



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 152/15

**PLACE DE LA MESURE AMBULATOIRE DE LA PRESSION
ARTÉRIELLE DANS LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE
DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/07/2015

PAR

Mr. KAMAL HICHAM

Né le 18 Août 1990 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Hypertension artérielle traitée - MAPA - Effet blouse blanche - Profil nocturne

JURY

M. AKOUDAD HAFID.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Cardiologie	
M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI.....	} JUGES
Professeur de Neurologie	
M. SQALLI HOUSSAINI TARIK.....	
Professeur agrégé de Néphrologie	
Mme. LAHLOU IKRAM.....	
Professeur agrégé de Cardiologie	
Mme. OUAHA LATIFA.....	
Professeur agrégé de Cardiologie	

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION	4
MATERIEL ET METHODES	7
A- Critères d'inclusion	8
B- Critères d'exclusion.....	8
C- Données analysées	8
D- Le protocole d'interprétation de la MAPA	9
RESULTATS	12
A- Epidémiologie	14
B- Facteurs de risque cardio-vasculaire	16
C- Antécédents	17
D- Résultats de la MAPA.....	18
1. La fréquence de l'effet blouse blanche	18
2. Le profil tensionnel nocturne.....	19
3. La fréquence de l'HTA résistante	21
NOTRE ETUDE EN BREF	22
DISCUSSION	23
Les indications de la MAPA dans la prise en charge de l'hypertension artérielle	24
A- Intérêt diagnostique de la MAPA	25
B- Intérêt pronostique	25
C- Intérêt thérapeutique.....	26
L'effet blouse blanche.....	28
A- Définitions	29

B- Quelques notions sur l'HTA blouse blanche	29
C- L'effet blouse blanche chez l'hypertendu traité	30
D- Cas cliniques pour illustrer	32
Le profil tensionnel nocturne de l'hypertendu traité	34
A- Le rythme circadien de la pression artérielle	35
B- Les paramètres d'analyse de la pression artérielle nocturne à la MAPA	35
C- Les paramètres d'analyse de la notion du dip nocturne à la MAPA	36
D- L'hypertension artérielle nocturne	37
E- Les patients « extrême dippers »	41
F- Cas cliniques pour illustrer	42
L'hypertension artérielle résistante	45
A- La stratégie diagnostique de l'HTA résistante.....	47
B- La stratégie thérapeutique de l'HTA résistante	50
CONCLUSION	52
RESUME	54
REFERENCES	58

ABRÉVIATIONS

AOMI	: Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.
AVC	: Accident vasculaire cérébral.
CHU	: Centre hospitalier universitaire.
HTA	: Hypertension artérielle.
HTA D	: Hypertension artérielle diastolique.
HTA S	: Hypertension artérielle systolique.
HTA S-D	: Hypertension artérielle systolo-diastolique.
IDM	: Infarctus du myocarde.
MAPA	: Mesure ambulatoire de la pression artérielle.
PA	: Pression artérielle.
PAD	: Pression artérielle diastolique.
PAS	: Pression artérielle systolique.
SAS	: Syndrome d'apnée du sommeil.

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire majeur puisqu'il est étroitement lié à des événements cardio-vasculaires graves comme l'infarctus du myocarde (IDM), l'insuffisance cardiaque ou les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Sa prévalence ne cesse d'augmenter en raison notamment du vieillissement de la population. Ainsi, le nombre de patients hypertendus dans le monde était estimé à 952 millions en 2000 dont 639 millions dans les pays en développement (1). D'autre part, l'HTA est responsable d'un nombre important de décès puisqu'on estime que ce facteur de risque représente 8.3 % des causes cardiovasculaires de décès aux États-Unis (2). La mortalité coronaire et cérébro-vasculaire de l'HTA augmente avec l'âge et avec les chiffres tensionnels (3). Le contrôle de ces chiffres constitue la base de la prise en charge du patient hypertendu et n'est pas toujours optimal en pratique clinique. En effet, dans le registre américain NHANES, le contrôle tensionnel est obtenu dans 35,4 % des cas dans la population âgée de 20-39 ans, dans 58 % des cas dans la population âgée de 40-59 ans et dans 54,1% des cas dans la population âgée de plus de 60 ans (2). Le mauvais contrôle de l'HTA peut s'expliquer par la mauvaise compliance du patient, les doses sous-optimales des médicaments (inertie médicale) ou par des facteurs intercurrents (prise médicamenteuse). Dans ce contexte, il faut s'assurer de la réalité des chiffres tensionnels avant de conclure à un mauvais contrôle de l'HTA. Ainsi, la mesure de la pression artérielle en dehors du cabinet s'avère importante. Cette évaluation peut se faire par auto-mesure ou par mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA).

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'apport de la MAPA chez le patient hypertendu traité pour ainsi définir sa place dans la stratégie thérapeutique de l'HTA. Nous nous sommes basés sur les données du registre de la MAPA qui est

tenu au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès et nous avons extrait les patients qui ont bénéficié de la MAPA à visée thérapeutique.

Notre travail a essayé d'apporter la réponse à 4 questions relatives à l'usage de la MAPA chez le patient hypertendu traité :

- Quel est le pourcentage de patients bénéficiant d'une MAPA à visée thérapeutique ?
- Quelle est la fréquence de l'effet blouse blanche chez les patients hypertendus traités ?
- Quel est le profil tensionnel nocturne chez l'hypertendu traité ?
- Quel est le pourcentage de patients non équilibrés sous trithérapie contenant un diurétique ? La réponse à cette question apportera des renseignements sur la prévalence de l'HTA résistante.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre travail s'est intéressé à l'analyse du registre MAPA qui est tenu au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès. L'étude s'est intéressée à l'analyse des patients recrutés sur une période de 5 ans entre janvier 2008 et avril 2013.

A- Critères d'inclusion

Les patients inclus dans ce registre répondent aux critères suivants :

- Age supérieur à 15ans.
- HTA diagnostiquée et traitée.
- MAPA demandée pour évaluer la thérapeutique prescrite.

B- Critères d'exclusion

Dans ce travail, on a exclu les patients ayant bénéficié d'une :

- MAPA à visée diagnostique.
- MAPA dans le cadre de la recherche d'une hypotension orthostatique chez un patient non hypertendu.

C- Données analysées

Ces données figurent sur une fiche d'exploitation remplie de façon prospective par le cardiologue au moment de la mise en place de la MAPA.

1- Données épidémiologiques

On a analysé la répartition selon le sexe et l'âge.

2- Facteurs de risque cardio- vasculaire

On a analysé les facteurs de risque cardio- vasculaire suivants :

- Le diabète.
- Le tabagisme.
- La dyslipidémie.
- L'hérédité coronaire.
- L'obésité.

3- Antécédents

- Les antécédents de maladie coronaire.
- Les antécédents de maladie vasculaire comme la notion d'AVC ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (notion de claudication).

4- Les résultats de la MAPA

- La fréquence de l'effet blouse blanche chez les hypertendus traités.
- Le profil tensionnel nocturne de l'hypertendu traité.
- La fréquence de l'HTA résistante.

D- Le protocole d'interprétation de la MAPA :

1- Initialisation de l'enregistreur et branchement du patient :

L'initialisation est une étape importante car elle permet de préciser la période d'activité et les seuils d'interprétation. Le brassard doit être adapté au bras du patient et le capteur mis en regard de l'artère humérale.

2- Le journal d'activité :

L'interprétation de la MAPA dépend étroitement des données du journal d'activité que le patient doit tenir. Il doit préciser :

- Les horaires des repas et des prises médicamenteuses.
- L'heure d'apparition d'éventuels symptômes.
- L'heure de la réalisation des efforts physiques.
- L'heure du réveil et du sommeil.
- La qualité du sommeil pour interpréter correctement la période nocturne.

3- Interprétation des résultats :

- 1^{ère} étape :

Transfert des données de l'enregistreur vers l'ordinateur.

- 2^{ème} étape :

- Elimination des artéfacts : toute PAD > PAS, toute PAS < 60mmHg, toute PAD < 40mmHg, toute PAS >250mmHg, toute PAD > 150mmHg, toute PA différentielle < 10mmHg pour les PAS >110mmHg.
- Elimination des données aberrantes si elles ne sont pas compatibles avec le journal d'activité du patient.

- 3^{ème} étape :

Apprécier la qualité de la MAPA. L'enregistrement est de bonne qualité si plus de 50 mesures sont exploitables.

- 4^{ème} étape :

L'analyse des résultats suppose la connaissance des valeurs de référence de la MAPA et l'appareil doit être réglé en fonction.

Tableau. 1 : Les seuils de définition de l'HTA à la MAPA

Définition de l'HTA à la MAPA		
	Pression systolique	Pression diastolique
24 h	130	80
Jour	135	85
Nuit	120	70

L'hypertension artérielle est confirmée si 50 % des mesures sont au-delà des valeurs seuils déjà fixées ou si la moyenne des chiffres tensionnels est au-delà des moyennes de référence.

Il faudra préciser si l'HTA est systolique, diastolique ou systolo-diastolique. Enfin, il faudra analyser le nycthémère pour :

/ Préciser si l'HTA est diurne, nocturne ou les 2.

/ Rechercher l'existence d'un dip nocturne : diminution de plus de 10 % des chiffres tensionnels nocturnes par rapport à ceux du jour (voir discussion). Le pourcentage systolique de dipping est calculé à partir de la formule suivante :

$$\frac{\text{Moyenne des pressions systoliques diurnes} - \text{moyenne des pressions systoliques nocturnes}}{\text{Moyenne des pressions systoliques diurnes}} \times 100$$

Un pourcentage de 10-20 % est considéré comme un abaissement normal de la pression lors de la nuit. Un abaissement de plus de 20 % définit les patients extrême dippers. Les patients non dippers ont un pourcentage de dipping inférieur à 10 %.

