

## Rôle de la dépression dans l'équilibre tensionnel : Etude transversale multicentrique

### Role of depression in blood pressure control. A cross-sectional multicentric study

Yosra Raddaoui<sup>1,5</sup>, Ahmed Ben Amara<sup>2,5</sup>, Aymen Noamen<sup>1,5</sup>, Saoussen Antit<sup>3,5</sup>, Youssef Hajri<sup>3,5</sup>, Jamila Habli<sup>2</sup>, Hassen Ibnhadjamor<sup>4</sup>, Youssef Ben Youssef<sup>4</sup>, Lilia Zakhama<sup>3,5</sup>, Wafa Fehri<sup>1,5</sup>

1. Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis
2. Hôpital régional de Ben Arous.
3. Hôpital des forces de sécurité intérieure de la Marsa.
4. Hôpital Tahar Sfar El Mahdia.
5. Université Tunis El Manar, faculté de médecine de Tunis.

#### RÉSUMÉ

**Problème de Recherche:** L'hypertension artérielle est une maladie chronique et multifactorielle. Elle atteint près du tiers de la population adulte en Tunisie et représente l'un des motifs de consultation les plus fréquents et un important facteur de risque des maladies cardiovasculaires et d'accidents vasculaires cérébraux.

Plusieurs facteurs organiques, psychologiques et environnementaux sont incriminés dans l'apparition et l'équilibre de l'hypertension artérielle. Parmi les facteurs psychosociaux, la dépression est présente chez 26,8% des patients hypertendus avec une lourde morbi-mortalité cardiovasculaire. L'objectif de ce travail est d'étudier le lien entre l'équilibre tensionnel et la dépression masquée dans une population de patients hypertendus ambulatoire.

**Processus d'investigation:** Il s'agit d'une étude transversale descriptive prospective multicentrique. Trois cents deux patients hypertendus ambulatoires seront inclus. Les patients bénéficiant d'une mesure ambulatoire de 24 heures de la pression artérielle dans le cadre de l'évaluation de l'équilibre tensionnel rempliront un questionnaire en dialecte tunisien (score Patient Health Questionnaire-9 PHQ-9) pour dépister la dépression et évaluer sa sévérité. Les données socio environnementales, cliniques, thérapeutiques et pronostiques seront recueillies des dossiers médicaux. Les patients seront classés en deux groupes : HTA équilibrée versus non-équilibrée. Les scores PHQ-9 seront ensuite comparés entre les deux cohortes.

**Plan de Recherche:** Les considérations éthiques seront entreprises et respectées. Le consentement éclairé oral est recueilli pour chaque patient. L'étude se déroulera durant trois mois à partir du 15 août 2022.

**Numéro d'enregistrement:** NCT05516173

**Mots clés:** Hypertension artérielle, dépression, surveillance ambulatoire de pression artérielle, questionnaire de santé du patient, Tunisie

#### ABSTRACT

**Research Problem:** Hypertension is a multifactorial disease that affects approximately one third of the Tunisian adult population. It is a major risk factor for stroke and cardiovascular disease. Environmental and psychosocial factors play an important role in hypertension onset and control. The prevalence of depression among hypertensive patients is 26, 8% and its presence is associated with increased risk of cardiovascular-related morbi-mortality.

Our study aims to evaluate the role of depression in blood pressure control among ambulatory hypertensive patients.

**Investigative process:** This study is a cross-sectional, multicentric and descriptive study. We intend to include three hundred and two patients. A 24-hour ambulatory blood pressure monitor will be used to evaluate blood pressure control. Depression will be assessed by the 9-item-Patient Health Questionnaire (PHQ-9) in Tunisian dialect. Clinical, socio-environmental, psychosocial and therapeutic and prognosis data will be collected from medical records. Patients will be classified into two groups: Controlled versus non-controlled hypertension. PHQ-9 scores will be then compared between the two cohorts.

**Research Plan:** Ethical considerations will be undertaken and respected. All patients should express an informed oral consent before enrollment. This trial will run for three months from the 15th August 2022.

**Trial registration:** NCT05516173

**Key words:** hypertension, depression, Patient Health Questionnaire, Blood Pressure Monitoring, Ambulatory, Tunisia

#### Correspondance

Aymen Noamen

Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis. Université Tunis El Manar, faculté de médecine de Tunis.

