

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

ANNEE : 2024

THESE 2024/TOU3/2012

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

GUAL Camille

**LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PAR TRITHERAPIE
COMBINEE : ENJEUX ET INTERETS – UNE APPROCHE COMPARATIVE DE LA
SITUATION EN FRANCE ET A MADAGASCAR.**

Le 22 Mars 2024

Directeur de thèse : LAMY Pauline

JURY

Président : SALLERIN, Brigitte
1er assesseur : LAMY, Pauline
2ème assesseur : MAS, Stéphane
3ème assesseur : JARRAUD, Coralie

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 DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT 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

RESUME

Auteur : GUAL Camille

Titre de la thèse : La prise en charge de l'hypertension artérielle par trithérapie combinée, enjeux et intérêts : une approche comparative de la situation en France et à Madagascar.

Discipline administrative : Pharmacie

Directeur de thèse : LAMY Pauline

Intitulé et adresse de l'UFR : Université Paul Sabatier Toulouse 3 – UFR santé
Département des Sciences Pharmaceutiques – 35, chemin des Maraîchers 31062
Toulouse Cedex

Résumé en Français

L'hypertension artérielle touche 1,28 milliard de personnes à travers le monde. Cette pathologie reste insuffisamment diagnostiquée, traitée et contrôlée. Les options thérapeutiques sont pourtant nombreuses. Parmi elles, la trithérapie combinée. Cette association de trois molécules en un seul comprimé présente des enjeux et des intérêts nombreux et variés. L'amélioration des chiffres tensionnels, de l'adhérence, l'impact positif sur les comorbidités et l'intérêt économique, sont autant de qualités qui lui sont attribuables. Cependant, une comparaison de la situation en France et à Madagascar, a permis de mettre en évidence des enjeux et intérêts qui diffèrent d'un pays à un autre. Ces disparités sont notamment liées à une variabilité socio-culturelle, économique ou encore des systèmes de santé qui divergent grandement.

MOTS-CLES : Hypertension, Trithérapie combinée, Economies de santé, Adhérence, SPC, Association fixe

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- **D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances**
- **D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**
- **De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité**
- **En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**
- **De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession**
- **De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens**
- **De coopérer avec les autres professionnels de santé**

**Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.**

Remerciements :

À mon jury,

Ma présidente de jury, madame **Sallerin Brigitte**, Professeur des universités, je vous remercie infiniment d'avoir accepté de présider ce jury. Merci de m'avoir transmis vos connaissances tout au long de mes études, aussi bien sur les bancs de la faculté que lors de mon stage d'externat.

À ma directrice de thèse, madame **Lamy Pauline**, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour ton aide et tes précieux conseils tout au long de la rédaction de cette dernière. Merci également de m'avoir permis d'intégrer les opérations FOCIT et de m'avoir fait découvrir et apprendre le métier de chef de produit. Ta gentillesse, ton sourire, ta bienveillance et ta pédagogie sont autant de qualités qui font que chaque stagiaire ou alternant passé entre tes mains en garde de bons souvenirs !

À monsieur **Mas Stéphane**, membre de mon jury, merci pour tout. Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la pharmacie dès mon stage de 4^{ème} au collège, encore aujourd'hui, treize ans après, j'en garde un merveilleux souvenir. Merci pour ton soutien tout au long de mes études. Merci de m'avoir accueilli à chacun de mes stages, de m'avoir appris le métier de pharmacien et de m'en avoir montré toutes les facettes. Ta passion pour la pharmacie, ta foi en la profession, ta pédagogie et ta gentillesse m'ont toujours donné envie de me surpasser. Enfin, merci de me faire l'honneur de prendre part à ce jury.

À madame **Jarraud Coralie**, ma Dupond, tout d'abord merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, c'est pour moi très symbolique. Merci pour tous ces moments partagés, à Toulouse, à Tours, à Paris. Tu es l'une des rencontres qui a le plus marqué mes études de pharmacie. Tu es devenue une véritable amie. Merci pour ton soutien tout au long de ces années, pour ta bonne humeur, ton rire, finalement merci d'être toi.

Dans ma vie professionnelle,

Merci aux équipes FOCIT pour votre gentillesse et votre professionnalisme. C'est toujours un plaisir de travailler avec vous. Merci à Frédéric et Leila pour m'avoir permis d'évoluer au sein de ces opérations.

À mes amis,

Merci tout d'abord aux membres des différentes associations qui ont rythmé mes années étudiantes. Pharmasiel, la Corpolisson, la Corpaillettes ou encore l'AG encore rêvé d'elles. Ces engagements associatifs m'ont permis de rencontrer des personnes merveilleuses à Toulouse, à travers toute la France, mais également au-delà des frontières de l'hexagone. Tous ces moments partagés avec chacun d'entre vous sont

des souvenirs précieux que je garderai en mémoire. Merci infiniment de m'avoir fait grandir aux travers de ces expériences et d'avoir apporté, dans ces longues études, des moments de partages, d'engagement, mais aussi de franche camaraderie et rigolade.

Merci aux belles personnes que j'ai pu rencontrer ou redécouvrir lors du **master**. Un merci particulier à Agathe et Alyssa qui ont été présentes dans les moments difficiles.

Amélie, Valentine, comment ne pas vous citer... Merci pour tout. Merci pour ces années à vos côtés. Pour votre soutien bien sûr, mais surtout pour chaque moment partagé. Les moments festifs comme les instants de stress avant les partiels ou aux moments des résultats. Merci pour ce voyage au Togo et tout ce qui va avec, on se sait, ou encore pour celui à Ibiza. Merci pour tous les moments de rire et les souvenirs. Merci d'avoir rendu ce chemin universitaire plus agréable par votre présence et votre amitié.

Mes **Patches**, Caroline, Cassandre, un milliard de merci. Merci au hasard de vous avoir fait assoir à mes côtés ce premier jour en paces. Merci d'être toujours là pour moi, merci pour votre amitié, votre bonne humeur. Merci aussi d'être mes râluses préférées, merci d'être de formidables amies. Merci pour tous ces moments et merci par avance pour ceux à venir. J'ai une chance incroyable de vous avoir dans ma vie.

À mes amis de la vallée. Claire, Clémence, Elisa, Juliette, Enzo, Pierre, Hugo, Jules, Nico, Nathan, Dorian, Gael, Axel, Lilou, Valou, Mathou, Valentine, Paul, Elia, Adrien, Fabien et tous les autres, très peu le savent, mais ces années ont été extrêmement difficiles. Sans même le savoir, vous avez été d'un très grand soutien. Vous êtes les rayons de soleil, qui ont redonné de la vie à ces années et qui à chaque fois que j'en ai besoin rechargent mes batteries. Alors merci pour tout. Grandir à vos côtés a été une aubaine. Vous êtes cette famille qu'on choisit. Merci pour tous ces moments, merci pour ces liens uniques. Merci à chacun d'entre vous, d'être vous. J'ai hâte de vivre encore de merveilleux moments à vos côtés.

À ma famille,

À toi, **mamie**, pour ta force, ta gentillesse, ton courage, ta détermination et l'amour que tu portes à chacun d'entre nous. Tu es un merveilleux exemple. Merci de t'être battue pour nous donner à tous le meilleur, parce que je sais que ça n'a pas toujours été facile. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est aussi grâce à toi. Merci d'être cette incroyable maman, mamie et arrière-grand-mère. Merci pour tout. Je t'aime.

À vous, qui êtes parti, **papi, mamie, papi**, à vous aussi, merci. C'est aussi grâce à vous si aujourd'hui, j'en suis arrivé là. J'ai hérité de votre courage, de votre force de caractère et de votre persévérance. Je sais que chacun d'entre vous a traversé des étapes difficiles dans la vie, mais merci de vous être battu pour une vie meilleure. Je

suis reconnaissante et admirative de vos parcours de vie. J'aurais adoré partager ce moment avec vous.

À ma marraine, à mon parrain, à Tony et Christiane, merci d'avoir toujours été présents, de mon plus jeune âge à aujourd'hui encore. J'ai beaucoup de chance de vous avoir. Vous faites partie intégrante de ma construction. Merci pour votre soutien. Je vous aime.

Merci également à **mes oncles et mes tantes**, notre famille est nombreuse, mais si chaleureuse. Merci pour vos mots de soutien et de gentillesse. Merci pour les moments en famille qui sont pour moi si précieux.

Merci à **mes cousins**, Maxime, Anthony, Mélissa et Claire avec qui j'ai grandi, pour votre amour, votre soutien et chaque moment passé avec vous qui font que je suis aujourd'hui. Mais merci aussi à Karine, Sandrine, Christèle, Loïc, Coralie, Ludovic, Jérôme, Damien, Mathieu, Yvan, Yohan, Nathalie, Lionel, Mathieu et Ondine. Merci à vous aussi pour votre soutien, votre gentillesse, pour les belles personnes que vous êtes. J'ai une chance incroyable d'avoir une famille aussi bienveillante et merveilleuse. On dit que l'on ne choisit pas sa famille, mais si je devais le faire, je choisirais la même.

À ma petite sœur, Lisa, merci infiniment. Merci pour notre enfance partagée et pour la complicité qui en a découlé. Merci d'être un soutien sans faille, merci de me faire rire, merci pour ton amour et pour chaque moment partagé. J'ai la meilleure petite sœur du monde. Je t'aime.

À mes parents, sans qui je n'en serais jamais arrivé là, merci. Merci pour tout. Merci de m'avoir permis de bien grandir, de m'avoir donné l'envie de faire des études et de m'avoir soutenu tout du long, je sais que pour vous non plus ça n'a pas été facile. Merci d'avoir toujours cru en moi, même dans les moments où je voulais tout abandonner, et durant lesquels je ne me faisais pas confiance. Vous êtes ma plus grande force. Il y a des milliers de raisons pour lesquelles je voudrais vous remercier, mais la finalité, c'est, merci de m'avoir permis de devenir qui je suis aujourd'hui. Je vous serais éternellement reconnaissante pour ça. Vous êtes de formidables parents. Je vous aime de tout mon cœur.

À Hugo, je ne pouvais terminer ces remerciements que par toi. Depuis bientôt 5 ans, tu es mon soutien le plus précieux. Merci de me faire rire et d'apporter autant de bonheur dans ma vie. Je suis reconnaissante de t'avoir à mes côtés et pour tout ce que tu fais pour moi. Je t'aime.

Table des matières

TABLES DES TABLEAUX :	11
TABLES DES FIGURES :	12
LISTE DES ABREVIATIONS :	14
PARTIE 1. L'HYPERTENSION, UN FLEAU MONDIAL.....	16
1. L'HYPERTENSION ARTERIELLE (HTA)	16
1.1. Définition.....	16
1.2. Les deux types d'hypertension artérielle	16
1.2.1. L'hypertension essentielle (ou primaire).....	16
1.2.2. L'hypertension artérielle secondaire à une autre cause	17
1.3. Symptômes et Diagnostic	17
1.4. Les différents stades de l'HTA	19
2. LES ENJEUX DE LA PRISE EN CHARGE DE L'HTA.....	20
2.1. Éviter les complications dues à l'HTA :	20
2.2. Une situation épidémiologique inquiétante.....	23
2.3. Evolution temporelle de l'HTA dans le monde.....	25
2.4. Enjeux économiques.....	31
3. LA PRISE EN CHARGE DE L'HTA	33
3.1. Mode de vie et règles hygiéno-diététiques	33
3.2 : Traitement médicamenteux et inertie clinique	36
3.2.1 Les inhibiteurs du SRAA	37
3.2.2. Les bêtabloquants :.....	39
3.2.3. Les inhibiteurs calciques :	40
3.2.4. Les diurétiques :	42
3.2.5. Les Alpha-1-bloquant : (50).....	46
3.2.6. Comment choisir ?.....	47
3.2.7. L'inertie Clinique :	48
3.3. Guidelines.....	48
3.3.1. Seuils de diagnostic :	49
3.3.2. Objectifs de traitements :	49
3.3.3. Choix des médicaments :.....	49
3.3.4. Utilisation des multithérapies en association libres ou combinées :.....	50
3.3.5. Hypertension résistante :	50

PARTIE 2. INTERETS DE LA TRITHERAPIE COMBINEE EN HTA.....	51
1. QU'EST-CE QUE LA TRITHERAPIE COMBINEE ET QUELLE EST SA PLACE DANS LES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES ?	51
1.1 Trithérapie combinée, définition :	51
1.2. Pour quels patients ?	51
1.3. Que disent les guidelines au sujet de la trithérapie combinée ?	52
2. EFFICACITE SUR LA MORBI-MORTALITE	53
2.1. Efficacité des thérapies combinées sur la baisse de la pression artérielle.....	53
2.2 Impact de l'utilisation de la trithérapie combinée sur les comorbidités.....	58
3. AMELIORATION DE L'OBSERVANCE ET DE L'ADHESION THERAPEUTIQUE	61
4. LES ENJEUX ECONOMIQUES	66
 PARTIE 3. ÉTUDE COMPARATIVE DES ENJEUX ET INTERETS DE LA TRITHERAPIE COMBINEE EN FRANCE ET A MADAGASCAR.....	 69
1. L'HYPERTENSION, CONTEXTE EN FRANCE ET A MADAGASCAR	69
1.1. Quelques chiffres et généralités sur l'HTA en France et à Madagascar	69
1.2 La prise en charge de l'HTA au sein des deux pays selon les recommandations....	71
2. CONTEXTE SOCIO-ECONOMIQUE	74
2.1 Contexte social et contexte économique, un impact sur la santé.	74
2.2 Système de santé Français et système de santé Malgache.....	76
2.2.1 Le système de santé Français	76
2.2.2 Le système de santé Malgache.....	78
3. LES ENJEUX ET INTERETS DE LA TRITHERAPIE COMBINEE EN FRANCE ET A MADAGASCAR....	85
3.1 Efficacité de la trithérapie combinée	85
3.2 Les économies de santé	86
3.3 Commercialisation et remboursement de la trithérapie combinée	87
3.4 Accessibilité	90
3.5 Commerce illicite et médecine traditionnelle, des enjeux propres à Madagascar	90
 DISCUSSION	 92
 CONCLUSION :	 97

Tables des tableaux :

Tableau 1 : Classification des grades d'hypertension artérielle, ESH 2023 (3)	19
Tableau 2: Projection des conséquences de l'hypertension artérielle en 2050 (26).	27
Tableau 3: Comparaison des coûts différentiels totaux et gains économiques cumulés (2023-2050) d'un scénario impliquant un meilleur contrôle de la pression artérielle de la population par rapport à un scénario idéaliste.(29)	32
Tableau 4 : Coût moyen des soins de santé (en euros) par patient en fonction de la stratégie de traitements médicamenteux (SPC à trois médicaments vs Combinaison à trois médicaments à deux comprimés)	67
Tableau 5 : Prise en charge de Triplixam dans différents pays (117).....	88

Tables des Figures :

Figure 1 : Évolution de la prévalence d'hypertension artérielle et de sa prise en charge entre 1990 et 2019 à l'échelle mondiale (25).....	26
Figure 2 : Évolution de la prévalence d'hypertension artérielle et de sa prise en charge entre 1990 et 2019 en Europe et dans les pays en développement (27).....	28
Figure 3: Évolution de la prévalence d'hypertension artérielle et de sa prise en charge entre 1990 et 2019 en Amérique latine, aux caraïbes, en Asie de l'est et du Sud-est et en Asie centrale (27).....	28
Figure 4: Évolution de la prévalence d'hypertension artérielle et de sa prise en charge entre 1990 et 2019 en Océanie, en Afrique Subsaharienne et en Asie du sud (27). 29	29
Figure 5: Décomposition démographique de l'évolution du nombre de nouveaux cas de MCV dans trois scénarios d'intervention sur la pression artérielle entre 2020 et 2050, par revenu national. (26)	30
Figure 6 Pourcentage de patients contrôlés et nombre de molécules antihypertensive en fonction des différentes régions du monde	52
Figure 7: proportion d'études démontrant des différences dans l'atteinte de l'objectif de pression artérielle (PA) et dans les réductions de PA chez les patients recevant un traitement par thérapie combinée (SPC) ou par association d'équivalents libres (FEC).	54
Figure 8 : Changement de la pression systolique et diastolique entre la mesure de base et la mesure à 1 mois et 3 mois.	56
Figure 9 : a-Atteinte des objectifs tensionnels chez les patients ayant une PA à la visite initiale > 140/90 mmHg, b-Atteinte des objectifs tensionnels chez les patients ayant une PA à la visite initiale > 130/80 mmHg	56
Figure 10 : Impact dans le temps de la trithérapie combinée sur la PAS	57
Figure 11 : Adhérence avant et après le switch de 3 molécules en 2 comprimés à 3 molécules en 1 comprimé.....	64
Figure 12 : Coûts annuels directs des patients traités par trithérapies combinées ou par association libres (88)	67
Figure 13: Projection des taux de contrôle de l'hypertension artérielle en fonction des différents scénarios	70
Figure 14 a. Les facteurs qui causent le plus de décès b. Les facteurs de risques qui conduisent au plus grand nombre de décès ou d'handicap	71
Figure 15: Distribution des types de traitement parmi les patients souffrant d'hypertension	73

Figure 16 : Dépenses totales de santé par sources (114).....	82
Figure 17 : Pyramide de santé à Madagascar (109).....	83

Liste des abréviations :

ACC	American College of Cardiology
Agmed	Agence de Médicament de Madagascar
AHA	American Heart Association
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMT	Automesure Tensionnelle
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ARP	Activité Rénine Plasmatique
AVC	Arrêt Vasculaire Cérébral
CAP	Concentration d'Aldostérone Plasmatique
CCBs	Calcium Channel Blockers
CNAPS	Caisse Nationale de prévoyance sociale
CSB	Centre de Soins de Bases
CSSFANE	Caisse de Sécurité Sanitaire des Fonctionnaires et Agents Non Encadrés de l'État
CSU	Couverture Santé Universelle
DALYs	Disability-adjusted life years
ESH	European Society of Hypertension
EVCI	Espérance de vie corrigée de l'incapacité
FEC	Free Equivalent Combination
GAVI	Global Alliance for Vaccines and Immunization
HAS	Haute Autorité de Santé
HIC	High-Income Countries
HTA	Hypertension Artérielle
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IDH	Indice de Développement Humain
IMC	Indice de Masse Corporelle
ISH	International Society of Hypertension
LIC	Low-Income Countries
LMIC	Low-middle-income countries
MAPA	Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
MCV	Maladies Cardiovasculaires
MINSANP	Ministère de la santé publique
mmHg	Millimètre de mercure
NO	Oxyde Nitrique
ODD	Objectifs De Développement Durable
OMD	Objectifs du Millénaire pour le Développement
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Pression Artérielle
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAS	Pression Artérielle Systolique

PDSS	Plan de Développement du Secteur Santé
PIB	Produit Intérieur Brut
PNS	Plan National de Santé
PNSC	Plan National de Santé Communautaire
QALYs	Années de vie ajustées par leur qualité
SALAMA	Centrale d'Achat de Médicaments Essentiels et de Matériel Médical de Madagascar
SMR	Service Médical Rendu
SN-CSU	Stratégie Nationale de la Couverture Santé Universelle
SPC	Single Pill Combinations
UMIC	Upper-middle-income countries
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund
USAID	US Agency for International Development

Partie 1. L'hypertension, un fléau mondial.

1. L'hypertension artérielle (HTA)

1.1. Définition

L'hypertension artérielle représente un véritable fléau en matière de santé publique. Dans le monde, plus de 1,28 milliard de personnes âgées de 30 à 79 ans sont atteintes d'hypertension artérielle, faisant de cette affection la pathologie chronique la plus fréquente. (1,2)

L'hypertension artérielle est définie selon l'OMS comme une pression trop élevée dans les vaisseaux, soit supérieure à 140/90 mmHg. Cette élévation de la pression artérielle perdure en général dans le temps.

L'hypertension représente l'une des premières causes de décès prématurés dans le monde.

1.2. Les deux types d'hypertension artérielle

1.2.1. L'hypertension essentielle (ou primaire)

Elle représente plus de 90 % des cas d'HTA et il est généralement difficile d'en trouver la cause. Elle est favorisée par bon nombre de facteurs cumulables et dont les effets s'additionnent avec le temps (1–4) :

- Les facteurs non modifiables, qui incluent :
 - **L'âge**, en effet, à 65 ans, le risque de développer de l'hypertension artérielle atteint 65 % et augmente graduellement pour atteindre 90 % à 85 ans.
 - **L'origine ethnique**, les Antillais, les personnes d'origine subsaharienne ou sud-asiatique ont plus de risques de développer une hypertension artérielle et notamment une hypertension artérielle résistante. (5)
 - **Les prédispositions familiales** : il existe quelques formes d'HTA héréditaires.
- Les facteurs modifiables liés à l'hygiène de vie :
 - **De mauvaises habitudes alimentaires** peuvent entraîner une augmentation de la tension artérielle. Une alimentation trop salée, due à la fois aux sels cachés (comme ceux présents dans le pain, les aliments en conserve, les produits surgelés et industriels) ou aux sels ajoutés aux aliments ou à l'eau de cuisson, conduit à une augmentation de la pression artérielle.
 - **La surconsommation de réglisse** influe également sur l'augmentation de la pression artérielle.
 - **Une consommation excessive d'alcool** : ce dernier est notamment responsable d'une activation du système nerveux sympathique, qui intervient

dans la régulation de la fréquence cardiaque et dans la contraction des vaisseaux sanguins. L'alcool peut potentiellement conduire à un déséquilibre des électrolytes. Cette substance est, par ailleurs, calorique et peut conduire à une prise de poids qui aura un impact sur la pression artérielle. Enfin, une consommation excessive d'alcool peut endommager des organes, tels que le foie ou les reins, qui jouent un rôle dans la régulation de la pression artérielle.

- **La consommation de tabac**, car la nicotine, en plus d'être un puissant vasoconstricteur, stimule le système nerveux sympathique conduisant à une augmentation de la fréquence cardiaque. Le tabac diminue l'oxygénation des tissus et représente un facteur de risque important d'athérosclérose.
- **La sédentarité** et le manque d'activité physique influent grandement sur l'état de santé. Pratiquer régulièrement une activité physique, que ce soit, par exemple, du sport, de la marche ou encore du jardinage, permet d'améliorer sa pression artérielle.
- **Le surpoids et l'obésité**, la prévalence de l'hypertension chez les patients avec un indice de masse corporelle considéré comme normal est de 34 %. Lorsque l'IMC augmente, la prévalence de l'hypertension artérielle augmente également entre 60 et 77 %. (6)
- **Le stress**
- **Le cholestérol**

1.2.2. L'hypertension artérielle secondaire à une autre cause

Elle représente 10 % des cas et peut être secondaire à :

- **Une maladie des reins ou des surrénales**
- **Une pathologie thyroïdienne**
- **Une anomalie au niveau de la paroi artérielle**
- **Certains médicaments** (décongestionnants nasaux contenant de l'éphédrine, corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, pilules œstroprogestatives, estrogènes ...)
- **La consommation de toxiques comme le cannabis ou la cocaïne**
- **La consommation de réglisse**
- **Un syndrome d'apnée du sommeil chez une personne obèse**

1.3. Symptômes et Diagnostic

La plupart des patients hypertendus ne ressentent pas de symptômes. En effet, l'hypertension artérielle est une pathologie dite silencieuse, ce qui entraîne souvent un retard de diagnostic, car le patient se sent bien et ne consulte pas son médecin. (1)

Une pression artérielle très élevée peut cependant provoquer divers symptômes :

- Maux de têtes
- Douleurs thoraciques
- Vertiges
- Vision floue, l'impression d'avoir des mouches volant devant les yeux
- Difficulté à respirer
- Nausée / vomissement
- Anxiété
- État convulsif
- Bourdonnement au niveau des oreilles
- Saignement de nez
- Anomalie du rythme cardiaque

Du fait de l'absence de symptômes prononcés, c'est généralement lors d'une consultation chez le médecin généraliste pour un tout autre motif que l'HTA est décelée. En effet, le médecin doit régulièrement mesurer la pression artérielle de ses patients afin de pouvoir à la fois dépister précocement l'apparition de l'hypertension artérielle et suivre l'évolution de la pression artérielle des patients hypertendus. D'autres professionnels de santé, comme les infirmiers, les pharmaciens d'officines, les médecins spécialistes ou encore les médecins du travail, peuvent également participer à ce dépistage. Si ces derniers constatent des chiffres tensionnels supérieurs à 140/90 mmHg, ils doivent orienter le patient vers son médecin généraliste. (7)

Pour mesurer la PA au cabinet médical, l'HAS recommande d'utiliser un appareil brachial électronique avec un brassard adapté à la taille du bras du patient. La mesure doit être faite sur chaque bras et au minimum deux fois (il faut considérer le bras pour lequel la valeur est la plus élevée). Puis le médecin mesurera la fréquence cardiaque du patient. Lors de la mesure initiale et du suivi, il faudra toujours rechercher une hypotension orthostatique après 1 à 3 minutes debout. (7)

Pour confirmer le diagnostic d'hypertension artérielle, il est recommandé de procéder à une automesure tensionnelle (AMT) ou par mesure ambulatoire de la PA (MAPA). Ces deux solutions vont permettre de voir s'il y a véritablement une HTA, ou si la mesure élevée est due à un effet blouse blanche. C'est-à-dire une HTA élevée au cabinet, mais normale en dehors. Sans la mesure ambulatoire, l'effet blouse blanche peut entraîner le traitement de patients qui ne nécessitent en réalité pas de traitement. La mesure ambulatoire permet également de déceler une HTA masquée, qui à l'inverse, correspond à une PA normale au cabinet et anormale en dehors. L'HTA masquée augmente avec l'âge et se retrouve chez les patients à risque cardiovasculaire. La mesure ambulatoire permet, par ailleurs, de diminuer la variabilité et de s'affranchir d'éventuelles erreurs de mesure dues aux appareils de mesure du cabinet, ainsi, la prédiction de la morbi-mortalité cardiovasculaire sera plus juste.

Pour ces deux types de mesures ambulatoires, les valeurs permettant de confirmer le diagnostic d'hypertension artérielle sont une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 135 mmHg et une pression diastolique supérieure ou égale à 85 mmHg. L'AMT va permettre d'impliquer le patient dans sa prise en charge et suffit en général pour confirmer le diagnostic. Le patient doit alors prendre sa tension trois fois par jour pendant 3 à 7 jours. L'utilisation de la MAPA se fera en cas de besoin d'informations complémentaires, comme l'exploration de variabilités tensionnelles importantes ou de suspicion d'absence de baisse tensionnelle nocturne par exemple. (7,8)

Une fois cette HTA diagnostiquée, le médecin va procéder à une analyse clinique et paraclinique dans l'objectif de rechercher une atteinte vasculaire, cérébrale, cardiaque ou rénale associée, d'identifier des facteurs de risques cardiovasculaires concomitants, de rechercher une HTA secondaire et/ou d'éventuels facteurs aggravants. Puis, il pourra procéder à la classification de l'HTA et à sa prise en charge.

1.4. Les différents stades de l'HTA

L'HTA peut être classifiée en différents stades et grades. Cette classification permet au médecin d'identifier la gravité de l'hypertension et d'orienter la prise en charge. Ci-dessous se trouvent les différents grades de l'hypertension définis par les recommandations ESH 2023, qui dépendent des mesures de la pression artérielle. (3)

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and	80–84
High-normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension ^a	≥140	and	<90
Isolated diastolic hypertension ^a	<140	and	≥90

The BP category is defined by the highest level of BP, whether systolic or diastolic.

^aIsolated systolic or diastolic hypertension is graded 1, 2 or 3 according to SBP and DBP values in the ranges indicated. The same classification is used for adolescents ≥16 years old (Section 15.1).

Tableau 1 : Classification des grades d'hypertension artérielle, ESH 2023 (3)

Les stades de l'hypertension artérielle, quant à eux, permettent de décrire les dommages des organes cibles qui peuvent résulter de la pression artérielle élevée. Ils guident également la prise en charge de l'HTA. Ces stades se définissent comme suit :

- **Stade 1** : hypertension non compliquée, c'est-à-dire en l'absence de maladie cardiovasculaire ou de lésion organique due à l'hypertension
- **Stade 2** : présence de lésions organiques dues à l'hypertension ou d'insuffisance rénale chronique de grade 3 ou de diabète
- **Stade 3** : stades 4 ou 5 de maladies cardiovasculaires ou de maladies rénales chroniques

2. Les enjeux de la prise en charge de l'HTA

2.1. Éviter les complications dues à l'HTA :

L'enjeu principal d'une bonne prise en charge et de la maîtrise de l'HTA est d'éviter les complications, qui peuvent parfois être graves, voire mortelles. Les artères permettent d'amener l'oxygène au niveau du cœur. Une trop forte augmentation de la pression artérielle entraîne une perte d'élasticité des artères, diminuant l'afflux de sang et, de fait, le transport d'oxygène vers le cœur. La pression artérielle élevée, associée à la réduction du flux sanguin, peut entraîner diverses complications (1,9) :

- Au niveau artériel :
 - Rigidification des artères, souvent accompagnée de l'aggravation des plaques d'athérome au niveau de nombreuses artères.
 - Dissection
 - Anévrisme de l'aorte
 - Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) : comme mentionné précédemment, l'hypertension artérielle accélère le vieillissement des artères et favorise l'aggravation des plaques d'athérome, multipliant ainsi le risque d'AOMI par 1,5 à 2 fois (10)
- Angor : car l'hypertension artérielle endommage les parois des artères, facilitant la formation de plaques d'athérosclérose. De plus, l'HTA peut favoriser l'apparition de spasmes au niveau coronaire et augmenter la contrainte et le travail cardiaque.
- Au niveau cardiaque :
 - Infarctus du myocarde, le manque d'oxygène entraîne la nécrose des cellules cardiaques.
 - Insuffisance cardiaque, notamment due à la rigidification des artères et à leur rétrécissement, ce qui demande au muscle cardiaque une mobilisation plus importante pour maintenir le débit sanguin envoyé dans les artères. À la longue, cela peut provoquer une hypertrophie du ventricule gauche, caractérisée par l'épaississement de sa paroi et une perte de contractilité, pouvant mener à une insuffisance cardiaque. (11)
 - Trouble du rythme cardiaque, cela inclut les fibrillations atriales (FA). En effet, l'hypertension entraîne une hypertrophie de l'oreillette gauche et des modifications de l'onde P, qui sont tous deux des facteurs prédictifs de FA. L'HTA serait d'ailleurs responsable d'une FA sur cinq. (12)
 - Atrophie cardiaque : cela se manifeste notamment par des hypertrophies du ventricule gauche et des hypertrophies atriales gauches. (13)
- Au niveau cérébral :

- AVC : L'accumulation de plaques d'athérome et la rupture des vaisseaux, favorisée par l'HTA, peuvent entraîner des AVC. (14,15)
- Démences : plusieurs études ont examiné la relation entre l'hypertension artérielle et les altérations cérébrales. Elles ont mis en évidence que, chez les patients souffrants d'une hypertension artérielle de longue durée associée à des altérations cérébrales, les volumes de l'hippocampe étaient significativement réduits. De plus, l'hypertension artérielle peut exacerber la progression de la maladie d'Alzheimer en exerçant des effets délétères sur des cellules déjà sous contrainte due à la surproduction de la protéine bêta-amyloïde, ce qui entraîne une augmentation de la production de cette protéine. La maladie d'Alzheimer provoque des dommages au niveau des microvaisseaux cérébraux, qui sont encore accentués par l'hypertension artérielle, conduisant à la rupture de la barrière hémato-encéphalique. Ce phénomène active les microglies et favorise la formation de plaques amyloïdes, entraînant une toxicité neuronale. L'ensemble de ces effets contribue à la dysfonction cérébrale. (14,15)

Ainsi, il a été établi un lien significatif entre une hypertension artérielle persistante et le développement ou l'aggravation des démences de type Alzheimer.

