

## Liste des abréviations

ABPM	Ambulatory Blood Pressure Monitoring
ALAT	ALanine AminoTransaminase
ARA 2	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2
ASAT	ASpartate AminoTransaminase
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRDA	Centre de Référence de la Drépanocytose Adultes
CVO	Crise Vaso Occlusive
DBP	Diastolic Blood Pressure
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
EN	Evaluation Numérique
ETT	Echographie TransThoracique
GAJ	Glycémie A Jeun
Hb	Hémoglobine
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography
HTA	HyperTension Artérielle
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IEF	IsoElectroFocalisation
IMC	Indice de Masse Corporelle
LDH	Lactate DesHydrogenase
LdLc	Low density Lipoprotein cholesterol
MAPA	Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
NO	Monoxyde d'azote
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAM	Pression Artérielle Moyenne
PAS	Pression Artérielle Systolique
SACS	Syndrome d'Apnée Central du Sommeil
SAOS	Syndrome d'Apnée Obstructif du Sommeil
SBP	Systolic Blood Pressure
SCD	Sickle Cell Disease

# Table des matières

<b>I_ Introduction</b>	<b>15</b>
1. 1. Contexte	15
1. 2. Physiopathologie et épidémiologie de la drépanocytose	15
1. 3. Physiopathologie et épidémiologie de l'hypertension artérielle	16
1. 4. Modalités de prise en charge	17
1. 5. Justification de l'étude	17
1. 6. Objectifs	19
<b>II_ Matériel et méthodes</b>	<b>20</b>
2. 1. Schéma de l'étude pilote	20
2. 2. Population de l'étude pilote	20
2. 4. Analyse statistique	22
<b>III_ Résultats</b>	<b>23</b>
3. 1. Population étudiée	23
Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée	23
3. 2. Mesure de la pression artérielle en consultation	24
Tableau 2. Facteurs déterminants de l'HTA en consultation	25
3. 3. Mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24h	26
Figure 1. Répartition des profils tensionnels	26
Figure 2. Variation de la pression artérielle en consultation et sur 24h	27
3.4. Diagnostic d'hypertension artérielle	27
Figure 3. Diagramme de flux: inclusion des patients et résultats	28
Tableau 3. Facteurs déterminants l'HTA dans la population étudiée	29
Figure 4. Répartition de l'HTA en fonction du génotype de la drépanocytose	30
Figure 5. Répartition du sexe dans la population totale et en fonction de l'HTA	30
Tableau 4. Facteurs déterminants la baisse de la pression artérielle nocturne	32
<b>IV_ Discussion</b>	<b>33</b>
4. 1. L'hypertension artérielle et la drépanocytose	33
4. 1. 1. Revue de la littérature	33
4. 1. 2. La MAPA du patient drépanocytaire	34
4. 1. 3. Hypertension artérielle relative systémique	36
4. 1. 4. Pré-hypertension et objectifs tensionnels	36
4. 2. Anomalies de la variation de la pression artérielle sur 24h	37
4. 2. 1. Microalbuminurie et insuffisance rénale chronique	37
4. 2. 2. Les troubles du sommeil	37
4. 3. La douleur chronique et l'HTA des patients drépanocytaires	38
4. 4. Forces et limites de l'étude	39
4. 5. Perspectives	40
4. 6. Conclusion	40
<b>V_ Références bibliographiques</b>	<b>41</b>
<b>VI_ Annexes</b>	<b>45</b>
Annexe 1. Nombre de nouveaux-nés drépanocytaires dans chaque pays en 2015	45
Annexe 2. Incidence à la naissance de la drépanocytose en France	46
Annexe 3. Mode de transmission de la drépanocytose	47
Annexe 4. La drépanocytose au niveau moléculaire	48
Annexe 5. Tracés d'enregistrements de MAPA sur 24h	49

# I\_ Introduction

---

## 1. 1. Contexte

La drépanocytose est une maladie génétique très répandue aux Antilles françaises, la prévalence du trait drépanocytaire y est de 5% alors qu'elle est de 0,7% en Europe (1). (Annexe 1) C'est un enjeu majeur de santé publique aux Antilles françaises. Dans la population drépanocytaire, les données de la littérature montrent que la pression artérielle est significativement plus basse que dans la population générale. La drépanocytose est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Le mécanisme n'est pas totalement connu (2, 25).

## 1. 2. Physiopathologie et épidémiologie de la drépanocytose

En Martinique, en 2009 la prévalence du syndrome drépanocytaire est de 0,5%. De 1995 à 2016, l'incidence à la naissance est de 1/342 en Martinique comparé à 1/541 en Ile-de-France, département de France métropolitaine où la pathologie est la plus fréquemment rencontrée (1). (Annexe 2)

La drépanocytose est une maladie génétique du globule rouge à transmission autosomique récessive. (Annexe 3) Une mutation du gène de la sous-unité  $\beta$  de l'hémoglobine est située sur le chromosome 11. Elle entraîne une modification de la structure (falciformation) du globule rouge et de son fonctionnement (polymérisation en milieu pauvre en oxygène, durée de vie diminuée et augmentation de l'adhérence du globule rouge).

Les génotypes les plus fréquemment rencontrés sont l'homozygotie SS, les hétérozygoties SC et S $\beta$ -thalassémique, responsables d'un syndrome drépanocytaire majeur.

L'altération du fonctionnement de la microcirculation a longtemps été évoquée comme le seul mécanisme responsable de l'atteinte vasculaire chronique (4). Cependant, peu d'études ont porté sur l'hémodynamique des gros vaisseaux. Les vaisseaux sanguins sont exposés à de fortes contraintes. En effet, elles sont d'une part mécaniques dues à la pression pulsatile et d'autre part dites de cisaillement, entre les cellules endothéliales et celles du flux sanguin.

Les contraintes de cisaillement du mur vasculaire des patients drépanocytaires sont plus élevées à cause des modifications rhéologiques et de l'hyperviscosité (5, 6). Elles entraînent la libération de médiateurs pouvant modifier l'expression des gènes, le métabolisme ou la morphologie des cellules endothéliales afin de maintenir l'homéostasie vasculaire. Des auteurs suggèrent que dans cette population, la sécrétion de monoxyde d'azote (NO) à l'état basal est majorée (6, 7).

Dans une étude comparative avec groupe contrôle sain, Belhassen et al (6) ont montré, qu'il existait une atteinte de la macrocirculation. En réponse à une stimulation mécanique aiguë ou chronique, le mécanisme d'adaptation des diamètres des artères des patients drépanocytaires adultes est altéré par défaut de vasodilatation. Plusieurs hypothèses ont été proposées, la biodisponibilité du NO en situation aiguë serait diminuée ou la fonction des cellules des muscles lisses de l'endothélium serait altérée.

La polymérisation de l'hémoglobine S augmente la viscosité sanguine ce qui entraîne une baisse de la vitesse du flux sanguin des patients drépanocytaires. La formule de Haegen-Poiseuille donne la pression artérielle (P) égale au débit cardiaque (Q) multiplié par la résistance (R). Selon cette formule, la résistance des vaisseaux augmente lorsque la vitesse du flux sanguin diminue. Les patients drépanocytaires ont un débit cardiaque augmenté du fait de l'anémie chronique, ce qui devrait entraîner une augmentation de leur pression artérielle (5).

Plusieurs travaux suggèrent que les patients drépanocytaires ont des pressions artérielles plus basses que dans la population générale (2, 25). Selon des études récentes, il existerait une atteinte précoce de la macrocirculation non cérébrale et ce, pour des pressions artérielles considérées comme basses (8, 9).

### 1. 3. Physiopathologie et épidémiologie de l'hypertension artérielle

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence une forte association entre le niveau de pression artérielle et l'incidence des maladies vasculaires cérébrales, des artériopathies des membres inférieurs et de l'insuffisance rénale chronique. L'hypertension artérielle (HTA) est le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent (10).

Dans la population générale martiniquaise, la prévalence des maladies cardio-vasculaires est élevée (11). Celle de l'hypertension artérielle (HTA), y est estimée à environ 29% en

2008 (11). Selon l'étude KANNARI, réalisée en 2013 la prévalence de l'HTA s'est majorée et s'élevait à 39% (12). A titre de comparaison, en France métropolitaine, la prévalence de l'HTA est de 30,6% en 2015 (13).

La MAPA a plusieurs intérêts. Elle permet de confirmer ou infirmer le diagnostic d'HTA, de mettre en évidence une HTA blouse blanche ou au contraire une HTA masquée et enfin d'observer les fluctuations de la pression artérielle au cours d'une journée. En effet, la pression artérielle varie avec le rythme nyctéméral et diminue pendant le sommeil.

Cette baisse de pression artérielle nocturne physiologique est appelée *dipping*. Elle est physiologique quand le pourcentage de baisse des pressions artérielles nocturnes est supérieur à 10% comparée aux valeurs diurnes, on parle alors de patient *dipper*. Les étiologies des anomalies de la baisse de la pression artérielle nocturne sont notamment l'altération de la qualité du sommeil, la perturbation du système nerveux autonome (diabète, l'insuffisance rénale chronique, le SAOS) et l'âge (33).

La prévalence de l'HTA des patients drépanocytaires a été estimée entre 3,2% et 19% (3, 14, 15, 16).

#### 1. 4. Modalités de prise en charge

La prise en charge débute dès la naissance avec un dépistage néonatal systématique des nouveau-nés, effectif depuis 1984 dans les Départements d'Outre-Mer français. Selon les recommandations en vigueur établies par la société française de médecine interne, le suivi repose sur la prévention, la recherche, le traitement et la surveillance des complications aiguës et chroniques, notamment cardiovasculaires. (17)

Dans la population générale, l'HTA est définie par une pression artérielle strictement supérieur à 140/90mmHg. Cependant, concernant les patients drépanocytaires, il n'existe pas de consensus sur les objectifs tensionnels cibles à atteindre. (17, 18)

#### 1. 5. Justification de l'étude

L'espérance de vie dans la population drépanocytaire s'allonge. (19, 20) Le vieillissement de cette population s'amplifie grâce à plusieurs actions: l'amélioration de la prévention des infections dès l'enfance (antibiothérapie prophylactique, vaccination), une prise en charge

globale qui intègre l'aspect médico-social de la pathologie, le dépistage précoce des complications (vasculopathie cérébrale) et la mise en place de traitement thérapeutique (hydroxyurée, traitements transfusionnels et saignées). Désormais, le suivi optimal du patient drépanocytaire ne repose plus uniquement sur le médecin hospitalier mais se coordonne de manière intégrée avec les paramédicaux hospitaliers et de ville et le médecin généraliste en ville. (21)

L'HTA semble peu fréquente dans la population drépanocytaire (3, 14, 15, 16). Le risque d'être hypertendu augmente avec l'âge. Or, la population drépanocytaire vit de plus en plus vieux. On doit donc s'attendre à trouver de plus en plus de patients drépanocytaires hypertendus.

Les patients drépanocytaires ont une pression artérielle abaissée par rapport à la population générale (25). Cependant, plusieurs études montrent que les patients drépanocytaires ayant des valeurs de pression artérielle à la limite supérieure de la normale, ont un risque accru de complications secondaires et de mortalité (2, 25). Dans la population drépanocytaire pédiatrique, des travaux récents mettent en évidence des fréquences d'HTA élevées mesurées à l'aide d'une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) sur 24h (22, 23).

Les auteurs concluent que l'HTA des patients drépanocytaires serait probablement sous-estimée. L'écart important entre les données antérieures observées qui reposaient exclusivement sur la mesure de la pression artérielle en consultation et ces études plus récentes pourrait s'expliquer par le diagnostic d'HTA masquée. Elle se définit par une pression artérielle normale au cabinet associée à une hypertension à la MAPA sur 24h. Son diagnostic est réalisé par MAPA. Les patients ayant une HTA masquée ont un risque cardiovasculaire élevé et devrait bénéficier d'un traitement médicamenteux (18).

