

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2023-2024

Thèse n°38

**THÈSE D'EXERCICE pour
le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

DEBACQ Florian

**Observance des traitements dans l'hypertension artérielle résistante : étude
pilote de l'intérêt du criblage semi-quantitatif des médicaments
antihypertenseurs**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 8 juillet 2024

JURY

PRÉSIDENT : Pr Maupoil-David Véronique – Enseignant chercheur à la faculté de Pharmacie de Tours

DIRECTEURS : Pr Bejan-Angoulvant Theodora – Professeur des universités – Praticien Hospitalier
CHRU Tours

Pr Pasqualin Come – Enseignant chercheur à la faculté de Pharmacie de Tours

MEMBRES : BERANGER Charlotte – Docteur en Pharmacie - pharmacie Baudens à Bourges



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres 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.

Florian Debacq le 08 juillet 2024

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

Mise à jour du 18/09/2023

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
UDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHU	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat	Soledad	ANGLAIS
------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

Remerciements

Je souhaite en premier lieu remercier Théodora, qui m’a proposé ce sujet de thèse, et qui m’a accompagné tout au long de sa réalisation. Merci pour ta patience et ton aide précieuse, et pour m’avoir permis de produire ce travail avec un niveau d’écriture et d’analyse de cette qualité.

Merci à Olivier, qui pendant mon stage hospitalier m’a chaperonné et m’a permis de combler les lacunes que j’avais dans mes connaissances en tant que pharmacien, toujours disponible, avec tout son savoir et sa bienveillance.

Merci à Côme Pasqualin, qui a su compléter ce travail par une expertise plus analytique et technique de la thèse, afin d’en retirer le plus d’enseignements possibles.

Merci à Véronique Maupoil, pour me faire l’honneur de présider ce jury, et qui à toujours fait preuve au cours de ma scolarité d’une juste sévérité, afin de nous pousser à l’excellence.

Merci à toi Charlotte, c’est grâce à toi que je suis le pharmacien que je suis aujourd’hui, tu as toujours été un modèle pour moi, depuis mon premier stage en pharmacien (même si on aurait pas misé un sou sur moi à mes débuts !)

Merci à mes employeurs, Caroline Trigona et Pierre Buchet, qui ont cru en moi et m’ont offert l’opportunité de m’épanouir dans un milieu professionnel que j’aime sincèrement.

Merci à toute la faculté de pharmacie de Tours, pour m’avoir offert ces études et permis de devenir le pharmacien que je suis aujourd’hui.

Merci à mes parents et à ma copine, qui ont toujours cru en moi et ont fait preuve d’un soutien indéfectible tout au long du chemin.

Merci à Mehdi, mon meilleur ami, qui je le sais sera toujours là pour moi, et qui a su me motiver lorsque je n’y arrivais plus.

Mille mercis à tous.

Table des matières

1^{ère} partie : Revue bibliographique	7
Définition de l'observance	7
Méthodes d'évaluation de l'observance	9
Définition et impact de l'inobservance dans l'hypertension artérielle (HTA)	11
Stratégie pour diminuer l'inobservance et ses conséquences dans l'HTA	14
2ème partie : Etude pilote de l'intérêt du criblage semi-quantitatif des médicaments antihypertenseurs.....	17
Méthode.....	17
Résultats.....	19
Discussion	24
Conclusion	26
Références.....	27
Annexe 1 : Note d'information du patient.....	31
Annexe 2 : Fiche de prélèvement et demande de criblage semi-quantitatif.....	32
Annexe 3 : Liste des classes de médicaments et des substances actives disponibles pour le criblage semi-quantitatif	34
Annexe 4 : Technique de criblage des médicaments selon la méthode LC-HRMS	35

Observance des traitements dans l'hypertension artérielle résistante : étude pilote de l'intérêt du criblage semi-quantitatif des médicaments antihypertenseurs

1^{ère} partie : Revue bibliographique

Définition de l'observance

Le rapport de l'Académie de Pharmacie sur l'observance médicamenteuse de décembre 2015 fait un état des lieux précis des différentes notions autour de l'observance thérapeutique. La définition de l'observance et ses déterminants sont précisés dans ce rapport : « Observation fidèle, par un patient, des prescriptions concernant, par exemple, un régime et/ou un traitement. Est conditionnée par différents facteurs d'ordre émotionnel, cognitif, comportemental et social. Improprement désignée sous le nom de compliance » (1). Cette définition est très proche de celles proposées par l'OMS en 2001 qui définit l'observance comme la mesure selon laquelle « le comportement d'une personne - prise de médicaments, suivi d'un régime alimentaire et/ou modification du mode de vie - correspond aux recommandations trouvées en accord avec un professionnel de santé » (2).

Alors que l'adhésion (ou « adherence » en anglais) « correspond à l'acceptation plus ou moins exprimée du patient à la stratégie de prise en charge qui lui est proposée » (1). Il est à noter que la définition OMS englobe les deux notions, celle d'adhésion et de l'observance.

L'observance est le reflet « quantitatif » de l'adhésion au traitement médicamenteux (1). Il s'agit d'un état d'esprit du patient vis-à-vis de son traitement, qui peut évoluer au cours du temps, notamment en cas d'effets indésirables ou d'échec perçu du traitement, et qui est déterminé par de nombreux facteurs, liés au patient (psychologiques, intellectuels, croyances, éducation) mais aussi liés aux acteurs de santé (formation, communication, chaîne de soin) et dans certains pays aux coûts de ces traitements.

Dans cette thèse nous allons nous intéresser seulement à l'observance, c'est-à-dire à la « traduction matérielle de l'adhésion » (1).

Les choses se complexifient encore lorsqu'on essaye de résumer la littérature écrite en langue anglaise ou tout au moins les termes anglais « adhesion » et « compliance ». La compliance est un terme anglo-saxon, qui décrit une réponse comportementale à une contrainte, ce qui implique une notion d'obéissance à une injonction d'un professionnel de santé (1). La compliance implique une forme

d'autorité du professionnel de santé vis-à-vis du patient, ce qui nuit à son implication dans le traitement de sa maladie (1).

Au cours des 50 dernières années, les termes employés pour qualifier l'observance ont évolué. Depuis 1976, si on utilisait plutôt le terme « compliance » pour qualifier l'observance, il y a eu un glissement progressif vers « adherence » surtout depuis 1993 et 2003 par l'OMS. La définition a aussi évolué. Elle était la suivante pour la « compliance » en 1976 (3): « comportement d'une personne (prise de médicament, suivi d'un régime alimentaire et/ou modification du mode de vie) coïncidant avec les prescriptions du professionnel de santé ».

Les notions sous-jacentes d'obéissance au professionnel de santé ont aussi glissé vers la coopération dans le traitement. Plus récemment, une différence est maintenant faite entre les causes volontaires et celles involontaires d'inobservance (3).

L'« adherence » est une notion qui inclut le patient dans les décisions relatives aux soins, ce dernier accepte de se tenir à la stratégie de soin adoptée (1). En 2012, la notion d'« adherence » est approfondie et 3 sous-composantes sont définies qui peuvent influencer l'adhésion : l'initiation, l'exécution (« implementation ») et la discontinuation. L'initiation correspond au temps entre la prescription et la première prise du traitement : 5 à 20% des patients ne valident pas cette phase et ne commencent pas leur traitement (4). La deuxième composante est l'exécution, qui décrit la correspondance entre les doses prescrites et les doses réellement prises par le patient. Cette composante est mesurable par le dosage de la concentration de médicament et peut être définie par la proportion de médicament pris, le nombre de jours où le bon nombre de doses est pris, la proportion des doses qui respectent les bons intervalles de prises et le nombre de jour où le patient fait des pauses dans son traitement (4). La troisième composante est la discontinuation, lorsque qu'une interruption de traitement entraîne un arrêt définitif de la prise du traitement (4) : 1 patient sur 2 arrive à la discontinuation après 1 an de traitement, avec une tendance à la discontinuation plus élevée chez le patient jeune et nouvellement traité (4). La notion de persistance du traitement découle de 2 des 3 composantes précédemment citées : la persistance est le temps écoulé entre l'initiation et la discontinuation (3).