- Au niveau rénal :

L'hypertension artérielle persistante peut causer des lésions des tissus du rein, notamment au niveau des petits vaisseaux sanguins, des glomérules, des tubules rénaux et des tissus tubulo-interstitiels, conduisant au développement de pathologies rénales telles que la Néphrosclérose hypertensive due à la diminution de la vascularisation rénale ou encore l'insuffisance rénale. (16) La diminution de l'apport sanguin au niveau des glomérules entraîne la libération de rénine dans la circulation sanguine par les cellules qui tapissent les artérioles rénales. Cette rénine provoque une constriction des artères dans l'ensemble du corps, ce qui conduit à une augmentation de la pression artérielle.

- Au niveau oculaire (17) :

L'hypertension induit des modifications de la structure et de la fonction de l'œil. Rétinopathies hypertensives, choroïdopathies hypertensives ou encore neuropathies hypertensives optiques peuvent alors être retrouvées.

En réponse à l'augmentation de la pression artérielle, la circulation rétinienne va initier un vasospasme qui s'accompagne d'une augmentation du tonus vasomoteur. Cliniquement, cela se traduit par un rétrécissement de la rétine et de l'artériole. À long terme, les changements athérosclérotiques chroniques entraîneront un rétrécissement artériolaire, un épaississement des parois artériolaires et une compression des veinules.

- Hémorragie : quand l'hypertension artérielle est trop forte, elle peut conduire à des hémorragies par rupture de la barrière hémorétinienne provoquant une libération de lipides et une ischémie immédiate des couches nerveuses.
- Œdème : une augmentation de la pression intracrânienne et l'ischémie du nerf optique provoquée par une hypertension sévère peuvent conduire à la formation d'un œdème papillaire.

L'hypertension est également un facteur de risques de diverses pathologies oculaires possiblement cécitantes :

- Occlusion de la veine rétinienne : diverses études ont établi un lien entre l'hypertension artérielle et l'occlusion de la veine rétinienne. Les patients hypertendus sont cinq fois plus susceptibles que le reste de la population de développer ce trouble vasculaire menaçant la vue. Cette occlusion peut être ischémique ou non et représente un risque de développement d'un glaucome si elle est ischémique.
- Embolies rétinienne : les embolies rétinienne-artériolaires correspondent à de discrètes lésions semblables à des plaques dans la lumière des artérioles rétinienne. Ces plaques peuvent se composer de cristaux de cholestérol, de fibrine, de plaquettes, de calcium ou autres. Les personnes hypertendues courent un risque deux fois plus élevé de développer des embolies rétinienne.
- Occlusion de l'artère rétinienne : fréquente chez les patients hypertendus. Lorsqu'il s'agit d'une occlusion de l'artère centrale, cela se manifeste par l'apparition d'une tache rouge dans l'œil, accompagnée d'une perte de vision et de douleur. En cas d'occlusion au niveau des branches de l'artère, la perte de vision peut être plus légère
- Macro-anévrisme rétinien : cette pathologie est rare, mais lorsqu'elle est observée, c'est presque toujours chez des patients hypertendus. Avec le vieillissement, les fibres musculaires de l'intima sont progressivement remplacées par du collagène, ce qui réduit l'élasticité des artères. La forte pression artérielle entraîne alors une dilatation des artérioles, qui, en raison de la perte d'élasticité, deviennent relativement sensibles. La perte du manteau musculaire, l'amincissement et la fibrose des parois artérielles peuvent provoquer une dilatation, une hyperperméabilité, et parfois même la rupture de l'anévrisme.
- Neuropathie ischémique : le nerf optique est, lui aussi, affecté par l'hypertension artérielle. Il peut l'être au niveau antérieur ou postérieur. C'est l'atteinte antérieure non artérielle qui est la plus souvent associée à l'hypertension.

- Rétinopathie diabétique : il semblerait que les patients hypertendus et diabétiques aient plus de mal à réguler leur pression intra-rétinienne, conduisant au développement de rétinopathies diabétiques.

L'hypertension pourrait jouer un rôle significatif dans des pathologies considérées comme les principales causes de cécité, notamment :

- La dégénérescence maculaire liée à l'âge, qui résulte généralement d'une néovascularisation choroïdienne ou d'une atrophie de la rétine. L'hypertension paraît être un facteur de risque en raison de son influence sur le système de circulation sanguine choroïdienne.
- Le glaucome est caractérisé par une atteinte du nerf optique associée à une perte de vision. Une pression intraoculaire trop élevée est le principal facteur de risque de développement du glaucome. Plusieurs hypothèses suggèrent l'impact de l'hypertension artérielle dans cette pathologie, notamment une altération du flux sanguin vers le nerf optique antérieur, une interférence avec l'autorégulation de la circulation ciliaire postérieure, ou encore des traitements hypotenseurs pouvant entraîner des épisodes d'hypotension, réduisant ainsi l'afflux de sang vers la tête antérieure du nerf optique.

Pour éviter l'ensemble de ces complications et ces dommages au niveau des organes cibles, qui peuvent à long terme s'avérer dramatiques, il est primordial de prendre en charge l'hypertension le plus tôt et le plus efficacement possible. D'autant plus qu'il avait été constaté dès 2002 qu'une élévation de la PAS de 20 mmHg ou de la PAD de 10 mmHg multiplie par deux le risque de maladie coronarienne mortelle ou d'AVC. (18) C'est pourquoi il est indispensable de prendre en charge rapidement l'hypertension artérielle.

2.2. Une situation épidémiologique inquiétante

L'hypertension artérielle est le trouble cardiovasculaire le plus répandu dans le monde. 1,28 milliard de personnes âgées de 30 à 79 ans seraient hypertendues, ce qui représente une prévalence standardisée de 34 % chez les hommes et 32 % chez les femmes. À des âges jeunes, l'HTA est plus souvent observée chez les hommes que chez les femmes, mais avec l'âge, cette tendance s'inverse, en particulier après la ménopause, devenant ainsi plus fréquente chez les femmes dans des catégories d'âges plus élevées (>65 ans). En Europe, on observe peu de différence de prévalence entre les pays, même si elle est plus élevée dans les pays d'Europe de l'Est que dans ceux d'Europe de l'Ouest. (3)

Le nombre de patients atteints d'hypertension artérielle est donc relativement préoccupant, d'autant plus que dans le monde, moins d'un patient sur deux est

diagnostiqué. Parmi les patients traités, seulement un sur dix est contrôlé, et un patient sur deux n'est pas adhérent à son traitement. (19,20)

Il est à noter que les deux tiers de la population mondiale atteinte d'hypertension se trouvent dans les pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire. Cette situation peut s'expliquer par une augmentation des facteurs de risque dans ces pays. Selon l'OMS, c'est en Afrique que la prévalence de l'hypertension est la plus élevée.

Comme évoqué précédemment, certaines prédispositions génétiques favorisent l'apparition de l'hypertension artérielle. Récemment, des études ont montré que les populations d'ascendance africaine ont un risque accru de développer une hypertension, qui peut également être résistante aux traitements.

Un article publié en 2017 (21) explique qu'aux États-Unis, la population identifiée comme noire ou ayant une peau plus foncée présente une prévalence plus élevée d'hypertension artérielle que le reste de la population. De plus, cette hypertension est souvent plus grave et associée à un risque accru d'accidents cardiovasculaires et rénaux, tout en étant plus difficile à contrôler. Il est également souligné que les patients afro-américains sont en réalité plus sensibilisés et traités, ils prennent notamment beaucoup plus de médicaments antihypertenseurs que la population blanche non hispanique. Cependant, malgré ces efforts, leur hypertension reste souvent non contrôlée.

Plusieurs causes probables à une hypertension artérielle plus élevée chez les personnes d'ascendance africaine ou à peau noire ont pu être identifiées par diverses études.

Par exemple, une étude menée sur 1473 patients d'un hôpital Irlandais, a montré un rapport aldostérone/rénine (RAR) anormal chez 22,6 % patients d'origine européenne alors qu'il s'élevait à 55,6 % chez les patients d'origine africaine, avec un taux d'hypokaliémie similaire dans les deux populations. Un RAR bas est souvent un signe d'hyperaldostéronisme primaire, ce qui justifie qu'ils soient plus touchés par l'hypertension artérielle et l'hypertension artérielle résistante. (22)

Une autre étude a démontré que les patients d'origine africaine, caribéenne et afro-américaine sont également plus sensibles au sel. Ce phénomène est associé à une diminution de l'activité de la rénine plasmatique. Cette sensibilité accrue est attribuée à des mutations de l'ENaC (canal épithélial sodique échangeur de potassium), situé à la surface des cellules corticales du rein. Ces mutations augmentent l'activité du canal, entraînant une rétention de sodium et d'eau et, de fait, une augmentation de la pression artérielle. (23)

D'autres études viennent appuyer cette hypothèse, comme la méta-analyse Cochrane.(24)

Une autre étude observationnelle a été menée sur des enfants d'origine noire et blanche afin d'évaluer le ratio de l'activité de la rénine plasmatique (ARP) et la concentration d'aldostérone plasmatique (CAP), impliqués dans la rétention de sodium. Les résultats étaient similaires de l'enfance à l'âge adulte, avec un ratio significativement plus bas chez les patients noirs.

Dans cette étude, il a également été démontré que plus la concentration d'aldostérone plasmatique augmente, plus la pression artérielle augmente, et ce, d'autant plus que l'activité de la rénine plasmatique diminue. Chez les patients blancs, l'association entre la CAP et la pression artérielle estimée consistait en une augmentation à peine discernable à mesure que l'ARP augmentait, et cela n'était pas significatif.

Enfin, dans la même étude, de la 9- α fludrocortisone (un agoniste synthétique de l'aldostérone) a été administrée à des adultes et a conduit à une augmentation de la pression artérielle chez les patients noirs. Dans cette étude, le fait qu'un niveau faible d'activité de la rénine plasmatique soit inversement corrélé à l'influence de l'aldostérone sur la PA a suggéré une rétention accrue de sodium préexistante chez les populations noires. Ainsi, une absorption supplémentaire de sodium dans cette population conduirait à l'atteinte des seuils de PA. L'aldostérone est un composant essentiel de ces variations de PA. (25)

Une autre des raisons qui pourrait expliquer cette différence ethnique serait une mutation somatique du canal Ca²⁺ surrénalien plus fréquente chez les patients d'origine africaine. Cette dernière conduirait à une augmentation de l'entrée de calcium dans les cellules, générant ainsi une vasoconstriction, qui est l'une des causes de l'HTA.

Le paludisme, la malnutrition in utero ou postnatale, ainsi que les désavantages sociaux tels que l'accès limité aux soins, sont de plus en plus reconnus dans diverses études comme des facteurs expliquant la prévalence accrue de l'hypertension artérielle chez les patients noirs, ainsi que l'augmentation de la morbi-mortalité.

L'hypertension artérielle, trouble le plus répandu au travers de la planète, est un véritable fardeau qu'il est primordial de considérer. Du dépistage à l'adhésion au traitement, en passant par la prise en charge et l'observance, tout est levier d'amélioration. L'hypertension artérielle est l'une des cibles mondiales en matière de maladies non transmissibles, avec pour objectif de réduire la prévalence de l'hypertension de 33 % entre 2010 et 2030. (1)

2.3. Evolution temporelle de l'HTA dans le monde

Une étude de données récoltées de 1990 à 2019 par la NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) a permis de suivre l'évolution de l'HTA et de sa prise en charge à l'échelle mondiale.

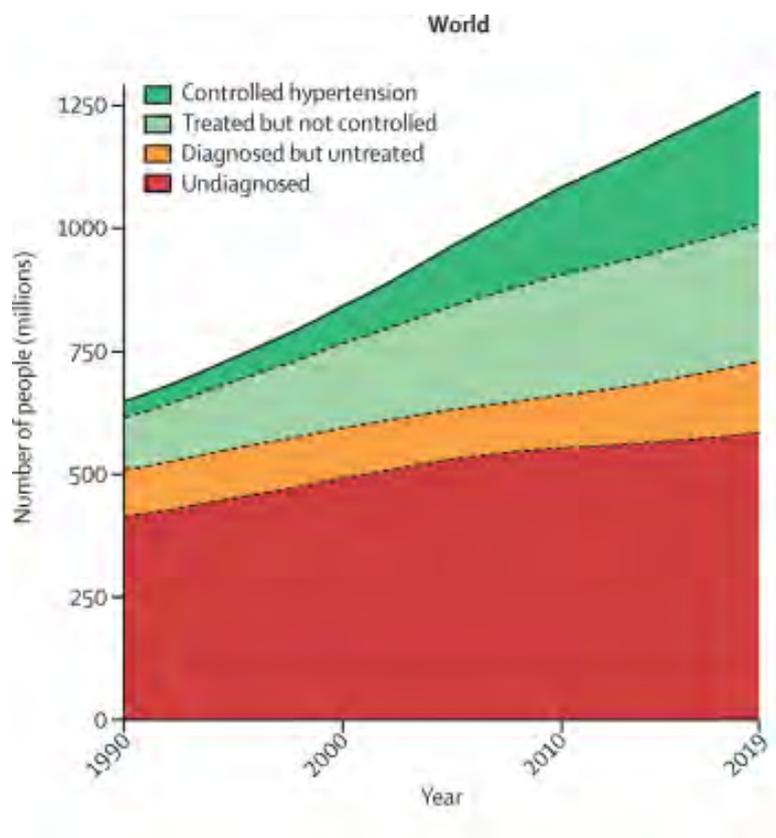


Figure 1 : Évolution de la prévalence d'hypertension artérielle et de sa prise en charge entre 1990 et 2019 à l'échelle mondiale (25)

De 1990 à 2019, comme le montre le graphique ci-dessus, à l'échelle mondiale, le nombre de patients hypertendus âgés de 30 à 79 ans a presque doublé en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population. Bien que le nombre de patients traités et contrôlés ait augmenté, il est essentiel de souligner l'augmentation du nombre de patients non diagnostiqués, ainsi que le nombre de patients diagnostiqués, mais non traités, ce qui représente une situation alarmante.

Tous ces patients hypertendus, non diagnostiqués, non traités et traités non contrôlés sont autant de patients qui risquent de développer des complications cardiovasculaires, pouvant aller jusqu'au décès.

	Business as usual (2020)	Business as usual (2050)
Number of CVD deaths (millions)	17	37
Number of all-cause deaths (millions)	50	82
Number of new CVD cases (millions)	35	76
Number of prevalent CVD cases (millions)	320	710

Tableau 2: Projection des conséquences de l'hypertension artérielle en 2050 (26)

Une projection pour l'année 2050, suggère que l'HTA serait responsable d'une augmentation du nombre de décès par maladie cardiovasculaires, qui devrait plus que doubler, d'une augmentation du nombre de nouveaux cas de maladies cardiovasculaires et du nombre total de patients atteints de ces maladies. Par conséquent, il est impératif d'agir dès à présent à tous les stades : diagnostic, prise en charge, traitement, amélioration de l'observance et de l'adhérence.

D'autant plus que, comme évoqué précédemment, les pays ne sont pas égaux face à l'hypertension artérielle. Cette tendance se remarque à la fois sur les 30 dernières années, mais aussi sur les 30 prochaines.

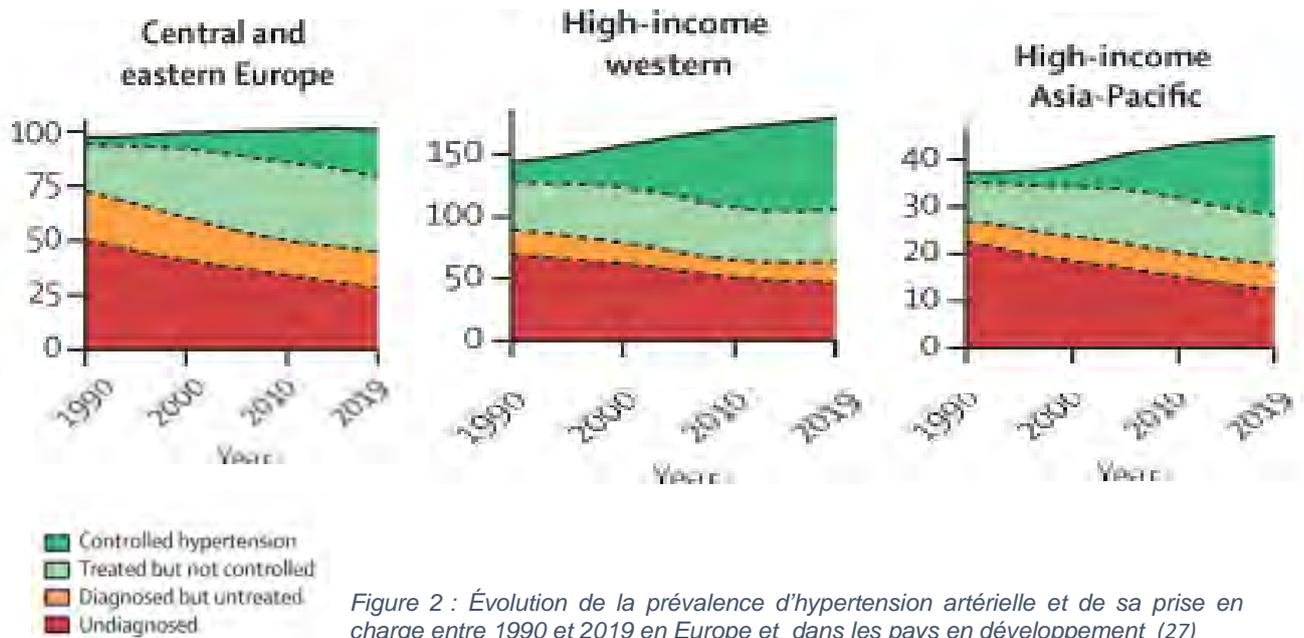


Figure 2 : Évolution de la prévalence d'hypertension artérielle et de sa prise en charge entre 1990 et 2019 en Europe et dans les pays en développement (27)

En Europe et dans les pays en développement de l'ouest et de l'Asie Pacifique, la démographie constante associée à une population vieillissante a entraîné une légère augmentation du nombre net de patients hypertendus. Cependant, comme cela peut être observé sur les graphiques ci-dessus, le nombre de patients hypertendus non diagnostiqués ou non traités ou non contrôlés a diminué au cours des 30 dernières années. En effet, l'amélioration de la prise en charge, tant du point de vue du traitement que du contrôle, a favorisé cette tendance, entraînant une augmentation nette du nombre de patients traités et contrôlés.

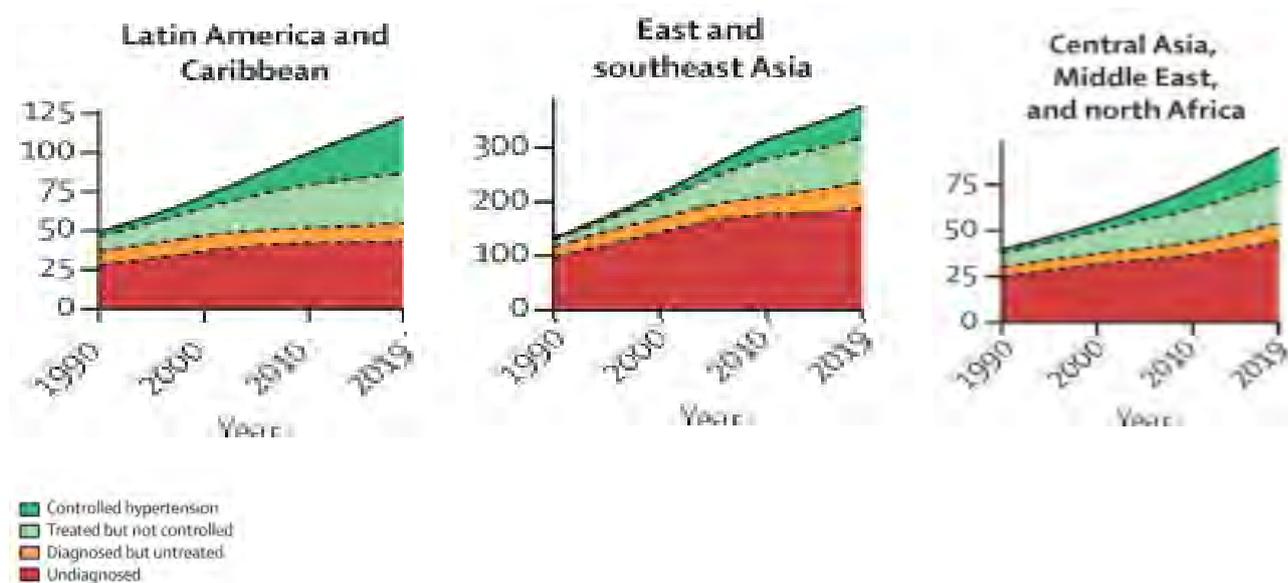


Figure 3 : Évolution de la prévalence d'hypertension artérielle et de sa prise en charge entre 1990 et 2019 en Amérique latine, aux Caraïbes, en Asie de l'est et du Sud-est et en Asie centrale (27)

Dans les différentes régions visibles sur les graphiques de la figure 3, la tendance se rapproche davantage de la tendance mondiale abordée précédemment. Une augmentation nette du nombre de patients hypertendus est observée, expliquée par exemple, en Amérique latine, aux Caraïbes, ou encore en Asie du Sud et de l'est, par l'augmentation de la population et de son vieillissement. Cela a conduit à une augmentation du nombre de patients traités, à la fois non contrôlés et contrôlés, ainsi qu'à une augmentation du nombre net de patients non diagnostiqués ou non traités, qui est resté pratiquement inchangé au cours des 30 dernières années.

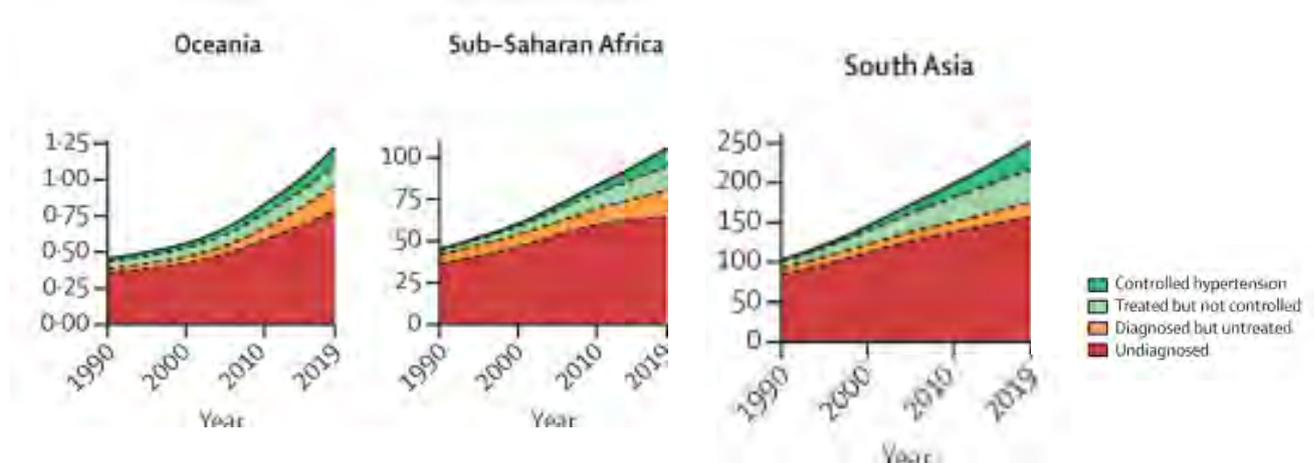


Figure 4: Évolution de la prévalence d'hypertension artérielle et de sa prise en charge entre 1990 et 2019 en Océanie, en Afrique Subsaharienne et en Asie du sud (27)

En Océanie, comme en Afrique subsaharienne ou en Asie du Sud, le nombre net de patients hypertendus a quasiment doublé. Au sein de ces régions, le nombre de patients diagnostiqués ou traités, qu'ils soient contrôlés ou non, n'a guère augmenté. En revanche, le nombre de patients non diagnostiqués a connu une augmentation significative. Cette observation est particulièrement préoccupante, car elle témoigne d'une insuffisance de prise en charge qualitative dans ces pays.

La projection suivante, à 2050, décrit la décomposition démographique de l'évolution du nombre de nouveaux cas de MCV dans trois scénarios d'intervention sur la pression artérielle de 2020 à 2050, par revenu national.

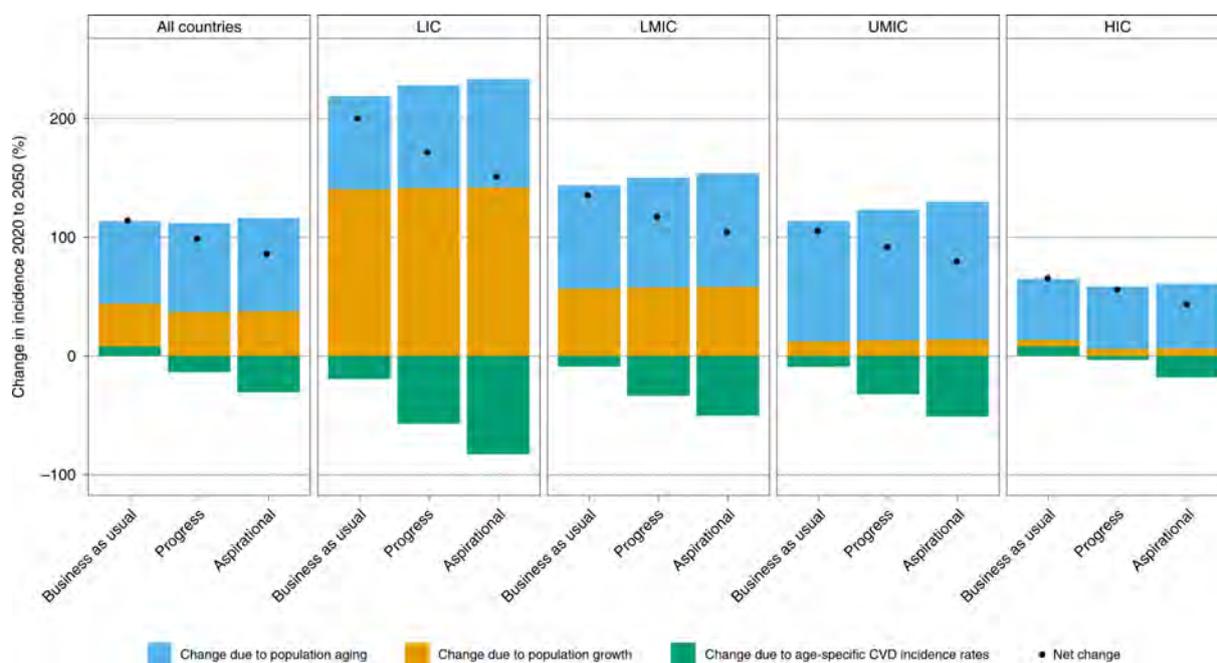


Figure 5: Décomposition démographique de l'évolution du nombre de nouveaux cas de MCV dans trois scénarios d'intervention sur la pression artérielle entre 2020 et 2050, par revenu national. (26)

D'ici à 2050, la population mondiale va continuer de croître et sera à tendance vieillissante. Ces deux facteurs seront en partie responsables d'une augmentation du nombre de patients hypertendus dans le monde. En fonction des régions du globe, l'un ou l'autre de ces facteurs peut prédominer. Dans les pays à faible revenu (LIC = Low-income Countries), parmi lequel Madagascar est classé, et dans les pays à revenu moyen intermédiaire de la tranche inférieure (LMIC = Low-middle income countries) comme l'Équateur, c'est principalement la croissance de la population qui entraînera une augmentation du nombre de patients hypertendus. En revanche, dans les pays à revenu moyen intermédiaire de la tranche supérieure (UMIC = Upper-middle-income countries), dans lesquels sont classés, par exemple, le Brésil et la Chine et ceux à revenu moyen élevé (HIC = High-income countries) parmi lesquels, la France est retrouvée, c'est le vieillissement de la population qui sera la cause principale de l'augmentation du nombre de patients hypertendus. La classification des pays dans chacun des groupes évoqués a été réalisée par la Banque Mondiale (World Bank).

Ce graphique (figure 5) montre qu'une réduction de la pression artérielle moyenne permettrait de réduire l'incidence des maladies cardiovasculaires, quel que soit l'âge, et donc de contrer en partie les effets de la croissance et du vieillissement de la population. L'étude considère que, en termes relatifs, la réduction du nombre de décès dus aux maladies cardiovasculaires, grâce à la réduction de la pression artérielle, serait comparable à son effet sur l'incidence du nombre de maladies cardiovasculaires. Il est constaté que la diminution du nombre de patients hypertendus (de 50 % dans le scénario progrès et de 60 % dans le scénario aspirationnel) entraîne une réduction de

l'incidence des maladies cardiovasculaires, quel que soit l'âge, contrebalançant ainsi les effets de la croissance et du vieillissement de la population.

Il est également à noter que la réduction du taux de croissance des maladies cardiovasculaires est moins marquée dans les HIC et UMIC en comparaison aux LIC et LMIC. Cela s'explique par le fait que dans les populations HIC et UMIC, les patients ont tendance à mieux contrôler leur pression artérielle et que le taux de MCV est déjà plus faible à l'heure actuelle.

Le nombre de patients hypertendus a considérablement augmenté au cours des 50 dernières années, et le vieillissement de la population ainsi que sa croissance future s'accompagneront inévitablement d'une augmentation de la population de patients hypertendus. Il est donc essentiel et urgent d'agir dès aujourd'hui en améliorant la prise en charge de cette pathologie. L'objectif ultime est de réduire le taux de mortalité.

2.4. Enjeux économiques

Si l'aspect santé publique reste primordial, l'aspect financier et économique d'une amélioration de la prise en charge de l'hypertension artérielle est à considérer.

De son dépistage à l'adhérence aux traitements, en passant par le diagnostic et la prise en charge, l'hypertension artérielle engendre des coûts. Ces derniers peuvent encore être accrus, si sont pris en compte les frais de formation des professionnels de santé, les coûts liés aux complications découlant de l'hypertension artérielle, ainsi que les coûts du système de santé, des visites ambulatoires, et bien d'autres.

Ces coûts varient considérablement d'un pays à l'autre. Il est donc souvent difficile de les comparer, car les critères utilisés diffèrent d'une étude à l'autre.

Dans les diverses études qui ont évalué le coût de l'HTA, la plupart ont utilisé une méthode de calcul des coûts qui soustrait à l'espérance de vie le nombre des années perdues par mortalité (décès précoce par rapport à l'espérance de vie) ou par morbidité (nombre d'années avec une incapacité). Il s'agit de l'espérance de vie corrigée de l'incapacité (EVCI), plus communément utilisée sous son nom américain DALY. C'est la mesure la plus utilisée en santé publique. La seconde mesure utilisée est le QALY (quality adjusted year life), qui, en français, correspond à « année de vie pondérée par la qualité ». Pour connaître le nombre de QALYs, la durée de vie en année est multipliée par un score de qualité de vie allant de 1 (très bonne santé) à 0 (décès). Cet indicateur économique permet de mesurer la valeur financière d'une intervention.