/ Analyser la courbe de la fréquence cardiaque.

RÉSULTATS

Entre janvier 2008 et avril 2013, 1232 patients ont bénéficié d'une MAPA, dont 61 % à visée thérapeutique, 36 % pour la suspicion d'une HTA blouse blanche, et 3 % à la recherche d'une hypotension, d'une HTA gravidique ou d'une HTA paroxystique.

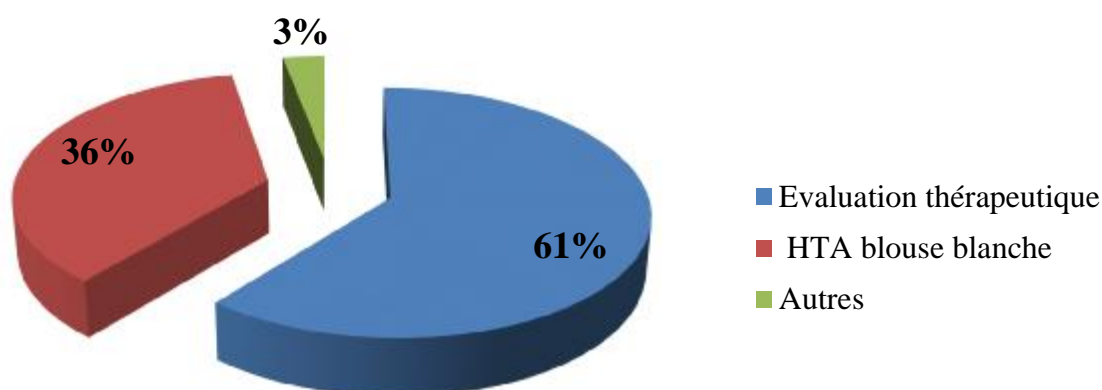


Figure. 1 : Répartition des indications de la MAPA.

Parmi les 748 MAPA réalisées à visée thérapeutique, notre étude a retenu 403 patients qui avaient toutes les informations complètes pour répondre aux différentes questions posées par notre étude.

A- Epidémiologie

1- Répartition selon l'âge

L'âge moyen de la population étudiée est de 59 ans (26 à 97 ans). La figure 2 montre la répartition des patients selon les tranches d'âge.

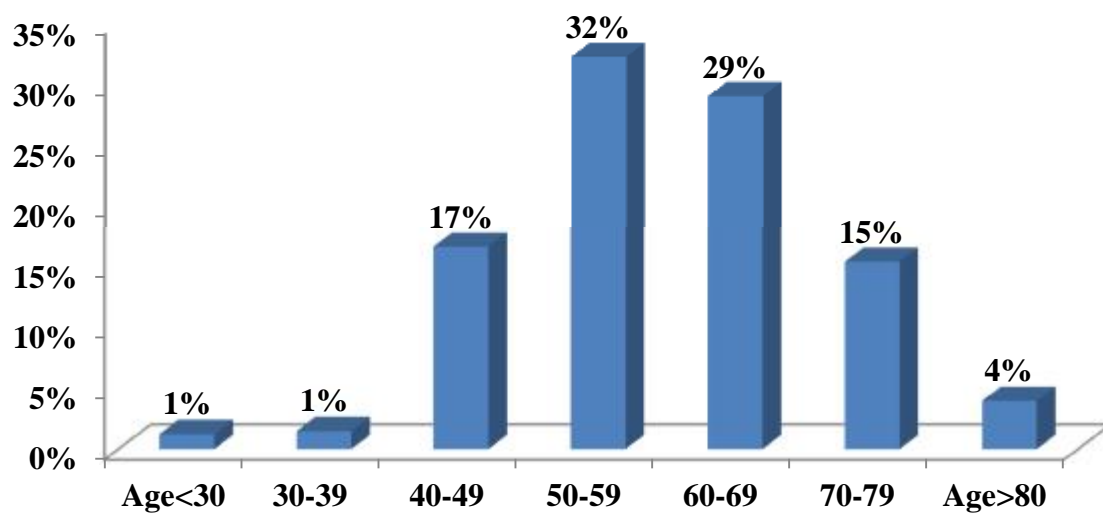


Figure. 2 : Répartition selon les tranches d'âge.

2- Répartition selon le sexe

59 % des patients de notre étude sont des femmes, avec un sexe ratio à 0.69.

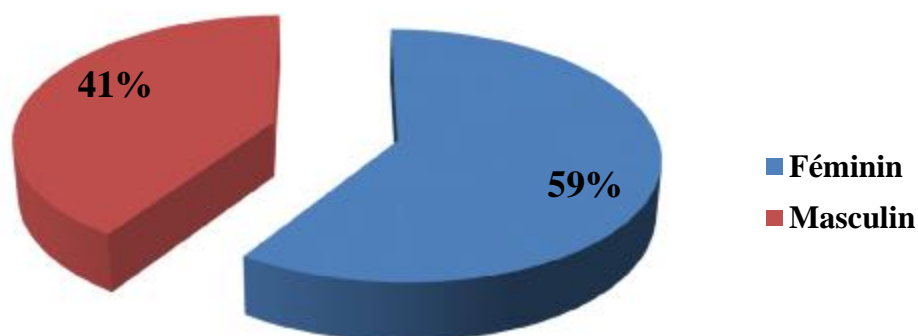


Figure. 3: Répartition selon le sexe.

B- Facteurs de risque cardio-vasculaire

L'âge et l'obésité sont les facteurs de risque les plus fréquents (43 %), suivi du diabète retrouvé chez 27 %, puis le tabac chez 13 %.

7 % des patients sont suivis pour une dyslipidémie, et seulement 5 % ont une hérédité coronaire. 62 % des femmes étaient ménopausées.

La figure 4 montre la fréquence des différents facteurs de risque cardio-vasculaire :

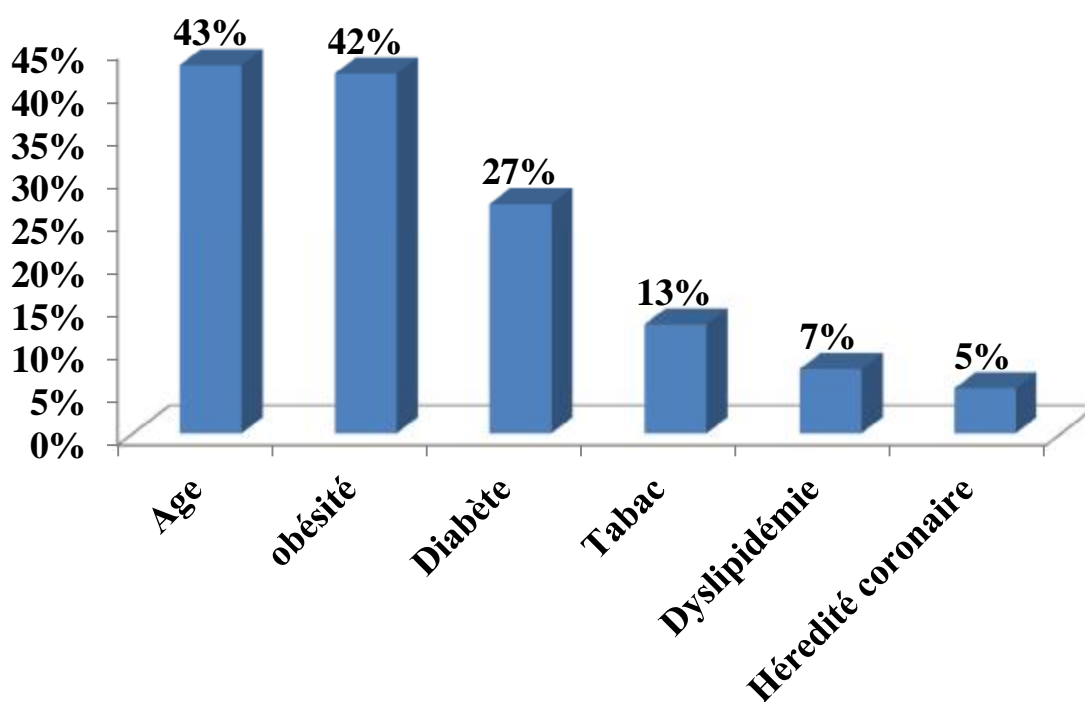


Figure. 4 : Fréquence des différents facteurs de risque cardio- vasculaire.

C- Antécédents

9% des patients sont connus coronariens, 3% ont un antécédent d'AVC, et 1% sont connus porteurs d'une AOMI.