D'après la revue de la littérature, il n'existe pas d'étude utilisant la MAPA sur 24h des patients drépanocytaires adultes.

Dans cette étude transversale et rétrospective, nous nous proposons d'analyser les apports de la MAPA sur 24h des patients drépanocytaires adultes, suivis au Centre de Référence Adulte (CRDA) en Martinique, aux Antilles françaises, entre octobre 2017 et fin avril 2018.

## 1. 6. Objectifs

L'objectif principal est d'analyser les valeurs de la pression artérielle mesurées en consultation et celles sur 24h par MAPA, puis de rechercher leurs déterminants, des patients drépanocytaires adultes suivis au CRDA en Martinique, aux Antilles françaises.

L'objectif secondaire est d'analyser les anomalies de la variation de la pression artérielle en fonction du cycle nycthéral et de rechercher leurs déterminants dans cette même population.

## II\_ Matériel et méthodes

---

### 2. 1. Schéma de l'étude pilote

Il s'agit d'une étude épidémiologique, transversale, rétrospective et monocentrique. Cette étude pilote a été menée auprès de patients drépanocytaires adultes, âgés de 18 ans et plus, suivis au Centre de Référence sur la Drépanocytose Adultes (CRDA) en Martinique aux Antilles françaises, d'octobre 2017 à fin avril 2018. Ce dernier fait parti du centre hospitalier universitaire (CHU) de la Martinique et est un site constitutif du centre de référence de la drépanocytose des Antilles-Guyane. Il a été créé en 1999 puis labellisé en 2006. Selon l'article D1413-46 du Code de la santé publique, le centre de référence a pour missions l'expertise, le conseil scientifique ou technique, la contribution à la surveillance épidémiologique et l'alerte en cas de constatation de risque ou menace sur l'état de la santé de la population.

### 2. 2. Population de l'étude pilote

Les patients inclus dans l'étude avaient une MAPA sur 24h réalisée entre octobre 2017 et fin avril 2018, étaient âgés de 18 ans et plus et avaient une confirmation du diagnostic de syndrome drépanocytaire majeur.

### 2. 3. Procédure et variables recueillies

Les données étaient recueillies dans le cadre de consultations de suivi habituel par examen du dossier médical des patients.

L'électrophorèse de l'hémoglobine était une technique qualitative qui permettait de mettre en évidence les anomalies de structures des chaînes protéiques de la globine (hémoglobines A, S ou C). Au CHU de la Martinique, la méthode employée était l'isoélectrofocalisation (IEF) de l'hémoglobine par séparation des gradients de pH. En cas d'anomalie observée, celle-ci était confirmée par la technique AGAR par migration en pH acide. Afin de déterminer la proportion de chaque hémoglobine, la technique utilisée était quantitative par chromatographie en milieu liquide, appelée High-Performance Liquid Chromatography (HPLC). S'il existe une suspicion de thalassémie, une analyse biomoléculaire était réalisée à la recherche d'un déficit de synthèse partielle ou totale des chaînes  $\alpha$  et/ou  $\beta$ .

Avant chaque consultation de suivi, une infirmière expérimentée relevait la pression artérielle, le poids, la taille et le niveau de la douleur éventuelle. La prise de la pression artérielle était réalisée à l'aide d'un appareil automatique validé (DINAMAP, DP 0321-FR, GE Medical Systems) une fois, en position assise, au bras droit et après 5 minutes de repos. Les mesures de la taille et du poids ont été effectuées pour le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) (poids divisé par la taille au carré). La douleur était caractérisée par l'échelle d'évaluation numérique (EN).

Un bilan sanguin et urinaire était habituellement réalisé le jour de la consultation. Il comprenait le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, la numération des réticulocytes, la glycémie à jeun, l'examen des anomalies lipidiques (LDLc, HDLc, triglycérides), la recherche des marqueurs d'hémolyse (LDH, ASAT, ALAT, bilirubine), la créatinine et le calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG), l'urée et la ferritine. L'analyse sur échantillon d'urines permettait de mettre en évidence la présence de microalbuminurie, par le rapport albuminurie/créatinurie entre 0,3 et 0,03 g/mmol/24h et la présence de protéinurie par le rapport protéinurie/créatinurie > 0,3 g/mmol/24h.

Les autres données recueillies étaient les antécédents liés à la drépanocytose (syndrome thoracique, rétinopathie, cardiopathie, néphropathie, accident vasculaire ischémique, cardiopathie, microalbuminurie, protéinurie, surdité, syndrome restrictif pulmonaire), les événements récents (nombre de crises vaso-occlusives CVO à domicile, nombre d'hospitalisations pour CVO ces 12 derniers mois) et les traitements par hydroxyurée, saignées ou traitements transfusionnels.

La prescription de la MAPA sur 24h était réalisée par les médecins du CRDA en l'absence de point d'appel pour le bilan d'évaluation du patient drépanocytaire tous les deux ans ou au cours d'un bilan cardiovasculaire de suivi

Les données obtenues de la MAPA sur 24h étaient la moyenne des pressions artérielles systolique (PAS) et diastolique (PAD) mesurée sur 24h, les moyennes de PAS et PAD sur les périodes diurne et nocturne et le pourcentage de *dipping* calculé.

L'HTA en consultation a été définie par PAS  $\geq$  140mmHg et/ou une PAD  $\geq$  90mmHg.

L'HTA masquée a été définie par PA < 140/90mmHg en consultation associée à une moyenne de PA sur 24h  $\geq$  130/80mmHg sur la MAPA.

L'HTA blouse blanche a été définie par une HTA en consultation associée à une moyenne de PA sur 24h < 130/80mmHg sur la MAPA.

Nous avons définis deux profils de patients HTA: les patients ayant une HTA en consultation aussi confirmée sur la MAPA sur 24h et ceux ayant une HTA masquée. Nous avons définis deux profils de patients non HTA: les patients ayant une HTA blouse blanche et ceux étant normotendus.

La pré-hypertension en consultation a été définie par une PAS entre 130-139mmHg et/ou une PAD entre 85-89mmHg. (18)

Les anomalies de la variation de la pression artérielle étaient l'absence de *dipping*, l'HTA nocturne isolée et l'HTA diurne isolée. Les patients *non-dipper* étaient définis par des valeurs de pressions artérielles nocturnes qui diminuaient de moins de 10% (ou augmentaient) par rapport aux valeurs diurnes. (Annexe 5) L'HTA diurne isolée était définie par PAS  $\geq$  135mmHg et/ou PAD  $\geq$  80mmHg. L'HTA nocturne isolée était définie par PAS  $\geq$  120mmHg et/ou PAD  $\geq$  70mmHg.

#### 2. 4. Analyse statistique

Les résultats ont été exprimés en moyenne ( $\pm$  écart-type) et médiane (premier interquartile-troisième interquartile). Les fréquences ont été déterminées par calcul des proportions. Les différences entre les caractéristiques des groupes HTA et normotendus ont été comparées en utilisant le test non paramétrique de Mann-Whitney et le test exact de Fisher. La valeur du pourcentage de *dipping* a été calculée par [(Moyenne PAS diurne – Moyenne PAS nocturne) / Moyenne PAS diurne x 100]. La valeur  $p < 0,05$  a été définie pour déterminer les valeurs statistiquement significatives. Le logiciel GraphPad Prism version 8 a été utilisé.

## III\_ Résultats

### 3. 1. Population étudiée

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée

	Population totale n=21 (100)	HbSS n=7 (33,3)	HbSC n=11 (52,4)	Hb Sβthal n=3 (14,3)
Femme, n (%)	12 (57,1)	4 (57,1)	7 (63,6)	1 (33,3)
Age, années, moy ± SD	50,9 ± 14,3	49 ± 14,67	51,8 ± 16,5	51,7 ± 3,5
IMC, kg/m <sup>2</sup> , moy ± SD	25 ± 6,5	23,1 ± 5,8	24,8 ± 4,8	29,6 ± 12,7
Statut pondéral, n (%)				
Normal, IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	14 (66,7)	6 (85,7)	7 (63,6)	0
Surpoids, 25 ≤ IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	2 (9,5)	0	2 (18,2)	0
Obésité, IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	5 (23,8)	1 (14,3)	2 (18,2)	2 (66,6)
IEC ou ARA2, n (%)	9 (42,9)	4 (57,1)	5 (45,6)	0
Hydroxyurée, n (%)	5 (23,8)	3 (42,9)	2 (18,2)	0
EN > 3/10, n (%)	6 (23,8)	1 (14,3)	4 (36,4)	0
Hb, g/dL, moy ± SD	10,4 ± 1,9	9,3 ± 2,1	11,2 ± 1,3	10 ± 2,3
HbS, %, moy ± SD	60,3 ± 17,2	76,9 ± 10	46,1 ± 6,4	73,4 ± 11,8
LDH, UI/L, moy ± SD	353,1 ± 122,6	434,9 ± 73,6	273,4 ± 105,3	454,7 ± 68,3
GAJ, mmol/L, moy ± SD	5,3 ± 2	5,7 ± 2,9	5,1 ± 1,5	5,3 ± 1,5
LdLc, mmol/L, moy ± SD	1,9 ± 0,7	2 ± 0,7	1,8 ± 0,5	2 ± 1,1
Créatinine, µmol/L, moy ± SD	73,3 ± 29,7	68,6 ± 23,6	70,3 ± 32,3	95,7 ± 32,6
DFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , moy ± SD	114 ± 40,9	116,3 ± 51,1	120,1 ± 36,9	85,7 ± 25
Microalbuminurie, n (%)	9 (42,9)	5 (71,4)	7 (63,6)	1 (33,3)
Proteinurie, n (%)	4 (19)	2 (28,6)	2 (18,2)	0

moy ± SD : moyenne ± écart-type

IMC: Indice de Masse Corporelle, EN: Evaluation Numérique, LDH: Lactate Deshydrogénase, IEC: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, ARA2: Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2, GAJ: glycémie à jeun, DFG: débit de filtration glomérulaire

Entre octobre 2017 et fin avril 2018, 22 MAPA ont été réalisées et 21 tracés ont été analysés. Le patient exclu n'avait pas de syndrome drépanocytaire majeur (phénotype AS). Le Tableau 1 résume les caractéristiques des patients. Ils étaient âgés entre 19 et 71 ans et l'âge moyen était de 50,9 ans ( $\pm$  14,3). Le sex ratio entre les hommes et les femmes était de 0,75:1. Les patients drépanocytaires SC et SS étaient majoritaires.

Sur les 21 enregistrements, 20 étaient complets. Les effets indésirables de la MAPA rapportés étaient la gêne de l'appareil surtout la nuit, le prurit dû à l'adhésif, le bruit de l'appareil et la douleur lors du gonflement du brassard.

### 3. 2. Mesure de la pression artérielle en consultation

Les patients étaient classés en deux groupes selon les valeurs obtenues en consultation: HTA en consultation et normotension en consultation.

Huit patients (38%) avaient une HTA en consultation. Plus d'un tiers des patients normotendus en consultation avaient une pré-hypertension mesurée en consultation. Le Tableau 2 résume les caractéristiques des patients selon la présence d'HTA en consultation.

Les facteurs déterminants l'HTA en consultation étaient le sexe masculin, l'âge, la présence de protéinurie et la douleur avec une EN supérieure ou égale à 3/10 ( $p < 0,05$ ). Le traitement par IEC ou ARA 2 et l'insuffisance rénale chronique n'étaient pas des facteurs déterminants de l'HTA en consultation dans cette population ( $p > 0,05$ ).

Dans le groupe HTA en consultation, les valeurs moyennes de PAS et PAD mesurées étaient respectivement de 151,5 mmHg ( $\pm$ 11,4) et 92 mmHg ( $\pm$ 11,4). Dans le groupe normotendus en consultation, les valeurs moyennes de PAS et PAD étaient respectivement de 122,7 mmHg ( $\pm$ 11,3) et 75,8 mmHg ( $\pm$ 8,3).