Une revue comparant 42 analyses coûts-efficacité, dans 15 pays différents, a permis de montrer que le traitement de l'HTA coûtait moins de 1000 dollars US par EVCI évité. Dans les pays à faible et moyen revenu, cette même étude a utilisé comme seuil

commun pour la déterminer le rapport coût-efficacité le produit intérieur brut par habitant (PIB). La prise en charge de l'HTA est considérée comme rentable si le coût par EVCI évité ou QALY gagné est inférieur à trois fois le PIB du pays, et très rentable si le coût par EVCI évité ou QALY gagné est inférieur au PIB. Les études analysées dans cette revue, rapportant des données basées sur les EVCI et les QALY, ont, pour la majorité, jugé les interventions contre l'HTA rentables, voire très rentables. En effet, le rapport coût-efficacité de l'étude se situe majoritairement en dessous de 1000 dollars par EVCI évité, pour un PIB de 2188 dollars, dans les pays à revenu moyen inférieur. (28)

Outcome	Projected number (progress scenario)	Projected number (aspirational scenario)
Incremental costs (compared to current level of blood pressure control globally)	Int\$ 300 billion	Int\$ 630 billion
DALYs averted	450 million	720 million
Cost per DALY averted	Int\$ 660	Int\$ 870
Economic benefits	Int\$ 5.3 trillion	Int\$ 8.5 trillion
Benefit-cost ratio	18	14

Tableau 3: Comparaison des coûts différentiels totaux et gains économiques cumulés (2023-2050) d'un scénario impliquant un meilleur contrôle de la pression artérielle de la population par rapport à un scénario idéaliste.(29)

Dans son rapport publié en septembre 2023, l'OMS a pris en compte les différentes situations évoquées dans la partie précédente, à savoir le scénario « business as usual », le scénario « Progress » et le scénario « aspirationnel ». Grâce à diverses études, le tableau 3 a pu être élaboré.

En cas d'atteinte d'un taux de contrôle de l'hypertension de 50 % (scénario « Progress »), le coût par EVCI évité atteindrait les 660 dollars internationaux pour 450 millions d'EVCI évités, générant un bénéfice économique de 5,3 trillions de dollars internationaux. Le rapport dont est extrait ce tableau, mentionne que ce coût est comparable à certains des meilleurs investissements en santé mondiale,

L'HTA, fardeau sociétal et économique, nécessite une meilleure prise en charge pour améliorer les taux de contrôle et permettre des économies de santé.

En France, grâce à un système de santé qui prend en charge et rembourse la plupart des dépenses de santé, les patients peuvent ne pas toujours réaliser l'ampleur des coûts associés à leur maladie. Cette situation est d'autant plus courante lorsque la maladie est chronique et classée comme affection de longue durée. Dans d'autres pays, où les patients doivent financer eux-mêmes leurs soins de santé, le coût de la maladie est souvent plus perceptible. Parfois, cela représente une part importante du

budget personnel et certains patients se voient contraints de faire des choix difficiles quant aux traitements à suivre.

3. La prise en charge de l'HTA

3.1. Mode de vie et règles hygiéno-diététiques

Souvent considérées comme le premier traitement de l'hypertension artérielle, les règles hygiéno-diététiques font partie intégrante de la prise en charge de cette dernière. Adopter un mode de vie sain, permet de diminuer la pression artérielle et, de facto, le nombre de médicaments.

La mise en place des règles hygiéno-diététiques passe par :

- L'alimentation via :

- La diminution de la consommation en sel : le sel joue un rôle essentiel dans le maintien de l'équilibre acido-basique, du volume plasmatique, du fonctionnement normal des cellules et de la transmission des influx nerveux. Néanmoins, dans la majorité des pays à travers le monde, la consommation de sel est excessivement élevée, atteignant en moyenne 10 grammes par jour, bien au-delà des recommandations de 5 grammes par jour pour les individus en bonne santé. Des pays comme la Chine en consomment le double. (30) Cette surconsommation de sel est nettement supérieure aux objectifs fixés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour 2025, qui visent à réduire la consommation de sel à moins de 2 grammes par jour. (31)

Ce dernier entraîne une rétention d'eau qui conduit à une élévation de la pression artérielle. La réduction de la consommation de sel est donc une mesure cruciale à prendre en considération, puisqu'elle permet de réduire la pression artérielle.

- Un apport en potassium : il a été démontré que de faibles taux de potassium associés à un important apport de sodium conduisent à une augmentation de la PA. Selon les données de l'OMS, la consommation moyenne de potassium varie entre 1,17 g/jour (30 mmol/j) et 2,73 g/jour (70 mmol/j), alors qu'elle devrait être supérieure à 3,5 g/jour (90 mmol/j).

Une méta-analyse a démontré que la supplémentation en potassium peut entraîner une réduction significative de la pression artérielle chez tous les patients et de façon plus prononcée encore chez les patients hypertendus. Il est, par exemple, démontré qu'une supplémentation en potassium comprise entre 2,9 et 4,9 g/jour conduit à une diminution de la PAD de 3,5

mmHg et de la PAS de 4,7 mmHg, chez tous les patients, qu'ils soient hypertendus ou non. Chez les patients hypertendus, une réduction de la PAS de 6,8 mmHg a été retrouvée. Ces effets de la consommation de potassium sur la pression artérielle s'expliquent par l'augmentation de l'excrétion urinaire totale de potassium (60 à 100 mmol/jour) et la diminution du rapport sodium-potassium urinaire. (32) L'effet antihypertenseur du potassium peut également être dû à une vasodilatation résultante d'une stimulation de la Na⁺-K⁺-ATPase dans les cellules musculaires lisses vasculaires et les terminaisons nerveuses adrénérgiques. La supplémentation en potassium potentialise donc la relaxation de l'endothélium. (33)

Augmenter les apports en potassium permet de réduire la pression artérielle. Le potassium se retrouve dans les fruits et légumes, dans certaines viandes (comme le porc, le poulet ou encore la dinde) et poissons (comme la morue, la truite, le thon par exemple), dans les noix, dans certaines graines (comme les graines de citrouille) ou encore les produits à base de soja.

- Manger plus de fruits et légumes. Étant pauvres en sodium et riches en potassium, les fruits et légumes contribuent à abaisser la pression artérielle. Leur consommation favorise également un apport en fibres, qui aide à réduire le cholestérol sanguin et à maintenir un poids équilibré. De plus, ces aliments sont naturellement riches en vitamine C et E, qui agissent comme des antioxydants pour protéger l'organisme des dommages oxydatifs.
- Limiter la consommation d'alcool, permet de diminuer la pression artérielle, ou a minima de limiter son augmentation, en évitant tous les impacts négatifs de l'alcool cités précédemment. Il est recommandé de ne pas consommer plus d'un verre par jour pour les femmes et deux pour les hommes, mais pas tous les jours.
- Limiter les aliments riches en acide gras saturés : fast-food, viandes grasses, produits laitiers, par exemple. Ils contribuent à la rigidification des vaisseaux, à la prise de poids, à l'hypercholestérolémie et ont un effet inflammatoire.
- L'amélioration de l'hygiène de vie par :
 - La perte de poids en cas de surpoids ou d'obésité, qu'elle soit obtenue par un régime, un rééquilibrage alimentaire et/ou la pratique d'une activité physique, conduit à la diminution de la pression artérielle. Des méta-analyses en réseau ont, par exemple, montré qu'un régime alimentaire faible

en calories conduit à une réduction de la PAS de 6,50 mmHg et de la PAD de 4,6 mmHg. (34)

Une autre méta-analyse a quant à elle établi qu'une perte de poids de 5,1 kg par restriction énergétique, par augmentation de l'activité physique ou par l'intervention combinée des deux méthodes est associée à une réduction significative de la PAS de -4,44 mmHg et de la PAD de -3,57 mmHg. Cela correspond à une baisse de -1,05 mmHg par kilogramme perdu. (35)

Enfin, il est important de notifier que même des pertes de poids légères ont un effet bénéfique sur la pression artérielle. Cette perte de poids peut parfois être stimulée par un usage médicamenteux, comme l'utilisation des inhibiteurs de GLP-1 chez les patients diabétiques et obèses.

Réduire la masse corporelle permet de réduire la charge cardiaque, d'améliorer l'activité vasculaire, de réduire la rétention de sodium, de diminuer l'activation du système nerveux sympathique et de réduire le risque de maladies associées, comme les maladies cardiovasculaires.

- La pratique d'une activité physique. Les bienfaits d'une activité telle que la marche, la course, la natation, la danse ou des activités de renforcement musculaire ont été démontrés à de nombreuses reprises.

Une méta-analyse a étudié les effets de différents types d'activités physiques sur la pression artérielle chez les patients normotendus, pré-hypertendus et hypertendus.

L'endurance, définie comme une activité physique impliquant une activité cardiovasculaire soutenue et prolongée (course à pied, natation ou cyclisme par exemple), a conduit à une diminution de la PA chez tous les patients. Mais c'est pour les patients hypertendus que cette réduction de la PA était la plus importante (-8,3 mmHg de PAS et -5,2 mmHg de PAD).

L'analyse de la pratique d'une activité de type résistance dynamique, c'est-à-dire impliquant des mouvements de contractions musculaires contre une résistance externe (haltérophilie, pompes ou squats) visant à augmenter la force, a quant à elle montré de meilleurs résultats chez les patients pré-hypertendus avec une baisse de la PAS de 4,0 mmHg et de 3,8 pour la PAD. Même si la réduction de la PAS et de la PAD est plus faible chez les patients normotendus et hypertendus, elle reste significative.

La contraction isométrique, qui implique de maintenir une position statique contre une résistance (planche, squat au mur par exemple), a quant à elle montré une réduction de la PAS de 10,9 mmHg et de la PAD de 6,2 mmHg.

Enfin, l'entraînement combiné, qui associe exercices cardiovasculaires et exercices de musculation, a montré une diminution de la PAD mais pas de la PAS.

Pour une diminution optimale de la PA via l'activité physique, la contraction isométrique semble être l'activité la plus adaptée. (36)

L'OMS recommande de pratiquer soit 150 à 300 minutes par semaine d'activité aérobique d'intensité modérée, soit seulement 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue plus ou moins associée à des exercices de renforcement musculaire minimum deux jours par semaine.

- L'arrêt du tabac, permet à la fois de diminuer la pression artérielle et les facteurs de risques cardiovasculaires.
- Gérer le stress, ce dernier entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque, la contraction des vaisseaux et la sécrétion de cortisol. Réduire le stress et mieux le gérer permettrait de réduire la pression artérielle.
- Diminuer l'exposition à la pollution et au bruit. La pollution de l'air est composée de nombreux gaz et de microparticules. Les guidelines de l'ESH 2023, évoquent un lien de causalité entre la réduction du bruit et de l'exposition à la pollution de l'air et la baisse de la pression artérielle. Ces deux facteurs peuvent être responsables d'une inflammation vasculaire et/ou de dysfonction endothéliale. De plus, la pollution peut augmenter le stress oxydatif et affecter les poumons, réduisant la capacité de l'organisme à oxygéner correctement le sang.

Pour réduire les risques associés à l'hypertension, il est essentiel de surveiller régulièrement sa tension artérielle, de consulter un médecin pour la prise en charge de cette hypertension, et de prendre en charge tout autre problème de santé éventuel.

3.2 : Traitement médicamenteux et inertie clinique

Pour prendre en charge l'HTA, différentes classes médicamenteuses existent. Cinq d'entre elles sont particulièrement utilisées, à savoir les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes de l'angiotensine II (Sartan), les bêtabloquants, les diurétiques et les inhibiteurs calciques. Ils permettent de baisser la pression artérielle et de prévenir les accidents cardiovasculaires chez les patients hypertendus.

3.2.1 Les inhibiteurs du SRAA

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), entraînent un relâchement des vaisseaux sanguins et permettent de prévenir les lésions rénales. Les IEC ont une large base de données cliniques démontrant leur efficacité.

Mécanisme d'action : comme leur nom l'indique, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion bloquent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, en inhibant l'enzyme de conversion, conduisant ainsi à la diminution de la production d'angiotensine II. Cette réduction favorise la natriurèse, la baisse de la pression artérielle et empêche le remodelage du muscle lisse et des myocytes cardiaques. La diminution de la production d'angiotensine II, entraîne également une diminution de la production d'aldostérone. Avoir moins d'aldostérone signifie qu'il y aura une réduction de la rétention hydrosodée au niveau rénal, contribuant ainsi à la baisse de la PA.

Les IEC inhibent, par ailleurs, la dégradation de la bradykinine en peptide inactif, entraînant l'activation des récepteurs bêta 2 qui vont conduire à la production d'oxyde nitrique (NO), et de prostaglandine 2 (PGI₂). Une vasodilatation, un effet limitant le remodelage cardiovasculaire, un effet antithrombotique et un effet antioxydant en résulteront, dont certains d'entre eux contribueront notamment à la protection rénale. La libération de NO permet une protection contre l'inflammation, la préservation de la fonction endothéliale et la stabilisation de la plaque athéromateuse.

La bradykinine est aussi en temps normal hydrolysée par la Kinase I, du fait de l'inhibition de l'enzyme de conversion et de l'accumulation de bradykinine, cette dernière va être transformée en des-Arg⁹-bradykinine, agoniste sélectif des récepteurs bêta 1, entraînant notamment une vasodilatation.

Si l'activation des récepteurs bêta 1 et 2 par les IEC a des effets bénéfiques sur la PA, elle est également responsable de différents effets secondaires comme la toux ou le développement de formes sévères d'angioœdèmes. (37–41)

En résumé, les IEC ont une action bénéfique au niveau vasculaire, rénal et cardiaque.

Principaux effets indésirables :

- Toux
- Angioœdème
- Œdème angioneurotique

Les effets indésirables peuvent être fluctuants d'un IEC à un autre ; le périndopril, par exemple, présente le plus faible taux de toux parmi les IEC. (42,43)

Pour quels patients ?

Les IEC sont couramment prescrits à un large éventail de patients. Ils sont utilisés pour amorcer un traitement de l'hypertension artérielle, mais aussi chez les patients hypertendus présentant des comorbidités telles que l'insuffisance cardiaque, le diabète ou des problèmes rénaux. De plus, ces médicaments peuvent être utilisés après un accident vasculaire cérébral (AVC) ou chez les patients atteints de maladies coronariennes. (7)

Contre-indications :

- Femmes enceintes ou planifiant une grossesse
- Antécédents d'œdème angioneurotique
- Hyperkaliémie sévère (potassium > 5,5 mmol/l)
- Sténose bilatérale de l'artère rénale ou sténose dans un rein solitaire (fonctionnel)

À utiliser avec précaution : chez les femmes en âge de procréer ne disposant pas d'une contraception fiable.

Discontinuité du traitement : le taux de discontinuité du traitement chez les patients sous IEC est légèrement plus important que chez les patients sous Sartan mais significativement plus bas que celui des patients sous tout autre traitement antihypertenseur. (44)

- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (Sartans ou ARAlI) :

Mécanisme d'action : les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, également connus sous le nom de sartans, se lient spécifiquement au récepteur AT1 de l'angiotensine II, bloquant ainsi son action vasoconstrictrice. Cependant, contrairement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), qui ont un impact sur la dégradation de la bradykinine, les sartans n'influencent pas ce mécanisme. En conséquence, l'utilisation de sartans peut provoquer une surstimulation des autres récepteurs de l'angiotensine II, tels que les récepteurs AT2 et AT4. Cette surstimulation peut entraîner divers effets indésirables, notamment une apoptose inappropriée et une influence négative sur l'angiogenèse par le biais des récepteurs AT2, ainsi que des effets pro-inflammatoires par l'intermédiaire des récepteurs AT4. À long terme, cette surstimulation des récepteurs AT2 et AT4 peut contribuer à la prolifération vasculaire et à la fibrose. (41)

Il est à noter que les études cliniques disponibles montrent un effet antihypertenseur et une protection rénale semblable aux IEC.

Principaux effets indésirables : les effets indésirables des Sartans sont comparables à ceux des IEC, mais avec moins de cas de toux.

Pour quels patients ?

Comme les IEC, les sartans conviennent à un grand nombre de patients. Ils peuvent être utilisés en initiation de traitement antihypertenseur, par exemple. Ils sont également retrouvés en traitement antihypertenseur chez le patient diabétique hypertendu, mais aussi chez le patient insuffisant rénal. Dans le cas où les IEC ne seraient pas tolérés chez le patient coronarien ou en post-AVC, alors des sartans peuvent être prescrits. (7)

Contre-indications :

- Femmes enceintes ou planifiant une grossesse
- Hyperkaliémie sévère (potassium > 5,5 mmol/l)
- Sténose bilatérale de l'artère rénale ou sténose dans un rein solitaire (fonctionnel)

À utiliser avec précaution : chez les femmes en âge de procréer ne disposant pas d'une contraception fiable.

Discontinuité du traitement : les sartans sont les traitements antihypertenseurs qui présentent le plus faible taux de discontinuité du traitement. (44)

- Inhibiteur de rénine – Aliskiren :

Mécanisme d'action : l'Aliskiren, inhibiteur de rénine, inhibe, comme son nom l'indique, la rénine qui transforme initialement l'angiotensine I en angiotensine II. C'est le seul médicament qui a une action directe sur la rénine. La balance bénéfice-risque, surtout chez les populations à haut risque cardiovasculaire, n'est pas à son avantage. Cette molécule pourrait être intéressante à utiliser en association, mais coûte plus cher que les autres options antihypertensives.

Ce médicament n'est plus utilisé dans la plupart des pays européens par manque de preuves d'efficacité et dû à la présence d'alternatives thérapeutiques plus efficaces. En France, il n'est même plus commercialisé. (45)

3.2.2. Les bêtabloquants :

Mécanisme d'action : la noradrénaline, est une catécholamine qui se fixe sur les récepteurs bêta 1 provoquant une contraction des myocytes, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la force de contraction du cœur. L'ensemble de ces actions a pour conséquence une augmentation de la pression artérielle. L'adrénaline, quant à elle, entraîne une augmentation de la PA en se fixant sur les récepteurs bêta 2, conduisant ainsi à une vasodilatation des artères coronaires. Ces catécholamines se fixent donc sur les récepteurs bêta-adrénergique. Les bêtabloquants qui sont des antagonistes compétitifs de ces catécholamines, vont venir se fixer à leur place sur les récepteurs.

Il existe différents types de bêtabloquants. Les cardio-sélectifs, qui agissent uniquement sur les récepteurs bêta 1 et qui vont permettre de diminuer la contraction des myocytes, la fréquence cardiaque (entraînant une augmentation du temps de perfusion, et donc du temps de diastole) et la contraction du cœur. L'ensemble de ces actions amène à une diminution du débit cardiaque, de la tension artérielle et des résistances périphériques. Les bêtabloquants non cardiosélectifs, eux, bloquent à la fois les bêta 1 et les bêta 2. Il est important de notifier que le blocage des récepteurs bêta 2 s'accompagne de divers effets indésirables (hypoglycémie, vasoconstriction, syndrome de Raynaud par exemple).

Principaux effets indésirables (46) :

- Bradycardie
- Hypotension
- Fatigue, vertiges, nausée
- Constipation
- Quelques cas de dysfonction érectiles et sexuelles
- Bronchospasmes
- Hyperglycémie

Pour quels patients ?

La plupart du temps, les bêtabloquants sont utilisés chez les patients hypertendus, les patients coronariens et les patients en insuffisance cardiaque. (7)

Contre-indications :

- Asthme sévère
- Fibrillation atriale ou bloc atrioventriculaire de hauts degrés
- Bradycardie (FC <60 bpm)

À utiliser avec précaution :

- Chez le patient asthmatique
- En cas d'intolérance au glucose
- Sportifs et patients physiquement actifs

3.2.3. Les inhibiteurs calciques :

Particulièrement efficaces chez les descendants de populations africaines et chez les personnes âgées, les inhibiteurs calciques se divisent en deux classes.

- Les inhibiteurs calciques de type dihydropyridine

Mécanisme d'action : la dihydropyridine bloque de façon spécifique les domaines transmembranaires III (segment 5 et 6) et IV (segment 6) des canaux L responsables de la régulation de l'entrée de calcium dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, qui joue un rôle clé dans la contraction des cellules. Le blocage de ces canaux inhibe le flux transmembranaire entrant de calcium et conduit à un effet relaxant direct sur les cellules musculaires lisses, diminuant ainsi les tensions périphériques. (47)

Principaux effets indésirables :

- Hypotension
- Œdème des membres inférieurs
- Tachycardie réflexe
- Céphalée
- Flush
- Nausée et troubles gastro-intestinaux
- Myalgie

Pour quels patients ?

Les inhibiteurs calciques peuvent être utilisés chez les patients hypertendus ou avec des troubles cardiaques, comme certains troubles du rythme, ou dans l'angor. (48)

Contre-indications : contre-indiqué en cas d'hypersensibilité

Précautions d'emploi :

- Tachyarythmie
- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite
- Antécédent d'œdème des membres inférieurs sévère

- Les inhibiteurs calciques de type non-dihydropyridine : diltiazem et vérapamil

Mécanisme d'action : le vérapamil se lie au domaine transmembranaire IV (segment 6) et le diltiazem au pont cytoplasmique reliant les domaines III et IV des canaux L afin de bloquer ces derniers et, par conséquent, les échanges de calcium. (48)

Principaux effets indésirables :

- Troubles de la conduction
- Insuffisance cardiaque
- Bradycardie
- Constipation (vérapamil)
- Œdèmes périphériques
- Céphalées

Pour quels patients ?

- Pour ceux présentant une hypertension artérielle
- Ceux avec un trouble du rythme (vérapamil surtout)
- Ceux atteints d'angor

Contre-indications :

- En cas de haut grade sino-atrial ou de bloc atrioventriculaire
- Dysfonction sévère du ventricule gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche)
- Bradycardie (FC < 60 bpm)
- En cas de prise d'autres médicaments métabolisés par la P-gp ou le cytochrome 3A4

Précautions d'emploi : en cas de constipation.

3.2.4. Les diurétiques :

- Les diurétiques thiazidiques et thiazidiques likes

Mécanisme d'action : les diurétiques thiazidiques inhibent le cotransporteur de sodium NCC, situé au niveau des cellules épithéliales rénales, dans le tubule contourné distal, du côté de la lumière urinaire. À ce niveau, on retrouve également des canaux ENaC (canaux d'entrée de calcium). Au niveau de l'interstitium, se trouvent des pompes Na⁺/K⁺ ATPases et des transporteurs Ca²⁺/Na⁺.

Le blocage du cotransporteur NCC va, en empêchant la réabsorption de sodium au niveau cellulaire, conduire à une augmentation de l'excrétion de sodium dans les urines. Par le manque de sodium cellulaire, la pompe Na⁺/K⁺ ne fonctionnera pas, et il n'y aura pas de passage de sodium dans le sang. La diminution du sodium cellulaire va donc entraîner une production d'aldostérone, qui va stimuler la pompe Na⁺/K⁺ pour tenter de faire passer du sodium dans le sang. Le potassium va, quant à lui, du fait de la stimulation de la pompe Na⁺/K⁺, entrer dans la cellule avant d'être libéré dans les urines.

Enfin, une hypercalcémie est retrouvée du fait de l'entrée de calcium dans la cellule par le canal ENaC, avant de passer dans le sang via le cotransporteur Ca²⁺/Na⁺.

Les diurétiques thiazidiques conduisent de façon directe à une augmentation de l'excrétion de sodium et d'eau dans les urines. De manière indirecte, ils conduisent à une augmentation de l'excrétion de potassium et à une diminution de l'excrétion de calcium dans les urines. (49)

Principaux effets indésirables :

- Déshydratation
- Hypotension
- Dommages au niveau rénal
- Hyponatrémie
- Hypokaliémie
- Hyperglycémie
- Hypercalcémie
- Augmentation de la concentration en acide urique

Pour quels patients ?

Pour les patients hypertendus, insuffisants cardiaques ou en post-AVC. (7)

Contre-indications :

- Hyponatrémie
- Insuffisance rénale due à une uropathie obstructive
- Allergie aux sulfonamides

Précautions d'emploi :

- Goutte
 - Intolérance au glucose
 - Grossesse
 - Hypercalcémie
 - Hypokaliémie
 - Patients avec un cancer des os métastatique
- Les diurétiques de l'anse de Henlé

Mécanisme d'action : ils inhibent un triple cotransporteur $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / \text{Cl}^-$ qui est situé au niveau de la membrane plasmique, du côté de la lumière urinaire, sur la branche ascendante de l'anse de Henlé. En temps normal, ce cotransporteur permet la réabsorption des ions qu'il transporte. Sur la membrane du côté interstitiel se trouve une pompe Na^+ / K^+ . L'inhibition du cotransporteur $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / \text{Cl}^-$ conduit à une augmentation de la sécrétion urinaire de sodium et de potassium, conduisant ainsi à une hyponatrémie et une hypokaliémie.

De plus, l'utilisation de ces diurétiques provoque une diminution de la réabsorption passive de calcium et de magnésium, existante en situation normale.

Enfin, l'inhibition de l'entrée de sodium en intracellulaire stimule le transporteur Na^+ / H^+ , lui aussi situé sur la membrane plasmique du côté de la lumière urinaire, qui induit une acidification de l'urine par sortie d'ions H^+ . (49)

Principaux effets indésirables :

Ce sont les mêmes effets indésirables que pour les diurétiques thiazidiques avec en plus une ototoxicité.

Pour quels patients ?

Les diurétiques de l'anse sont rarement indiqués en cas d'hypertension sans complications. En revanche, ils sont recommandés chez les patients en insuffisance rénale stade 4 et 5 et chez les patients présentant une surcharge hydrique (comme les insuffisants cardiaques par exemple). Ces médicaments peuvent également être indiqués en cas d'œdème aigu pulmonaire, d'hypercalcémie ou encore de sécrétion inappropriée d'ADH.

Contre-indications :

- Hypersensibilité aux sulfamides
- Encéphalopathie hépatique
- Hypovolémie ou déshydratation
- Hypokaliémie sévère ou hyponatrémie sévère
- Hépatite en évolution ou insuffisance hépatique sévère chez les hémodialysés et IR sévère
- Obstacle sur les voies urinaires.

Précautions d'emploi :

Ce sont les mêmes que pour les diurétiques thiazidiques.

- Les inhibiteurs du canal sodique du tube contourné distal (diurétiques hyperkaliémiants)

Mécanisme d'action : ces inhibiteurs bloquent de manière directe le canal sodique épithélial, qui se trouve du côté de la lumière rénale, entraînant ainsi une diminution du sodium dans la cellule et augmentant son excrétion urinaire. Sans sodium intracellulaire, il y aura moins d'usages de la pompe Na^+/k^+ , le potassium restera donc dans le sang, entraînant une hyperkaliémie. (49)

Principaux effets indésirables :

- Troubles musculaires : faiblesse, paralysie ou encore une diminution des réflexes
- Troubles cardiaques : bradycardie, HTA, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque
- Troubles sexuels : impuissance et gynécomastie chez l'homme
- Troubles du cycle menstruel

Pour quels patients ?

Cette molécule pourra être utilisée dans le cadre du traitement d'une hypertension secondaire, mais aussi pour traiter un hyperaldostéronisme secondaire. En association, cette molécule pourra également servir à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

Contre-indications :

- Insuffisance rénale
- Hyperkaliémie

- Les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes :

Mécanisme d'action : en temps normal, l'aldostérone se fixe sur des récepteurs nucléaires où se trouvent des coactivateurs qui vont entraîner une synthèse protéique et aboutir à la synthèse du canal épithélial sodique et de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase. La fixation de l'aldostérone sur ces récepteurs entraîne donc, à terme, une augmentation de la réabsorption de sodium et une augmentation d'excrétion de potassium dans les urines. En empêchant la fixation de l'aldostérone, les antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes empêchent la synthèse de la pompe ATPase et du canal sodique conduisant à une hyperkaliémie sanguine (puisque le potassium ne passe plus dans la cellule) et une acidose sanguine, puisqu'il y a moins de potassium qui entre dans la cellule, il y a aussi moins de H⁺ qui en sort via la pompe K⁺/H⁺.

Principaux effets indésirables :

- Hyperkaliémie
- Altération de la fonction rénale
- Affections des organes de reproduction et du sein : dysfonction érectile, menstruations irrégulières
- Éruptions cutanées, prurit
- Hypotension
- Asthénie
- Troubles musculaires

Pour quels patients ?

Les patients hypertendus et les patients en insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ventriculaire réduite.

Contre-indications :

- Hypersensibilité aux substances actives ou aux excipients
- Hyperkaliémie sévère

- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatique sévère
- Associations à d'autres médicaments épargneurs de potassium
- D'autres contre-indications possibles en fonction de la spécialité utilisée

Précaution d'emploi :

Co-administration avec des médicaments susceptibles d'entraîner des interactions médicamenteuses médiées par la PgP ou le CYP3A4.

3.2.5. Les Alpha-1-bloquant : (50)

Mécanisme d'action : ces médicaments bloquent les récepteurs adrénérgiques alpha 1 qui sont essentiellement impliqués dans la vasoconstriction, entraînant ainsi une diminution des résistances vasculaires périphériques. Ils bloquent, à la fois, les récepteurs alpha-1-adrénérgiques périphériques post-synaptiques au niveau des artérioles et des veines et les récepteurs alpha-1-adrénérgiques centraux, entraînant une baisse du tonus sympathique et de la pression artérielle.

Principaux effets indésirables :

- Tachycardie
- Vertiges
- Œdèmes des membres inférieurs
- Impuissance, priapisme
- Pollakiurie, incontinence urinaire
- Rash, prurit

Pour quels patients ?

En cas d'hypertension résistante ou d'urgence hypertensive (ex : dissection aortique), ou chez les patients hypertendus et atteints d'une hypertrophie bénigne de la prostate.

Contre-indication :

- Associer les alpha-1-bloquant entre eux quelle que soit leur indication
- Grossesse, allaitement
- Pour l'Urapidil, contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans

Précautions d'emploi :

- Patients présentant des malaises ou des vertiges
- Patients en hypovolémies et/ou déplétés en sodium
- Anesthésie générale

L'ensemble de ces traitements peuvent être pris en monothérapie ou en multithérapie, sous forme libre comme combinée.

3.2.6. Comment choisir ?

Les options thérapeutiques sont nombreuses, il peut parfois être difficile pour le professionnel de santé de savoir laquelle choisir. Cependant, certaines classes médicamenteuses présentent de plus hauts niveaux de preuves et des avantages plus marqués en fonction des diverses situations.

Par exemple, parmi les inhibiteurs du SRAA, les IEC ont démontré dans différentes études, menées sur diverses populations, une réduction de la mortalité totale et cardiovasculaire plus importante que les Sartans. (51–53) Du fait de leur niveau de preuve plus élevé, les guidelines recommandent, la plupart du temps, l'utilisation préférentielle des IEC par rapport aux sartans, mais ces derniers pouvant être utilisés lorsque les IEC sont mal ou non tolérés.