Email: no.aymen@gmail.com

## PROBLEME DE RECHERCHE

### Problématique

L'hypertension artérielle (HTA) représente un problème majeur de santé publique mondiale et c'est un facteur de risque cardiovasculaire qui atteint le tiers de la population adulte Tunisienne (2).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) considère l'HTA comme une cause majeure de décès prématuré, incriminée directement ou indirectement dans le décès d'au moins neuf millions de personnes chaque année dans le monde (3). De ce fait, le contrôle de la pression artérielle (PA) et la diminution du risque cardiovasculaire global sont deux principaux objectifs du traitement.

Plusieurs facteurs liés au patient et au médecin freinent l'atteinte des objectifs tensionnels recommandés: l'inertie thérapeutique, le manque de motivation et la mauvaise observance (4,5). Ces facteurs sont également significativement liés à la dépression (6).

Selon l'Organisation mondiale de la Santé plus de 300 millions de personnes dans le monde souffrent de dépression. L'association d'une pathologie somatique et d'un trouble dépressif n'est pas rare. La prévalence de la dépression chez les patients hypertendus était de 26,8 % selon une méta-analyse incluant 41 études (7).

En Tunisie, 28,7% de la population tunisienne de plus de 15 ans souffre d'HTA, mais seulement 29,5% des hypertendus et traités présentaient une HTA équilibrée selon les résultats de l'enquête "Tunisian Health Examination Survey-2016" (8). Selon la même étude la dépression touche 4,7% des sujets de 15 ans et plus de la population tunisienne.

Le défi actuel est de maîtriser les facteurs incriminés dans la genèse d'HTA et son contrôle pour améliorer la qualité de vie, éviter les complications et minimiser le coût. Ainsi, élaborer une prise en charge plus globale pour atteindre les objectifs tensionnels recommandés s'avère nécessaire.

La présente étude vise à évaluer la relation entre l'équilibre tensionnel et la dépression dépistée chez des patients suivi en ambulatoire.

### Revue de la littérature

Une méta-analyse incluant 41 études montre que la prévalence de la dépression chez les patients hypertendus est de 26,8% (7). De plus, les patients souffrant d'hypertension et de dépression comorbides ont un risque accru de morbi-mortalité cardiovasculaire (9,10). Cependant, l'association de la dépression et d'HTA non contrôlée a reçu relativement peu d'attention et il existe des données contradictoires. Aaron et al ont mené une étude chez des adultes américains, qui a démontré que les personnes souffrant de dépression ont des taux plus élevés de contrôle de l'hypertension que les patients sans dépression (11). Cela peut être lié à une augmentation de l'utilisation des ressources de soins de santé dont les soins primaires et les visites spécialisées chez les patients souffrant de dépression, alors Almas et al ont trouvé que

les patients hypertendus ayant une dépression associée présentaient un moindre contrôle de l'HTA (12).

Les études qui s'intéressent plus spécifiquement à l'HTA et à la dépression sont relativement rares ; Jonas et Lando ont énoncé que le syndrome anxiodépressif était un facteur de risque dans le développement de l'HTA (13). Certaines études, moyennant la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), ont relevé une instabilité tensionnelle plus importante chez les patients présentant une dépression, suggérant qu'il existe une relation entre la dépression et l'équilibre tensionnel (14-17). Sur le plan pronostique, la dépression augmente significativement le risque de morbi-mortalité chez les adultes ayant des pathologies cardiovasculaires, notamment une HTA (18,19).

D'autre part, il a été démontré que la mauvaise observance thérapeutique est majorée par la dépression, dans les études s'adressant aux patients avec des maladies cardiovasculaires ou souffrant d'autres maladies chroniques (20). Aussi, les patients déprimés adhèrent moins aux programmes de réhabilitation cardiaque après un infarctus du myocarde (21-23). Cette non compliance peut être due à la dépression ou constituer un marqueur d'un mauvais comportement sanitaire déterminant le mauvais pronostic (24,25).