La glycémie à jeun et l'IMC avaient tendance à être plus élevés dans le groupe HTA en consultation de manière non significative. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les critères du génotype de la drépanocytose, d'antécédent d'insuffisance rénale chronique, de traitement médicamenteux (hydroxyurée, IEC ou ARA II) ou le taux d'hémoglobine.

Tableau 2. Facteurs déterminants de l'HTA en consultation

	HTA en consultation n=8 (38,10)	Normotension en consultation n=13 (61,90)	p
F / H, n (%)	2 (25) / 6 (75)	10 (76,9) / 3 (23,1)	0,032*
Age, années med [Q25-Q75]	62 [55,8-65]	48 [37-57,5]	0,015*
IMC, kg/m <sup>2</sup> , med [Q25-Q75]	24,97 [21,7-32,6]	21,36 [19,9-26,5]	NS
Génotype drépanocytose			NS
Hb SS, n (%)	2 (25)	5 (38,5)	
Hb SC, n (%)	5 (62,5)	6 (46,2)	
Hb Sβthalassémique, n (%)	1 (12,25)	2 (15,4)	
EN>3/10, n (%)	4 (50)	1 (7,7)	0,048*
Pré-hypertension, n (%)	0	5 (38,5)	NS
Hydroxyurée, n (%)	3 (37,5)	2 (15,4)	NS
Traitement IEC/ARA2, n(%)	5 (62,5)	4 (30,8)	NS
Hb, g/dL, med [Q25-Q75]	10,9 [8,2-11,5]	11 [9,8-11,8]	NS
HbS, med [Q25-Q75]	50,55 [48,1-69,3]	60 [47,5-83,6]	NS
LDH, UI/L, med [Q25-Q75]	327,5 [239,5-531]	330 [241,5-461]	NS
GAJ, mmol/L, med [Q25-Q75]	5,17 [4,5-6,8]	4,37 [4-4,9]	NS
LdLc, mmol/L, med [Q25-Q75]	1,9 [1,5-2,7]	1,77 [1,5-2,2]	NS
Insuffisance rénale chronique, n (%)	4 (50)	7(53,85)	NS
Créatinine, µmol/lL,, med [Q25-Q75]	77 [56-117,5]	60 [55,5-71,5]	NS
DFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , med [Q25-Q75]	110 [60,3-133,5]	123 [90,5-140,5]	NS
Microalbuminurie, n (%)	2 (25)	7 (53,9)	NS
Protéinurie, n (%)	4 (50)	0	0,012*

med [Q25-Q75]: mediane [Q25-Q75]

IMC: Indice de Masse Corporelle, EN: Evaluation Numérique, LDH: Lactate Deshydrogénase, IEC: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, ARA2: Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2, Hb: Hémoglobine, DFG: Débit de filtration glomérulaire, Microalbuminurie: 0,3-0,03g/mmol/24h, Protéinurie: > 3g/mmol/24h

\*p<0,05 et NS: non significatif

### 3. 3. Mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24h

Les patients étaient classés en deux groupes selon les valeurs obtenues par MAPA sur 24h: le groupe HTA qui rassemble les deux profils tensionnels hypertendus et le groupe Normotension qui réunit les deux profils tensionnels normotendus.

La MAPA sur 24h devait enregistrer 20 mesures diurnes et 7 nocturnes pour que les données soient analysées. (24) Un seul enregistrement était incomplet. Il comportait 25 données diurnes et une donnée nocturne. Les données diurnes ont été analysées et la mesure nocturne n'a pas été analysée.

Sept patients (33,3%) avaient une HTA en consultation et confirmée à la MAPA sur 24h.

Un patient (4,8%) avait une HTA en consultation et une normotension à la MAPA sur 24h. Il avait donc une HTA blouse blanche.

Environ 14,3% (3/21) des patients étaient normotendus en consultation et avaient une hypertension à la MAPA posant le diagnostic d'HTA masquée (Figures 1, 2). Ces 3 patients avaient tous une pré-hypertension en consultation. Les données montrent qu'un patient était douloureux ( $EN > 3/10$ ) et que deux patients avaient une microalbuminurie. La faible taille de l'échantillon ne permettait pas de faire une analyse statistique selon la présence de l'HTA masquée.

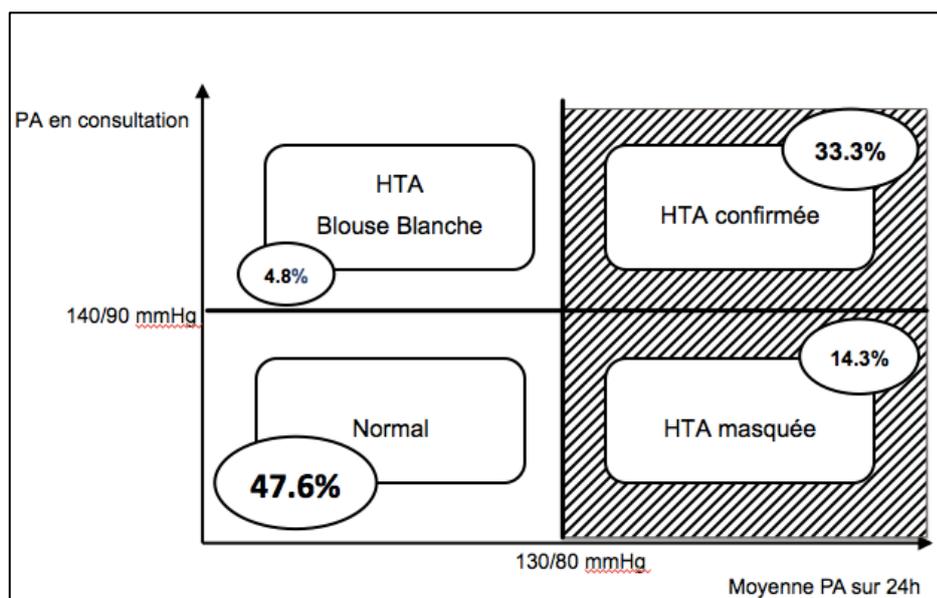


Figure 1. Répartition des profils tensionnels

Les valeurs moyennes de PAS et PAD sur 24h du groupe HTA étaient respectivement de 147,1mmHg ( $\pm 15,8$ ) et 86,4mmHg ( $\pm 11$ ). Les valeurs moyennes de PAS et PAD sur 24h du groupe normotendus étaient respectivement de 118,2mmHg ( $\pm 16$ ) et 70,3mmHg ( $\pm 9,1$ ).

Sur les cinq patients pré-hypertendus en consultation, trois avaient une HTA masquée et deux étaient normotendus. L'âge moyen était de 46,6 ans ( $\pm 17,6$ ). Les patients étaient en majorité de génotype drépanocytaire SC.

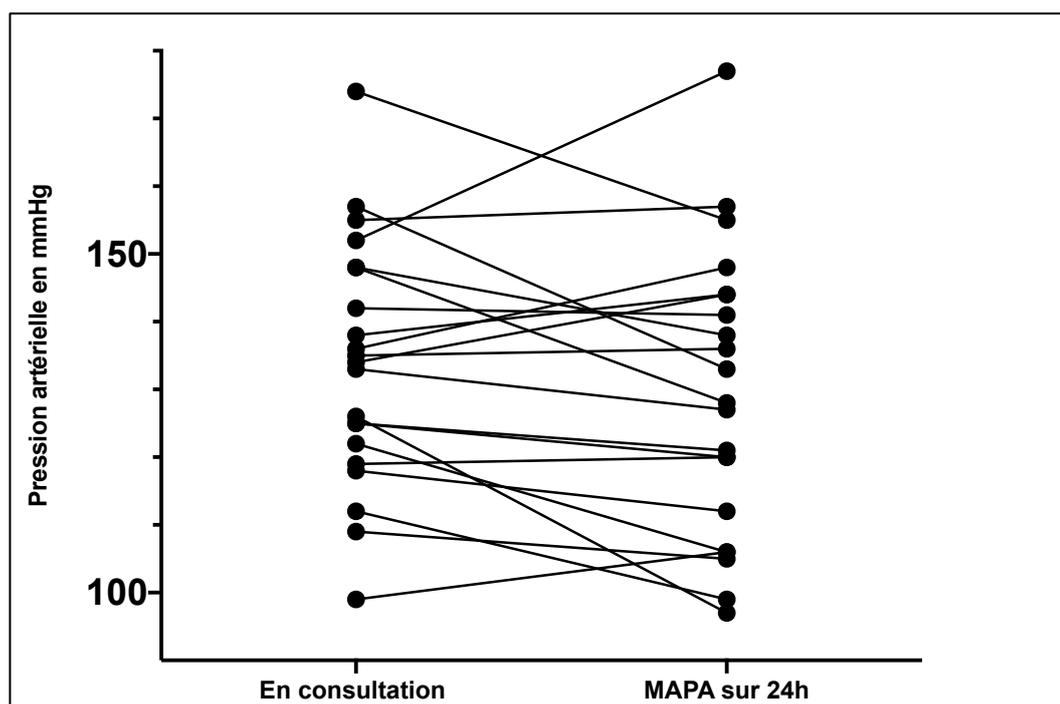


Figure 2. Variation de la pression artérielle en consultation et sur 24h

### 3.4. Diagnostic d'hypertension artérielle

Après analyse des données des MAPA sur 24h, 47,6% des patients étaient hypertendus (Figure 3). Les patients âgés, en surpoids et de génotype SC étaient plus à risque d'HTA ( $p < 0,05$ ). Le Tableau 3 résume les facteurs déterminants l'HTA. Dans notre échantillon, cinq patients étaient douloureux et quatre d'entre eux étaient hypertendus. La douleur n'était pas un facteur déterminant l'HTA ( $p > 0,05$ ). Dans notre étude, les femmes étaient majoritaires. Les patients hypertendus étaient en majorité des hommes. Le sexe n'était pas non plus un facteur déterminant de l'HTA ( $p > 0,05$ ) (Figures 4, 5).