Il est également à souligner, que l'association de deux molécules antihypertensives, ou plus, pourrait conduire à une réduction des effets indésirables propres à certaines classes antihypertensives. Par exemple, la toux, effet indésirable le plus courant lors de l'utilisation des IEC, verrait son taux d'apparition diminuer lorsque ces derniers sont associés à des molécules d'autres classes antihypertensives au sein d'un médicament, sous forme d'association fixe. (54) De même, l'utilisation d'inhibiteurs calciques, en monothérapie, peut conduire à la formation d'œdème périphérique, mais ce risque serait significativement réduit lorsqu'ils sont associés à un inhibiteur du SRA. À noter, que l'association d'un inhibiteur calcique avec un IEC démontrerait un taux d'œdème significativement plus faible que l'association d'un inhibiteur calcique avec un sartan. En ce sens, en cas de non-contrôle de l'HTA par l'usage d'un inhibiteur calcique, il vaudrait mieux l'associer à un IEC ou éventuellement un Sartan, plutôt que d'augmenter les doses de l'inhibiteur calcique en monothérapie. (55)

Au sujet des diurétiques, la majorité des directives recommandent l'utilisation de diurétiques thiazidiques ou apparentés aux thiazidiques, tels que l'indapamide et la chlorthalidone. Ces derniers ont une durée d'action plus longue et des effets hypotenseurs plus puissants que l'hydrochlorothiazide. (56,57)

Une différenciation s'opère également entre l'indapamide et les autres diurétiques apparentés aux thiazidiques. Il semblerait que l'indapamide présente un profil métabolique neutre, ce qui n'est pas le cas de la chlorthalidone. (58) Associé au périndopril, l'indapamide abaisserait même le taux de cholestérol, de triglycérides et permettrait de maintenir la glycémie. Ces effets métaboliques sont importants, car il n'est pas rare que les patients hypertendus soient confrontés à d'autres pathologies, comme l'hypercholestérolémie ou encore le diabète. (59)

Le choix d'un traitement antihypertenseur doit tenir compte du profil du patient, de la prévention des interruptions de traitement et il doit favoriser l'adhérence. Les thérapies combinées, qui associent plusieurs molécules aux actions synergiques, ont démontré une bonne efficacité et une bonne tolérance. L'utilisation de ces associations fixes peut améliorer l'adoption du traitement, l'observance et l'adhérence chez les patients hypertendus, contribuant ainsi à une meilleure prise en charge de ces derniers.

3.2.7. L'inertie Clinique :

L'inertie clinique dans l'hypertension artérielle peut se diviser en deux parties, l'inertie de diagnostic et l'inertie thérapeutique. L'inertie de diagnostic relève de l'incapacité à diagnostiquer une pression artérielle trop élevée. Alors que l'inertie thérapeutique correspond à l'incapacité du médecin à initier ou à modifier un traitement chez un patient présentant une PA trop élevée.

Les guidelines de l'ESH 2023, stipulent qu'il a été prouvé que l'inertie thérapeutique joue un rôle significatif dans le faible taux de contrôle de la PA.

Cette inertie thérapeutique, peut-être due au fait que les médecins espèrent un changement du mode de vie des patients avant de passer à une prise en charge thérapeutique. Elle est aussi due au fait, que beaucoup de médecins ont du mal à basculer leurs patients sous bi ou trithérapies. Une étude menée en Espagne, a montré que chez plus de 50 % des patients qui n'avaient pas atteint les objectifs tensionnels, les médecins n'avaient pas modifié les traitements. Ce taux était plus élevé encore chez les patients à haut risque cardiovasculaire.(60)

Une autre étude menée sur les populations Belges et Luxembourgeoise, avec un suivi sur huit ans, a montré des résultats similaires, avec un patient sur deux non contrôlés qui est toujours sous monothérapie après huit ans. (61)

L'inertie clinique peut aussi être liée, à un manque de suivi, à la résistance des patients aux traitements, mais aussi à leur manque de connaissance sur leur traitement et leur pathologie. Les guidelines de l'ESH proposent différentes solutions pour lutter contre l'inertie clinique, comme l'éducation et la responsabilisation des patients, mais aussi l'éducation des médecins sur l'augmentation du risque cardiovasculaire associé à l'augmentation de l'hypertension artérielle indépendamment de l'âge ou du sexe. L'amélioration du dépistage et l'utilisation de divers outils technologiques pourrait également permettre de limiter cette inertie clinique.

3.3. Guidelines

L'hypertension, fléau mondial, est abordée dans bon nombre de guidelines à travers le monde, mais toutes ne sont pas toujours en accord.

Ici, nous allons comparer les guidelines 2020 de la société internationale d'hypertension (ISH), les guidelines 2023 de la société européenne d'hypertension (ESH), celles de l'American College of Cardiology (ACC) et de l'American Heart Association (AHA) datées de 2023 et les guidelines de 2016 de la Haute Autorité de Santé (HAS) en France. (3,7,62–64)

3.3.1. Seuils de diagnostic :

Pour l'ISH, la HAS et l'ESH le seuil de diagnostic correspond à une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg et une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg. Pour l'ACC et l'AHA ce seuil est abaissé à 130/80 mmHg.

3.3.2. Objectifs de traitements :

La plupart du temps, les objectifs de traitements vont dépendre des patients traités, de leur âge, par exemple, ou des comorbidités. En fonction de cela, les guidelines peuvent différer les unes des autres.

Si nous prenons le cas « la plupart des patients », donc ceux qui ne sont pas atteints de comorbidités et qui ne sont pas considérés comme âgés, la HAS recommande un objectif tensionnel de PAS compris entre 130 et 139 mmHg et de PAD inférieur à 90. Toutes les autres guidelines s'accordent sur l'objectif suivant : <130/80 mmHg.

L'ISH, l'ESH et la HAS ne recommandent pas d'utiliser directement un traitement antihypertenseur si la pression artérielle du patient n'est pas trop élevée et qu'il n'est pas à haut risque vasculaire. Dans ce cas-là, ces différentes institutions recommandent la mise en place de règles hygiéno-diététiques avant de commencer le traitement. Ils préconisent un traitement chez ces patients-là lorsque la pression artérielle est supérieure à 150/95 mmHg. Les guidelines américaines (AHA/ACC), elles, recommandent d'utiliser un traitement antihypertenseur même chez les patients qui ne sont pas à haut risque cardiovasculaire dès lors que la pression artérielle est supérieure à 130/80 mmHg.

3.3.3. Choix des médicaments :

Si les recommandations permettent de guider le professionnel de santé, le choix des traitements dépendra aussi des patients, de leurs antécédents, de leur âge, de leurs comorbidités, ainsi que d'autres facteurs multiples. Toutes les directives s'accordent pour recommander, en priorité, l'utilisation des IEC, des sartans, des bêtabloquants, des diurétiques thiazidiques et des inhibiteurs calciques.

3.3.4. Utilisation des multithérapies en association libres ou combinées :

L'ESH comme l'ISH recommandent d'initier le traitement antihypertenseur par des bithérapies chez la plupart des patients, et si leur utilisation ne permet pas de contrôler la tension, de passer à des trithérapies. L'utilisation de « single pill combinaison » (SPC) donc de thérapies combinées en un seul comprimé, est recommandée à chaque étape de la prise en charge.

Du côté français, la HAS recommande d'initier le traitement antihypertenseur par une monothérapie et de basculer sur une bithérapie si, au bout d'un mois, il n'y a pas eu d'amélioration. Pour le passage aux multithérapies, il est recommandé de commencer par des associations libres et de passer à des associations fixes une fois que le patient est stabilisé.

3.3.5. Hypertension résistante :

Chez certains patients, même en utilisant des trithérapies, il peut être difficile de réduire leur pression artérielle. On parle alors d'hypertension artérielle résistante, caractérisée par le maintien d'une pression artérielle élevée malgré l'utilisation de trois classes différentes de médicaments antihypertenseurs, à des doses optimales, dont au moins l'un d'entre eux est un diurétique. Cette résistance se distingue de situations où le terme « hypertension artérielle résistante » est utilisé à tort, par exemple, lorsque le patient ne suit pas correctement son traitement, créant ainsi une forme de pseudo-résistance. Selon les directives de l'ESH en 2023, la « vraie hypertension résistante » concerne uniquement 6 % des patients.

Pour être classé dans la catégorie de « vraie hypertension résistante », un patient doit remplir plusieurs critères : utilisation d'au moins trois classes différentes de médicaments antihypertenseurs, dont au moins un diurétique, une PA qui demeure élevée malgré un traitement adéquat donné par un médecin et une observance du traitement médicamenteux avérée.

Partie 2. Intérêts de la trithérapie combinée en HTA

1. Qu'est-ce que la trithérapie combinée et quelle est sa place dans les recommandations internationales ?

1.1 Trithérapie combinée, définition :

La trithérapie combinée en hypertension artérielle se réfère à l'utilisation d'un seul comprimé qui contient trois molécules antihypertensives de classes différentes. Cette approche thérapeutique vise à optimiser la prise en charge de la pression artérielle, en tirant parti des avantages synergiques de plusieurs agents pharmacologiques.

L'HTA est souvent une affection complexe qui peut résulter de différents facteurs, notamment des variations de la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) et des mécanismes sous-jacents de régulation de la pression. En utilisant une combinaison, en un seul comprimé, de trois médicaments antihypertenseurs, on peut cibler différents aspects de la régulation de la pression artérielle, ce qui permet une meilleure prise en charge globale conduisant à un meilleur contrôle.

1.2. Pour quels patients ?

La prescription de la trithérapie combinée émerge souvent lorsque les options thérapeutiques conventionnelles, telles que la monothérapie ou la bithérapie, s'avèrent insuffisantes pour atteindre les objectifs tensionnels recommandés par les différentes guidelines et sociétés savantes, comme la société internationale de cardiologie et d'hypertension. De fait, elle est envisagée chez des patients dont la pression artérielle reste élevée malgré un traitement médicamenteux bien conduit, mettant ainsi en lumière la nécessité d'une approche plus robuste. Une trithérapie serait nécessaire chez un quart à un tiers des patients hypertendus. (65)

Une étude menée en 2010, sur plus de 18 600 patients à travers le monde, a permis de démontrer que 29,1 % des patients hypertendus à l'échelle mondiale sont déjà traités par une trithérapie.

Sur la figure 6, réalisée sur la base de cette étude, il est à constater que c'est en Amérique du Nord et en Amérique latine que le plus haut pourcentage de patients avec une hypertension contrôlée est retrouvé. De plus, cette figure indique que l'utilisation de la trithérapie est également plus fréquente dans ces deux régions que dans le nord de l'Europe, par exemple. Ces résultats pourraient donc suggérer que l'utilisation de la trithérapie est corrélée à l'amélioration du contrôle tensionnel. (66)

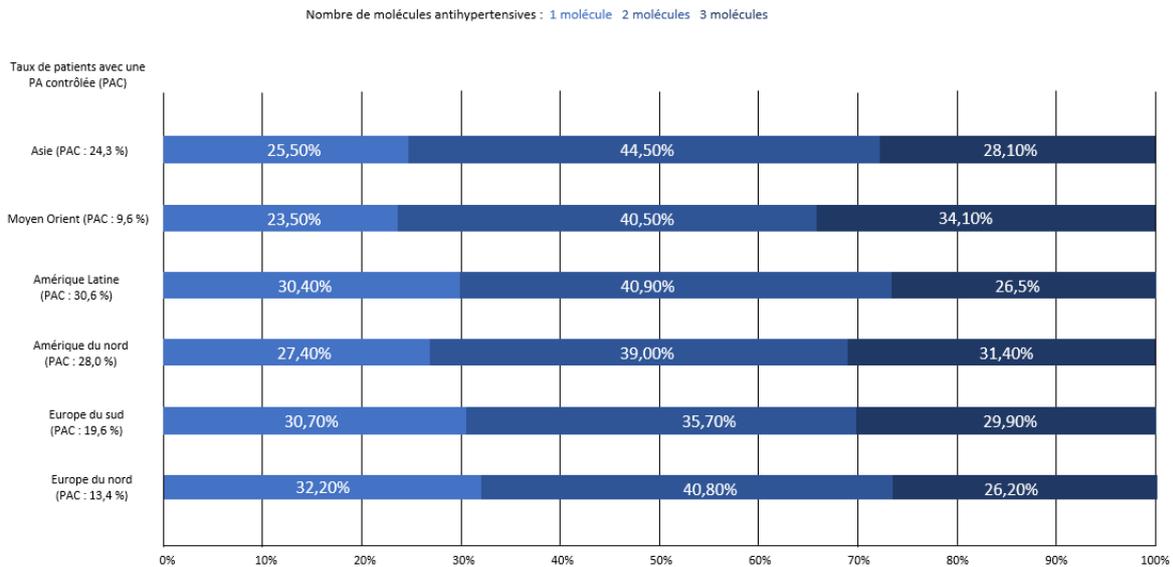


Figure 6 Pourcentage de patients contrôlés et nombre de molécules antihypertensive en fonction des différentes régions du monde

Enfin, selon l'expérience et les données cliniques accumulées, il apparaît que chez environ 30 % des patients, l'utilisation d'une trithérapie combinant trois agents de classes pharmacologiques différentes est nécessaire pour garantir un contrôle optimal et durable de la pression artérielle. (67)

1.3. Que disent les guidelines au sujet de la trithérapie combinée ?

La mise en place d'une trithérapie combinée est généralement conforme aux recommandations internationales ou nationales en matière de prise en charge de l'HTA, telles que celles émises par l'International Society of Hypertension (ISH), l'American College of Cardiology (ACC), l'American Heart Association (AHA), l'European Society of Hypertension (ESH), et d'autres organisations similaires.

Les guidelines de l'ESH, par exemple, préconisent l'utilisation d'une trithérapie composée d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine, d'un inhibiteur calcique et d'un diurétique thiazidique ou d'un diurétique thiazidique-like. De plus, comme évoqué précédemment, elles recommandent l'utilisation précoce de SPC à chaque stade du traitement.

L'utilisation des trithérapies est quant à elle recommandée pour les patients non contrôlés sous bithérapies. Le nombre de patients traités par trithérapie devrait cependant être assez faible, car selon les directives de l'ESH, une bithérapie permet de contrôler plus de la moitié à deux tiers des patients hypertendus.

Ainsi, la trithérapie combinée est recommandée dans les directives internationales pour les patients non contrôlés sous bithérapies, en raison de son efficacité prouvée en termes de morbi-mortalité.

Les AMM (autorisations de mise sur le marché) pour les trithérapies commercialisées en France (Exforge HCT® et Triplixam®) mentionnent que ces traitements sont indiqués en substitution des traitements sous forme libre, chez des patients déjà contrôlés par les mêmes molécules, en trithérapie sous forme libre. En fonction des AMM des médicaments et du pays dans lequel nous nous trouvons, les guidelines peuvent être plus ou moins facilement applicables.

2. Efficacité sur la morbi-mortalité

2.1. Efficacité des thérapies combinées sur la baisse de la pression artérielle

- Utiliser des SPC pour améliorer la baisse de la PA :

Dans la gestion de l'hypertension artérielle, les thérapies combinées, aussi appelées Single Pill Combinations (SPC), se positionnent comme des solutions thérapeutiques essentielles. Ces combinaisons médicamenteuses ont démontré à travers de nombreuses études une efficacité significative dans la réduction de la pression artérielle, soulignant ainsi leur pertinence dans le contexte de la prise en charge de cette pathologie. Cette section examinera les résultats de quelques-unes de ces études, mettant en évidence l'impact positif des SPC sur la diminution de la pression artérielle et soulignant leur rôle crucial dans l'arsenal thérapeutique contre l'hypertension.

Les données de différentes méta-analyses ont notamment montré que la proportion de patients qui atteignent les cibles de contrôle tensionnel et une réduction du risque cardiovasculaire est directement liée au nombre d'agents antihypertenseurs dont les effets se cumulent. (68)

De plus, l'utilisation de bithérapies dès l'initiation du traitement antihypertenseur est associée à une diminution du risque d'évènements cardiovasculaires comparé à une initiation par monothérapie. (69)

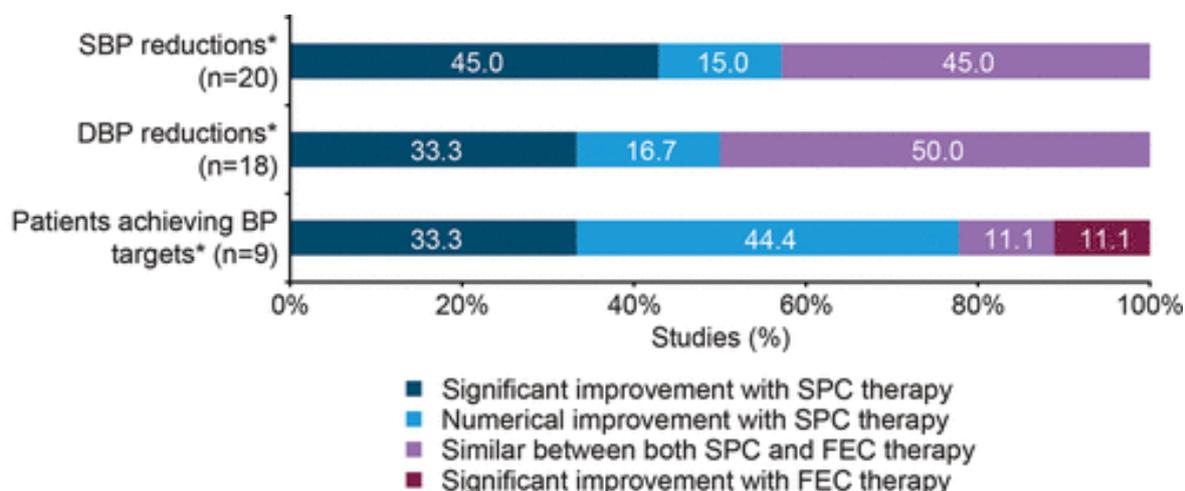


Figure 7: proportion d'études démontrant des différences dans l'atteinte de l'objectif de pression artérielle (PA) et dans les réductions de PA chez les patients recevant un traitement par thérapie combinée (SPC) ou par association d'équivalents libres (FEC).

La figure 7 a été réalisée sur la base d'une étude bibliographique, qui a analysé 44 études remplissant les critères suivants : adultes âgés de ≥ 18 ans souffrants d'hypertension et recevant un traitement par SPC avec un groupe de comparaison de patients recevant un traitement par FEC (combinaison libre équivalente) et dont la stratégie thérapeutique répond aux guidelines de l'ESH/ESC et de l'AHA/ACC. Elle permet de démontrer que par l'utilisation d'une SPC, la pression artérielle est significativement améliorée dans 45 % des études, numériquement améliorée dans 15 % d'entre elles et similaire pour le traitement par FEC et SPC dans 45 % des études. Le taux d'études montrant une amélioration de la PAS par l'usage d'une FEC semble être proche de 0. Au niveau diastolique, la tendance n'est pas tout à fait la même, puisque, pour 50 % des études, la baisse de la PAD est semblable, que l'on utilise une FEC ou une SPC. Or, récemment, une étude a démontré que c'est essentiellement la baisse de la pression artérielle systolique qui paraît avoir un impact au niveau cardiovasculaire, comme le montre l'analyse post-hoc STEP menée sur une population chinoise. En effet, cette dernière montre que peu importe la PAD basale, tant qu'il y a une baisse de la PAS, des effets bénéfiques au niveau cardiovasculaire sont obtenus. (70)

- L'efficacité de la trithérapie sur la baisse de la PA

Si l'utilisation de bithérapies sous forme de SPC a prouvé son efficacité sur la pression artérielle, les trithérapies combinées (sous forme de SPC) présentent également des résultats significatifs.

Les trithérapies sous forme libres permettent de contrôler la pression artérielle dans bon nombre de cas, mais les trithérapies combinées semblent permettre un meilleur contrôle tensionnel encore. Des données en vie réelle ont, par exemple, permis de

montrer que basculer sous trithérapie, des patients qui étaient non contrôlés sous bithérapie, ou encore des patients à haut ou très haut risque d'hypertension, conduit à une réduction des risques cardiovasculaires, soulignant ainsi l'efficacité de l'utilisation de trithérapies même après l'utilisation de bithérapies. (71,72)

Une méta-analyse menée en Italie visait à évaluer les effets de la trithérapie combinée, en se concentrant notamment sur la réduction de la pression artérielle. Les études incluses dans cette méta-analyse ont utilisé diverses méthodes de mesure de la pression, notamment au cabinet, à domicile et par mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA). Parmi les 20 études analysées, trois ont indiqué que l'utilisation de SPC entraîne une baisse significativement plus marquée de la pression artérielle par rapport à l'association libre. Neuf des 20 études ont examiné des cas où les patients sont passés d'une association libre à une trithérapie combinée ; dans six d'entre elles, une réduction significative de la pression artérielle systolique (PAS) a été constatée, tandis que trois ont montré une diminution numérique de la pression artérielle sans analyse statistique. Cette méta-analyse a ainsi démontré une réduction significative tant de la PAS que de la PAD avec le traitement par SPC par rapport au traitement par une combinaison médicamenteuse libre équivalent (FEC). (73)

Une autre étude observationnelle menée à Madagascar et à l'île Maurice, l'étude Trident, a inclus des patients sous trithérapie combinée depuis au moins un mois. Une visite de contrôle a eu lieu à 1 mois de suivi et à 4 mois de suivi. Les patients inclus avaient une pression artérielle déjà plutôt contrôlée qui ne dépassait pas 150/95 mmHg. La figure 8 extraite de cette étude démontre une baisse de la pression artérielle significative dès le premier mois de traitement, mais aussi une baisse significative de la pression artérielle entre la visite de contrôle du premier mois et celle du troisième mois. De plus, d'après la figure 9 ci-dessous extraite de cette même étude, chez les patients dont la pression artérielle initiale était supérieure à 140/90 mmHg, 80,4 % d'entre eux atteignent l'objectif de 140/90 mmHg et 41,2 % d'entre eux l'objectif de 130/80 mmHg. Pour les patients qui avaient initialement une pression artérielle supérieure à 130/80 mmHg, en 3 mois, près de 43 % d'entre eux atteignent la cible de 130/80 mmHg, qui est la cible recommandée par les guidelines internationales pour la plupart des patients. Cette étude démontre donc que la trithérapie combinée permet une baisse efficace de la pression artérielle, et cela, même chez des patients qui ont des valeurs initiales de pression artérielle très peu hautes. L'atteinte des objectifs tensionnels est primordiale pour protéger les organes cibles. (74)

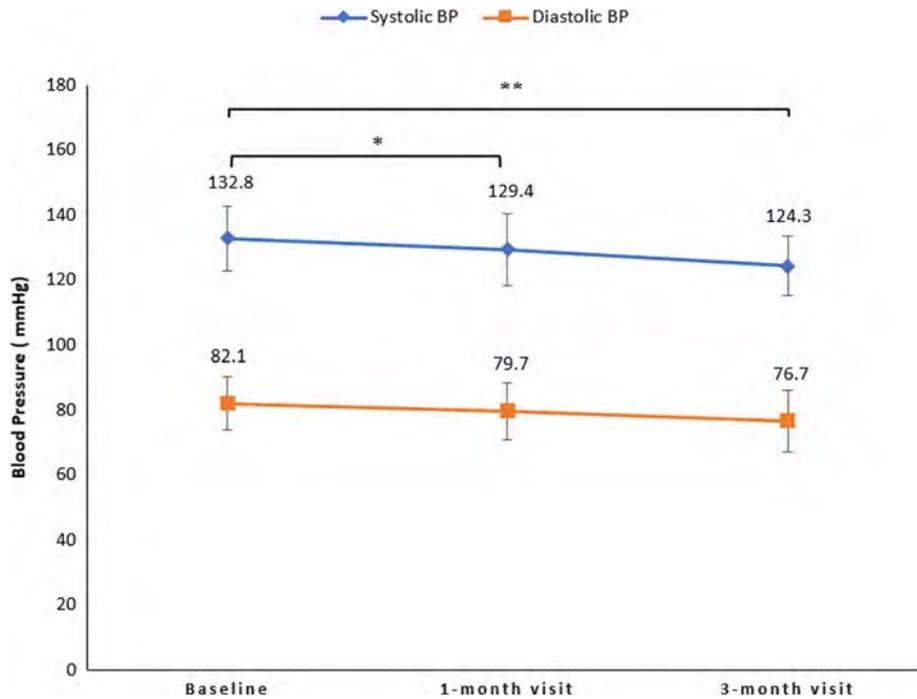


Figure 8 : Changement de la pression systolique et diastolique entre la mesure de base et la mesure à 1 mois et 3 mois.

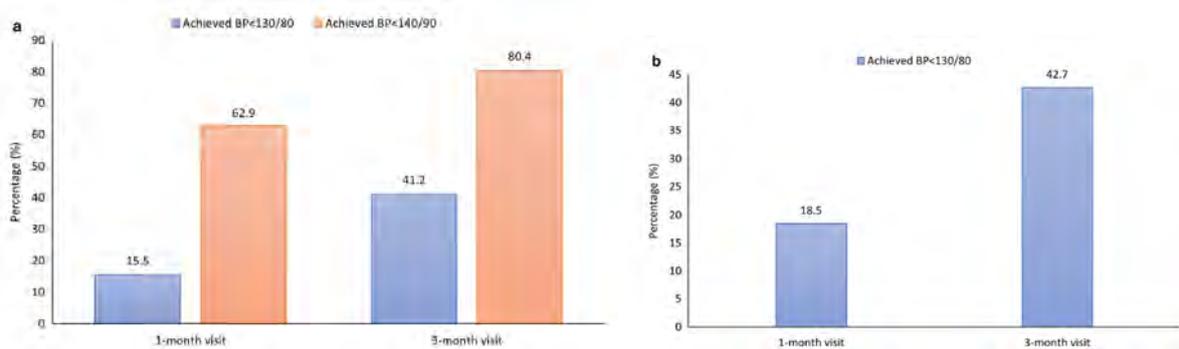


Figure 9 : a-Atteinte des objectifs tensionnels chez les patients ayant une PA à la visite initiale > 140/90 mmHg, b- Atteinte des objectifs tensionnels chez les patients ayant une PA à la visite initiale > 130/80 mmHg

L'étude PIANIST analyse les effets de l'utilisation d'une trithérapie combinée chez des patients présentant une hypertension insuffisamment ou non contrôlée malgré une thérapie visant à réguler la pression artérielle, indépendamment du grade initial d'hypertension. La figure 10, extraite de cette étude, met en évidence l'intérêt de recourir à une trithérapie combinée pour induire une baisse significative de la pression artérielle systolique, quel que soit le grade d'hypertension initial. (72)

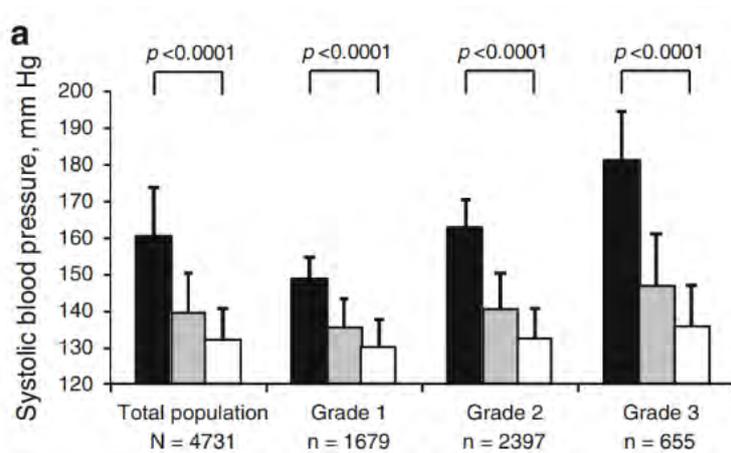


Figure 10 : Impact dans le temps de la trithérapie combinée sur la PAS

Une étude prospective, menée en Grèce dans des conditions cliniques réelles, a examiné l'impact de la trithérapie combinée sur l'adhérence et l'efficacité de la réduction de la tension artérielle, indépendamment du grade initial d'hypertension. Les résultats ont révélé une diminution rapide et efficace de la pression artérielle, avec environ 82 % des participants atteignant une PA inférieure à 140/90 mmHg à la fin des quatre mois d'étude. (75)

Une autre étude a analysé l'impact d'une trithérapie combinée composée cette fois-ci, d'un sartan, d'un inhibiteur calcique et d'un diurétique thiazidique sur la pression artérielle. Cette étude confirme également que l'utilisation d'une trithérapie combinée peut conduire à une baisse de la pression artérielle par rapport à l'utilisation d'une bithérapie. (76)

Du côté de la Hongrie, l'étude PETRA, une étude observationnelle, prospective et non interventionnelle ouverte, s'est déroulée sur une période de trois mois, analysant les données provenant de 977 centres, englobant ainsi 11 209 patients. Cette étude a évalué l'utilisation d'une trithérapie combinée composée de périndopril, indapamide et amlodipine. Les résultats de l'étude PETRA ont confirmé une efficacité antihypertensive exceptionnelle sur 24 heures de cette association fixe, tant à travers les mesures de la pression artérielle en cabinet que par les enregistrements de la MAPA.(67)

Selon les directives de l'ESH de 2023, l'utilisation d'une trithérapie (de préférence sous forme de SPC) est censée permettre le contrôle de 90 % des patients, bien que dans la pratique, ce ne soit pas encore le cas. Il reste nécessaire de trouver une solution thérapeutique pour traiter, notamment, les 10 % restants.

Les études mentionnées ici confirment que la trithérapie combinée est très efficace pour abaisser la pression artérielle. Cependant, l'intérêt de l'utilisation de la trithérapie

combinée ne se limite pas seulement à son efficacité dans la réduction de la PA ; elle a également prouvé son efficacité dans l'amélioration de certaines comorbidités.

2.2 Impact de l'utilisation de la trithérapie combinée sur les comorbidités

Il n'est pas rare qu'un patient hypertendu présente d'autres comorbidités telles que du diabète, une atteinte rénale ou encore une dyslipidémie. Ces pathologies ont tendance à s'impacter mutuellement. Il est donc primordial de prendre en charge chacune d'entre elles et de tenter de les contrôler. De plus, comme l'a démontré l'étude SPRINT, une baisse significative de la pression artérielle, notamment en deçà de 120 mmHg, entraîne une réduction significative du risque de maladies cardiovasculaires et de décès.(77) Enfin, diverses études ont démontré que l'association de certaines molécules antihypertensives aurait des effets bénéfiques sur divers caractères métaboliques.

- Impact des SPC sur le contrôle des comorbidités

Les patients diabétiques ou insuffisants rénaux ont plus de chance de développer des complications cardiovasculaires, et vice-versa. Par conséquent, la prise en charge de la tension artérielle et son contrôle sont essentiels chez ces patients. Selon les directives européennes, la bithérapie sous forme de SPC est recommandée en première intention pour assurer un contrôle optimal de la pression artérielle chez les patients diabétiques.