En Tunisie, Masmoudi et al. rapportent que la prévalence de la dépression chez des adultes hypertendus suivi en ambulatoire en 2007 avoisine 44% (1). Ils soulignent également dans la même étude que le chiffre moyen constaté de la PA diastolique a été plus élevé chez les hypertendus déprimés que ceux non déprimés ( $p=0,03$ ).

### Cadre conceptuel

Le contrôle des chiffres tensionnels est un objectif thérapeutique à atteindre chez tous les hypertendus selon la pression artérielle cible attendue pour éviter ou retarder l'atteinte des organes cibles et préserver une qualité de vie optimale. Plusieurs facteurs concourent pour atteindre cet objectif. Parmi ceux liés aux patients, le profil psychologique occupe une part non négligeable. Ainsi la dépression pourrait être un facteur à considérer pour un meilleur équilibre tensionnel.

### Question principale de recherche

Cette étude vise à déterminer la relation entre les chiffres tensionnels à la MAPA et la dépression dépistée par 9-item Patient Health Questionnaire PHQ-9 chez 302 patients Tunisien consultant les centres participants à partir du 15 août 2022 pour répondre à la question : la dépression est-elle liée au contrôle des chiffres tensionnels ?

### Définitions nosologiques

Le tableau 1 regroupe les définitions nosologiques utilisées.

**Tableau 1.** Les définitions des données à enregistrer chez tous les patients éligibles consultant les services de l'étude.

Paramètre	Définitions
HTA par mesure au cabinet (26)	Définie par une PA systolique $\geq 140$ mmHg et/ou une valeur de PA diastolique $\geq 90$ mmHg ainsi que la prise d'un traitement antihypertenseur
Grades de l'HTA Selon le niveau de PA mesurée au cabinet (26)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normale : 120-129 et 80-84 mmHg</li> <li>• Normale haute : 130-139 et / ou 85-89 mmHg</li> <li>• Grade 1 : 140-159 et / ou 90-99 mmHg</li> <li>• Grade 2 : 160-179 et / ou 100-109 mmHg</li> <li>• Grade 3 : 180 et / ou <math>\geq 110</math> mmHg</li> <li>• HTA systolique : <math>\geq 140</math> et <math>&lt; 90</math> mmHg</li> </ul>
HTA contrôlée selon la mesure au cabinet en mmHg (26)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAS entre 120 et 129 mmHg chez les patients de <math>&lt; 65</math> ans</li> <li>• PAS entre 130 et 139 mmHg chez les patients <math>&gt; 65</math> ans</li> <li>• PAD entre 70 et 79 mmHg quel que soit l'âge</li> </ul>
HTA par mesure ambulatoire (26)	Définie par une PA respectivement systolique et diastolique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 130</math> et/ou 80 mmHg pour la moyenne des 24 heures</li> <li>• <math>\geq 135</math> et/ou 85 mmHg pour la moyenne diurne</li> <li>• <math>\geq 120</math> et/ou 70 pour la moyenne nocturne</li> </ul>
HTA blouse blanche (26)	Définie par une PA élevée quand elle est mesurée au cabinet mais qui est normale par automesure et/ou MAPA
Diabète (27) general treatment goals and guidelines, and tools to evaluate quality of care. Members of the ADA Professional Practice Committee, a multidisciplinary expert committee ( <a href="https://doi.org/10.2337/dc21-SPPC">https://doi.org/10.2337/dc21-SPPC</a> )	Glycémie $\geq 200$ mg/dl (11,1 mmol/L) ou une glycémie $\geq 126$ mg/dl (7,0 mmol/L) après un jeûne $\geq 8$ h ou un taux d'hémoglobine glyquée $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol).
Dyslipidémie (28)	Le diabète sera considéré comme équilibré quand L'HBA1C sera $\leq 7\%$ Définie par : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholestérolémie totale <math>\geq 5,2</math> mmol/l</li> <li>• LDL (Low Density Lipoprotein) <math>\geq 4,1</math> mmol/l</li> <li>• HDL (High Density Lipoprotein) <math>&lt; 1,03</math> mmol/l pour les hommes et <math>&lt; 1,29</math> mmol/l pour les femmes</li> <li>• Triglycéridémie <math>\geq 2,26</math> mmol/l.</li> <li>• Prise d'un traitement hypolipémiant.</li> </ul>
Tabagisme (29)	Un non (jamais)-fumeur : moins de 100 cigarettes au cours de sa vie. Tabagisme sévère : arrêt totalement et définitivement son tabagisme depuis 12 mois. Tabagisme actif si non sévère depuis 12 mois.
Obésité selon l'IMC (29)	IMC = poids en kg / taille <sup>2</sup> en m <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 18,4</math> kg/m: maigre</li> <li>• [18,5 - 24,9]: corpulence normale</li> <li>• [25 - 29,9] : surpoids</li> <li>• [30 - 34,9] : obésité modérée</li> <li>• [35 - 39,9] : obésité sévère</li> <li>• <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup>: obésité morbide.</li> </ul>
Coronaropathie familiale (28)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents coronaires familiaux au premier degré :</li> <li>• <math>&lt; 55</math> ans chez un sujet masculin</li> <li>• <math>&lt; 65</math> ans chez un sujet féminin</li> </ul>
IR selon DFG en ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (28)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 90</math> : fonction rénale normale</li> <li>• [60 – 89] IR débutante</li> <li>• [30 - 59] IR modérée</li> <li>• [15 – 29] IR sévère</li> <li>• <math>&lt; 15</math> IR terminale</li> </ul>
Calcul de la clairance selon MDRD version simplifiée	Chez l'homme = $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113) - 1,154 \times \text{âge} - 0,203$ $\times 1,21$ pour les sujets d'origine africaine $\times 0.742$ pour les femmes
Hypertrophie ventriculaire gauche électrique selon l'indice de Sokolow (26)	Somme de l'amplitude des ondes S <sub>1</sub> et R <sub>5-6</sub> (Sv1 + Rv5 ou Sv1 + Rv6). Il est considéré comme positif si $> 35$ mm
Hypertrophie ventriculaire gauche à l'échocardiographie (26)	Définie par une masse du ventricule gauche indexée à la surface corporelle $> 95\text{g/m}^2$ pour la femme et $> 115\text{g/m}^2$ pour l'homme

