

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023 / TOU3 / 2119

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

LUCE Agnès

**OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE DES HYPERTENDUS : EXPERIENCE
EN OFFICINE ET ETUDE DE FAISABILITE D'UN DISPOSITIF DE
DETECTION D'ANTIHYPERTENSEURS DANS LES URINES**

Le 08 Décembre 2023

Directeur de thèse : TACK Ivan

JURY

Président : CESTAC Philippe

1er assesseur : TACK Ivan

2ème assesseur : DERA EVE Céline

3ème assesseur : SERONIE-VIVIEN Sophie

**PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023**

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAÈVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	12
1ère PARTIE	13
L'hypertension artérielle.....	13
1. Définition.....	14
2. Epidémiologie.....	14
3. Facteurs de risques.....	16
3.1. Facteurs inhérents non ou peu modifiables	17
3.1.1. Age	17
3.1.2. Sexe.....	17
3.1.3. Héritéité	17
3.1.4. Facteurs materno-fœtaux.....	17
3.2. Facteurs inhérents modifiables.....	18
3.2.1. Obésité et surcharge pondérale	18
3.2.2. Alimentation déséquilibrée	18
3.2.3. Sédentarité	18
3.2.4. Consommation d'alcool et de tabac.....	18
3.2.5. Stress psychosocial et pollution	19
4. Etiologies	19
4.1. Hypertension artérielle essentielle.....	19
4.2. Hypertension artérielle secondaire	20
4.2.1. Pathologies rénales.....	20
4.2.2. Pathologies endocriniennes	20
4.2.3. Autres causes.....	22
5. Conséquences	23
5.1. Complications cardiovasculaires.....	23
5.2. Complications cérébrovasculaires	24
5.2.1. Accident Vasculaire Cérébral (AVC).....	24

5.2.2.	Démences et troubles de la mémoire	25
5.2.3.	Encéphalopathie hypertensive	25
5.3.	Complications rénales.....	25
5.4.	Complications oculaires	25
6.	Diagnostic	26
6.1.	Les appareils de mesure	26
6.1.1.	Tensiomètres manuels ou analogiques	26
6.1.2.	Tensiomètres automatiques.....	27
6.2.	La mesure de la pression artérielle au cabinet.....	28
6.3.	La mesure ambulatoire MAPA	29
6.4.	L'automesure tensionnelle	30
6.5.	Les conditions de mesures	31
6.6.	Les seuils	32
6.7.	Classification des niveaux de pression artérielle	33
7.	Les traitements.....	33
7.1.	Prise en charge non pharmacologique	34
7.1.1.	Réduction des apports sodés	34
7.1.2.	Alimentation équilibrée.....	35
7.1.3.	Arrêt du tabac.....	35
7.1.4.	Activité physique régulière	36
7.1.5.	Réduction de la consommation d'alcool	36
7.1.6.	Gestion du stress	37
7.2.	Prise en charge pharmacologique	37
7.2.1.	Les diurétiques.....	37
7.2.2.	Les Béta-bloquants	39
7.2.3.	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	39
7.2.4.	Les antagonistes de l'angiotensine II (ARA2) ou Sartans	40
7.2.5.	Les inhibiteurs calciques	40
7.2.6.	Les antihypertenseurs centraux	40
7.2.7.	Les Alpha-bloquants	41
7.3.	Choix du traitement médicamenteux.....	41
8.	L'hypertension résistante.....	43

2^{ème} PARTIE.....	44
Observance médicamenteuse des hypertendus.....	44
1. Définitions	45
2. L'observance médicamenteuse du patient chronique	46
3. Les facteurs favorisant la non-observance.....	47
3.1. Facteurs liés au patient.....	47
3.2. Facteurs liés à la pathologie.....	47
3.3. Facteurs liés au médicament	48
3.4. Facteurs liés aux professionnels de santé	48
4. Cas de l'observance de l'hypertendu	49
5. Quelles-sont les conséquences de la non-observance aux antihypertenseurs ?	49
5.1. Augmentation de la morbi-mortalité.....	49
5.2. Conséquences économiques	50
6. Comment détecter l'observance aux traitements ?	51
6.1. Méthodes indirectes.....	51
6.1.1. Interrogatoire du patient.....	51
6.1.2. Bases de données pharmaceutiques.....	53
6.1.3. Les piluliers électroniques	53
6.1.4. Décompte des comprimés.....	54
6.2. Méthodes directes	55
6.2.1. Dosage médicamenteux dans les fluides biologiques.....	55
6.2.2. Mesure clinique ou biologique de l'efficacité des médicaments.....	56
6.2.3. Comprimé digital	56
3^{ème} PARTIE.....	57
Etude de faisabilité d'un dispositif de détection d'antihypertenseurs	57
1. Etude expérimentale en officine	58
1.1. Matériels et méthodes.....	58
1.1.1. Critères d'inclusion	58
1.1.2. Critères d'exclusion	58
1.1.3. Questionnaire de Girerd.....	59
1.1.4. Ratio de Possession du Médicament.....	59
1.2. Résultats.....	62

1.2.1.	Questionnaire de Girerd	62
1.2.2.	Ratio de Possession du Médicament (RPM).....	63
1.2.3.	Association du calcul de RPM au questionnaire de Girerd	64
1.3.	Discussion.....	65
2.	Vers d'autres outils de détection de la non-observance : participation au projet USENSE pharmacoscreen	66
2.1.	Screening des patients	67
2.2.	Analyses des données pharmacocinétiques	68
2.3.	Recueil des données spectrales	70
2.4.	Analyse des données spectrales	71
2.5.	Résultats.....	72
2.6.	Discussions	72
	CONCLUSION	74
	ANNEXES	75
	BIBLIOGRAPHIE.....	94

REMERCIEMENTS

Je remercie tout particulièrement mon directeur de thèse Mr Tack Ivan, qui m'a donné l'opportunité de participer à l'un de ses projets et d'en faire mon sujet de thèse. Rédiger cette dernière a été une aventure extrêmement enrichissante, qui n'aurait pu se concrétiser sans son soutien bienveillant et sa riche expertise durant tous ces mois d'échange.

Je tiens également à remercier les membres du jury, Mr. Cestac Philippe, Mme Deraeve Céline et Mme Seronie-Vivien Sophie, pour avoir accepté d'évaluer mon travail, mais aussi pour les précieuses connaissances qu'ils m'ont apportées lors de ces années d'études.

Merci aux membres de la startup Usense, pour leur contribution à l'élaboration de cette thèse.

Un immense merci à ma famille, ma belle-famille et mes amis pour leur soutien qui s'est avéré essentiel au cours de ces années de travail.

Que mes parents en particulier trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude en raison de leur amour inconditionnel et de la confiance absolue qu'ils m'ont accordée dans mes décisions. Sans eux, je n'aurais pu réaliser ce parcours en toute sérénité.

J'exprime ma profonde reconnaissance à mon parrain et à ma tante Henriette pour l'affection dont ils m'ont toujours entourée et qui m'a été d'un grand réconfort dans les moments de doute.

Je voudrais aussi remercier mon conjoint Laurent, pour m'avoir encouragé et supporté dans mes projets, et pour cette complicité au quotidien.

Je n'oublie pas mes irremplaçables cousines ni mes fidèles amies, pour leur présence, leurs paroles stimulantes et les moments d'évasion passés ensemble.

Merci à Christine pour la relecture exigeante de ce travail de recherche.

A tous mes collègues de promo, ce fut un plaisir de partager ces années d'études avec vous et ces fou-rires. Je vous souhaite le meilleur dans cette nouvelle aventure !

Je suis vraiment pleine de gratitude pour la bienveillance de toutes les personnes qui ont contribué à mon évolution professionnelle et personnelle et à la maturation de la thèse que je vous présente aujourd'hui.

LISTE DES ABREVIATIONS

HTA : Hypertension artérielle

PA : Pression artérielle

OMS : Organisation mondiale de la santé

IMC : Indice de masse corporelle

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AVC : Accident vasculaire cérébral

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ISO : Organisation internationale de normalisation

ESH : Société Européenne d'Hypertension

ESC : Société Européenne de Cardiologie

SFHTA : Société française d'hypertension artérielle

AAMI : Association for the Advancement of Medical Instrumentation

MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle

AMT : Automesure tensionnelle par le patient

DASH : Dietary Approches to Stop Hypertension

SRA : Système Rénine-Angiotensine

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

ARA2 : Antagoniste de l'angiotensine II ou SARTAN

DHP : Dihydropyridine

RPM : Ratio de Possession du Médicament

MEMS : Médication Event Monitory System

IR : Infra-rouge

FU : Fraction urinaire

EFP : Explorations Fonctionnelles Physiologiques

LISTE DES FIGURES

- Figure 1. Pourcentage de personnes hypertendues par tranche d'âge - ESTEBAN 2015
- Figure 2. Evolution de la part traitée et contrôlée des hypertendus entre 2006 (ENNS) et 2015 (ESTEBAN), en fonction du sexe
- Figure 3. Récapitulatif des différentes classes médicamenteuses incriminées dans le développement ou l'aggravation d'une HTA
- Figure 4. Tensiomètre manuel et ses composants
- Figure 5. Tensiomètre électronique automatique de bras
- Figure 6. MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle) ou Holter tensionnel
- Figure 7. Position nécessaire à une mesure correcte de la PA
- Figure 8. Valeurs seuils de l'Hypertension Artérielle
- Figure 9. Classification des niveaux de pression artérielle
- Figure 10. Evaluation et stratification du risque cardiovasculaire – ESC/ESH 2018
- Figure 11. Arbre décisionnel d'aide à l'initiation de traitement antihypertenseur – ESC/ESH 2018
- Figure 12. Stratégie thérapeutique médicamenteuse de l'hypertension artérielle non compliquée
- Figure 13. Comparaison des taux d'observance aux traitements dans 7 pathologies chroniques
- Figure 14. Réduction du risque d'incidents cardiovasculaires et niveau d'observance
- Figure 15. Questionnaire de Morisky à 8 éléments
- Figure 16. Evaluation de l'observance médicamenteuse de 2 patients par le pilulier MEMS
- Figure 17. Version du questionnaire de Girerd proposé en officine
- Figure 18. Historique des dispensations d'un patient régulier de l'officine
- Figure 19. Historique des dispensations d'un patient non régulier de l'officine
- Figure 20. Résultats du questionnaire du Girerd: Niveaux d'observance
- Figure 21. Résultats du calcul du RPM : Niveaux d'observance
- Figure 22. Proportion de non-observants selon la stratégie de détection employée
- Figure 23. Synthèse des propriétés pharmacocinétiques clés des molécules antihypertensives listées

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Relevé des automesures de la pression artérielle

Annexe 2. Evaluation de l'observance par le questionnaire de Girerd

Annexe 3. Calculateur de risque d'inobservance EVAL-OBS

Annexe 4. Spectres IR issus des données de la littérature

Annexe 5. Spectres IR réalisés au sein du laboratoire des EFP

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle représente un vrai problème de santé publique. Cette maladie chronique, dont souffre 1,28 milliard de personnes dans le monde, figure parmi les facteurs de risques les plus importants de maladies cardiovasculaires, neurologiques et rénales[1].

Bien que la multitude de traitements antihypertenseurs ait permis des progrès dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, il subsiste tout de même un nombre important de patients non équilibrés. Parmi les causes de non-contrôle tensionnel, la non-observance médicamenteuse occupe une place prédominante. L'observance aux traitements, soit une prise de traitements conforme au schémas thérapeutique prescrit, est cruciale pour le maintien d'une pression artérielle contrôlée et à la réduction de la morbi-mortalité.

Pour se faire, et ainsi améliorer la prise en charge des patients, tout en réduisant les coûts considérables des complications évitables de l'hypertension artérielle, il est essentiel que l'observance de ces patients soit correctement évaluée.

Dans un premier temps, nous aborderons les généralités sur l'hypertension artérielle, en détaillant les règles de sa prise en charge, et les complications qui pourraient être évitées par une bonne gestion de l'hypertension artérielle.

Dans un deuxième temps, nous présenterons les facteurs qui déterminent l'observance, les conséquences de son non-respect, et les méthodes actuelles de sa détection.

Enfin, nous présenterons les résultats de notre expérience en officine destinée à évaluer l'observance, en mettant en évidence les avantages et les limites des outils utilisés. Nous terminerons cette partie, par la présentation du projet Usense Pharmacoscreen, consistant à développer une approche plus efficace de la détection de l'observance, par l'élaboration d'un dispositif capable de détecter les antihypertenseurs dans les urines. Le présent projet est une étude préliminaire de faisabilité, réalisé en étroite collaboration avec la startup Usense.

1ère PARTIE

L'hypertension artérielle

1. Définition

La pression artérielle est définie comme la pression exercée par le flux sanguin perpendiculairement à la paroi des artères. Elle est exprimée en millimètre de mercure et est caractérisée par deux valeurs : la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique.

La pression artérielle systolique, correspond au moment où le cœur se contracte pour envoyer le sang oxygéné dans le système circulatoire. La pression est à ce moment maximale.

La pression diastolique, quant à elle, correspond à la pression minimale, au moment où le cœur se relaxe.

Selon l'OMS, l'hypertension artérielle est définie par une augmentation persistante de la pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg. Des valeurs supérieures à ces chiffres doivent être observées à plusieurs reprises pour confirmer le diagnostic d'hypertension artérielle[2].

L'élévation de ces pressions est associée à une augmentation de la mortalité. Sur le long terme, elle conduit à la fragilisation des artères et à leur vieillissement prématuré. Les parois des artères ont tendance à se rigidifier ce qui peut également s'accompagner d'une réduction de la lumière des vaisseaux. Ces divers mécanismes sont donc susceptibles d'entraîner une mauvaise perfusion de tous les organes du corps, entraînant des complications potentiellement graves.

2. Epidémiologie

Avec 1,28 milliard de personnes atteintes, l'hypertension artérielle représente la maladie chronique la plus fréquente dans le monde [1]. Sa prévalence tend à augmenter au fil des années, en particulier dans les pays à revenu faible et intermédiaire.

On estime que le nombre de personnes hypertendues pourrait atteindre les 1,5 milliard en 2025 [3]. Le vieillissement de la population et les changements de modes de vie tels que l'augmentation croissante de la sédentarité ou les déséquilibres alimentaires en seraient les causes principales.

L'étude Estéban, réalisée en 2015 par Santé Publique France, a évalué la prévalence de l'HTA en population Française [4]. Elle s'élève à 30,6% chez les adultes âgés de 18 à 74 ans, soit environ 15 millions de personnes. La proportion d'hypertendus est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (36,5% vs. 25,1%). Elle augmente également avec l'âge : 6,3 % des patients de 18-34 ans sont hypertendus et ce pourcentage atteint les 67,8% pour les 65-74 ans (**Figure 1**).

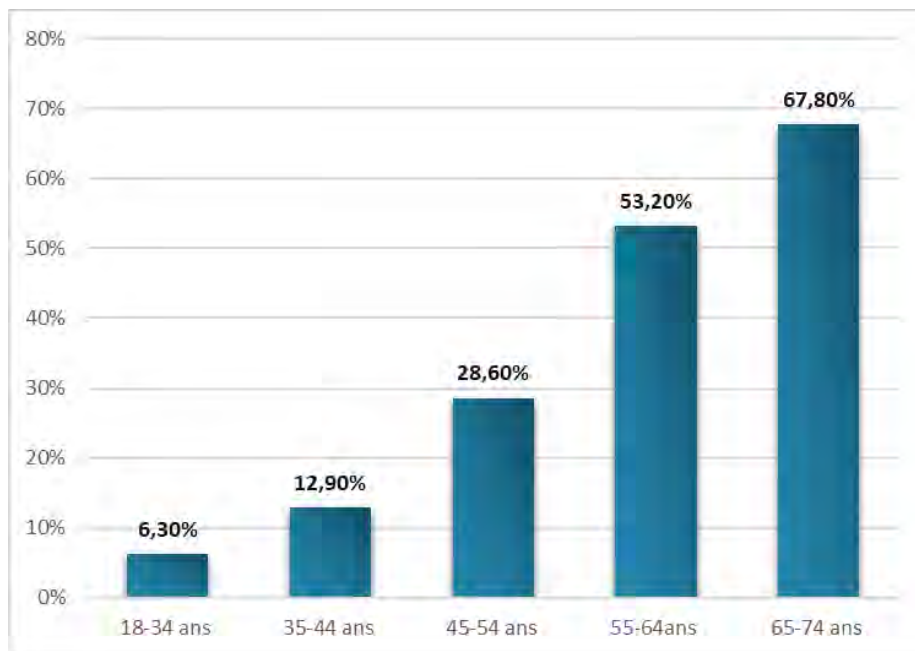


Figure 1 : Pourcentage de personnes hypertendues par tranche d'âge - ESTEBAN 2015

Il est intéressant de noter qu'une enquête antérieure, l'ENNS 2006-2007 (Etude Nationale Nutrition Santé), avait estimé une prévalence de l'hypertension à 31 % et avait révélé que seulement un quart des personnes diagnostiquées comme hypertendues et traitées, avaient leur pression artérielle contrôlée grâce à un ou plusieurs antihypertenseurs [5].

En analysant les données issues de ces enquêtes, nous constatons que même si la proportion de personnes hypertendues reste stable, la prise en charge ne semble pas s'être améliorée au fil du temps (**Figure 2**).

En effet, parmi les hypertendus, seule la moitié d'entre eux ont connaissance de cet état de santé, principalement en raison d'un défaut de diagnostic. Cette situation concerne un nombre considérable de personnes en France, se chiffrant en millions. La situation tend à

s'aggraver chez les femmes qui sont de moins en moins nombreuses à être traitées pour leur HTA. En 2006, la proportion de femmes hypertendues non traitées était de 38,3%. Cette proportion est en nette augmentation, atteignant désormais 50,9%. De plus, parmi les hypertendus traités, quel que soit leur sexe, la moitié d'entre eux ne présentent toujours pas une pression artérielle normalisée.

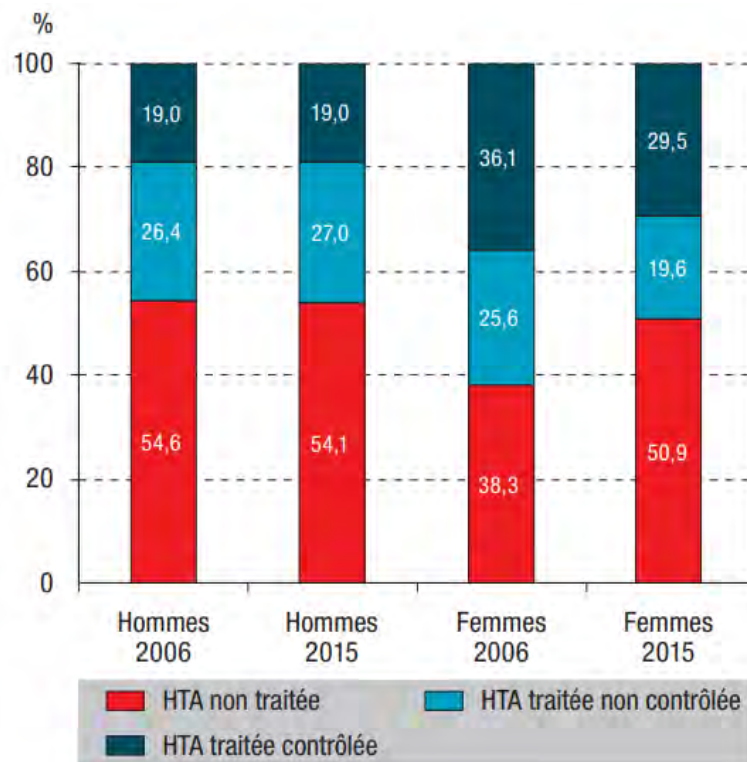


Figure 2 : Evolution de la part traitée et contrôlée des hypertendus entre 2006 (ENNS) et 2015 (ESTEBAN), en fonction du sexe[4]

3. Facteurs de risques

De nombreux facteurs sont associés à une augmentation du risque de développer des maladies cardiovasculaires, en particulier l'HTA. Il est possible de distinguer ces facteurs en deux catégories : d'une part, les facteurs de risque liés aux comportements des patients, sur lesquels nous avons une certaine prise, et d'autre part, les facteurs sur lesquels nous n'avons que peu ou pas de contrôle.

3.1. Facteurs inhérents non ou peu modifiables

3.1.1. Age

Comme nous l'avons vu précédemment avec l'étude Estéban, la probabilité de développer de l'hypertension augmente avec l'âge.

3.1.2. Sexe

Le risque est plus élevé chez les hommes de moins de 50 ans que les femmes. Cette tendance s'inverse ensuite avec une augmentation progressive des niveaux de PA chez les femmes, consécutivement à la ménopause et la carence en œstrogènes, qui ne confèrent plus leur protection vis-à-vis du système cardiovasculaire.

3.1.3. Hérédité

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans le développement de l'HTA, en particulier lors d'une exposition concomitante aux facteurs environnementaux favorisants. Les mélanodermes sont plus susceptibles que les caucasiens d'être hypertendus. Par ailleurs, le fait d'avoir un parent touché par l'HTA augmente également ce risque d'un facteur 2,5[6].

3.1.4. Facteurs materno-fœtaux

Diverses études suggèrent que les bébés nés à un poids de naissance très faibles sont plus susceptibles de développer une HTA et ou de l'insuffisance rénale chronique à l'âge adulte. Cela pourrait être lié à une diminution du nombre de néphrons.

La pré-éclampsie, complication hypertensive intervenant au cours de la grossesse, est également un facteur de risque maternel de maladies cardiovasculaires et rénales sur le long terme. Les femmes ayant des antécédents de pré-éclampsie sont quatre fois plus susceptibles de présenter une HTA [7].

3.2. Facteurs inhérents modifiables

3.2.1. Obésité et surcharge pondérale

Il existe un étroit lien entre surcharge pondérale et l'hypertension artérielle. Le surpoids est défini par l'OMS par un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 25 et 30 kg/m², tandis que l'obésité se caractérise par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m². Les patients présentant un tour de taille élevé, soit plus de 102 cm chez les hommes et plus de 88 cm chez les femmes, sont particulièrement à risque de développer de l'hypertension[8].

La coexistence d'autres facteurs de risques tels que l'insulinorésistance voire le diabète de type 2, l'hypertriglycéridémie, le faible taux du HDL-cholestérol, l'obésité abdominale et l'HTA, constituent le syndrome métabolique, qui prédispose de façon considérable à la survenue des pathologies cardiovasculaires.

3.2.2. Alimentation déséquilibrée

La consommation d'aliments riches en gras, en sel et pauvres en potassium joue un rôle significatif dans l'augmentation de la PA. Le déséquilibre entre les apports en sodium et en potassium a été mis en cause dans de nombreuses études dans l'élévation de la PA [9]. L'un des problèmes de notre société moderne est la tendance à consommer moins de fruits et légumes riches en potassium, tout en augmentant la consommation de produits industriels qui sont généralement riches en sodium.

3.2.3. Sédentarité

La sédentarité, mode de vie caractérisé par un temps d'activités physiques ou sportives insuffisant et un temps excessif passé assis ou allongé, provoque de nombreuses répercussions négatives sur la santé, incluant l'élévation de la PA.

3.2.4. Consommation d'alcool et de tabac

Le risque de développer de l'hypertension est particulièrement accru pour les fumeurs actifs ou passifs et chez les personnes consommant de l'alcool en excès. La consommation d'alcool est considérée comme étant excessive à partir de la prise de 3 verres par jour pour les hommes

et de 2 verres par jour pour les femmes. Un verre standard contient environ 10g d'alcool pur et équivaut à la consommation d'un verre de vin (10 cl), d'une coupe de champagne (10 cl), d'une bière (25 cl) ou d'un verre de spiritueux (3cl). Plusieurs études ont montré qu'une faible consommation quotidienne d'alcool suffit tout de même à augmenter la morbidité et la mortalité à court et à long terme [10].

3.2.5. Stress psychosocial et pollution

Les effets du stress et de l'anxiété sur la santé sont généralement sous-estimés. De nombreuses recherches ont récemment mis en évidence que le stress chronique peut entraîner une augmentation des pressions artérielles systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque [11]. Le stress psychosocial peut être causé par une multitude de facteurs, notamment des relations familiales ou professionnelles conflictuelles, un travail exigeant, un environnement toxique ou une pauvreté persistante. Le stress peut également favoriser les comportements influençant l'hypertension tels que le tabagisme, la consommation de substances psychoactives et une alimentation déséquilibrée.

4. Etiologies

L'HTA est une maladie multifactorielle dont toutes les causes n'ont pas encore été élucidées. Dans la majorité des cas, aucune cause précise n'est trouvée et l'hypertension artérielle est alors considérée comme "essentielle". Une pathologie sous-jacente ou la prise de substances pro-hypertensives peut également contribuer au développement de l'hypertension artérielle.

4.1. Hypertension artérielle essentielle

Dans 90 % des cas, l'HTA est essentielle ou encore appelée "primaire". C'est-à-dire que l'on ne connaît pas avec précision pourquoi la maladie survient. Elle est sans doute la résultante de prédispositions génétiques associées à des facteurs environnementaux favorisant.

Les mécanismes physiopathologiques de l'HTA font l'objet de plusieurs études en cours. Les principales causes susceptibles d'entraîner ce type d'hypertension sont les suivantes :

- ✓ Incapacité génétique ou acquise du rein à excréter efficacement le sodium
- ✓ Hyperactivité du système sympathique ou du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (RAA)
- ✓ Augmentation des résistances vasculaires périphériques, souvent en lien avec une rigidification des vaisseaux. Cette cause prédomine chez les personnes âgées et les athéromateux

4.2. Hypertension artérielle secondaire

Dans 10% des cas, l'hypertension artérielle peut être causée par des déterminants identifiables, incluant troubles rénaux, endocriniens et parfois liés à la prise de certains médicaments.

4.2.1. Pathologies rénales

Elles représentent les causes les plus fréquentes de l'HTA, en majorité par l'atteinte du parenchyme rénal. Les pathologies le plus souvent impliquées sont les glomérulopathies chroniques, les néphropathies interstitielles et la polykystose rénale. L'élévation de la créatinémie et de la protéinurie sont les signes de ces néphropathies et permettent d'évoquer la cause rénale.

L'hypertension rénovasculaire est une autre cause d'HTA, caractérisée par la sténose des artères rénales principales ou accessoires. Cette obstruction, en entraînant une hypoperfusion du tissu rénal, est à l'origine de la stimulation de la libération de la rénine responsable d'un hyperaldostéronisme secondaire. Les sténoses des artères rénales sont le plus souvent causées par l'athérosclérose et, plus rarement, par une dysplasie fibromusculaire, atteignant plutôt les femmes.

4.2.2. Pathologies endocriniennes

- Hyperaldostéronisme primaire

Il s'agit de la cause la plus fréquente d'HTA d'origine endocrinienne. Elle correspond à la sécrétion inappropriée et excessive d'aldostérone par la zone glomérulée de la surrénale.

L'hyperaldostéronisme primaire est principalement causé par l'hyperplasie bilatérale de surrénales ou par un adénome. L'aldostérone, minéralocorticoïde normalement sécrété sous contrôle du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone, intervient dans l'homéostasie hydroélectrolytique. C'est en favorisant la rétention sodée et la sécrétion du potassium qu'elle est responsable de l'augmentation du volume sanguin et de l'élévation de la PA.