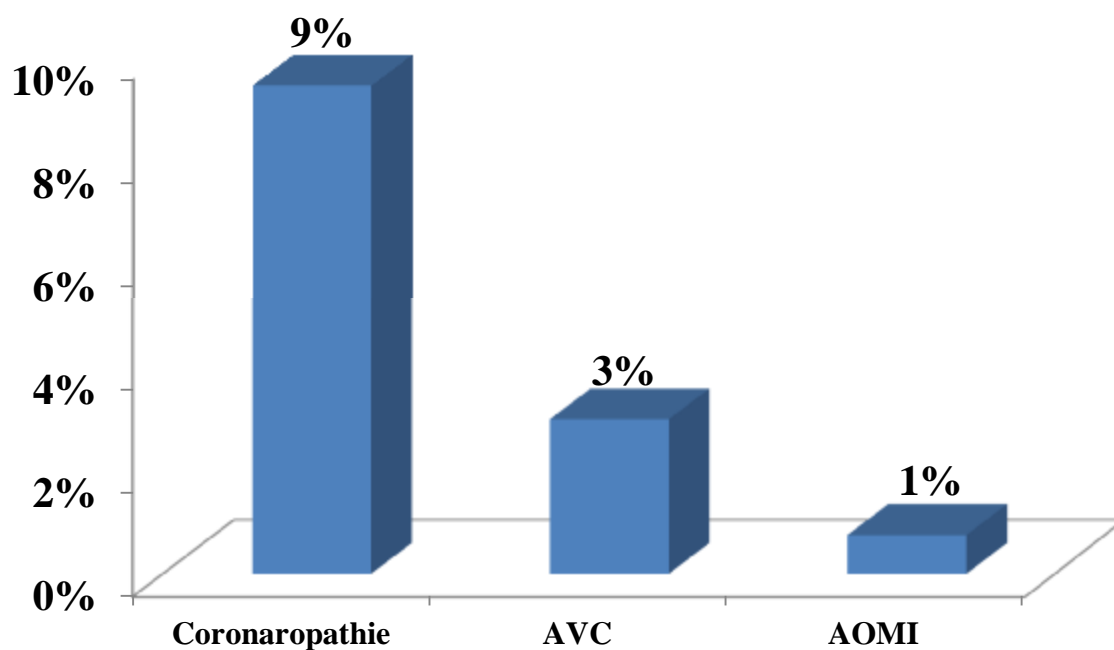


Figure. 5 : Antécédents cardio-vasculaires

D- Résultats de la MAPA

1- La fréquence de l'effet « blouse blanche » :

L'effet blouse blanche a été retrouvé chez 56 % des patients chez qui la MAPA était prescrite pour monitorer la thérapeutique antihypertensive. 44% des patients avaient une pression artérielle non contrôlée.

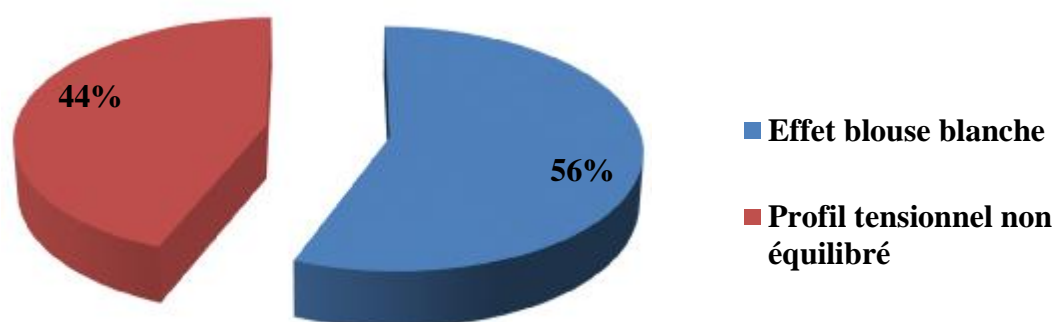


Figure. 6 : Fréquence de l'effet blouse blanche

2- Le profil tensionnel nocturne :

- Fréquence de l'HTA nocturne :

L'analyse du profil tensionnel nocturne a retrouvé que la moitié de nos patients ont un profil tensionnel nocturne normalisé sous traitement.

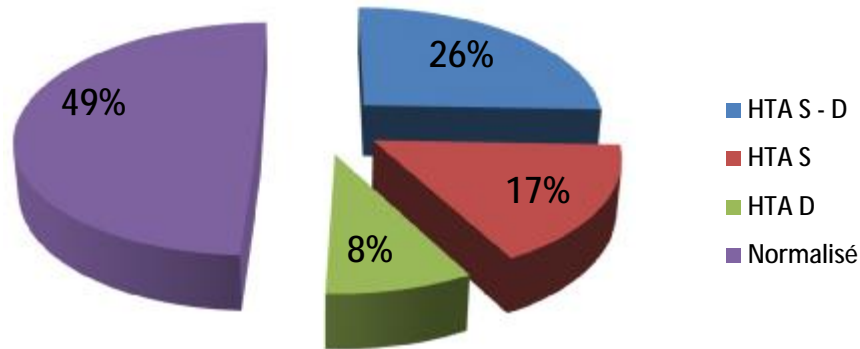


Figure. 7 : Profil tensionnel nocturne

Et 18% de notre population présente une HTA nocturne isolée.

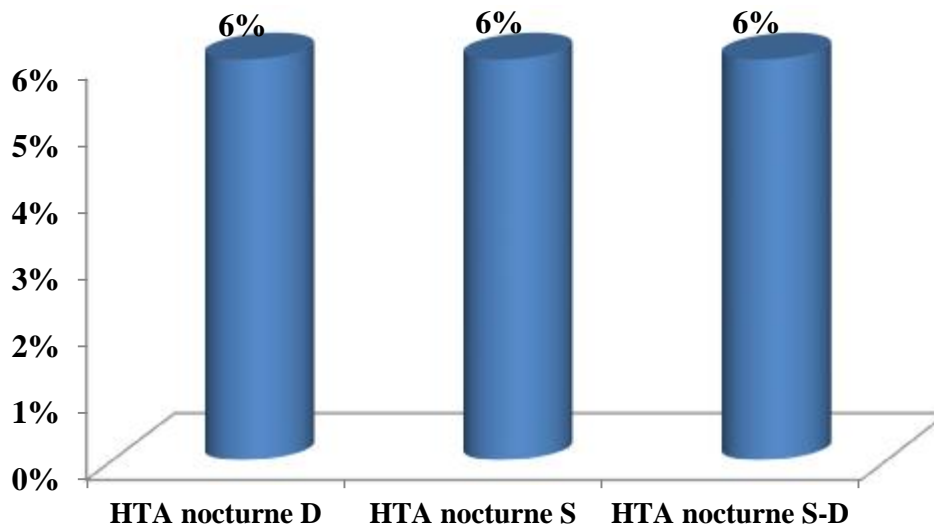


Figure. 8 : Répartition des types d'HTA nocturne

- Analyse du pourcentage de dipping systolique :

39 % des patients abaissent leur pression artérielle la nuit (dip conservé). 47 % des patients ont été considérés comme « non dippers ». 4 % des patients ont baissé plus de 20 % leur pression nocturne (extrême dipper). 10 % ont au contraire élevé la pression lors de la période nocturne.

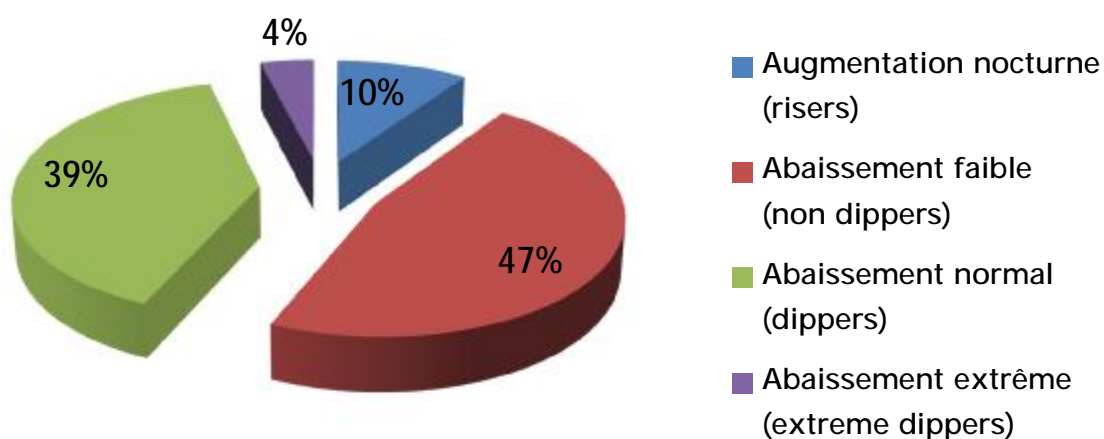


Figure. 9 : Interprétation du Dip nocturne

3- Fréquence de l'HTA résistante :

9 % des patients de notre population ont bénéficié de la MAPA pour confirmer l'HTA résistante puisqu'ils étaient déjà sous trithérapie anti-hypertensive contenant un diurétique. Après la réalisation de la MAPA, il s'est avéré que presque la moitié de ces patients avaient en fait un effet blouse blanche. Ceci a permis de retenir uniquement 5 % de patients de patients ayant une HTA résistante en se basant sur les données de la MAPA.

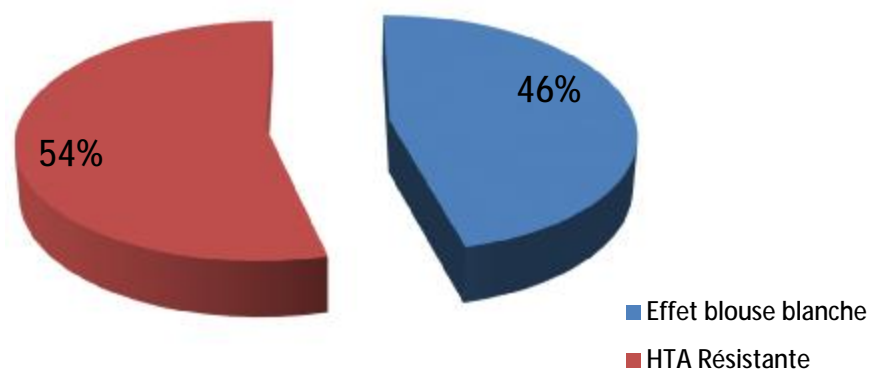


Figure. 10 : Résultats de la MAPA de patients considérés comme résistants.