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; HDL : High Density Lipoprotein ; HTA : Hypertension artérielle, IMC : Indice de masse corporelle, IR : Insuffisance rénale ; LDL-c : Low density lipoprotein ; MDRD : Modification of Diet in Renal Disease ; PA : pression artérielle

### Critère de jugement

Prévalence de la dépression évaluée par le PHQ-9 en dialecte tunisien chez les patients consultants pour HTA et ayant un MAPA de 24 heures.

## PROCESSUS D'INVESTIGATION

### Devis de recherche

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique portant sur des patients hypertendus suivis en ambulatoire. Le recrutement aura lieu de manière prospective à partir de la consultation externe des services de cardiologie de l'hôpital militaire principal d'instruction de Tunis, l'hôpital des Forces de Sécurité Intérieure, l'hôpital Régional De Ben Arous et l'hôpital universitaire Tahar Sfar Mahdia.

## POPULATION DE L'ETUDE

### Critères d'inclusion

Nous allons inclure dans cette étude les patients répondant aux critères suivants :

- Patients consultants pour des chiffres tensionnels élevés ou hypertendus connus.
- Âgés de plus de 18 ans
- Capables de donner un consentement éclairé.

### Critères de non-inclusion

Ne seront pas inclus les patients :

- Qui n'accorderont pas leur consentement pour participer à l'étude.
- Patients suivis pour une dépression sous traitement.
- Patients hospitalisés.

### Les critères d'exclusion

Les patients ayant une HTA blouse blanche ou ayant une MAPA non interprétable seront exclus.

### Calcul de la taille de l'échantillon

Dans une méta-analyse incluant quarante-et-une études la prévalence de la dépression chez les patients hypertendus était de 26,8% (6).

La taille de l'échantillon nécessaire pour l'étude descriptive a été calculée selon la formule suivante:

$$n = \left[ \frac{DEFF \times Np(1-p)}{\left[ \left( \frac{d^2}{Z_{21-\alpha/2}^2 \times (N-1) + p \times (1-p) \right) \right]} \right]$$

Tel que N est la taille de la population (1000000), p est la prévalence de l'HTA (26,8% ±5), d est la précision (5%) et DEFF est l'effet du plan (design effect). Pour un intervalle confiance à 95%, le nombre de sujet nécessaire de l'échantillon est alors calculé à 302 patients.