Il est généralement admis qu'un patient ne prend pas son traitement comme il est prescrit plus de 20% du temps est considéré comme mauvais observant (5) (1). Ce seuil est arbitraire et peut mal refléter la réalité d'un patient, et considère l'ensemble des pathologies. Pour des traitements antiviraux ou immunosuppresseurs, il est considéré qu'un taux d'observance de 95% doit être atteint, tandis que pour les dyslipidémies, un taux de 80% d'inobservance peut être considéré acceptable, compte tenu des importantes variabilités pharmacocinétiques des statines (1). Il est difficile de définir un seuil pour qualifier l'observance basé uniquement sur le dosage plasmatique ou sanguin car la variabilité interindividuelle est importante (6) (cf annexe 3). Attester de la présence ou de l'absence des

médicaments antihypertenseurs reste une méthode objective d'évaluation de prise du traitement par le patient. Cette méthode est la plus couramment utilisée dans un but d'évaluation de l'observance. Elle reste cependant limitée à une évaluation à un seul moment donné, et ne reflète pas la prise du traitement sur une période. (6)

Méthodes d'évaluation de l'observance

Quatre types de méthodes de mesure de l'observance ont été décrites.

Les méthodes liées à l'interrogation du patient

L'interrogation du patient sur sa prise de médicaments peut être faite soit directement soit à travers un questionnaire. L'interrogation directe est une méthode simple pratiquée par la très grande majorité des médecins (« prenez-vous vos traitements ? ») est en réalité défailante. L'estimation orale de l'observance par le médecin entraîne une surestimation globale de l'observance, du fait de la « crainte de décevoir du patient face au médecin » (7). La forme de cet entretien ainsi que le ton employé ont une part importante pour l'évaluation de l'observance du patient, tout comme la relation patient-professionnel de santé, qui doit être la plus collaborative possible (4).

Parmi les questionnaires évaluant l'observance, le questionnaire de Morisky est le plus couramment mentionné et utilisé, notamment par sa facilité d'usage et son faible coût. Ce questionnaire estime en 8 questions fermées l'observance des patients. Ces questions concernent la régularité de prise, la contrainte que celle-ci impose et l'éventuelle difficulté de suivre les traitements. Il a été montré que pour montrer la mauvaise observance, le rapport de vraisemblance (likelihood ratio) de ce cette mesure directe est de 7.7 (IC :1.77-33.6) comparé au questionnaire de Morisky. Pour détecter la mauvaise observance sans autre forme d'évaluation pour comparaison, le rapport de corrélation du Morisky est de 0.76 (IC : 0.55-1.01), ce qui représente une corrélation moyenne entre le test et la réalité du patient. (8)

Il faut aussi noter que les échelles de mesures utilisées sont très majoritairement d'origine anglo-saxonne, ce qui pose la question de leur pertinence dans une mesure en France, puisque l'observance est largement influencée par des facteurs démographiques, sociaux et économiques (en cas d'absence de prise en charge du coût du traitement par le système de santé du pays en question).

Méthodes basées sur l'estimation directe de la prise réelle des médicaments

Plusieurs méthodes existent.

1- Une de ces méthodes est basée sur le compte des comprimés (« pill count ») qui permet rétrospectivement d'évaluer la prise des comprimés en comptant le nombre de comprimés manquants dans la boîte et en le comparant au nombre supposé de comprimés manquants. Cette méthode a

tendance à surestimer l'observance, car un comprimé retiré de l'emballage est considéré consommé, ce qui n'est pas vérifiable. Cette méthode reste cependant l'une des méthodes les plus couramment utilisées dans l'évaluation de l'observance.

2- Une autre de ces méthodes est basée sur l'estimation de la dispensation des médicaments (« prescription refills data »). Cette méthode permet d'évaluer la consommation réelle par rapport à la consommation théorique du patient. La limite de cette méthode est qu'elle suppose qu'un médicament délivré à la pharmacie est consommé, ce qui n'est pas systématiquement vrai, ce qui entraîne, comme avec la méthode précédente, une surestimation de l'observance.

3- Une autre de ces méthodes est basée sur le monitoring électronique direct de la prise des médicaments (« electronic monitoring system »). C'est une méthode efficace qui permet d'enregistrer à quel moment chaque dose est ouverte, via un microcircuit dans le blister du médicament. Cette méthode reste limitée cependant aux centres d'expertise et entraîne un surcoût dans le traitement du patient. Elle possède aussi les mêmes limites que les précédentes, en observant seulement quand est sorti le médicament, sans pouvoir vérifier s'il est pris, avec donc un risque de surestimation de l'observance (4). Il a été montré que cette méthode reste cependant très fiable, avec une corrélation de 97% entre l'ouverture du comprimé et sa prise réelle (9).

4- L'utilisation des piluliers électroniques, est un outil permettant d'évaluer la prise des traitements de façon quasi similaire au monitoring électronique direct. De fait, les limites restent les mêmes : on ne peut cependant pas s'assurer de la prise du traitement, simplement de sa sortie du pilulier.

5- La régularité des renouvellements des médicaments est une méthode très utilisée en pharmacie pour juger l'observance globale d'un patient en comparant les écarts entre deux venues du patient pour un renouvellement. Se basant sur les déclarations du patient (« il me reste des comprimés ») elle reste difficilement quantifiable mais peut être intéressante pour détecter les patients à risque d'inobservance (7).

Méthodes basées sur la mesure directe de la concentration de médicaments dans le sang ou l'urine

Le dosage du médicament dans les liquides biologiques (« chemical adherence testing ») (10) apporte une bonne validation quant à la prise du médicament mais a aussi des limites. Les variabilités pharmacocinétiques interindividuelles peuvent freiner cependant la capacité à évaluer si la bonne quantité est prise (si le patient est dit « métaboliseur rapide »). Il convient aussi d'envisager le dosage des métabolites secondaires, lorsque le médicament présente un métabolisme très rapide, comme c'est le cas avec la spironolactone dont la demi-vie est de 50 minutes (RCP). Dans ce cas le dosage de la canrénone, principal métabolite, est plus intéressant pour évaluer l'observance.

Il a été montré que pour le valsartan, l'hydrochlorothiazide et l'amlodipine, établir une valeur cible pour confirmer une bonne observance était difficile compte tenu des variations pharmacocinétiques importantes entre les patients, notamment liées à l'âge. Le dosage plasmatique ou sanguin reste préférable au dosage urinaire, qui peut manquer de détecter des médicaments à faible élimination urinaire. Cela entraînerait la classification d'un patient en « non-observant » à tort, ce qui peut nuire à la relation patient-professionnel de santé (4).