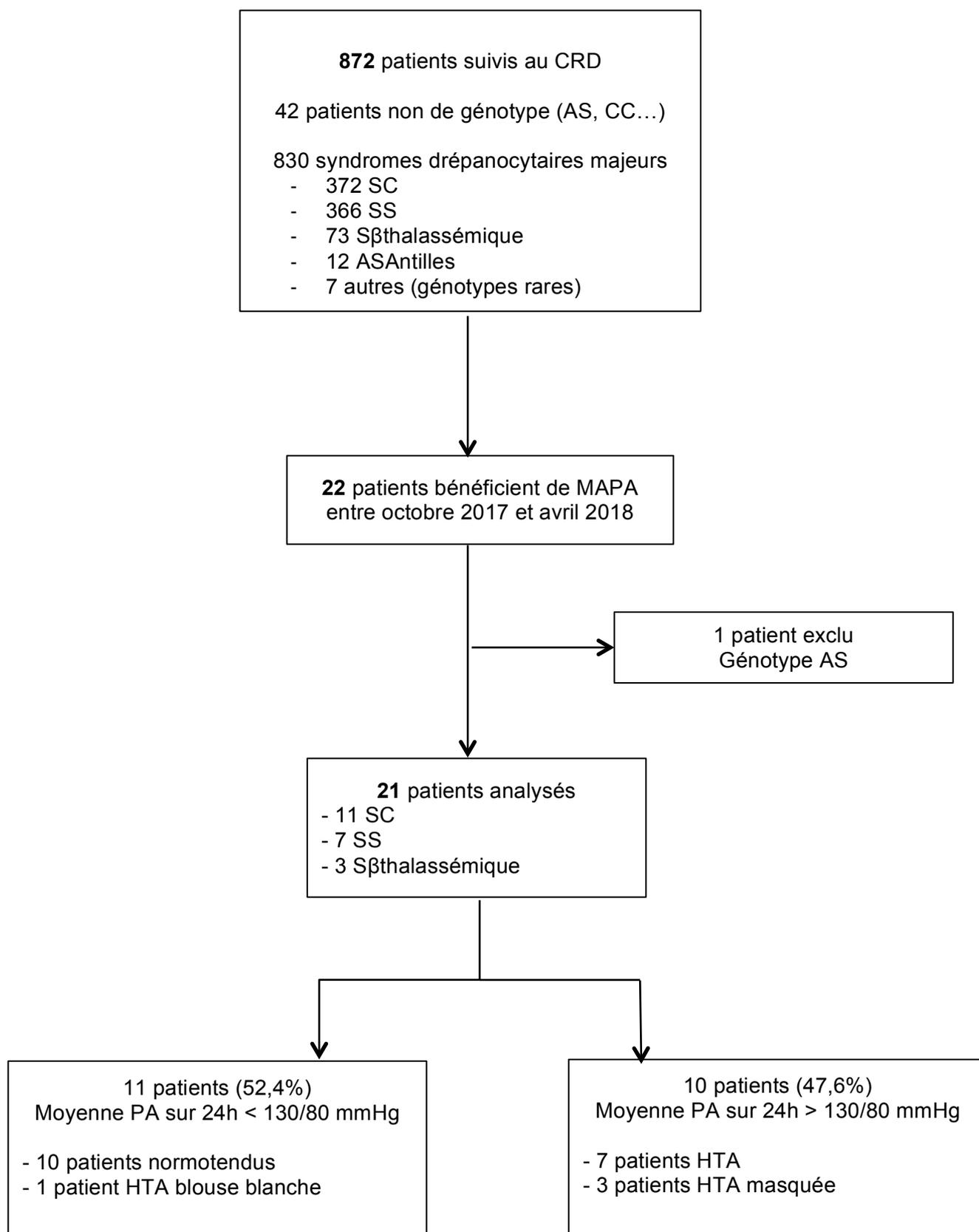


Figure 3. Diagramme de flux: inclusion des patients et résultats

Tableau 3. Facteurs déterminants l'HTA dans la population étudiée

	HTA n=10 (48)	Normotension n=11 (52)	p
F/H, n (%)	4 (40) / 6 (60)	8 (73) / 4 (27)	NS
Age, années, med [Q25-Q75]	60 [55,8-64,8]	44 [37-51]	0,026*
IMC, kg/m <sup>2</sup> , med [Q25-Q75]	27,5 [23,4-32,6]	20,7 [20,3-22,5]	0,02*
Génotype drépanocytose			0,04*
Hb SS, n (%)	1 (10)	6 (55)	
Hb SC, n (%)	7 (70)	4 (36)	
Hb Sβthalassémique, n (%)	2 (20)	1 (9,1)	
EN>3/10, n (%)	4 (40)	1 (9,1)	NS
Pré-hypertension, n (%)	3 (30)	2 (18)	NS
Hydroxyurée, n (%)	2 (20)	3 (27)	NS
Traitement IEC/ARA2, n (%)	6 (60)	3 (27)	NS
Hb, g/dL, med [Q25-Q75]	1,2 [10,6-11,6]	10,2 [7,8-11,4]	NS
HbS, med [Q25-Q75]	48,6 [47,4-61,6]	70,8 [48,2-83,6]	NS
LDH, UI/L, med [Q25-Q75]	272 [238-442]	370 [298-462]	NS
GAJ, mmol/L, med [Q25-Q75]	4,9 [4,5-6,54]	4,4 [4-4,9]	NS
LdLc, mmol/L, med [Q25-Q75]	1,9 [1,6-2,7]	1,7 [1,5-1,9]	NS
Insuffisance rénale chronique, n (%)	5 (50)	7 (63)	NS
Créatinine, µmol/L, med [Q25-Q75]	69,5 [60,5-97]	60 [55,5-71,5]	NS
DFG, ml/min/1,73m <sup>2</sup> , med [Q25-Q75]	110 [84,8-120]	123 [97,5-140]	NS
Microalbuminurie, n (%)	4 (40)	5 (45,5)	NS
Protéinurie, n (%)	3 (30)	1 (9,1)	NS

med [Q25-Q75]: mediane [Q25-Q75]

IMC: Indice de Masse Corporelle, EN: Evaluation Numérique, LDH: Lactate Deshydrogenase, IEC: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, ARA2: Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2, Hb: Hémoglobine, DFG: Débit de filtration glomérulaire, Microalbuminurie: 0,3-0,03g/mmol/24h, Protéinurie: > 3g/mmol/24h

\* p<0,05 et NS: non significatif

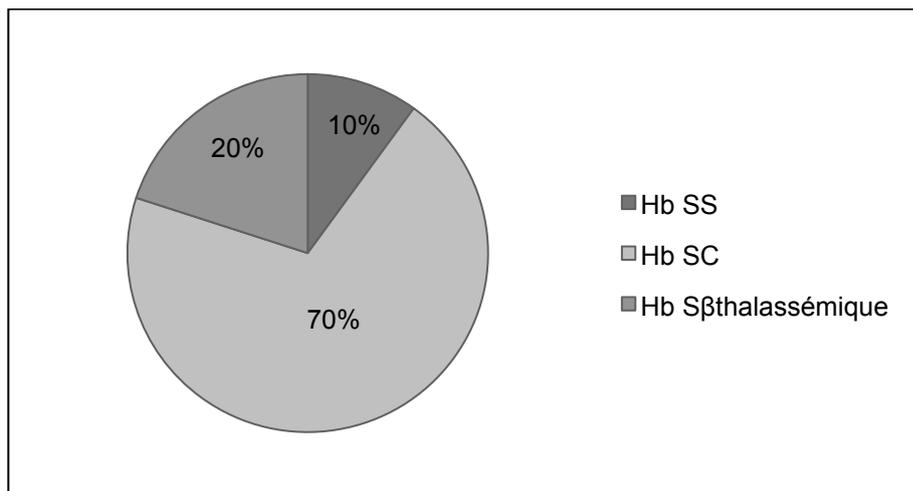


Figure 4. Répartition de l'HTA en fonction du génotype de la drépanocytose

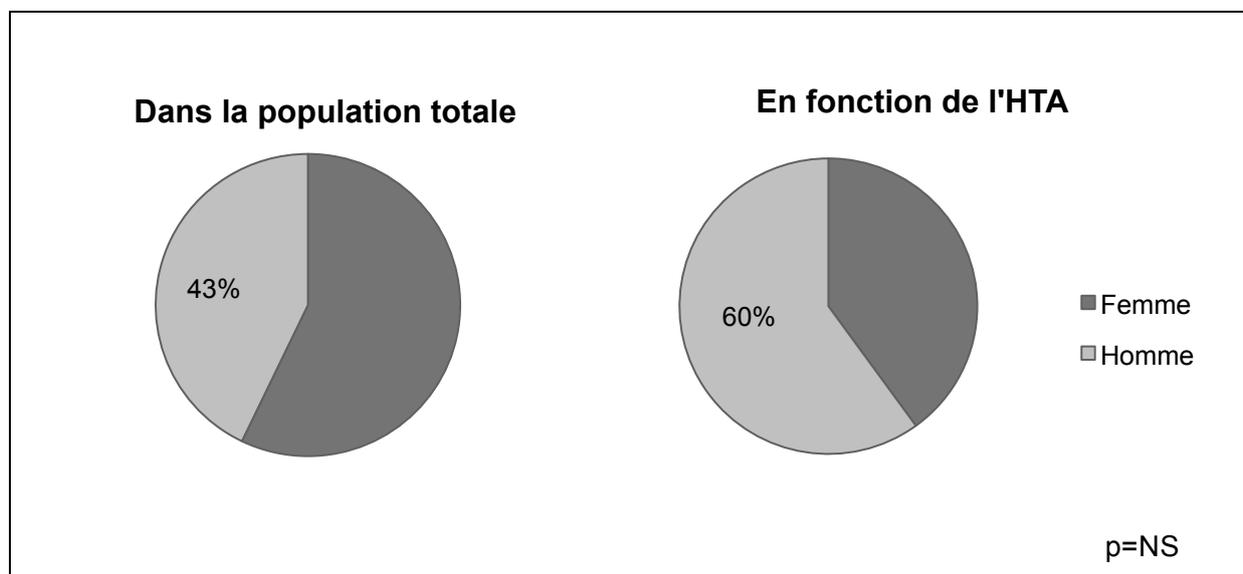


Figure 5. Répartition du sexe dans la population totale et en fonction de l'HTA

### 3. 5. Anomalies de la variation de la pression artérielle sur 24h

Les données nocturnes de l'enregistrement incomplet n'ont pas été analysées.

Notre étude montrait que 40% (8/20) avaient une HTA à la fois diurne et nocturne. Un patient présentait une HTA diurne isolée. Par ailleurs, aucun patient n'avait d'HTA nocturne isolée.

L'analyse des données retrouvait 45% (9/20) de patients *non-dipper*. Les patients *non-dipper* avait des pourcentages de baisse la pression artérielle nocturne systolique et diastolique qui s'élevaient à 3,9% ( $\pm 4,4$ ) et de 5,7% ( $\pm 4,8$ ) respectivement. Les valeurs des patients *dipper* étaient respectivement de 15,2% ( $\pm 4,3$ ) et de 18,0% ( $\pm 6,2$ ).

Le Tableau 4 représente les caractéristiques des patients *dipper* et *non-dipper*. Les patients *non-dipper* étaient plus âgés et plus douloureux ( $p > 0,05$ ). Près de la moitié des patients *non-dipper* avait un diagnostic d'HTA ( $p > 0,05$ ). Dans notre population, aucun facteur déterminant n'était statistiquement associé au *dipping*.

Tableau 4. Facteurs déterminants la baisse de la pression artérielle nocturne

	<i>Non-dipper</i>	<i>Dipper</i>	p
	n=9 (45)	n=11 (55)	
Femme, n (%)	5 (55,5)	6 (54,5)	NS
Age, années, med [Q25-Q75]	54 [44-59]	48 [39-63]	NS
IMC, kg/m <sup>2</sup> , med [Q25-Q75]	23,1 [20,3-32,7]	21,4 [20,5-23,9]	NS
Génotype drépanocytose			
Hb SS, n (%)	3 (33,3)	4 (36,4)	NS
Hb SC, n (%)	5 (55,5)	5 (45,5)	NS
Hb Sβthalassémique, n (%)	1 (11,1)	2 (18,2)	NS
EN>3/10, n (%)	3 (33,3)	1 (9,1)	NS
HTA	4 (44,4)	4 (36,4)	NS
Pré-hypertension, n (%)	1 (11,1)	3 (27,3)	NS
Hydroxyurée, n (%)	3 (33,3)	2 (18,2)	NS
IEC ou ARA2, n (%)	4 (44,4)	3 (27,3)	NS
Hb, g/dL, med [Q25-Q75]	11,1 [10,2-11,6]	10,6 [8,90-11,7]	NS
HbS, med [Q25-Q75]	52,3 [47,8-68,6]	64,7 [48,3-79,4]	NS
LDH, UI/L, med [Q25-Q75]	370 [271-462]	330 [246-462]	NS
GAJ, mmol/L, med [Q25-Q75]	5,14 [4,6-5,2]	4,4 [4,3-4,7]	NS
LdLc, mmol/L, med [Q25-Q75]	0,7 [0,6-0,8]	1,7 [1,5-1,9]	NS
Insuffisance rénale chronique, n (%)	5 (55,5)	6 (54,5)	NS
Créatinine, μmol/L, med [Q25-Q75]	75 [53-79]	62 [58-81,5]	NS
DFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , med [Q25-Q75]	113 [82-123]	123 [88,5-132]	NS
Microalbuminurie, n (%)	6 (66,7)	6 (54,5)	NS
Protéinurie, n (%)	1 (11,1)	3 (27,3)	NS

med [Q25-Q75]: médiane [Q25-Q75]

IMC: Indice de Masse Corporelle, EN: Evaluation Numérique, LDH: Lactate Deshydrogenase, IEC: Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, ARA2: Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2, Hb: Hémoglobine, DFG: Débit de filtration glomérulaire, Microalbuminurie: 0,3-0,03g/mmol/24h, Protéinurie: > 3g/mmol/24h

NS: non significatif

## IV\_ Discussion

---

### 4. 1. L'hypertension artérielle et la drépanocytose

Dans note étude pilote, près de la moitié des patients de l'échantillon avait une HTA (47,6%). L'HTA masquée représentait presque un tiers de ces patients (14,3%). (Figure 1) La totalité des patients ayant une HTA masquée avait aussi une pré-hypertension mesurée en consultation. L'âge, le surpoids et le génotype SC étaient des facteurs déterminants l'HTA en consultation ( $p < 0,05$ ). Le sexe et la douleur n'étaient pas des facteurs déterminants l'HTA.