NOTRE ÉTUDE EN BREF

- Ø Au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès, 1232 MAPA ont été réalisées entre janvier 2008 et avril 2013. 61 % des MAPA ont été prescrites pour évaluation thérapeutique du patient hypertendu.
- Ø L'analyse de 403 MAPA réalisées chez des patients hypertendus traités a permis de retenir les points suivants :
 - L'effet « blouse blanche » a été retrouvé chez 56 % des patients chez qui on devrait éviter une escalade thérapeutique inutile et pourvoyeuse d'iatrogénicité.
 - 51 % des patients ont une HTA nocturne.
 - Environ la moitié des patients ne baissent pas leur pression artérielle la nuit malgré le traitement. 10 % ont au contraire augmenté leur pression nocturne.
 - 4 % des patients ont été considérés comme des extrême dippers.
 - Enfin, sur les 9 % des patients de notre population considérés comme ayant une HTA résistante à la consultation, la MAPA a diagnostiqué un effet blouse blanche chez la moitié de ces patients (prévalence de 5 % de l'HTA résistante vraie).

DISCUSSION

LES INDICATIONS DE LA MAPA DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

La mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) couramment appelée Holter tensionnel permet de mesurer la pression artérielle d'un patient en dehors de la consultation sur une durée prolongée (24 heures). Son intérêt réside dans l'analyse du cycle nyctéméral de la pression artérielle du patient qui se fait dans les conditions naturelles de vie du malade. Ainsi, l'influence de la réaction d'alarme retrouvée lors de la mesure en consultation est évitée. En plus, le médecin peut faire une corrélation entre la survenue d'un éventuel symptôme et le niveau tensionnel concomitant.

Les seuils de normotension et d'hypertension au cours des 24 heures, ainsi que durant le jour et la nuit ont été établis sur la base d'études épidémiologiques. Les dernières recommandations européennes sur l'HTA précisent ces valeurs seuils (4).

Dans le management de l'HTA, la MAPA peut apporter sa contribution à toutes les étapes de prise en charge ; du diagnostic jusqu'au pronostic en passant par l'évaluation de la thérapeutique anti-hypertensive.

A- Intérêt diagnostique de la MAPA

La MAPA est indispensable chaque fois que la mesure clinique de la pression artérielle n'est pas suffisante pour poser le diagnostic. Ceci est le cas de l'effet blouse blanche.

B- Intérêt pronostique

L'HTA est un facteur de risque cardiovasculaire responsable d'une morbi-mortalité importante liée tout d'abord aux chiffres tensionnels. Les mesures

fournies par la MAPA sont plus étroitement liées au pronostic du patient. Clément et al ont montré que pour le même niveau de pression en consultation, les patients qui ont par ailleurs une pression systolique moyenne de 24 heures ≥ 135 mmHg à la MAPA ont plus d'évènements cardiovasculaires (5).

Ainsi, la MAPA prédit mieux les évènements cardiovasculaires que la mesure en consultation (6).

D'autre part, il existe une corrélation plus étroite entre les données de la MAPA et l'existence d'une atteinte d'un organe cible comme l'hypertrophie ventriculaire gauche, la rétinopathie ou l'apparition d'une micro-albuminurie (7).

C- Intérêt thérapeutique

L'intérêt de la MAPA se situe tout d'abord lors de la décision de prescription médicamenteuse. En effet, la MAPA permet d'éliminer une HTA blouse blanche dont le traitement n'apporte pas de bénéfice.

D'autre part, une fois le patient traité, la MAPA permettra de vérifier la réalité des chiffres tensionnels (effet blouse blanche) évitant ainsi une escalade thérapeutique inefficace voire néfaste en raison du risque iatrogène. Enfin, les données de la MAPA sont actuellement indispensables pour définir une résistance au traitement antihypertenseur.

Dans notre étude, la MAPA a été indiquée plus fréquemment pour évaluer le traitement antihypertenseur (61 % des patients). La MAPA à visée diagnostique a été retrouvée uniquement dans 39 % des cas.

Tableau récapitulatif des indications de la MAPA

Tableau. 2 : Les indications de la MAPA dans l'HTA

Etape de prise en charge	Apport de la MAPA
Diagnostique	<ul style="list-style-type: none">- Rechercher une HTA blouse blanche- Confirmer une véritable HTA- Rechercher une HTA paroxystique- Diagnostiquer l'HTA gravidique
Thérapeutique	<ul style="list-style-type: none">- Détection d'un effet blouse blanche- Confirmation d'une HTA résistante- Diagnostic d'une hypotension artérielle sous traitement antihypertenseur
Pronostique	<ul style="list-style-type: none">- Diagnostic d'une HTA nocturne- Evaluation du profil nocturne (dipper, non dipper, extrême dipper)- Evaluation de la remontée matinale de la pression artérielle

L'EFFET « BLOUSE BLANCHE »

A- Définitions

L'HTA « blouse blanche » est définie par l'existence d'une pression artérielle en consultation supérieure ou égale à 140/90 mmHg alors que la moyenne des pressions diurnes à la MAPA est inférieure à 135/85 mmHg (8).

L'effet « blouse blanche » est défini par la différence entre la mesure en consultation et la moyenne des mesures à la MAPA diurne (9).

B- Quelques notions sur l'HTA « blouse blanche »

L'hypertension artérielle de la blouse blanche est fréquente puisqu'on la retrouve chez 15- 30 % de la population générale et chez 30 % des femmes enceintes (10).

Dans notre registre, 36 % des MAPA ont été prescrites pour éliminer une HTA blouse blanche.

Les facteurs associés à l'HTA blouse blanche sont représentés par le sexe féminin, l'âge, des chiffres tensionnels peu élevés en consultation, et enfin un nombre réduit de mesures tensionnelles en consultation.

Deux points sont importants à discuter devant une HTA « blouse blanche » :

- Le 1^{er} concerne l'éventuelle évolution de ce profil tensionnel vers une véritable HTA. Ceci suppose donc un suivi régulier de ces patients.
- Le 2^{ème} concerne le pronostic des patients présentant une HTA « blouse blanche ». En effet, ces patients semblent avoir un meilleur pronostic que les sujets hypertendus avec une prévalence moindre des atteintes des organes cibles (hypertrophie ventriculaire gauche, micro-albuminurie, épaisseur intima media carotidienne).

Il n'y a pas à notre connaissance d'études randomisées qui ont testé l'intérêt de médicaments antihypertenseurs dans la réduction des événements cardiovasculaires chez les patients porteurs d'une HTA « blouse blanche ». L'analyse des sous-groupes de l'étude SYST-EUR a conclu à un effet moindre des antihypertenseurs sur la réduction des chiffres tensionnels ainsi que les événements cardiovasculaires dans cette catégorie de patients (11).

Si le patient n'a pas de facteurs de risque et il présente une HTA blouse blanche, les recommandations européennes ne préconisent pas de le traiter mais juste de le surveiller en proposant des mesures hygiéno-diététiques (niveau de recommandation IIa C). Par contre, si le patient est à haut risque cardiovasculaire à cause de perturbations métaboliques ou d'une atteinte asymptomatique d'un organe cible, un traitement associé aux mesures hygiéno-diététiques sont recommandés (niveau de preuve IIb C) (4).

C- L'effet « blouse blanche » chez l'hypertendu traité

L'effet « blouse blanche » doit être différencié de l'HTA «blouse blanche ». Il correspond à une réaction d'alarme ou d'alerte générée par la présence du médecin. L'augmentation de la pression peut atteindre 30 mmHg pour la pression systolique, mais en moyenne elle est de 20 mmHg pour la systolique et de 10 mmHg pour la diastolique. Le maximum de l'effet commence 1 à 4 minutes après l'arrivée du médecin et persiste plus de 10 à 15 minutes. L'élévation de la pression artérielle s'accompagne d'une tachycardie (12).

L'effet blouse blanche peut s'observer chez le normotendu mais également chez le patient hypertendu. Il serait plus fréquent chez les sujets de sexe féminin, les obèses et les patients âgés.