Méthodes liées à l'observation de la prise du traitement en direct (« directly observed technique »)

Cette méthode a montré une efficacité importante, mais demande aussi la mise en place d'une logistique importante : un professionnel de santé doit être présent à chaque prise de médicaments, et le patient doit être présent tous les jours à l'hôpital. Cette logistique amène un surcoût important qui explique qu'elle soit peu utilisée (4). Elle reste intéressante dans des pathologies qui nécessitent un haut niveau d'observance pour obtenir une efficacité thérapeutique comme l'infection par le VIH (11).

Définition et impact de l'inobservance dans l'hypertension artérielle (HTA)

Définition et complications de l'HTA

L'hypertension artérielle est définie par une PA régulièrement ≥ 140 mmHg pour la PAS et/ou ≥ 90 mmHg pour la PAD, au cabinet du médecin, sans discrimination d'âge, de sexe ou de comorbidités (12). Cette définition implique la notion de plusieurs mesures, qui doivent être standardisées et qui doivent se pratiquer idéalement en dehors du cabinet du médecin pour éviter l'effet blouse blanche.

Les recommandations de l'ISH 2021 montre que pour attester d'une hypertension artérielle, il faut une mesure continue toutes les 15 minutes le jour, et toutes les 30 minutes la nuit, pendant 24 heures (MAPA). Si les résultats sont supérieurs à 135mmHg pour la PAS et 85mmHg pour la PAD, alors l'hypertension artérielle est confirmée. Sans la MAPA, il faut au moins 20 automesures de jour et 7 automesures de nuit pour confirmer l'hypertension, avec 135mmHg pour la PAS et 85mmHg pour la PAD.

Une pression artérielle élevée expose à des risques accrus d'évènements cardiovasculaires (AVC ischémique et hémorragique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque et maladie artérielle périphérique) et d'insuffisance rénale. Ces risques sont augmentés pour toutes les tranches d'âges et pour toutes les ethnies, et sont corrélés à l'écart de pression artérielle par rapport à la norme (12)

L'hypertension artérielle résistante (HTAR) est définie par l'European Society of cardiology comme une hypertension artérielle persistante confirmée par des mesures en dehors du cabinet, chez un patient traité par 3 médicaments dont au moins un diurétique à dose efficace, les deux autres médicaments appartenant aux bloqueurs du système rénine-angiotensine et aux bloqueurs des canaux calciques en général, associé à des mesures hygiéno-diététiques et après avoir éliminé une inobservance. En effet,

pour conclure à une HTAR il faut faire état de la bonne observance du patient en plus d'avoir vérifié la réalité de l'élévation de la pression artérielle du patient (12).

En France, le rapport sur l'observance de 2015 (1) donne un taux d'observance médicamenteuse dans l'hypertension artérielle allant de 40 à 72%. Ce taux (défini par l'absence de contrôle de l'HTA) est insatisfaisant, mais il englobe toutes les causes d'inobservance et justifie d'essayer d'en préciser les raisons. L'inobservance est plurifactorielle : elle est conditionnée d'abord par le patient (conditions sociales, psychologiques) mais aussi par le médecin prescripteur (transmission de l'information, optimisation du traitement) et enfin par les personnels de santé accompagnants le quotidien du patient (suivi et conseils pour le pharmacien, accompagnement à domicile pour l'infirmier libéral).

Une bonne évaluation de l'inobservance permet aussi, pour l'HTAR, d'en définir la cause.

La prévalence pour l'HTAR est estimée de 5 à 30% (12,13). La littérature montre une variabilité importante dans les études qui évaluent le pourcentage d'HTAR vraie, c'est-à-dire une fois les causes d'inobservance, de l'effet blouse blanche, des erreurs de mesures ou de calcification des artères brachiales, allant de 2 à 50% (14,15). Pour l'ESC, ce pourcentage est inférieur à 10% une fois ces causes secondaires éliminées.

L'HTAR est favorisée par des facteurs démographiques : l'âge, l'obésité, une consommation élevée de sel et une HTA non contrôlée au long terme, ce qui diffère peu des causes de l'HTA. Les populations noires sont aussi plus à risque de développer une HTAR (12). Certaines pathologies peuvent aussi entraîner une HTAR, l'hyperaldostérionisme primaire, l'apnée du sommeil, les maladies rénales athérosclérotiques et toutes les maladies chroniques rénales.

Impact de l'inobservance dans l'HTA

L'inobservance entraîne inévitablement une perte de chance pour le patient. La littérature a montré que celle-ci est clairement établie : chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde nécessitant un traitement bêtabloquant, la mortalité est 2.6 fois plus élevée chez les inobservants (16).

La prise du traitement dans les conditions de prescription prévue est primordiale pour atteindre les objectifs thérapeutiques, car les chiffres de prévalence de l'HTAR montrent selon les études qu'un tiers des HTA sont concernées. Cependant, il a été montré qu'une fois la mauvaise observance exclue, ce chiffre descendait à 2.2% (16), attestant du rôle majeur de l'observance pour la bonne efficacité du traitement, dans des conditions similaires aux recommandations appliquées en France.

Dans une analyse post-hoc de l'essai clinique ALLHAT, il a été montré qu'une mauvaise observance (définie comme la prise de moins de 80% des médicaments à l'étude à au moins une des visites) était associée à une augmentation de pression artérielle au long cours (+0.9 mmHg PAS) (17). Dans cette étude les patients non-observants étaient un peu plus âgés, plus souvent d'ethnie noire ou hispanique, avaient plus souvent une hypertrophie ventriculaire gauche. Alors que les patients observants avaient plus souvent des comorbidités (antécédents d'infarctus ou accident vasculaire cérébral, de revascularisation coronaire). Aucune association entre la non-observance et la survenue d'événements cardiovasculaires n'a été mise en évidence.

Dans une étude sur base de données d'assurance maladie en Corée il a été montré que le risque d'événements cardiovasculaire était augmenté chez les patients avec moins de 40% de jours de prises (non-observants) par rapport aux patients avec plus de 80% de jours de prises (observants). Les hazard-ratios (HR) étaient : 1.51 (1.29-1.77) pour l'infarctus du myocarde, 1.25 (1.12-1.39) pour les maladies cardiovasculaires, 1.08 (0.90-1.29) pour les événements ischémiques vasculaires, et 1.48 (1.30-1.68) pour la mortalité toute causes (37).

Considérant qu'en France il y a 12 millions de patients hypertendus, et que dans cette pathologie le taux d'inobservance est estimé en moyenne à 50%, au bout d'un an de traitement (1). Cet abandon de prise s'explique notamment par le caractère silencieux de la pathologie : celle-ci étant ni invalidante, ni symptomatique, l'inobservance est d'autant plus prédominante. Le rapport montre qu'entre éviter les complications à long terme d'une maladie chronique et se soustraire à la contrainte de prendre un traitement (et éviter les effets indésirables), les patients hypertendus choisissent souvent la deuxième option.

L'inobservance entraîne un coût important à cause des médicaments gâchés (non pris et jetés). La prise en charge de ce dernier pourrait entraîner par année et par patient 102€ (0.28centimes par jour), soit un surcoût de 1.22 milliards d'euros pour la seule inobservance, sans prendre en compte les surcoûts éventuels des événements cardiovasculaires engendrés par l'inobservance (1).

Stratégie pour diminuer l'inobservance et ses conséquences dans l'HTA

Dans la littérature concernant l'observance et l'hypertension, environ un tiers des études visant à améliorer l'observance dans les traitements antihypertenseurs parviennent à montrer une différence significative d'amélioration de l'observance avec une p-value <0.05(19).

Il a été montré que c'est la combinaison de plusieurs stratégies tendant à améliorer l'observance qui permettrait une différence significative chez les patients (2)(4).

