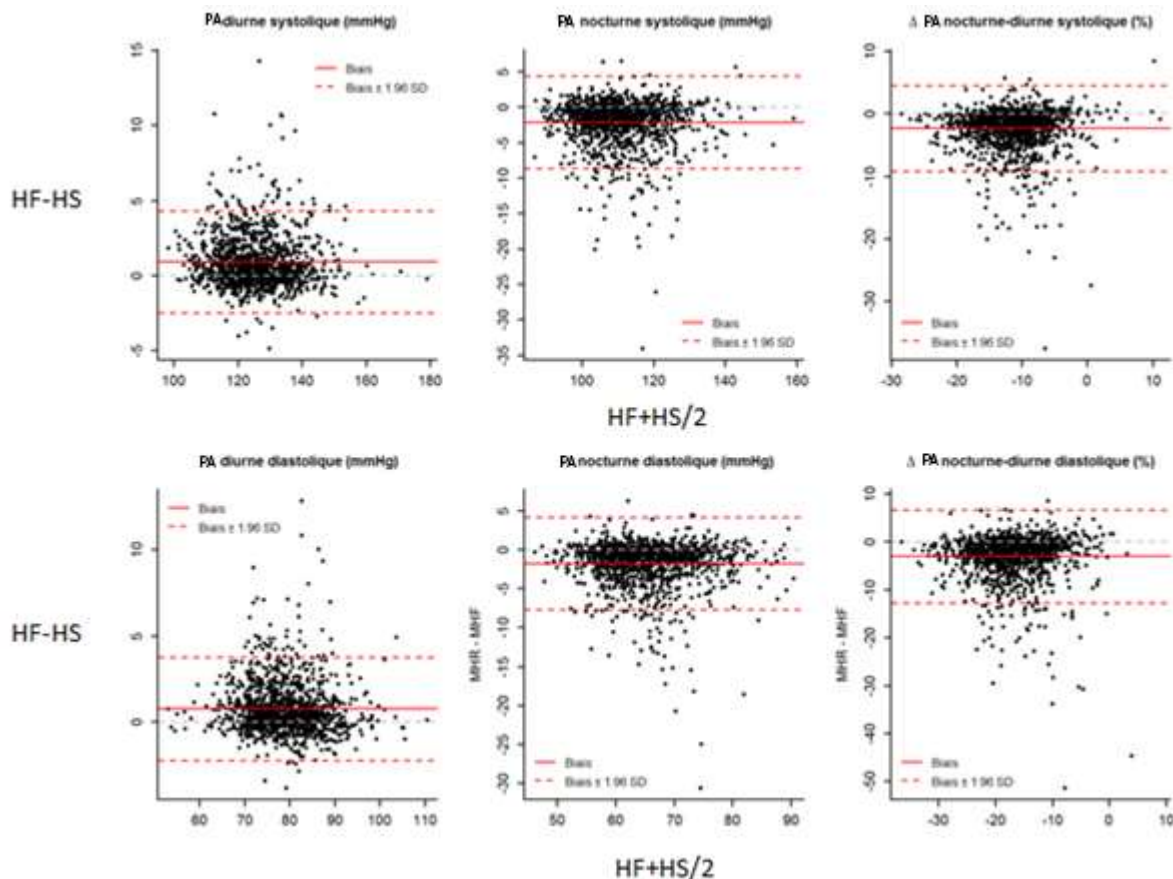
(Graphiques nuage de points, droite de régression et coefficient de corrélation de Pearson)



Un coefficient de corrélation de Pearson (figure 2) supérieur à 95% a été retrouvé pour les systoles et diastoles diurnes. Il était de 0,781 (0,759 – 0,802) entre la variation de la PA nocturne – PA diurne systolique, et de 0,709 (0,680 – 0,735) (IC a

95%) pour la variation de PA nocturne – PA diurne diastolique. Aucune corrélation n'est inférieure à 0.5.