L'étude ADVANCE s'est penchée spécifiquement sur l'utilisation de l'association d'indapamide et de périndopril chez les patients diabétiques de type 2. Les résultats ont démontré une réduction de 9 % du risque relatif de développer un événement cardiovasculaire majeur ou mineur, englobant l'infarctus du myocarde, la mort d'origine cardiovasculaire, l'AVC non fatal et l'apparition ou l'aggravation d'une néphropathie. L'utilisation systématique de cette association à dose fixe a également révélé une protection significative contre la mortalité cardiovasculaire, réduisant le risque relatif de 18 %. De plus, elle a présenté un effet néphroprotecteur en réduisant la macro et microalbuminurie, entraînant une diminution de 21 % du risque d'événements rénaux. (78) L'étude ADVANCE-ON, un suivi post-étude des patients d'ADVANCE, a démontré un bénéfice atténué, mais toujours évident sur la réduction du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques sous traitement hypotenseur à long terme. (79)

En Italie, une analyse des données provenant de la base de données des services de santé de Lombardie, région qui représente 16 % de la population italienne, a révélé que l'utilisation d'une thérapie combinée réduisait de 11 % l'incidence cardiovasculaire, de 8 % les événements coronariens et de 12 % les événements cérébrovasculaires, comparativement à l'initiation d'un traitement par monothérapie.(69)

Les bithérapies combinées ont ainsi prouvé leur efficacité en termes d'impact sur les comorbidités. L'ajout d'une molécule pour former une trithérapie combinée pourrait très certainement entraîner des conséquences similaires.

- Impact des trithérapies combinées sur le contrôle des comorbidités.

La gestion optimale de l'hypertension artérielle (HTA) est cruciale, notamment en considération des comorbidités associées.

L'utilisation d'une trithérapie combinée se révèle être une approche prometteuse pour améliorer non seulement la pression artérielle, mais également les comorbidités qui peuvent découler de l'HTA, en être à l'origine ou simplement l'accompagner. Des études ont démontré que cette approche pharmacologique plus complète permet non seulement de contrôler efficacement la pression artérielle, mais aussi de réduire les risques de complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires. La trithérapie combinée offre une synergie d'effets antihypertenseurs, agissant sur différents mécanismes physiopathologiques de l'HTA. Ainsi, elle contribue à atténuer les charges cardiaques, à améliorer la fonction vasculaire et à réduire les risques de maladies cardiovasculaires. En outre, la prise en compte des comorbidités telles que le diabète, les troubles lipidiques et les atteintes rénales fait de la trithérapie combinée une option stratégique pour optimiser la prise en charge globale des patients hypertendus.

L'étude Trident, menée en parallèle à l'île Maurice et à Madagascar, évoquée précédemment, a montré une baisse du cholestérol total, de la glycémie et de la fréquence cardiaque chez les patients traités par trithérapie combinée. Il est également à noter que la tolérance relevée par les médecins et par les patients est bonne. (74)

Du côté de la Hongrie, l'étude PETRA, a également permis d'observer une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente d'un certain nombre de paramètres métaboliques, sur la période d'étude de 3 mois (67) :

- Cholestérol total : -8,6 %
- Cholestérol LDL : -11,4 %
- Triglycérides : -12,1 % et
- Glycémie à jeun : -6,6 %

Une étude menée au Sri Lanka, visait à évaluer l'impact de l'utilisation d'une trithérapie combinée sur la diminution de la pression artérielle et la présence ou non d'une amélioration de certains paramètres biologiques et métaboliques tels que le diabète, le cholestérol, les triglycérides et la créatinine. Les molécules utilisées dans cette combinaison fixe étaient le telmisartan, l'amlodipine et la chlortalidone. Aucune différence significative n'a été relevée concernant ces paramètres. Il semblerait donc que les effets bénéfiques sur les comorbidités dépendent des molécules utilisées pour composer la trithérapie combinée. (80)

L'étude ASCOT a analysé les effets de deux stratégies de traitement de l'hypertension artérielle chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Elle a comparé deux régimes antihypertenseurs : l'un à base d'amlodipine (un inhibiteur des canaux calciques) associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), et l'autre à base d'aténolol (un bêta-bloquant) associé à un diurétique thiazidique. Cette étude a renforcé l'hypothèse précédente en démontrant que le régime à base d'amlodipine et d'IEC était plus efficace pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs que le régime à base d'aténolol et de diurétique thiazidique. Ces résultats suggèrent que certains types de médicaments antihypertenseurs pourraient procurer des avantages supplémentaires en termes de prévention des événements cardiovasculaires. (81)

Une étude prospective russe visait, elle, à évaluer l'efficacité de la triple combinaison fixe d'Amlodipine/Indapamide/Périndopril chez des patients atteints d'hypertension artérielle et présentant plusieurs facteurs de risque. Les patients ont été suivis pendant une période de 3 mois, durant laquelle des mesures de la pression artérielle, des échocardiogrammes et des évaluations de la rigidité artérielle ont été effectuées pour évaluer l'effet du traitement. Après 3 mois de traitement. Les résultats ont montré une amélioration significative des paramètres de la pression artérielle, de l'échocardiographie et de la rigidité artérielle chez les patients traités avec cette combinaison de médicaments. (82)

Enfin, l'étude Brisighella Heart Study, menée en Italie, qui a évalué les participants de manière longitudinale sur une période allant de 2012 à 2020, a permis de démontrer que sur cette période, le taux de diabète était différent en fonction de la trithérapie utilisée. Le pourcentage de sujets développant un diabète de type 2 était de 4,4 % parmi les patients traités par IEC/CCBs/thiazidiques, de 4,3 % parmi les patients traités par Sartan/CCBs/thiazidiques, et de 0 % parmi les patients traités par Périndopril/Amlodipine/Indapamide. Ces résultats suggèrent que la combinaison de Périndopril/Amlodipine/Indapamide pourrait offrir des avantages en termes de prévention du diabète de type 2. (83)

De nombreuses études à travers le monde ont ainsi démontré les enjeux et les intérêts des trithérapies combinées, tant en termes d'efficacité sur la baisse de la pression artérielle que sur l'impact sur les comorbidités ou complications potentielles de l'hypertension artérielle. Ces bénéfices sur les comorbidités, associés aux effets positifs sur la baisse de la PA, pourraient probablement conduire à une amélioration globale de la santé cardiovasculaire.

3. Amélioration de l'observance et de l'adhésion thérapeutique

Au cœur de la gestion de pathologies telles que l'hypertension artérielle, l'observance et l'adhésion thérapeutique émergent comme des piliers essentiels du parcours du patient. La trithérapie combinée semble offrir une réponse prometteuse à ces enjeux clés. Dans un premier temps, clarifions les termes d'observance et d'adhésion, souvent utilisés de manière interchangeable, voire indiscernable dans certaines langues.

L'adhésion thérapeutique, également appelée adhésion au traitement, se définit comme l'engagement réfléchi d'un individu à gérer sa maladie, impliquant l'acceptation et la compréhension des traitements prescrits. Il s'agit de la volonté active et délibérée du patient de suivre un comportement approprié pour atteindre un résultat thérapeutique. Cette approche suppose que le patient accepte sa condition médicale et comprend clairement l'importance des traitements prescrits. L'adhésion englobe divers processus, tels que les attitudes et la motivation des patients à respecter leurs traitements, qu'il s'agisse de prise en charge médicamenteuse, de psychothérapie, de recommandations hygiéno-diététiques, d'examens complémentaires ou de la participation à des rendez-vous médicaux. Le patient adhérent est conscient de sa pathologie, de ses traitements et en comprend les enjeux et les intérêts. L'adhésion thérapeutique est donc complexe et la responsabilité est partagée entre le patient, son entourage et les professionnels de la santé.

L'observance thérapeutique, quant à elle, correspond au terme anglais « compliance » et fait référence au respect du traitement médicamenteux et de sa posologie. L'observance découle souvent de l'adhésion et vice versa. L'inobservance du traitement est extrêmement fréquente et représente l'une des principales conséquences de la faible adhésion thérapeutique. L'hypertension artérielle est particulièrement sujette à l'inobservance thérapeutique, notamment en raison du caractère silencieux de la pathologie.

Enfin, il est également important de définir le terme de persistance du traitement, qui correspond au respect de la durée du traitement ou son maintien sur la durée. La persistance du traitement se définit donc comme le temps écoulé entre la première dose prise et la dernière avant l'arrêt du traitement. Dans les pathologies chroniques, comme l'hypertension artérielle, le traitement est souvent permanent et donc voué à être pris à vie. L'hypertension artérielle, étant une maladie silencieuse, entraîne fréquemment l'abandon des traitements antihypertenseurs par les patients, notamment en raison de la baisse des chiffres tensionnels. Une étude italienne a démontré qu'en cas de diabète, d'hypertension artérielle, ou encore de dyslipidémie associée, le taux d'abandon du traitement est très élevé, avec plus d'un tiers des patients qui ne prennent plus leur traitement, parfois avant même le renouvellement de la première prescription. La non-persistance du traitement conduit à la fois à une

diminution du contrôle de la pression artérielle et à une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires. (84) L'adhérence est donc primordiale pour permettre une bonne persistance dans le temps du traitement. (3)

Le manque d'adhérence est un véritable problème de santé publique. Selon l'OMS, près de 50 % des patients n'adhèreraient pas ou peu à leur traitement. Ce défaut d'adhérence est en partie responsable du faible taux de contrôle de la pression artérielle et, par conséquent, peut également être considéré comme un facteur contribuant au développement de l'hypertension artérielle ou de complications associées. Le taux d'adhérence thérapeutique varie en fonction des pays et des études, semblant être plus bas dans les pays émergents et en développement que dans les pays développés. (85)

Le manque d'adhérence thérapeutique dans le contexte de l'hypertension artérielle peut trouver son origine à différents niveaux et plusieurs facteurs peuvent l'influencer.

Tout d'abord, les contraintes liées au mode de vie représentent un défi majeur. Les patients peuvent avoir du mal à intégrer la prise régulière de médicaments dans leur routine quotidienne, surtout si cela nécessite des ajustements significatifs dans leur emploi du temps et leur mode de vie. De plus, comme évoqué précédemment, les patients hypertendus présentent souvent d'autres pathologies associées, comme le diabète ou l'hypercholestérolémie, ce qui les rend polymédiqués. La complexité du schéma thérapeutique associé peut alors entraver la compréhension des patients et conduire à l'arrêt du traitement ou à son mésusage. Plus un patient a de médicaments à prendre, plus il y a de chance qu'il en abandonne certains. La complexité des schémas posologiques représente un autre défi.

Par ailleurs, les effets indésirables des médicaments antihypertenseurs peuvent constituer une barrière importante. Certains patients peuvent développer des effets secondaires désagréables qui nuisent à leur qualité de vie, ce qui peut les amener à interrompre leur traitement sans consulter leur professionnel de santé.

Les barrières socio-économiques jouent également un rôle crucial dans l'adhérence thérapeutique. Les contraintes financières peuvent entraver l'accès aux médicaments prescrits, incitant les patients à sauter des doses ou à ne pas renouveler leurs ordonnances régulièrement. De même, des obstacles logistiques, tels que la difficulté à se procurer les médicaments en raison de problèmes de mobilité, d'accès aux pharmacies ou de disponibilité dans le pays, peuvent avoir un impact sur l'adhérence.

La communication limitée entre les professionnels de santé et les patients, ainsi que le manque d'éducation thérapeutique sur la maladie, les complications et les traitements, peuvent contribuer à une compréhension insuffisante des enjeux liés à l'hypertension artérielle. Une meilleure communication et une éducation approfondie peuvent favoriser une prise en charge plus efficace et une adhérence améliorée aux

traitements prescrits. La responsabilisation du patient permet également de générer de la motivation pour améliorer l'adhérence

Enfin, l'inertie thérapeutique évoquée précédemment peut également se positionner comme l'une des causes du manque d'adhérence. L'étude Simplify menée au Luxembourg et en Belgique a montré qu'après huit ans de traitements, un patient non contrôlé sur deux était toujours sous monothérapie, témoignant ainsi de l'inertie thérapeutique et de sa part de responsabilité dans l'absence de contrôle tensionnel. Le manque d'adhérence et d'observance au traitement contribue à cette inertie thérapeutique. Lorsque le médecin sort de cette inertie thérapeutique, la plupart du temps, il bascule sur des SPC avec pour objectif d'améliorer l'observance au traitement, grâce à sa simplification, et ainsi améliorer l'adhérence tout en améliorant la tension artérielle. (61)

La dépression et le jeune âge peuvent, par ailleurs, être des causes de faible adhérence aux traitements.

L'utilisation de la trithérapie combinée pour traiter l'hypertension artérielle permet, sur divers aspects, d'améliorer l'adhérence et de fait les chiffres tensionnels. Diverses études ont également montré que l'utilisation de thérapies combinées permet d'améliorer la persistance du traitement. L'adhérence et la persistance du traitement ont notamment été évaluées par le renouvellement d'ordonnances, ainsi que par le dosage des médicaments dans le sang ou dans les urines.

La combinaison en un seul comprimé simplifie le régime de traitement des patients. Au lieu de prendre trois comprimés pour traiter leur hypertension, ils n'en prennent plus qu'un. Nombreuses sont les études qui ont montré que l'adhérence au traitement est augmentée par la réduction du nombre de comprimés. Moins le patient a de comprimés à prendre, plus il est probable qu'il adhère à son traitement. (86)

L'étude menée en Grèce, citée précédemment, valorise, elle aussi, l'impact de l'utilisation de SPC sur l'amélioration de l'adhérence thérapeutique. Dans cette étude, l'échelle de Hill Bone a été utilisée pour mesurer l'adhérence des patients à leur traitement. Cette échelle destinée aux patients hypertendus est construite avec un modèle de réponse à points allant de 1 à 4. Une action réalisée « tout le temps » comptabilise 4 points, une réalisée « la plupart du temps » 3 points, une menée « de temps en temps » représente 2 points et enfin la réponse « jamais » vaut 1 point. Cette méthodologie permet au patient de répondre à chaque item en indiquant la fréquence à laquelle l'item est pertinent pour lui. L'échelle comporte 14 questions. Le total des points varie entre 14 (minimum) et 56 (maximum). La version utilisée dans cette étude est une version validée dans la langue grecque et qui se compose de 3 modules :

- « Réduction de l'apport en sodium » qui contient trois items
- « Respect des rendez-vous » qui contient également trois items

- « Prise de médicaments » composé cette fois-ci de huit items.

En plus de cette échelle et afin d'évaluer l'adhérence, le médecin a accès à la base de données électronique du système national de données sur les prescriptions. Après la deuxième et troisième visite, il a donc la capacité de vérifier l'exécution des prescriptions. Lors des deux visites, à savoir à un mois et à quatre mois, le taux d'adhérence s'est révélé être très bon. Les patients avec une tension artérielle plus élevée et un risque cardiovasculaire significatif au début de l'étude se sont révélés être les plus adhérents au traitement. Cette augmentation de l'adhérence est associée aux très bons résultats sur la baisse de la pression artérielle évoquée précédemment. De plus, il est à souligner que très peu d'effets indésirables ont été relevés. (75)

En Italie, au cours des dernières années, nombreuses sont les études qui ont pris en compte l'adhérence associée à l'utilisation des trithérapies combinées.

L'étude Clicon, par exemple, menée à partir de données extraites de la base du système de santé italien, compare le taux d'adhésion au traitement de patients sous trithérapie combinée ou traités par les mêmes molécules, mais en deux comprimés. L'adhérence a été évaluée par la proportion de jours couverts (PDC). Comme présenté sur la figure 11, il est alors démontré que le taux de patients adhérents atteint les 75,3 % chez les patients sous trithérapie combinée, pour 44,3 % chez les patients traités par deux comprimés séparés. Dans ce dernier groupe, il est davantage retrouvé une adhérence partielle. (86) Dans cette étude, le niveau d'adhérence élevé sous trithérapie combinée semble être expliqué par la simplification du régime médicamenteux, par l'atteinte rapide des cibles tensionnelles et par la faible incidence d'effets indésirables.

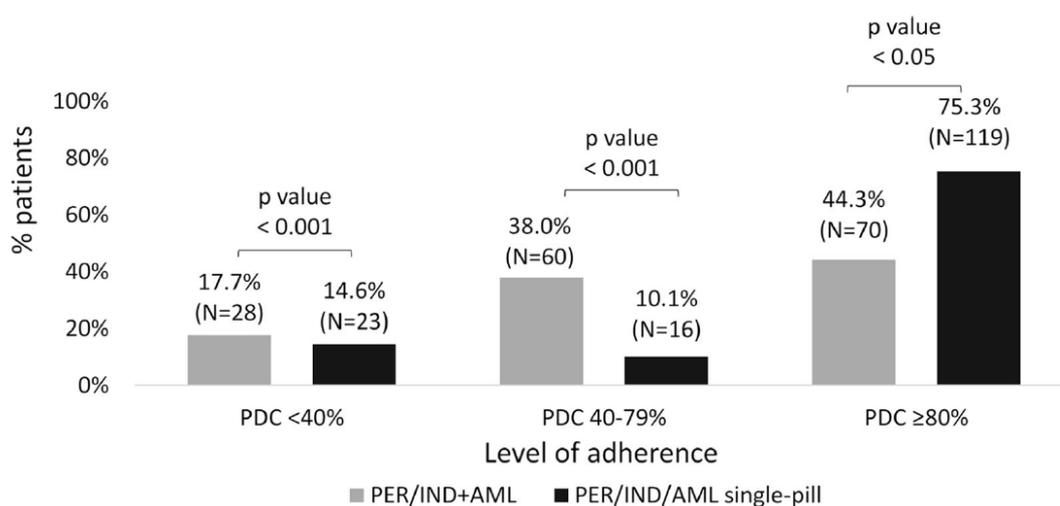


Figure 11 : Adhérence avant et après le switch de 3 molécules en 2 comprimés à 3 molécules en 1 comprimé.

Une autre étude, conduite en Lombardie (Italie) démontre également l'intérêt d'utiliser des trithérapies combinées dans un contexte d'amélioration de l'adhérence. En effet,

cette étude menée dans un contexte de vie réelle illustre une propension accrue de 138 % des patients sous trithérapie combinée à être adhérents au traitement par rapport à ceux recevant trois molécules en deux comprimés. De manière logique, ces mêmes patients sous trithérapies combinées avaient une propension réduite de 67 % à être peu adhérents au traitement comparé à ceux sous trithérapie en deux comprimés. De plus, cette étude permet de démontrer que les patients qui adhèrent fortement à la trithérapie ont 26 % moins de risques d'être hospitalisés pour des événements CV majeurs (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque) par rapport aux patients qui adhèrent très peu au traitement. (87)

Toujours en Italie, mais dans une autre étude, une méta-analyse visait à examiner l'impact de la trithérapie combinée en comparaison à une trithérapie équivalente libre sur l'observance médicamenteuse et la persistance du traitement chez les patients atteints d'hypertension. Concernant l'adhérence, 18 études sur les 23 incluses dans cette méta-analyse montrent une adhérence significativement améliorée par la prise d'une SPC comparée à la prise de la trithérapie sous forme libre. Du côté de la persistance au traitement, 14 études sur 16 démontrent que cette dernière est significativement plus élevée dans le groupe SPC. (73)

Enfin, à nouveau en Italie, mais à l'échelle du pays, une étude a analysé l'adhérence, l'apparition d'évènements cardiovasculaires et la mortalité toutes causes confondues chez les patients traités par une trithérapie combinée et les patients traités par trithérapies en plusieurs comprimés. Cette étude rétrospective a été réalisée sur la période de référence de 2010 à 2020 en utilisant les données d'une base de données du système de santé italien, fournissant diverses informations telles que les prescriptions, le nombre de boîtes et les données d'hospitalisation. L'adhérence a été évaluée par la proportion de jours couverts. Dans le groupe des patients sous trithérapie combinée, le pourcentage de patients adhérents est significativement plus élevé que dans le groupe de patients traités par association libre. En effet, pour une PDC supérieure à 80 %, près de 60 % des patients adhérents étaient sous trithérapie combinée. Le taux de mortalité, l'incidence du nombre de décès et l'apparition d'évènements cardiovasculaires sont significativement plus faibles dans le groupe traité par trithérapies. (88)

De tous ces exemples d'études traitant de l'adhérence, il est à retenir que l'amélioration de cette dernière dans le cadre de l'hypertension artérielle est primordiale. En effet, améliorer l'adhérence au traitement permet d'améliorer la persistance du traitement, les chiffres tensionnels, mais permet également une réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire. (89)

Les différentes études l'ont démontré, la trithérapie a toute sa place dans l'amélioration de l'adhérence aux traitements.

4. Les enjeux économiques

Dans la perspective de lutter efficacement contre l'hypertension artérielle tout en optimisant les coûts associés à sa prise en charge, l'utilisation des trithérapies combinées se présente comme une stratégie prometteuse. Cette approche thérapeutique peut potentiellement entraîner des avantages économiques significatifs.

Les trithérapies combinées représentent une opportunité de simplifier les schémas thérapeutiques, améliorant ainsi l'observance des patients. Une meilleure observance conduit à une gestion plus efficace de l'HTA, prévenant, par conséquent, les complications à long terme et réduisant les coûts liés aux hospitalisations et aux traitements de secours. Cette approche proactive peut également contribuer à minimiser les dépenses engendrées par les complications cardiovasculaires et rénales, qui sont souvent associées à une HTA mal contrôlée.

L'objectif est d'explorer de manière approfondie comment l'utilisation judicieuse des trithérapies combinées peut apporter des avantages économiques substantiels dans la prise en charge de l'HTA.

En Italie, une étude évoquée précédemment, menée sur la base de l'étude de données extraites de la base de données du système de santé, a aussi évalué les coûts des soins de santé liés à l'hypertension artérielle. Ces derniers comprenaient les coûts des médicaments antihypertenseurs, les coûts d'hospitalisation pour des maladies cardiovasculaires, les coûts des services ambulatoires et des soins cardiovasculaires comme les visites chez le spécialiste, les examens de laboratoires, les examens d'imagerie... Ces coûts ont été calculés sur la base du montant que l'autorité de santé régionale a remboursé aux prestataires de santé. Ils sont présentés dans le tableau 4. Ainsi, cette étude a conclu à un coût significativement plus élevé chez les patients traités par trithérapie sous forme libre constituée d'une bithérapie combinée associée à une monothérapie que chez les patients traités par trithérapie combinée. Effectivement, dans le premier cas, les coûts s'élevaient à 811 euros contre 721 euros dans le second cas. Dans cette étude, la différence entre les deux groupes s'explique notamment par la réduction des coûts d'hospitalisation. À noter que le coût des médicaments antihypertenseurs ainsi que le coût des services ambulatoires étaient similaires dans les deux groupes. (87)

	Three-drug SPC (N=28,210)	Three-drug two-pill combination (N=28,210)
Hospitalizations	393	477
Antihypertensive drugs	261	272
Outpatient services	67	62
Total	721	811

Tableau 4 : Coût moyen des soins de santé (en euros) par patient en fonction de la stratégie de traitements médicamenteux (SPC à trois médicaments vs Combinaison à trois médicaments à deux comprimés)

Une autre étude italienne, elle aussi évoquée précédemment pour ses résultats en termes d'adhérence, a également démontré que l'utilisation de trithérapies combinées permet de réduire les coûts. En effet, cette étude analyse les coûts directs annuels, comprenant le coût des médicaments, les coûts d'hospitalisations pour cause cardiovasculaire et les coûts ambulatoires. Pour évaluer ces coûts, des données du système de santé italien ont, là encore, été analysées. Ces coûts pour les deux groupes sont visibles sur la figure 12. Les coûts totaux sont significativement plus faibles dans le groupe de patients traités par trithérapie combinée. Cette différence entre les deux groupes s'explique notamment, dans cette étude, par le coût des médicaments et des hospitalisations toutes causes confondues. (88)

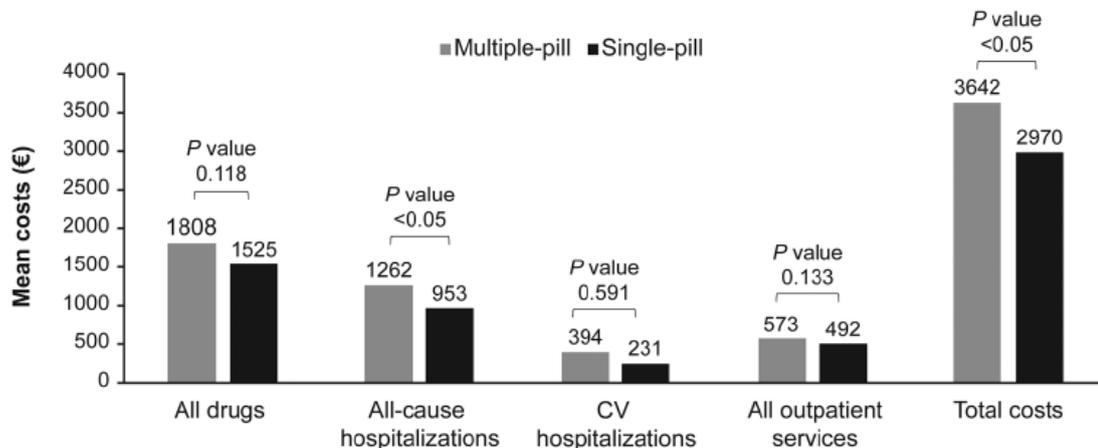


Figure 12 : Coûts annuels directs des patients traités par trithérapies combinées ou par association libres (88)

Les deux études ont démontré que l'utilisation d'une trithérapie combinée dans le traitement de l'hypertension artérielle permet de réduire significativement les coûts de santé, en diminuant à la fois les hospitalisations et, dans certains cas, le coût des traitements. Ainsi, l'usage de la trithérapie combinée semble présenter un intérêt majeur en matière d'économies de santé.

La réduction des coûts liée à l'utilisation de la trithérapie combinée dans la prise en charge de l'hypertension artérielle est inhérente à diverses raisons. Par exemple,

l'efficacité accrue des trithérapies combinées contribue à un meilleur contrôle de l'HTA, réduisant ainsi le risque de complications et la nécessité de soins médicaux coûteux, comme les coûts liés aux interventions médicales d'urgence et à la gestion des séquelles. Les trithérapies combinées contribuent également à la prévention des complications cardiovasculaires, rénales et cérébrovasculaires réduisant ainsi la fréquence des hospitalisations et des interventions médicales d'urgence, entraînant des économies substantielles. De plus, les trithérapies combinées permettent une simplification du régime de traitement et peuvent ainsi conduire à une amélioration de l'adhérence des patients aux médicaments. Une meilleure adhérence conduit à un meilleur contrôle de la pression artérielle et ici aussi à une réduction des événements cardiovasculaires, entraînant des économies à long terme. L'utilisation des trithérapies combinées peut contribuer à une utilisation plus efficiente des ressources de santé.

En résumé, l'utilisation des trithérapies combinées dans le traitement de l'hypertension artérielle va au-delà de la simple réduction des chiffres tensionnels. Elle représente une approche économiquement viable en investissant dans des traitements efficaces pour prévenir les complications, améliorer l'adhérence et optimiser l'allocation des ressources de santé, entraînant ainsi des économies significatives sur le long terme. La réduction de ces coûts peut tout de même varier en fonction des molécules que prend le patient.

L'étude Quantum, menée en Afrique du Sud, est une étude observationnelle rétrospective établie à partir des données relatives aux demandes de remboursement extraites de la base de données d'une assurance maladie privée. Cette étude a inclus des patients traités par Périndopril, Losartan ou Enalapril, seuls ou en combinaison, en janvier 2015. Son objectif était d'évaluer les résultats cliniques et les coûts des traitements antihypertenseurs avec les trois inhibiteurs du SRAA les plus courants. Elle a ainsi démontré que sur une période de suivi de cinq ans, chez les individus sud-africains bénéficiant d'une assurance maladie privée, un traitement antihypertenseur à base de Périndopril fournissait de meilleurs résultats cliniques et financiers par rapport aux autres traitements. Cependant, d'autres études seront nécessaires pour confirmer ces résultats dans une population sud-africaine plus large, ce qui pourrait avoir des implications significatives sur le choix thérapeutique chez les patients souffrants d'hypertension.

La trithérapie combinée trouve donc toute sa pertinence dans la stratégie thérapeutique. Elle contribue à relever des défis en matière de santé publique en réduisant la pression artérielle, en agissant sur certaines comorbidités, tout en améliorant l'adhérence des patients à leur traitement. En outre, elle répond également à des impératifs économiques en permettant des économies dans le domaine de la santé. Cependant, bien que ces enjeux soient universels, la situation concernant les trithérapies varie d'un pays à l'autre.

Partie 3. Étude comparative des enjeux et intérêts de la trithérapie combinée en France et à Madagascar

1. L'hypertension, contexte en France et à Madagascar

1.1. Quelques chiffres et généralités sur l'HTA en France et à Madagascar

Dans la première partie, nous avons abordé l'HTA et les données épidémiologiques de manière générale, à l'échelle mondiale. Nous allons désormais examiner de plus près les données spécifiques à la France et à Madagascar.

La France, contrairement à Madagascar, ne fait pas partie des régions présentant les données les plus alarmantes. Cependant, en 2019, 29 % de la population française est hypertendue, un chiffre qui reste significativement élevé bien qu'il soit en dessous de la moyenne mondiale. (29) D'après Santé Publique France, cela représente environ 17 millions de Français, dont 6 millions ignorent qu'ils sont hypertendus. (90) Ces données sont d'autant plus préoccupantes que le traitement et le contrôle de la tension artérielle demeurent insuffisants. En effet, seulement un patient sur deux est traité, et moins de 28 % ont une tension artérielle contrôlée. (91)

Les départements français d'outre-mer présentent des chiffres encore plus inquiétants avec une prévalence d'hypertension artérielle atteignant 29,9 % en Guadeloupe et à 31,5 % en Martinique. Sur ces territoires, la sédentarité est extrêmement répandue, atteignant 37,8 % en Polynésie française et pouvant même grimper à 52 % et 53 % respectivement en Martinique et en Guadeloupe. Cette sédentarité est étroitement liée à un taux élevé d'obésité, affectant une personne sur trois, ce qui pourrait en partie expliquer les taux élevés d'hypertension artérielle. En Polynésie, par exemple, le taux d'HTA attribuable à l'obésité est particulièrement alarmant, puisqu'il est de 35,5 %. (92,93) Les habitudes alimentaires dans ces régions, marquées par une consommation importante de sel, la forte consommation d'alcool et de tabac, contribuent également à cette problématique.

À Madagascar, la situation est encore plus critique. En effet, le récent rapport de l'OMS indique que 37 % de la population des adultes âgés de 30 à 79 ans est hypertendue, dépassant ainsi la moyenne mondiale. Ce pays, face à l'hypertension artérielle, suit la tendance des pays les moins développés de la planète, avec un faible taux de diagnostic et un taux de contrôle extrêmement bas. (29) Comme en France, la prévalence de l'HTA varie en fonction des régions, avec, à Madagascar, un taux d'hypertension plus élevé dans les zones rurales que dans les zones urbaines. Le taux de traitement est quant à lui plus faible dans les zones rurales. (94) Ces constatations sont inquiétantes, car sur les 29 millions d'habitants de l'île de Madagascar, 80 % vivent dans des zones rurales.

Sur cette île, la croissance annuelle de la population est d'environ 3 %, ce qui représente une forte croissance ; à titre comparatif, en France, cette dernière est de l'ordre de 0,3 %. Cette croissance est en partie responsable, comme vu précédemment, de l'augmentation du nombre de patients hypertendus à Madagascar.