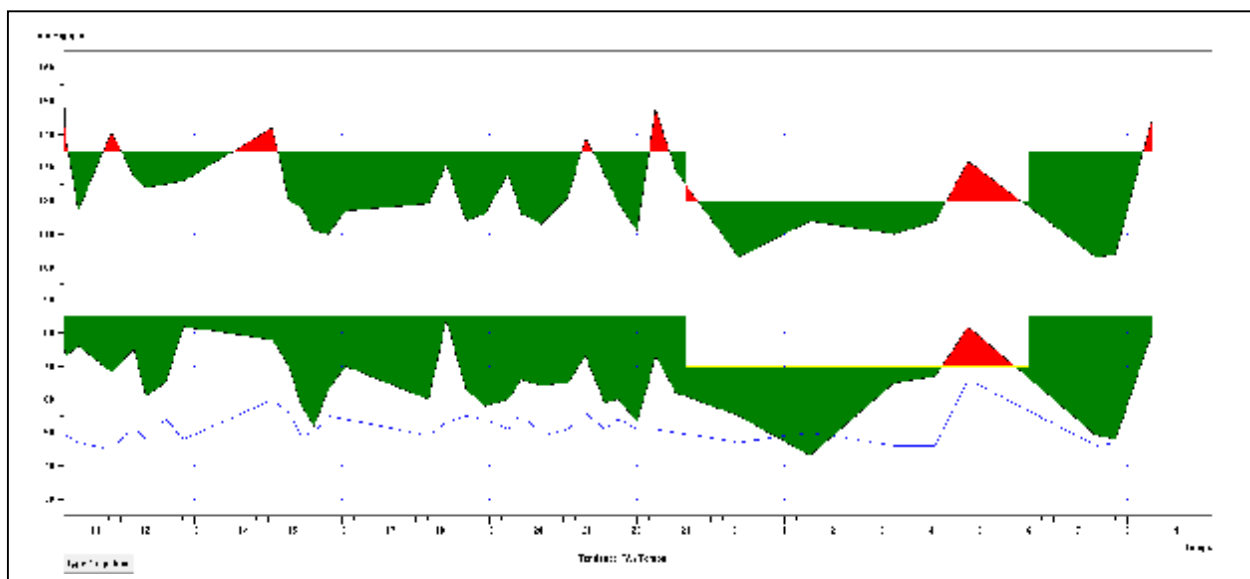
D'autre part, l'existence de cet effet peut poser à tort le diagnostic du mauvais équilibre de la pression artérielle chez l'hypertendu traité poussant le médecin à prescrire plus de médicaments antihypertenseurs avec le risque d'iatrogénicité. Ceci est important à prendre en considération chez le sujet âgé potentiellement coronarien et chez qui une baisse importante de la pression en particulier diastolique peut être responsable d'évènements coronariens. Dans notre étude, un effet blouse blanche a été retrouvé chez 56 % des patients hypertendus et traités ce qui devrait éviter l'ajout d'un autre antihypertenseur qui peut entraîner des effets secondaires.

Parati et al ont montré dans leur étude que l'effet blouse blanche était atténué par les médicaments mais n'avait pas de valeur prédictive quant à la régression d'une atteinte d'un organe cible en l'occurrence l'hypertrophie ventriculaire gauche chez le patient hypertendu traité (13).

D- Cas cliniques pour illustrer

Cas N°1 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 64 ans connue hypertendue sous bêtabloquants. La mesure de la pression artérielle en consultation était de 157/90 mmHg. Une MAPA est demandée pour évaluer l'efficacité thérapeutique.



Interprétation de la MAPA :

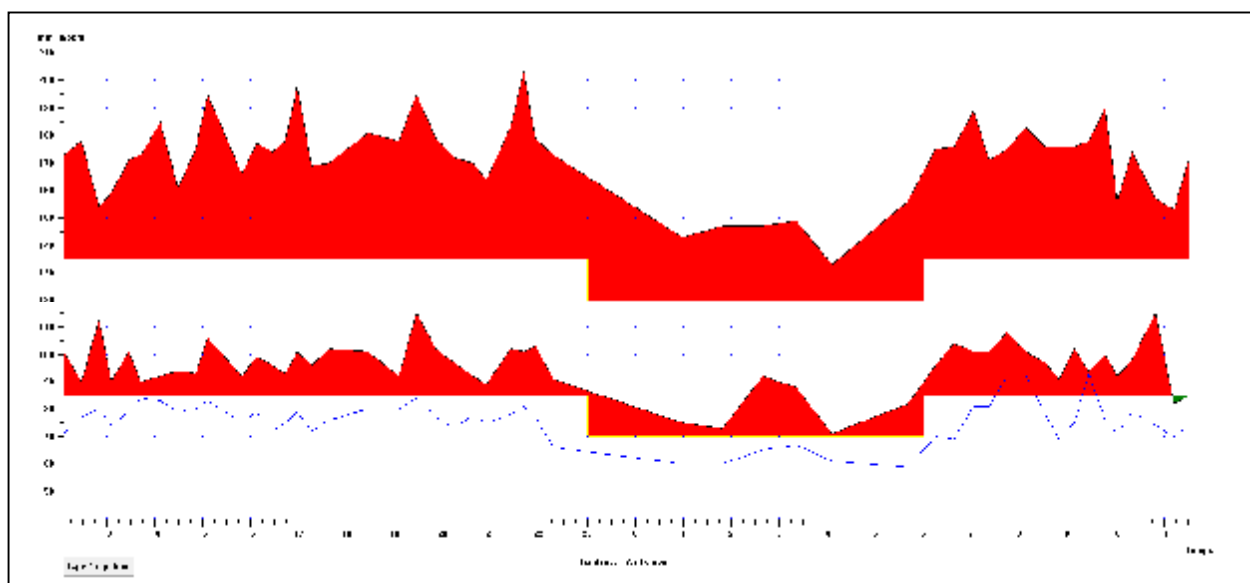
- / Pression diurne moyenne : 124/66 mmHg
- / Pression nocturne moyenne : 115/62 mmHg
- / Pourcentage de dipping systolique nocturne : 7 %

Conclusion :

- Effet blouse blanche bien visible sur la courbe de pression au début et à la fin de l'enregistrement.
- Pression normalisée sous traitement.
- Dip nocturne non conservé.

Cas N°2 :

Il s'agit d'un patient âgé de 64 ans connu hypertendu sous bêtabloquants. La mesure de la pression artérielle en consultation était de 170/100 mmHg. Une MAPA est demandée pour évaluer l'efficacité thérapeutique.



Interprétation de la MAPA :

- / Pression diurne moyenne : 174/97 mmHg
- / Pression nocturne moyenne : 143/75 mmHg
- / Pourcentage de dipping systolique nocturne : 18 %

Conclusion :

- HTA systolo-diastolique diurne et nocturne.
- Dip nocturne conservé.

LE PROFIL TENSIONNEL NOCTURNE DE L'HYPERTENDU TRAITÉ

A- Le rythme circadien de la pression artérielle

Le rythme circadien de la pression artérielle est déterminé par des facteurs neuro-hormonaux et cardiovasculaires qui sont modulés par le cycle éveil-sommeil. La pression artérielle chute lors de la période nocturne et cette diminution est d'environ 10 à 20 % de la pression diurne. La pression artérielle augmente lors du réveil et correspond à ce qui est couramment appelée la remontée matinale. Toutes ces données peuvent être analysées par la MAPA.

B- Les paramètres d'analyse de la pression artérielle nocturne à la MAPA

La MAPA apporte des renseignements fondamentaux concernant le profil tensionnel nocturne et ce grâce aux paramètres suivants :

- Moyenne des pressions systoliques nocturnes.
- Moyenne des pressions diastoliques nocturnes.
- Pression systolique nocturne maximale.
- Pression systolique nocturne minimale.
- Pression systolique nocturne pré-réveil : moyenne des pressions systoliques 2 heures avant le réveil.

C- Les paramètres d'analyse de la notion du dip nocturne à la MAPA

La baisse physiologique de la pression artérielle lors du sommeil peut être évaluée par la MAPA qui permet de donner le pourcentage de dipping nocturne grâce à la formule suivante :

$$\frac{\text{Moyenne des pressions systoliques diurnes} - \text{moyenne des pressions systoliques nocturnes}}{\text{Moyenne des pressions systoliques diurnes}} \times 100$$

En adoptant cette formule, la MAPA isole 4 profils de dip nocturne résumés dans le tableau suivant (14,15) :

Tableau. 3: Les 4 profils de dip nocturne.

Profil du dip	Pourcentage de dipping
Abaissement faible « non dipper »	Inférieur ou égal à 10 %
Abaissement normal « dipper »	Compris entre 10 et 20 %
Abaissement extrême « extrême dipper »	Supérieur à 20 %
Augmentation nocturne « riser »	Inférieur ou égal à 0 %

D- L'hypertension artérielle nocturne

Définition

L'HTA nocturne est définie à la MAPA par une moyenne des mesures nocturnes qui dépasse 120/70 mmHg. Les patients qui ne baissent pas suffisamment leur pression la nuit (« non dippers ») ou à fortiori ceux qui élèvent leur pression (« risers ») ont tendance à avoir une HTA nocturne.

Mécanisme

L'HTA nocturne peut être expliquée par 3 mécanismes :

- L'augmentation du volume circulant : Bankir et al ont montré que cette augmentation de la volémie est liée à une anomalie de l'excrétion rénale du sodium le jour responsable d'une augmentation de la pression artérielle nocturne qui pourra à son tour augmenter l'excrétion du sodium (natriurèse de pression de Guyton) (16,17).

D'autre part, on note également une stimulation inappropriée du système nerveux sympathique et du système rénine angiotensine.

- La dysfonction du système nerveux autonome : Dans certains cas, la stimulation neuro-hormonale secondaire à une hypotension orthostatique diurne peut persister la nuit en position couchée durant le sommeil (18).
- Les perturbations du sommeil : Un sommeil perturbé contribue à augmenter la pression la nuit en particulier chez le sujet âgé, en cas de dépression ou chez les travailleurs de nuit. L'exemple typique de la relation entre le sommeil et la pression nocturne est représenté par le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) (19).

Tableau. 4 : Mécanismes de l'HTA nocturne.

Mécanisme de l'HTA nocturne	Etiologie
Augmentation de la volémie	Insuffisance rénale, âge, insuffisance cardiaque, sensibilité au sel
Anomalie du système nerveux autonome	Diabète
Anomalie du sommeil	Insomnie, dépression, apnée du sommeil

Dans notre étude, la moitié des patients avaient un profil tensionnel nocturne anormal rendant compte de la fréquence du phénomène. Environ 1 malade sur 5 avait une HTA nocturne isolée. En plus la moitié des patients étaient considérés comme non dippers.

Les patients à risque d'HTA nocturne

On estime que jusqu'à 75 % des patients diabétiques de type 2 ont une altération du cycle circadien de la pression artérielle (20,21).