Optimisation du nombre de comprimés et de prises

L'adhésion est améliorée par la qualité de communication dont fait preuve le clinicien lors de l'exposition des décisions relatives aux choix des traitements. La littérature montre qu'une communication efficace dès le début de la pathologie peut jusqu'à doubler la probabilité que le patient soit observant (20).

Il a été montré que la multiplication des médicaments et des prises est un frein majeur à l'observance du patient (SFHTA). Il convient donc d'optimiser le nombre de prise du patient pour maximiser l'observance. L'optimisation des prises peut notamment faire appel à des outils intelligents permettant les rappels pour aider à la prise du traitement, par exemple les piluliers électroniques. Ces derniers permettent de plus une évaluation de l'observance du patient. L'optimisation des prises peut aussi se faire à travers la prescription de spécialités 2 en 1, ou l'évolution des formes galéniques qui peuvent faciliter les prises ou limiter les effets indésirables.

Il a été montré qu'une réduction du nombre de médicaments grâce aux associations améliore l'observance (18), seulement si cela se fait au moment de l'initiation du traitement. Un changement en cours de traitement entraînait une baisse de 9 à 17% de l'observance (18). La création d'un plan de prise doit aussi se faire de manière à respecter les habitudes de vie du patient, pour faire de la prise du traitement une routine et diminuer le risque d'oubli (21).

Directement impliquer le patient dans le suivi de sa pathologie

Concernant l'automesure de la pression artérielle, il a été montré que dans une cohorte de patients déjà observants, il n'y a pas d'amélioration quant à la prise du traitement sur une période de 6 mois. (22). Un patient suivi par un professionnel de santé qui a reçu une formation à la communication a 62% de probabilités de plus pour être observant (21). Cette communication efficace passe par l'entretien motivationnel ; le maintien d'une relation de collaboration entre le patient et le professionnel de santé, en utilisant notamment le renforcement positif des bonnes habitudes.

L'implication de l'environ social du patient a aussi une influence sur l'observance. En effet, il a été montré que les patients présentant une situation familiale conflictuelle ont 50% de plus de risque d'être

non-observants. Tandis que les patients avec une situation familiale de cohésion ont 70% de plus de chances d'être observants. Un patient avec une vie conjugale (marié ou non) a aussi de meilleure chance d'être observant. Il convient donc, quand c'est possible, d'impliquer les proches du patient dans le but d'améliorer ses chances de maintenir une bonne observance au cours de son traitement. Les proches peuvent servir de rappel, de soutien et parfois de diagnosticien pour le professionnel de santé (21).

Optimisation des classes médicamenteuses

Le choix des classes médicamenteuses a aussi une importance majeure dans l'adhésion du patient. Il convient de mettre en balance deux paramètres lors du choix des classes médicamenteuses antihypertensives : l'efficacité démontrée du traitement et la tendance à l'inobservance avec celui-ci. En prenant l'exemple des diurétiques, on sait que cette classe est très efficace mais qu'elle est aussi mal tolérée par les patients. Pour autant, les diurétiques sont un élément majeur de la prise en charge de l'HTA, et on considère dans les recommandations de l'ESC (12) que le rapport à l'observance ne peut rentrer en compte que lors de la comparaison de deux options thérapeutiques d'efficacité équivalente. Le choix des classes doit être un compromis entre l'efficacité sur le risque cardiovasculaire et l'observance si la situation médicale le permet (12).

Rôle du professionnel de santé : médecin, pharmacien, infirmière

Le médecin a un rôle pivot pour la bonne transmission des informations dans la pathologie du patient. Il a été montré que dans l'HTA les médecins ayant reçus une formation à la communication entraînaient une meilleure observance et une meilleure atteinte des objectifs thérapeutiques pour le patient (4,20,23). Certaines attitudes comme le renforcement positif des bonnes attitudes d'observance, l'inclusion du patient dans les décisions liées à sa prise en charge ont montré une amélioration de l'observance pour les patients (4,22,24). L'évolution du modèle de relation paternaliste médecin patient vers un modèle informatif et délibératif a montré une amélioration de l'observance du patient, car le patient est convaincu de participer à la prise des bonnes décisions concernant sa santé et sa pathologie (1).

Le pharmacien a un rôle important dans la détection de l'inobservance chez le patient en ville et peut faire le lien avec le médecin pour prévoir des actions à entreprendre. Il a aussi un rôle important dans la transmission des informations pour le patient et dans sa formation continue thérapeutique (1). Il a un rôle de consolidation et pérennisation de la relation entre le patient et sa prise en charge globale. Les actions permettant une amélioration générale de l'observance sont l'écoute active, la capacité à motiver, le respect du niveau des patients et la dispensation efficace d'informations. Ces actions sont d'autant plus importantes avec les pathologies chroniques (23,24,25, 27).

L'observance est un processus complexe dont l'échec ne doit pas être imputé au patient seul, car c'est un objectif commun du corps médical et du patient pour atteindre un objectif de soins ou une cible biologique. Il a été montré que déculpabiliser le patient en cas d'échec et de partager la faute donnait de meilleures chances de bonne observance future (1).

Enfin, l'absence de rupture et l'accessibilité au traitement sont des facteurs importants dans l'observance des pathologies au long cours (1).

L'infirmier a un rôle dans le maintien de la continuité, du suivi des soins et surtout dans l'éducation du patient face à sa maladie. Grâce à sa proximité avec le patient, il est le premier niveau de détection concernant l'inobservance, ou l'apparition d'effets indésirables qui pourrait la causer (25).

La collaboration de tous les professionnels de santé vers le but commun qu'est l'observance du patient est donc nécessaire et bénéfique à ce dernier. (25)

Les données des méta-analyses sur le sujet de l'observance montrent qu'il ne semble pas exister d'approche idéale pour l'améliorer, et qu'il faut choisir une méthode adaptée à chaque patient (28).

Une approche personnalisée est difficile car elle demande du temps pour les professionnels de santé, mais elle apporte un gain de chance pour le patient (5). Concernant le coût de cette prise en charge de l'observance, on obtient une diminution des dépenses liées à la prise en charge, comme le prouve les études mesurant l'impact des interventions visant à améliorer l'observance (28).

2ème partie : Etude pilote de l'intérêt du criblage semi-quantitatif des médicaments antihypertenseurs

L'hypertension artérielle (HTA) est responsable de la plus grande proportion de la mortalité évitable dans le monde (2). La première cause d'HTA non contrôlée est la mauvaise observance thérapeutique. Le dosage sanguin ou urinaire des médicaments permet d'évaluer l'inobservance plus précisément que les questionnaires auto-rapportés.

L'objectif de ce travail était de faire la synthèse des dosages des médicaments antihypertenseurs chez les patients présentant une HTA résistante dans le Centre d'Excellence en HTA du CHRU de Tours. La finalité est de définir des causes d'inobservance, liées à des profils de patients ou des classes pharmacologiques et éventuellement proposer des solutions. Il s'agit d'un travail réalisé par le Service de Pharmacologie médicale et son laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie en collaboration avec le service de Néphrologie – Hypertension artérielle -Dialyse – Transplantation rénale. Nous décrivons les résultats d'observance pour les 54 patients pour lesquels un dosage a été réalisé entre le 1er janvier 2021 et le 1er septembre 2023 au CHRU de Tours.

L'intérêt de ce travail est d'essayer de définir la cause de l'HTAR pour ces patients, afin de différencier les patients hypertendus résistants « vrais » des patients inobservants. Le dosage va permettre d'obtenir des informations précises sur l'observance pour chaque classe de médicaments, afin d'éventuellement adapter la prise en charge de ces derniers.