Il est primordial d'agir afin d'améliorer la prise en charge de l'hypertension artérielle sur l'île de Madagascar. En effet, comme le montre la figure 13, si de meilleurs taux de contrôle tensionnel sont obtenus, 79 000 décès pourraient être évités d'ici à 2040. (29)

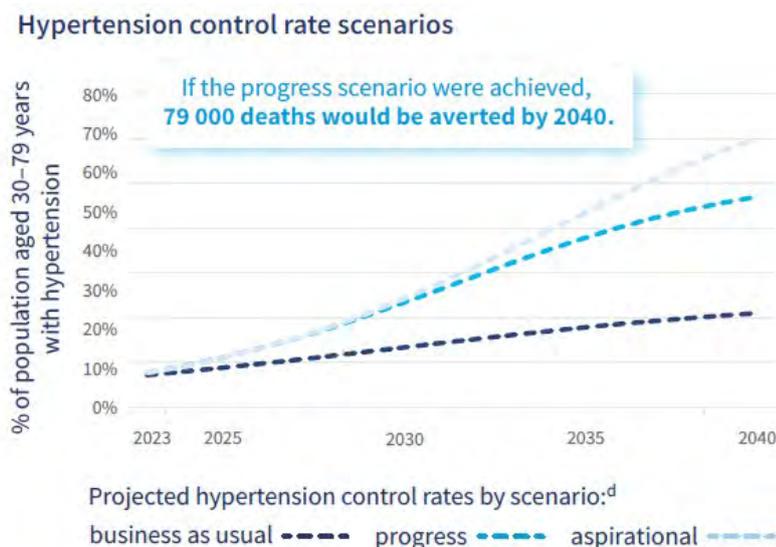
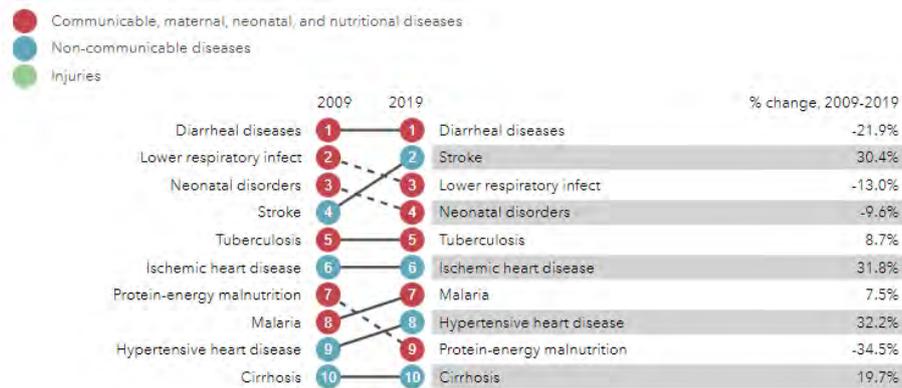


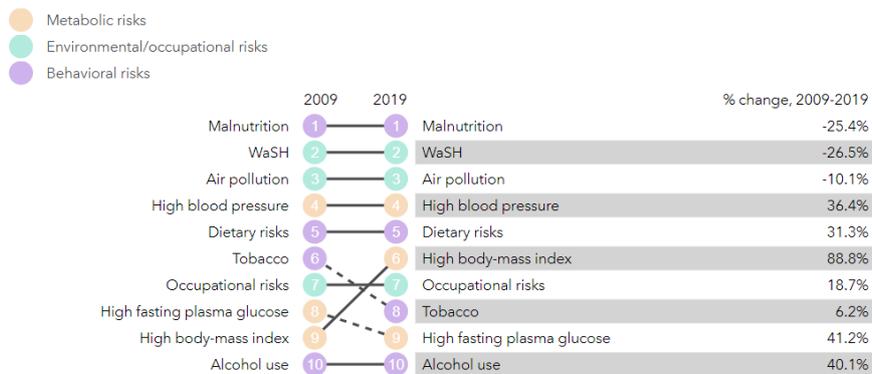
Figure 13: Projection des taux de contrôle de l'hypertension artérielle en fonction des différents scénarios

Divers facteurs évoqués précédemment contribuent à expliquer la forte prévalence de l'hypertension artérielle à Madagascar, comme une alimentation déséquilibrée en raison du coût de la vie et de la disponibilité des aliments, ainsi qu'une consommation excessive d'alcool. En France, la prévalence élevée de l'hypertension artérielle est plutôt attribuable à d'autres facteurs de risque, comme une consommation élevée de sel ou la consommation de tabac. Dans les deux pays, un taux élevé d'obésité et une sédentarité importante favorise également l'hypertension artérielle.

Par ailleurs, si en France, près de la moitié des décès par maladies cardiovasculaires sont attribuables à une tension artérielle élevée, à Madagascar, des chiffres tout aussi préoccupants sont mis en évidence dans les figures 14 a et 14 b. Elles révèlent une augmentation de 30,4 % du taux d'accidents vasculaires cérébraux et de 32,2 % du taux de cardiopathies hypertensives entraînant la mort à Madagascar. De plus, l'hypertension artérielle est devenue le facteur de risque de décès et d'invalidité ayant connu la plus forte progression au cours de la dernière décennie. Ces données mettent en lumière la situation alarmante de Madagascar face au fardeau que représente l'hypertension artérielle. (27)



a.



b.

Figure 14 a. Les facteurs qui causent le plus de décès b. Les facteurs de risques qui conduisent au plus grand nombre de décès ou d'handicap

Si les chiffres sont différents d'un pays à l'autre, avec une situation qui semble plus préoccupante à Madagascar, en France, la situation est également loin d'être satisfaisante. Il est donc nécessaire d'agir dans un pays comme dans l'autre.

1.2 La prise en charge de l'HTA au sein des deux pays selon les recommandations

En France, les dernières guidelines concernant la prise en charge de l'HTA ont été rédigées en 2012 et mises à jour pour la dernière fois en 2016. L'objectif fixé par ces guidelines est l'atteinte du contrôle de la pression artérielle pour 70 % des patients. Pour atteindre cet objectif, ces guidelines recommandent de traiter dans un premier temps les patients avec une monothérapie, alors que les guidelines internationales, recommandent, elles, d'initier la plupart du temps, le traitement par une bithérapie. Si cette monothérapie ne permet pas d'atteindre les cibles tensionnelles au bout d'un mois, il est ensuite recommandé de basculer sur une bithérapie, puis au besoin sur

une trithérapie. Il n'est pas, dans les recommandations françaises, conseillé d'initier un traitement par une bithérapie. (7)

Une étude prospective a été menée en France, afin d'évaluer le respect des directives françaises par les médecins, dans le but d'améliorer le contrôle de l'hypertension artérielle. Cette étude est une mise à jour de l'étude Esteban réalisée en 2015, qui évaluait les habitudes de prescription dans la prise en charge de l'hypertension.

Trois aspects affectant les stratégies de traitement antihypertenseur ont été examinés. Premièrement, le type d'initiation du traitement, défini comme toute première prescription d'un traitement antihypertenseur au cours des 24 derniers mois pour les patients figurant dans les dossiers actifs des médecins traitants. Deuxièmement, le taux de renouvellement du traitement a été évalué. Défini comme toute prescription répétée de la même classe thérapeutique (indépendamment de la molécule ou du dosage), ou le taux d'adaptation du traitement, incluant l'ajout, la suppression et/ou le changement de classe thérapeutique. Enfin, pour finir, le type d'antihypertenseur prescrit a également été considéré. Ces données ont été récupérées sur la base de données IQVIA, utilisée pour réaliser des études en vie réelle. Seules les prescriptions sont accessibles et analysées dans cette étude. Les données étudiées concernent uniquement la France métropolitaine et reflètent bien la population générale française, aussi bien au niveau de l'âge que du genre ou de la distribution géographique.

Dans cette étude, les données de 250,000 patients ont été analysées sur une période de 11 mois. Les résultats ont ensuite été extrapolés à la population générale.

Un traitement a été initié chez 7,2 % des patients (chiffre à nuancer, car il exclut les patients d'outre-mer et les prescriptions de spécialistes) et dans les deux tiers des cas, il s'agissait d'une initiation de traitement par monothérapie, conformément aux guidelines françaises. L'initiation d'un traitement par bithérapie, conformément aux guidelines internationales, a eu lieu dans 22,5 % des cas. 63 % des initiations de traitement par bithérapie se faisaient par l'utilisation d'une SPC.

Au cours des onze mois de suivi, la grande majorité des patients ont vu leur ordonnance renouvelée dans la même classe thérapeutique. 9,7 % des patients ont fait l'objet d'un changement de traitement, 6,3 % de l'ajout d'une molécule et 2,5 % d'une réduction de traitement. Ces chiffres ne sont pas en accord avec les guidelines françaises qui recommandent, en cas de non atteinte des cibles tensionnelles, d'ajouter une molécule plutôt que de changer de classes.

À la fin de la période de référence, en se basant sur la dernière prescription de chaque patient, la répartition en monothérapie, bithérapie et trithérapie était telle qu'elle a été représentée sur la figure 13. Une bithérapie a été prescrite chez 37,1 % des patients, avec une combinaison fixe dans 55 % des cas. La trithérapie, a, quant à elle, été utilisée chez 17,5 % des patients. L'utilisation de cette trithérapie était conforme aux

recommandations dans seulement 37,5 % des cas. Il est également à noter qu'en moyenne, 1,9 classe thérapeutique a été prescrite par patient, ce qui est trop faible pour permettre un contrôle tensionnel optimal en France.

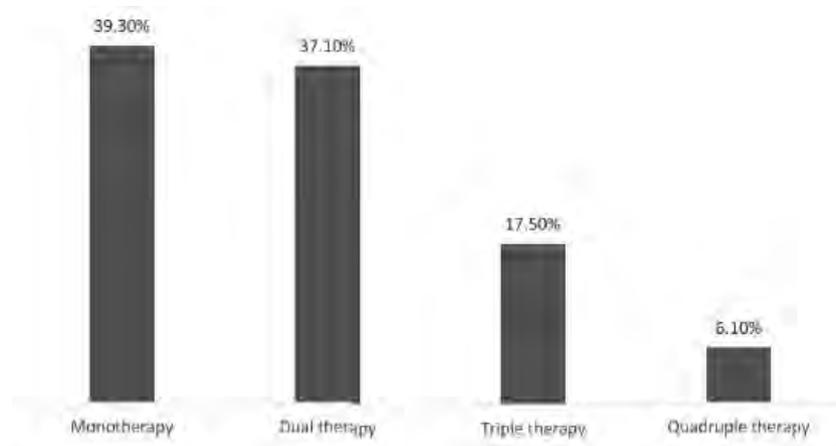


Figure 15: Distribution des types de traitement parmi les patients souffrant d'hypertension

Cette étude, au travers de cette figure et des données concernant les modifications du traitement, le tout associé au faible taux de contrôle de l'hypertension artérielle en France, souligne l'existence d'une inertie thérapeutique importante et des lacunes au sujet de la prise en charge de l'HTA.

Des mesures doivent être prises afin de se rapprocher des résultats observés dans d'autres pays possédant un système de santé similaire, comme le Canada. En effet, en France, le taux de contrôle chez les patients traités est légèrement inférieur à 50 %, alors qu'il est en moyenne de 60 % dans les pays à haut revenu, pouvant atteindre jusqu'à 64 % au Canada. (95)

La situation en France concernant la prise en charge de l'hypertension artérielle est donc loin d'être optimale, ce qui peut expliquer les différents chiffres inquiétants. La pandémie de COVID-19 a également eu un impact sur la prise en charge de l'hypertension en France. En effet, le contrôle tensionnel a diminué et le nombre d'initiations de traitement a été réduit. (91,96) Si cette pandémie a entraîné des conséquences sur l'initiation des traitements, elle a également dû impacter la persistance des traitements, ainsi que leurs ajustements.

D'après l'étude Esteban, 1 patient sur 3 traités est adhérent à son traitement.

À Madagascar, aucune recommandation nationale n'existe concernant la prise en charge de l'hypertension artérielle. Les médecins ont plutôt tendance à suivre les recommandations internationales ou à se fier à leur expérience. De fait, très souvent, l'initiation du traitement antihypertenseur se fait par une bithérapie. Madagascar fait partie du top 10 des pays où le taux de traitement de l'HTA est le plus faible, avec

seulement 16 % des hypertendus traités. (29) Un nombre important de patients refuse de prendre un traitement à vie.

En France, comme à Madagascar, la prise en charge médicamenteuse de l'HTA reste donc à améliorer ; la trithérapie combinée pourrait avoir tout son intérêt.

En France, moins d'un patient sur deux déclare avoir reçu des conseils hygiéno-diététiques au cours de l'année. (90) Cette déclaration et les différents chiffres observés sur ces deux territoires, témoignent de la nécessité de mettre en place des actions de dépistage et de prévention pour permettre une amélioration de la prise en charge des patients hypertendus. Pour cela, l'implication de divers acteurs de santé, comme le médecin ou le pharmacien, doit être accentuée.

2. Contexte socio-économique

2.1 Contexte social et contexte économique, un impact sur la santé.

La France et Madagascar ont des contextes sociaux et économiques très différents. La France fait partie des pays les plus riches de la planète et se classe au 7^{ème} rang mondial en termes de Produit Intérieur Brut (PIB). Concernant le PIB/habitant, qui s'établit sur la base du revenu brut des habitants du pays, la France se classe cette fois-ci au 25^{ème} rang, avec un PIB/habitant aux alentours de 43 658 USD. Une décroissance peut être observée depuis plusieurs années. (97) Le pays de Madagascar, à contrario, fait partie des pays les plus pauvres du globe terrestre avec un PIB/habitant de 536 USD, soit plus de 86 fois inférieur à celui de la France. L'Indice de Développement Humain (IDH), qui en plus du PIB par habitant tient compte de l'espérance de vie à la naissance et du niveau d'éducation des enfants, classe la France 37^{ème} sur 228 pays alors que Madagascar se positionne à la 201^{ème} place.

Bien que la France soit le troisième pays avec le plus de millionnaires au monde, 8 % de la population vit sous le seuil de pauvreté, ce qui représente 5,3 millions de Français qui vivent avec moins de 940 euros par mois. Ce grand écart de niveau de vie au sein de la population française entraîne diverses inégalités, y compris en ce qui concerne la santé. Ces inégalités de santé se traduisent notamment par des probabilités de développer certaines pathologies de manière inégale d'une classe sociale à une autre.

En effet, une étude menée aux Pays-Bas a comparé le taux d'AVC dans la population en fonction des classes sociales. Il en est ressorti que le taux d'AVC est plus important dans les populations pauvres comparé aux populations aisées. (98) Ce constat peut être généralisé à d'autres pathologies. Les 10 % de la population les plus modestes ont plus de risques de développer des pathologies chroniques (diabète, MCV, maladies du foie, maladies neurodégénératives, etc.) que les 10 % de plus aisés. (99) En résumé, plus nous grimons dans les classes sociales, plus la probabilité de

développer certaines pathologies diminue. L'obésité est un exemple clé de ce phénomène.

Dans cette population vivant en dessous du seuil de pauvreté, le simple fait de consulter un généraliste n'est pas toujours possible. En 2003, c'est 18 % de ces patients défavorisés qui n'ont pas consulté de médecin généraliste, contre 15 % dans le reste de la population. Cet écart est encore plus important lorsqu'on considère les consultations de médecins spécialistes, avec la moitié de la population considérée comme défavorisée qui n'a pas consulté de spécialiste en 2003, contre 39 % pour le reste de la population. (100) De part des consultations qui arrivent tardivement et qui sont moins nombreuses, les populations les moins aisées peuvent arriver au cabinet médical avec une hypertension artérielle plus avancée et avoir plus de mal à être contrôlées. Ces patients seront certainement plus concernés par la discontinuation des traitements.

Enfin, concernant le dépistage et la prévention, là encore, la population la plus pauvre est lésée par un manque de participation à ces actions. Ce déficit d'implication dans les actions de dépistages et de sensibilisations risque d'empirer la situation, puisque les pathologies ne seront décelées que plus tardivement.

Ces inégalités peuvent notamment s'expliquer par la contrainte financière en lien avec notre système de santé. En effet, dans la population pauvre, en 2003, 22 % n'avaient pas de complémentaire santé (y compris CMU). Les frais restants à charge peuvent donc vite s'élever et le recours au soin devient alors plus onéreux que pour le reste de la population. (100) La situation économique d'un français à un autre est très variable. Le coût de la vie en France a tendance à augmenter, ce qui peut compliquer l'accès de certains français à certains services.

À Madagascar, la situation est bien plus critique encore, puisque c'est 92 % de la population qui vit avec 2 dollars par jour, soit environ 55 euros par mois. La quasi-totalité de la population malgache est donc confrontée à des difficultés d'accès aux soins. Ces inégalités sont accentuées par les conditions d'emploi. Si le taux de chômage dans la population malagasy est relativement faible, aux alentours de 3 %, seulement 4 % des employés bénéficient d'un emploi formel, ce qui signifie qu'ils ont un contrat de travail, des droits et une protection sociale. Les autres travailleurs sont employés de manière informelle, c'est-à-dire qu'ils ne disposent pas de contrat de travail, ni de droits, de protection sociale, de cotisations ou de stabilité dans leur emploi. Cette prédominance de l'emploi informel a un impact significatif et négatif sur l'économie du pays.

Au-delà de l'aspect financier, il est important de considérer l'influence des événements naturels et climatiques, tels que les cyclones, qui frappent régulièrement l'île, freinant ainsi le développement économique et la promotion de la santé. (101)

De plus, à Madagascar, un véritable métissage culturel existe. Dix-huit ethnies cohabitent, mais toutes communiquent au travers de la même langue. Diverses religions sont pratiquées et les croyances traditionnelles occupent une place importante. La médecine traditionnelle fait d'ailleurs partie intégrante de la culture malagasy et représente un obstacle dans le parcours des soins des patients, retardant souvent leur prise en charge. L'État Malagasy a reconnu, en 2007, l'exercice de la médecine traditionnelle et a rédigé des textes de lois à son sujet, cette dernière pouvant, dans certaines situations, si elle est bien encadrée, s'avérer bénéfique. L'accès à l'éducation est également limité et les inégalités entre les sexes subsistent.

2.2 Système de santé Français et système de santé Malgache

D'un pays à un autre, le système de santé diffère. La France est connue pour son système de santé solidaire qui vise à garantir l'égalité d'accès aux soins et l'universalité de la protection sociale. Ce dernier diverge beaucoup de celui de Madagascar, qui est plus complexe et plus exclusif.

2.2.1 Le système de santé Français

Le système de santé français présente une structure hybride, combinant des éléments du modèle bismarckien et du modèle beveridgien. Il adopte le principe bismarckien en intégrant la participation financière des salariés et des employeurs à travers des cotisations sociales proportionnelles aux salaires. Parallèlement, il s'inspire du modèle beveridgien en garantissant l'universalité de la protection sociale. Ainsi, toute personne résidant en France a le droit d'accéder aux soins, indépendamment de son âge, de sa situation professionnelle ou de ses ressources financières. Le caractère beveridgien du système se manifeste également à travers l'uniformité des prestations, lesquelles sont déterminées en fonction des besoins des individus plutôt que de leurs pertes de revenus en cas de survenue d'un risque. Cette approche vise à assurer une prise en charge équitable pour tous les citoyens, renforçant ainsi le socle fondamental de l'accès universel aux soins en France. (102)

L'association de ces deux modèles contribue à la singularité du système de santé français, cherchant à concilier la solidarité inhérente au modèle beveridgien avec la responsabilisation financière, caractéristique du modèle bismarckien. Ce système est en constante évolution pour répondre aux défis contemporains, tout en préservant son engagement pour la protection sociale et l'égalité d'accès aux soins. Des impôts et des taxes, des cotisations employeurs, salariés ou encore travailleurs indépendants, ainsi que des contributions de l'État permettent le financement de la Sécurité sociale. (103)

En France, c'est la Sécurité sociale qui couvre une grande partie des dépenses de santé. Elle rembourse une partie des frais médicaux et des médicaments, et elle assure également les indemnités journalières en cas d'arrêt maladie. L'ensemble de

ces remboursements par la Sécurité sociale sont effectués sur la base de tarifs conventionnels établis pour chaque acte médical ou prestation de santé.

La plupart du temps, lorsqu'un assuré social reçoit des soins médicaux, il doit payer une partie du coût de ces soins appelée « ticket modérateur ». Ce montant correspond à la différence entre le tarif conventionnel de l'acte médical et le montant remboursé par l'assurance maladie obligatoire. Il sera par la suite remboursé. Le taux de remboursement varie en fonction de la nature des soins et des actes médicaux et peut être différent pour les médicaments, les consultations médicales, les examens radiologiques, etc. De nombreux Français souscrivent à des complémentaires santé, appelées mutuelles, pour couvrir les frais non remboursés par la Sécurité sociale. Ces mutuelles sont généralement proposées par des organismes privés. Il est tout de même à noter qu'aujourd'hui, près de 3 millions de Français sont dénués de complémentaire santé, souvent faute de moyens. Ces 3 millions de Français, ce sont essentiellement des demandeurs d'emploi, des retraités aux revenus trop modestes ou encore certains étudiants.

Le système de soins français, par la Sécurité sociale, garantit donc à chaque individu sur le sol français le droit à la santé et un accès facilité aux soins.

Il est également à souligner que le système de santé français comprend des hôpitaux publics et privés. Les hôpitaux publics sont financés par l'État et ne sont pas à but lucratif. Les hôpitaux privés peuvent être à but lucratif ou non lucratif et ne sont, eux, pas financés par l'État.

Le système de santé français est régulièrement réévalué et ajusté pour répondre aux besoins changeants de la population. Il est souvent salué pour son accès généralisé aux soins, bien que des défis subsistent, notamment en ce qui concerne le financement et l'organisation des soins.

Concernant les médicaments, pour être commercialisé en France et pouvoir prétendre à un remboursement, un médicament doit être titulaire d'une AMM. Cette dernière peut être obtenue par mutualisation, par procédure nationale ou par procédure centralisée. En France, un grand nombre de médicaments est remboursé, à condition qu'un service médical rendu (SMR) suffisant ait été démontré. La Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) va évaluer le SMR en tenant compte de :

- la gravité de l'affection ;
- l'efficacité (quantité d'effet) et les effets indésirables du médicament ;
- le caractère préventif, curatif, symptomatique du médicament ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique, au regard des autres thérapeutiques disponibles ;

- son intérêt pour la santé publique : gravité de la maladie, prévalence, besoin médical et réponse, impact sur la qualité de vie, impact en termes de morbi-mortalité et sur l'organisation des soins.

La Commission définira ensuite le taux de remboursement du médicament. Si le SMR est insuffisant, le médicament ne sera pas éligible au remboursement. Pour un SMR faible, modéré ou important, il sera remboursé respectivement à 15 %, 30 % ou 65 %. L'objectif est de démontrer que l'investissement dans un nouveau médicament est justifié par son utilité thérapeutique par rapport aux options déjà existantes. (104)

2.2.2 Le système de santé Malgache

- Historique :

L'État Malagasy reconnaît le droit à la santé, puisqu'il est inscrit dans sa constitution : « *L'État reconnaît et organise pour tout individu le droit à la protection de la santé dès sa conception par l'organisation des soins publics gratuits, dont la gratuité résulte de la capacité de la solidarité nationale* », inscrivant de fait la nécessité d'un plan national de santé (PNS).

Le système de santé à Madagascar a subi de nombreux bouleversements sous différents régimes politiques au fil des années. De 1952 à 1980, le pays offrait principalement des services de santé publics et gratuits, régis par la Caisse Nationale de Prévoyance Sociale (CNAPS), qui assurait la gratuité des soins. De plus, une pharmacie centrale, relevant directement du ministère de la Santé publique, était chargée de fournir les hôpitaux en médicaments. Cependant, au fil du temps, les besoins en matière de santé ont augmenté, conduisant à une privatisation progressive des soins de santé. Cette évolution a entraîné des coûts trop élevés pour l'État, ce qui a contribué à une situation d'endettement croissante.

En 1998, une politique de recouvrement des coûts est alors mise en place. Elle consiste en la mise à disposition d'un stock de produits médicaux financés par l'État et les bailleurs de fonds. Les bénéfices permettent de financer les nouveaux stocks, mais aussi, de répondre aux coûts de fonctionnement des structures publiques. Cette politique de recouvrement correspond à l'initiative de Bamako, qui a permis, de 1998 à 2002, un accès facilité aux médicaments, notamment aux génériques, et ce, à des prix très accessibles.

Cependant, en 2002, un nouveau gouvernement procède à un rétropédalage pour revenir à un système de gratuité des soins. Cela n'a pas fonctionné, puisque l'administration était incapable d'assumer les dépenses. De fait, en 2004, un retour en arrière est de nouveau opéré et le système de santé malagasy revient sur une politique de recouvrement associée à la création d'un fond d'équité pour les plus démunis. (105)

Selon le premier Plan National de Santé (PNS) de 2005-2007, est mis en place le Plan de Développement du Secteur Santé (PDSS), afin de fixer et d'accélérer l'atteinte des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD). Ces derniers sont des objectifs de développement fixés par l'ONU pour les 192 pays. De nombreuses organisations sont concernées et avaient comme ambition, pour 2015, de réduire la pauvreté, les épidémies, la mortalité infantile. (106) Cependant, du fait de la crise post-électorale, la mise en œuvre de ce plan s'arrête en 2009. Une politique nationale communautaire est alors élaborée. De 2012 à 2014, un plan de transition est mis en place.

Diverses réformes internationales, à la fois économiques et sociales, comme les Objectifs de Développement Durable par exemple (ODD) nécessitent la mise en place de nouvelles stratégies rigoureuses et adaptées. Ainsi, le ministère chargé de la Santé procède à une réactualisation du PNS et le PDSS 2015-2019 est alors mis en place. Les ODD en lien avec la santé prennent le rôle de guidelines pour réactualiser la politique nationale. Ce nouveau plan a des objectifs d'harmonisation et de coordination des interventions afin d'améliorer l'état de santé de la population. Le but est d'obtenir un système de santé cohérent, équitable, renforcé, capable de répondre aux demandes et aux besoins de la société. Des objectifs plus spécifiques sont fixés (107) :

- Améliorer l'offre et l'utilisation des services de santé de la population
- Réduire la mortalité maternelle et néonatale
- Réduire la mortalité chez les enfants de moins de cinq ans.

Les orientations principales de ce plan de santé sont donc :

- Le renforcement du système de santé
- L'amélioration de l'accessibilité géographique, financière de la population à tous les niveaux
- L'amélioration de la disponibilité et de la gestion rationnelle des intrants de santé, équipements, infrastructures, médicaments et des produits médicaux.

En 2019, une analyse du plan de 2015 à 2019 a été réalisée afin d'évaluer sa performance, l'atteinte des objectifs et de suivre la réalisation des interventions. Seulement 17,8 % des indicateurs se sont avérés performants et environ 27 % des actions du plan ont été réalisées. (101) Sur la base de ces résultats, le Plan 2020-2024 a pu être élaboré en se recentrant sur les priorités.

- Financement de la santé (101,107–110)

Les objectifs du système de santé sont donc fixés par le PNS. Mais qu'en est-il du système de santé à proprement parler et de son financement ?

Madagascar dispose d'un système de Sécurité sociale qui a pour objectif de fournir une protection sociale aux citoyens malagasy. Cependant, l'étendue du système de

santé, son efficacité, la qualité des services peuvent varier, notamment d'une région à une autre et en fonction des ressources disponibles.

Ce système de gestion des coûts de santé se compose, notamment, de la Caisse de Sécurité Sanitaire des Fonctionnaires et Agents Non Encadrés de l'État (CSSFANE). Cette caisse prend en charge des frais de soins et traitements prodigués dans une formation sanitaire (publique ou privée) agréée à recevoir des agents de l'État ainsi que leurs conjoints et enfants à charge.

Auparavant, le système de tiers payant était appliqué, cependant, depuis la crise politique de 2009, ce n'est plus le cas. Les patients doivent procéder à une avance des frais, et il semblerait que les remboursements ne soient pas toujours versés de façon équitable ou systématique.

Ce système ne couvre pas les risques d'accident du travail, d'invalidité, de maladies professionnelles et de chômage.

Au niveau public, il existe aussi le FANOME, qui correspond à un système de recouvrement des coûts d'achats des médicaments mis en place au niveau des formations sanitaires publiques. Le FANOME occupe une place importante dans le système de santé en permettant le renouvellement permanent des stocks de médicaments. Cependant, la gestion de ce fond n'est pas optimale. La mauvaise qualité des données financières, les détournements de fonds et de médicaments, le manque de proactivité des directions de centres et l'insuffisance d'application des manuels de procédures en vigueur, conduisent à une vision floue de la place de ce fond FANOME dans le budget santé et complexifie l'accès des patients à des médicaments essentiels à prix abordable.

Le fond d'équité, quant à lui, représente une petite proportion du FANOME, qui a pour objectif de permettre la prise en charge, par la communauté, des patients les plus démunis. Ce fond d'équité concerne une infime partie de la population (environ 0,08 %). Les textes à son sujet sont vagues, il est difficile de définir quel patient peut être considéré comme démuné.

À Madagascar, seulement 16 % de la population jouit d'une protection financière concernant leur accès aux services de santé grâce aux assurances santé. De fait, en 2015, comme d'autres pays membres de l'OMS, Madagascar s'est engagé vers la Couverture Santé Universelle (CSU). Cette dernière correspond au fait que chaque individu puisse recourir aux divers services de santé, quel que soit son niveau financier. Pour cela, les autorités ont élaboré la Stratégie Nationale de la Couverture Universelle (SN-CSU), avec comme objectif, pour 2030, d'avoir la moitié de la population vulnérable qui bénéficie d'une protection sociale. En ce sens, les autorités souhaitent mettre en place une Caisse Nationale de Solidarité pour la Santé (CNSS)

afin de subventionner les cotisations des individus les plus pauvres à une assurance maladie par affiliation volontaire (ou obligatoire pour les salariés).

Les essais menés dans certaines régions sont pour le moment peu concluants, notamment parce que les règlements n'ont pas été finalisés, particulièrement en ce qui concerne le remboursement des prestations. L'arrêté fixant la contribution des adhérents, leur modalité de perception, le panier de soins de base et le paquet minimum des soins au niveau des Centres de Santé de Base et Centres Hospitaliers de Référence de District n'a pas non plus été achevé. Une faible implication et un engagement trop chétif des parties prenantes entraînent des difficultés de mise en place de la SN-CSU. Une faible utilisation de ce système par la population en situation d'extrême pauvreté a également été relevée et serait liée à de fortes discriminations et exclusions. Si la mise en place de cette stratégie représente une véritable opportunité d'améliorer l'accessibilité aux soins pour toutes les classes sociales, il n'en reste pas moins que sa mise en place demeure un réel défi pour le pays et qu'elle risque de prendre beaucoup de temps.

Dans le secteur privé, la CNAPS (Caisse Nationale de Prévoyance Sociale) joue un rôle important. Elle est subdivisée en plusieurs branches, telles que la branche retraite et la branche prestations sociales. Cependant, la couverture de la CNAPS est limitée à environ 7 % de la population malgache. Cette couverture concerne principalement les travailleurs salariés régis par le Code du travail, les marins selon le code de la marine marchande, ainsi que les cultivateurs de tabac mentionnés dans l'article 11 de l'ordonnance n° 62002 du 24 juillet 1962 et d'autres groupes assimilés. Les travailleurs indépendants, les populations rurales, les fonctionnaires territoriaux, les fonctionnaires nationaux en détachement et les travailleurs du secteur informel sont exclus de cette couverture.