Figure 3 : Répartition des valeurs moyenne en fonction des différences HF-HS
(Graphiques de Bland-Altman)



Le biais du graphique de Bland Altman (figure 3) a été mesuré différent de zéro pour les moyennes diurnes, nocturnes et la variation nocturne-diurne des systoles et des diastoles. La plus grande différence HF-HS est retrouvée pour les graphiques PA nocturne-diurne systolique et diastolique avec un biais respectivement de -2.3 (-9.2 ;4.6) et -3.1 (-12.7 ;6.6) avec 2 dérivations standards. Pour une différence HF-HS, le biais était positif pour les valeurs diurnes en systole et diastole et négatif pour les valeurs nocturnes et la variation PA nocturne – PA diurne en systole et diastole. Pour chaque graphique, plusieurs valeurs sont apparues éloignées de plus de 2 écart-type par rapport au biais.

DISCUSSION

Notre étude révèle une différence dans l'estimation des valeurs de la MAPA selon la méthode utilisée pour définir les heures du jour et de la nuit. Cette différence entraîne des variations de la prévalence des patients *dippers* ou non *dippers* avec une concordance globalement modérée entre les deux méthodes.

Des résultats similaires avaient été mis en évidence dans l'étude de Booth et al, dans laquelle ils comparaient 3 méthodes : l'actigraphie, la méthode horaire fixe et la méthode horaire formulaire. Cette étude avait été menée sur 330 patients de New York ne prenant pas d'antihypertenseur et sans maladie chronique. Le coefficient de concordance de kappa avait été évalué pour le groupe extrême *dipper* à 0,53 (0,35-0,70), pour le groupe *dipper* à 0,65 (0,56-0,73), pour le groupe non *dipper* à 0,69 (0,60-0,77), pour le groupe reverse *dipper* à 0,41 (0,17-0,64). La concordance de kappa était respectivement modérée, forte, forte et modérée (30).

Cette étude avait également pointé, pour le groupe non *dipper*, des concordances faibles entre les pressions artérielles de deux MAPA, réalisées dans un intervalle compris entre 23 à 36 jours.

L'étude de Musso et al avait souligné l'importance de réaliser une deuxième MAPA car des valeurs de pressions artérielles plus faibles y étaient souvent retrouvées (31). Des résultats similaires étaient également obtenus dans les études de Cuspidi et al pour lesquelles était notée une baisse du nombre de patients dans le groupe non *dipper* lors de la deuxième MAPA (14,32). Cette différence n'était pas liée à l'âge ni au sexe (33).

Nous avons utilisé dans cette étude des horaires étendus et non restreints comme le suggère la société européenne d'HTA (10). Les études utilisant les horaires restreints montraient des résultats plus proches des HF que les horaires étendus, mais les horaires restreints suppriment les données entre 21 heure et 01 heure, ainsi qu'entre 06 heure et 09 heure. Cette méthode n'a pas prouvé sa supériorité en terme d'évaluation pronostique et ignore des données importantes telles que la poussée tensionnelle du matin fortement liée à des complications cardiovasculaires (15,34–37) et la phase d'endormissement où le phénomène non *dipper* est le plus évident

(11). L'analyse des horaires étendus est la plus appropriée pour refléter tous les risques engendrés par des mauvaises adaptations de PA.

Salles et al se sont intéressés à la chute de la PA nocturne. Ils démontraient que la baisse de la variation de la PA jour-nuit est associée à plus d'événements cardiovasculaires et soulignaient l'importance de la réalisation rapide d'essais cliniques sur la restauration de la chute de la PA nocturne chez les sujets non *dippers* (23).

Dans notre étude la qualité du sommeil a été bonne chez 274 patients. Ces données n'ont pas été exploitées, car il y avait trop de données manquantes, mais l'étude de Hinderliter et al a montré que la variation systolique jour-nuit est liée à la qualité du sommeil (38). Une autre étude a mis en évidence que le phénomène *dipper* en baisse était lié à une augmentation de l'IMC, à une baisse de la qualité du sommeil et à une moindre réduction de l'activité du système sympathique. Elle trouvait également plus de sujets non *dippers* dans les populations afro-américaines, au cours d'analyses non ajustées sur la qualité du sommeil (39). L'actigraphie de sujets jeunes non traités pour l'HTA a révélé une baisse du temps de sommeil chez les non *dippers* (40). Enfin Yilmaz et al ont montré que les patients non *dippers* avaient trois fois plus de chance d'être des mauvais dormeurs et ont évoqué l'importance du dépistage de la qualité du sommeil en médecine générale pour démasquer les patients non *dippers* non traités (41).