Cela nous permettra aussi de dégager des tendances pour chaque molécule et ainsi l'observance moyenne de ces dernières.

Méthode

Patients

Pour cette analyse, nous avons inclus des patients ayant une HTAR telle que définie par les dernières recommandations de la SFHTA (28) . Il s'agit des patients remplissant ces critères : une HTA persistante et non contrôlée malgré 3 traitements antihypertenseurs dont un diurétique à dose optimale. En pratique les patients devaient avoir :

- soit une HTA persistante en consultation : PAS $\geq$ 140 mmHg et/ou PAD $\geq$ 90 mmHg,
- soit une HTA confirmée en dehors du cabinet en automesure ou en MAPA : PAS $\geq$ 135 mmHg et/ou PAD $\geq$ 85 mmHg en automesure ou en MAPA jour, PAS $\geq$ 120 et/ou PAD $\geq$ 70 mmHg en MAPA nuit.
- et au moins 3 traitements antihypertenseurs à dose optimale, dont un diurétique (thiazidique principalement sauf si insuffisance rénale sévère).

Tous ces patients ont bénéficié d'une consultation de néphrologie, pendant laquelle une fiche d'informations patient leur a été remise (annexe 1) et la non-opposition du patient a été recueillie.

Suite à l'obtention de la non-opposition une prise de sang était réalisée et une fiche de prélèvement (annexe 2) contenant la demande de « criblage semi-quantitatif » (méthode permettant d'estimer l'abondance d'une protéine dans un liquide biologique) et le nom des médicaments pris par le patient était remplie, l'ensemble a ensuite été envoyé au service de Pharmacologie Médicale – Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie.

Le prélèvement et la fiche de demande étaient ensuite envoyés au CHU de Clermont Ferrand, service de Pharmacologie - Toxicologie.

Criblage semi-quantitatif des médicaments

Le premier envoi a eu lieu le 7/01/ 2021. Les modalités de réalisation du criblage semi-quantitatif ont évolué au cours du temps. Jusqu'au 16/04/2021 (10 premiers dosages) le criblage a été réalisé de façon « large », i.e. sans recherche spécifique des antihypertenseurs (par comparaison à une base de données connue pour 715 molécules). A partir de 16/04/2021 ce criblage s'est fait d'une façon « spécifique », i.e. avec une recherche spécifique des 7 classes d'antihypertenseurs, soit 25 principes actifs (liste dans annexe 3).

Pour le criblage, le prélèvement d'un échantillon sanguin d'un volume de 5mL minimum était nécessaire. Ce prélèvement a ensuite été centrifugé, et le plasma a été aliquoté et congelé à -20°C. L'échantillon a été ensuite envoyé à -20°C au laboratoire de Pharmacologie - Toxicologie de Clermont-Ferrand qui a effectué le criblage associé à une quantification des médicaments antihypertenseurs.

Le criblage associé à une quantification a été réalisé en LC-HRMS (« liquid chromatography-high resolution mass spectrometry») (description de la technique en annexe 4). La limite de détection de cette méthode était de 5 ng/mL. Le résultat rendu était sous la forme de 5 valeurs possibles :

Absence de la molécule (concentration inférieure à la limite de détection) ; pour les molécules dont la concentration était supérieure à la limite de détection 4 résultats étaient possibles : 1) Présence de la molécule à une concentration infra-thérapeutique ; 2) Présence de la molécule en concentration thérapeutique ; 3) Présence de la molécule à une concentration supra-thérapeutique ; 4) Présence de la molécule à une concentration toxique. Les concentrations de référence permettant de rendre ces résultats ont été déterminées dans la littérature et quelques exemples sont données en annexe 3.

Critère de jugement

Notre critère de jugement était l'observance des traitements antihypertenseurs grâce au criblage associé à une quantification.

Un patient était considéré comme ayant une « observance totale » si le criblage montrait la présence tous les traitements prescrits, à une concentration supérieure à la limite de détection. Un patient était considéré comme ayant une « observance partielle » si le criblage montrait la présence d'au moins un des traitements prescrits, à une concentration supérieure à la limite de détection. Un patient était considéré comme ayant une « non observant » si le criblage montrait l'absence des tous les traitements prescrits (concentration inférieure à la limite de détection).

Il faut néanmoins prendre en compte que certains principes actifs (ou les métaboliques d'intérêts) ont des demies-vie longue pourront apparaître lors du dosage sans pour autant témoigner d'une bonne observance.

Aspects statistiques

L'analyse des résultats a été réalisée grâce à des statistiques descriptives. Pour les variables discrètes nous avons utilisé des pourcentages. Pour les variables continues nous avons utilisé des moyennes et leur écart type.

Quand des comparaisons étaient réalisables nous avons utilisé des tests de χ^2 pour les variables discrètes et des tests paramétriques de Student (si plus de 30 valeurs ou si distribution normale) ou non paramétriques (si moins de 30 valeurs ou si distributions non normales).

Nous avons corrélé l'observance globale des patients (en présumant qu'une présence plasmatique était liée à l'observance) et l'observance par classe pharmaco-thérapeutique : bloqueurs du système rénine-angiotensine (incluant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II), antagonistes des canaux calciques, diurétiques, bêtabloquants, alpha-bloquants, antihypertenseurs centraux.

Résultats

Les caractéristiques des 54 patients inclus dans l'analyse sont décrits dans le Tableau 1. Sur les 54 patients, 70% étaient des hommes. L'âge moyen était de 65 ans. Les facteurs de risque cardiovasculaires classiques non modifiables (diabète, insuffisance rénale) étaient très fréquents, >50%, ainsi que les facteurs de risque modifiables (tabagisme, surpoids).

Tableau 1 : caractéristiques des patients inclus.

	Nombre de patients = 54
Femmes / Hommes	16 / 38
Age moyen +/- DS	65 +/- 11
médian (range)	68 (38-83)
Diabète, %	51%
HbA1c moyenne	7%
Dyslipidémie, %	64%
Tabagisme, %	41%
Insuffisance rénale chronique, %	67%
eDFG moyen, ml/min/1.73m2	61
eDGF <60, %	55%
Antécédents cardiovasculaires, %	55%
Syndrome d'apnées du sommeil, %	38%
Syndrome dépressif, %	14%
Indice de masse corporelle, kg/m2	29,4

Les caractéristiques des traitements pris sont résumées dans le Tableau 2. Les patients avaient en moyenne 5 médicaments (range : 3 à 8). Les bloqueurs des canaux calciques étaient les plus prévalents (94%) suivis des bloqueurs du système rénine-angiotensine (91%) et des diurétiques (89%). En 4^{ème} ligne ce sont les bêtabloquants qui étaient les plus prescrits (78%) suivis des alpha-bloquants (59%). La prescription de la spironolactone est peu fréquente dans cette population de patients hypertendus résistants (41%).

Tableau 2 : caractéristiques des traitements dans notre cohorte.

	N=54
Bloqueurs du système rénine-angiotensine (%)	49 (91)
Inhibiteurs enzyme conversion (%)	23 (43)
Antagonistes récepteurs angiotensine (%)	26
Antagonistes canaux calciques (%)	51 (94)
Diurétiques (%)	48 (89)
De l'anse*	7
Antagonistes récepteurs minéralocorticoïdes (%)	22 (41%)
Bêtabloquants (%)	42 (78%)
Alpha-bloquants (%)	32 (59%)
Centraux (%)	18 (33%)
Autre (%) [§]	7
Nb moyen de classes par patient	5

* sur les 7 patients, 6 avaient un eDFG autour de 30. [§] Sur les 7 autres traitements, 5 étaient des diurétiques (ajout de furosémide à un thiazidique dans 4 cas, ajout d'amiloride à un thiazidique dans 1 cas) et 2 étaient des alpha-bloquants (association prazosine + urapidil dans les 2 cas).