- Syndrome de Cushing

Dans le cas du syndrome de Cushing, les hormones glucocorticoïdes sont sécrétées en quantité très importantes par la corticosurrénale. Les glucocorticoïdes interviennent dans l'augmentation de la PA par plusieurs actions. A fortes doses, ils ont la capacité de se lier aux récepteurs aux minéralocorticoïdes et induisent, tout comme l'aldostérone, une rétention hydrosodée. Dans une autre mesure, par la production d'agents vasoconstricteurs, ils contribuent à l'augmentation des résistances vasculaires périphériques.

- Phéochromocytomes

Les phéochromocytomes sont des tumeurs des cellules chromaffines de la médullaire surrénale. Bien qu'habituellement rares et bénignes, ces tumeurs sont possiblement responsables de graves complications cardiovasculaires et d'une altération de l'état général. Ces tumeurs produisent des quantités anormalement élevées de catécholamines, notamment l'adrénaline et la noradrénaline qui augmentent les résistances vasculaires, mais aussi le volume circulant.

- Maladies thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont directement impliquées dans le contrôle de l'activité cardiaque et du système circulatoire. L'hyperthyroïdie augmente la force du travail cardiaque et réduit les résistances vasculaires périphériques, ce qui se traduit par une hypertension artérielle systolique principalement isolée. Inversement, les personnes souffrant d'hypothyroïdie développent parfois une hypertension artérielle de type diastolique en raison d'une augmentation des résistances vasculaires périphériques [12].

4.2.3. Autres causes

- Apnée du sommeil

Les pauses respiratoires répétées et prolongées pendant le sommeil empêchent l'oxygène d'être correctement acheminé aux tissus. Ces pauses respiratoires sont souvent accompagnées par des épisodes d'hyperactivité du système nerveux sympathique, ce qui contribue à réduire la capacité du corps à maintenir une pression artérielle normale. Le traitement de l'apnée du sommeil par la ventilation à pression positive continue suffit parfois à réduire l'HTA.

- Coarctation de l'aorte

La coarctation de l'aorte est une anomalie cardiaque congénitale qui se caractérise par un rétrécissement de la partie ascendante de l'aorte. L'obstacle à l'éjection du sang, résultante de cette anomalie, génère un signal d'hypovolémie, et entraîne le déclenchement des systèmes de régulation visant à augmenter la PA.

- Médicaments et toxiques

Les principaux médicaments à risque d'induire et d'aggraver l'hypertension incluent les corticoïdes, les contraceptifs oraux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les vasoconstricteurs nasaux ainsi que certains antidépresseurs. L'ensemble des substances potentiellement responsables de ces effets sont présentées dans la **figure 3**.

Principales classes médicamenteuses et drogues	Molécules	Mécanismes d'action
AINS	Ibuprofène, diclofénac, naproxène, célécoxib, rofécoxib	<ul style="list-style-type: none"> • Rétention hydrosodée • Effet dose-dépendant, risque plus élevé si âge avancé, maladie rénale, HTA préexistante, diabète, insuffisance cardiaque
Glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes	Prednisonne, hydrocortisone, fludrocortisone	<ul style="list-style-type: none"> • Rétention hydrosodée • Effet dose-dépendant
Œstrogène, progestérone	Contraception, traitement substitutif	<ul style="list-style-type: none"> • Mécanisme mal élucidé, lié à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone • Effet prédominant chez les femmes non ménopausées, réversible à l'arrêt du traitement
Décongestionnant nasal	<ul style="list-style-type: none"> • Oxymétazoline • Phényléphrine 	Effet vasoconstricteur sympathicomimétique
Antidépresseurs	Venlafaxine, IMAO, antidépresseur tricyclique	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulation du système nerveux sympathique • Effet hypertenseur des IMAO lié à l'interaction avec les aliments riches en tyramine
Immunosuppresseur	Ciclosporine, tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstriction • HTA plus fréquente avec la ciclosporine, effet dose-dépendant, favorisé si association aux stéroïdes, insuffisance rénale, HTA préexistante
Antiangiogénique anticancéreux	Bévacizumab, sorafénib, sunitinib	<ul style="list-style-type: none"> • Multifactoriel : vasoconstriction par diminution de la production de NO, raréfaction de la densité des microvaisseaux. Effet dose-dépendant • Réversible à l'arrêt du traitement
Erythropoïétine recombinante		<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la viscosité sanguine, effet vasoconstricteur • Risque plus marqué en cas de dysfonction rénale
Alcool		Stimulation du SRAA, activation du système nerveux sympathique, augmentation du stress oxydant
Drogues	Cocaïne, amphétamines, MDMA	Stimulation du système nerveux sympathique
Régliste		Effet minéralocorticoïde : rétention hydrosodée

Figure 3 : Récapitulatif des différentes classes médicamenteuses incriminées dans le développement ou l'aggravation d'une HTA [13]

5. Conséquences

Il est fréquent que les patients ne soient pas pleinement conscients de ces nombreux risques, potentiellement graves pour leur santé. Selon les estimations de l'OMS, plus de 10 millions de décès dans le monde sont attribuables chaque année aux conséquences de l'hypertension artérielle [4].

5.1. Complications cardiovasculaires

L'insuffisance cardiaque est une conséquence directe de l'hypertension artérielle non traitée. Afin de lutter contre des résistances élevées, le cœur doit pomper avec d'avantage de force. Il s'en suit un remaniement du volume et de la taille du ventricule gauche qui aura tendance à s'hypertrophier. Cette hypertrophie ventricule gauche explique les anomalies de relaxation et de remplissage auxquelles est soumis le cœur. Dans un 2^{ème} temps, une dilatation auriculaire peut survenir pour compenser ces troubles de la compliance, ce qui peut

également favoriser la survenue d'une fibrillation auriculaire. Ces phénomènes conduisent ainsi, à une fatigue musculaire et à l'incapacité du cœur à pomper le sang correctement.

L'HTA favorise l'athérosclérose et ses conséquences. L'athérosclérose est caractérisée par l'accumulation de lipides sur la paroi interne des vaisseaux sanguins. Ces dépôts lipidiques constituent des plaques d'athéromes susceptibles d'obstruer la lumière des vaisseaux. Cette maladie concerne généralement les artères de gros et moyen calibre. Cependant, en cas de rupture des plaques, les embolies d'athérome peuvent migrer et se bloquer en aval dans les artères de plus petits calibres. Si le thrombus se situe niveau des troncs supra aortiques, cela pourra être à l'origine d'un AVC. Au niveau des artères coronaires, de cardiopathies ischémiques incluant le Syndrome Coronarien Aigu et l'Angor. Dans le cas où les artères des membres inférieures sont obstruées, les patients seront atteints d'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI).

La pression élevée à laquelle les vaisseaux sanguins sont soumis en cas d'hypertension artérielle conduit à long terme à leur fragilisation et augmente le risque de rupture, entraînant alors un risque élevé d'hémorragies, de sténose carotidienne et de dissection de l'aorte.

L'HTA est également responsable d'une augmentation du risque de mort subite.

5.2. Complications cérébrovasculaires

5.2.1. Accident Vasculaire Cérébral (AVC)

L'HTA représente le principal facteur de risque modifiable des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Les changements qui surviennent dans les vaisseaux sanguins, tels que leur rigidité, leur rétrécissement par obstruction ou leur fragilité, augmentent considérablement le risque d'AVC chez les personnes hypertendues. En effet, les hypertendus ont un risque 10 fois plus élevé de souffrir un AVC hémorragique et 4 fois plus élevé de subir un AVC ischémique par rapport à ceux qui ont une pression artérielle normale [14].

5.2.2. Démences et troubles de la mémoire

De nombreuses études suggèrent qu'il y aurait un lien entre HTA et détérioration des fonctions cognitives. Cela s'explique par l'induction de multiples lésions des petites artères cérébrales de type rétrécissements et ruptures artérielles entraînant respectivement hypoperfusion et microhémorragies cérébrales. Par conséquent, ces lésions vasculaires peuvent être responsables des troubles de la mémoire. L'HTA favorisait également la formation de plaques amyloïdes impliquées dans le développement de la maladie d'Alzheimer.

Une méta-analyse, regroupant les données de 14 études randomisées, a évalué le bénéfice de la baisse de la PA par un traitement antihypertenseur sur la réduction des démences. Dans le groupe de patients traités, on observe une diminution significative du risque de développer des démences et des troubles cognitifs [15].

5.2.3. Encéphalopathie hypertensive

Il s'agit d'une urgence hypertensive liée à une PA très élevée, qui se caractérise par de sévères céphalées avec altération très rapide de l'état de conscience.

5.3. Complications rénales

L'hypertension artérielle est une cause fréquente de néphro-angiosclérose, marquée par des lésions vasculaires rénales et glomérulaires. Ainsi, elles peuvent se compliquer de nécrose glomérulaire et évoluer en insuffisance rénale chronique.

L'insuffisance rénale est également indirectement favorisée par l'HTA via l'obstruction des artères rénales d'origine athéromateuse.

5.4. Complications oculaires

La rétinopathie hypertensive est le type de lésion oculaire le plus fréquent d'origine hypertensive. Elle affecte principalement la partie externe et interne du fond d'œil. Dans sa forme symptomatique, survenant généralement à des stades tardifs, elle peut être responsable d'une réduction de l'acuité visuelle. L'examen du fond d'œil permet d'en

observer les signes cliniques tels que hémorragies, œdème maculaire et papillaire, rétrécissement artériel et athérosclérose pouvant se compliquer d'occlusions vasculaires rétiniennes. Dans les cas graves, elle peut mener à la cécité si elle n'est pas traitée rapidement.

6. Diagnostic

L'HTA ne provoque généralement pas de symptômes perceptibles, ce qui lui vaut la qualification de "tueur silencieux". Sa découverte survient le plus souvent de façon fortuite au cours d'une consultation médicale, par le patient lui-même, ou par les infirmiers et les pharmaciens.

Certaines personnes peuvent néanmoins ressentir les signes évocateurs suivants : céphalées, troubles visuels, vertiges, et acouphènes.

6.1. Les appareils de mesure

Le choix d'un appareil fiable est indispensable à la mesure correcte de la pression artérielle. Les appareils de mesure ne doivent être utilisés que s'ils disposent de validations compétentes et du marquage CE. Un protocole universel a récemment été établi par les experts de plusieurs organisations : l'organisation Internationale de Standardisation (ISO), la Société Européenne d'Hypertension (ESH) et l'American Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) pour la validation des tensiomètres et permet aujourd'hui la standardisation des procédures de validation [16].

De nombreux dispositifs sont disponibles pour la mesure de la PA. Nous parlerons des appareils de mesure les plus couramment utilisés en pratique clinique.

6.1.1. Tensiomètres manuels ou analogiques

L'utilisation de ces tensiomètres aussi appelés sphygmomanomètres, repose sur la méthode stéthacoustique ou méthode de Korotkoff. Le matériel de mesure est composé d'un brassard, d'un système de mesure (manomètre), d'une poire permettant de gonfler le brassard et d'un

stéthoscope (**Figure 4**). Le stéthoscope permet d'écouter l'écoulement du sang dans l'artère brachiale.

Le brassard est placé autour du bras du patient, puis est gonflé de façon à créer une compression de l'artère brachiale. Ainsi, le sang ne s'écoule plus. Puis, le brassard est progressivement dégonflé, le sang se remet à circuler. C'est à ce moment qu'un bruit est perceptible et que doit être lue la valeur de pression sur le cadran du manomètre. Elle correspond à la systolique. Le sang reprend progressivement sa circulation et la disparition des sons d'écoulement, appelés bruits de Korotkoff, qui correspondent au rétablissement d'un flux laminaire, permet de déterminer la pression diastolique.

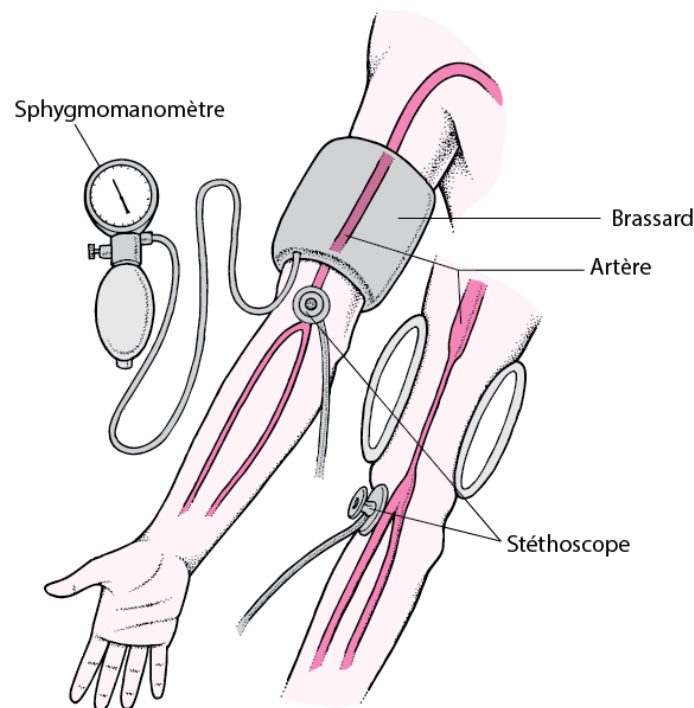


Figure 4 : Tensiomètre manuel et ses composants

Cette méthode est simple et standardisée. Cependant, les mouvements du patient, un environnement bruyant, ainsi que les difficultés inhérentes à l'identification des phases conduisent aisément à des biais de mesures.

6.1.2. Tensiomètres automatiques

Ce type de dispositif est composé d'un tensiomètre électronique couplé à un brassard huméral ou de poignet (**Figure 5**).

La mesure de la PA est ici basée sur la méthode oscillométrique. Les brassards se gonflent et se dégonflent de façon automatique. Le sang circulant dans les artères crée des oscillations au niveau des parois artérielles qui sont captées et analysées pour le calcul des pressions systoliques et diastoliques. Les résultats sont ensuite affichés sur un écran digital.

Les méthodes de mesure de la PA ont beaucoup évolué au cours des dernières décennies. Si autrefois le tensiomètre avec manomètre au mercure était l'appareil de référence, il n'est aujourd'hui plus utilisé en raison de la toxicité du mercure. La méthode auscultatoire est de plus en remplacée par l'utilisation des appareils électroniques automatiques, ce qui permet l'extension de la prise de la PA hors du milieu médical.



Figure 5 : Tensiomètre électronique automatique de bras

6.2. La mesure de la pression artérielle au cabinet

Les méthodes auscultatoires ou oscillométriques par les sphygmomanomètres électroniques automatiques ou semi-automatiques, sont les méthodes privilégiées pour mesurer la PA au cabinet médical.

Afin d'éviter toute mesure erronée de la PA, le médecin doit recourir à l'utilisation d'appareils à usage professionnel, validés spécifiquement en cas de patients présentant des troubles du rythme cardiaque, pour les enfants et les femmes enceintes.

La mesure de la PA doit être initialement prise aux 2 bras pour détecter une asymétrie, en position couchée ou assise. Par la suite, elle sera effectuée au bras où la valeur de PA est la plus élevée, à raison d'au moins 2 mesures espacées d'1 minute.

La survenue d'hypotension orthostatique est également recherchée chez les personnes à risque telles que les personnes âgées et les diabétiques.

Une mesure unique de la pression artérielle ne peut suffire au diagnostic de l'HTA. Elle est confirmée au bout de plusieurs consultations successives, étalées sur quelques semaines à quelques mois. La fréquence de ces consultations varie en fonction de la sévérité des chiffres tensionnels et du risque cardiovasculaire.

La Société Européenne de Cardiologie (ESC) présente dans ses dernières recommandations, les prises de mesure en dehors du cabinet médical comme stratégies de choix pour confirmer le diagnostic de l'HTA. La mesure de la pression artérielle en ambulatoire de 24 heures (MAPA) et l'automesure tensionnelle par le patient (AMT), présentent en effet des valeurs pronostiques du risque cardiovasculaire supérieures à celle mesurées en cabinet. Ces méthodes ont pour avantages d'écarter l'HTA "blouse blanche" et l'HTA "masquée" et permettent donc, par une meilleure précision des mesures au quotidien, de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire.

L'HTA masquée est caractérisée par une pression artérielle normale en cabinet médical mais élevée en dehors, alors que l'HTA blouse blanche est associée à une PA plus élevée en consultation et habituellement normale au domicile. Cette élévation temporaire de la PA est attribuable à l'anxiété ressentie en raison de la présence d'un professionnel de la santé.

6.3. La mesure ambulatoire MAPA

La MAPA ou holter tensionnel consiste à enregistrer la pression artérielle en continu sur 24 heures. Le boîtier du tensiomètre est porté par le patient à la ceinture ou en bandoulière

(Figure 6). Le brassard se gonfle automatiquement à intervalle régulier. Toutes les mesures sont enregistrées puis analysées par le médecin.



Figure 6 : MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle) ou Holter tensionnel

L'avantage de la MAPA est qu'elle permet d'étudier les variations de pression artérielle au quotidien. Elle est particulièrement intéressante en cas de pressions artérielles très variables, d'HTA masquée ou résistante aux médicaments, d'effet blouse blanche, pour détecter les hypotensions sous traitement ainsi que pour les patients qui ne peuvent pas effectuer l'AMT.

6.4. L'automesure tensionnelle

Elle correspond à la prise de la pression artérielle par le patient lui-même ou à l'aide de son entourage.

Très simples d'utilisation, accessibles, et de coûts abordables, les tensiomètres électroniques automatiques sont les appareils qui sont recommandés pour une utilisation à domicile.

Les mesures de la pression artérielle doivent être réalisées suivant "la règles de 3" : 3 mesures le matin, au petit déjeuner, avant la prise des traitements antihypertenseurs et 3 mesures le soir au coucher. Ces mesures doivent être espacées d'une à deux minutes, et sont à répéter 3 jours de suite. La majorité des tensiomètres automatiques ont la capacité de stocker en mémoire les mesures, et si tel n'est pas le cas, elles doivent être reportées sur un carnet ou

une fiche de suivi en précisant s'il y a eu la prise de médicaments. Le relevé d'automesure fourni par la Société Française d'HTA (SFHTA) est présenté en **Annexe 1**.

Cet acte médical qui semble simple, nécessite pourtant des conditions particulières standardisées. En effet, l'enquête flash de 2012 réalisée par le Comité Français de lutte contre l'hypertension artérielle, révèle que seulement 2% des hypertendus traités utilisent correctement leur appareil d'automesures [17]. D'où l'importance de sensibiliser les patients à la bonne pratique de l'automesure tensionnelle, conformément aux recommandations des sociétés savantes. Cela permet également de les impliquer dans la prise en charge, le suivi de leur pathologie et de favoriser l'alliance thérapeutique.

6.5. Les conditions de mesures

- ✓ Le patient doit être au repos depuis au moins 5 minutes, dans un environnement calme et confortable, en position assise ou debout, en ayant le corps relâché.
- ✓ Le patient et le praticien ne doivent pas parler pendant la mesure.
- ✓ Ne pas consommer de caféine, de tabac et ne pas avoir effectué d'activité physique dans les 30 minutes précédant la prise de la TA.
- ✓ Le tensiomètre huméral est celui qui est préféré. Le bord inférieur du brassard doit se situer entre 2 et 3 cm au-dessus du coude. Pour éviter toute sous-estimation ou surestimation de la pression artérielle, l'adaptation du brassard à la circonférence du bras est primordiale. Les tensiomètres étant munis de leur propres brassards, il n'est pas possible de les interchanger.
- ✓ Les tensiomètres de poignet sont utiles chez les patients obèses, mais ne sont généralement pas recommandés. Ils sont plus sensibles à des positions incorrectes, ce qui rajoute une complexité supplémentaire à leur utilisation. Le patient doit retirer tout ce qui peut comprimer son poignet notamment bracelets et montres.
- ✓ Le patient doit avoir le dos appuyé sur une surface plane, les pieds à plats sur le sol, les jambes non croisées et le bras posé sur une table (**Figure 7**). Le milieu du brassard doit être situé à hauteur du cœur. Dans le cas où il s'agit d'un tensiomètre de poignet, le poignet doit être légèrement surélevé. Il est également possible de positionner la main sur l'épaule opposée.

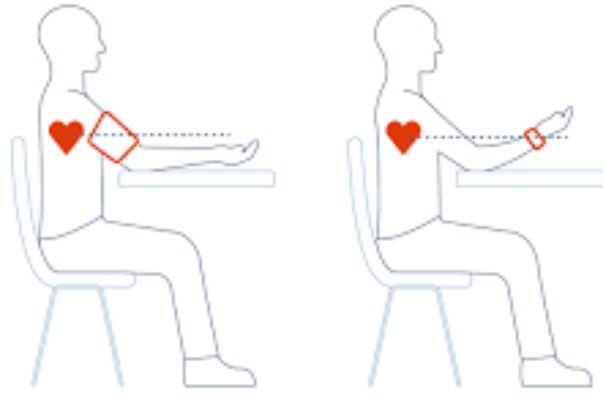


Figure 7 : Position nécessaire à une mesure correcte de la PA

- ✓ La majorité des dispositifs connectés de type montres, bracelets, n'ayant pas fait l'objet des validations appropriées, sont associés à une fiabilité incertaine. Il est fortement déconseillé de recourir à leur usage

6.6. Les seuils

Les seuils retenus par la Société Européenne d'Hypertension (ESH) et la Société de Cardiologie (ESC) pour définir l'HTA sont présentés dans le tableau suivant.

Catégorie	Systolique		Diastolique
Cabinet médical	≥140	et/ou	≥90
Ambulatoire	≥135	et/ou	≥85
<ul style="list-style-type: none"> ▫ Journée ▫ Nuit 	≥120	et/ou	≥70
<ul style="list-style-type: none"> ▫ Moyenne des 24H 	≥130	et/ou	≥80
Automesure tensionnelle	≥135	et/ou	≥85

Figure 8 : Valeurs seuils de l'Hypertension Artérielle

Le seuil d'une PA normale se situe en dessous de 135/85 mm Hg dans les cas de la MAPA et de l'AMT. Cette différence de tolérance s'explique par l'effet blouse blanche.

6.7. Classification des niveaux de pression artérielle

Classification	Systolique (mm Hg)		Diastolique (mm Hg)
Optimale	<120	et	<80
Normale	120-129	et/ou	80-84
Normale haute	130-139		85-89
HTA de Grade 1	140-159	et/ou	90-99
HTA de Grade 2	160-179	et/ou	100-109
HTA de Grade 3	≥180	et/ou	≥110

Figure 9 : Classification des niveaux de pression artérielle

7. Les traitements

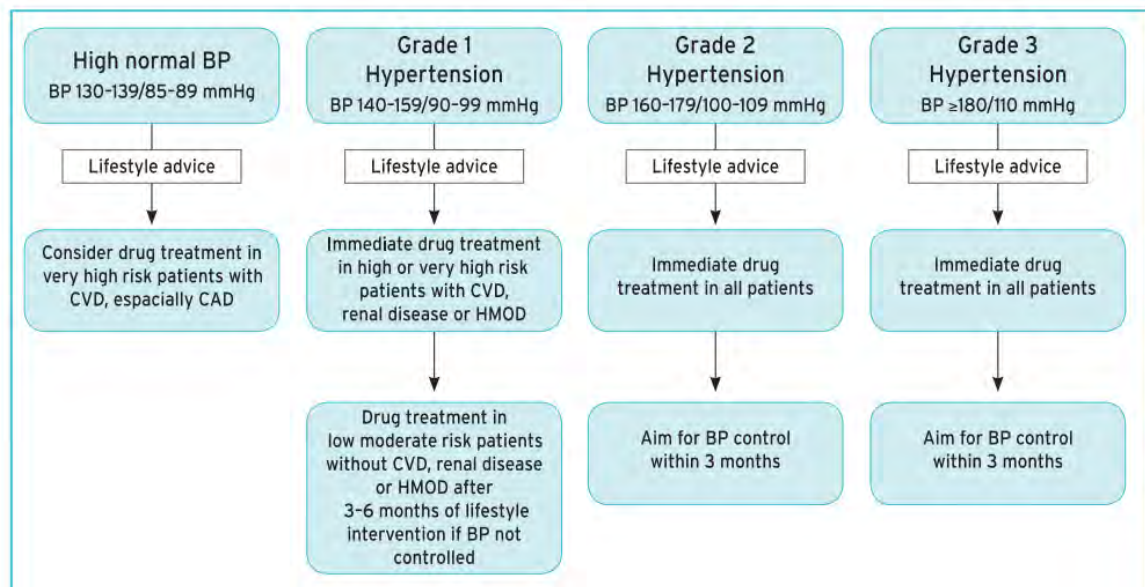
Dès lors que le diagnostic d'hypertension artérielle est établi, le médecin généraliste procède à un examen clinique complet et biologique du patient, en recueillant ses comorbidités, autres facteurs de risque cardiovasculaire et informations sur son mode de vie, dans l'intérêt de dépister toute cause secondaire d'HTA et toute atteinte des organes cibles.

L'évaluation du risque cardiovasculaire est importante et permet ensuite de déterminer la stratégie thérapeutique à adopter (**Figure 10**).

Hypertension disease staging	Other risk factors, HMOD, or disease	BP (mmHg) grading			
		High normal SBP 130-139 DBP 85-89	Grade 1 SBP 140-159 DBP 90-99	Grade 2 SBP 160-179 DBP 100-109	Grade 3 SBP ≥180 or DBP ≥110
Stage 1 (uncomplicated)	No other risk factors	Low risk	Low risk	Moderate risk	High risk
	1 or 2 risk factors	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
	≥3 risk factors	Low to Moderate risk	Moderate to high risk	High Risk	High risk
Stage 2 (asymptomatic disease)	HMOD, CKD grade 3, or diabetes mellitus without organ damage	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to very high risk
Stage 3 (established disease)	Established CVD, CKD grade ≥4, or diabetes mellitus with organ damage	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

Figure 10 : Evaluation et stratification du risque cardiovasculaire – ESC/ESH 2018 [18]

La **figure 11** ci-dessous reprend l’algorithme de prise en charge de l’HTA en fonction des niveaux tensionnels, de la présence de facteurs de risque cardiovasculaire et des comorbidités. La modification de l’hygiène de vie est à mettre en place pour toute pression artérielle supérieure à 130/85, et une instauration de traitement médicamenteux est généralement nécessaire au-delà d’une pression artérielle supérieure à 140/90.



BP= Pression artérielle, CAD= Maladie coronaire, CVD= Maladies cardiovasculaires, HMOD= Atteinte d'organes cibles

Figure 11 : Arbre décisionnel d’aide à l’initiation de traitement antihypertenseur – ESC/ESH 2018

7.1. Prise en charge non pharmacologique

La prise en charge non pharmacologique de l’hypertension artérielle repose essentiellement sur les mesures hygiéno-diététiques. Ces mesures sont indispensables à la réduction de la PA, quel que soit le grade de l’HTA, et peuvent même dans quelques cas, éviter l’initiation de médicaments ou en limiter les augmentations de dosage.

7.1.1. Réduction des apports sodés

La réduction du sel est la mesure la plus efficace pour diminuer la pression artérielle.

Une étude randomisée a réalisé le suivi de 21000 personnes en Chine pendant 4 ans. Des villages ont été tirés au sort pour la substitution du sel classique (composé par 100% Sodium),

par du sel allégé en sodium (contenant 75% de Sodium et 25% de potassium) [19]. Dans les populations utilisant le sel diététique, en comparaison aux villages contrôles, on observe une baisse de la PAS de 3,34 mm Hg, en lien avec l'excrétion urinaire de Sodium moins élevée de 350 mg, et l'augmentation de la sécrétion urinaire de potassium de 803 mg.