L'HTA nocturne est associée à un risque d'hypotension orthostatique et elle est liée à une anomalie du système nerveux autonome et de certains gènes codant pour les rythmes nyctéméraux (18).

Les patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique ont une HTA nocturne et un profil non dipper. En effet, il existe une corrélation entre la non baisse nocturne de la pression artérielle et la baisse de la filtration glomérulaire ainsi que la présence d'une microalbuminurie (22).

Conditions et pathologies associées à une HTA nocturne

Tableau. 5 : Les situations fréquemment associées à une HTA nocturne

Age
Race noire
Insuffisance rénale chronique
Diabète
Dysautonomie neuro-végétative
Troubles du sommeil
Consommation excessive d'alcool

Implications pronostiques

La perte de la baisse nocturne de la pression artérielle a été considérée comme un facteur prédictif de morbidité et de mortalité cardiovasculaire incluant les évènements cérébro-vasculaires aussi bien chez les normotendus que chez les hypertendus (23-27).

Dans l'étude IDACO (International Database on Ambulatory Blood Pressure in relation to Cardiovascular Outcome) qui a inclus 7458 patients ayant un âge moyen de 57 ans, toute augmentation de 8 % du ratio pression systolique diurne-pression systolique nocturne était associée à une augmentation de toute cause de mortalité en particulier cardiovasculaire. Par ailleurs, toute augmentation de 16 mmHg de la pression systolique nocturne était associée à la survenue d'accidents vasculaires cérébraux (25).

Implications thérapeutiques

Comme décrit précédemment, la pression artérielle suit un rythme circadien caractérisé essentiellement par une chute nocturne caractérisant les sujets « dippers ». Chez le patient hypertendu traité, la persistance de chiffres tensionnels élevés lors du sommeil est associée à des événements cardiovasculaires. Par ailleurs, les antihypertenseurs sont habituellement administrés le matin au lever pour améliorer la compliance des patients. Le moment d'administration de l'antihypertenseur peut être adapté afin que sa concentration soit synchrone au rythme circadien biologique. Cette adaptation est appelée chronothérapie (28).

Dans le cas de l'HTA, la chronothérapie visera d'une part le contrôle des chiffres tensionnels sur 24 heures mais également le rétablissement de la baisse tensionnelle nocturne. Dans cette optique, les antihypertenseurs ont été testés en prescription le soir pour améliorer leur efficacité anti-hypertensive sur le nyctémère. Hermida et al ont comparé la prescription de 5 mg par jour de ramipril en monothérapie soit le matin soit le soir au moment du coucher. La baisse de la pression nocturne était meilleure lors de l'administration le soir tout en gardant l'efficacité sur la pression diurne (29).

Le même auteur a montré que l'administration du telmisartan le soir était efficace sur la pression de 24 heures mais était associée à une meilleure chute de la pression artérielle nocturne (30).

A la lumière de ces résultats positifs de l'approche chronopharmacologique, il est judicieux de ne proposer le traitement le soir que chez les patients non dippers. En effet, la prise du médicament le soir peut interférer avec la compliance du patient et compromettre l'efficacité réelle du traitement au long cours.

Le tableau suivant résume les avantages et les inconvénients de l'administration vespérale des antihypertenseurs.

Tableau. 6: Avantages et inconvénients de l'administration du traitement le soir.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">- Baisser la pression nocturne- Améliorer le dip nocturne- Peut réduire la microalbuminurie chez certains patients- Améliorer le contrôle de l'HTA résistante	<ul style="list-style-type: none">- Réduit l'observance thérapeutique- Non applicable avec les diurétiques- Peut nuire aux patients « extrêmes dippers »

E- Les patients « extrême dippers »

Il s'agit des patients qui baissent leur pression artérielle de plus de 20 % lors de la période nocturne et représentent un autre type de perturbation du rythme nyctéméral de la pression artérielle. Dans notre étude, 4 % des patients hypertendus traités étaient des « extrêmes dippers » ce qui rend compte de la nécessité d'un probable ajustement thérapeutique.

Kario et al ont montré que ces patients « extrême dippers » présentent une atteinte cérébrale silencieuse avancée détectée par l'IRM (14).

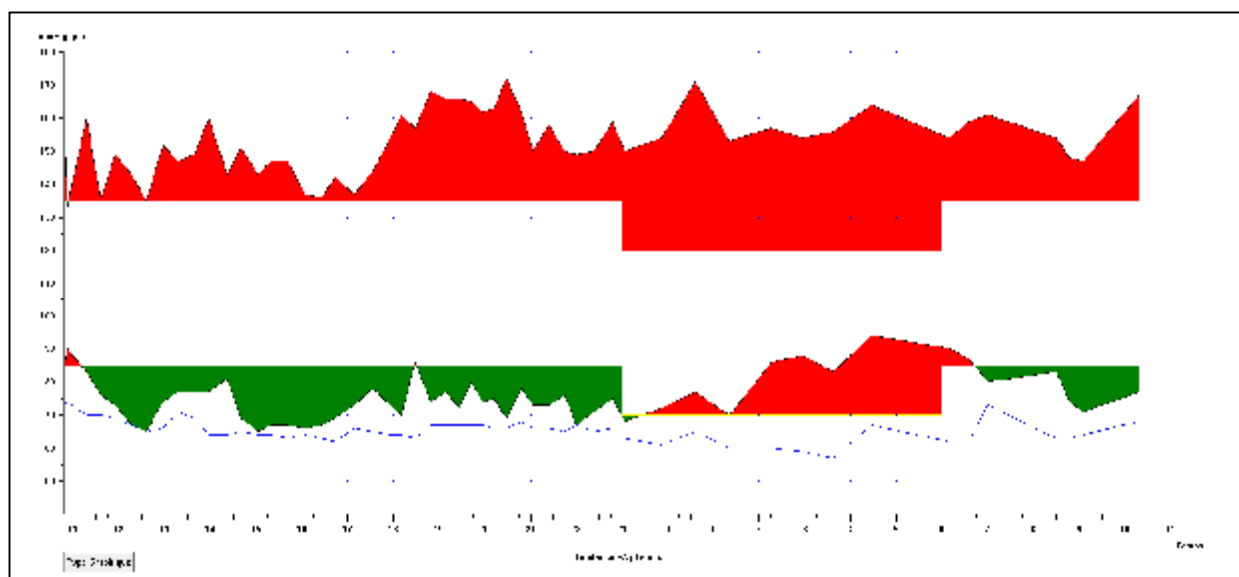
Dans l'étude JMS-ABPM study wave 1, les patients âgés hypertendus qui sont « extrême dippers » présentent plus d'évènements cérébro-vasculaires (15).

D'autres études ont également montré qu'en cas de baisse trop importante de la pression artérielle nocturne, le débit cérébral est diminué et la vitesse de l'onde de pouls est augmentée (31,32).

F- Cas cliniques pour illustrer

Cas N°1 :

Il s'agit d'un patient de 76 ans connu hypertendu. La mesure de la pression artérielle en consultation était de 170/100 mmHg. Une MAPA est demandée pour évaluer l'efficacité thérapeutique.



Interprétation de la MAPA :

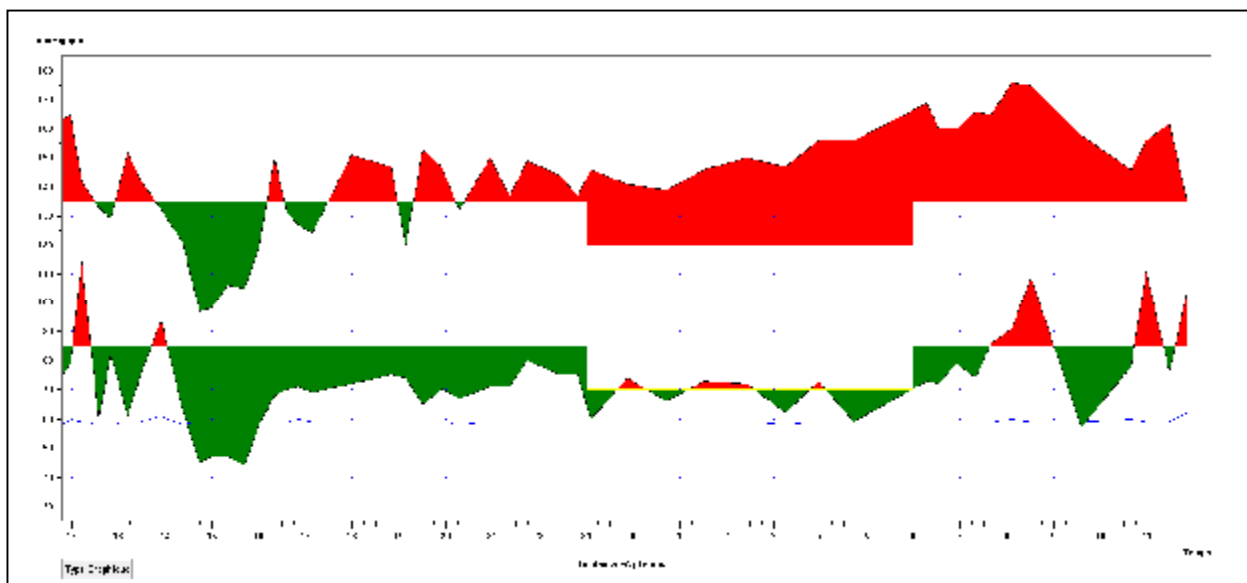
- / Pression diurne moyenne : 152/75 mmHg
- / Pression nocturne moyenne : 157/80 mmHg
- / Pourcentage de dipping systolique nocturne : -3 %

Conclusion :

- Persistance d'une HTA systolique diurne.
- HTA nocturne systolo-diastolique.
- Augmentation de la pression systolique lors de la période nocturne (patient « riser »).