La représentation graphique de corrélation linéaire de Pearson montre que les PA retrouvées dans les deux techniques sont proches. Les résultats obtenus sont superposables aux résultats de l'étude Booth et al avec une corrélation comprise entre 0,986 et 0,918 (42). Une plus grande variation de corrélation se retrouve au niveau des variations PA nocturne – PA diurne systolique et diastolique, celles-ci restant comprises entre 0,5 et 1, donc fortes. Cette augmentation de variation pouvant être expliquée par la différence de méthode HS choisie.

Notre étude a également révélé une baisse de la moyenne des PA nocturnes moyennes de $111,6 \pm 10,3$ mm Hg à $109,5 \pm 10,1$ mm Hg, et une baisse de

l'estimation de la prévalence du nombre de sujets présentant une HTA nocturne passant de 426 (34,1%) à 318 (25,5%).

L'étude PAMELA était une des premières à montrer l'intérêt de réaliser une recherche d'hypertension nocturne, pour évaluer l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients présentant une hypertension nocturne. Cette étude prospective de 2051 patients de la région de Milan sur 11 ans, ne montrait pas de différence significative entre les PA mesurées au cabinet et celles mesurées au domicile par le patient ou par la MAPA, ni d'amélioration dans la capacité globale de prédiction de survenue de décès. Mais elle introduisait la notion que l'hypertension nocturne, dont la recherche n'est possible qu'en MAPA, était un meilleur prédicteur de décès que l'hypertension diurne.

L'étude Ohasama a prouvé que l'HTA nocturne était associée à plus de complications cérébrovasculaires, de mortalités cardiovasculaires et d'AVC ischémiques ; l'HTA diurne est associée à plus d'AVC hémorragiques (13).

Une autre étude de 2010 s'est intéressée à l'hypertension nocturne isolée de 8711 patients de 10 populations différentes et a conclu que l'hypertension nocturne, chez des patients sans hypertension diurne, est associée à la survenue d'événements cardiovasculaires (43). 7% des hypertendus auraient une hypertension nocturne mais il n'existe pour l'heure pas de recommandation pour la prise en charge de l'hypertension nocturne en raison de l'absence d'essai clinique (11,44).

En 2010 l'étude MAPEC était la première à s'intéresser à la chronothérapie dans l'HTA. Les patients prenaient leurs traitements au moment du coucher, présentaient une baisse de la PA nocturne, une augmentation de la variation de PA jour-nuit, une baisse de la prévalence de non *dipper* (34% versus 62% ; $p < 0,001$) et un meilleur contrôle de la MAPA (45). Hermida et al ont prouvé que pour l'HTA résistante, l'heure de la prise du traitement était plus importante que le changement des combinaisons des antihypertenseurs pour le contrôle du rythme circadien de la PA (46). De plus, cela permettait une baisse significative de la morbidité cardiovasculaire chez les patients diabétiques (47).

Dans les suites de cette étude, la cohorte Stanislas s'intéressera à la survenue d'événements cardiovasculaires afin de savoir quelle technique est la plus fiable pour leur prédiction.

L'étude de Henskens et al de 2008 avait mis en évidence un changement de classification chez 150 patients hypertendus en utilisant différentes définitions du jour et de la nuit, avec une concordance de kappa comprise entre 0,323 et 0,459 (concordance modérée à faible). De plus, cette étude avait retrouvé un lien entre les changements de classification et des signes de complications cardiovasculaires et rénales (augmentation de l'index de masse du ventricule gauche et excrétion d'albumine urinaire) (48). En revanche, l'étude de Verdechia et al n'a pas retrouvé de différence de survenue de décès et d'évènement cardiovasculaire dans une population de 2934 patients sur une période de sept ans en fonction des définitions horaire choisies (49).