Le système de santé a des sources de financement diverses et variées. Un rapport de l'UNICEF publié en 2020 évoque le système de santé de ce pays et stipule que 52 % du financement du budget de santé correspond à des financements externes, alors qu'en 2015, la part de financements externes représentait seulement 28 % du financement de la santé. Cependant, ce pourcentage est à nuancer pour les années qui suivent, car il pourrait résulter d'un plan de riposte contre la COVID-19. Les ressources externes ont financé, de 2010 à 2015, en moyenne 70 % des dépenses de santé. Madagascar est donc très dépendant des apports externes fournis par des bailleurs de fonds dont les six principaux sont : USAID, UNICEF, Fond mondial, GAVI, la Banque mondiale, l'Union Européenne.

Les ménages contribuent également au financement du système de santé par le biais des cotisations sociales, généralement prélevées directement sur les salaires. Les employeurs participent aussi à ce financement. En ce qui concerne les prestations à court terme, les cotisations des employeurs représentent 8 à 13 % des salaires, tandis que celles des travailleurs avoisinent environ 1 %. Pour ce qui est des retraites, les

employeurs cotisent en moyenne 3,5 % des salaires, contre 1 % pour les travailleurs. Le reste du financement provient d'investissements externes et du gouvernement. Cependant, le rapport de l'UNICEF de 2020 a mis en lumière que la part des dépenses de santé supportée par les ménages est jugée excessive, soulignant ainsi un défi majeur pour le système de santé.

Pour ce qui est des dépenses de santé de l'État, la majorité du budget du ministère de la Santé provient de ressources externes. Le montant du budget du ministère de la Santé alloué par l'État stagne aux alentours de 8 %. Cette part demeure insuffisante pour permettre la mise en place d'un système de santé qualitatif.

En 2019, sur les dépenses totales du gouvernement, la part du secteur santé s'élevait à environ 6,65 %. Ce chiffre est donc bien loin des engagements pris par Madagascar dans la déclaration d'Abuja, qui était d'atteindre les 15 %, mais aussi, bien loin des recommandations de l'OMS, d'atteindre les 10 % pour se rapprocher ainsi de la couverture sanitaire universelle.

En résumé, sur la figure suivante, force est de constater que la part des ménages et des fonds extérieurs sont les parts les plus conséquentes. La part du gouvernement reste minime.

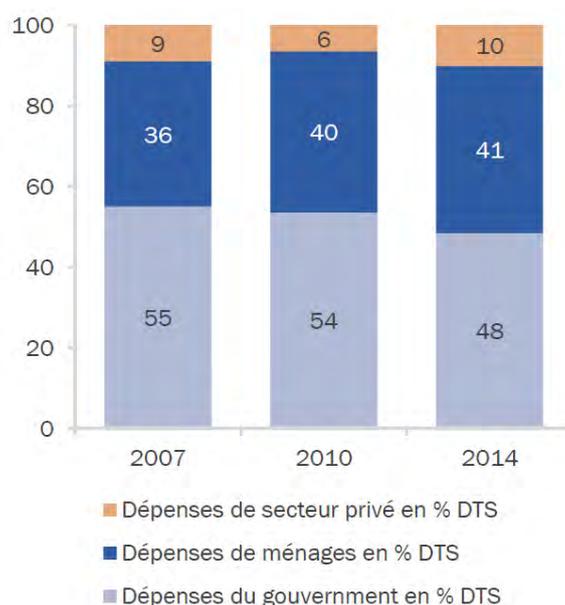


Figure 16 : Dépenses totales de santé par sources (114)

Il est à noter que Madagascar est confronté à des difficultés d'exécution des dépenses, et peine donc à écouler les fonds obtenus, en grande partie à cause des restrictions imposées par le ministère de l'Économie et des finances.

- Organisation des services de santé

À Madagascar le système de santé public s'organise comme suit :

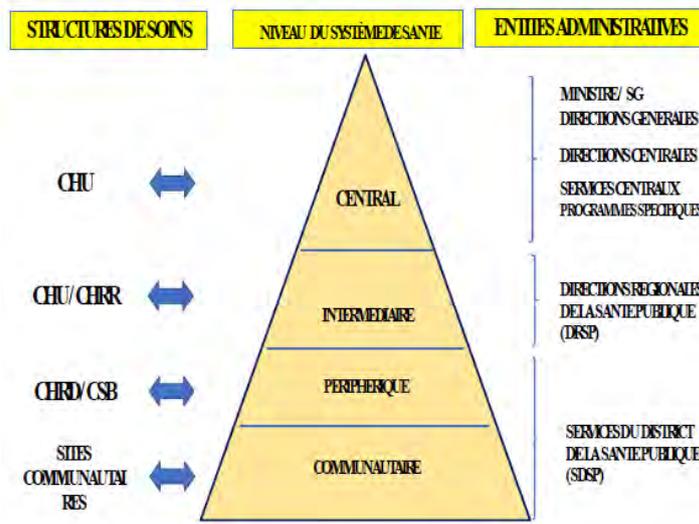


Figure 17 : Pyramide de santé à Madagascar (109)

En fonction de là où nous nous situons à Madagascar, de la population et de la taille de la ville, nous aurons accès à certains services. Dans les plus grandes villes, les structures sanitaires du haut de la pyramide (CHU) pourront être retrouvées.

- AMM et remboursements

À Madagascar, il n'y a qu'un seul laboratoire, Pharmalagasy, une usine pharmaceutique, qui comprend notamment un espace de stockage et un espace de production.

Il existe également une association créée par le gouvernement : la SALAMA. Il s'agit d'une association à but non lucratif qui a pour mission : « assurer l'approvisionnement permanent en médicaments essentiels, génériques, consommables médicaux et matériel médical de qualité à prix abordables au niveau des formations sanitaires publiques et organismes privés à but non lucratif œuvrant dans le domaine de la santé à Madagascar ». C'est le ministère de la Santé Publique (MINSANP) qui établit la liste nationale des médicaments essentiels. (111)

Les médicaments essentiels sont définis comme « ceux qui répondent aux besoins essentiels d'une population ». Les médicaments doivent, selon l'OMS, être sélectionnés en fonction de la prévalence des maladies, de l'innocuité, de l'efficacité et d'une comparaison des rapports coût-efficacité et doivent « être disponibles en permanence dans le cadre de systèmes de santé opérationnels, et en quantité suffisante, sous la forme galénique qui convient, avec une qualité assurée et à un prix abordable au niveau individuel comme à celui de la communauté ». (112)

Pour s'approvisionner en médicaments, la SALAMA procède à des appels d'offres internationaux. Les médicaments sont ensuite acheminés vers les pharmacies de gros districts qui les répartiront ensuite dans les pharmacies à gestion communautaire. Cet approvisionnement a lieu une fois par an et la majorité de l'importation des médicaments provient d'Asie (80 à 90 % des achats, directs ou indirects).

La SALAMA ne fournit que le secteur public et le secteur privé à but non lucratif. Les officines, relevant du domaine privé, ne sont donc pas concernées et sont quant à elles approvisionnées par les grossistes répartiteurs. Il est à noter que la SALAMA est autonome financièrement et ne bénéficie d'aucune aide financière de la part du MINSANP. C'est la vente des médicaments, sur lesquels elle appose en général une marge, qui permet son autofinancement et le financement des médicaments. Ses revenus découlent également des prestations de stockage et de distribution.

Pour pouvoir être importés, les médicaments doivent avoir obtenu une AMM malgache. C'est l'Agence du Médicament de Madagascar (AgMed), sous tutelle du Secrétariat Général de la Santé, qui est responsable de l'octroi de ces autorisations. Pour obtenir l'AMM, les laboratoires doivent remplir un dossier, le « *Common Technical Document* », regroupant plusieurs modules qui décrivent : les procédés de fabrication de la substance active et du produit fini ; la qualité ; la stabilité ; les informations précliniques et cliniques, etc. Ils doivent par ailleurs fournir divers documents administratifs ainsi que des échantillons du médicament. Pour les frais d'étude du dossier, le laboratoire s'acquittera de la somme de 200 euros, si c'est un laboratoire étranger et de 36 euros si c'est un laboratoire local. (113–115)

Il n'existe pas de procédure de reconnaissance mutuelle. Les démarches sont donc plutôt longues et coûteuses. La création de l'Agence Africaine des médicaments, fondée le 5 novembre 2021 avec pour objectif la promotion de la santé des Africains, laisse espérer une amélioration de l'accès au marché.

Pour faire face aux difficultés d'enregistrement des AMM à Madagascar, l'AgMed a rédigé une liste des médicaments « complément de gamme », sur laquelle figurent des médicaments pouvant être importés sans AMM. Lorsque les produits infiltrent de cette manière le marché, le laboratoire devra formuler une demande d'AMM dans l'année qui suit. Cette liste comprend normalement les médicaments qui ne sont pas disponibles sur le marché, les innovations, les médicaments essentiels, les génériques qui ont pour but de faire face aux ruptures de princeps. Cependant, en réalité, il est également retrouvé sur cette liste des doublons ou encore des médicaments de provenance douteuse.

Pour ce qui est des prix des médicaments, à Madagascar, aucun contrôle strict n'existe. Au niveau du circuit privé, la marge maximale que peut réaliser un grossiste lors de la vente des médicaments à une officine est de 20 %. Celle de l'officine au patient est de 35 %. Au niveau du circuit public, les marges sur la tarification des

produits vendus aux patients à partir du prix SALAMA atteignent 35 %. Le prix final pour le patient est donc, en règle générale, très élevé. (109)

3. Les enjeux et intérêts de la trithérapie combinée en France et à Madagascar

En France, comme à Madagascar ou plus largement à l'échelle mondiale, l'utilisation des trithérapies combinées pour traiter l'hypertension artérielle semble présenter divers intérêts et répond à différents enjeux.

3.1 Efficacité de la trithérapie combinée

Bon nombre de patients ont besoin d'une trithérapie combinée afin de réguler leurs chiffres tensionnels, que ce soit à Madagascar, en France ou sur le reste du globe terrestre.

Dans les deux pays étudiés, il y a une véritable nécessité d'optimiser la prise en charge des patients hypertendus, par l'amélioration des chiffres tensionnels, l'amélioration de l'adhérence, ou encore l'amélioration de la qualité de vie du patient qui passe notamment par la réduction des effets indésirables, mais aussi la réduction du nombre de comprimés. L'ensemble de ces éléments s'influencent mutuellement et représentent des intérêts au niveau planétaire de la trithérapie combinée.

L'étude Trident, comme vu précédemment, a démontré une baisse significative de la PAS de 8,5 mmHg et de la PAD de 5,4 mmHg en 3 mois. Lors de cette étude, au bout de 3 mois, chez les patients ayant une PA initiale supérieure à 140/90 mmHg, 80,4 % des patients ont atteint l'objectif d'une PA < 140/90 mmHg et 41,2 % ont atteint l'objectif d'une PA < 130/80 mmHg. Dans le groupe de patients qui avaient une PA initiale supérieure à 130/80 mmHg, 42,7 % ont atteint une PA inférieure à 130/80 mmHg. Enfin, une bonne tolérance a été rapportée par les médecins, mais aussi par les patients. Cette étude menée à Maurice et Madagascar témoigne de l'efficacité de la trithérapie combinée sur la population malagasy, et donc, de son intérêt pour les patients malgaches. À la suite de cette étude, le nombre de prescriptions de trithérapies combinées semble augmenter. Le fait d'avoir des résultats et des études scientifiques au sujet de la population malgache représente ainsi un véritable enjeu auquel la trithérapie combinée, par l'étude Trident, répond. Souvent, les études scientifiques et médicales sont réalisées dans des pays occidentaux. Comme évoqué précédemment, nous ne sommes pourtant pas tous égaux face aux pathologies ; nos origines ethniques peuvent avoir un impact sur le développement de différentes pathologies ou encore sur notre tolérance aux médicaments. De fait, dans divers pays à travers le monde, il peut être difficile pour les professionnels de santé d'associer leurs patients à ceux représentés dans l'étude. C'est pourquoi, la trithérapie combinée doit faire ses preuves sur les populations cibles afin de gagner la confiance des professionnels de santé.

À Madagascar, environ 68 % de la population est de descendance africaine. Comme vu préalablement, cette population a beaucoup plus de risques de développer une hypertension et qu'elle soit résistante. L'utilisation de la trithérapie combinée paraît donc, à nouveau, avoir tout son intérêt. Il semblerait d'ailleurs que 30 % des patients hypertendus à Madagascar aient besoin d'une trithérapie. Sur ces 30 %, le nombre de patients sous trithérapie combinée est estimé à 5 à 10 %. Ce qui représente un taux très faible, laissant ainsi une large marge de progression.

En France, si l'efficacité de la trithérapie combinée représente également un intérêt non négligeable, c'est principalement l'amélioration de la prise en charge des patients hypertendus qui représente un intérêt significatif de la trithérapie. En effet, comme vu précédemment, les chiffres concernant cette dernière sont bien loin d'être satisfaisants ! Son intérêt réside également en l'amélioration de la qualité de vie des patients et en l'amélioration de leur adhérence au traitement, qui, elle aussi, peut largement être améliorée.

3.2 Les économies de santé

Nous l'avons abordé, l'hypertension artérielle représente un véritable fardeau économique. L'un des intérêts de la trithérapie combinée réside donc les économies de santé que son utilisation peut entraîner. Ces économies sont primordiales, notamment, dans un système solidaire comme le système de santé français. Mais elles sont également indispensables dans les pays tels que Madagascar, sans universalité d'accès aux soins, car elles peuvent permettre de réduire les coûts de santé.

En France, plus de 22 % de la population adulte est sous traitement antihypertenseur. En 2006, le coût annuel des traitements pour les patients hypertendus français était estimé à 422 euros, dont 218 euros directement attribuables à l'hypertension et 204 euros imputés à d'autres traitements liés au risque cardiovasculaire. Ainsi, la gestion de l'hypertension artérielle représente un coût substantiel, avec des dépenses annuelles avoisinant les 9 milliards d'euros, soit environ 6 % des dépenses totales de santé. L'hypertension elle-même représente une part importante de ces coûts, mais les pathologies qui y sont associées, telles que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque, l'artériopathie des membres inférieurs et l'insuffisance rénale, engendrent également des dépenses supplémentaires estimées au moins à 20 milliards d'euros par an. (116)

À Madagascar, le nombre de prescriptions de trithérapies tend à augmenter. Cependant, leur prix est plutôt élevé, puisqu'il est aux alentours de 28 euros pour Triplixam® et un peu plus élevé encore pour Exforge HCT®. Il semble donc que le prix de la thérapie ne représente pas un argument clé pour répondre aux enjeux économiques, la réponse à ces derniers se trouve ailleurs. De plus, dans les provinces, comme à Antananarivo, la capitale, il est difficile pour la population d'accepter de

dépenser plus de 100 000 ariarys, ce qui représente environ 20 euros, pour acheter un médicament visant à prendre en charge leur hypertension. Le coût des médicaments à Madagascar, représente un véritable frein pour la continuité des traitements et pour l'observance. Il est donc essentiel, dans ce pays où le taux de pauvreté est très élevé et où le pouvoir d'achat, du fait de l'inflation et de la dévalorisation de la monnaie locale, tend à diminuer, d'éduquer le patient, mais aussi les professionnels de santé sur les enjeux économique à long terme de la trithérapie combinée.

En effet, comme évoqué dans la deuxième partie, la trithérapie combinée est très efficace pour permettre le contrôle de la pression artérielle. De surcroît, elle permet d'améliorer l'adhérence du patient à son traitement et agit positivement sur les comorbidités. Elle conduit donc à une réduction du taux d'hospitalisation pour complications liées à l'HTA ; par la réduction de complications, il y a une réduction du nombre de molécules destinées à traiter ces complications. Une étude a notamment démontré que chez des patients sous trithérapie, sur huit ans, le taux de patients nécessitant des médicaments supplémentaires pour prendre en charge leur hypertension est relativement faible (entre 0 % et 6,5 % en fonction de la trithérapie utilisée). (83) Tous ces éléments représentent donc des coûts évitables sur le long terme, par l'utilisation de la trithérapie combinée, et donc des économies de santé aussi bien pour la France que pour Madagascar.

Toujours d'un point de vue économique, l'un des enjeux de la trithérapie combinée à Madagascar est d'être référencée dans les différents dispensaires des mutuelles privées qui en possèdent. Ces mutuelles sont rattachées à des entreprises ou à des institutions privées et concernent les salariés de ces dernières.

À Madagascar, le prix étant très élevé comparé au niveau de vie, il est plus difficile d'inciter à la prescription, même si cela conduit à des économies sur le long terme. Le patient considère ses moyens financiers à l'instant T et ce n'est donc pas toujours évident de lui expliquer que les dépenses d'aujourd'hui permettront de prévenir les dépenses de demain.

En France, c'est l'absence de remboursement de la trithérapie combinée qui en limite la prescription. Rembourser la trithérapie combinée conduirait à une croissance de son utilisation et, par l'ensemble des résultats positifs qu'engendre l'usage des trithérapies combinées, les coûts de santé diminueraient.

3.3 Commercialisation et remboursement de la trithérapie combinée

En France, comme à Madagascar, seulement deux trithérapies combinées sont commercialisées dans le cadre de la prise en charge de l'HTA : Triplixam® par les laboratoires Servier et Exforge HCT® par Novartis.

En France, à l'heure actuelle, aucune trithérapie combinée n'apparaît sur la liste des médicaments remboursés aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Si les professionnels de santé sont plutôt en demande de cette trithérapie, c'est au niveau de son remboursement, donc auprès de la HAS, que les bénéficiaires de ces trithérapies doivent être valorisés et entendus.

Concernant la spécialité Triplixam®, beaucoup de pays en Europe ont autorisé son remboursement. En effet, comme le démontre le tableau suivant, Triplixam® est pris en charge dans de nombreux pays, mais pas en France.

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Pays-Bas	Oui (01/06/2014)	Indication de l'AMM
Belgique	Oui (01/10/2014)	Indication de l'AMM
Italie	Oui (01/08/2015)	Indication de l'AMM
Autriche Chypre Malte Pologne	Non	Sans objet
Bulgarie	Oui (02/12/2014)	Hypertension essentielle, Cardiopathie hypertensive
Croatie	Oui (30/05/2015)	Indication de l'AMM
Estonie	Oui (01/07/2014)	Hypertension essentielle, Cardionéphropathie hypertensive, Hypertension secondaire
Finlande	Oui (01/09/2014)	Indication de l'AMM
Grèce	Oui (01/07/2015)	Indication de l'AMM
Hongrie	Oui (01/03/2015)	Indication de l'AMM
Irlande	Oui (01/09/2014)	Indication de l'AMM
Lettonie	Oui (01/07/2014)	Indication de l'AMM
Lituanie	Oui (17/07/2014)	Indication de l'AMM
Luxembourg	Oui (18/12/2014)	Indication de l'AMM
Portugal	Oui (30/04/2015)	Indication de l'AMM
République Tchèque	Oui (01/10/2014)	Indication de l'AMM
Roumanie	Oui (17/09/2015)	Indication de l'AMM
Slovaquie	Oui (01/02/2015)	Indication de l'AMM
Slovénie	Oui (25/08/2014)	Indication de l'AMM

Tableau 5 : Prise en charge de Triplixam dans différents pays (117)

Une demande de remboursement de la spécialité Triplixam® a été déposée à deux reprises par les laboratoires Servier. Cette spécialité a obtenu un SMR qualifié d'insuffisant et n'a donc pas été inscrite sur la liste. Cette décision repose sur « l'absence de démonstration d'un avantage supplémentaire en termes d'observance et de qualité de vie avec TRIPLIXAM® par rapport à une triple association libre,

L'absence de données cliniques permettant d'évaluer l'efficacité de l'association fixe TRIPLIXAM® dans la prise en charge des patients dont la pression artérielle est stabilisée par les composants de cette association, et malgré l'intérêt possible des triples associations fixes,

La Commission considère que TRIPLIXAM® n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'hypertension artérielle en tant que traitement substitutif chez des patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe de périndopril/d'indapamide et d'amlodipine pris simultanément aux mêmes posologies. » (117)

Après un premier refus de remboursement en 2011, la spécialité Exforge HCT® avait, quant à elle, obtenu un avis favorable au remboursement en 2012. Cependant, la spécialité n'avait pas été inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, car le ministre des Affaires Sociales et de la Santé a estimé « *insuffisant le service médical rendu par les spécialités litigieuses* » et a donc refusé d'inscrire la spécialité Exforge HCT® sur ces listes. Le ministre a également estimé qu'il y avait un risque de confusion entre les bithérapies commercialisées sous le nom d'Exforge® et la trithérapie Exforge HCT®. De plus, le manque de preuve sur l'impact en termes de réduction de la morbi-mortalité, mais aussi sur l'amélioration de l'observance thérapeutique par la prise de cette trithérapie, a par ailleurs, permis d'argumenter la décision du ministre. Cette décision a été contestée par le laboratoire Novartis par le dépôt d'une requête et deux mémoires en réplique. Un Conseil d'État a eu lieu et a validé la décision du ministre. (118–120)

Sans remboursement, la trithérapie combinée est peu prescrite en France et lorsqu'elle l'est, les pharmaciens vont avoir tendance à la substituer par une bithérapie associée à une monothérapie pour permettre au patient d'être remboursé et lui éviter de devoir payer le médicament. L'un des plus gros enjeux pour la trithérapie combinée, en France, paraît donc être l'obtention du remboursement.

Depuis ces décisions de la HAS concernant les trithérapies combinées, la situation a évolué, de nouvelles études ont pu démontrer l'amélioration de l'observance et de l'adhérence au traitement, mais aussi la réduction de la morbi-mortalité, que ce soit par la réduction des chiffres tensionnels mais aussi par son influence sur les comorbidités. Enfin, l'amélioration de la qualité de vie et la simplification des traitements pour les patients sont aussi des arguments qui ne semblent pas être à négliger.

À Madagascar, les mutuelles privées remboursent jusqu'à 80 % pour ces deux spécialités, rien n'est remboursé en revanche par le système de santé public. Ce remboursement est une bonne chose, mais nuanceons tout de même, en rappelant que les mutuelles privées sont accessibles uniquement à une infime partie de la population. Une meilleure prise en charge, surtout au niveau du système de santé public, représente donc un des enjeux de la trithérapie combinée.

3.4 Accessibilité

L'accessibilité aux trithérapies combinées représente également un enjeu important sur les deux territoires.

Concernant l'accessibilité géographique, en France, des déserts médicaux existent et complexifient l'accès aux soins pour certains Français. Quatre Français sur cinq peuvent trouver une pharmacie dans leur commune de résidence, en revanche, 2,5 % des Français doivent faire plus de 10 minutes de route pour accéder à l'une d'entre elles, ce qui peut parfois complexifier la délivrance de médicament. (121)

À Madagascar, l'accessibilité aux médicaments, et donc aux trithérapies combinées, est encore plus complexe, et d'autant plus dans les provinces. Bien que le CSB (Centre de Soins de Bases) le plus proche se trouve à moins de 5 km pour environ 42 % de la population, l'accessibilité aux services de santé publique reste relativement complexe. L'état des routes, l'insécurité et l'éloignement des formations sanitaires des villages conduisent au fait que seulement 23 % de ces dernières sont accessibles en voiture. (101)

3.5 Commerce illicite et médecine traditionnelle, des enjeux propres à Madagascar

À Madagascar comme dans beaucoup de pays Africain ou en développement, le marché illicite du médicament occupe une place importante. Des médicaments frauduleux, c'est-à-dire, des produits de santé qui ne sont pas ce qu'ils devraient être et qui visent à tromper le consommateur sont vendus par le biais d'un marché parallèle. Cela inclut les différents produits médicaux de basse qualité, qui ne remplissent pas les normes de qualité, qui ne sont pas contrôlés, mais aussi les faux médicaments, les médicaments qui arborent de fausses étiquettes ou encore les produits de contrefaçon. (122) En outre, les vendeurs retrouvés sur ce marché parallèle ne sont bien entendu pas formés pour délivrer des médicaments et les conseiller aux patients.

L'enjeu des trithérapies combinées réside donc aussi, en leur fiabilité et sécurité pour le patient au travers de leur identité de médicaments de qualité, contrôlés et autorisés à la vente.

Les patients qui n'ont pas les moyens de se procurer les traitements selon le circuit réglementé peuvent acheter leurs traitements au travers de ce circuit illicite. Cela conduit à une mauvaise prise en charge ou à un retard de prise en charge qualitative, voire à l'aggravation ou l'apparition de problèmes de santé. En cas de contrefaçon, des produits toxiques peuvent être contenus dans le médicament et peuvent entraîner des conséquences graves sur la santé de l'individu, voire conduire à son décès.

Pour des raisons financières, comme évoqué précédemment, mais aussi parce que la médecine traditionnelle a toujours une grande place dans le parcours de soin, la prise

en charge de l'hypertension artérielle est souvent tardive. En effet, la population malagasy préfère généralement essayer de trouver une solution, un « remède naturel » à leur pathologie auprès d'un tradipraticien avant de se tourner vers une médecine plus « conventionnelle ». Ces pratiques entraînent donc souvent, un retard de la prise en charge et les patients arrivent tard dans le système de soin, avec des chiffres tensionnels très élevés, ils peinent à contrôler leur hypertension par l'utilisation de bithérapies. La trithérapie combinée a alors, tout son intérêt dans cette prise en charge tardive.

À Madagascar, les enjeux pour la trithérapie combinée sont, donc, de réussir à se faire une place face au marché illicite de médicaments et aux problèmes financiers, mais aussi de faire face à la corruption qui représente un véritable fléau. L'indice de corruption sur cette île est d'ailleurs très élevé. En 2023, avec un score de 25/100, Madagascar se classe dans les 35 pays les plus corrompus de la planète. La corruption de certains professionnels de santé par des laboratoires non soumis aux règles d'éthiques et de compliance, peut conduire à l'usage préférentiel d'autres molécules, d'autres médicaments, parfois au détriment du patient.

En résumé, si en France les principaux enjeux de la trithérapie combinée concernent essentiellement son remboursement, à Madagascar, ils sont davantage liés à l'accessibilité des soins, aux ressources disponibles et à l'acceptabilité sociale de ces traitements. Une analyse approfondie de ces enjeux spécifiques dans chaque contexte est essentielle pour une prise de décision éclairée et pour garantir une prise en charge efficace et équitable de l'hypertension artérielle.

Discussion

Tout au long de ce travail, nous nous sommes intéressés aux enjeux et aux intérêts de la trithérapie combinée dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. L'objectif était de comprendre comment la trithérapie combinée peut positivement impacter la prise en charge des patients hypertendus, mais aussi de mesurer l'efficacité de ce traitement et de comprendre sa place dans la stratégie thérapeutique.

Nous souhaitons également savoir si les enjeux et les intérêts sont identiques dans tous les pays du monde, ou s'ils diffèrent en fonction des pays, de leur niveau de vie et de leur niveau de richesse. En ce sens, une comparaison entre la France et Madagascar nous a permis de réfléchir autour de cette question. Cependant, si nous avons choisi d'étudier d'autres pays, peut-être en aurions-nous relevé d'autres.

L'HTA est une maladie connue depuis bien longtemps, pour laquelle de nombreux traitements existent et pourtant, elle représente un véritable fléau au niveau planétaire. Les chiffres concernant cette pathologie et sa prise en charge sont très inquiétants. Nous avons relevé de grandes disparités à travers le monde. Dans certains pays comme Madagascar, ils sont plus que préoccupants. De très faibles taux de dépistage, de prise en charge, de patients contrôlés ou encore d'adhérence aux traitements, le tout associé aux projections à 2050, qui ne sont pas rassurantes, témoignent d'une nécessité d'agir. En ce sens, divers acteurs, tels que les gouvernements, les associations, les différentes organisations de santé ou encore les professionnels de santé, peuvent mettre en place des campagnes de prévention et de sensibilisation pour inciter au dépistage et au suivi médical, ou encore expliquer l'importance de l'adhérence. L'ensemble de ces actions, associées à la sensibilisation des médecins, permettent de lutter contre l'inertie clinique. Diverses études ont démontré que l'absence de modification ou d'ajustement des traitements de patients non contrôlés contribue également aux mauvais résultats en ce qui concerne la prise en charge de l'HTA, à Madagascar comme en France. Les actions permettant une prise en charge de l'hypertension le plus tôt possible aideront à obtenir de meilleurs chiffres tensionnels et de limiter les complications cardiovasculaires.

Il a également été démontré que l'utilisation de thérapies combinées présente de nombreux avantages. En effet, l'association de différentes molécules peut, par exemple, réduire les effets indésirables associés à l'une des molécules de cette combinaison. Ces thérapies combinées permettent, par ailleurs, d'améliorer l'adhérence thérapeutique, mais aussi de diminuer la pression artérielle et le risque de survenue de maladies cardiovasculaires associées. Ces effets bénéfiques retrouvés grâce à l'utilisation de thérapies combinées sont bien sûr retrouvés, et de manière accrue, lors de l'utilisation de trithérapies combinées. Tout cela a été démontré dans de nombreuses études que nous avons pu évoquer. Il pourrait être intéressant d'approfondir davantage les liens entre tous ces effets bénéfiques. Pour aller plus loin,

nous pourrions également chercher à comprendre pourquoi, la pression artérielle et l'adhérence, notamment, sont davantage améliorées par la prise de trithérapie sous forme combinée que par la prise de trithérapie sous forme libre. Si cela est dû à une amélioration de la synergie d'action, à un cumul des bénéfices, à une non-discontinuité du traitement...

Les patients hypertendus présentent souvent d'autres comorbidités associées. Les effets bénéfiques de la trithérapie combinée sur les comorbidités, comme le diabète ou encore l'hypercholestérolémie, sont donc de véritables arguments qui démontrent tout l'intérêt des trithérapies combinées dans le parcours thérapeutique. Pour aller plus loin, il serait intéressant d'étudier les enjeux et les intérêts d'autres types de combinaisons qui peuvent agir à la fois sur l'hypertension artérielle, mais aussi sur d'autres comorbidités. Il pourrait aussi être pertinent d'évaluer les économies de santé en lien avec ces pathologies, permises grâce à l'utilisation de la trithérapie combinée.

Au sujet de l'enjeu et de l'impact économique, nous avons pu démontrer que la trithérapie combinée trouve également tout son intérêt. Les enjeux économiques diffèrent d'une région du monde à une autre. En France, le principal enjeu économique de la trithérapie combinée se positionne au niveau de la nécessité d'obtenir son remboursement. La France est l'un des rares pays européens où la trithérapie combinée n'est pas remboursée. À Madagascar, l'enjeu économique principal se retrouve plutôt au niveau du financement et de l'accessibilité à la trithérapie combinée.

Au sein de ces deux pays, comme dans le reste du monde, la prise en charge de l'hypertension coûte cher, de façon immédiate, mais aussi, et surtout, sur le long terme. Améliorer les chiffres tensionnels, l'adhérence ou encore impacter positivement les comorbidités permet de réduire les frais hospitaliers. L'utilisation de la trithérapie combinée conduit donc à une réduction des coûts liés à l'hypertension artérielle. Il serait intéressant de véritablement comparer les coûts de la bithérapie et de la trithérapie pour la société, en fonction des pays, ainsi que pour le patient, afin de s'assurer que les avantages financiers de l'utilisation de la trithérapie soient plus que significatifs. Il serait également intéressant d'évaluer pour chacun des pays la diminution des coûts engendrés par l'utilisation de la trithérapie combinée. Les QALYs pourraient être utilisés pour évaluer l'impact global de la trithérapie combinée en considérant à la fois la durée de vie et la qualité de vie associée à chaque année vécue. Cela permettrait une évaluation plus holistique du bénéfice du traitement. Enfin, il pourrait être pertinent de valoriser le bénéfice financier de l'utilisation de la trithérapie combinée dans les pays riches comme dans les pays à faibles revenus.