#### 4. 1. 1. Revue de la littérature

La proportion de patients hypertendus retrouvée dans cette étude pilote était élevée par rapport aux données historiquement connues (2, 3, 14, 15, 16) où des prévalences d'HTA entre 3,2% et 19% étaient relevées (3, 14, 15, 16). Plusieurs raisons pourraient expliquer l'écart important constaté entre les données de la littérature et celles observées dans notre étude.

Dans l'étude qui a relevé la prévalence à 3,2% (3) l'HTA était définie par PAS > 150 mmHg et/ou PAD > 90 mmHg. La prévalence aurait été probablement plus élevée avec la définition de l'HTA utilisée dans notre étude.

La pression artérielle des patients de génotype SC est plus élevée comparée à celle des patients de génotype SS (3). Toutefois, les valeurs de leurs pressions artérielles restent moins élevées que celles de la population générale (3). La seule cohorte où les patients drépanocytaires de génotype SS et SC étaient en nombre à part presque égale était celle de l'étude ghanéenne dans laquelle la prévalence d'HTA s'élevait à 19% (14). Dans les autres études (3, 15, 16), les patients de génotype SS étaient majoritaires. Dans notre étude, les drépanocytaires de génotype SC étaient majoritaires.

L'HTA augmente avec l'âge. Dans les études précédemment citées, l'âge moyen variait entre 16 à 35 ans (3, 14, 15, 16). Dans notre étude, la population était plus âgée que celle des études citées. La moyenne d'âge s'élevait à 50,9 ans.

Parmi les études précédemment citées (3, 14, 15, 16), aucune donnée concernant l'IMC n'était disponible. Pegelow et al. (2) ont mis en évidence une corrélation positive et

significative entre l'IMC et la PAS. Dans notre travail, le surpoids était un facteur déterminant l'HTA ( $p < 0,05$ ). La médiane de l'IMC s'élevait à 27,5 kg/m<sup>2</sup> [23,4-32,6]. Sept patients (33,3%) étaient en excès de poids. Un patient traité par hydroxyurée était obèse.

La prise de poids contribue à une augmentation de la pression artérielle (36). Selon l'étude KANNARI (12), en 2013 la prévalence du surpoids en Martinique s'élevait à 38% pour les hommes et 29% pour les femmes. A titre comparatif, en France métropolitaine, la même année elle s'élevait à 41% pour les hommes et 25,3% pour les femmes.

Le surpoids est une problématique importante. Dans la population drépanocytaire, la prévalence du surpoids est amenée à augmenter avec le recours au traitement par hydroxyurée. Or, ils tolèrent mal l'activité physique. En effet, leur capacité d'exercice en aérobie est limitée par l'anémie chronique. De plus, la déshydratation et les douleurs peuvent déclencher des crises vaso-occlusives.

Dans la littérature, peu de données sont disponibles. Pour les patients drépanocytaires à l'état basal, une activité physique, régulière et de courte durée (10 à 20 minutes) serait mieux tolérée et montrerait des bénéfices (35). Actuellement, il n'existe pas de consensus dans sa prise en charge. Des travaux complémentaires seraient utiles.

#### 4. 1. 2. La MAPA du patient drépanocytaire

L'espérance de vie des patients drépanocytaires s'est allongée et leur risque cardiovasculaire augmente avec l'âge, comme c'est le cas dans la population générale (19, 20, 21).

Il n'existe pas d'étude similaire qui utilise la MAPA comme méthode diagnostique de l'HTA de l'adulte drépanocytaire. Dans la littérature, le diagnostic d'HTA des patients drépanocytaires adultes était réalisé par des mesures répétées de la pression artérielle en consultation. Les données concernant la MAPA des patients drépanocytaires sont peu nombreuses et limitées à l'étude de la population pédiatrique (22, 23, 26).

Dans une cohorte d'enfants drépanocytaires ayant une insuffisance rénale chronique stade 2 à 4, les auteurs ont mis en évidence une fréquence d'HTA élevée à 56%, 18% avaient une HTA en consultation confirmée à la MAPA et 38% avaient une HTA masquée (26).

Shatat et al. (22) ont relevé une fréquence de patients hypertendus à 43,6%, dans une population drépanocytaire (SS, SC, S $\beta$ -thalassémique) de 38 enfants asymptomatiques. Ils ont observé que 10,3% avaient une HTA en consultation confirmée à la MAPA et 34% avaient une HTA masquée.

Dans une étude plus récente (23), les auteurs ont rapporté une fréquence de patients hypertendus à 30% dans un échantillon de 56 enfants drépanocytaires (SS, SC, S $\beta$ -thalassémique), dont 5% avaient une HTA en consultation confirmée à la MAPA et 25% avaient une HTA masquée. Un enfant sur deux avait une "anomalie de la pression artérielle", catégorie regroupant les enfants *non-dipper* et pré-hypertendus.

Dans ces études (22, 23, 26), le taux de patients hypertendus est similaire à celui observé dans notre étude. Cependant, la proportion d'HTA masquée est bien plus importante parmi les enfants.

Une hypothèse serait que la paroi vasculaire de l'enfant serait différente de celle de l'adulte drépanocytaire. Les études font ressortir l'existence d'une altération chronique de la paroi vasculaire des patients drépanocytaires et ce, dès l'enfance. De Montalembert et al (27) ont mis en évidence, dans une étude comparative cas-contrôle, qu'il existait une atteinte vasculaire précoce de l'enfant par un défaut d'adaptation vasculaire, comme cela est décrit pour les adultes. Dans cette étude, aucun enfant inclus n'avait eu d'antécédent d'AVC et une seule échographie doppler transcrânienne était en faveur d'un risque majoré d'AVC. Une autre étude plus récente (28) a mis évidence une atteinte de la microcirculation des enfants drépanocytaires de génotypes SS et SC ainsi qu'une atteinte de la macrocirculation uniquement pour les patients de génotype SS probablement par dysfonction endothéliale. Il semblerait que l'atteinte de la paroi vasculaire soit précoce, c'est-à-dire dès l'enfance et qu'elle ferait donc le lit des atteintes vasculaires de l'adulte (7).

Une autre hypothèse serait un taux d'atteinte rénale important. Les auteurs (29) ayant exclus les patients insuffisants rénaux chroniques de leur population pédiatrique étudiée, ont mis en évidence des fréquences d'HTA et d'HTA masquée similaires. Ils observent que 10% avaient une HTA en consultation confirmée à la MAPA sur 24h et 25% avaient une HTA masquée. L'atteinte rénale ne semble pas être un facteur discriminant l'HTA masquée.

Dans notre étude, la répartition entre les proportions de patients ayant une HTA en consultation-confirmée à la MAPA et d'HTA masquée était inversée par rapport aux données observées dans la population pédiatrique. Cela permet d'évoquer deux autres hypothèses.

La première serait que le dépistage par MAPA sur 24h et la prise en charge médicamenteuse précoce de l'HTA masquée dès l'enfance permettrait d'éviter l'évolution vers l'HTA à l'âge adulte. La deuxième hypothèse serait que les seuils définissant l'HTA de l'adulte actuellement utilisés ne seraient pas adaptées aux patients drépanocytaires. Ils seraient probablement trop élevés.

#### 4. 1. 3. Hypertension artérielle relative systémique

A des valeurs de pression artérielle dans les limites supérieures de la normale, les risques de complications secondaires sur les organes cibles et la morbi-mortalité augmentent pour les patients drépanocytaires (2, 3, 9). Dans notre étude, tous les patients qui présentaient une HTA masquée avaient une pré-hypertension.

Des études plus récentes ont proposé de classer les patients drépanocytaires en "hypertension artérielle relative systémique". Elle serait définie par une PAS entre 120 et 139mmHg et/ou une PAD entre 70 et 89mmHg. L'hypertension artérielle relative systémique serait associée à un risque majoré de complications cardiovasculaires et justifierait d'une prise en charge médicamenteuse systématique (14, 16).

Les pressions artérielles dans la population drépanocytaire sont basses comparées à celles de la population générale (2, 25). La résistance des vaisseaux des patients drépanocytaires est diminuée (5, 8). Dans une étude cas-contrôle comparant des patients de génotype SS et AA, Lemogoum et al (8) ont montré qu'il existait une relation inverse et paradoxale entre la pression artérielle moyenne (PAM) et la résistance vasculaire pour les patients drépanocytaires. En d'autres termes, les vaisseaux des patients drépanocytaires ne seraient pas protégés même à des valeurs faibles de PAM, sans que le mécanisme soit compris.

#### 4. 1. 4. Pré-hypertension et objectifs tensionnels

Selon les recommandations de l'European Society of Cardiology, les patients identifiés comme étant à haut risque cardiovasculaire devraient être traités dès le seuil de pré-hypertension (18). L'American Heart Association est plus sévère. Elle définit et recommande de traiter l'HTA dès que la PA est supérieure à 130/80mmHg (31).

Dans notre échantillon, cinq patients étaient pré-hypertendus et quatre d'entre eux étaient diagnostiqués avec une HTA. La drépanocytose est une maladie vasculaire systémique et

devrait être considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire. Notre travail suggère que les objectifs cibles de la pression artérielle dans cette population devraient être abaissés, au moins au seuil de pré-hypertension ou à un seuil encore plus bas, qui pourrait être celui de l'hypertension artérielle relative systémique.

#### 4. 2. Anomalies de la variation de la pression artérielle sur 24h

Les patients *non-dipper* ont un risque cardiovasculaire majoré (32). Dans notre étude, 45% (9/20) des patients étaient *non-dipper* et presque la moitié d'entre eux étaient aussi hypertendus.

##### 4. 2. 1. Microalbuminurie et insuffisance rénale chronique

Dans la littérature, l'absence de *dipping* est associée à une microalbuminurie augmentée (22, 29). Dans une population pédiatrique sans antécédent d'insuffisance rénale, Becker et al (29) observent que 21% des patients avaient une microalbuminurie positive. Ces derniers avaient une baisse de la pression artérielle nocturne de 6.1% ( $p < 0,05$ ). Dans une autre étude, Shatat et al (22) ont observé que 59% des enfants étaient *non-dipper*. Contrairement à d'autres études, les enfants inscrits en programme transfusionnel étaient inclus dans l'étude. Pour les enfants transfusés, les auteurs expliquaient la proportion importante de *non-dipper* par une hémoglobine basse et une microalbuminurie positive. Concernant les enfants non transfusés, le facteur déterminant de l'absence de baisse de la pression artérielle nocturne était une microalbuminurie positive (22).

Bien qu'il soit nécessaire de réaliser des études supplémentaires pour caractériser cette observation dans la population adulte, notre étude montre que la présence d'une élévation de la microalbuminurie à des taux supérieurs à la normale n'était pas un facteur déterminant de la baisse de pression artérielle nocturne.