Le point fort de notre étude est d'être basée sur une cohorte importante avec un suivi de plus de 20 ans, avec des patients d'âge moyen, hypertendus ou non, sous traitement antihypertenseur ou non.

Notre étude présente plusieurs limites. Tous nos patients n'ont bénéficié que d'une MAPA. Il s'agit d'une cohorte familiale, monocentrique, composée de volontaires non tirés au sort et pouvant être soumis à des facteurs de confusion tels que des habitudes de lever similaires.

Il peut également y avoir des biais de rappels, les heures indiquées ne sont probablement pas précises et arrondies par les patients. L'utilisation d'horaires de lever et coucher plus adaptés (23h-8h) aurait peut-être permis de réduire l'écart dans nos résultats.

CONCLUSION

Nos observations montrent que l'utilisation d'horaires fixes n'est pas une approche suffisamment précise pour notre population.

L'utilisation d'un formulaire pour permettre au patient de retranscrire ses activités et d'adapter les horaires de veille et de sommeil pour l'analyse est le modèle à privilégier en raison d'un coût supplémentaire presque nul et de la facilité

d'interprétation des données. En cas d'impossibilité d'interprétation du formulaire d'activités, l'utilisation d'horaires fixes peut être une alternative acceptable.

CONCLUSION

La place de la MAPA en médecine générale n'est pas clairement établie. La MAPA est actuellement recommandée pour la recherche d'une hypertension blouse blanche, d'une hypertension masquée ou encore non contrôlée. Globalement, le médecin généraliste utilisera l'automesure tensionnelle à domicile (AMT) en première intention, pour les patients à risque cardiovasculaire ou en cas de mesures élevées au cabinet. Il fera ensuite appel à la MAPA en cas de discordance entre l'AMT et les données casuelles, ou pour les HTA résistantes (HTA non contrôlée avec 3 antihypertenseurs dont un diurétique).

Or, comme notre étude le démontre, l'HTA diurne n'est pas le seul facteur de risque contrôlable. D'ailleurs, l'étude PAMELA a clairement démontré que l'HTA nocturne est un facteur de risque d'événements cardiovasculaires indépendant. Sa recherche à plus grande échelle devrait être mise en place, même si, pour l'instant, l'intérêt du contrôle de l'HTA nocturne n'a pas été démontré. Cette recherche permettrait de cibler les patients à haut risque de complications, dans un but de suivi plus régulier ou d'investigations clinico-biologiques plus poussées.

De plus, des patients jeunes ou non hypertendus peuvent également présenter des hypertensions nocturnes, une poussée matinale de PA ou être non *dippers*. Ces patients, sans être hypertendus, sont prédisposés à des complications cardiovasculaires par leur seule exposition à ces facteurs de risque indépendants.

La plupart des médecins généralistes ne réaliseront pas eux-mêmes la MAPA et feront appel à des consultations hospitalières ou spécialisées. La lecture d'une MAPA peut être réalisée par un médecin généraliste sans spécialisation particulière. De nos jours, le Holter tensionnel est vendu avec un logiciel capable d'analyser les données, de filtrer les données aberrantes et de rendre des résultats rapidement interprétables. Le développement de ce type de matériel et leur amélioration en médecine générale permettrait un gain de temps pour les patients et un élargissement des outils diagnostics en soins primaires.

Un autre point important lié à l'HTA nocturne serait l'évaluation de la qualité du sommeil. Le sommeil reste un motif de consultation régulier et un problème de santé publique mal pris en charge face à l'obligation récente des pouvoirs publics à rendre la prescription du Zolpidem® sécurisée (ceci afin d'éviter le mésusage ou l'abus de somnifères). Il y a un lien entre qualité du sommeil, sujet non *dipper* et HTA

nocturne. Les questionnaires d'Epworth ou de Pittsburgh (PSQI) permettent l'évaluation du sommeil et donc le dépistage de patients à risque d'anomalies tensionnelles qui pourraient bénéficier de MAPA même en l'absence d'HTA casuelle ou en AMT.