### Données à collecter

Les différentes données épidémiologiques, cliniques et paracliniques seront recueillies sur une fiche d'exploitation préétablie remplie en consultation.

Après leurs consentements, les patients bénéficiant d'une holter tensionnelle dans le cadre de l'évaluation de l'équilibre tensionnel vont remplir un questionnaire en dialecte tunisien (score PHQ-9) pour dépister la dépression et évaluer sa sévérité.

On procédera à un interrogatoire détaillé afin de caractériser l'HTA (ancienneté, suivi, traitement) et à la recherche des facteurs de risque cardiovasculaires. Un examen clinique sera fait (incluant le poids, taille, tour de taille et la mesure de la PA ainsi qu'un recueil des données paracliniques).

Les autres données socio environnementaux, cliniques, thérapeutiques et pronostiques seront recueillies des dossiers médicaux.

### Protocole de l'étude

Les patients inclus seront classés selon la MAPA en deux groupes : HTA équilibrée versus HTA non-équilibrée. Les scores PHQ-9 seront ensuite comparés entre les deux cohortes.

### Mesure de la pression artérielle au cabinet

La mesure de la PA au cabinet sera réalisée par un tensiomètre électronique homologué avec brassards huméral adaptés (26).

### La mesure ambulatoire de la pression artérielle

Tout patient inclus bénéficiera d'un holter tensionnel réalisé dans les conditions normales de la vie.

L'appareil sera programmé pour enregistrer la PA à intervalle de 15 à 30 minutes, et les valeurs moyennes de PA seront notées pendant le jour, la nuit et les 24 h.

Pour que la MAPA soit valide, au moins 70% de mesures doivent être enregistrées dont ≥20 mesure diurnes et ≥7 mesures nocturnes et sans absence de mesures pour une période de plus de 02 heures consécutives.

La corrélation des chiffres de la PA au cabinet et à la MAPA permettra de juger l'équilibre tensionnel. Elle suivra le tableau 2 (26).

**Tableau 2.** La corrélation des chiffres tensionnels au cabinet et en ambulatoire\*

PA au cabinet	MAPA diurne	MAPA nocturne	MAPA 24 heures
120/80	120/80	100/65	115/75
130/80	130/80	110/65	125/75
140/80	135/80	120/65	130/75
140/90	135/85	120/70	130/80
160/100	145/90	140/85	145/90

PA Pression Artérielle MAPA Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle  
\*Toutes les mesures sont exprimées en mmHg

### Patient Health Questionnaire -9

PHQ-9 est un auto-questionnaire développé par Kroenke et al à partir du Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) (30). Il est composé de 9 items dérivés des critères du DSM-IV faisant référence à : 1) anhédonie, 2) une humeur dépressive, 3) des troubles du sommeil, 4) sentiments de fatigue, 5) changements d'appétit, 6) culpabilité ou sentiment de dévalorisation, 7) difficulté à se concentrer, 8) sensation de manque d'énergie, 9) les idées suicidaires. Il présente les types de réponses suivants : « jamais », « plusieurs jours », « plus de la moitié des jours » et « presque tous les jours ». Ces réponses sont respectivement noté zéro, un, deux ou trois points.

La somme des scores des neuf items sera calculée. Les questions portent sur les deux semaines précédant la date du questionnaire.

En fait, selon la notation catégorique, un trouble dépressif majeur est diagnostiqué si au moins cinq des neuf items de symptômes dépressifs étaient présents au moins "plus de la moitié des jours" dans le précédent deux semaines, l'un des symptômes étant une humeur dépressive ou Anhédonie.

Le diagnostic des autres troubles dépressif est effectué si trois ou quatre des symptômes des items 1 à 9 étaient présents au moins dans "plus de la moitié des jours" et l'un des symptômes est soit une humeur dépressive ou

Anhédonie.

Selon l'évaluation dimensionnelle qui détermine la gravité de la dépression, les scores PHQ-9 au-dessus de 5, 10, 15 et 20 représentés respectivement : dépression légère, dépression modérée, modérément sévère et sévère.

Dans cette étude, la version Tunisienne validée du PHQ-9 sera utilisée (31).