Les valeurs tensionnelles mesurées dans notre cohorte restaient élevées que ce soit au cabinet et en dehors du cabinet, notamment pour la pression systolique. Ces valeurs sont représentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : valeurs moyennes de la pression artérielle (PA) systolique (PAS) et diastolique (PAD)

	PAS Consultation	PAD Consultation	PAS MAPA	PAD MAPA
Moyenne	166,0	87,3	164,4	82,5
Ecart-type	25,9	23,2	17,6	15,2

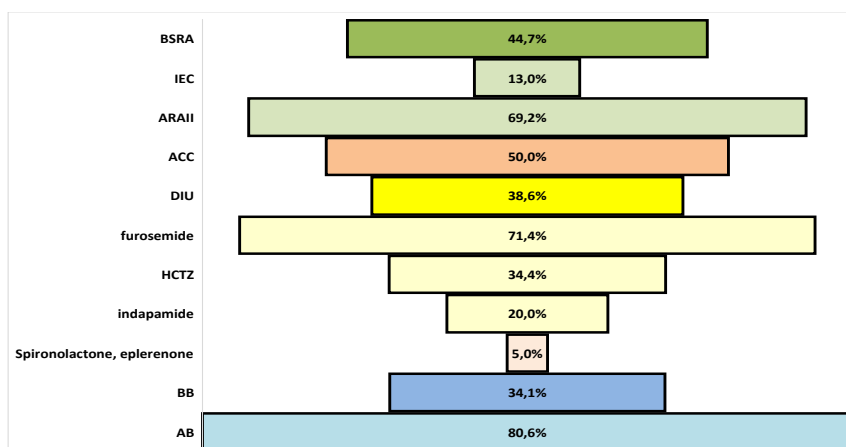
La mesure de l'observance par le dosage sanguin des médicaments est présentée dans le Tableau 4 et Figure 1. On a observé que la meilleure observance était pour les alpha-bloquants (81%), suivie des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (69%), puis des antagonistes des canaux calciques (50%). La moins bonne observance était pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (13%), les bêtabloquants (34%) et les diurétiques (39%). L'observance était nulle pour la spironolactone et les centraux.

Tableau 4 : mesure de l'observance par la détection du médicament dans le sang du patient

	N recherches	N médicament détecté (%)
Bloqueurs du système rénine-angiotensine	47	21 (45)
Inhibiteurs enzyme conversion	23	3 (13)
Antagonistes récepteurs angiotensine	26	18 (69)
Antagonistes canaux calciques	44	22 (50)
Diurétiques	44	17 (39)
furosemide	7	5 (71)
hydrochlorothiazide	32	11 (37)
Indapamide	5	1 (20)
Spironolactone	17	0 (0)
Eplerenone	3	1 (33)
Bêtabloquants	41	14 (34)
Alpha-bloquants	31	25* (81)
Centraux	14 [§]	0 (0)

* dont un patient qui n'avait pas un alpha-bloquant dans sa prescription ; [§] majoritairement la rilmenidine (1 seul patient sous moxonidine), non recherché sur les 4 premiers patients ;

Figure 1 : observance pour chaque classe d'antihypertenseur



L'observance globale, selon la définition considérée dans la méthode, est présentée dans la Figure 1. Seuls 5 patients (9%) avaient une observance complète (présence dans le sang de tous les médicaments prescrits), 34 (63%) avaient une observance partielle (non-détection d'au moins un des médicaments prescrits) dont 12 (35%) avaient une inobservance à au moins 3 des médicaments prescrits, et 14 patients (26%) étaient totalement inobservants (aucun des médicaments présents et recherchés d'était détecté dans le sang).

Figure 2 : observance pour les différentes classes d'antihypertenseurs et globale pour chaque patient.

L'absence ou la présence (en semi-quantitatif) est indiquée pour chaque patient

PA Patient	BSRA (IEC, ARAI)	Antagonistes canaux calcique	Diurétique	Spironolactone eplerenone	Alpha- bloquants	Centraux	Bêta bloquants	Autre	Observance globale
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									
33									
134									
135									
136									
137									
138									
139									
140									
141									
142									
143									
144									
145									
146									
147									
148									
149									
150									
151									
152									
153									
154									
155									

C thérapeutique
C infra-thérapeutique
C supra-thérapeutique
Absence de médicaments
Non recherché

Observance partielle
Observance nulle
Observance complète

Discussion

Nous avons observé que l'observance était variable selon les différentes classes médicamenteuses, la meilleure étant celle avec les alpha-bloquants, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et antagonistes des canaux calciques, la moins bonne étant celle pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques et bêtabloquants. Les chiffres d'observance par le dosage du médicament observés dans notre cohorte sont concordants aux chiffres de la littérature qui trouvent une observance dans l'HTA entre 40 et 72% (1).

Un fait intéressant à noter est l'excellente observance des alpha-bloquants qui atteint 81% dans notre cohorte. Nous n'avons pas trouvé d'études ayant évalué spécifiquement l'observance des hypertendus résistants à cette classe d'antihypertenseurs, mais nous pouvons faire l'hypothèse que cette excellente observance serait liée à une meilleure tolérance de ces médicaments et/ou à une absence de contre-indications dans une population de patients ayant de nombreuses comorbidités et facteurs de risque. L'observance très faible pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion est également surprenante, d'autant plus que celle des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II était très bonne, faisant évoquer le rôle potentiel des effets indésirables propres des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (toux le plus souvent, angioœdème très rarement). Dans le travail de Moise et al. utilisant les piluliers électroniques, l'observance pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion était la meilleure observée (70%) alors que celle pour les bêtabloquants était la plus basse (48%), suivie des diurétiques (56%) et calciques (60%) (30).

L'observance globale était mauvaise avec 26% patients inobservants à l'ensemble de leurs antihypertenseurs et 64% inobservants à au moins un de leur antihypertenseurs. Ces données sont globalement concordantes avec celles fournies par la littérature (31). Osula et al. avaient comparé l'observance par la dispensation des médicaments avec le dosage des médicaments (« chemical adherence testing ») et avaient noté que parmi 77 patients ayant une HTAR, 17% étaient inobservants à au moins 1 traitement. Par ailleurs, ces mêmes auteurs avaient montré que la dispensation était bien corrélée au dosage du médicament sauf pour les bloqueurs du système rénine angiotensine où elle était significativement plus importante que le dosage, surestimant ainsi l'observance.

La bonne observance globale chez des patients ayant une HTAR dans notre cohorte est de 9%, chiffre qui est très proche des données mentionnées dans les dernières recommandations ESC qui précisent que la prévalence de l'HTAR est probablement <10% (12). D'autres études estiment une prévalence de l'HTAR de 12% à 14% (32,33).