L'hypotension nocturne, pouvant être liée à un surdosage en antihypertenseurs ou à une prise journalière trop tardive, serait liée à la démence chez les patients d'âge avancé. La démence étant un autre problème de santé publique, l'ajustement des médicaments ainsi que le suivi ou le dépistage de ces sujets par la MAPA mériteraient également d'être étudiés.

La MAPA est un outil diagnostique performant dans le dépistage d'une des plus importantes maladies chroniques. L'HTA est en effet responsable de nombreuses complications cardiovasculaires mais reste malheureusement encore sous diagnostiquée et insuffisamment traitée en France et dans le monde. Les anomalies du cycle circadien de la PA étant asymptomatiques et pouvant toucher toutes les tranches d'âge, leurs recherches systématiques doivent donc être discutées.

BIBLIOGRAPHIE

1. L'hypertension artérielle / Maladies cardio-neuro-vasculaires / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2017 Jan 16]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/L-hypertension-arterielle>
2. OMS | Panorama mondial de l'hypertension [Internet]. WHO. [cited 2017 Jan 27]. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/fr/
3. Wagner A, Arveiler D, Ruidavets J-B, Cottel D, Bongard V, Dallongeville J, et al. Etat des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007: l'étude Mona Lisa. Bull Epidémiol Hebd. 2008;49(50):484–486.
4. ENNS : étude nationale nutrition santé / Enquêtes et études / Nutrition et santé / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2017 Jan 27]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Nutrition-et-sante/Enquetes-et-etudes/ENNS-etude-nationale-nutrition-sante>
5. Esteban / Environnement et santé / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2017 Jan 27]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Esteban>
6. Tout sur l'hypertension » FRHTA [Internet]. [cited 2017 Jan 27]. Available from: http://www.frhta.org/tout_sur_l_hypertension.php
7. Haute Autorité de Santé - Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [Internet]. [cited 2017 Jan 27]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte
8. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Pronostique cardiovasculaire de“ l'hypertension artérielle masquée” mise en évidence par automesure tensionnelle chez des patients hypertendus ages traités. JAMA-Fr. 2004;291(4):a15.
9. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. N Engl J Med. 2006;354(22):2368–2374.
10. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring: J Hypertens. 2014 Jul;32(7):1359–66.
11. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring: J Hypertens. 2013 Sep;1.
12. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. J Hypertens Suppl Off J Int Soc Hypertens. 1991 Dec;9(8):S42-44.

13. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Relation Between Nocturnal Decline in Blood Pressure and Mortality* The Ohasama Study. *Am J Hypertens*. 1997;10(11):1201–1207.
14. Cuspidi C, Michev I, Meani S, Severgnini B, Fusi V, Corti C, et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2003 Apr;17(4):245–51.
15. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20(11):2183–2189.
16. Mezue K, Isiguzo G, Madu C, Nwuruku G, Rangaswami J, Baugh D, et al. Nocturnal Non-dipping Blood Pressure Profile in Black Normotensives Is Associated with Cardiac Target Organ Damage. *Ethn Dis*. 2016;26(3):279–84.
17. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994 Dec 1;24(6):793–801.
18. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *The Lancet*. 1988;332(8607):397.
19. Friedman O, Logan AG. Can nocturnal hypertension predict cardiovascular risk? *Integr Blood Press Control*. 2009 Sep 4;2:25–37.
20. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Blunted Sleep-Time Relative Blood Pressure Decline Increases Cardiovascular Risk Independent of Blood Pressure Level—The “Normotensive Non-dipper” Paradox. *Chronobiol Int*. 2013 Mar;30(1–2):87–98.
21. Hoshida S. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens*. 2003 Jun;16(6):434–8.
22. Viera AJ, Zhu S, Hinderliter AL, Shimbo D, Person SD, Jacobs DR. Diurnal blood pressure pattern and development of prehypertension or hypertension in young adults: the CARDIA study. *J Am Soc Hypertens*. 2011 Jan;5(1):48–55.
23. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis.pdf.
24. Booth JN, Muntner P, Abdalla M, Diaz KM, Viera AJ, Reynolds K, et al. Differences in night-time and daytime ambulatory blood pressure when diurnal periods are defined by self-report, fixed-times, and actigraphy: Improving the Detection of Hypertension study. *J Hypertens*. 2016 Feb;34(2):235–43.
25. Eissa MA, Poffenbarger T, Portman RJ. Comparison of the actigraph versus patients' diary information in defining circadian time periods for analyzing ambulatory blood pressure monitoring data. *Blood Press Monit*. 2001;6(1):21–25.

26. Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, Haest RJ, Lodder J, de Leeuw PW. Different classifications of nocturnal blood pressure dipping affect the prevalence of dippers and nondippers and the relation with target-organ damage. *J Hypertens.* 2008;26(4):691–698.
27. Peixoto Filho AJ, Mansoor GA, White WB. Effects of actual versus arbitrary awake and sleep times on analyses of 24-h blood pressure. *Am J Hypertens.* 1995;8(7):676–680.
28. van der Steen M, den Arend J, Graafsma S, Lenders J, Thien T. Nocturnal blood pressure fall depends on the period chosen. *J Hypertens.* 1996 May;14(5):679–80.
29. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion J-M, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2003;21(5):821–848.
30. Booth JN, Muntner P, Abdalla M, Diaz KM, Viera AJ, Reynolds K, et al. Differences in night-time and daytime ambulatory blood pressure when diurnal periods are defined by self-report, fixed-times, and actigraphy: Improving the Detection of Hypertension study. *J Hypertens.* 2016 Feb;34(2):235–43.
31. Musso NR, Vergassola C, Barone C, Lotti G. Ambulatory blood pressure monitoring: how reproducible is it? *Am J Hypertens.* 1997;10(8):936–939.
32. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, et al. Reproducibility of nocturnal blood pressure fall in early phases of untreated essential hypertension: a prospective observational study. *J Hum Hypertens.* 2004 Jul;18(7):503–9.
33. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Sala C, Fusi V, Masaidi M, et al. Reproducibility of dipping/nondipping pattern in untreated essential hypertensive patients: impact of sex and age. *Blood Press Monit.* 2007;12(2):101–106.
34. Gosse P, Schumacher H. Early morning blood pressure surge. *J Clin Hypertens.* 2006;8(8):584–589.
35. Kario K. Morning Surge in Blood Pressure as a Predictor of Silent and Clinical Cerebrovascular Disease in Elderly Hypertensives: A Prospective Study. *Circulation.* 2003 Mar 18;107(10):1401–6.
36. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hara A, et al. Prognostic significance of night-time, early morning, and daytime blood pressures on the risk of cerebrovascular and cardiovascular mortality: the Ohasama Study. *J Hypertens.* 2006;24(9):1841–1848.
37. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentile G, et al. Day-Night Dip and Early-Morning Surge in Blood Pressure in Hypertension: Prognostic Implications. *Hypertension.* 2012 Jul 1;60(1):34–42.
38. Hinderliter AL, Rutledge FS, Blumenthal JA, Koch G, Hussey MA, Wohlgenuth WK, et al. Reproducibility of blood pressure dipping: Relation to day-to-day variability in sleep quality. *J Am Soc Hypertens.* 2013 Nov;7(6):432–9.