### Sources de données

Les données seront recueillies à partir des fiches ou dossiers de consultations et les comptes rendus des MAPA.

### Modalités d'analyse statistique

La normalité de la distribution des variables analysées sera vérifiée par le test de normalité de Shapiro-Wilk et le calcul de z-value. Les variables seront exprimées sous formes de proportion pour les données qualitatives, et sous forme de moyenne  $\pm$  écart type ou sous forme de médiane  $\pm$  écart interquartile pour les données quantitatives comme approprié.

Le test T et le test de Kuschall-Wallis seront utilisés pour la comparaison des variables continues. Les variables catégorielles seront comparées à l'aide du  $\chi^2$  ou du test exact de Fisher. Pour tous les tests utilisés, le seuil de signification est fixé à 0,05.

Pour la recherche de facteurs prédisposant à la dépression chez les patients hypertendus, nous procéderons à une analyse univariée et multivariée utilisant le modèle de régression logistique.

L'analyse multivariée comprendra les variables dont le degré de significativité p sera  $<0,2$  dans l'étude univariée. L'analyse statistique sera effectuée à l'aide du logiciel statistique SPSS 26 (Statistical software Package for the Social Sciences version 26).

## PLAN DE RECHERCHE

### Considérations éthiques

Un consentement éclairé oral sera obtenu de chaque patient avant son recrutement. L'anonymat et la confidentialité des données seront respectés. On insiste que cette étude soit volontaire et que les patients sont libres de se retirer de l'étude à tout moment.

L'avis favorable du comité local de protection des personnes d'hôpital militaire d'instruction de Tunis a été obtenu le sous le numéro 23/2022. Ce protocole est enregistré à la plateforme ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT05516173. Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

### Budget de l'étude

Aucun financement n'est reçu par les auteurs. Aucun frais supplémentaire ne sera à la charge des patients participants à cet essai.

### Calendrier de l'étude

La période d'inclusion débute le 15 Aout 2022. On prévoit qu'elle s'étalera sur trois mois, selon la dernière version du protocole. Au moment de la soumission du manuscrit, les candidats seront inclus et certains patients auront participé à l'étude.

### Organigramme de l'étude

Les données des données socio-démographiques, cliniques, biologiques ainsi celles du questionnaire serait sous la responsabilité d'un résident référent dans chaque service. L'interprétation des MAPA sera faite par le résident sous la supervision du senior référent de l'étude. L'analyse des données sera faite par l'investigateur principal A.N. La rédaction sera faite par la résidente R.Y et enfin la révision sera faite par tous autres investigateurs.

### Communication des résultats

Un article original sera préparé afin de présenter les résultats de l'essai après la fin de l'étude.

## REFERENCES

- Masmoudi J, Trabelsi I, Ketata W, et al. Rôle des Facteurs Psychosociaux dans l'équilibre Tensionnel : Étude transversale de 100 hypertendus ambulatoires. *Tunis Med.* 2010;88:223-9.
- GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10100):1151-210. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9
- World Health Organization. A global brief on hypertension : silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013 [En ligne]. World Health Organization; 2013 [cité le 25 août 2022]. Rapport no WHO/DCO/WHO/2013.2. Disponible: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79059>
- Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens.* 2006;19(11):1190-6. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.04.006
- Marshall IJ, Wolfe CDA, McKeivitt C. Lay perspectives on hypertension and drug adherence: systematic review of qualitative research. *BMJ.* 2012;345:e3953. DOI: 10.1136/bmj.e3953
- Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2016;13(11):e1002183. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002183
- Li Z, Li Y, Chen L, Chen P, Hu Y. Prevalence of Depression in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(31):e1317. DOI: 10.1097/MD.0000000000001317
- Saidi O. [En ligne]. Rapport de l'enquête nationale THES-2016 - Ministère de la santé publique [cité le 25 août 2022]. Disponible: <http://www.santetunisie.rns.tn/fr/toutes-les-actualites/912-rapport-de-l%E2%80%99enqu%C3%AAt-national-thes-2016>
- Graham N, Ward J, Mackay D, et al. Impact of major depression on cardiovascular outcomes for individuals with hypertension: prospective survival analysis in UK Biobank. *BMJ Open.* 2019;9(9):e024433. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024433
- Hamer M, Batty GD, Stamatakis E, Kivimaki M. The combined influence of hypertension and common mental disorder on all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Hypertens.* 2010;28(12):2401-6. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833e9d7c