Une hypertension artérielle contrôlée, c'est également une diminution des apparitions de maladies cardiovasculaires. C'est une vie en meilleure santé. C'est donc un patient plus actif d'un point de vue sociétal, et possiblement plus actif et productif dans son travail. Il serait, en ce sens, pertinent d'inclure ces éléments dans l'évaluation des économies de santé permises par l'utilisation de la trithérapie combinée.

Pour pouvoir identifier plus précisément les enjeux et les intérêts de nos deux pays cibles, nous avons détaillé leurs systèmes de santé, les modalités de prise en charge, mais aussi la situation socio-économique de chacun. L'étude de ces pays a permis de relever des différences majeures, au niveau culturel, financier, sociétal ou encore concernant l'accessibilité aux médicaments. Du côté français, est retrouvé un système de santé universel permettant un accès aux soins pour la totalité de la population, quel que soit le niveau social. Du côté malgache, seulement 16 % de la population bénéficie d'une protection sociale financière, accentuant les inégalités sociales face à l'accès aux soins. De plus, à Madagascar, la médecine traditionnelle occupe toujours une place importante dans le parcours de soin du patient. En France, la place de cette dernière est infime. Il semblerait intéressant d'étudier l'impact de la médecine traditionnelle sur la prise en charge de l'HTA à Madagascar et éventuellement comparer ces résultats à l'utilisation de médecines alternatives et de leur impact en France.

D'un point de vue financier, nos deux pays sont diamétralement opposés, avec la France parmi les pays les plus riches de la planète, permettant des investissements de l'État, notamment dans la santé, et Madagascar l'un des pays les plus pauvres de la planète. En lien avec cette pauvreté, le taux impressionnant de corruption à Madagascar. Ce pays fait partie des pays les plus corrompus de la planète. En ce sens, il pourrait être intéressant d'évaluer les conséquences de la corruption sur la prise en charge des maladies chroniques, comme l'hypertension artérielle, ainsi que l'implantation de thérapies telles que les trithérapies combinées de manière éthique, dans des pays corrompus.

La comparaison des deux pays a permis de mettre en lumière les difficultés d'accès et les contraintes financières rencontrées dans chaque pays. Elle a aussi permis de montrer que si les principaux intérêts des trithérapies combinées dans ces deux territoires sont en partie identiques, il n'en reste pas moins que la trithérapie trouve des intérêts spécifiques à chaque pays. À Madagascar, par exemple, la prise en charge de l'hypertension souvent tardive et les patients ayant, pour une grande partie, une tendance à l'hypertension résistante représentent un intérêt majeur de l'utilisation de la trithérapie combinée à Madagascar. En France, l'intérêt pour les hypertensions résistantes est également retrouvé, mais nous pouvons davantage encore valoriser son intérêt pour la diminution des dépenses de santé nationales.

La trithérapie combinée présente de nombreux avantages, notamment en assurant la stabilité du traitement. Dans les pays où les patients doivent financer leurs traitements, comme à Madagascar, les personnes les plus démunies ont parfois tendance à abandonner l'un des médicaments pour réduire les coûts, surtout pour les traitements contre l'hypertension artérielle, souvent asymptomatique. La combinaison des molécules en un seul comprimé évite ces interruptions de traitement, favorisant ainsi l'adhérence et le contrôle de la pression artérielle, ce qui améliore la qualité de vie en

simplifiant la prise de médicaments. Ce phénomène de discontinuité du traitement est également retrouvé chez les patients polymédiqués. Cependant, il est important de noter qu'avec une trithérapie libre, si le patient arrête l'un des médicaments pour l'hypertension, il en reste encore deux, tandis qu'avec une trithérapie combinée fixe, l'arrêt d'un médicament signifie l'arrêt complet du traitement.

Dans cette thèse, nous avons également soulevé un problème d'accessibilité au médicament. À Madagascar, par son coût et l'absence d'un système de santé accessible à tous, mais aussi par des problèmes d'accessibilité géographique. Il devient primordial d'améliorer la répartition des soins. Il pourrait être intéressant d'approfondir le lien entre les difficultés d'accès aux soins pour des raisons géographiques ou financières, le niveau de vie des patients et les impacts sur la santé et l'apparition de maladies cardiovasculaires, même si diverses études ont démontré que les personnes les plus démunies ont plus de chance d'être limités dans leur accès aux soins et ont plus de risques de développer des pathologies chroniques. De plus, cela souligne l'importance d'implémenter des politiques de santé publique inclusives et universelles ainsi que des programmes de sensibilisation, afin d'améliorer l'accès aux soins dans les zones défavorisées, pour encourager le dépistage précoce et le suivi médical régulier. En France, les difficultés d'accès à la trithérapie sont liées à l'absence de remboursement, contraignant le patient à payer son traitement s'il souhaite avoir la trithérapie combinée. Souvent, le pharmacien va substituer la trithérapie par une bithérapie associée à une monothérapie. Il serait pertinent d'enquêter sur l'intérêt des médecins français pour la trithérapie combinée et sur le taux de substitution en pharmacie.

Concernant les limites de ce travail, dans beaucoup d'études utilisées, la trithérapie combinée était Triplixam® et les quelques études basées sur les molécules contenues dans Exforge HCT® ne montraient pas toujours les mêmes résultats que pour Triplixam®. Ainsi, il peut être difficile d'extrapoler les résultats à l'ensemble des trithérapies combinées. Il convient donc de développer davantage d'études, et notamment des études comparatives entre les différentes trithérapies qui sont sur le marché.

La plupart des études utilisées dans ce travail sont des études menées dans les pays occidentaux (Europe ou Amérique du Nord). Or, comme évoqué, il existe des variabilités entre les différentes ethnies et origines face à l'hypertension artérielle et ses traitements. Il peut donc, ici aussi, être complexe de généraliser les résultats à l'ensemble de la population mondiale. Le manque de données, d'informations et d'études sur la population malgache, complexifie l'étude de la situation à Madagascar. Il serait pertinent d'avoir plus de données sourcées, comprenant, par exemple, des données de prescription, pour connaître la véritable ampleur de la trithérapie combinée sur ce territoire, mais aussi des données plus précises sur les dépenses de santé.

L'étude Trident est la première étude concernant l'utilisation de la trithérapie combinée Périndopril/indapamide/amlodipine menée directement sur la population Malgache. Cette dernière a permis à certains patients d'accéder à la trithérapie combinée dans le cadre de l'étude, et par ailleurs, de démontrer aux médecins tout l'intérêt de Triplixam® dans la prise en charge de leurs patients hypertendus. Au sens plus large, mener des études au sein même d'un territoire permet aux professionnels de santé d'avoir une vision plus proche de la réalité et de comprendre les enjeux d'une thérapie pour la population locale.

Conclusion :

L'hypertension artérielle touche plus de 1,28 milliard de personnes dans le monde. Cette pathologie est malheureusement bien loin d'être de l'histoire ancienne. Rependue à travers le monde entier, elle s'exprime et se contrôle à des taux différents en fonction des pays.

Les actions de dépistage, de prévention et les règles hygiéno-diététiques arrivent au premier plan dans la lutte contre l'hypertension artérielle. Puis, vient un arsenal de thérapies qui s'adaptent en fonction des profils patients, au sein duquel, nous pouvons retrouver la trithérapie combinée.

Par ses multiples enjeux et intérêts comme l'amélioration des chiffres tensionnels, l'adhérence aux traitements, l'impact sur les comorbidités, la réduction des complications cardiovasculaires ou encore l'impact économique, elle trouve parfaitement sa place dans la prise en charge de l'hypertension artérielle.

Si des points communs sont retrouvés quant aux enjeux et intérêts de la trithérapie combinée en France et à Madagascar, des enjeux et intérêts propres à chacun apparaissent. En France, où l'accent est mis sur la gestion des coûts de santé nationaux, la trithérapie combinée présente un intérêt particulier pour sa capacité à réduire les dépenses à long terme tout en améliorant les résultats cliniques. À Madagascar, où l'accessibilité financière et géographique aux soins de santé est souvent limitée, la trithérapie combinée représente une solution pratique en regroupant plusieurs médicaments en un seul comprimé, facilitant ainsi l'observance thérapeutique des patients et permettant de réaliser, sur le long terme, des économies.

Il est également important de poursuivre la recherche sur l'utilisation de la trithérapie combinée, en particulier dans des contextes socio-économiques variés pour mieux comprendre son impact sur la santé publique et les résultats cliniques. Il est crucial de tenir compte des spécificités de chaque pays dans la mise en œuvre de politiques de santé visant à promouvoir l'utilisation appropriée de ce traitement.

Ce travail souligne l'importance de la trithérapie combinée dans la gestion de l'hypertension artérielle, en mettant en avant ses multiples bénéfices et en reconnaissant la nécessité d'une approche adaptée aux spécificités de chaque contexte national. Elle appelle également à une exploration plus approfondie de cette problématique à l'échelle mondiale afin d'améliorer la prise en charge de cette maladie chronique à forte prévalence.

Bibliographie :

1. Hypertension [Internet]. [cited 2023 Jul 5]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. Définition et facteurs favorisants de l'HTA [Internet]. [cited 2023 Jul 9]. Available from: <https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/hypertension-arterielle-hta/definition-facteurs-favorisants>
3. Mancia(Chairperson) G, Kreutz(Co-Chair) R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). J Hypertens [Internet]. 2023 Jun 21 [cited 2023 Aug 26]; Publish Ahead of Print. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/HJH.0000000000003480>
4. L'hypertension artérielle [Internet]. FFC. 2016 [cited 2023 Jul 9]. Available from: <https://www.fedecardio.org/je-m-informe/l-hypertension-arterielle/>
5. Cane F, Zisimopoulou S, Pechère-Bertschi A. Hypertension artérielle chez les patients d'ascendance africaine. Rev Médicale Suisse. 2017;13(574):1576–9.
6. Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, Mazzali G, Zamboni M. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. Nutrients. 2019 Jul;11(7):1667.
7. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2023 Aug 26]. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte
8. Dépistage et suivi de l'hypertension artérielle : placer le patient au centre de sa prise en charge [Internet]. [cited 2023 Aug 26]. Available from: <https://www.ameli.fr/paris/medecin/exercice-liberal/memos/depistage-et-suivi-de-l-hypertension-arterielle>
9. 2. Brochure Mon carnet de suivi Hypertension artérielle” Fédération Française de Cardiologie 202.pdf.
10. Comprendre l'AOMI, Fédération Française de Cardiologie.
11. Inserm [Internet]. [cited 2023 Sep 23]. Hypertension artérielle (HTA) · Inserm, La science pour la santé. Available from: <https://www.inserm.fr/dossier/hypertension-arterielle-hta/>
12. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. Heart Rhythm. 2017 Jan;14(1):e3–40.
13. Kenchaiah S, Pfeffer MA. Cardiac remodeling in systemic hypertension. Med Clin. 2004 Jan 1;88(1):115–30.
14. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkely B, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. Nat Rev Nephrol. 2021;17(10):639–54.

15. Triantafyllou A, Ferreira JP, Kobayashi M, Micard E, Xie Y, Kearney-Schwartz A, et al. Longer Duration of Hypertension and MRI Microvascular Brain Alterations Are Associated with Lower Hippocampal Volumes in Older Individuals with Hypertension. *J Alzheimers Dis*. 2020 Mar 10;74(1):227–35.
16. Inserm [Internet]. [cited 2023 Oct 9]. Insuffisance rénale · Inserm, La science pour la santé. Available from: <https://www.inserm.fr/dossier/insuffisance-renale/>
17. The eye in hypertension. *The Lancet*. 2007 Feb 3;369(9559):425–35.
18. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903–13.
19. Olsen MH, Angell SY, Asma S, Boutouyrie P, Burger D, Chirinos JA, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *The Lancet*. 2016 Nov 26;388(10060):2665–712.
20. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013 Sep 4;310(9):959–68.
21. Whelton PK, Einhorn PT, Muntner P, Appel LJ, Cushman WC, Diez Roux AV, et al. Research Needs to Improve Hypertension Treatment and Control in African Americans. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2016 Nov;68(5):1066–72.
22. Ahmed KS, Bogdanet D, Abadi S, Dineen R, Boran G, Woods CP, et al. Rates of abnormal aldosterone/renin ratio in African-origin compared to European-origin patients: A retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Apr;90(4):528–33.
23. Jones E, Rayner B. The importance of the epithelial sodium channel in determining salt sensitivity in people of African origin. *Pediatr Nephrol*. 2021 Feb 1;36(2):237–43.
24. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 19];2021(12). Available from: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd004022.pub5>
25. Tu W, Eckert GJ, Hannon TS, Liu H, Pratt LM, Wagner MA, et al. Racial Differences in Sensitivity of Blood Pressure to Aldosterone. *Hypertension*. 2014 Jun;63(6):1212–8.
26. Pickersgill SJ, Msemburi WT, Cobb L, Ide N, Moran AE, Su Y, et al. Modeling global 80-80-80 blood pressure targets and cardiovascular outcomes. *Nat Med*. 2022 Aug;28(8):1693–9.
27. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet Lond Engl*. 2021 Sep 11;398(10304):957–80.
28. Kostova D, Spencer G, Moran AE, Cobb LK, Husain MJ, Datta BK, et al. The cost-effectiveness of hypertension management in low-income and middle-income countries: a review. *BMJ Glob Health*. 2020 Sep 9;5(9):e002213.

29. Global report on hypertension: the race against a silent killer [Internet]. [cited 2023 Oct 8]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240081062>
30. Twenty-Four-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion in China: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/JAHA.119.012923>
31. Organization WH. WHO global report on sodium intake reduction [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/366393>
32. Binia A, Jaeger J, Hu Y, Singh A, Zimmermann D. Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2015 Aug;33(8):1509.
33. Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M. Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Mar;290(3):R546–52.
34. Fu J, Liu Y, Zhang L, Zhou L, Li D, Quan H, et al. Nonpharmacologic Interventions for Reducing Blood Pressure in Adults With Prehypertension to Established Hypertension. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2020 Sep 25;9(19):e016804.
35. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of Weight Reduction on Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Nov;42(5):878–84.
36. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise Training for Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2013 Feb 22;2(1):e004473.
37. Herman LL, Padala SA, Ahmed I, Bashir K. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Oct 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431051/>
38. Bascands JL, Schanstra JP, Couture R, Girolami JP. Les récepteurs de la bradykinine : de nouveaux rôles physiopathologiques. *médecine/sciences*. 2003 Nov 1;19(11):1093–100.
39. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007 Jan 1;73(1):237–46.
40. Ferrari R, Pasanisi G, Notarstefano P, Campo G, Gardini E, Ceconi C. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system. *Am J Hypertens*. 2005 Sep;18(9 Pt 2):142S-154S.
41. Lévy BI, Mourad JJ. Renin Angiotensin Blockers and Cardiac Protection: From Basis to Clinical Trials. *Am J Hypertens*. 2022 Apr 2;35(4):293–302.
42. Pinto B, Jadhav U, Singhai P, Sadhanandham S, Shah N. ACEI-induced cough: A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. *Indian Heart J*. 2020;72(5):345–50.
43. VIDAL [Internet]. [cited 2023 Oct 21]. Les médicaments de l'HTA. Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/hypertension-arterielle/medicaments.html>

44. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008 Apr;26(4):819–24.
45. Pantzaris ND, Karanikolas E, Tsiotsios K, Velissaris D. Renin Inhibition with Aliskiren: A Decade of Clinical Experience. *J Clin Med*. 2017 Jun 9;6(6):61.
46. Farzam K, Jan A. Beta Blockers. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Oct 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532906/>
47. Résumé des caractéristiques du produit - LERCANIDIPINE VIATRIS 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2023 Oct 21]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64528829&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
48. Inhibiteurs calciques (sauf comme antiarythmiques) [Internet]. [cited 2023 Oct 21]. Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-calciques-sauf-comme-antiarythmiques>
49. Prescription et surveillance des diurétiques.
50. Alpha-bloquants [Internet]. [cited 2023 Oct 22]. Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/alpha-bloquants>
51. Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, et al. A Meta-Analysis Reporting Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 15;61(2):131–42.
52. Strauss MH, Hall AS, Narkiewicz K. ACEI and ARB — Each Unique RAAS Inhibitors: The Importance of Impact on Inflammation. *Mayo Clin Proc*. 2023 Feb 1;98(2):350–1.
53. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(16):2088–97.
54. Borghi C, Cicero AF, Agnoletti D, Fiorini G. Pathophysiology of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors: How to explain within-class differences? *Eur J Intern Med*. 2023 Apr;110:10–5.
55. Makani H, Bangalore S, Romero J, Wever-Pinzon O, Messerli FH. Effect of Renin-Angiotensin System Blockade on Calcium Channel Blocker-Associated Peripheral Edema. *Am J Med*. 2011 Feb 1;124(2):128–35.
56. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone. *Hypertension*. 2015 May;65(5):1041–6.
57. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens*. 2019 Aug;37(8):1574–86.

58. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 29;2014(5):CD003824.
59. Farsang C, Dézsi CA, Brzozowska-Villatte R, De Champvallins M, Glezer M, Karpov Y. Beneficial Effects of a Perindopril/Indapamide Single-Pill Combination in Hypertensive Patients with Diabetes and/or Obesity or Metabolic Syndrome: A Post Hoc Pooled Analysis of Four Observational Studies. *Adv Ther.* 2021 Apr 1;38(4):1776–90.
60. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C, et al. Blood Pressure Control and Physician Management of Hypertension in Hospital Hypertension Units in Spain. *Hypertension.* 2004 Jun;43(6):1338–44.
61. De Backer T, Van Nieuwenhuysse B, De Bacquer D. Antihypertensive treatment in a general uncontrolled hypertensive population in Belgium and Luxembourg in primary care: Therapeutic inertia and treatment simplification. The SIMPLIFY study. *PloS One.* 2021;16(4):e0248471.
62. Antza C, Doundoulakis I, Stabouli S, Kotsis V. American, European and international hypertension guidelines: Time to shake hands? *Int J Cardiol Hypertens.* 2020 Dec 17;8:100075.
63. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines | Hypertension [Internet]. [cited 2023 Oct 30]. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026?rfr_dat=cr_pub++Opubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org
64. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2023 Aug 29;148(9):e9–119.
65. Düsing R, Waeber B, Destro M, Santos Maia C, Brunel P. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: a review of the evidence. *J Hum Hypertens.* 2017 Aug;31(8):501–10.
66. Bramlage P, Böhm M, Volpe M, Khan BV, Paar WD, Tebbe U, et al. A Global Perspective on Blood Pressure Treatment and Control in a Referred Cohort of Hypertensive Patients. *J Clin Hypertens.* 2010;12(9):666–77.
67. Ábrahám G, Dézsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. *Adv Ther.* 2017 Jul;34(7):1753–63.
68. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003 Jun 28;326(7404):1427.
69. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Merlini L, et al. Cardiovascular Protection by Initial and Subsequent Combination of Antihypertensive Drugs in Daily Life Practice. *Hypertension.* 2011 Oct;58(4):566–72.
70. Yang R, Huang R, Zhang L, Li D, Luo J, Cai J. Influence of Baseline Diastolic Blood Pressure on the Effects of Intensive Blood Pressure Lowering: Results From the STEP Randomized Trial. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2023 Oct 10;

71. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig.* 2014 Oct;34(10):701–8.
72. Tóth K, PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs Devices Interv.* 2014 Apr;14(2):137–45.
73. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2021 Feb;77(2):692–705.
74. Mbanya A, Ackbarkhan A, Mittoo MY, Ramamonjisoa HA, Ramilitiana B, Ranivoharisoa EM, et al. Use of Perindopril Arginine/Indapamide/Amlodipine in the Management of Hypertension in Two Sub-Saharan African Island Countries of Madagascar and Mauritius. *Adv Ther.* 2022 Jun;39(6):2850–61.
75. Tsioufis K, Douma S, Kallistratos MS, Manolis AJ. Effectiveness and Adherence to Treatment with Perindopril/Indapamide/Amlodipine Single-Pill Combination in a Greek Population with Hypertension. *Clin Drug Investig.* 2019 Apr;39(4):385–93.
76. Oparil S, Melino M, Lee J, Fernandez V, Heyrman R. Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. *Clin Ther.* 2010 Jul 1;32(7):1252–69.
77. Allan GM, Garrison S, Padwal R. Étude SPRINT : Données probantes sur les cibles précises de la tension artérielle. *Can Fam Physician.* 2016 Aug;62(8):e437–8.
78. Heim A, Feihl F, Waeber B. Hypertension et diabète. ADVANCE : une étude de morbidité-mortalité. *Rev Med Suisse.* 2008 Jan 9;139(1):28–33.
79. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hiraoka Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014 Oct 9;371(15):1392–406.
80. Webster R, Salam A, de Silva HA, Selak V, Stepien S, Rajapakse S, et al. Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients With Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Aug 14;320(6):566–79.
81. Moser M. The ASCOT Trial. *J Clin Hypertens.* 2007 May 25;7(12):748–50.
82. Pirozhenko AA, Ryabtsev AS, Shlyk SV, Drobotya NV, Kaltykova VV. Clinical efficacy of a fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril in patients with hypertension and multiple risk factors. *Russ J Cardiol.* 2023 Nov 3;28(11):5682.
83. Cicero AFG, Fogacci F, Rizzoli E, D'Addato S, Borghi C. Long-Term Impact of Different Triple Combination Antihypertensive Medications on Blood Pressure Control, Metabolic Pattern and Incident Events: Data from the Brisighella Heart Study. *J Clin Med.* 2021 Dec 17;10(24):5921.

84. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Merlino L, Mancia G. Incidence of cardiovascular events in Italian patients with early discontinuations of antihypertensive, lipid-lowering, and antidiabetic treatments. *Am J Hypertens*. 2012 May;25(5):549–55.
85. Chaudri NA. Adherence to Long-term Therapies Evidence for Action. *Ann Saudi Med*. 2004;24(3):221–2.
86. Borghi C, Jayagopal PB, Konradi A, Bortolotto LA, Degli Esposti L, Perrone V, et al. Adherence to Triple Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine: Findings from Real-World Analysis in Italy. *Adv Ther*. 2023 Apr;40(4):1765–72.
87. Rea F, Morabito G, Savaré L, Pathak A, Corrao G, Mancia G. Adherence and related cardiovascular outcomes to single pill vs. separate pill administration of antihypertensive triple-combination therapy. *J Hypertens*. 2023 Sep 1;41(9):1466–73.
88. Snyman JR, Bortolotto LA, Degli Esposti L, Jayagopal PB, Konradi AO, Perrone V, et al. A real-world analysis of outcomes and healthcare costs of patients on perindopril/indapamide/amlodipine single-pill vs. multiple-pill combination in Italy. *J Hypertens*. 2024 Jan 1;42(1):136–42.
89. Jhaj R, Gour PR, Kumari S, Sharma S. Association between medication adherence and blood pressure control in urban hypertensive patients in central India. *Int J Noncommunicable Dis*. 2018 Mar;3(1):9.
90. Hypertension artérielle en France : 17 millions d’hypertendus dont plus de 6 millions n’ont pas connaissance de leur maladie [Internet]. [cited 2024 Jan 17]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/hypertension-arterielle-en-france-17-millions-d-hypertendus-dont-plus-de-6-millions-n-ont-pas-connaissance-de-leur-maladie>
91. SPF. L’épidémiologie de l’hypertension artérielle en France : prévalence élevée et manque de sensibilisation de la population [Internet]. [cited 2024 Jan 16]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/l-epidemiologie-de-l-hypertension-arterielle-en-france-prevalence-elevee-et-manque-de-sensibilisation-de-la-population>
92. Atallah A, Atallah V, Daigre JL, Boissin JL, Kangambega P, Larifla L, et al. [High blood pressure and obesity: disparities among four French overseas territories]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2014 Jun;63(3):155–62.
93. Trois Guadeloupéens sur 10 ont renoncé ou retardé des soins en 2019 - Insee Analyses Guadeloupe - 50 [Internet]. [cited 2024 Feb 10]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5390716#titre-bloc-2>
94. Ratovoson R, Rasetarinera OR, Andrianantenaina I, Rogier C, Piola P, Pacaud P. Hypertension, a Neglected Disease in Rural and Urban Areas in Moramanga, Madagascar. *PLOS ONE*. 2015 Sep 10;10(9):e0137408.
95. Paturle C, Huguet M, Ferreira E, Mourad JJ. From guidelines to current practices: Suboptimal hypertension management in France. *JMV-J Médecine Vasc*. 2023 Nov 1;48(5):174–80.
96. Gabet A, Grave C, Tuppin P, Lesuffleur T, Guenancia C, Nguyen-Thanh V, et al. Nationwide Initiation of Cardiovascular Risk Treatments During the COVID-19 Pandemic in France: Women on a Slippery Slope? *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:856689.

97. PIB par habitant : la France n'est plus qu'au 25ème rang mondial | Fondation IFRAP [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://www.ifrap.org/europe-et-international/pib-par-habitant-la-france-nest-plus-quau-25eme-rang-mondial>
98. Agyemang C, van Oeffelen AA, Norredam M, Kappelle LJ, Klijn CJM, Bots ML, et al. Socioeconomic Inequalities in Stroke Incidence Among Migrant Groups. *Stroke*. 2014 Aug;45(8):2397–403.
99. Observatoire des inégalités [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Les plus pauvres sont davantage concernés par les maladies graves de longue durée. Available from: <https://www.inegalites.fr/Les-plus-pauvres-sont-plus-concernes-par-les-maladies-graves-de-longue-duree>
100. de Saint Pol T. Les inégalités sociales face à la santé en France. *Regards Croisés Sur Léconomie*. 2009;5(1):65–70.
101. Ministère de la santé publique. Plan de développement du secteur de santé 2020 – 2024. 2020.
102. Systèmes bismarckien et beveridgien d'État providence | [vie-publique.fr](http://www.vie-publique.fr) [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 18]. Available from: <http://www.vie-publique.fr/fiches/24113-systemes-bismarckien-et-beveridgien-detat-providence>
103. Bichot Jacques. Note Comment financer la protection sociale. Institut Montaigne; 2006.
104. Circuit évaluation du médicament [Internet]. [cited 2024 Feb 6]. Available from: https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2753898
105. Kassamaly A. L'accessibilité aux médicaments à Maurice et Madagascar: l'exemple des médicaments de premières nécessités [Thèse d'exercice]. [Nantes, France]: Nantes Université. Pôle Santé. UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2023.
106. Objectifs du Millénaire pour le développement [Internet]. [cited 2024 Jan 23]. Available from: <https://www.un.org/fr/millenniumgoals/>
107. Ministère de la Santé Publique. Politique Nationale de Santé Madagascar. 2016.
108. UNICEF. Analyse budgétaire de la santé à Madagascar. 2020.
109. Health Policy Plus. Analyse du système de financement de la santé à Madagascar.
110. Richard BN. Madagascar : la sécurité sociale en question.
111. SALAMA [Internet]. [cited 2024 Feb 7]. Home. Available from: <http://www.salama.mg/>
112. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean [Internet]. [cited 2024 Feb 7]. WHO EMRO | Stratégie/politique | Politiques en matière de médicaments essentiels et de produits pharmaceutiques. Available from: <http://www.emro.who.int/fr/essential-medicines/strategy-policy/>
113. Agence du Médicament de Madagascar. Enregistrement des médicaments à Madagascar - Manuel des procédures. 2016.
114. Ministère de la santé publique. Manuel de procédures d'enregistrement des produits et des établissements de la médecine traditionnelle et de la médecine complémentaire. 2018.

115. agenceir. L'industrie pharmaceutique à Madagascar, facteur d'émergence [Internet]. EDBM. 2021 [cited 2024 Feb 7]. Available from: <https://edbm.mg/lindustrie-pharmaceutique-a-madagascar-facteur-demergence/>
116. Publique (CUE CU des E de S. Santé publique: Réussir les ECNi. Elsevier Health Sciences; 2020. 543 p.
117. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2024 Jan 20]. TRIPLIXAM (périndopril/ indapamide/ amlodipine). Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3107626/fr/triplixam-perindopril-indapamide-amlodipine
118. Conseil d'État, 1ère / 6ème SSR, 15/04/2015, 365088, Inédit au recueil Lebon [Internet]. Inédit au recueil Lebon. 2015 [cited 2024 Feb 10]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/ceta/id/CETATEXT000030642905>
119. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2024 Feb 10]. EXFORGE HCT (amlodipine (bésilate d')/ hydrochlorothiazide/ valsartan). Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_944504/fr/exforge-hct-amlodipine-besilate-d-hydrochlorothiazide-valsartan
120. Haute Autorité de Santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence Exforge HCT. 2012.
121. DREES. Déserts médicaux : comment les définir ? Comment les mesurer ? 2017 Mai.
122. Andrianandrasana M. Le marché illicite des médicaments à Madagascar.

TITLE : The management of arterial hypertension using triple combination therapy (SPC), issues and benefits: a comparative analysis of the situation in France and Madagascar

ABSTRACT : Hypertension affects 1.28 billion people worldwide. This pathology remains insufficiently diagnosed, treated and controlled. Yet, there are many treatment options available. One of them is triple combination therapy. This combination of three molecules in a single tablet offers many challenges and varied benefits. It improves blood pressure and adherence, has a positive impact on comorbidities and is cost-effective. However, a comparison of the situation in France and Madagascar has highlighted issues and interests that differ from one country to another. These disparities are linked in particular to socio-cultural and economic variability, as well as to widely divergent healthcare systems.

KEY WORDS : Hypertension, SPC, triple combination therapy, Health economy, adherence, Fixed combination

RESUME

Auteur : GUAL Camille

Titre : La prise en charge de l'hypertension artérielle par trithérapie combinée, enjeux et intérêts : une approche comparative de la situation en France et à Madagascar.

Discipline administrative : Pharmacie

Directeur de thèse : LAMY Pauline

Lieu et date de la soutenance : Faculté de pharmacie de Toulouse, le 22 mars 2024

Intitulé et adresse de l'UFR : Université Paul Sabatier Toulouse 3 – UFR santé
Département des Sciences Pharmaceutiques – 35, chemin des Maraîchers 31062
Toulouse Cedex

Résumé en Français

L'hypertension artérielle touche 1,28 milliard de personnes à travers le monde. Cette pathologie reste insuffisamment diagnostiquée, traitée et contrôlée. Les options thérapeutiques sont pourtant nombreuses. Parmi elles, la trithérapie combinée. Cette association de trois molécules en un seul comprimé présente des enjeux et des intérêts nombreux et variés. L'amélioration des chiffres tensionnels, de l'adhérence, l'impact positif sur les comorbidités et l'intérêt économique, sont autant de qualités qui lui sont attribuables. Cependant, une comparaison de la situation en France et à Madagascar, a permis de mettre en évidence des enjeux et intérêts qui diffèrent d'un pays à un autre. Ces disparités sont notamment liées à une variabilité socio-culturelle, économique ou encore des systèmes de santé qui divergent grandement.

MOTS-CLES : Hypertension, Trithérapie combinée, Economies de santé, Adhérence, Association fixe