Cette étude a aussi mis en évidence, des taux plus faibles d'AVC ainsi qu'une réduction des décès de toutes causes confondues.

En France, malgré les mises en place des derniers Programmes National Nutrition Santé (PNNS) visant à réduire la teneur en sel des aliments, nous consommons toujours trop de sel. Selon la dernière étude INCA, publiée par l'Anses, évaluant la conso et habitudes alimentaires des Français, un adulte consomme en moyenne 8g de sel par jour. Cette quantité est largement supérieure à l'apport journalier maximal recommandé par l'OMS de 5g.

Selon les estimations de l'OMS, rien qu'en diminuant la consommation de sel au niveau recommandé, on pourrait éviter 2,5 millions de décès par an dans le monde [20].

7.1.2. Alimentation équilibrée

Le régime DASH (Dietary Approches to Stop Hypertension) est reconnu comme étant l'une des meilleures approches alimentaires pour la prévention et le traitement de l'hypertension. Ce régime encourage la consommation d'aliments pauvre en Sodium mais riche en Potassium, Magnésium, Calcium et fibres, connus pour favoriser la réduction de la pression artérielle. Ainsi, une alimentation riche en fruits, légumes, produits laitiers allégés en matières grasses, fruits secs, légumineuses, poissons, viandes maigres et limitée en graisses ajoutées, sucres ajoutés, viande rouge est recommandée.

Le régime DASH a fait l'objet de nombreuses études, qui ont révélé que son adoption est associée à une nette diminution de la PAS et PAD (respectivement en moyenne de 3,2 mm Hg et de 2,3 mm Hg) [21].

7.1.3. Arrêt du tabac

La consommation de tabac intervient à plusieurs niveaux dans l'élévation de la PA. La Nicotine, son principal composant, active le système nerveux sympathique et la libération des

catécholamines. Il en résulte dans les minutes qui suivent, une augmentation de la PA accompagnée d'une hausse de la fréquence cardiaque. Ce phénomène est d'autant plus visible et persistant chez le fumeur de longue durée. Les Monoxyde carbone (NO) et les particules fines conduisent quant à elle, à une accélération du vieillissement des artères. Les mécanismes impliqués incluent le stress oxydatif qu'elles génèrent et la rigidification des artères par perte des fibres élastiques.

Il paraît donc indispensable que le patient cesse de consommer du tabac et ce, même s'il prend des médicaments. En outre, le tabac est également capable d'interférer avec le mécanisme d'action et le métabolisme des médicaments, réduisant l'efficacité de beaucoup d'entre eux.

7.1.4. *Activité physique régulière*

Une activité physique régulière permet non seulement de réduire la pression artérielle et le risque de mortalité cardiovasculaire, mais également de lutter contre les autres facteurs de risques, notamment en favorisant la perte de poids et par la diminution du risque de diabète.

L'ESC encourage dans ses dernières recommandations, la pratique d'une activité physique d'intensité modérée, 5 à 7 jours par semaine (marche, jogging, vélo ou natation).

Un avis professionnel est nécessaire pour la mise en place d'un programme adapté au niveau de pratique et aux conditions physiques du patient.

7.1.5. *Réduction de la consommation d'alcool*

L'alcool et l'hypertension sont étroitement liés. Il est bien connu qu'une consommation excessive et chronique d'alcool augmente le risque de survenue de maladies cardiovasculaires et d'HTA. Cette relation est dose linéaire et a été majoritairement observée dans de nombreuses études, à partir de la consommation de 3 verres par jour [22].

L'un des mécanismes en cause serait l'augmentation de l'activité sympathique du système nerveux central.

Selon plusieurs essais cliniques, la réduction de la consommation d'alcool s'accompagne en moyenne d'une baisse de 4 mm Hg pour la pression systolique et de 3 mm Hg pour la diastolique [23].

Les recommandations françaises préconisent de ne pas dépasser la consommation de 2 verres par jour et de 10 verres par semaine.

7.1.6. Gestion du stress

Le stress peut augmenter la tension artérielle à court terme en augmentant les niveaux d'hormones telles que l'adrénaline et le cortisol, ce qui provoque l'augmentation de la pression sanguine et de la fréquence cardiaque. La pression artérielle revient généralement à la normale une fois que la situation stressante est passée. Toutefois, un niveau de stress chronique et prolongé peut entraîner une augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires.

Il existe plusieurs stratégies de gestion du stress qui peuvent aider à améliorer le profil tensionnel. Ces stratégies comprennent l'adoption d'un mode de vie sain et l'utilisation de techniques telles que la sophrologie, la méditation, le yoga.

7.2. Prise en charge pharmacologique

A ce jour, sept familles principales de médicaments sont utilisées pour le traitement de l'hypertension artérielle.

7.2.1. Les diurétiques

Les diurétiques réduisent la surcharge hydrosodée et permettent de diminuer le volume sanguin circulant. Les trois grands types de diurétiques utilisés en pratique clinique, favorisent l'élimination rénale du sodium à différents niveaux. En raison de leur mécanisme d'action, ils partagent certains effets secondaires potentiels : déshydratation, hypotension orthostatique (en particulier chez la personne âgée) et hyponatrémie.

- Thiazidiques

Ils entraînent une baisse de la volémie par effet natriurétique au niveau du tube contourné distal. L'inhibition du canal Na⁺/Cl⁻ sur la partie proximale de ce tube, en favorisant la natriurèse, diminue la volémie et donc la PA.

Les autres potentiels effets indésirables rapportés sont : hypokaliémie, hyponatrémie, hyperuricémie (augmentant le risque de goutte), hypercalcémie, intolérance au glucose (diabétogène), dyslipidémie.

Le chef de file est l'Hydrochlorothiazide. Les diurétiques apparentés aux thiazidiques sont l'Altizide, l'Indapamide (*Fludex*®), le Ciclétanine (*Tenstaten*®).

- Diurétiques de l'anse

Ils inhibent le symport Na/K/2Cl au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé et inhibent donc la réabsorption des ions Na, K, Cl.

Ils peuvent entraîner : hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hyperuricémie, ototoxicité.

Les molécules disponibles sur le marché sont le Furosémide (*Lasilix*®) et le Bumétanide (*Burinex*®).

- Diurétiques épargneurs de Potassium

Cette catégorie de diurétiques comprend les antagonistes vrais de l'aldostérone : Spironolactone (*Aldactone*®), Eplérénone (*Inspra*®) et les pseudos antagonistes de l'aldostérone : Amiloride (*Modamide*®), Triamtérene. Ils agissent au niveau du tubule connecteur et du canal collecteur.

Les antagonistes vrais de l'aldostérone induisent un blocage par compétition du récepteur à l'aldostérone. Par conséquent, ils s'opposent donc à la rétention hydrosodée. La prise de spironolactone peut s'accompagner d'effets indésirables endocriniens tels que gynécomastie, impuissance chez l'homme et de troubles du cycle menstruel et mastodynie chez la femme.

Les pseudos anti-aldostérone agissent directement en bloquant le canal épithélial sodique (ENaC) et empêchent la réabsorption sodique.

Ils ont pour effets secondaires potentiels communs l'hyperkaliémie et l'acidose métabolique.

7.2.2. Les Béta-bloquants

Il s'agit d'antagonistes compétitifs des catécholamines au niveau des récepteurs β -adrénergiques. Il existe 2 types de récepteurs β : les récepteurs β_1 localisés au niveau cardiaque, et les β_2 situés dans les vaisseaux et les bronches. Les béta-bloquants exercent un effet chronotrope négatif et inotrope négatif sur le cœur, responsable d'une baisse du débit cardiaque, de la force de contraction et de la PA. Au niveau du rein, ils inhibent la sécrétion de la rénine par antagonisme des récepteurs β_1 .

La prise de béta-bloquant peut parfois entraîner : une bradycardie, des bronchospasmes, un syndrome de Raynaud, une asthénie, des insomnies, et une dysfonction érectile.

Les médicaments de cette famille se terminent tous par le suffixe "olol" (par exemple aténolol, propranolol etc.).

7.2.3. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les IEC, dont le segment clé est "pril", bloquent l'enzyme de conversion, et ont la capacité d'abaisser la pression artérielle par plusieurs effets :

- Un effet vasodilatateur par inhibition directe de la production d'angiotensine 2 qui est une puissante hormone vasoconstrictrice
- Une baisse de la volémie par la baisse de la production de l'aldostérone
- Par le blocage de la dégradation de la bradykinine, qui a des propriétés vasodilatatrices et augmente la synthèse de prostaglandines elles aussi vasodilatatrices.

La toux sèche et l'angioœdème sont des effets secondaires de classe de cette famille d'antihypertenseur, cela en lien avec l'accumulation de la bradykinine. Ils peuvent également être responsable de dysgueusie, d'hyperkaliémie, d'hypotension orthostatique et de déshydratation.

7.2.4. Les antagonistes de l'angiotensine II (ARA2) ou Sartans

Ils bloquent la fixation d'angiotensine II sur le R de type 1 et entraînent une inhibition de l'action de l'angiotensine II et de la production de l'aldostérone.

Les ARA2 présentent des effets indésirables similaires à ceux des IEC. Cependant, la toux et l'angioœdème sont extrêmement rares chez les ARA2, en comparaison aux IEC.

Ils sont reconnaissables par leur suffixe "sartan".

7.2.5. Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques agissent en bloquant l'entrée du calcium dans les cellules musculaires lisses. En réduisant le calcium intracellulaire, ils réduisent la contraction musculaire et provoquent une vasodilatation des artères se traduisant par une diminution des résistances périphériques.

Il en existe 2 grands groupes :

- Les dihydropyridines (DHP) de suffixe "dipine" : à tropisme vasculaire prépondérant
- Le Diltiazem (*Tildiem*®, *Mono-tildiem*®) et le Vérapamil (*Isoptine*®) : à tropisme vasculaire et cardiaque

Les effets indésirables les plus courants sont liés à la vasodilatation et incluent des céphalées, des bouffées vasomotrices, des vertiges, des œdèmes des membres inférieurs et une hypotension orthostatique.

Les patients prenant du Diltiazem ou du Vérapamil sont également à risque d'effets cardiovasculaires tels que troubles de la conduction cardiaque et bradycardie.

7.2.6. Les antihypertenseurs centraux

Il s'agit d'agonistes des récepteurs α_2 . Le lieu d'action de ces médicaments se situe au niveau central, plus précisément au niveau des neurones du bulbe cérébral. La stimulation de ces neurones entraîne une inhibition du tonus sympathique bulbaire, ce qui a pour effet de

diminuer les résistances périphériques et la fréquence cardiaque. On y retrouve la Méthildopa (*Aldomet*®) et la Clonidine (*Catapressan*®).

La Moxonidine (*Physiotens*®) et la Rilménidine (*Hypérium*®), sont également responsables d'une diminution des catécholamines et du tonus sympathique central par une inhibition des récepteurs aux imidazolines.

Les effets indésirables le plus souvent décrits des antihypertenseurs centraux sont : somnolence, sécheresse buccale, céphalées, baisse de la libido et troubles dépressifs et anxieux.

7.2.7. Les Alpha-bloquants

Ils induisent une vasodilatation artérielle de par leur rôle d'antagonistes des récepteurs α_1 . Les α -bloquants sont principalement utilisés pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Toutefois, la Prazosine (*Alpress*®, *Minipress*®) et l'Urapidil (*Eupressyl*®, *Médiatensyl*®) ont également une indication antihypertensive.

Les effets indésirables les plus courants de ces médicaments sont : l'hypotension orthostatique, les céphalées et les vertiges.

7.3. Choix du traitement médicamenteux

Les médicaments ayant fait leur preuve dans le traitement de l'HTA non compliquée et à utiliser en 1ère intention sont :

- Les inhibiteurs du système Rénine-Angiotensine : IEC/ARA2
- Les inhibiteurs calciques
- Les diurétiques : en particulier les thiazidiques qui sont à privilégier

Parmi les antihypertenseurs de dernière intention figurent :

- Les Béta-bloquants : il ne s'agit plus de molécules de choix pour le traitement de l'HTA, sauf en cas de maladie coronarienne associée ou d'insuffisance cardiaque
- Les Antihypertenseurs centraux

- Les Alpha-bloquants

La ESC recommande désormais l'initiation de traitement antihypertenseur par une bithérapie, c'est à dire l'association de 2 antihypertenseurs, sauf en cas d'hypertension de grade 1 et à faible risque cardiovasculaire, pour les personnes âgées ou fragiles.

En effet, il est légitime et judicieux de commencer le traitement directement par une bithérapie, qui aura pour avantage un meilleur contrôle de la PA par des sites d'action différents, plutôt qu'une monothérapie dont l'inefficacité et l'augmentation de posologie est susceptible d'entraîner des effets indésirables dose-dépendants.

Les associations recommandées sont représentées sur la **figure 12**.

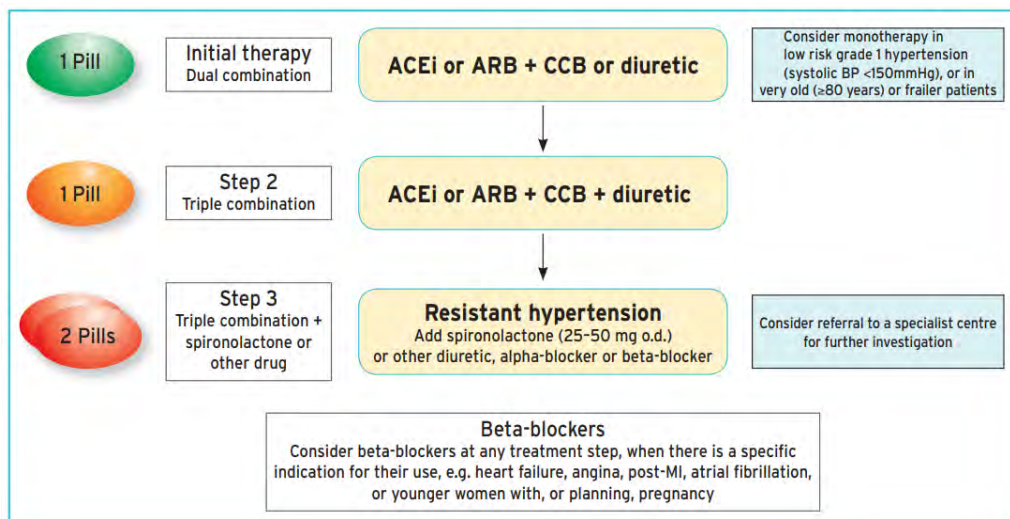


Figure 12 : Stratégie thérapeutique médicamenteuse de l'hypertension artérielle non compliquée

Le choix de la bithérapie se portera sur un bloqueur du SRA (IEC ou ARAA) en association à un inhibiteur calcique ou un diurétique.

Au bout d'un mois, la tolérance des traitements devra être abordée en consultation médicale, et l'efficacité sera évaluée à l'aide des résultats de l'AMT.

Si la PA n'est pas contrôlée par la bithérapie à pleine dose, on passe directement à une trithérapie, à moins que le patient ait manifesté un effet indésirable imputable à l'une de ces

trois classes. Il s'agit de l'association d'un des bloqueurs du SRA, à un Inhibiteur Calcique et un diurétique.

Dans le cas où la PA n'est toujours pas contrôlée, l'ajout de Spironolactone à faible dose ou d'autres antihypertenseurs (diurétique, alpha-bloquant, bêtabloquant) à la trithérapie est préconisé, tout en surveillant leur tolérance.

8. L'hypertension résistante

L'hypertension résistante est définie par la persistance des chiffres tensionnels au-delà de 140/90 mm Hg, malgré la mise en place de mesures hygiéno-diététiques et d'une trithérapie à doses optimales, depuis au moins 4 semaines [24].

En France, toute hypertension non contrôlée dans un délai de 6 mois doit faire l'objet d'un parcours de soin spécifique, à la recherche d'une hypertension pseudo-résistante, à savoir secondaire.

La non-observance aux traitements antihypertenseurs, tout comme l'inertie thérapeutique (absence d'intensification du traitement), est l'un des facteurs majeurs de résistances aux antihypertenseurs. Il est primordial qu'elle soit alors évaluée dans ces cas, surtout lorsque l'on sait aujourd'hui que 50% des patients traités et dont l'hypertension est résistante à leur traitement, ne seraient pas observants [25].

2^{ème} PARTIE

Observance médicamenteuse des hypertendus

1. Définitions

Le terme compliance tire son origine des pays anglo-saxons. La notion de compliance s'est popularisée dans les années 70 par Sackett et Haynes dans une série de discussions concernant l'impact et les différents aspects du manque de compliance. Puis, c'est à partir de 1975 que le terme compliance verra véritablement le jour dans le lexique médical. Le concept de l'observance, sa traduction française, émergera dans les années suivantes dans la littérature médicale française.

Globalement, l'observance est la mesure de l'adéquation et de la qualité de l'application des recommandations thérapeutiques par un patient au cours de son traitement. Une bonne observance thérapeutique comprend l'utilisation correcte et cohérente des médicaments à la dose et à la fréquence indiquée, l'adoption de mesures hygiéno-diététiques favorables à la santé, et la prise en compte des conseils des professionnels de santé. Le seuil habituellement retenu dans la littérature pour définir une bonne observance est une concordance entre la prise de médicament et la prescription $\geq 80\%$.

L'observance, la compliance et l'adhésion thérapeutique sont souvent assimilées et sont toutes des composantes importantes de la prise en charge des patients. Ces concepts sont pourtant à différencier.

Sur le plan scientifique international, la compliance est l'équivalent de l'observance en Français. Ces termes ont fait l'objet de nombreux débats et ont été la source de plusieurs critiques pour leur dimension d'avantage paternaliste : "to comply with" que l'on traduit par se conformer, inscrit l'idéologie de la soumission du patient à l'autorité des professionnels de santé et participe à le considérer comme étant passif dans le traitement de sa maladie.

Pour ce qui est de l'adhésion, elle mesure la capacité du patient à comprendre et à adhérer au plan de prise en charge de ses pathologies, et met ainsi l'accent sur la nécessité d'un partenariat entre le praticien et le patient. Il n'est nul doute que les croyances quant aux bienfaits des traitements et l'approbation du patient jouent un rôle crucial dans l'observance.

2. L'observance médicamenteuse du patient chronique

L'observance médicamenteuse est un facteur clé pour le succès thérapeutique, et ce, en particulier pour les patients atteints de maladies chroniques.

L'utilisation des données pharmaceutiques quant au nombre de médicaments délivrés dans le cadre de plusieurs essais cliniques, a permis la comparaison de l'observance dans 7 différentes pathologies : l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète de type 2, l'ostéoporose, l'hypothyroïdie, la goutte et l'épilepsie [26].

Cette étude permet de révéler le caractère universel du problème qu'est la non-observance, tout en exposant les maladies qui y sont le plus sujettes. La goutte et l'ostéoporose sont les pathologies pour lesquelles les taux d'observance seraient les plus faibles, avec respectivement 36,8% et 51,2% de patients observants, déterminés par un ratio de possession du médicament $\geq 80\%$ (**Figure 13**).

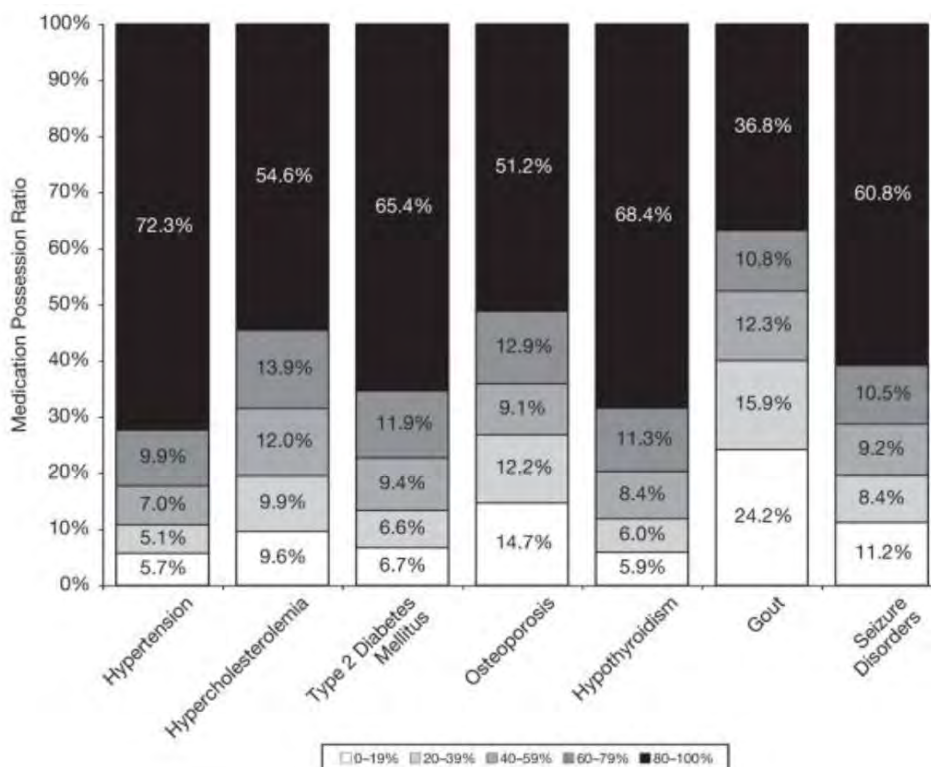


Figure 13 : Comparaison des taux d'observance aux traitements dans 7 pathologies chroniques

A savoir que cette notion de “bon observant”, ici définie par un ratio de possession du médicament supérieur ou égal à 80%, n’est pas toujours jugée comme pertinente. L’importance de l’observance varie en fonction de la gravité des pathologies et des traitements, notamment pour les anticancéreux, les immunosuppresseurs et les antiviraux, pour lesquels l’observance doit impérativement être supérieure à 90%.

3. Les facteurs favorisant la non-observance

3.1. Facteurs liés au patient

Les patients présentant des troubles cognitifs ou psychiatriques peuvent présenter des troubles de la compréhension ou de la mémoire qui entravent la mise en place des instructions données par le médecin. L’appartenance à un milieu socio-économique défavorable peut également avoir un impact négatif sur l’observance. Il peut s’agir d’une difficulté à se procurer le médicament ou du problème du coût de certains médicaments, qui concerne en particulier les pays à revenu faible et intermédiaire. Enfin, il peut arriver que le patient ne prenne tout simplement pas son traitement par oubli, ou de par le manque de praticité de la prise de traitement, par exemple, aux horaires de travail.

3.2. Facteurs liés à la pathologie

Les personnes présentant une pathologie de caractère asymptomatique (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque...), ne comprennent pas toujours l’intérêt de se soigner, d’autant plus s’il n’y a aucune différence lorsqu’elles ne prennent aucun traitement et qu’elles se sentent bien.

A contrario, une pathologie symptomatique, plus ou moins pénible pour le patient, voir algique, dont les effets bénéfiques du traitement sont rapidement visibles et mesurables, a plus de chances d’être bien traitée.

3.3. Facteurs liés au médicament

Les effets indésirables des antihypertenseurs sont une cause importante de mauvaise observance. Ces effets secondaires peuvent être si désagréables que le patient devienne peu enclin à suivre son traitement. On pense notamment à la dysfonction érectile, trop peu abordée en consultation, pour laquelle les diurétiques et les bêtabloquants sont souvent mis en cause. Les œdèmes des membres inférieurs, provoqués par les inhibiteurs calciques, sont également souvent mentionnés par les patients comme étant pénibles.

Une ordonnance complexe comportant un nombre important de médicaments favorise aussi une lassitude et une pénibilité à se soigner, d'autant plus que plus il y a de traitements, plus le patient a de risque de présenter des interactions médicamenteuses et des effets indésirables. On estime que 50% des patients qui présentent un schéma posologique en 4 prises journalières, ne sont pas observants [27].

3.4. Facteurs liés aux professionnels de santé

La confiance et le partenariat qui se créent entre le patient et le médecin peuvent encourager le patient à suivre le traitement et favorisent son acceptation.

La qualité des dialogues tenus au cours des différentes consultations permettra au patient de mieux appréhender sa maladie et de connaître les effets bénéfiques de ses traitements. Il devra également être rassuré quant à ses préoccupations sur les effets indésirables à court ou long terme des médicaments. Les dernières polémiques concernant les statines en ont bien montré la nécessité. Ces médicaments hypocholestérolémiants ont fait l'objet de plusieurs discussions animées, mettant en doute leur utilité et leur innocuité. Différentes études suggèrent que ceci peut suffire à bouleverser les croyances des patients, tout en leur faisant perdre confiance au système médical, ce qui les incite donc à arrêter leur traitement [28], [29].

De plus, il est essentiel que tous les professionnels de santé, participent à l'éducation thérapeutique du patient, en lui prodiguant des informations ou instructions claires sur son traitement et son utilisation, sans lesquelles, il ne pourrait probablement pas le prendre correctement.

Enfin, une prescription non adaptée aux besoins du patient, en raison d'un mauvais choix de médicaments ou de doses, qui l'expose à une inefficacité de traitement ou à des effets secondaires, peut entraîner une prise discontinuée des traitements.

4. Cas de l'observance de l'hypertendu

En moyenne, un hypertendu traité sur deux n'est toujours pas contrôlé. Chez une partie d'entre eux, on peut initialement penser que l'HTA est résistante aux traitements. Cependant, selon les résultats de nombreuses études, cette pseudo-résistance pourrait s'expliquer par une non-observance aux traitements dans 31% des cas en moyenne. Ce chiffre pourrait être largement sous-évalué et varie en fonction des méthodes d'évaluations de l'observance utilisées [30].

L'observance a été évaluée par Jung et al. par le dosage urinaire des médicaments dans une cohorte de patients pris en charge pour hypertension résistante. Dans la moitié des cas, il manque au moins un des antihypertenseurs prescrits, et un tiers de ceux-ci ne prennent aucun de leur traitement antihypertenseur [31].

5. Quelles-sont les conséquences de la non-observance aux antihypertenseurs ?

5.1. Augmentation de la morbi-mortalité

La non-observance aux traitements antihypertenseurs entraîne une véritable perte de chance pour les patients qui s'exposent aux dommages de l'HTA.

Une faible observance est associée à un risque majoré d'évènements coronariens et cérébrovasculaires. Dans une étude italienne, 12000 patients ont été suivis pendant sur 6 ans. Il a été évalué que ceux qui n'avaient pas interrompu leur traitement antihypertenseur, ont eu une réduction de la survenue d'évènements cardiovasculaire et cérébrovasculaire respectivement de 37 % et de 36% [32].

De plus, ce risque d'incidents cardiovasculaires diminue progressivement avec le niveau d'observance, déterminé par la couverture en traitement (**Figure 14**).