##### 4. 2. 2. Les troubles du sommeil

Les patients drépanocytaires sont à risque de troubles du sommeil (34). Les troubles psychologiques comme la dépression sont fréquents au cours du suivi des pathologies chroniques. La prévalence de la dépression des patients drépanocytaires est élevée (39). Lorsque le recours aux hypnotiques et aux benzodiazépines est nécessaire, il peut majorer le risque d'hypoxie nocturne (40).

Dans notre étude, 33,3% des patients *non-dipper* avaient mal. Une des causes les plus fréquentes de l'altération de la qualité du sommeil des patients drépanocytaires est la douleur. En effet, elle entraîne des réveils fréquents et une utilisation chronique d'antalgiques opioïdes qui est un facteur de risque de syndrome d'apnée central du sommeil (SACS) (41).

Le syndrome d'apnée obstructif du sommeil (SAOS) entraîne une perturbation de la variation circadienne de la pression artérielle (33). Selon des études récentes concernant les adultes drépanocytaires, la prévalence de SAOS variait entre 23% à 40% (34, 37). Les causes de SAOS mises en évidence étaient une augmentation de la taille du cou et un IMC élevé (34).

Dans notre travail, nous n'avons pas recherché de syndrome d'apnée du sommeil. Il aurait été intéressant de les recenser et d'en trouver les étiologies.

#### 4. 3. La douleur chronique et l'HTA des patients drépanocytaires

Dans la population générale, la prévalence de l'HTA des personnes ayant des douleurs chroniques est plus élevée que celle des patients ne présentant pas de douleurs (30). Les patients hypertendus auraient une perception diminuée de la douleur (42). Les patients douloureux chroniques auraient une baisse de sensibilité de leurs barorécepteurs (42). Le baroréflexe participerait à la fois au maintien de l'homéostasie cardiovasculaire et à la régulation de la modulation de la douleur.

Au décours de crises vaso-occlusives, en situation aiguë, les patients drépanocytaires sont normotendus (38) ce qui semble être en contradiction avec les données précédemment évoquées (42). Dans ce travail (38), la population étudiée était jeune (âge moyen: 28 ans  $\pm$  6) et majoritairement constituée de drépanocytaires de génotype SS (72%); les auteurs ont utilisé la définition de l'HTA établie pour la population générale, soit supérieure à 140/90mmHg. Il aurait été intéressant d'étudier la variation de la pression artérielle entre les valeurs de PA obtenues lors de la crise aiguë par rapport à celles de l'état basal pour déterminer si la douleur aiguë modifie le profil tensionnel des patients drépanocytaires.

Contrairement à ce que met en évidence l'étude précédemment citée (38), dans notre étude presque tous les patients douloureux étaient hypertendus en consultation. Notre définition de l'HTA en consultation était la même que celle utilisée dans cette étude.

Dans notre échantillon, quatre patients étaient hypertendus parmi les cinq patients douloureux (EN>3/10) le jour de la pose de la MAPA sur 24h. Le cinquième était pré-hypertendu. L'âge moyen des patients douloureux et hypertendus s'élevait à 63,3 ans ± 6. Trois patients étaient de génotype SC et un patient était drépanocytaire de génotype SS. Trois patients douloureux avaient des douleurs aiguës de CVO et étaient hypertendus. Un patient algique avait une HTA blanche. Ses douleurs étaient chroniques et secondaires à une ostéonécrose aseptique de hanche. Le seul patient algique et pré-hypertendu avait des douleurs aiguës de CVO et avait une HTA masquée à la MAPA sur 24h. Ces observations suggèrent que la pression artérielle augmente avec la douleur, même pour les patients drépanocytaires. Il semblerait alors intéressant de comparer ces valeurs à des valeurs de PA sur 24h, en dehors des épisodes douloureux.

#### 4. 4. Forces et limites de l'étude

A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui utilise la MAPA sur 24h dans la population de patients drépanocytaires adultes. Cette étude pilote suggère fortement que l'HTA des patients drépanocytaires est sous-estimée.

Les observations de cette étude pilote sont limitées par la faible taille de l'échantillon et le manque de représentativité de la population drépanocytaire. La sélection des patients a été réalisée en fonction des prescriptions des médecins ou au cours d'un bilan cardiovasculaire systématique de suivi. De plus, nous avons choisi de ne pas exclure les patients traités par IEC ou ARA 2, ce qui correspond à un biais de confusion. Ce traitement avait été instauré pour une microalbuminurie isolée et non une HTA.

La MAPA sur 24h est un examen peu accessible, en Martinique, du fait de la démographie médicale. De plus, en France, elle n'est pas prise en charge par la sécurité sociale, ni par les mutuelles privées (43). Malgré cela, la MAPA sur 24h est actuellement très utilisée et recommandée (24). C'est une méthode de mesure de la pression artérielle simple, précise, fiable et reproductible. Elle était vectrice d'inconfort et de douleurs brèves et répétées dues au gonflement du brassard. Pourtant, dans notre étude 95% des enregistrements étaient complets. Les patients drépanocytaires ont bien toléré l'examen par MAPA.

#### 4. 5. Perspectives

Il n'existe pas de consensus établi dans la définition et la prise en charge de l'HTA de l'adulte drépanocytaire. Les seuils de pression artérielle définissant l'HTA établis pour la population générale ne semblent pas appropriés pour les patients drépanocytaires. Il serait nécessaire de définir des seuils plus adaptés.

Cette étude pilote permettra d'établir un protocole afin d'analyser, aux Antilles françaises, la prévalence de l'HTA des patients drépanocytaires adultes et les facteurs déterminants l'HTA. Cette étude permettrait de définir les seuils de pression artérielle auxquels les patients devraient être traités. Elle permettra aussi d'étudier les anomalies de la pression artérielle et d'en rechercher les causes.

Le design de cette étude pourrait être prospective, randomisée, comparative avec groupe contrôle, avec un suivi sur plusieurs années et à plus grande échelle, de façon multicentrique, au minimum dans les Antilles françaises (Guadeloupe, Guyane française et Martinique).

#### 4. 6. Conclusion

En conclusion, notre étude pilote est la première à étudier les apports de la MAPA sur 24h pour le patient drépanocytaire adultes. Elle suggère que la fréquence de l'HTA dans cette population est élevée et probablement sous-diagnostiquée. Dans ce contexte, le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire devrait donc être encore plus strict. A la vue des résultats de cette étude pilote, nous recommandons la réalisation de la MAPA sur 24h dans le bilan cardiovasculaire du patient drépanocytaire adulte. Nous n'avons pas établi de lien entre l'HTA et les anomalies de la variation de la pression artérielle au cours de la journée. Des études complémentaires sont nécessaires.

## V\_ Références bibliographiques

---

1. Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Bilan d'activité de l'AFDPHE de 2016. Dépistage de la drépanocytose pp 65-69.
2. Pegelow CH, Colangelo L, Steinberg M, Wright EC, Smith J, Phillips G, et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am J Med.* 1997 Feb;102(2):171–7.
3. Johnson CS, Giorgio AJ. Arterial blood pressure in adults with sickle cell disease. *Arch Intern Med.* 1981 Jun;141(7):891–3.
4. Rodgers GP, Schechter AN, Noguchi CT, Klein HG, Nienhuis AW, Bonner RF. Periodic microcirculatory flow in patients with sickle-cell disease. *N Engl J Med.* 1984 Dec 13;311(24):1534–8.
5. Johnson CS. Arterial Blood Pressure and Hyperviscosity in Sickle Cell Disease. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2005 Oct 1;19(5):827–37.
6. Belhassen L, Pelle G, Sediame S, Bachir D, Carville C, Bucherer C, et al. Endothelial dysfunction in patients with sickle cell disease is related to selective impairment of shear stress-mediated vasodilation. *Blood.* 2001 Mar 15;97(6):1584–9.
7. Eberhardt RT, McMahon L, Duffy SJ, Steinberg MH, Perrine SP, Loscalzo J, et al. Sickle cell anemia is associated with reduced nitric oxide bioactivity in peripheral conduit and resistance vessels. *Am J Hematol.* 2003 Oct;74(2):104–11.
8. Lemogoum D, Van Bortel L, Najem B, Dzudie A, Teutcha C, Madu E, et al. Arterial stiffness and wave reflections in patients with sickle cell disease. *Hypertension.* 2004 Dec;44(6):924–9.
9. Ranque B, Menet A, Boutouyrie P, Diop IB, Kingue S, Diarra M, et al. Arterial Stiffness Impairment in Sickle Cell Disease Associated With Chronic Vascular Complications: The Multinational African CADRE Study. *Circulation.* 2016 Sep 27;134(13):923–33.
10. Recommandations de la Haute Autorité de Santé et Société Française de l'Hypertension Artérielle. "Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte", Septembre 2016
11. Merle S, Pierre-Louis K, Rosine J, Cardoso T, Inamo J, Deloumeaux J. Prévalence de l'hypertension artérielle en population générale à la Martinique - ScienceDirect [Internet]. [cited 2019 Mar 14]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0398762008009395>
12. C.Yacou, V.Cornely, N.Neller, S.Pitot, C.Joubert, A.Blateau, M.Colard, I.Padra, J.Pluton, S.Merle. Etude KANNARI-Volet Santé. 2013 [Internet]. Disponible sur: [https://www.orsag.fr/wp-content/uploads/2018/06/ORSaG\\_Hypertension\\_arterielle\\_KANNARI\\_rapport2017-1.pdf](https://www.orsag.fr/wp-content/uploads/2018/06/ORSaG_Hypertension_arterielle_KANNARI_rapport2017-1.pdf) et <https://www.orsag.fr/volet-sante-kannari-surcharge-ponderale-en-guadeloupe-et-en-martinique-en-2013/>
13. Perrine AL, Lecoffre C, Blacher J, Olié V. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006 Article - Bulletin

épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cited 2019 Mar 14]. Available from: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/10/2018\\_10\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/10/2018_10_1.html)

14. Prevalence of relative systemic hypertension in adults with sickle cell disease in Ghana. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Jan 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29300776>

15. Makubi A, Mmbando BP, Novelli EM, Lwakatare J, Soka D, Marik H, et al. Rates and risk factors of hypertension in adolescents and adults with sickle cell anaemia in Tanzania: 10 years' experience. *Br J Haematol*. 2017;177(6):930–7.

16. Gordeuk VR, Sachdev V, Taylor J, Gladwin MT, Kato G, Castro OL. Relative Systemic Hypertension in Patients with Sickle Cell Disease is Associated with Risk of Pulmonary Hypertension and Renal Insufficiency. *Am J Hematol*. 2008 Jan;83(1):15–8.

17. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P, et al. [French guidelines for the management of adult sickle cell disease: 2015 update]. *Rev Med Interne*. 2015 May 11;36(5 Suppl 1):5S3-84.

18. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [cited 2018 Dec 5]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>

19. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994 Jun 9;330(23):1639–44.

20. Aurore Marietta Aleina, "Le sujet âgé drépanocytaire: suivi au centre de référence en Martinique", thèse de doctorat en médecine générale, sous la direction de Gylna Loko, Fort-de-France, Antilles, 2017, 104p

21. Sandhu MK, Cohen A. Aging in Sickle Cell Disease: Co-morbidities and New Issues in Management. *Hemoglobin*. 2015;39(4):221–4.

22. Shatat IF, Jakson SM, Blue AE, Johnson MA, Orak JK, Kalpatthi R. Masked hypertension is prevalent in children with sickle cell disease: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatr Nephrol*. 2013 Jan;28(1):115–20.

23. Moodalbail DG, Falkner B, Keith SW, Mathias RS, Araya CE, Zaritsky JJ, et al. Ambulatory hypertension in a pediatric cohort of sickle cell disease. *J Am Soc Hypertens*. 2018 Jul;12(7):542–50.