Cas N°2 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 83 ans connue hypertendue sous inhibiteur calcique, antagoniste de l'angiotensine II et diurétique. La mesure de la pression artérielle en consultation était de 168/80 mmHg. Une MAPA est demandée pour évaluer l'efficacité thérapeutique.



Interprétation de la MAPA :

/ Pression diurne moyenne : 143/74 mmHg

/ Pression nocturne moyenne : 148/67 mmHg

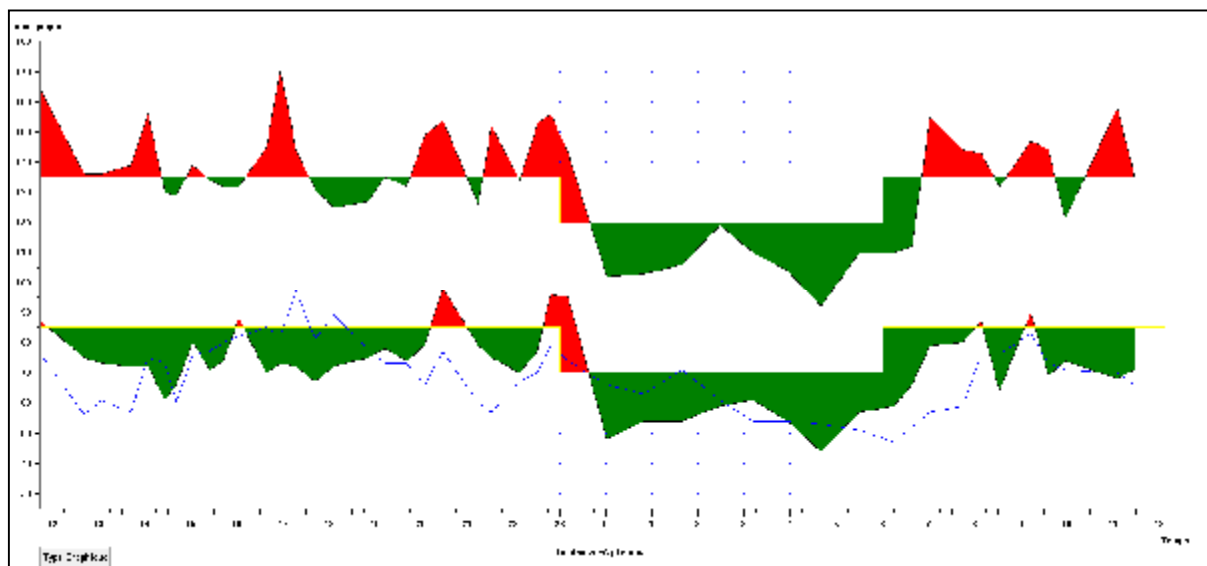
/ Pourcentage de dipping systolique nocturne : -3.5 %

Conclusion :

- Persistance d'une HTA systolique diurne avec tendance à l'hypotension
- HTA systolique nocturne chez une patiente considérée comme « riser ».

Cas N°3 :

Il s'agit d'une patient âgé de 61 ans connu hypertendu sous inhibiteur de l'enzyme de conversion et inhibiteur calcique. La mesure de la pression artérielle en consultation était de 160/80 mmHg. Une MAPA est demandée pour évaluer l'efficacité thérapeutique.



Interprétation de la MAPA :

/ Pression diurne moyenne : 140/75 mmHg

/ Pression nocturne moyenne : 110/58 mmHg

/ Pourcentage de dipping systolique nocturne : 21.4 %

Conclusion :

- Hypertension artérielle systolique diurne
- Pression nocturne normalisée sous traitement
- Abaissement extrême de la pression artérielle nocturne.

L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE RÉSISTANTE

L'HTA résistante est une forme d'HTA non contrôlée par le traitement. Sa définition est bien précise, et repose actuellement sur 3 conditions (33) :

- La pression artérielle en consultation doit être supérieure ou égale à 140/90 mmHg.
- L'HTA doit être confirmée par la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) ou l'automesure.
- L'ordonnance du patient doit comprendre une trithérapie prescrite à dose optimale et comprenant un diurétique.

Sa prévalence est difficile à apprécier et varie d'une population à une autre. Dans l'étude ALLHAT, 8 % des patients avaient plus de 3 antihypertenseurs à la fin du suivi (34). Dans la population traitée dans le registre américain NHANES, 13 % des patients n'étaient pas équilibrés sous trithérapie ou étaient équilibrés sous quadrithérapie anti-hypertensive (35). Et dans un registre espagnol ayant regroupé 68045 patients, la prévalence de l'HTA résistante (chiffres au-delà de 140/90 mmHg malgré une trithérapie contenant un diurétique) était de 12.2 %. L'usage de la MAPA a permis de détecter 37.5% d'effet blouse blanche dans cette population considérée comme ayant une HTA résistante (36).

Dans notre étude, 5 % des patients ayant bénéficié d'une MAPA d'évaluation thérapeutique avaient une HTA résistante. On rappelle également que la MAPA a permis de déceler parmi les patients non équilibrés sous trithérapie en consultation 46 % d'effet blouse blanche.

A- Stratégie diagnostique de l'HTA résistante

L'HTA résistante est considérée comme une situation à haut risque cardiovasculaire (37), et la première étape de la prise en charge consiste à confirmer son caractère résistant en vérifiant certains points :

- ✓ Eliminer un effet blouse blanche, par une mesure en dehors de la consultation.
- ✓ Vérifier l'observance du patient : La mauvaise observance est la principale cause de résistance au traitement antihypertenseur (37). L'observance des patients peut être évaluée par un questionnaire simple regroupant 6 items et qui peut être rempli lors de la consultation. (tableau.7) (38).

Tableau. 7 : Evaluation de la compliance du patient par l'interrogatoire.

A chaque question, il faut répondre par «oui» ou «non» et calculer le total des «oui». Bonne observance : 0 «oui», problème minime d'observance : 1-2 «oui», mauvaise observance : 3 «oui».
1- Avez-vous oublié de prendre votre médicament ce matin ?
2- Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?
3- Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?
4- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?
5- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que du bien ?
6- Pensez-vous que vous avez trop de médicaments à prendre ?

Un score supérieur ou égal à 3 a été associé à un mauvais contrôle de l'HTA (39).

- ✓ Rechercher des facteurs aggravants : comme la consommation excessive de sel qui contribue à la résistance au traitement antihypertenseur (40), ou la prise de certains médicaments tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les corticoïdes, qui peuvent être responsables d'un mauvais contrôle de la pression artérielle (tableau.8).

Tableau. 8 : Les facteurs intercurrents qui aggravent la résistance au traitement antihypertenseur (37).

Substances ou médicaments à action vasopressive
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Les corticoïdes
- Les agents sympathomimétiques (décongestionnants)
- La contraception orale
- L'érythropoïétine
- La ciclosporine et le tacrolimus
- La réglisse

- ✓ Eliminer une cause secondaire :Une hypertension artérielle secondaire doit être recherchée en cas de résistance au traitement antihypertenseur (tableau.9) d'autant plus s'il existe des signes évocateurs d'une étiologie secondaire (37).

Dans une étude regroupant 125 patients ayant une HTA résistante, l'apnée du sommeil est retrouvée comme cause secondaire de l'HTA dans 64 % des cas. L'hyperaldostéronisme primaire est retrouvé dans 5.6 % des cas et la sténose des artères rénales dans 2.4 % des cas(41).

Tableau. 9 : Les causes secondaires de l'hypertension artérielle.

ABCDE de l'HTA secondaire
A comme hyperaldostéronisme primaire ou secondaire ou apnée du sommeil
B comme bad kidneys (reins malades)
C comme cushing ou coarctation
D comme drugs (médicaments)
E comme endocrinopathie

B- La stratégie thérapeutique de l'HTA résistante

✓ Renforcer les mesures hygiéno-diététiques :

En cas d'HTA résistante, il faut renforcer les mesures hygiéno-diététiques, la consommation de sel (NaCl) doit être réduite à moins de 5-6g/j en veillant à interdire les aliments très riches en sel comme les pizzas, les fromages, la charcuterie...

L'activité physique et la réduction du poids doivent être conseillées. Dans une étude ayant regroupé une cinquantaine de patients ayant une HTA résistante soumis à un programme d'entraînement (marche 3 fois par semaine pendant 8-10 semaines), l'exercice aérobique a été bien toléré et a permis une réduction significative de la pression artérielle évaluée par la MAPA (42).

✓ Le choix du diurétique :

Les diurétiques couramment prescrits dans l'HTA sont l'hydrochlorothiazide (HCTZ), le plus fréquemment utilisé, la chlorthalidone, l'indapamide et le furosémide, utilisé quand la clearance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min/m². Récemment, une méta-analyse a montré que la chlorthalidone et l'indapamide étaient plus efficaces que l'HCTZ (43).

✓ Le choix du 4ème médicament antihypertenseur à rajouter à la trithérapie :

La spironolactone est le médicament de choix à rajouter à la tri-thérapie antihypertensive en cas d'HTA résistante. une méta-analyse de 13 études ayant englobé 2640 patients a montré le bénéfice de l'anti-aldostérone dans l'HTA résistante avec une réduction de 16-20 mmHg la pression systolique et de 4-9 mmHg la pression diastolique (44). Son efficacité est jugée après 4-6 semaines, avec une surveillance de la kaliémie et de la clearance de la créatinine.