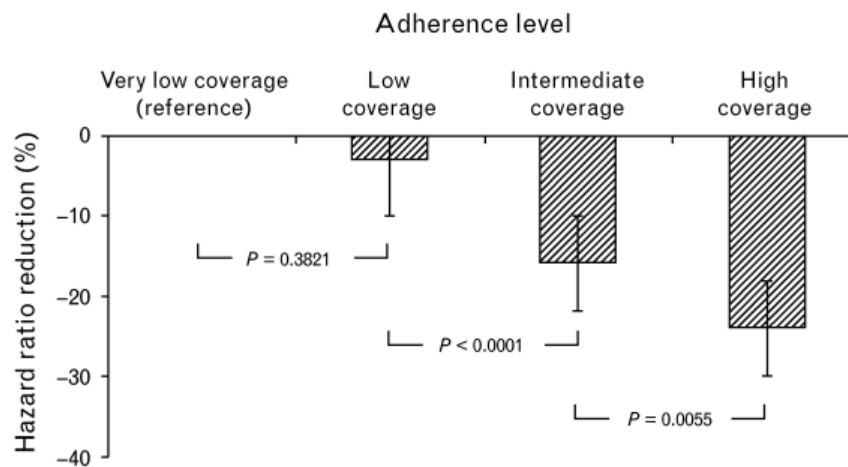


Figure 14 : Réduction du risque d'incidents cardiovasculaires et niveau d'observance

Le bénéfice risque du traitement antihypertenseur ne peut être correctement évalué chez le patient non observant. Il n'est pas rare qu'en cas de PA d'apparence non contrôlée par les traitements, cela aboutisse à une escalade thérapeutique, c'est à dire l'augmentation de dosage des traitements en cours, ou à la prescription de traitements plus complexes. Cette polymédication peut de ce fait s'accompagner, d'une majoration du risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables. La survenue d'effets indésirables médicamenteux est un élément important à prendre en compte. Chaque année, ils sont responsables d'environ 212 500 hospitalisations en France [33].

5.2. Conséquences économiques

Les conséquences économiques de la non-observance des hypertendus sont considérables. Le coût des traitements de l'hypertension artérielle est estimé à plus de 2 milliards d'euros par an en France. Ceci représente une charge importante pour le système de santé. Il faut en outre y ajouter les coûts faramineux de toutes les investigations et examens supplémentaires effectués devant une HTA résistante aux traitements, ainsi que les frais engagés en cas de complications de la maladie [34]. Le coût des complications imputables à l'HTA a été estimé dans cinq pays Européens (Italie, France, Espagne, Allemagne et Royaume-Uni) : il s'élève à

51,3 milliards d'euros sur une période de 10 ans. Une meilleure observance des patients, à hauteur de 70%, aurait permis de réduire ces dépenses de 332 millions d'euros [35].

6. Comment détecter l'observance aux traitements ?

Il existe de multiples façons de déterminer si un patient est non-observant, il peut s'agir du simple interrogatoire du patient ou directement d'une mesure clinique du médicament. Dans la majorité des cas, les professionnels de santé ont recours à des méthodes indirectes, qui ne relèvent donc pas de la prise directe du médicament.

6.1. Méthodes indirectes.

6.1.1. Interrogatoire du patient.

L'interrogatoire du patient est un moyen très simple et rapide de déterminer s'il a des difficultés à suivre son plan de prise thérapeutique. Chacune des différentes consultations de suivi de la tolérance et l'efficacité du traitement est une occasion d'aborder le sujet de l'observance thérapeutique. Il est primordial que le patient soit suffisamment mis en confiance pour ne pas sentir coupable de mal suivre son traitement et qu'il réponde le plus honnêtement possible. Seul le dialogue permettra de comprendre la situation et de faire en sorte d'y remédier. L'évaluation de l'observance, basée uniquement sur la perception des médecins quant aux comportements de leurs patients, a tendance à être surestimée.

De multiples questionnaires standardisés sont disponibles pour le diagnostic de l'observance en consultation, il s'agit des méthodes de détection les plus utilisées par les professionnels de santé en pratique clinique quotidienne.

L'échelle d'observance de Morinsky fait de loin partie des questionnaires les plus utilisés dans le monde pour évaluer l'observance aux traitements. Il se compose dans ses différentes versions de 4 ou 8 questions (**Figure 15**), visant à évaluer le comportement du patient vis-à-vis de son traitement médicamenteux et la fréquence à laquelle il ne le prend pas[36]. Il permet également d'identifier les obstacles à l'observance thérapeutique. Les réponses "NON" ne sont pas comptabilisées et chaque réponse "OUI" compte pour 1 point. Le score total

est utilisé pour définir le niveau d'observance. Un score inférieur à 6 révèle une bonne observance, entre 6 et 8 une observance moyenne, au-delà de 8 une faible observance.

	Non =0	Oui =1
Vous arrive-t-il parfois d'oublier votre traitement ?		
Certaines personnes ne prennent pas leur traitement pour des raisons autres qu'un oubli. Au cours des deux dernières semaines, il y a-t-il un jour ou vous n'avez pas pris votre traitement ?		
Avez-vous déjà réduit la dose ou stoppé votre traitement sans le dire au médecin, car vous vous sentiez moins bien en le prenant ?		
Lorsque vous voyagez, ou que vous quittez votre domicile, vous arrive-t-il parfois d'oublier de prendre votre traitement ?		
Avez-vous pris votre traitement hier ?		
Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre votre traitement ?		
Prendre un traitement tous les jours est un réel inconvénient pour certaines personnes. Vivez-vous cette prise de traitement comme une contrainte ?		
Avez-vous des difficultés à vous souvenir de prendre votre traitement ?	Jamais/Rarement =0 De temps en temps =1 Parfois =2 Régulièrement =3 Tout le temps =4	

Figure 15 : Questionnaire de Morisky à 8 éléments

Le questionnaire de Girerd est également largement utilisé dans l'évaluation de l'observance, en particulier chez les hypertendus et les diabétiques (**Annexe 2**)[37].

Dans le cadre de l'action "Agir pour l'observance" de la SFHTA, un calculateur de risque d'inobservance EVAL-OBS a été mis au point en 2015 (**Annexe 3**). L'objectif de cet outil est de prévenir le risque de non-observance, par l'identification des paramètres qui y sont associés. Un niveau de risque est attribué au patient au cours de la consultation : faible, intermédiaire ou fort. Le calculateur est disponible sur le site web <http://www.comitehta.org/flahs-observance-hta/>.

6.1.2. Bases de données pharmaceutiques

Le pharmacien est l'un des acteurs le plus souvent côtoyé par les patients chroniques. Il lui est aisément possible d'avoir le suivi des médicaments qui ont été prescrits et dispensés. L'historique de délivrance des médicaments, visible sur le logiciel pharmaceutique, lui permet ainsi de juger du niveau d'observance des patients à leur traitement.

Le Ratio de Possession du Médicament (RPM) est l'outil pharmaceutique qui est utilisé pour quantifier cette observance thérapeutique. Il s'agit du nombre de jours où le médicament a été dispensé sur le nombre de jours pour lesquels il a été prescrit, multiplié par 100. Un RPM égal ou de plus de 80% est le seuil d'une bonne observance.

Les bases de données sont des sources pertinentes pour l'évaluation de l'observance car elles nous donnent des informations sur les médicaments pris par les patients. Ces bases de données n'indiquent cependant pas avec exactitude que les patients aient bien ingéré ou administré leurs traitements. Les historiques peuvent en effet, ne pas refléter le comportement actuel du patient, avec notamment pour exemple le stockage de médicaments dispensés.

6.1.3. Les piluliers électroniques

L'ère du numérique a nettement contribué au développement de méthodes électroniques de surveillance de l'observance des médicaments. Les piluliers de type MEMS (Médication Event Monitory System) sont les dispositifs les plus étudiés. L'activation d'un capteur électronique

localisé sur le bouchon, permet d'horodater l'ouverture du pilulier. Les heures et jours de prises sont ensuite transmis sur un logiciel d'analyse et offrent une large perspective du profil d'observance des patients.

La **figure 16** ci-dessous, correspond à l'évaluation de l'observance de deux patients par ce type de pilulier électronique [38]. Chaque ouverture du pilulier est représentée par un point bleu et les oublis de doses sont caractérisés par une bande verticale grise. Il a ainsi été déterminé que le patient de droite n'a pas pris de traitement depuis plus d'une semaine.

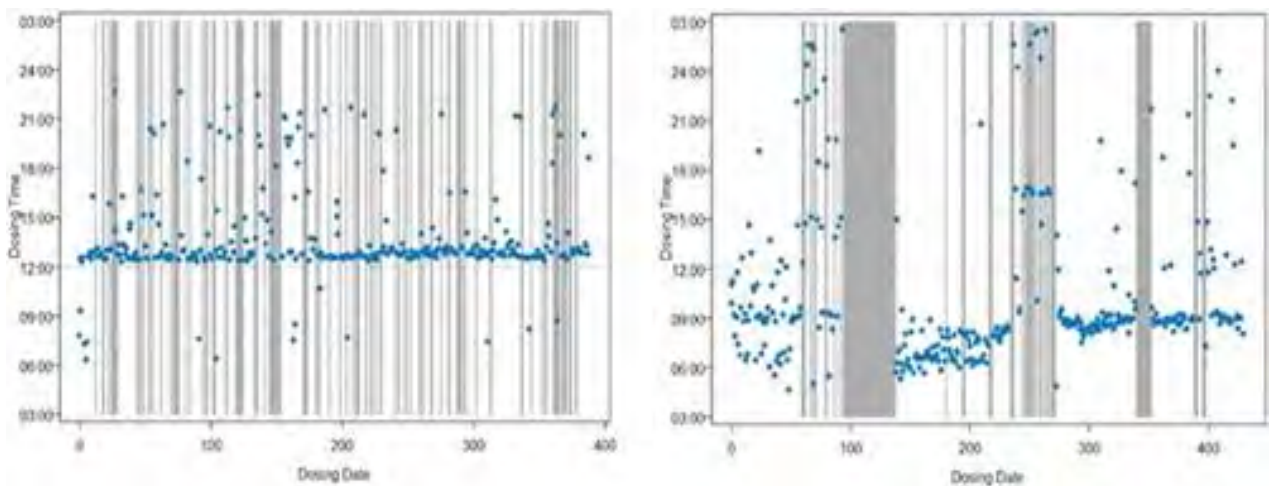


Figure 16 : Evaluation de l'observance médicamenteuse de 2 patients par le pilulier MEMS

En raison de leur coût onéreux, ces dispositifs sont principalement utilisés dans le cadre d'études cliniques. Ils ont pour autres inconvénients d'être difficilement réalisables en cas de prise de plusieurs médicaments et d'être perçus comme une atteinte à la vie privée pour certains patients.

6.1.4. Décompte des comprimés

Le décompte des comprimés est une méthode simple à réaliser, via l'apport des contenants en milieu approprié ou l'aide des infirmiers à domicile qui, de par leur proximité avec leurs patients, jouent également un rôle important dans le suivi de l'observance.

Cependant, le décompte nécessite beaucoup de temps et est soumis à l'acceptation du patient, qui peut le vivre comme de l'intrusion. Comme les précédentes méthodes, il ne tient

pas compte du stock résiduel en traitements et n'équivaut pas forcément à l'ingestion du médicament.

6.2. Méthodes directes

Le dosage pharmacologique des médicaments et la mesure clinique ou biologique de leurs effets sont de robustes outils qui nous offrent le reflet direct de la consommation des traitements.

Bien que ces méthodes soient plus performantes pour détecter l'observance, elles ne sont pas souvent utilisées en pratique courante. Elles sont coûteuses et ne peuvent être réalisées pour tous les médicaments. "L'effet brosse à dents" ou "white coat adherence" en anglais, caractérisée par le fait que les patients améliorent l'observance à leur traitement dans les jours qui précèdent le rendez-vous médical, est un autre facteur limitant à leur usage.

6.2.1. Dosage médicamenteux dans les fluides biologiques

Actuellement, le dosage du médicament ou de ses métabolites dans les urines ou dans le sang peut être réalisé à l'aide de la chromatographie liquide à haute performance couplée à de la spectrométrie de masse ou HPLC-MS.

Cette stratégie analytique repose sur la séparation des composés d'un échantillon biologique, permise tout d'abord par l'utilisation de la chromatographie en phase liquide. La spectrométrie de masse permet par la suite, de détecter et d'identifier les médicaments en fonction de leur masse et de leur charge.

Toutefois, ce type de dosage n'est pas réalisé partout en France. Ce dosage nécessite souvent l'envoi du prélèvement dans un laboratoire pharmaco-toxicologique situé dans une autre ville, ce qui rallonge la durée d'attente des résultats, habituellement de l'ordre de plusieurs jours, et peut engendrer des coûts importants[39].

Les résultats dépendent également des propriétés pharmacocinétiques des médicaments et sont parfois difficiles à interpréter en regard de leur métabolisation.

6.2.2. Mesure clinique ou biologique de l'efficacité des médicaments

Les paramètres cliniques tels que la fréquence cardiaque sous β bloquant ou sous inhibiteur calcique bradycardisant et les paramètres biologiques issus du dosage de la rénine sous IEC ou ARA2 et de l'uricémie sous diurétiques, sont des indicateurs directs de l'action des médicaments qui peuvent nous donner une idée du niveau d'observance des patients.

Le N-Acetyl Ser-Asp-Lys-Pro (AcSDKP) est un substrat de l'Enzyme de Conversion exclusivement éliminé par voie rénale qui peut également attester de la prise d'antihypertenseurs [40]. En effet, la prise d'IEC est responsable d'une accumulation de ce biomarqueur dans les urines. À ce jour, ce type de dosage est peu proposé en milieu hospitalier.

6.2.3. Comprimé digital

Grace à l'ère du numérique et ses multiples innovations technologiques, il est désormais possible de tracer la prise d'un médicament lors de son ingestion. Le premier médicament connecté à être mis sur le marché a d'ailleurs récemment obtenu son autorisation aux Etats Unis par la FDA (Food and Drugs Administration) pour évaluer l'observance à l'Abilify, l'un des traitements de la schizophrénie.

Le principe est le suivant : un capteur est encapsulé dans une gélule ou un comprimé avec le médicament. Lors de son ingestion, ce capteur est activé par les enzymes digestives, et envoie un signal qui sera capté par un patch posé sur la peau du patient. Puis, ces données sont transmises et traitées par le biais d'un appareil mobile [41].

3^{ème} PARTIE

Etude de faisabilité d'un dispositif de détection d'antihypertenseurs

1. Etude expérimentale en officine

Véritable gardien du médicament, le pharmacien d'officine fait assurément partie des acteurs de santé les plus habilités à identifier un défaut d'observance.

Il s'assure de fournir à l'ensemble de la population un accès sécurisé au médicament, en prodiguant les conseils nécessaires à une utilisation adéquate du médicament, tout en prévenant les éventuels effets indésirables et interactions médicamenteuses.

Son rôle ne se limite donc pas à la simple distribution du médicament. Sa proximité avec ses patients, qui sont pour la plupart amenés à se rendre chaque mois en pharmacie, en fait un professionnel de santé de confiance, dont le rôle est crucial dans la prévention des pathologies, l'éducation thérapeutique et le suivi des traitements.

L'objet de cette étude résidait dans l'exploration de l'efficacité des outils de détection de l'observance à notre disposition en pharmacie, à savoir l'interrogatoire du patient et l'historique pharmaceutique. L'objectif était de déterminer si ces moyens se révèlent efficaces pour identifier les patients non observants.

1.1. Matériels et méthodes

Nous avons choisi de combiner deux robustes outils d'évaluation de l'observance : le questionnaire d'évaluation de l'observance Girerd au Ratio de Possession de Médicament.

1.1.1. Critères d'inclusion

- Femme ou Homme de plus de 18 ans
- Patients présentant un ou plusieurs traitements antihypertenseurs
- Dispensation des traitements chroniques visible au logiciel pharmaceutique ou sur les ordonnances, sur une période d'au moins 6 mois

1.1.2. Critères d'exclusion

- Patients dépendants ou présentant des troubles cognitifs

1.1.3. Questionnaire de Girerd

Il a été proposé aux patients hypertendus de plusieurs pharmacies de la région Haute Garonne, de répondre au questionnaire de Girerd lors de leur visite (**Figure 17**). Leur consentement verbal a été sollicité, en leur assurant que leurs données personnelles seraient anonymisées. Nous avons pris l'initiative d'établir un échange avec chaque patient, sur la base d'un interrogatoire non culpabilisant, de façon à obtenir des réponses les plus honnêtes et réalistes que possible.

QUESTIONNAIRE DE THESE : HYPERTENSION ARTERIELLE	
Nom : Prénom :	
1. Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	Oui / Non
2. Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	Oui / Non
3. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement en retard par rapport à l'heure habituelle ?	Oui / Non
4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	Oui / Non
5. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre médicament parce que certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	Oui / Non
6. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	Oui / Non



Merci pour votre participation !

Figure 17 : Version du questionnaire de Girerd proposé en officine

1.1.4. Ratio de Possession du Médicament

Les données pharmaceutiques des patients qui ont répondu au questionnaire de Girerd ont été rigoureusement analysées afin de calculer le RPM.

Au moyen du logiciel pharmaceutique et des ordonnances, nous avons en particulier examiné les éléments suivants :

- Les médicaments prescrits pour l'HTA

Notamment la désignation du médicament dispensé, qu'il s'agisse du princeps ou de ses équivalents génériques provenant de divers laboratoires.

- La posologie

Il s'agit de la quantité et de la fréquence d'administration des médicaments en question. Ces informations, présentes sur l'ordonnance, étaient validées à nouveau en concertation avec le patient.

- Le conditionnement

La quantité et le conditionnement des boîtes dispensées : boîtes de 28/30, 56/60 ou 84/90 comprimés.

- La date des dispensations

Ces informations sont visibles sur le logiciel pharmaceutique (**figure 18**) et sur les ordonnances dans la plupart des situations.

La présence de mentions sur l'ordonnance (tampons, ordonnancier, annotations) constitue par ailleurs, une source d'informations concernant d'éventuelles délivrances réalisées dans d'autres officines, non visibles à l'écran lorsque le dossier pharmaceutique n'a pu être activé.

id. - Portail Pharmagest

PORTAIL id. Produits id. X

Se connecter PHARMAGEST

le 24/05/2023 à 14:29 Historique des délivrances LUCE AGNES

Client (et sa famille)

Orig	Facture	Type	Client	Dt déliv.	Praticien	Prescpt	Opér.	Produit	Qté	Px vte
FACTURE	311291	FS papier		28/04/2022		28/04/2022	5	EZE11M/SIMVA MYL 10mg/20mg CPR Plq/...	1	41.01
FACTURE	0	VD HTP		18/06/2021			67	IMODIUM CAPS BTE 12 GELULES	1	3.30
FACTURE	363418	FS papier		09/05/2023		09/05/2023	77	METFORMINE ARROW 500MG CPR 90	1	4.32
FACTURE	351007	FS papier		31/01/2023		31/01/2023	73	METFORMINE ARROW 500MG CPR 90	1	4.32
FACTURE	337378	FS papier		04/11/2022		03/11/2022	77	METFORMINE ARROW 500MG CPR 90	1	4.32
FACTURE	325741	FS papier		10/08/2022		09/08/2022	5	METFORMINE ARROW 500MG CPR 90	1	4.32
FACTURE	311291	FS papier		28/04/2022		28/04/2022	5	METFORMINE ARROW 500MG CPR 90	1	4.32
FACTURE	291431	FS papier		12/01/2022		12/01/2022	44	METFORMINE ARROW 500MG CPR 90	1	4.32
FACTURE	273370	FS papier		28/09/2021		28/09/2021	70	METFORMINE ARROW 500MG CPR 90	1	4.32
FACTURE	269470	FS papier		07/09/2021		17/06/2021	71	METFORMINE ARROW 500MG CPR 90	1	4.32
FACTURE	256788	FS papier		18/06/2021		17/06/2021	67	METFORMINE ARROW 500MG CPR 90	1	4.32
FACTURE	363418	FS papier		09/05/2023		09/05/2023	77	MICARDISPLUS 40MG/12.5MG CPR B/90	1	15.76
FACTURE	351007	FS papier		31/01/2023		31/01/2023	73	MICARDISPLUS 40MG/12.5MG CPR B/90	1	15.76
FACTURE	337378	FS papier		04/11/2022		03/11/2022	77	MICARDISPLUS 40MG/12.5MG CPR B/90	1	15.76
FACTURE	325741	FS papier		10/08/2022		09/08/2022	5	MICARDISPLUS 40MG/12.5MG CPR B/90	1	15.76
FACTURE	311291	FS papier		28/04/2022		28/04/2022	5	MICARDISPLUS 40MG/12.5MG CPR B/90	1	15.76
FACTURE	291431	FS papier		12/01/2022		12/01/2022	44	MICARDISPLUS 40MG/12.5MG CPR B/90	1	15.76
FACTURE	273370	FS papier		28/09/2021		28/09/2021	70	MICARDISPLUS 40MG/12.5MG CPR B/90	1	15.77
FACTURE	256788	FS papier		18/06/2021		17/06/2021	67	MICARDISPLUS 40MG/12.5MG CPR B/90	1	15.77
FACTURE	0	VD HTP		31/01/2023			73	PHYTOXIL SS SIROP 120ML	1	5.70
FACTURE	263342	FS papier		03/08/2021		17/06/2021	75	METFORMINE ARROW 500MG CPR B/30	2	1.73

Praticien - Num Renouv. 0 Mt Brut 74.43 € Mt TP 0.00 € Part Ass. 74.43 €

Spécialité - Omnipraticien-Médecine Générale

340093776639 - MICARDISPLUS 40MG/12,5MG CPR B/90 N° Ordo - 331626

Figure 18 : Historique des dispensations d'un patient régulier de l'officine

- Le dossier pharmaceutique

Il s'agit d'un outil qui a été créé afin de faciliter la transmission d'informations entre les officines et de sécuriser la dispensation des médicaments. Il permet en effet, d'avoir une visibilité sur les médicaments et produits de santé qui ont été dispensés dans une autre officine, au cours des 12 derniers mois. Cela permet de retrouver les dates de dispensation ainsi que les noms exacts des traitements. Toutefois, la consultation du DP n'étant pas possible sans la carte vitale, sa consultation est souvent conditionnée à la présence du patient (ou de l'un de ses proches), ce qui rend difficile l'analyse rétrospective des traitements dispensés ailleurs.

id. - Portail Pharmagest

PORTAIL

Se connecter

PHARMAGEST

p7 le 26/05/2023 à 13:18 Historique des délivrances LUCE AGNES

Client (et sa famille)

Orig	Facture	Type	Client	Dt déliv.	Praticien	Prescpt.	Opér.	Produit	Qté	Px vte
FACTURE	365476	Ordo TP		26/05/2023		24/05/2023	72	LOXEN LP 50MG GÉL B/60	1	11.35
FACTURE	359968	Ordo TP		11/04/2023		05/04/2023	72	OFLOXACINE BGR 1,5MG/0,5ML S1 A...	1	3.53
	0			22/03/2023				LOXEN LP 50MG GELULE 60	1	0.00
	0			13/02/2023				HEXASPRAY COLLUT SPRAY/30G	1	0.00
								HUMEX TS OXOMEM 0,33MG/ML S/S1...	1	0.00
								DOLIPRANE 1000MG CPR T/8	3	0.00
								LOXEN LP 50MG GEL B/60	1	0.00
	0			08/02/2023				BUDESONIDE 64MCG/DOSE SDZ PU...	1	0.00
	0							DOLIPRANE 500MG CPR 16	4	0.00
	0			18/01/2023				LOXEN LP 50MG GELULE 60	1	0.00
	0			14/12/2022				LOXEN LP 50MG GELULE 60	1	0.00
	0			14/11/2022				DOLIPRANE 1000MG CPR T/8	3	0.00
								LOXEN LP 50MG GEL B/60	1	0.00
FACTURE	0	VD HTP		10/10/2022			33	ASPEGIC 500MG PDR OR 30SACH	2	4.95
FACTURE	333616	Ordo TP		10/10/2022		03/08/2022	33	LOXEN LP 50MG GÉL B/60	1	11.35
	0			21/09/2022				AMOXICILLINE 1G BGR CPR DISP 14	1	0.00
								ULTRA LEVURE 200MG FL GELULE 30	1	0.00
FACTURE	329447	Ordo TP		12/09/2022		13/07/2022	70	OFLOXACINE BGR 1,5MG/0,5ML S1 A...	1	3.53
	0			07/09/2022				LOXEN LP 50MG GELULE 60	1	0.00
	0			10/08/2022				DESLOXATADINE 5MG BIOG CPR 30	1	0.00
								GI YCFROI /VASEL /PARA PES. CR TIJ	1	0.00

Praticien - [redacted] Num Renouv. 0 Mt Brut 12.88 € Mt TP 12.88 € Part Ass. 0.00 €

Spécialité - Omnipraticien-Médecine Générale

3400932955107 - LOXEN LP 50MG GÉL B/60 N° Ordo - 333572

Figure 19 : Historique des dispensations d'un patient non régulier de l'officine

1.2. Résultats

1.2.1. Questionnaire de Girerd

Nous avons recueilli un total de 77 questionnaires entre le 1 Octobre 2022 et le 31 Juillet 2023.

L'estimation de l'observance par le questionnaire de Girerd est présentée dans la **figure 20**. Chaque réponse "OUI" a été comptabilisée par un point. Un score de 0 est représentatif d'une bonne observance, tandis qu'un score supérieur ou égal à 3 traduit une mauvaise observance. Un score de 1 ou de 2 évoque quant à lui, de minimes problèmes d'observance.

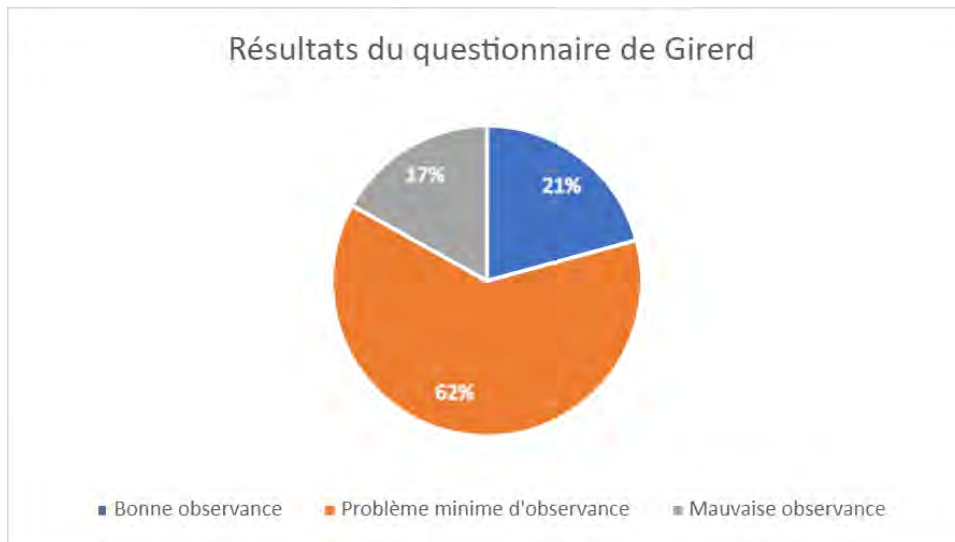


Figure 20 : Résultats du questionnaire du Girerd: Niveaux d'observance

Sur les 77 patients interrogés, 21% d'entre eux (soit 16 patients) présentent un score de 0 et sont qualifiés de bons observants, contre 17% (soit 13 patients) pour lesquels un score supérieur ou égal à 3, met en évidence un défaut d'observance. Enfin, 62% des patients présentent de minimes problèmes d'observance, les classifiant ainsi en patients modérément observants.

Dans l'ensemble, les patients ont été satisfaits de répondre à ce questionnaire. En plus de leur implication à cette étude de thèse, celui-ci leur a donné l'opportunité d'évaluer leurs connaissances des traitements qui leur ont été prescrits, de rapporter d'éventuelles contraintes à leur observance thérapeutique et d'obtenir des réponses à quelques-unes de leurs interrogations.

1.2.2. Ratio de Possession du Médicament (RPM)

La seconde méthode d'évaluation repose sur l'évaluation de l'observance par le calcul du RPM (**figure 21**). Ce calcul a été effectué sur la base d'une période s'étendant de 6 et 12 mois. Les patients pour lesquels le RPM est inférieur à 80% sont considérés comme non observants.