On peut cependant remarquer que certains résultats peuvent paraître surprenant. Les alpha-bloquants sont quasi systématiquement retrouvés dans une concentration supra-thérapeutique, ce qui questionne la justesse de la valeur de référence utilisée. La spironolactone et l'éplérenone n'ont été retrouvés que dans un seul des dosages. Pourtant, cette classe médicamenteuse ne présente que peu

d'effets indésirables et la prise n'est pas contraignante. Les résultats du dosage pour les IEC sont faibles comparés à ceux avancés dans le travail de Moise et al., malgré le dosage du métabolite actif pour cette classe, puisque cette dernière présente aussi peu d'effets indésirables. Cet écart de résultats peu provenir de la faible puissance de notre étude, mais il ne faut pas exclure l'éventualité qu'une partie du protocole de dosage puisse être inappropriée. Le furosémide a un bon score d'observance, malgré la contrainte imposée par la diurèse rapide qu'il entraîne. Cela pourrait laisser entendre que même avec des contraintes importantes, une classe médicamenteuses avec des effets perceptibles rapidement entrainerait une meilleure observance (1). Cette explication ferait sens avec nos chiffres concernant les diurétiques.

Les points importants à citer concernant la méthode de dosage du médicament sont 1) le fait que cette technique permet d'évaluer la prise du traitement sur quelques jours avant le prélèvement (5 demi-vies en principe) et 2) le fait que le résultat va dépendre de la pharmacologie propre à chaque médicament, et notamment à son métabolisme qui varie parfois selon la variabilité pharmacogénétique des cytochromes du métabolisme (4). De plus deux autres notions sont importantes : 1) le fait que l'observance même avec le dosage des médicaments peut être influencée par la visite médicale (amélioration de l'observance dans les jours précédant ou suivant la visite) et 2) le cout de ces dosages qui, pour un dosage semi-quantitatif, peut atteindre quelques centaines d'euros.

Il est donc indispensable de travailler à l'amélioration de l'observance des traitements dans l'HTA : en limitant le nombre de prise de médicaments et en privilégiant les associations (18), en tenant compte des effets indésirables des médicaments, en proposant des méthodes favorisant l'observance (piluliers éventuellement électronique, plan de prise adapté au rythme de vie du patient), en impliquant le patient et son entourage dans le suivi de sa pathologie (automesure) et de son traitement (34), en favorisant une communication professionnel de santé – patient efficace avec notamment les entretiens motivationnels et en formant les médecins à ce type de communication (23), en utilisant la proximité des infirmiers et pharmaciens afin de détecter les premiers signes d'inobservance chez le patient (25). Ces pistes d'améliorations doivent s'additionner pour améliorer l'observance. Les études ont montré que ces suggestions ont chacune un effet notable, mais limité sur l'observance (18, ,23 ,25 ,28 ,34,35).

L'échec de l'observance dans les maladies cardiovasculaires peut doubler le coût de la prise en charge d'un patient (28,35). S'assurer d'une bonne prise des médicaments par le patient peut permettre, en plus d'une augmentation de l'espérance de vie en bonne santé, une réduction des coûts totaux de la prise en charge médicale chez les patients atteints de pathologies chroniques, notamment cardiovasculaires (36).

Notre étude présente aussi des limites. Il s'agit d'une étude pilote de faible puissance. De plus dans cette analyse, un seul dosage par patient a été réalisé, ce qui a permis d'estimer l'observance à un seul moment donné.

Conclusion

Les études sur l'observance ont montré que c'est un concept plurifactoriel qui inclut évidemment le patient, mais aussi toute l'équipe de santé qui gravite autour : le prescripteur médecin, le pharmacien qui dispense les médicaments et l'infirmier qui fait le suivi et les soins au quotidien. Les données de la littérature montrent que l'inobservance, partielle ou totale, est courante chez les patients, surtout dans les pathologies cardiovasculaires où la prévalence peut concerner jusqu'à 60% des patients. Ceci entraîne une augmentation du risque de complications chez les patients, un surcoût avec la prise en charge de ces éventuels risques, ainsi qu'une perte de chance pour ces derniers.

Pour alerter du manque d'observance, les professionnels de santé les plus proches du quotidien des patients (infirmiers en premier lieu, pharmacien en second) sont plus à même de détecter ce manque. Il faut donc accentuer la communication entre professionnels de santé du quotidien et les prescripteurs, afin d'adapter la prise en charge pour chaque patient.

Nous avons pu mettre en évidence qu'il existe une grande variabilité dans l'observance selon les classes médicamenteuses et même entre les médicaments d'une même classe, cette variabilité pouvant être liée à des facteurs comme les effets indésirables. Notre étude a permis de montrer que dans le cas de l'HTAR les niveaux d'observance obtenus par le dosage sanguin des substances actives ou métabolites sont faibles, ce qui remet en cause la notion même de « résistance » au traitement.

Références

1. https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_l_observance_medicamentuse_VF_CORR_DGS_2016.02.09.pdf. Consulté le 18/11/2023
2. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66984/WHO_MNC_CCH_01.02.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Consulté le 18/11/2023
3. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al.; ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 May;73(5):691-705.
4. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1124-1140.
5. Mazzaglia M, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1598-605.
6. Groenland EH, van Kleef MEAM, Bots ML, Visseren FLJ, van der Elst KCM, Spiering W. Plasma Trough Concentrations of Antihypertensive Drugs for the Assessment of Treatment Adherence: A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021 Jan;77(1):85-93.
7. Berra E, Azizi M, Capron A, Høieggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, Staessen JA, Wallemacq P, Persu A. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016 Aug;68(2):297-306.
8. Gallagher BD, Muntner P, Moise N, Lin JJ, Kronish IM. Are two commonly used self-report questionnaires useful for identifying antihypertensive medication nonadherence? *J Hypertens*. 2015 May;33(5):1108-13.
9. Vrijens B, Urquhart J. Methods for measuring, enhancing, and accounting for medication adherence in clinical trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Jun;95(6):617-26.
10. Lane D, Lawson A, Burns A, et al; Endorsed by the European Society of Hypertension (ESH) Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Adherence. Nonadherence in Hypertension: How to Develop and Implement Chemical Adherence Testing. *Hypertension*. 2022 Jan;79(1):12-23.

11. Hart JE, Jeon CY, Ivers LC, Behforouz HL, Caldas A, Drobac PC, Shin SS. Effect of directly observed therapy for highly active antiretroviral therapy on virologic, immunologic, and adherence outcomes: a meta-analysis and systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Jun;54(2):167-79.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1 sept 2018;39(33):3021-104.
13. Durand H, Hayes P, Morrissey EC, Newell J, Casey M, Murphy AW, Molloy GJ. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2017 Dec;35(12):2346-2357.
14. Siddiqui M, Judd EK, Dudenbostel T, Gupta P, Tomaszewski M, Patel P, Oparil S, Calhoun DA. Anti-hypertensive Medication Adherence and Confirmation of True Refractory Hypertension. *Hypertension*. 2020 Feb;75(2):510-515.
15. Horwitz RJ, Viscoli CM, Berkman L, Donaldson RM, Horwitz SM, Murray CJ, Ransohoff DF, Sindelar J. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet*. 1990 Sep 1;336(8714):542-5.
16. Weitzman D, Chodick G, Shalev V, Grossman C, Grossman E. Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel. *Hypertension*. 2014 Sep;64(3):501-7.
17. Kronish IM, Lynch AI, Oparil S, et al. The Association Between Antihypertensive Medication Non-adherence and Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure: Findings From the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Hypertension*. 2016 Jul;68(1):39-45.
18. Wang TD, Chen YH, Huang CH, Chen WJ, Chen MF. Bidirectional adherence changes and associated factors in patients switched from free combinations to equivalent single-pill combinations of antihypertensive drugs. *Hypertension*. 2014 May;63(5):958-67.
19. Gwadry-Sridhar FH, Manias E, Lal L, Salas M, Hughes DA, Ratzki-Leewing A, Grubisic M. Impact of interventions on medication adherence and blood pressure control in patients with essential hypertension: a systematic review by the ISPOR medication adherence and persistence special interest group. *Value Health*. 2013 Jul-Aug;16(5):863-71.