24. 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. *Journal of Hypertension*. 2014 Jul 1;32(7):1359–66.

25. Grell AC, Alleyne AO, Serjean R. Blood pressure in adults with homozygous sickle cell disease. Article in *The Lancet*. Nov, 21 1981

26. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, Samuels J, Blydt-Hansen T, Saland J, et al. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Jan;21(1):137–44.

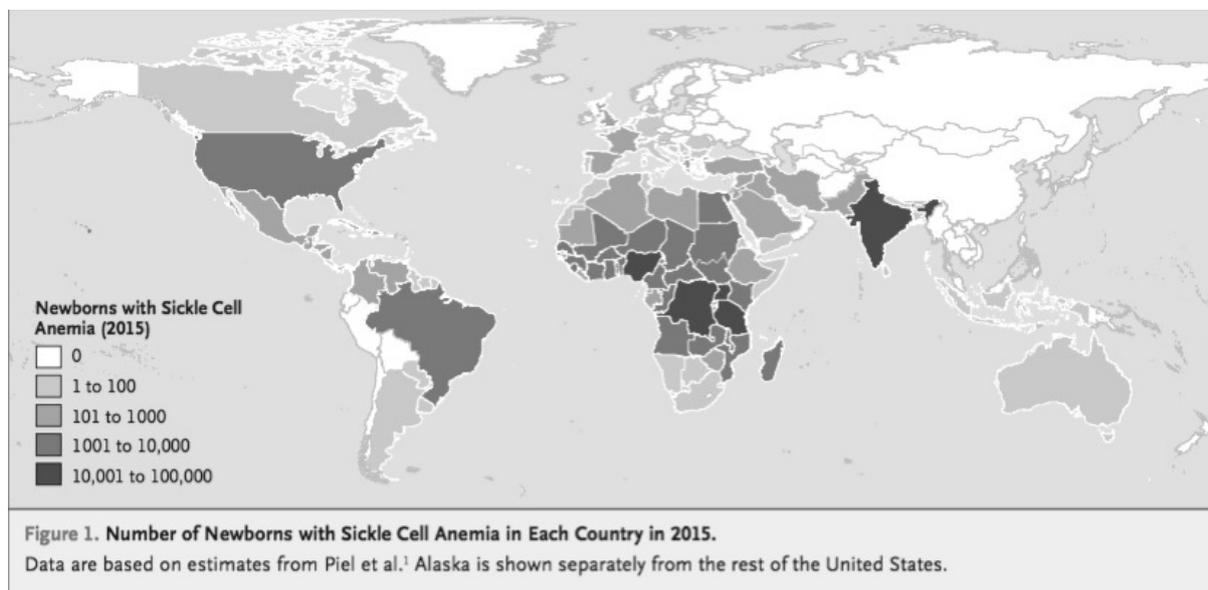
27. De Montalembert M, Aggoun Y, Niakate A, Szezepanski I, Bonnet D. Endothelial-dependent vasodilation is impaired in children with sickle cell disease. *Haematologica*. 2007 Dec;92(12):1709–10.
28. Möckesch B, Charlot K, Jumet S, Romana M, Divialle-Doumndo L, Hardy-Dessources M, et al. Micro- and macrovascular function in children with sickle cell anaemia and sickle cell haemoglobin C disease. *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2017 May;64:23–9.
29. Becker AM, Goldberg JH, Henson M, Ahn C, Tong L, Baum M, et al. Blood pressure abnormalities in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(3):518–22.
30. Olsen RB, Bruehl S, Nielsen CS, Rosseland LA, Eggen AE, Stubhaug A. Hypertension prevalence and diminished blood pressure-related hypoalgesia in individuals reporting chronic pain in a general population: the Tromsø study. *Pain*. 2013 Feb;154(2):257–62.
31. New ACC/AHA High Blood Pressure Guidelines Lower Definition of Hypertension - American College of Cardiology [Internet]. [cited 2019 Mar 14]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/11/08/11/47/mon-5pm-bp-guideline-aha-2017>
32. De la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens*. 2014 May;27(5):680–7.
33. Kanbay M, Turgut F, Uyar ME, Akcay A, Covic A. Causes and Mechanisms of Nondipping Hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2008 Jan 1;30(7):585–97.
34. Sharma S, Efir JT, Knupp C, Kadali R, Liles D, Shiue K, et al. Sleep Disorders in Adult Sickle Cell Patients. *J Clin Sleep Med*. 2015 Mar 15;11(3):219–23.
35. Connes P, Machado R, Hue O, Reid H. Exercise limitation, exercise testing and exercise recommendations in sickle cell anemia. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2011;49(1–4):151–63.
36. Julius Stevo, Valentini Mariaconsuelo, Palatini Paolo. Overweight and Hypertension. *Hypertension*. 2000 Mar 1;35(3):807–13.
37. Al-Saqqaf. The prevalence of obstructive sleep apnea in adult patients with sickle cell disease [Internet]. [cited 2019 Feb 11]. Available from: <http://www.jahjournal.org/article.asp?issn=1658-5127;year=2017;volume=8;issue=1;spage=16;epage=22;aualast=Al-Saqqaf>
38. Ernst AA, Weiss SJ, Johnson WD, Takakuwa KM. Blood pressure in acute vaso-occlusive crises of sickle cell disease. *South Med J*. 2000 Jun;93(6):590–2.
39. Jonassaint CR, Jones VL, Leong S, Frierson GM. A systematic review of the association between depression and health care utilization in children and adults with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2016 Jul;174(1):136–47.
40. Mason M, Cates CJ, Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD011090. DOI: 10.1002/14651858.CD011090.pub2

41. Walker JM, Farney RJ, Rhondeau SM, Boyle KM, Valentine K, Cloward TV, et al. Chronic Opioid Use is a Risk Factor for the Development of Central Sleep Apnea and Ataxic Breathing. *J Clin Sleep Med*. 2007 Aug 15;3(5):455–61.
42. Saccò M, Meschi M, Regolisti G, Detrenis S, Bianchi L, Bertorelli M, et al. The relationship between blood pressure and pain. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Aug;15(8):600–5.
43. Sécurité sociale, Assurance maladie. Classification Commune des Actes Médicaux. Code EQQP008. [https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/tarification-acte.php?code=EQQP008&date\\_effet=01%2F09%2F2005&activite=1&phase=0](https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/tarification-acte.php?code=EQQP008&date_effet=01%2F09%2F2005&activite=1&phase=0) (consulté le 25 février 2019)

## VI\_ Annexes

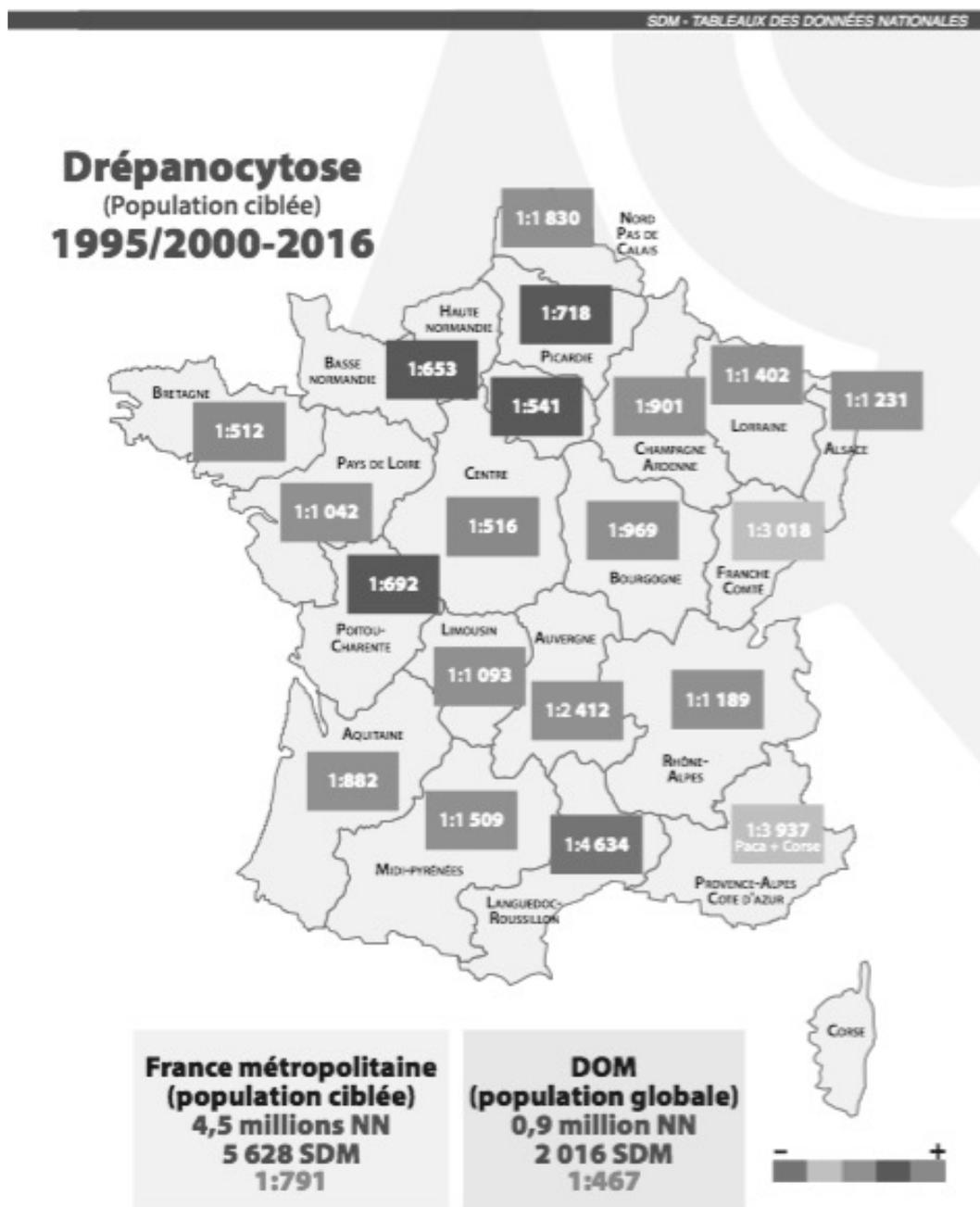
---

Annexe 1. Nombre de nouveaux-nés drépanocytaires dans chaque pays en 2015



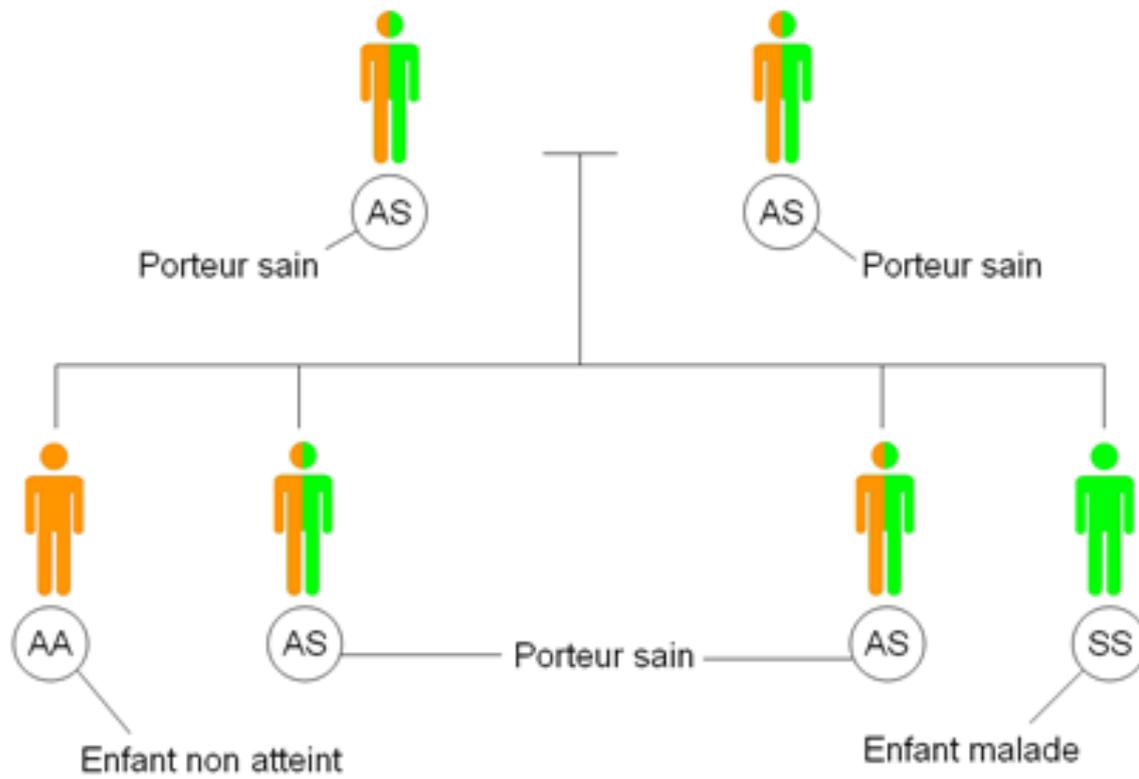
Source: Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 Apr 20;376(16):1561–73.