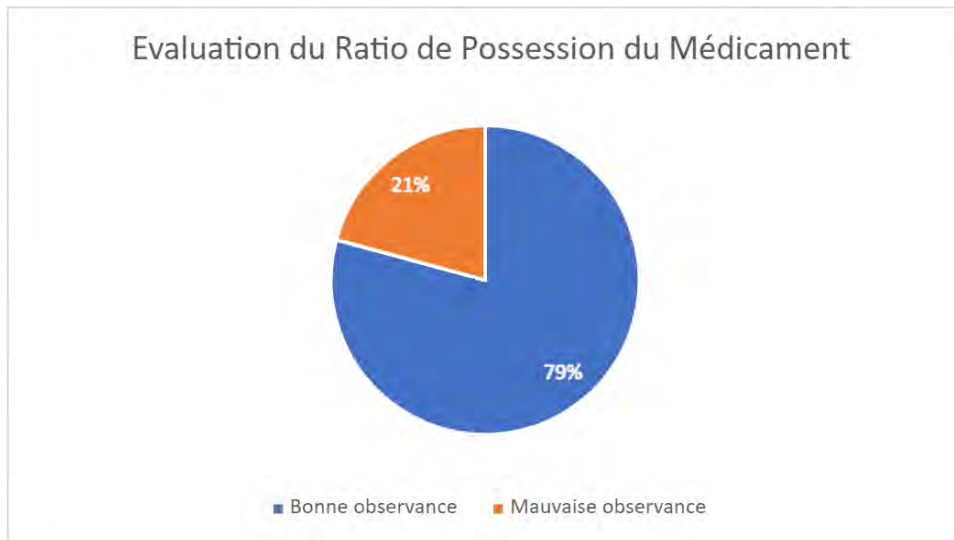


Figure 21 : Résultats du calcul du RPM : Niveaux d'observance

16 patients de notre échantillon (soit 21%), présentent une concordance inférieure à 80% entre les médicaments qui leur ont dispensés au cours des mois précédant leur venue, et leur prescription médicamenteuse. Les 61 autres patients, (soit 79%) sont observants.

1.2.3. Association du calcul de RPM au questionnaire de Girerd

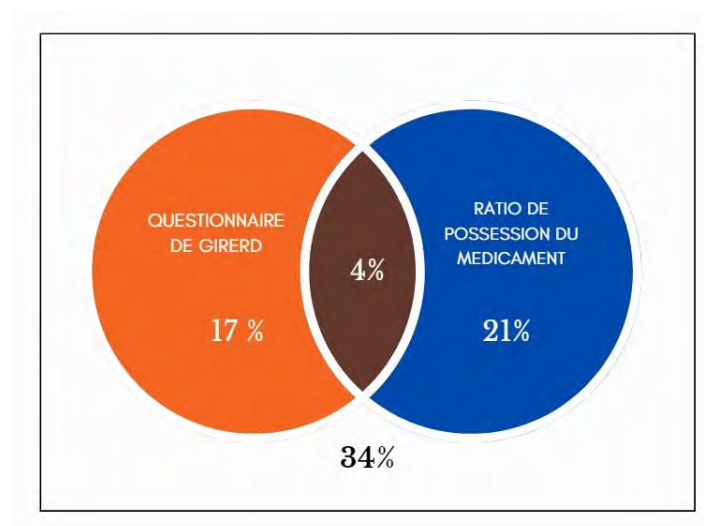


Figure 22 : Proportion de non-observants selon la stratégie de détection employée

La proportion de patients non observants oscille entre 4% et 34% en fonction de la stratégie de détection utilisée.

En se fondant sur l'utilisation du test de Girerd ou sur le calcul du RPM, nous atteignons une proportion de 34% patients présentant un défaut d'observance. La combinaison de ces méthodes nous permet donc d'élargir notre groupe de patients non observants.

Seuls 4% de nos patients non observants selon le questionnaire de Girerd, présentent également un problème d'observance lorsqu'on se réfère aux délivrances de leurs traitements.

1.3. Discussion

Les auto-questionnaires et l'historique de dispensation sont des outils facilement réalisables en pratique courante et de coûts dérisoires. Opter pour l'utilisation combinée de plusieurs méthodes de détection validées, conformément aux recommandations de la littérature scientifique, nous a permis d'identifier un groupe plus étendu de patients hypothétiquement non observants. Néanmoins, la variabilité considérable des données obtenues en fonction de l'approche choisie, nous pousse à nous interroger sur la performance de ces outils.

Cette dispersion des pourcentages de patients non observants s'aligne avec les conclusions de plusieurs études menées sur le sujet. Dans le cadre d'une méta-analyse de 24 études scientifiques évaluant ce même pourcentage pour des patients d'apparence résistants à leurs antihypertenseurs, les taux oscillent entre 3,3% et 86,1% en fonction de la méthode d'évaluation de l'observance mise en œuvre [30]. Dans cette méta-analyse, les taux les plus faibles de non-observance sont observés lors de l'utilisation des questionnaires d'auto-évaluation et de l'analyse des données pharmaceutiques.

L'une des principales limites à notre analyse en pharmacie et à l'usage de ces méthodes se révèle être les patients nomades, en particulier lorsqu'ils ne possèdent pas de dossier pharmaceutique. Dans nombreux de ces cas, nous nous sommes retrouvés dans l'incapacité d'évaluer le suivi de la prise de médicaments des patients.

Dans l'ensemble, les réponses au questionnaire de Girerd ont contribué à approfondir notre compréhension des facteurs potentiellement impliqués dans les cas de non-observance, notamment la quantité de médicaments à ingérer, ainsi que la contrainte de devoir se rendre

en pharmacie. Toutefois, nous avons rencontré des patients qui se sont avérés observants en répondant au questionnaire, mais non observants lorsque nous avons examiné leurs dispensations médicamenteuses. Cela suggère que les réponses apportées ne soient pas toujours représentatives de la consommation réelle en traitement. En effet, les auto-questionnaires sont sujets au biais de désirabilité sociale, où les patients peuvent hésiter à dire la vérité, par crainte de jugement.

Nous avons également été confrontés à une autre situation, où certains patients étaient classés comme non-observants au RPM parce qu'ils ne récupéraient pas suffisamment de médicaments en officine, alors que la raison était un stock excédentaire à leur domicile.

Dans une autre mesure, quelques-uns des patients non observants aux questionnaires ont finalement été déclarés observants par le calcul du RPM, l'une des principales sources de biais dans ces cas était le renouvellement trop précoce des traitements ou encore la délivrance d'une quantité plus élevée que nécessaire.

Enfin, il est essentiel de rappeler que la dispensation d'un traitement ne garantit pas nécessairement son ingestion.

2. Vers d'autres outils de détection de la non-observance : participation au projet USENSE pharmacoscreen

En dépit de la diversité des moyens disponibles, la littérature scientifique ne fait pas état d'un "gold standard" pour la mesure de l'observance [42]. De plus, les différentes études réalisées sur l'observance aux traitements ont bien montré que toutes ces méthodes ne sont pas équivalentes en termes de fiabilité. Dans tous les cas, le dosage médicamenteux sanguin ou urinaire s'avère être l'un des outils les plus efficaces dans la recherche d'une non-observance [43].

A ce jour, en France, le dosage biochimique des antihypertenseurs reste peu répandu en laboratoire de pharmacologie-toxicologie, et ce, malgré les nombreux progrès réalisés en matière de dosage par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse. Ainsi,

dans une démarche d'amélioration du contrôle tensionnel et de l'observance, il paraît pertinent d'améliorer l'accessibilité au dosage médicamenteux.

Le projet Usense Pharmacoscreen, élaboré en étroite collaboration avec la startup USENSE, envisage la mise au point d'une mini-sonde spectrométrique permettant la détection qualitative, rapide, accessible et de moindre coût, de médicaments antihypertenseurs dans les urines. Il s'agit ici d'une étude préliminaire de faisabilité destinée à évaluer s'il est possible, via une analyse rétrospective de spectres urinaires, de constater la présence d'antihypertenseurs partiellement ou totalement éliminés dans les urines.

La mise en œuvre de cette étude repose sur la mise en place de plusieurs étapes que nous aborderons ci-dessous :

- Screening des spectres urinaires appartenant issus de patients hypertendus traités et relevé des traitements antihypertenseurs
- Recueil des données pharmacocinétiques de ces molécules
- Recueil des données spectrales de ces molécules
- Analyse spectrale des prélèvements urinaires à la recherche de molécules antihypertensives (étape réalisée par la Startup Usense)

2.1. Screening des patients

Les urines de 24 heures de patients admis au Service des Explorations Fonctionnelles Physiologiques (EFP), ont été recueillies puis congelées à -20°C. Nous avons listé les médicaments de ces patients afin de ne sélectionner que les hypertendus traités. Parmi la bibliothèque de 198 spectres urinaires dont nous disposons, nous avons identifié 47 spectres urinaires issus de patients hypertendus. Dans le respect du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et du code de déontologie, relatifs à la protection des données à caractère personnel, ces spectres urinaires ont été anonymisés.

2.2. Analyses des données pharmacocinétiques

Nous avons par la suite fait la synthèse, à l'aide des données de la littérature, des paramètres pharmacocinétiques de chacun des médicaments listés. Nous nous sommes en particulier intéressés à la demi-vie d'élimination, la voie majeure d'élimination, la fraction urinaire (FU) du médicament sous forme inchangée, et aux métabolites majoritairement retrouvés dans les urines (**Figure 23**).

Médicament	T1/2 d'élimination	Métabolisme hépatique	Principale voie d'élimination	FU sous forme inchangée	Métabolites majeurs excrétés dans les urines
Bisoprolol [44]	10-12h	Modéré	Rénale	50%	-
Aténolol [45]	6-9h	Faible	Rénale	36-50%	-
Nebivolol [46]	8-27h	Important	Biliaire	<1%	▫ 4-hydroxyneбиволol
Metoprolol [47], [48]	3-4h	Important	Rénale	<5%	▫ α-hydroxymetoprolol ▫ O-demethylmetoprolol
Tertatolol [49]	3h	Important	Rénale	<1%	▫ Tertatolol sulphoxide ▫ Hydroxy Tertatolol ▫ 4-hydroxy tertatolol sulphoxide
Amlodipine [50]	40-50h	Important	Rénale	5%	▫ 2-([4-(2-chlorophenyl) - 3-ethoxycarbonyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-2-pyridyl]methoxy) acetic acid
Lercanidipine [51]	8-10h	Important	Rénale/Biliaire	~0%	"M8, the main metabolite, derived from aromatization of the 1, CDHP ring and hydroxylation of the p carbon atom on the 1,l-dimethyl-substituted ester function, upon removal of the amino group"
Nicardipine [52]	7-8h	Important	Rénale/Biliaire	0%	"Both 1,4-dihydropyridine and pyridine metabolites of

					nicardipine hydrochloride were excreted in the urine”
Nifédipine [53], [54]	2-4h	Important	Rénale	<1%	▫ 2, 6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-5-methoxycarbonylpyridine-3-carboxylic acid
Isradipine [55], [56]	8h	Important	Rénale	0%	“Six metabolites have been characterized in blood and urine, with the mono acids of the pyridine derivative and a cyclic lactone product accounting for >75% of the material identified”
Diltiazem [53], [57]	3-10,9h	Important	Biliaire	0,1-4%	▫ N-deméthyl diltiazem
Vérapamil [53], [58]	3-10h	Important	Rénale	<5%	▫ Norverapamil ▫ 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-isopropyl-6-azaheptanitrile ▫ 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-propylamino-3-methylbutyronitrile
Hydrochloro-thiazide [59]	3,8-10h	Nul	Rénale	>95%	-
Spirolactone [60], [61]	1-1,5h 17-22h (métabolites)	Important	Rénale	0%	▫ Canrenone ▫ 6-βOH-sulfoxide ▫ Canrenoate ester glucuronide
Furosémide [62]	0,5-2h	Faible	Rénale	20-55%	▫ Furosemide glucuronide
Amiloride [63]	6h	Nul	Rénale	50%	-
Ramipril [64]	12-17h (ramiprilat)	Important	Rénale	Faible	▫ Ramiprilat ▫ Glucoroconjugué du ramiprilat
Perindopril [65]	2,9h	Important	Rénale	2,6%	▫ Perindoprilat ▫ Glucuronide perindoprilat

Enalapril[66]	0,63h	Important	Rénale	18%	▫ Enalaprilat
Irbesartan [67]	12-20h	Important	Biliaire	1%	▫ (omega-1)-Hydroxy-irbesartan
Losartan [68], [69]	1,5-2,5h	Important	Biliaire	4,2%	▫ (2-n-butyl-4-chloro-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]imidazole-5-carboxylic acid
Valsartan [70]	7,5h	Modéré	Biliaire	12,6%	▫ Valeryl-4-hydroxy-valsartan
Candesartan[71], [72]	9h	Faible	Biliaire	5-10%	▫ (2-ethoxy-1-[[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid
Urapidil[73]	4,8h	Important	Rénale	10-15%	▫ Aryl-p-hydroxylated urapidil ▫ O-demethylated urapidil ▫ Uracil-Ndemethylated urapid
Moxonidine[74], [75]	2h	Faible	Rénale	60,5%	-

Figure 23 : Synthèse des propriétés pharmacocinétiques clés des molécules antihypertensives listées

2.3. Recueil des données spectrales

Pour pouvoir envisager l'analyse des spectres urinaires de notre bibliothèque, qui seront obtenus par méthode d'analyse spectrale, il nous était nécessaire de recueillir dans les données de la littérature, les profils analytiques des molécules antihypertensives. Les spectres infrarouges représentent en effet, les empreintes digitales des médicaments que souhaitons identifier.

Pour les antihypertenseurs dont nous ne disposons pas de données spectrales, nous avons réalisé leur spectre Infrarouge au sein du laboratoire des EFP. Pour cela, des comprimés contenant ces spécialités pharmaceutiques ont été finement broyés avec du bromure de potassium, pastillés à l'aide d'une presse, puis analysés par le spectrophotomètre.

Les spectres recueillis sont présentés en Annexes 4 et 5.

2.4. Analyse des données spectrales

L'ultime étape de cette étude de faisabilité repose sur l'analyse des données recueillies, qui sera réalisée par la startup Usense.

Les urines des patients hypertendus de notre bibliothèque, précédemment congelées au décours de leur admission, seront décongelées et passées immédiatement dans un spectrophotomètre à Infrarouge.

La spectroscopie Infrarouge est une méthode d'identification de molécules de plus en plus utilisée par l'industrie pharmaceutique. Parmi ses nombreux avantages, on peut citer l'obtention rapide résultats précis et non destructibles, mais aussi le fait qu'elle ne nécessite pas de préparation de l'échantillon.

Le principe de cette technique repose sur l'absorption de radiations électromagnétiques dans l'infrarouge, par les molécules présentes dans l'échantillon. Lorsqu'un échantillon est traversé par un faisceau lumineux, les structures moléculaires se mettent à vibrer et absorbent partiellement ou totalement ce rayonnement. De ce fait, l'intensité lumineuse à la sortie de l'échantillon est plus faible qu'à son entrée. Après détection par un capteur, le logiciel en déduit ainsi la transmittance (fraction de l'intensité transmise par rapport à l'intensité incidente). Le spectre obtenu représente la transmittance en fonction du nombre d'onde (inverse de la longueur d'onde). On y retrouve des bandes d'absorption, qui sont caractéristiques des groupements chimiques des molécules.

L'analyse comparative des bandes d'absorption des spectres des antihypertenseurs à celles de nos spectres urinaires, rendue possible par intelligence artificielle, nous donnera probablement une idée des molécules antihypertensives présentes en solution.

2.5. Résultats

A l'heure actuelle, il ne nous est pas encore possible de caractériser la composition en molécules antihypertensives des échantillons urinaires. Cela s'explique par le fait que l'étendue du spectre issu du dispositif en cours de développement, ne couvre pas l'ensemble de la gamme spectrale où sont localisés les pics moléculaires recherchés.

La startup Usense poursuit ses recherches et procédera certainement au développement d'un appareillage dont l'étendue et la continuité du spectre sera plus large.

2.6. Discussions

La détection de l'observance par l'utilisation de méthodes directes telles que le dosage médicamenteux est à prioriser par rapport aux méthodes indirectes. La société européenne de cardiologie et la Société européenne d'hypertension ont par ailleurs souligné que ces méthodes d'analyse ne sont pas suffisamment accessibles [31].

L'élaboration d'une sonde spectrométrique miniaturisée, pourrait permettre par son petit format d'élargir la disponibilité dans les différents établissements de santé. Cette mini-sonde désormais capable de détecter d'autres paramètres (sodium, potassium, créatinine, albumine ...) pourrait remplacer les bandelettes réactives urinaires. L'utilisation de cette sonde serait un atout dans la détection des non-observants, par "l'instantanéité" des résultats, ce qui pourrait également dans certains cas, permettre de s'affranchir de l'effet brosse à dent.

Cependant, la mise en place d'un tel appareil implique la prise en considération de l'ensemble des facteurs susceptibles d'affecter la détection des médicaments en solution, notamment les variations physiologiques inter et intra-individuelles des individus (altération du tractus gastro-intestinal, fonction rénale), les propriétés pharmacocinétiques des molécules recherchées (métabolisation, demi-vie, élimination urinaire), et la sensibilité et spécificité de l'appareillage. Des recherches restent par ailleurs à mener sur l'incidence des propriétés pharmacocinétiques sur la détection de l'observance aux traitements.

En somme, le projet Usense Pharmacoscreen représenterait une avancée prometteuse dans la détection des hypertendus non-observants. La présente étude préliminaire, dont l'objectif

est actuellement de détecter qualitativement de potentielles cibles médicamenteuses, sera par la suite suivie d'une étude bioclinique.

CONCLUSION

L'Hypertension artérielle, maladie insidieuse la plus fréquente dans le monde, est probablement celle qui tue le plus. Chaque année, elle serait en cause de millions de décès prématurés dans le monde.

Outre les importantes lacunes de diagnostic des personnes hypertendues, parmi celles qui sont finalement diagnostiquées et traitées, il en demeure un nombre important pour lesquelles l'HTA n'est toujours pas contrôlée, soit environ une personne sur deux. Cette HTA qui peut initialement sembler d'apparence résistante aux traitements, est en réalité due dans de nombreux cas à un défaut d'observance.

Les conséquences sanitaires et économiques considérables de l'HTA, comprenant notamment les coûts dus aux hospitalisations, aux consultations médicales et aux médicaments, placent la non-observance aux traitements au cœur des enjeux majeurs de nos instances de santé publique.


En effet, l'identification de ces patients non-observants est essentielle à la réduction des dépenses de santé, ainsi qu'à l'amélioration de leur prise en charge. Ceci nécessitant la mise en place de mesures destinées à améliorer l'adhérence des patients, telles que l'éducation thérapeutique et la prise en compte des freins à l'observance.

Malgré les nombreuses méthodes d'évaluation de l'observance disponibles, ces outils ne sont pas toujours suffisants pour identifier de manière précise ces patients, d'autant plus que certains d'entre eux présentent un long délai de rendu des résultats, et des coûts non négligeables. Notre expérimentation en milieu officinal de quelques-uns de ces outils, met en évidence qu'il est effectivement difficile de repérer certains de ces patients.

L'élaboration d'un dispositif de détection d'antihypertenseurs dans les urines, dont on pourrait envisager le déploiement aussi bien en structure hospitalière qu'en ville (cabinet médical, pharmacie), permettra très certainement d'améliorer l'identification des patients non-observants, avec plus de précision, de rapidité, et sans geste invasif.

ANNEXES


Annexe 1 : Relevé des automesures de la pression artérielle



FONDATION DE RECHERCHE ARTÉRIELLE

RELEVÉ D'AUTOMESURE

les chiffres de la tension sont à inscrire sur le relevé papier ou sur l'application **suiViHTA** disponible gratuitement sur suiVihta.net




COMITÉ FRANÇAIS DE LUTTE CONTRE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Réaliser le relevé d'automesure :

- Assis, au repos, ne pas fumer, ne pas parler
- 1 session comporte **3 mesures de suite** séparée de **1 minute**
- 2 sessions par jour : le **matin** et le **soir**
- 3 jours consécutifs

Inscrire les chiffres



SYS	DIA
130	85

pour chaque mesure comme sur l'écran sans point ni virgule sans déborder de la case

	Jour 1 le / /		Jour 2 le / /		Jour 3 le / /	
	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
Matin						
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						
Soir						
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						

Moyenne du relevé	
SYS	DIA
Hypertension si supérieure à	
135	85
Tension satisfaisante si inférieure à	
130	80

Nom:	Prénom:
Aucun médicament: <input type="checkbox"/>	
Médicament antihypertenseur suivi :	

En savoir plus: suiVihta.net frhta.org
CFLHTA 2020

ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Respect du traitement prescrit : où en est votre patient ?

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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 de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Girerd X. et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées - Arch Mal Cœur Vaiss. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42

Comment évaluer le niveau d'observance de votre patient ?

Votre patient répond par oui ou par non à chacune de ces 6 questions.

- **Si votre patient répond non à toutes les questions,**
il est considéré comme un bon observant.
- **Si votre patient répond oui une ou deux fois,**
il est considéré comme non observant mineur.
- **Si votre patient répond oui trois fois ou plus,**
il est considéré comme non observant.

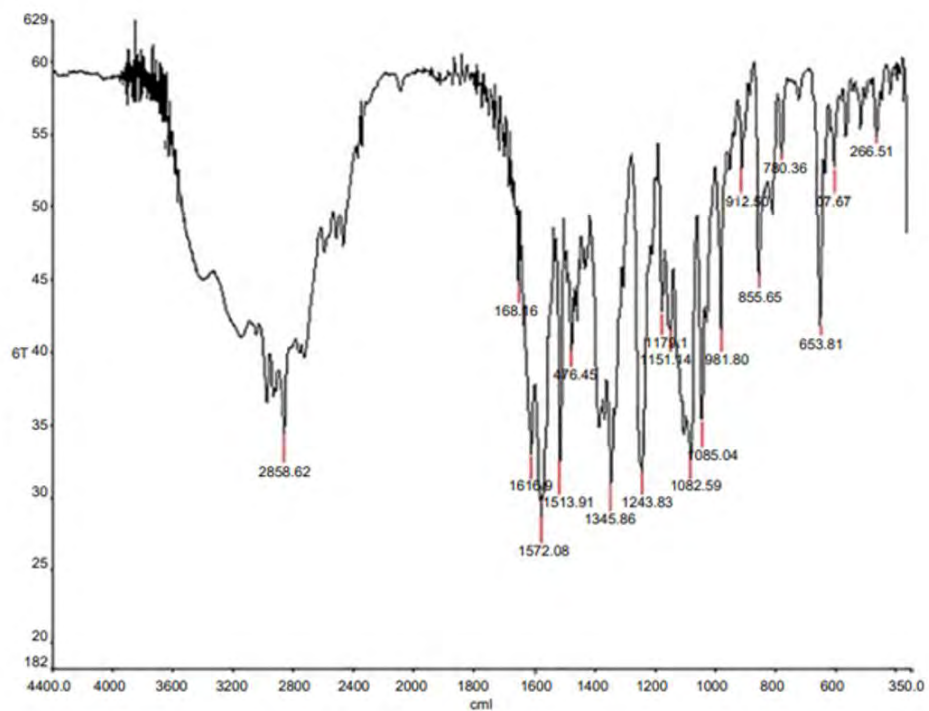
Ce questionnaire est également disponible sur www.ameli.fr
espace Professionnels de santé>Médecins, rubrique Exercer au
quotidien>Prescriptions>La prescription de médicaments.