39. Sherwood A, Rutledge FS, Wohlgemuth WK, Hinderliter AL, Kuhn CM, Blumenthal JA. Blood Pressure Dipping: Ethnicity, Sleep Quality, and Sympathetic Nervous System Activity. *Am J Hypertens*. 2011 Sep 1;24(9):982–8.
40. Mansoor GA. Sleep actigraphy in hypertensive patients with the 'non-dipper' blood pressure profile. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2002 [cited 2016 Oct 12];16(4). Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=09509240&AN=8666311&h=S%2FWwJp3A1XLc%2Fwi7it7LXn%2BfD%2Fz5SLUfp8WM1O%2BOq1kAYBRyrYpB%2FtTFDQNR9qqu0zF03I6Fs%2BMIOfRELOsmiQ%3D%3D&crl=c>
41. Yilmaz MB, Yalta K, Turgut OO, Yilmaz A, Yucel O, Bektasoglu G, et al. Sleep quality among relatively younger patients with initial diagnosis of hypertension: Dippers versus non-dippers. *Blood Press*. 2007 Jan;16(2):101–5.
42. Booth JN, Muntner P, Abdalla M, Diaz KM, Viera AJ, Reynolds K, et al. Differences in night-time and daytime ambulatory blood pressure when diurnal periods are defined by self-report, fixed-times, and actigraphy: Improving the Detection of Hypertension study. *J Hypertens*. 2016 Feb;34(2):235–43.
43. Fan H-Q, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens*. 2010;28(10):2036–2045.
32. Haute autorité de santé fiche memo : prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. septembre 2016. SFHTA_HAS_Fiche-Memo-HTA_Algorithme-HTA.pdf [Internet]. [cited 2017 Jan 3]. Available from: http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2016/10/SFHTA_HAS_Fiche-Memo-HTA_Algorithme-HTA.pdf
45. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. INFLUENCE OF CIRCADIAN TIME OF HYPERTENSION TREATMENT ON CARDIOVASCULAR RISK: RESULTS OF THE MAPEC STUDY. *Chronobiol Int*. 2010 Oct;27(8):1629–51.
46. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Calvo C. Chronotherapy Improves Blood Pressure Control and Reverts the Nondipper Pattern in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2008 Jan 1;51(1):69–76.
47. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of Time of Day of Blood Pressure-Lowering Treatment on Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Jun 1;34(6):1270–6.
48. Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, Haest RJ, Lodder J, de Leeuw PW. Different classifications of nocturnal blood pressure dipping affect the prevalence of dippers and nondippers and the relation with target-organ damage. *J Hypertens*. 2008;26(4):691–698.
49. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Repaci S, Guerrieri M, Andreani F, et al. Prognostic value of circadian blood pressure changes in relation to differing measures of day and night. *J Am Soc Hypertens*. 2008 Mar;2(2):88–96.

VU

NANCY, le **10 janvier 2017**

Le Président de Thèse
Médecine

Professeur Jean-Marc BOIVIN

NANCY, le **10 janvier 2017**

Le Doyen de la Faculté de

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9424

NANCY, le **25 janvier 2017**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction :

Les sujets non *dippers* présentent une chute de pression artérielle < 10% lors de la phase de sommeil. Cette mesure peut varier en fonction des horaires choisis pour analyser la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA). L'objectif de notre étude était de démontrer quelle définition horaire, standard ou obtenue à l'aide d'un formulaire, estimait le mieux la prévalence de sujets non *dippers* au cours de la MAPA.

Matériel et méthode :

Nous avons réalisé une MAPA à 1249 patients issus d'une cohorte longitudinale monocentrique composée de 1006 familles de la région de Nancy (cohorte STANISLAS) de 2011 à 2016. Deux méthodes de définition horaire de la phase de veille et de sommeil ont été utilisées : les horaires standards (HS) avec des horaires de coucher à 22h00 et de lever à 07h00, et les horaires définis par le patient à l'aide d'un formulaire (HF).

Résultats :

L'âge moyen était de 49.7 ans avec 607 hommes (48.6%). Le nombre de sujets non *dippers* était de 548 dans le groupe HS contre 317 avec l'utilisation des HF. La concordance de Kappa entre les deux méthodes était à 0.45 pour le groupe *dipper*, 0.54 pour le groupe non *dipper*. La concordance globale des deux techniques était de 0.52, soit un accord modéré.

Conclusion :

Notre étude a révélé une différence dans l'estimation des valeurs de la MAPA selon la méthode utilisée pour définir les heures du jour et de la nuit. La méthode HF permet une interprétation plus précise des résultats de la MAPA, la méthode HS est une alternative raisonnable.

TITRE EN ANGLAIS : Influence of awaking and sleeping schedules on the interpretation of ambulatory blood pressure measurement. Ancillary study of the STANISLAS cohort.

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE - ANNÉE 2017

MOTS CLES : MESURE AMBULATOIRE DE LA PRESSION ARTERIELLE, *DIPPER*, HYPERTENSION, HORAIRE COUCHER, HORAIRE LEVER, STANISLAS.

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