## Annexe 2. Incidence à la naissance de la drépanocytose en France



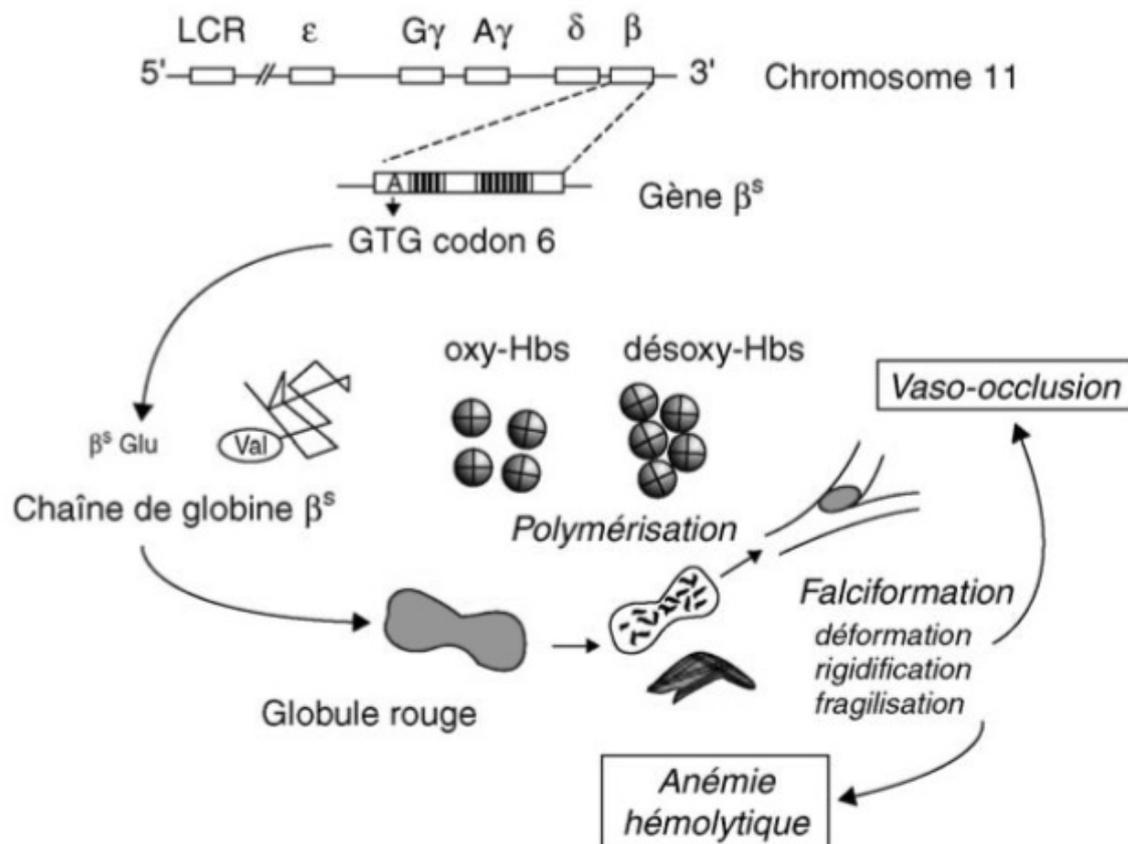
Source: Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Bilan d'activité de l'AFDPHE de 2016. Dépistage de la drépanocytose pp 65-69.

## Annexe 3. Mode de transmission de la drépanocytose



Source: Site internet, [robertdebre.aphp.fr/drepanocytose](http://robertdebre.aphp.fr/drepanocytose)

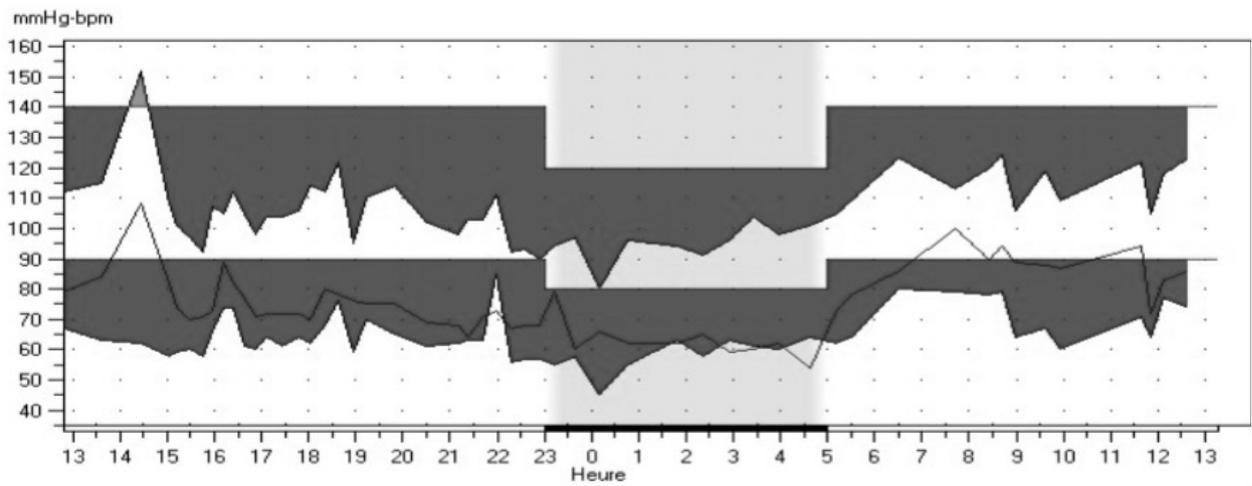
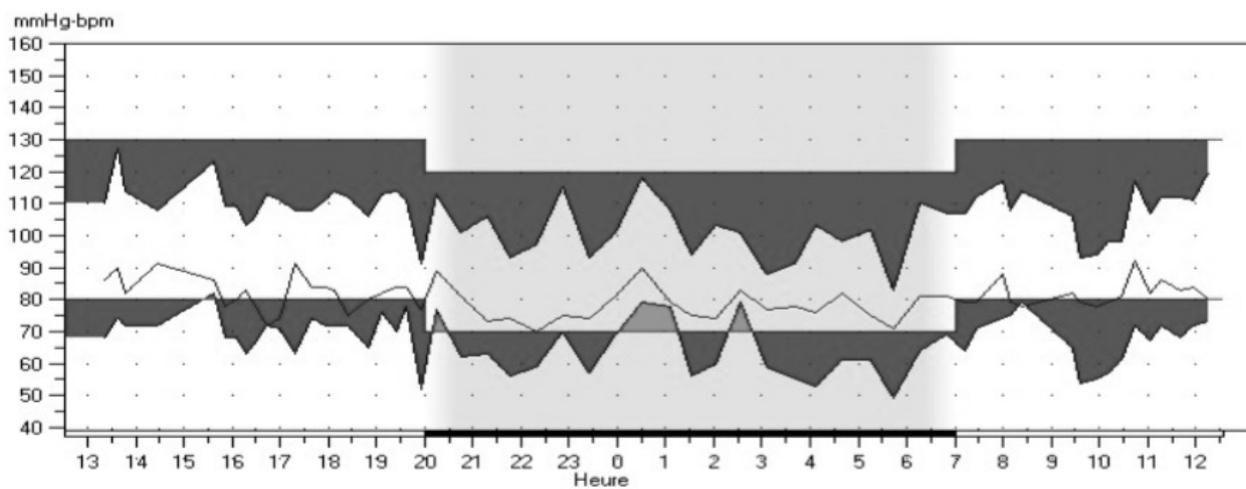
## Annexe 4. La drépanocytose au niveau moléculaire



**Figure 5** Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose. La mutation au 6<sup>e</sup> codon du gène  $\beta$ -globine conduit à la substitution d'un acide glutamique par une valine et à une hémoglobine anormale : l'HbS. À basse pression en oxygène, la désoxy-HbS polymérise et entraîne une déformation, une rigidification et une fragilisation cellulaires, responsables de l'anémie hémolytique et de la vaso-occlusion.

Source: Labie D, Elion J. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC - Hématologie. 2005 Dec 1;2(4):220–39.

## Annexe 5. Tracés d'enregistrements de MAPA sur 24h

Tracé 1. Patient *dipper*Tracé 2. Patient *non-dipper*

# UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs 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 dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de 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 leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par 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, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne 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.

**NOM ET PRENOM : LAM Célia**

**SUJET DE LA THESE :** Apport de la Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle chez les patients drépanocytaires adultes: une étude pilote menée en Martinique au Centre de Référence de la Drépanocytose

**THESE : MEDECINE**

**Qualification : Médecine Générale**

**Médecine Spécialisée ANNEE :**

2019

**NUMERO D'IDENTIFICATION : 2019ANTI0468**

**MOTS CLEFS :** Hypertension artérielle, Drépanocytose, Adulte, MAPA

**Introduction.** La drépanocytose est une maladie génétique répandue aux Antilles françaises. Des données contradictoires existent sur la prévalence de l'HTA des adultes drépanocytaires. Aucune étude n'a utilisé la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) sur 24h pour rechercher l'HTA. L'objectif est d'analyser les pressions artérielles des drépanocytaires adultes mesurées en consultation et par MAPA sur 24h. **Matériel et méthodes.** Cette étude pilote rétrospective a été menée auprès d'adultes, ayant bénéficié de MAPA sur 24h entre octobre 2017 et avril 2018, au Centre de Référence de la Drépanocytose de Martinique. L'HTA en consultation et sur 24h étaient définies par PA systolique et/ou diastolique, respectivement, >140/90mmHg et >130/80mmHg. **Résultats.** Sur les 21 patients analysés, âgés en moyenne de 50,86 ans ( $\pm$  14,25), 33,3% avaient une HTA confirmée à la MAPA sur 24h, 14,3% une HTA masquée et 4,8% une HTA blouse blanche. L'âge, le surpoids et le génotype SC étaient des facteurs déterminants l'HTA ( $p < 0,05$ ). **Discussion.** Dans notre étude pilote – première à étudier l'apport de la MAPA sur 24h – 47,6% des adultes drépanocytaires avaient une HTA. Nous recommandons la réalisation de la MAPA dans le bilan cardiovasculaire du drépanocytaire adulte.

**JURY : Président : M. NEVIERE Rémi**

**Professeur**

**Juges : M. CABIE André**

**Professeur**

**: M. INAMO Jocelyn**

**Docteur**

**: Mme. OZIER-LAFONTAINE Nathalie**

**Docteur**

**: Mme. LOKO Gylna**

**Docteur**