- Association of anxiety and depression with hypertension control: a US multidisciplinary group practice observational study. *J Hypertens.* 2015;33(11):2215-22. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000693
12. Almas A, Patel J, Ghori U, Ali A, Edhi AI, Khan MA. Depression is linked to uncontrolled hypertension: a case-control study from Karachi, Pakistan. *J Ment Health Abingdon Engl.* 2014;23(6):292-6. DOI: 10.3109/09638237.2014.924047
13. Jonas BS, Lando JF. Negative affect as a prospective risk factor for hypertension. *Psychosom Med.* 2000;62(2):188-96. DOI: 10.1097/00006842-200003000-00006
14. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J.* 2000;140(4 Suppl):77-83. DOI: 10.1067/mhj.2000.109981
15. Thayer JF, Smith M, Rossy LA, Sollers JJ, Friedman BH. Heart period variability and depressive symptoms: gender differences. *Biol Psychiatry.* 1998;44(4):304-6. DOI: 10.1016/s0006-3223(98)00008-0
16. Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res.* 2002;113(1-2):139-49. DOI: 10.1016/s0165-1781(02)00225-1
17. Krittayaphong R, Cascio WE, Light KC, et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores. *Psychosom Med.* 1997;59(3):231-5. DOI: 10.1097/00006842-199705000-00004
18. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2004;66(6):802-13. DOI: 10.1097/01.psy.0000146332.53619.b2
19. Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG, Berkman LF. Depressive symptomatology and hypertension-associated morbidity and mortality in older adults. *Psychosom Med.* 1995;57(5):427-35. DOI: 10.1097/00006842-199509000-00003
20. Wang PS, Bohn RL, Knight E, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Noncompliance with antihypertensive medications: the impact of depressive symptoms and psychosocial factors. *J Gen Intern Med.* 2002;17(7):504-11. DOI: 10.1046/j.1525-1497.2002.00406.x
21. Blumenthal JA, Williams RS, Wallace AG, Williams RB, Needles TL. Physiological and psychological variables predict compliance to prescribed exercise therapy in patients recovering from myocardial infarction. *Psychosom Med.* 1982;44(6):519-27. DOI: 10.1097/00006842-198212000-00003
22. Glazer KM, Emery CF, Frid DJ, Banyasz RE. Psychological predictors of adherence and outcomes among patients in cardiac rehabilitation. *J Cardpulm Rehabil.* 2002;22(1):40-6. DOI: 10.1097/00008483-200201000-00006
23. Ades PA, Waldmann ML, McCann WJ, Weaver SO. Predictors of cardiac rehabilitation participation in older coronary patients. *Arch Intern Med.* 1992;152(5):1033-5.
24. McDermott MM, Schmitt B, Wallner E. Impact of medication nonadherence on coronary heart disease outcomes. A critical review. *Arch Intern Med.* 1997;157(17):1921-9.
25. Ziegelstein RC, Bush DE, Fauerbach JA. Depression, adherence behavior, and coronary disease outcomes. *Arch Intern Med.* 1998;158(7):808-9. DOI: 10.1001/archinte.158.7.808
26. ABID L, Zakhama L, TRABELSI R. Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS) [En ligne]. Guide de pratique clinique Prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte - INEAS -version 02 -Mars 2021 [cité le 26 août 2022]. Disponible: <https://www.ineas.tn/publication-0>
27. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S15-33. DOI: 10.2337/dc21-S002
28. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
29. Mrabet HE, Mlouki I, Noura S, Hmaied O, Ben Abdelaziz A, El Mhamdi S. Cardiovascular risk factors in the Maghreb. A systematic review. *Tunis Med.* 2021;99(1):120-8.
30. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16(9):606-13. DOI: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x
31. Jomli R, Belhaj H, Ouali U, Zgueb Y, Jemli H, Nacef F. Validation of the Tunisian version of the Patient Health Questionnaire -9 (PHQ-9) for Depression screening Tunis Med. 2020;98:8.