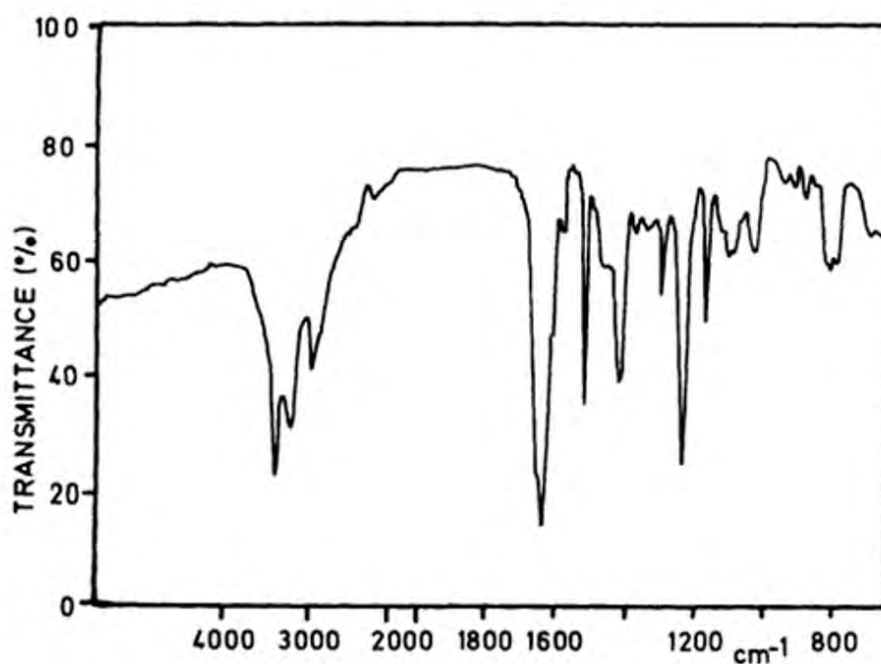
Annexe 3 : Calculateur de risque d'inobservance EVAL-OBS

Données démographiques			
> Sexe	<input type="checkbox"/> Homme		<input type="checkbox"/> Femme
> Age (ans)	<input type="checkbox"/> 55 à 64	<input type="checkbox"/> 65 à 80	<input type="checkbox"/> 80 et plus
Traitements			
> Nombre de comprimés par jour pour traiter l'HTA	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3+
> Diabète traité	<input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/> Oui
> Hypercholestérolémie traitée	<input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/> Oui
Antécédents			
> Affection articulaire ou osseuse (arthrose, rhumatisme, mal de dos) ?	<input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/> Oui
> Affection respiratoire (asthme, bronchite chronique, apnée du sommeil) ?	<input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/> Oui
> Anxiété, dépression nerveuse	<input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/> Oui
> Cancer	<input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/> Oui
> Problème de vue important (cataracte, glaucome, cécité) ?	<input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/> Oui
> Antécédent de maladies cardiovasculaires ?	<input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/> Oui
<input type="button" value="Valider"/>			

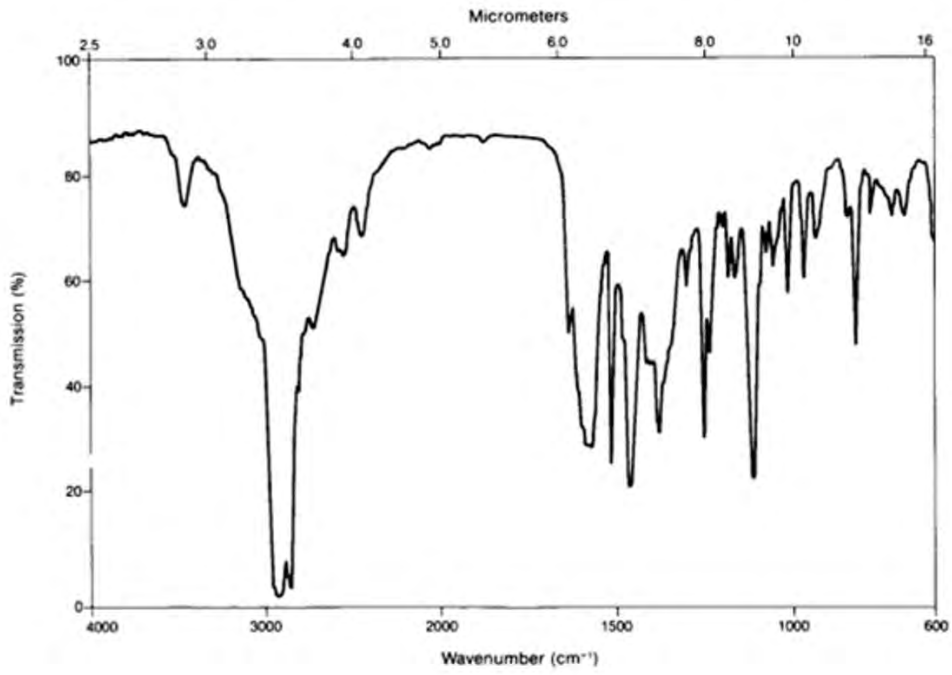
Annexe 4 : Spectres IR issus des données de la littérature



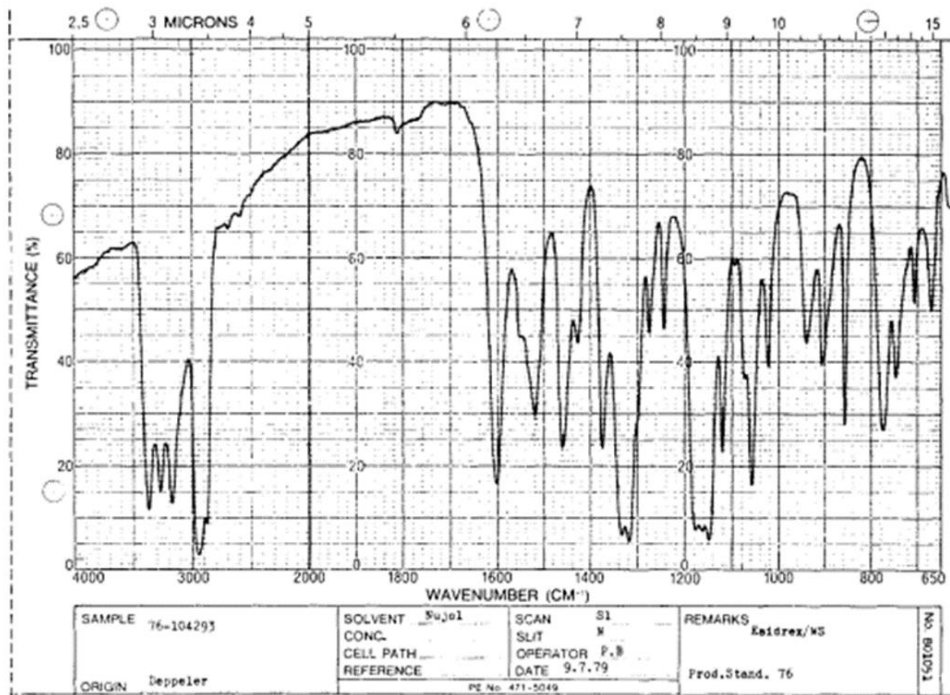
Spectre IR du Bisoprolol fumarate [44]



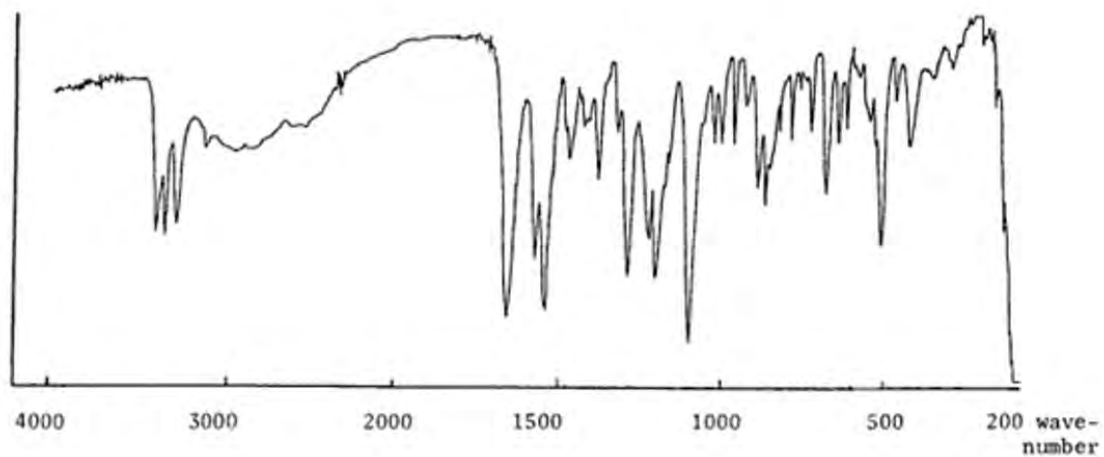
Spectre infrarouge de l'Atenolol [76]



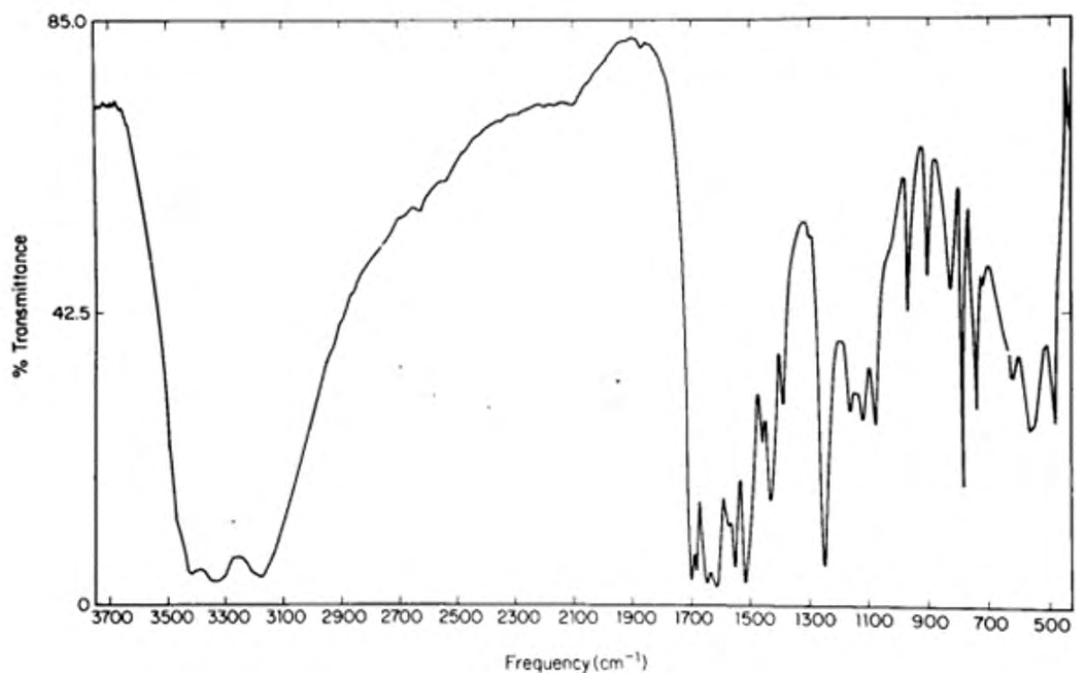
Spectre infrarouge du Metoprolol Tartrate [77]



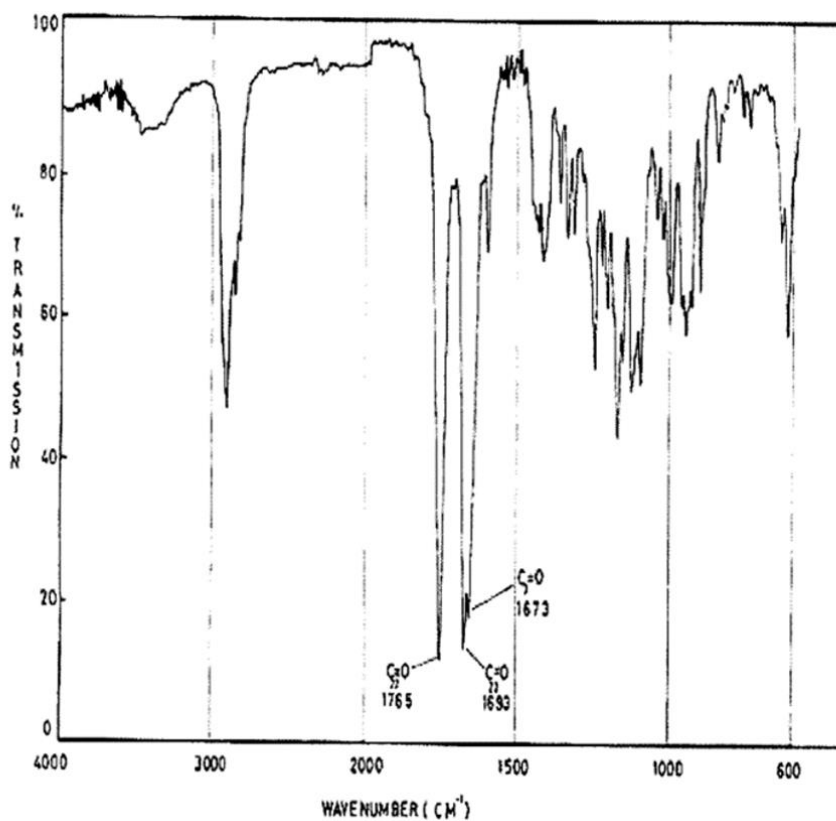
Spectre infrarouge de l'Hydrochlorothiazide [78]



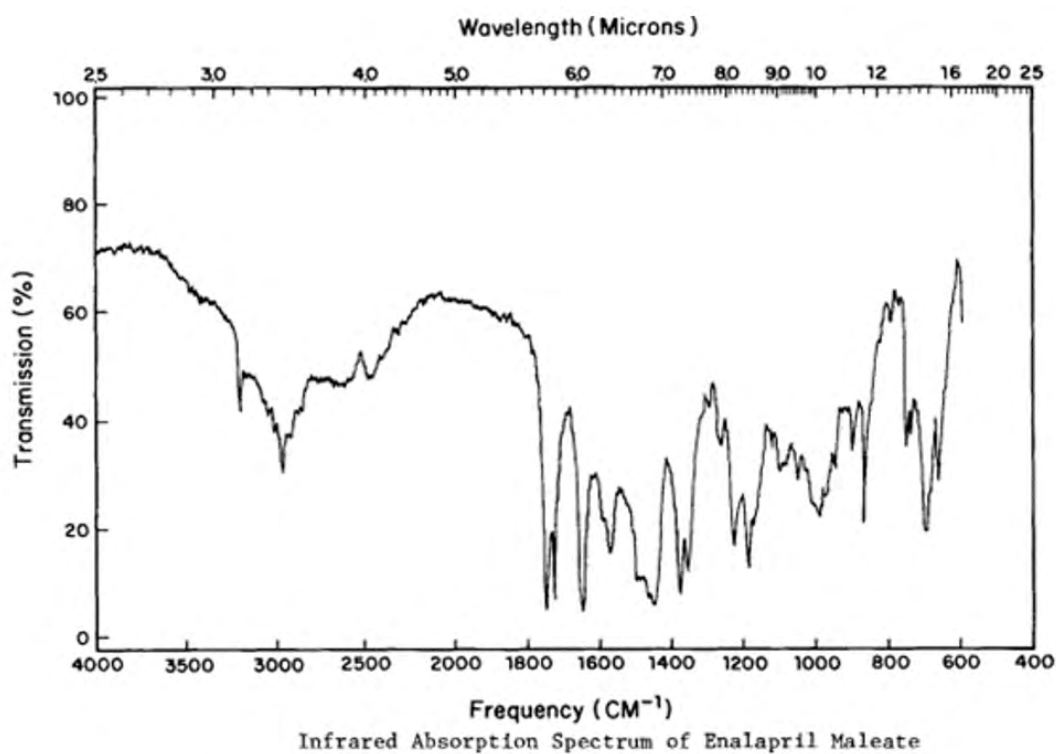
Spectre infrarouge du Furosemide [79]



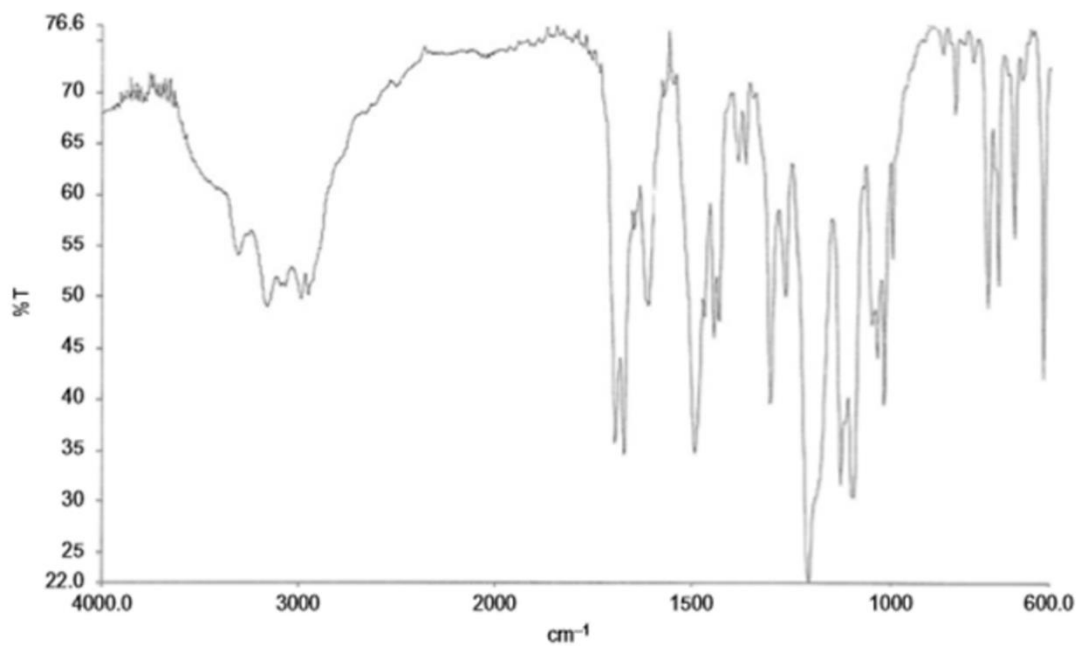
Spectre infrarouge de l'Amiloride Hydrochloride [80]



Spectre infrarouge du Spironolactone [81]

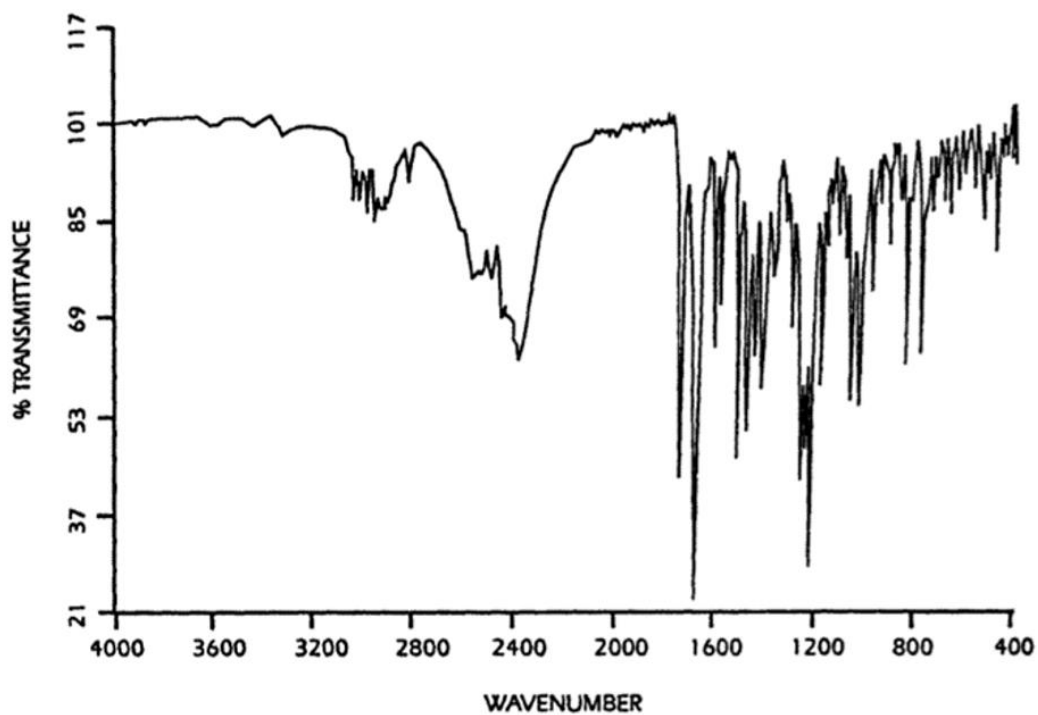


Spectre infrarouge de l'Enalapril maleate [82]

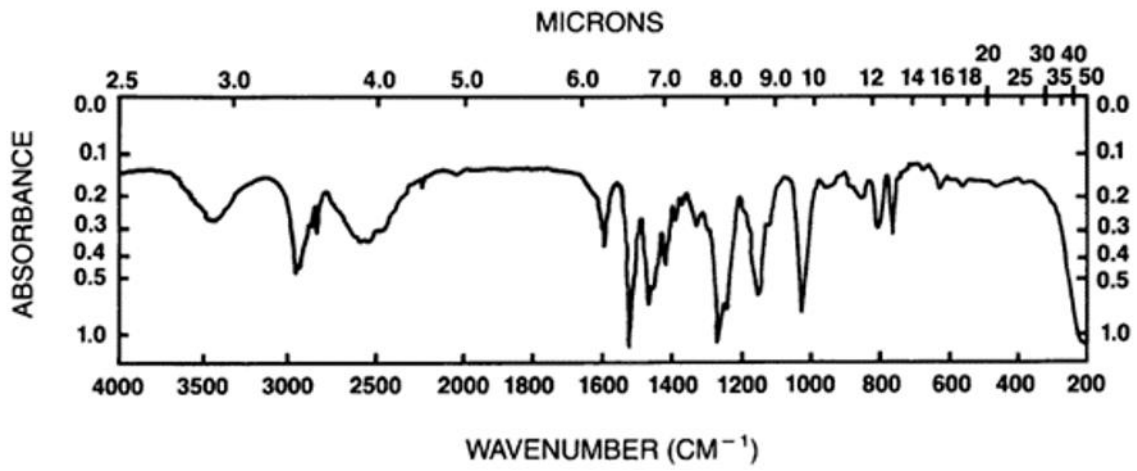


FT-IR spectrum of anhydrous amlodipine besylate.

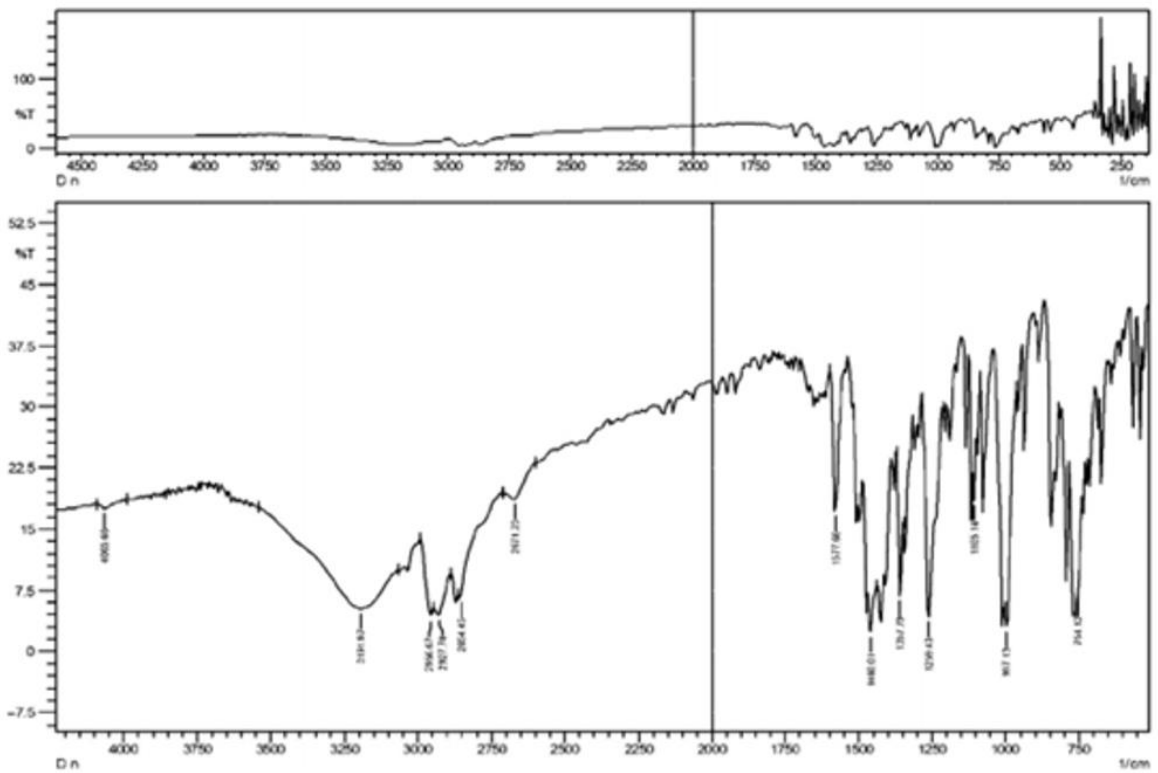
Spectre infrarouge de l'Amlodipine besylate[83]



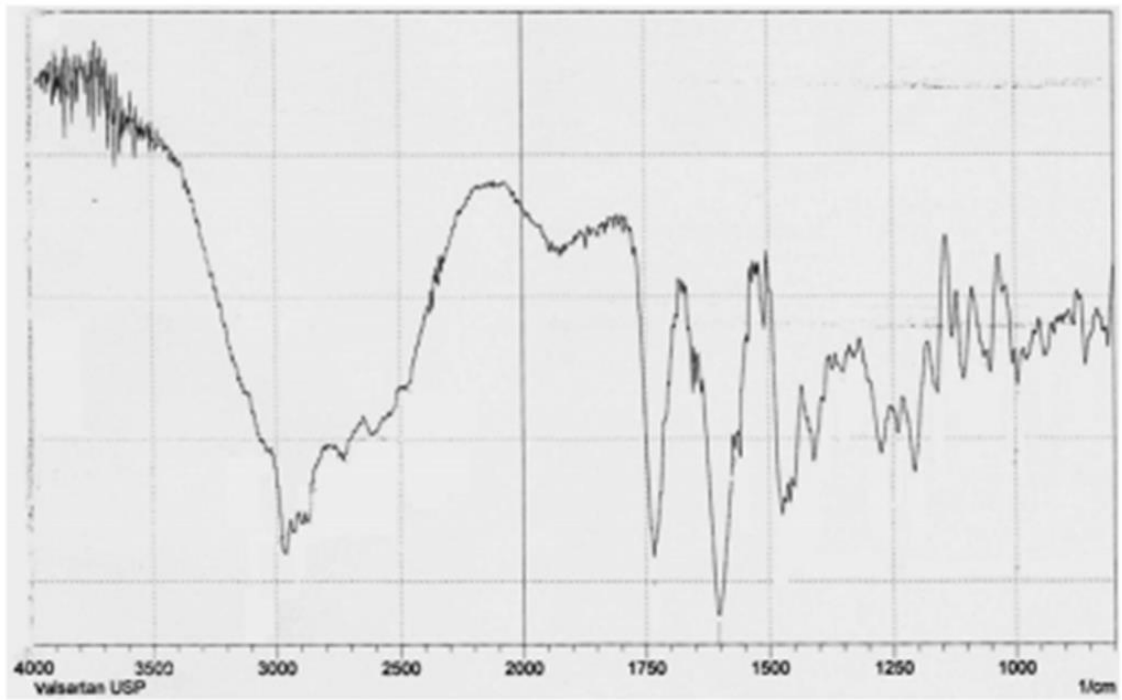
Spectre infrarouge du Diltiazem hydrochloride [84]



Spectre infrarouge du Verapamil hydrochloride [85]

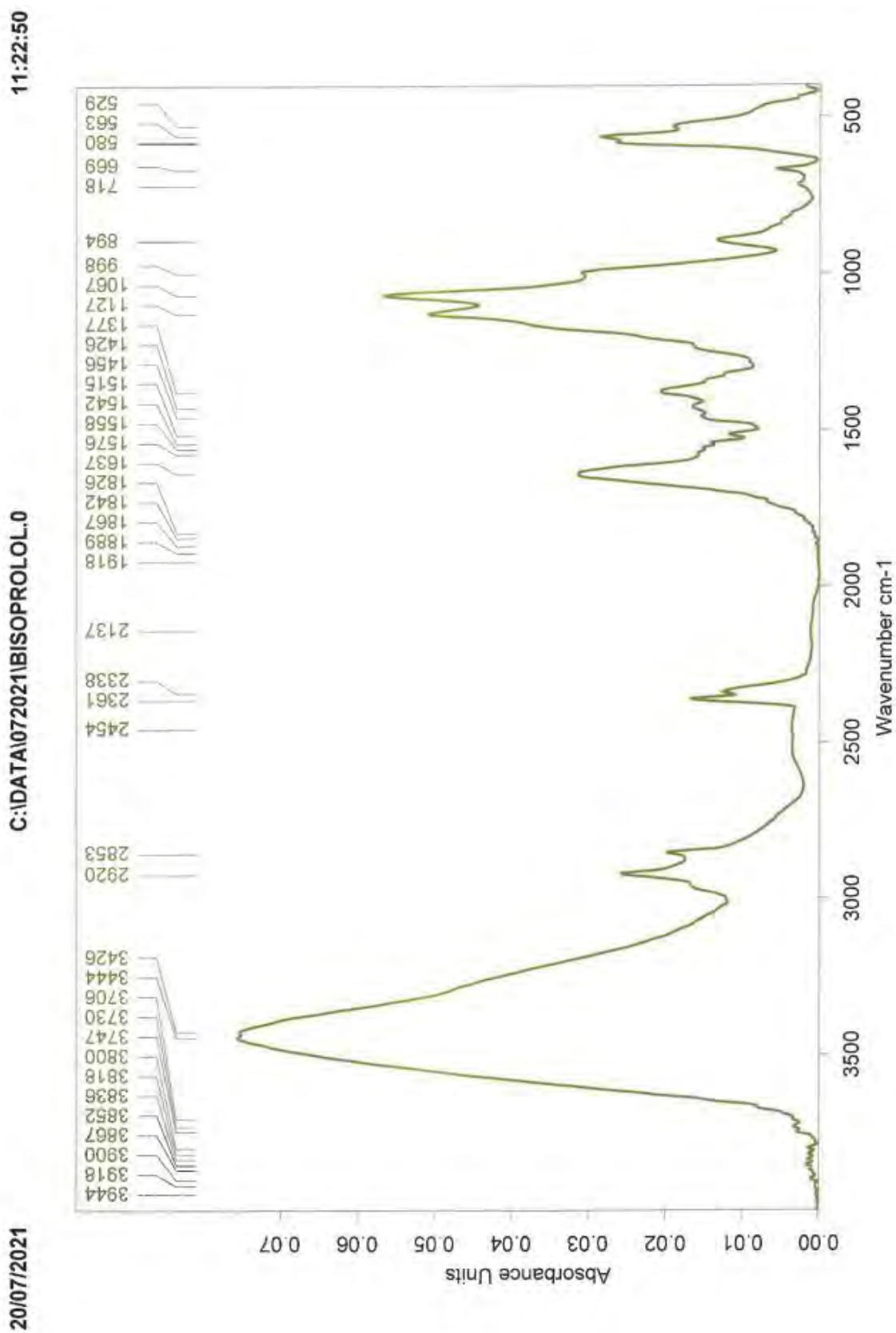


Spectre infrarouge du Losartan [86]