Les bêtabloqueurs peuvent être utilisés en 4ème intention s'il existe une indication préférentielle.

En cas de résistance de l'HTA sous quadrithérapie contenant la spironolactone, celle-ci doit être retirée et un bêta-bloqueur sera rajouté. Par la suite, le choix se portera sur un α -bloquant ou un antihypertenseur central (37).

CONCLUSION

La MAPA est un outil précieux pour la prise en charge du patient hypertendu traité. Elle permet le monitoring de la stratégie thérapeutique adoptée en évaluant la réalité de l'équilibre tensionnel. En effet, la découverte d'un effet blouse blanche peut éviter au patient la prescription de plusieurs antihypertenseurs qui font courir le risque d'hypotension qui est néfaste chez le sujet âgé notamment coronarien. L'efficacité ou non d'une trithérapie anti-hypertensive contenant un diurétique doit être obligatoirement évaluée par une mesure en dehors de la consultation notamment par MAPA pour pouvoir définir l'HTA résistante vraie.

D'autre part, la MAPA analyse le cycle nyctéméral de la pression artérielle et permet de dépister les anomalies du profil nocturne des patients hypertendus. L'absence de dip nocturne ou au contraire un extrême dip sont associés à un retentissement de l'HTA sur les organes cibles. La présence d'une HTA nocturne poussera à discuter la notion de chronothérapie pour adapter le moment de la prise médicamenteuse pour synchroniser l'effet pharmacologique de l'antihypertenseur avec le rythme circadien biologique.

Enfin ce travail nous incite à réfléchir sur la définition du contrôle parfait de la pression artérielle qui, à notre sens, devrait non seulement normaliser les chiffres tensionnels diurnes mais également restaurer le rythme circadien. En effet, la prise en charge devrait idéalement contrôler la pression artérielle nocturne, restaurer le dip mais également amortir la remontée matinale de la pression artérielle. Cette dernière donnée devrait faire l'objet d'un autre travail de recherche.

RÉSUMÉ

RÉSUMÉ

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire majeur puisqu'il est associé à une morbi-mortalité importante. En effet, l'HTA peut se compliquer d'un syndrome coronaire aigu, d'une insuffisance cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral. Le patient est considéré comme étant hypertendu quand sa pression artérielle en consultation est supérieure ou égale à 140/90 mmHg. En raison du risque d'effet blouse blanche qui majore les chiffres tensionnels au cabinet, la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) est un bon outil pour évaluer le profil tensionnel du patient. En effet, en mesurant la pression sur 24 heures, la MAPA peut avoir un intérêt diagnostique, thérapeutique et pronostique dans l'HTA.

L'objectif de ce travail réalisé au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès est d'évaluer l'impact de la MAPA dans la prise en charge thérapeutique du patient hypertendu diagnostiqué et traité. Notre étude, basée sur l'analyse du registre MAPA tenu au service de Cardiologie entre 2008 et 2013, essaiera de répondre aux questions suivantes :

- Quel est le pourcentage de patients bénéficiant d'une MAPA à visée thérapeutique ?
- Quelle est la fréquence de l'effet blouse blanche chez les patients hypertendus traités ?
- Quel est le profil tensionnel nocturne chez l'hypertendu traité ?
- Quel est le pourcentage de patients non équilibrés sous trithérapie contenant un diurétique ? Cette question apportera des renseignements sur la prévalence de l'HTA résistante.

ABSTRACT

Hypertension is associated with an increased risk of morbidity and mortality. Thus, it predisposes to numerous cardiovascular complications such as coronary heart disease, heart failure, and stroke.

Hypertension is defined as systolic pressure of 140 mmHg or higher and/or a diastolic pressure 90 mmHg or higher. The traditional office blood pressure measurement is the most common method used for the diagnosis of hypertension. However, the utility of the office blood pressure can be offset by several limitations including "white coat effect." Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is a non-invasive method of obtaining blood pressure readings over a 24-hour period. ABPM should be considered to exclude « white coat effect », to monitor antihypertensive therapy and to provide prognostic information in hypertensive patients.

Between 2008 and 2013, we identified 403 treated hypertensive patients who had enough information regarding ABPM measurements in our cardiology department (Hassan II University hospital).

Four questions were asked about the use of ABPM in treated hypertensive patients:

- How many ABPM recordings are considered to monitor antihypertensive therapy ?
- What is the prevalence of « white coat effect » in treated hypertensive patients?
- What is the nocturnal blood pressure profile in treated hypertensive patients ?
- What is the prevalence of resistant hypertension using ABPM ?

RÉFÉRENCES

- 1- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217–223.
- 2- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics - 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131:e29-e322.
- 3- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-13.
- 4- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34(28):2159-219.
- 5- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348(24):2407-15.
- 6- Robinson TG, Dawson SL, Ahmed U, et al. Twenty-four hour systolic blood pressure predicts long-term mortality following acute stroke. *J Hypertens.* 2001;19(12):2127-34.

- 7- Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. Hypertension. 2000 ; 36(5):894-900.
- 8- Pickering TG, Gerin W, Schwartz AR. What is the white-coat effect and how should it be measured? Blood Press Monit 2002; 7:293-300.
- 9- Agarwal R, Weir MR. Treated hypertension and the white coat phenomenon: Office readings are inadequate measures of efficacy. J Am Soc Hypertens 2013;7(3):236-43.
- 10- O'Brien E, Beevers G, Lip GYH. ABC of hypertension: Blood pressure Measurement. BMJ 2001; 322; 1110-1114
- 11- Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and non sustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Circulation 2000; 102:1139-1144.
- 12- Celis H, Fagard RH. White-coat hypertension: a clinical review. Eur J Intern Med 2004; 15(6): 348-357
- 13- Parati G, Ulian L, Sampieri L, et al. Attenuation of the 'white-coat effect' by antihypertensive treatment and regression of target organ damage. Hypertension 2000; 35:614-20.

- 14- Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients: advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers . Hypertension 1996 ; 27 : 130 – 135 .
- 15- Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. Hypertension 2001; 38: 852 – 857.
- 16- Bankir L, Bochud M, Maillard M, et al. Nighttime blood pressure and nocturnal dipping are associated with daytime urinary sodium excretion in African subjects. Hypertension 2008; 51:891– 898.
- 17- Kimura G. Kidney and circadian blood pressure rhythm. Hypertension. 2008;51:827-828.
- 18- Kario K. Essential Manual of 24-hour Blood Pressure Management from Morning to Nocturnal Hypertension, Wiley-Blackwell, 2015.
- 19- Hernandez C, Abreu J, Abreu P, et al. Blood pressure «dipping» and «non-dipping» in obstructive sleep apnea syndrome patients. Sleep 1996; 19:382-7.
- 20- Czupryniak L, Pawlowski M, Saryusz-Wolska M, et al. Circadian blood pressure variation and antihypertensive medication adjustment in normoalbuminuric type 2 diabetes patients. Kidney Blood Press Res 2007; 30:182-6.

- 21- Su W, Xie Z, Guo Z, et al. Altered clock gene expression and vascular smooth muscle diurnal contractile variations in type 2 diabetic db/db mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H621-33.
- 22- Ishikawa J, Shimizu M, Hoshida S, et al. Cardiovascular risks of dipping status and chronic kidney disease in elderly Japanese hypertensive patients . *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 787 - 794 .
- 23- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*. 1999;282:539-46.
- 24- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, 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; 20:2183-9.
- 25- Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370:1219-29.
- 26- Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, et al. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007; 49:1235-41.

- 27- Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51:55-61.
- 28- Gonzalez Rodriguez E, Hernandez A, Dibner C et al. Implications cliniques du cycle circadien de la pression artérielle. *Rev Med Suisse* 2012 ; 8 : 1709-15.
- 29- Hermida RC, Ayala DE. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension : Improved blood pressure control with bedtime dosing. *Hypertension* 2009; 54:40-6.
- 30- Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, et al. Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of telmisartan in essential hypertension. *Hypertension* 2007; 50:715-22.
- 31- Siennicki-Lantz A, Reinprecht F, Axelsson J, et al. Cerebral perfusion in the elderly with nocturnal blood pressure fall. *Eur J Neurol* 2007; 14(7): 715 – 720.
- 32- Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. *J Hypertens* 2007; 25(6): 1233 –1239.

- 33- Denolle T, Chamontin B, Doll G et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle résistante. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. *Presse Med.* 2014; 43: 1325-1331.
- 34- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
- 35- Persell SD. Prevalence of Resistant Hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension.* 2011; 57:1076-1080.
- 36- De la Sierra A, Segura J, Banegas JR et al. Clinical features of 8295 Patients with resistant hypertension classified on the basis of Ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 898-902.
- 37- Akoudad H. L'hypertension artérielle résistante. *Mor J Cardiol* 2015;15:24-27.
- 38- Mulazzi I, Cambou JP, Girerd X et al. Six-item self-administered questionnaires in the waiting room: an aid to explain uncontrolled hypertension in high-risk patients seen in general practice. *J Am Soc Hypertens* 2009; 3(3):221-227.

- 39- Mulazzi I, Cambou JP, Girerd X et al. Six-item self-administered questionnaires in the waiting room: an aid to explain uncontrolled hypertension in high-risk patients seen in general practice. *J Am Soc Hypertens* 2009; 3(3):221-227.
- 40- Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension. Results from a randomized trial. *Hypertension* 2009; 54: 475-81.
- 41- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811-17.
- 42- Dimeo F, Pagonas N, Seibert F et al. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 653-8.
- 43- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015; 65: 1041-46.
- 44- Liu G, Zheng XX, Xu YL, et al. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2015; 29:159-66.