Spectre infrarouge du Valsartan [87]

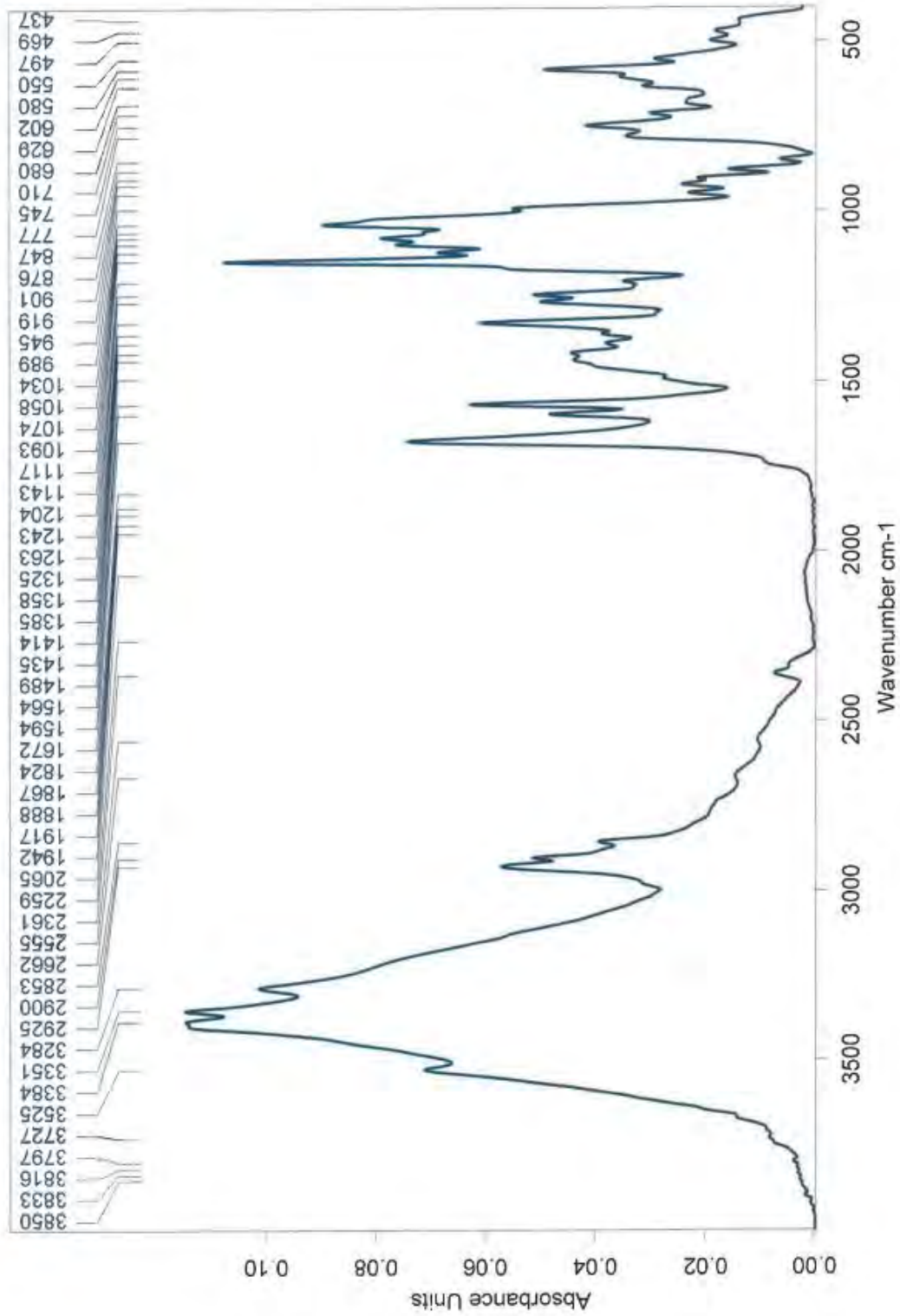
Annexe 5 : Spectres IR réalisés au sein laboratoire des EFP



11:26:46

C:\DATA\072021\FUROSEMIDE.1

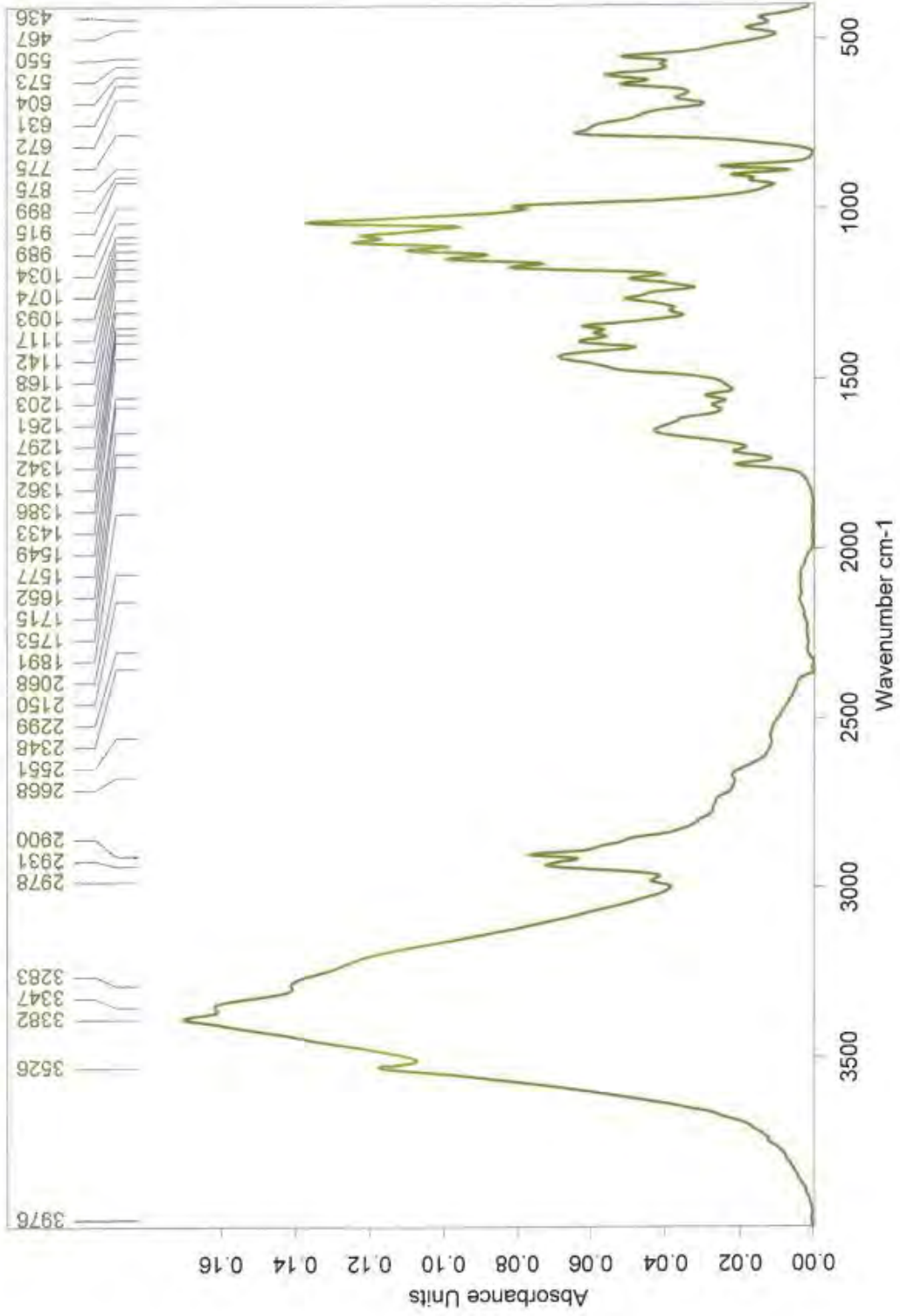
21/07/2021



10:37:13

C:\DATA\072021\CANDESARTAN.0

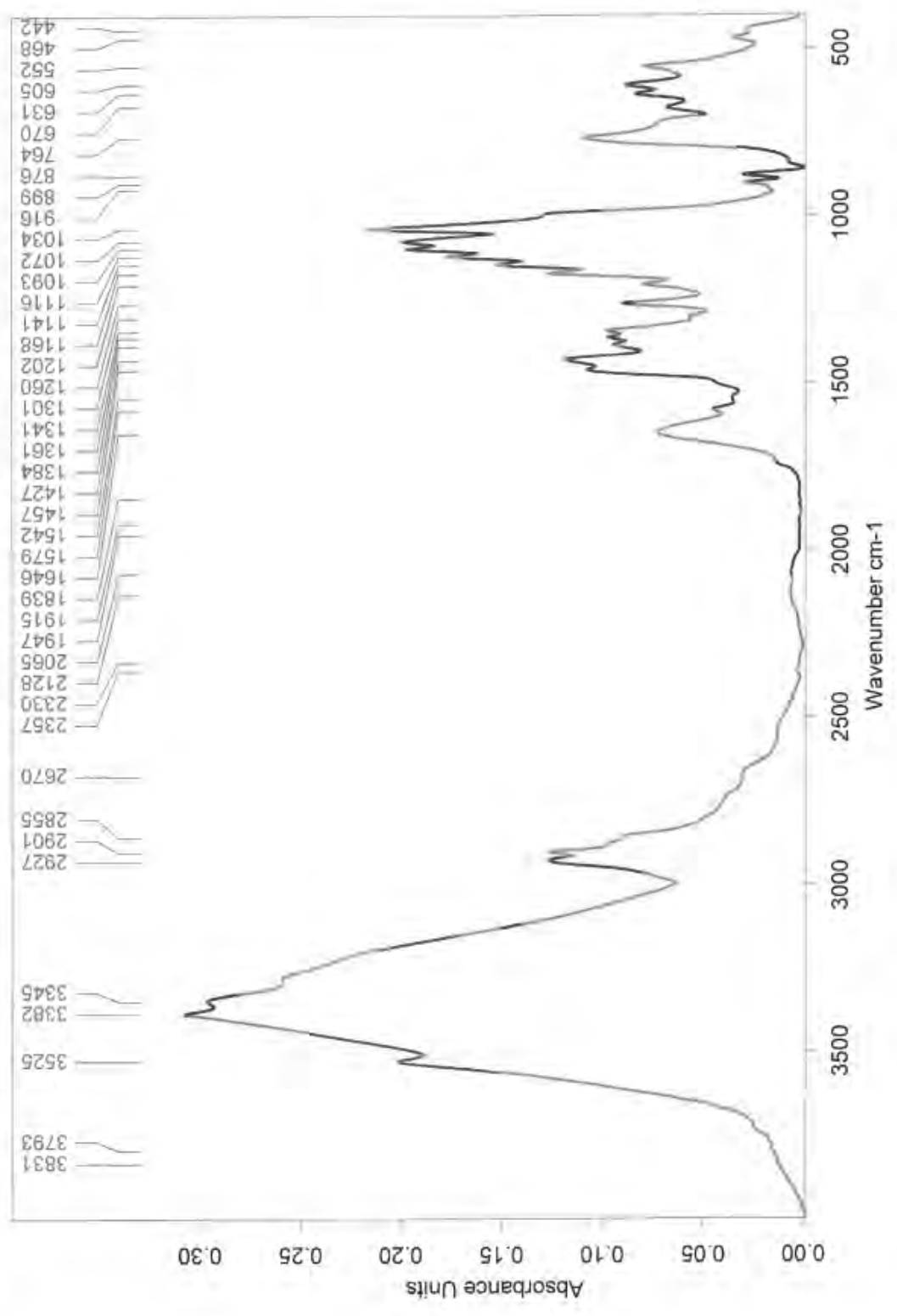
21/07/2021



10:51:28

C:\DATA\072021\LOSARTRAN.0

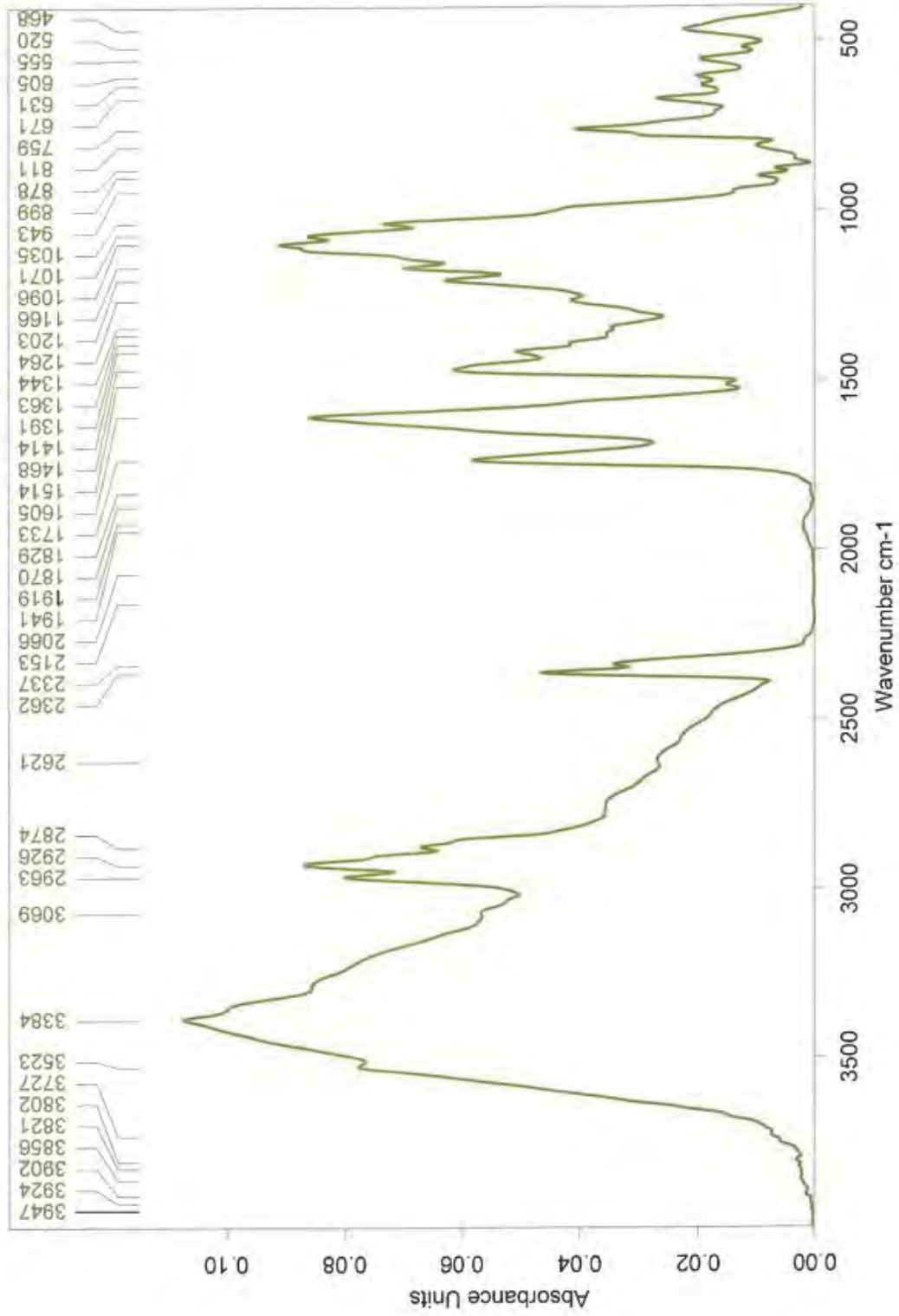
21/07/2021



21/07/2021

C:\DATA\072021\VALSARTAN.0

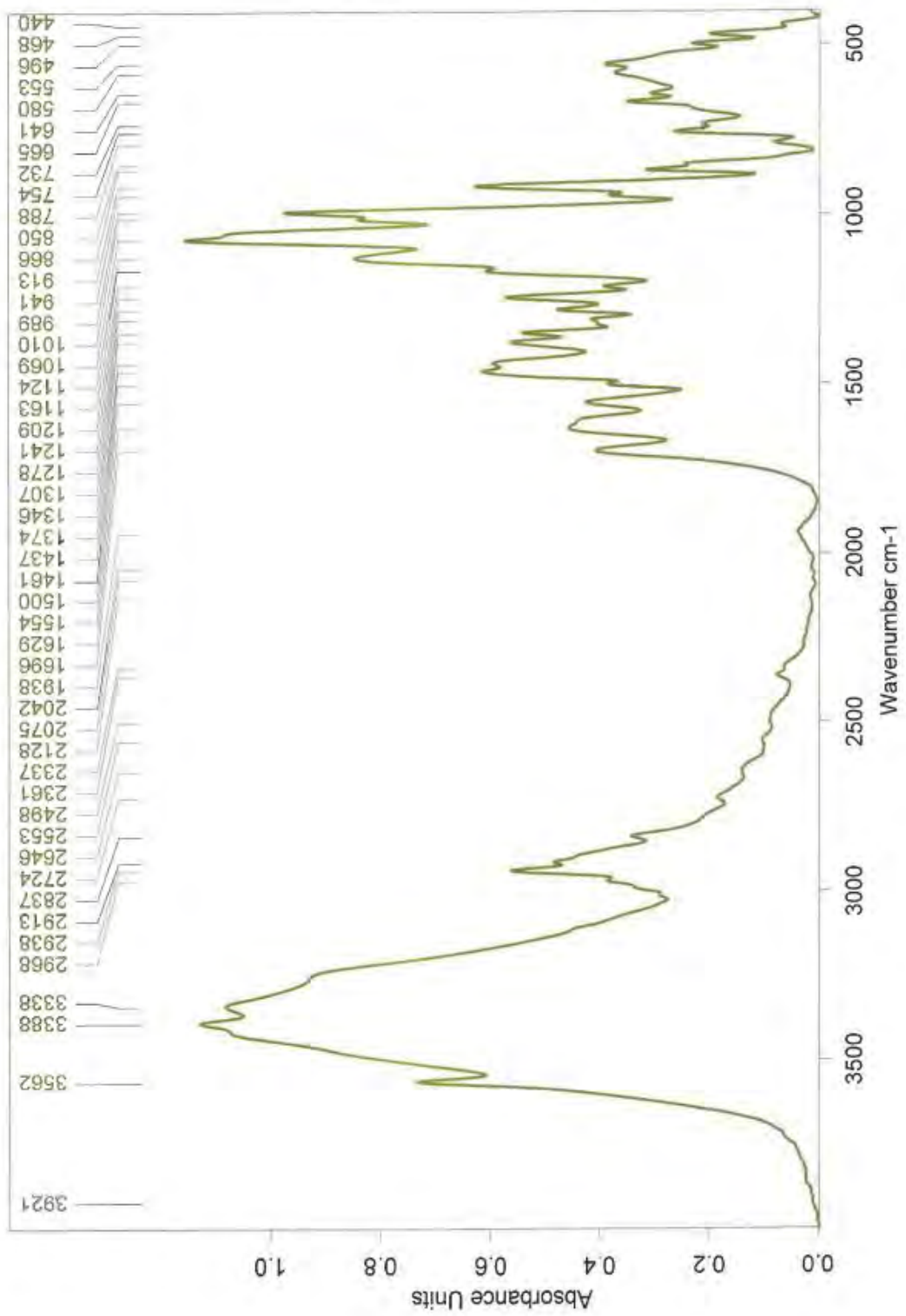
11:09:56



21/07/2021

C:\DATA\072021\URAPIDIL.0

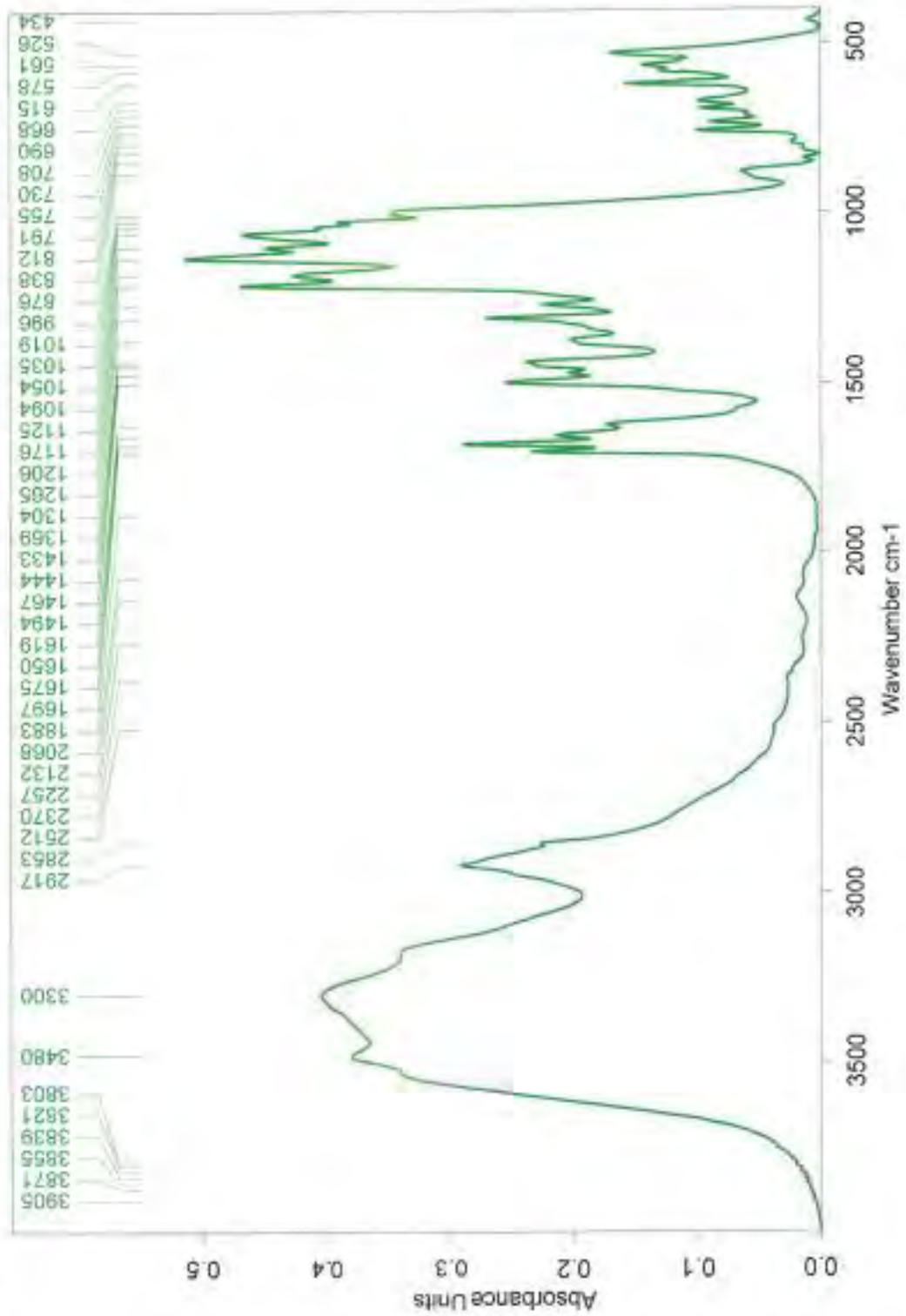
10:47:15



20/07/2021

C:\DATA\072021\AMLODIPINE.0

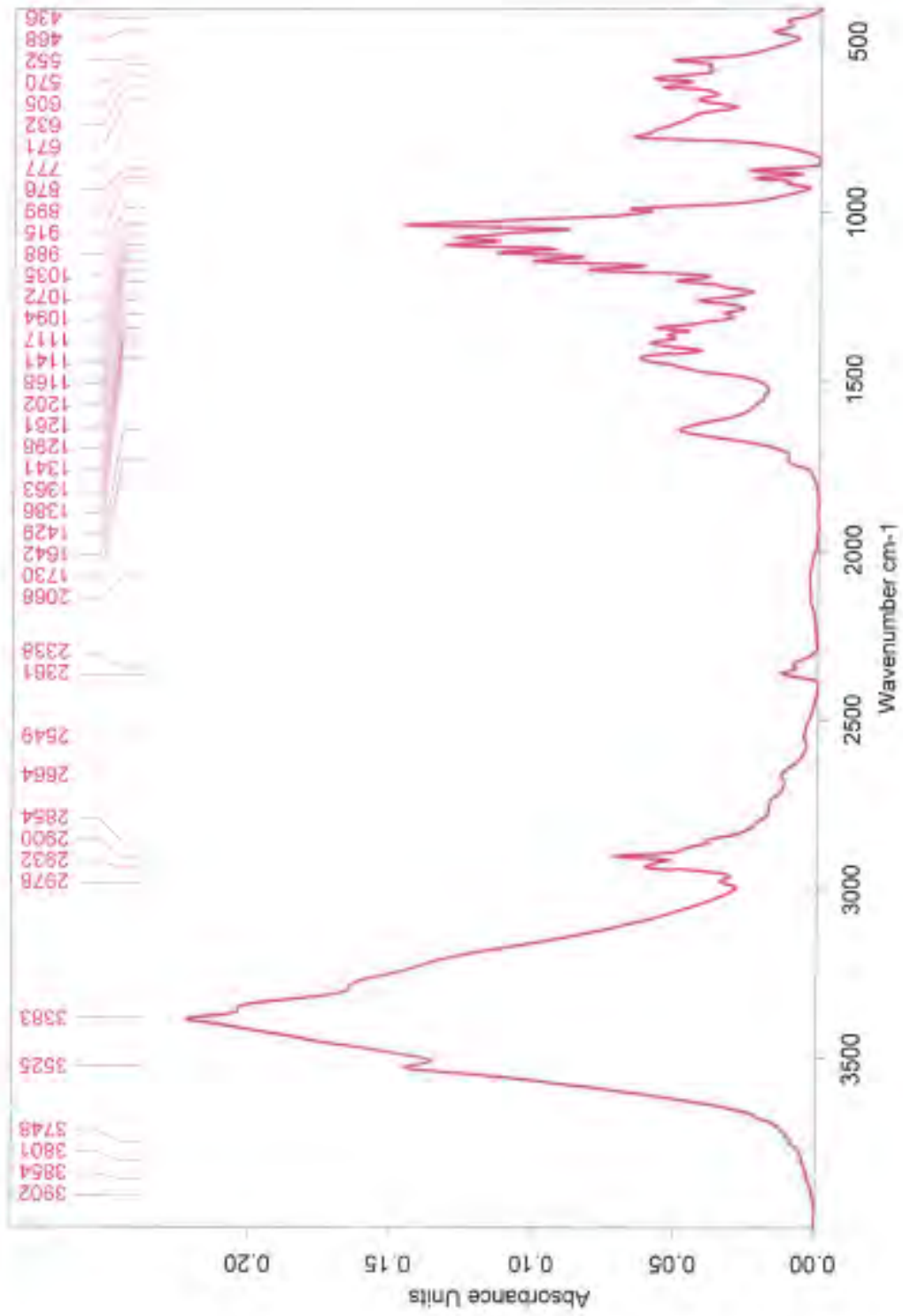
11:12:48



20/07/2021

C:\DATA\072021\PERINDOPRIL.0

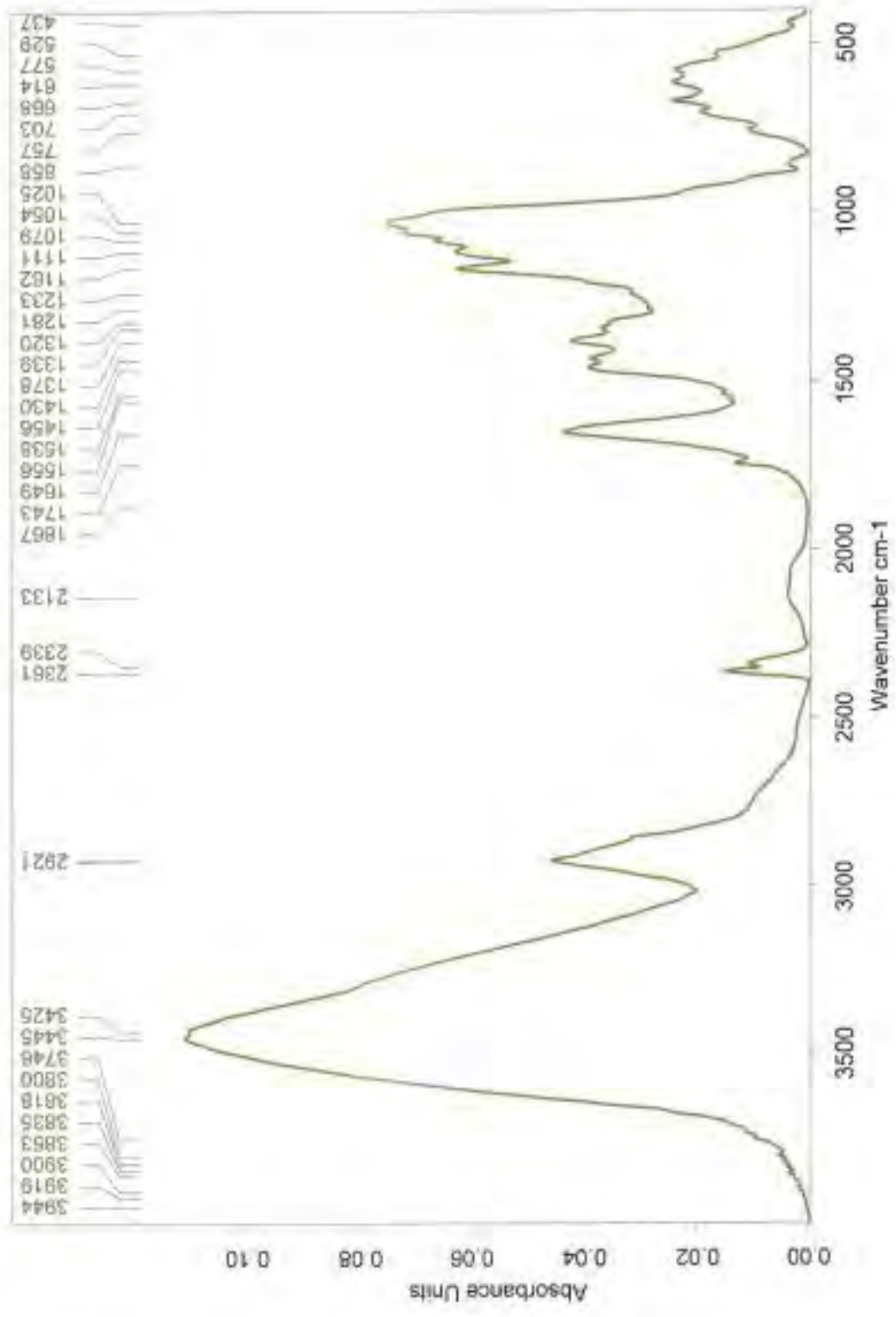
11:11:58



20/07/2021

C:\DATA\072021\RAMIPRIL.0

11:17:21



BIBLIOGRAPHIE

- [1] « Plus de 700 millions de personnes hypertendues ne sont pas traitées ». Consulté le: 30 novembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>
- [2] « Hypertension ». Consulté le: 7 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- [3] P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, P. Muntner, P. K. Whelton, et J. He, « Global burden of hypertension: analysis of worldwide data », *Lancet*, vol. 365, n° 9455, Art. n° 9455, janv. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
- [4] A.-L. Perrine, « L'hypertension Artérielle En France: Prévalence, Traitement Et Contrôle En 2015 Et Évolutions Depuis 2006 / Hypertension in France: Prevalence, Treatment and Management in 2015 and Temporal Trends Since 2006 ».
- [5] H. Godet-Thobie *et al.*, « Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007 », p. 6.
- [6] J. M. Krzesinski, « Epidémiologie de l'hypertension artérielle », *Revue médicale de Liège*, vol. 57, p. 142-147, 2002.
- [7] G. Martillotti, M. Boulvain, R. Landau, et A. Pechère-Bertschi, « La prééclampsie : un nouveau facteur de risque de maladies cardiovasculaire et rénale ? », *Revue Médicale Suisse*, 2009.
- [8] « Obésité et surpoids ». Consulté le: 7 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [9] H. J. Adrogué et N. E. Madias, « Sodium and Potassium in the Pathogenesis of Hypertension », *New England Journal of Medicine*, vol. 356, n° 19, Art. n° 19, mai 2007, doi: 10.1056/NEJMra064486.
- [10] M. G. Griswold *et al.*, « Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 », *The Lancet*, vol. 392, n° 10152, Art. n° 10152, sept. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2.
- [11] M.-Y. Liu, N. Li, W. A. Li, et H. Khan, « Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis », *Neurological Research*, vol. 39, n° 6, Art. n° 6, juin 2017, doi: 10.1080/01616412.2017.1317904.
- [12] C. Spitzweg et M. Reincke, « Schilddrüse und Blutdruck », *Internist*, vol. 51, n° 5, Art. n° 5, mai 2010, doi: 10.1007/s00108-009-2499-3.
- [13] « Médicaments : une cause sous-estimée d'hypertension artérielle », *Revue Médicale Suisse*. Consulté le: 28 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-441/medicaments-une-cause-sous-estimee-d-hypertension-arterielle>
- [14] F. Contegal *et al.*, « La relation entre hypertension artérielle et accidents vasculaires cérébraux : une équation modifiable - The relationship between blood hypertension and stroke. A modifiable equation », *MISE AU POINT*, 2005.

- [15] D. Hughes *et al.*, « Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis », *JAMA*, vol. 323, n° 19, Art. n° 19, mai 2020, doi: 10.1001/jama.2020.4249.
- [16] G. S. Stergiou *et al.*, « A Universal Standard for the Validation of Blood Pressure Measuring Devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement », *Hypertension*, vol. 71, n° 3, Art. n° 3, mars 2018, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10237.
- [17] B. Vaïsse, J.-J. Mourad, X. Girerd, O. Hanon, J.-M. Halimi, et B. Pannier, « Enquête FLAHS 2012 : la pratique de l'automesure tensionnelle en France et son évolution depuis 2010 », *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, vol. 62, n° 3, Art. n° 3, juin 2013, doi: 10.1016/j.ancard.2013.03.003.
- [18] G. Mancia *et al.*, « 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension », p. 98.
- [19] B. Neal *et al.*, « Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death », *New England Journal of Medicine*, vol. 385, n° 12, Art. n° 12, sept. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2105675.
- [20] « Réduire la consommation de sel ». Consulté le: 7 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>
- [21] C. D. Filippou *et al.*, « Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials », *Adv Nutr*, vol. 11, n° 5, Art. n° 5, avr. 2020, doi: 10.1093/advances/nmaa041.
- [22] K. Husain, R. A. Ansari, et L. Ferder, « Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention », *World J Cardiol*, vol. 6, n° 5, Art. n° 5, mai 2014, doi: 10.4330/wjc.v6.i5.245.
- [23] H. O. Dickinson *et al.*, « Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials », *J Hypertens*, vol. 24, n° 2, Art. n° 2, févr. 2006, doi: 10.1097/01.hjh.0000199800.72563.26.
- [24] T. Denolle *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 », *La Presse Médicale*, vol. 43, n° 12, Part 1, Art. n° 12, Part 1, déc. 2014, doi: 10.1016/j.lpm.2014.07.016.
- [25] « Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension - PubMed ». Consulté le: 27 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27296995/>
- [26] B. A. Briesacher, S. E. Andrade, H. Fouayzi, et K. A. Chan, « Comparison of Drug Adherence Rates Among Patients with Seven Different Medical Conditions », *Pharmacotherapy*, vol. 28, n° 4, Art. n° 4, avr. 2008, doi: 10.1592/phco.28.4.437.
- [27] L. Osterberg et T. Blaschke, « Adherence to Medication », *New England Journal of Medicine*, vol. 353, n° 5, Art. n° 5, août 2005, doi: 10.1056/NEJMra050100.
- [28] A. Saib, L. Sabbah, L. Perdrix, D. Blanchard, N. Danchin, et E. Puymirat, « Evaluation of the impact of the recent controversy over statins in France: The EVANS study », *Archives*

of *Cardiovascular Diseases*, vol. 106, n° 10, Art. n° 10, oct. 2013, doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.053.

- [29] S. F. Nielsen et B. G. Nordestgaard, « Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study », *European Heart Journal*, vol. 37, n° 11, Art. n° 11, mars 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehv641.
- [30] H. Durand *et al.*, « Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis », *Journal of Hypertension*, vol. 35, n° 12, Art. n° 12, déc. 2017, doi: 10.1097/HJH.0000000000001502.
- [31] O. Jung *et al.*, « Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis », *J Hypertens*, vol. 31, n° 4, Art. n° 4, avr. 2013, doi: 10.1097/HJH.0b013e32835e2286.
- [32] G. Corrao *et al.*, « Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk », *Journal of Hypertension*, vol. 29, n° 3, Art. n° 3, mars 2011, doi: 10.1097/HJH.0b013e328342ca97.
- [33] « Communiqué-de-presse-IATROSTAT-diffusion.pdf ». Consulté le: 28 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/06/Communique%CC%81-de-presse-IATROSTAT-diffusion.pdf>
- [34] « Evaluation de l'efficacité : les antihypertenseurs sont-ils équivalents au regard de leur efficacité et de leur coût ? », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 21 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1561262/fr/evaluation-de-l-efficacite-les-antihypertenseurs-sont-ils-equivalents-au-regard-de-leur-efficacite-et-de-leur-cout
- [35] F. S. Mennini *et al.*, « Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries », *Eur J Health Econ*, vol. 16, n° 1, Art. n° 1, janv. 2015, doi: 10.1007/s10198-013-0554-4.
- [36] D. E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood, et H. J. Ward, « Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting », *J Clin Hypertens (Greenwich)*, vol. 10, n° 5, p. 348-354, mai 2008, doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
- [37] X. Girerd, O. Hanon, K. Anagnostopoulos, C. Ciupek, J. J. Mourad, et S. Consoli, « [Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic] », *Presse Med*, vol. 30, n° 21, p. 1044-1048, juin 2001.
- [38] M. Burnier et B. M. Egan, « Adherence in Hypertension », *Circulation Research*, vol. 124, n° 7, Art. n° 7, mars 2019, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313220.
- [39] B. Bouhanick, P. Fonquernie, I. Bedue, A. Schavgoulidze, et P. Gandia, « Pourquoi, comment et où dose-t-on les antihypertenseurs en 2019 ? », *Therapies*, vol. 74, n° 6, Art. n° 6, déc. 2019, doi: 10.1016/j.therap.2019.05.002.
- [40] M. Azizi, J. Ménard, S. Peyrard, M. Lièvre, M. Marre, et G. Chatellier, « Assessment of Patients' and Physicians' Compliance to an ACE Inhibitor Treatment Based on Urinary N-Acetyl Ser-Asp-Lys-Pro Determination in the Noninsulin-Dependent Diabetes, Hypertension, Microalbuminuria, Proteinuria, Cardiovascular Events, and Ramipril

- (DIABHYCAR) Study », *Diabetes Care*, vol. 29, n° 6, Art. n° 6, juin 2006, doi: 10.2337/dc06-0255.
- [41] F. J, V. N, R. P, K. Y, S. G, et O. L, « Effectiveness of Digital Medicines to Improve Clinical Outcomes in Patients with Uncontrolled Hypertension and Type 2 Diabetes: Prospective, Open-Label, Cluster-Randomized Pilot Clinical Trial », *Journal of medical Internet research*, vol. 19, n° 7, nov. 2017, doi: 10.2196/jmir.7833.
- [42] « In search of the gold standard for compliance measurement - PubMed ». Consulté le: 28 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/443963/>
- [43] G. P, P. P, H. R, B. H, W. B, et T. M, « How to Screen for Non-Adherence to Antihypertensive Therapy », *Current hypertension reports*, vol. 18, n° 12, déc. 2016, doi: 10.1007/s11906-016-0697-7.
- [44] A. H. Bakheit, R. Ali, A. D. Alshahrani, et A. S. El-Azab, « Bisoprolol: A comprehensive profile », *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, vol. 46, p. 51-89, 2021, doi: 10.1016/bs.podrm.2020.07.006.
- [45] W. Kirch et K. G. Görg, « Clinical pharmacokinetics of atenolol--a review », *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, vol. 7, n° 2, Art. n° 2, 1982, doi: 10.1007/BF03188723.
- [46] C. L. Gray et U. A. Ndefo, « Nebivolol: a new antihypertensive agent », *Am J Health Syst Pharm*, vol. 65, n° 12, Art. n° 12, juin 2008, doi: 10.2146/ajhp070459.
- [47] C. G. Regårdh, K. O. Borg, R. Johansson, G. Johnsson, et L. Palmer, « Pharmacokinetic studies on the selective β 1-receptor antagonist metoprolol in man », *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, vol. 2, n° 4, Art. n° 4, août 1974, doi: 10.1007/BF01061407.
- [48] C. N. Brocker *et al.*, « Metabolomic profiling of metoprolol hypertension treatment reveals altered gut microbiota-derived urinary metabolites », *Hum Genomics*, vol. 14, p. 10, mars 2020, doi: 10.1186/s40246-020-00260-w.
- [49] D. B. Campbell, J. C. Chignon, et J. P. Devissaguet, « Biodisposition of tertatolol in man: a review », *Am J Nephrol*, vol. 6 Suppl 2, p. 61-68, 1986, doi: 10.1159/000167336.
- [50] A. P. Beresford, D. McGibney, M. J. Humphrey, P. V. Macrae, et D. A. Stopher, « Metabolism and kinetics of amlodipine in man », *Xenobiotica*, vol. 18, n° 2, Art. n° 2, janv. 1988, doi: 10.3109/00498258809041660.
- [51] R. Testa, A. Leonardi, A. Tajana, E. Riscassi, R. Magliocca, et A. Sartani, « Lercanidipine (Rec 15/2375): A Novel 1,4-Dihydropyridine Calcium Antagonist for Hypertension », *Cardiovascular Drug Reviews*, vol. 15, n° 3, Art. n° 3, 1997, doi: 10.1111/j.1527-3466.1997.tb00331.x.
- [52] W. R. Rush, O. Alexander, D. J. Hall, L. Cairncross, R. J. Dow, et D. J. G. Graham, « The metabolism of nifedipine hydrochloride in healthy male volunteers », *Xenobiotica*, vol. 16, n° 4, Art. n° 4, janv. 1986, doi: 10.3109/00498258609043537.
- [53] H. Echizen et M. Eichelbaum, « Clinical Pharmacokinetics of Verapamil, Nifedipine and Diltiazem », *Clin-Pharmacokinet*, vol. 11, n° 6, Art. n° 6, déc. 1986, doi: 10.2165/00003088-198611060-00002.
- [54] C. H. Kleinbloesem, J. Van Harten, P. Van Brummelen, et D. D. Breimer, « Liquid chromatographic determination of nifedipine in plasma and of its main metabolite in

- urine », *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, vol. 308, p. 209-216, juin 1984, doi: 10.1016/0378-4347(84)80210-8.
- [55] A. Fitton et P. Benfield, « Isradipine », *Drugs*, vol. 40, n° 1, Art. n° 1, juill. 1990, doi: 10.2165/00003495-199040010-00004.
- [56] « Isradipine: Package Insert », Drugs.com. Consulté le: 15 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/pro/isradipine.html>
- [57] P. Hermann et P. L. Morselli, « Pharmacokinetics of diltiazem and other calcium entry blockers », *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, vol. 57 Suppl 2, p. 10-20, 1985, doi: 10.1111/j.1600-0773.1985.tb03570.x.
- [58] V. K. Piotrovskii, D. O. Rumiantsev, S. A. Nikolenko, O. S. Riabokon, et V. I. Metelitsa, « Disposition kinetics and urinary excretion of verapamil and some of its primary metabolites after oral administration in patients with angina pectoris », *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, vol. 24, n° 1, Art. n° 1, janv. 1986.
- [59] B. Beermann, M. Groschinsky-Grind, et A. Rosén, « Absorption, metabolism, and excretion of hydrochlorothiazide », *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 19, n° 5part1, Art. n° 5part1, 1976, doi: 10.1002/cpt1976195part1531.
- [60] A. Karim, J. Zagarella, J. Hribar, et M. Dooley, « Spironolactone. I. Disposition and metabolism », *Clin Pharmacol Ther*, vol. 19, n° 2, Art. n° 2, févr. 1976, doi: 10.1002/cpt1976192158.
- [61] W. Sadée, M. Dagcioglu, et R. Schröder, « Pharmacokinetics of Spironolactone, Canrenone and Canrenoate-K in Humans », *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 185, n° 3, Art. n° 3, juin 1973.
- [62] L. L. Boles Ponto et R. D. Schoenwald, « Furosemide (Frusemide) A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Review (Part I) », *Clin Pharmacokinet*, vol. 18, n° 5, Art. n° 5, mai 1990, doi: 10.2165/00003088-199018050-00004.
- [63] D. G. Vidt, « Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Adverse Effects, and Therapeutic Uses of Amiloride Hydrochloride, A New Potassium-Sparing Diuretic », *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, vol. 1, n° 3, Art. n° 3, 1981, doi: 10.1002/j.1875-9114.1981.tb02539.x.
- [64] S. Meisel, A. Shamiss, et T. Rosenthal, « Clinical Pharmacokinetics of Ramipril », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 26, n° 1, Art. n° 1, janv. 1994, doi: 10.2165/00003088-199426010-00002.
- [65] R. J. Macfadyen, K. R. Lees, et J. L. Reid, « Perindopril: A Review of its Pharmacokinetics and Clinical Pharmacology », *Drugs*, vol. 39, n° Supplement 1, Art. n° Supplement 1, 1990, doi: 10.2165/00003495-199000391-00009.
- [66] V. Vertes et R. Haynie, « Comparative pharmacokinetics of captopril, enalapril, and quinapril », *The American Journal of Cardiology*, vol. 69, n° 10, Art. n° 10, avr. 1992, doi: 10.1016/0002-9149(92)90276-5.
- [67] J. C. Gillis et A. Markham, « Irbesartan », *Drugs*, vol. 54, n° 6, Art. n° 6, déc. 1997, doi: 10.2165/00003495-199754060-00007.

- [68] D. A. Sica, T. W. B. Gehr, et S. Ghosh, « Clinical Pharmacokinetics of Losartan », *Clin Pharmacokinet*, vol. 44, n° 8, Art. n° 8, août 2005, doi: 10.2165/00003088-200544080-00003.
- [69] T. Tamaki *et al.*, « EXP3174: The Major Active Metabolite of Losartan », *Cardiovascular Drug Reviews*, vol. 15, n° 2, Art. n° 2, 1997, doi: 10.1111/j.1527-3466.1997.tb00327.x.
- [70] F. Waldmeier *et al.*, « Pharmacokinetics, disposition and biotransformation of [14C]-radiolabelled valsartan in healthy male volunteers after a single oral dose », *Xenobiotica*, vol. 27, n° 1, Art. n° 1, janv. 1997, doi: 10.1080/004982597240767.
- [71] M. Pfister, F. Schaedeli, F. J. Frey, et D. E. Uehlinger, « Pharmacokinetics and haemodynamics of candesartan cilexetil in hypertensive patients on regular haemodialysis », *Br J Clin Pharmacol*, vol. 47, n° 6, Art. n° 6, juin 1999, doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00939.x.
- [72] C. H. Gleiter et K. E. Mörike, « Clinical Pharmacokinetics of Candesartan », *Clin Pharmacokinet*, vol. 41, n° 1, p. 7-17, janv. 2002, doi: 10.2165/00003088-200241010-00002.
- [73] H. D. Langtry, G. J. Mammen, et E. M. Sorokin, « Urapidil », *Drugs*, vol. 38, n° 6, Art. n° 6, déc. 1989, doi: 10.2165/00003495-198938060-00005.
- [74] M. M. He *et al.*, « Metabolism and disposition of the antihypertensive agent moxonidine in humans », *Drug Metab Dispos*, vol. 31, n° 3, Art. n° 3, mars 2003, doi: 10.1124/dmd.31.3.334.
- [75] D. Trenk, E. Jähnchen, V. Plänitz, et F. Wagner, « Pharmacokinetics of Moxonidine After Single and Repeated Daily Doses in Healthy Volunteers », *The Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 27, n° 12, Art. n° 12, 1987, doi: 10.1002/j.1552-4604.1987.tb05602.x.
- [76] V. Čaplar *et al.*, « Atenolol », in *Analytical Profiles of Drug Substances*, vol. 13, K. Florey, Éd., Academic Press, 1984, p. 1-25. doi: 10.1016/S0099-5428(08)60187-2.
- [77] J. R. Luch, « Metoprolol Tartrate », in *Analytical Profiles of Drug Substances*, vol. 12, K. Florey, Éd., Academic Press, 1983, p. 325-356. doi: 10.1016/S0099-5428(08)60170-7.
- [78] H. P. Deppeler, « Hydrochlorothiazide », in *Analytical Profiles of Drug Substances*, vol. 10, K. Florey, R. Bishara, G. A. Brewer, J. E. Fairbrother, L. T. Grady, H.-G. Leemann, J. A. Mollica, et B. C. Rudy, Éd., Academic Press, 1981, p. 405-441. doi: 10.1016/S0099-5428(08)60646-2.
- [79] A. M. Al-Obaid, F. J. Al-Shammary, K. A. M. Al-Rashood, et M. S. Mian, « Analytical Profile of Furosemide », in *Analytical Profiles of Drug Substances*, vol. 18, K. Florey, A. A. Al-Badr, G. A. Forcier, H. G. Brittain, et L. T. Grady, Éd., Academic Press, 1990, p. 153-193. doi: 10.1016/S0099-5428(08)60672-3.
- [80] D. J. Mazzo, « Amiloride Hydrochloride », in *Analytical Profiles of Drug Substances*, vol. 15, K. Florey, Éd., Academic Press, 1986, p. 1-34. doi: 10.1016/S0099-5428(08)60411-6.
- [81] B. M. H. Al-Hadiya, F. Belal, Y. A. Asiri, et O. A. Gubara, « Spironolactone », in *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*, vol. 29, H. G. Brittain, Éd., Academic Press, 2002, p. 261-320. doi: 10.1016/S1075-6280(02)29009-6.

- [82] D. P. Ip et G. S. Brenner, « Enalapril Maleate », in *Analytical Profiles of Drug Substances*, vol. 16, K. Florey, Éd., Academic Press, 1987, p. 207-243. doi: 10.1016/S0099-5428(08)60557-2.
- [83] G. Ananchenko, J. Novakovic, et J. Lewis, « Chapter 2 - Amlodipine Besylate », in *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, vol. 37, H. G. Brittain, Éd., Academic Press, 2012, p. 31-77. doi: 10.1016/B978-0-12-397220-0.00002-7.
- [84] D. J. Mazzo, C. L. Obetz, et J. Shuster, « Diltiazem Hydrochloride », in *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*, vol. 23, H. G. Brittain, Éd., Academic Press, 1994, p. 53-98. doi: 10.1016/S0099-5428(08)60600-0.
- [85] Z. L. Chang, « Verapamil », in *Analytical Profiles of Drug Substances*, vol. 17, K. Florey, Éd., Academic Press, 1988, p. 643-674. doi: 10.1016/S0099-5428(08)60228-2.
- [86] A.-R. A. Al-Majed, E. Assiri, N. Y. Khalil, et H. A. Abdel-Aziz, « Chapter Three - Losartan: Comprehensive Profile », in *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, vol. 40, H. G. Brittain, Éd., Academic Press, 2015, p. 159-194. doi: 10.1016/bs.podrm.2015.02.003.
- [87] F. Ardiana, Suciati, et G. Indrayanto, « Chapter Seven - Valsartan », in *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, vol. 40, H. G. Brittain, Éd., Academic Press, 2015, p. 431-493. doi: 10.1016/bs.podrm.2015.01.004.

OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE DES HYPERTENDUS : EXPERIENCE EN OFFICINE ET ETUDE DE FAISABILITE D'UN DISPOSITIF DE DETECTION D'ANTIHYPERTENSEURS DANS LES URINES

RESUME : L'hypertension artérielle est la maladie chronique la plus fréquente dans le monde. En raison de la gravité de ses complications, elle se hisse en 1^{ere} place dans le classement des facteurs de risque de mortalité. De nombreux traitements sont actuellement mis sur le marché pour permettre de maîtriser la maladie. Cependant, on estime que près de la moitié des hypertendus traités ne présentent toujours pas des valeurs de pression artérielle dans les normes. Une mauvaise observance aux traitements est dans de nombreux cas responsable de ce non-contrôle tensionnel. Ainsi, l'identification de ces patients non-observants, rendue possible par l'utilisation de plusieurs méthodes de détections validées, est indispensable à la réduction des incidents cardiovasculaires, et des coûts attribuables aux conséquences de l'hypertension artérielle. Les outils de détection aujourd'hui disponibles présentent tous des limites, soit en termes de faisabilité ou de fiabilité. La détection de médicaments dans les urines, reflet direct de la prise du traitement, est une robuste stratégie qui mériterait d'être développée. Une étude de faisabilité est actuellement en cours, pour évaluer la mise au point d'un dispositif de détection par spectrométrie infrarouge d'antihypertenseurs dans les urines.

MEDICATION ADHERENCE IN HYPERTENSIVE PATIENTS: EXPERIENCE IN PHARMACY AND FEASIBILITY STUDY OF A DEVICE FOR ANTIHYPERTENSIVE DETECTION OF URINE

ABSTRACT: Hypertension is the most common disease worldwide. Due to the severity of its complications, it rises at the top ranking among the risk factors for mortality. Numerous treatments are currently placed on the market in order to control the disease. However, we consider that almost half of the treated hypertensive patients still do not show blood pressure values within the standards. Non-adherence with treatments is in many cases responsible for this lack of blood pressure control. Thus, identification of non-compliant patients, enabled by use of several validated detection methods, is essential to the decrease of cardiovascular incidents, and costs caused by arterial hypertension consequences. Nowadays all available detection tools have limitations, whether in terms of feasibility or viability. The detection of medication in urine, direct reflect of the taken treatment, is a solid strategy that worth being expanded. A feasibility study is currently underway to assess the implementation of a detection system using infrared spectrometry of antihypertensive in urine.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Hypertension artérielle, observance, antihypertenseurs, détection, pharmacocinétique

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier - Toulouse III Faculté des Sciences Pharmaceutiques 35, chemin des Maraîchers
31400 TOULOUSE

Directeur de thèse : TACK Ivan