20. Haskard Zolnieriek KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care*. 2009 Aug;47(8):826-34.
21. Martin LR, Feig C, Maksoudian CR, Wysong K, Faasse K. A perspective on nonadherence to drug therapy: psychological barriers and strategies to overcome nonadherence. *Patient Prefer Adherence*. 2018 Aug 22;12:1527-1535.
22. Hosseinasab M, Jahangard-Rafsanjani Z, Mohagheghi A, Sarayani A, Rashidian A, Javadi M, Ahmadvand A, Hadjibabaie M, Gholami K. Self-monitoring of blood pressure for improving adherence to antihypertensive medicines and blood pressure control: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens*. 2014 Nov;27(11):1339-45.
23. Inui TS, Yourtee EL, Williamson JW. Improved outcomes in hypertension after physician tutorials. A controlled trial. *Ann Intern Med*. 1976 Jun;84(6):646-51.
24. Naik AD, Kallen MA, Walder A, Street RL. Improving hypertension control in diabetes mellitus: the effects of collaborative and proactive health communication. *Circulation*. 2008 Mar 18;117(11):1361-8.
25. Celio J, Ninane F, Bugnon O, Schneider MP. Pharmacist-nurse collaborations in medication adherence-enhancing interventions: A review. *Patient Educ Couns*. 2018 Jul;101(7):1175-1192.
26. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047.
27. Échelle des attitudes des médecins généralistes et des pharmaciens d'officine favorisant l'observance thérapeutique : Baumann M1, Baumann C2, Aubry C3, Alla F4
28. Simon-Tuval T, Neumann PJ, Greenberg D. Cost-effectiveness of adherence-enhancing interventions: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16(1):67-84.
29. Gourbail : Haute autorité de santé : Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. 2016
30. Moise N, Schwartz J, Bring R, Shimbo D, Kronish IM. Antihypertensive drug class and adherence: an electronic monitoring study. *Am J Hypertens*. 2015 Jun;28(6):717-21.
31. Osula D, Wu B, Schesing K, et al. Comparison of Pharmacy Refill Data With Chemical Adherence Testing in Assessing Medication Nonadherence in a Safety Net Hospital Setting. *J Am Heart Assoc*. 2022 Oct 4;11(19):e027099.

32. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J Hum Hypertens.* août 2014;28(8):463-8.
33. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens.* mars 2015;28(3):355-61.
34. Hosseininassab M, Jahangard-Rafsanjani Z, Mohagheghi A, et al. Self-monitoring of blood pressure for improving adherence to antihypertensive medicines and blood pressure control: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens.* nov 2014;27(11):1339-45.
35. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open.* 21 janv 2018;8(1):e016982.
36. Chapman RH, Kowal SL, Cherry SB, Ferrufino CP, Roberts CS, Chen L. The modeled lifetime cost-effectiveness of published adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering medications. *Value Health.* 2010 Sep-Oct;13(6):685-94.
37. Shin S, Song H, Oh SK, Choi KE, Kim H, Jang S. Effect of antihypertensive medication adherence on hospitalization for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2013 Nov;36(11):1000-5.

Annexe 1 : Note d'information du patient

La note d'information suivante a été remise au patient :

« Vous recevez des médicaments pour diminuer votre tension mais vos chiffres de tension ne sont pas toujours satisfaisants. On ne sait pas toujours pourquoi ces médicaments sont insuffisants pour contrôler votre tension.

Nous avons à présent la possibilité de vous faire bénéficier de la mesure de l'exposition aux médicaments. Cette mesure permettra de mieux vous prendre en charge et optimiser votre traitement. Elle mesure ne nécessite qu'un prélèvement sanguin et le remplissage d'un auto-questionnaire très court (questionnaire de Morisky) que vous remettrez à votre médecin lors de la consultation »

Annexe 2 : Fiche de prélèvement et demande de criblage semi-quantitatif
(exemple du patient N°15)

CHRU TOURS Pharmacologie Toxicologie Hôpital Bretonneau Pr G. PAINAUD Tél. (02 47 41 76 09) UF 1890 Version 05 09/2019 Edition Avril 2020	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE - MEDICAMENTS UF 1180 N°1890-CE 00005295 27.05.2021 17:43 Tél. 33814 Etiquette laboratoire Code Maquette : 387	15						
Lecture scanner : ne pas plier ni froisser ; noircir lisiblement les cases								
Date et heure du prélèvement <table style="width:100%; font-size: small;"> <tr> <td> Jour ☐10 ☒20 ☐30 ☐31 Mois ☐jan ☐fév ☐mar ☐avr ☒mai ☐jun ☐juil ☐aoû ☐sep ☐oct ☐nov ☐déc Année ☐19 ☐20 ☐21 ☐22 </td> <td> Heures ☐0 ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6 ☐7 ☐8 ☐9 ☐10 ☐11 ☐12 ☐13 ☐14 ☐15 ☐16 ☐17 ☐18 ☐19 ☐20 ☐21 ☐22 ☐23 Minutes ☐05 ☐10 ☐15 ☐20 ☐25 ☐30 ☐35 ☐40 ☐45 ☐50 ☐55 </td> </tr> </table>			Jour ☐10 ☒20 ☐30 ☐31 Mois ☐jan ☐fév ☐mar ☐avr ☒mai ☐jun ☐juil ☐aoû ☐sep ☐oct ☐nov ☐déc Année ☐19 ☐20 ☐21 ☐22	Heures ☐0 ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6 ☐7 ☐8 ☐9 ☐10 ☐11 ☐12 ☐13 ☐14 ☐15 ☐16 ☐17 ☐18 ☐19 ☐20 ☐21 ☐22 ☐23 Minutes ☐05 ☐10 ☐15 ☐20 ☐25 ☐30 ☐35 ☐40 ☐45 ☐50 ☐55				
Jour ☐10 ☒20 ☐30 ☐31 Mois ☐jan ☐fév ☐mar ☐avr ☒mai ☐jun ☐juil ☐aoû ☐sep ☐oct ☐nov ☐déc Année ☐19 ☐20 ☐21 ☐22	Heures ☐0 ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6 ☐7 ☐8 ☐9 ☐10 ☐11 ☐12 ☐13 ☐14 ☐15 ☐16 ☐17 ☐18 ☐19 ☐20 ☐21 ☐22 ☐23 Minutes ☐05 ☐10 ☐15 ☐20 ☐25 ☐30 ☐35 ☐40 ☐45 ☐50 ☐55							
Prescripteur (Obligatoire) : _____ Tél : _____ Préleveur (Obligatoire) : _____ Tél : _____								
DEMANDE URGENTE : ☐								
<table style="width:100%; font-size: x-small;"> <tr> <td style="width:33%; vertical-align: top;"> MEDICAMENT A DOSER (1 SEUL PAR BON DE DEMANDE) ☐ acide valproïque ☐ amikacine ☐ amoxicilline @ ☐ aztréonam @ ☐ caféine ☐ carbamazépine ☐ céfazoline @ ☐ céfépine @ ☐ céfotaxime @ ☐ céfazidime @ ☐ cloxacilline @ ☐ digoxine ☐ entapénème @ ☐ gentamicine ☐ imipénème @ ☐ linzolate @ </td> <td style="width:33%; vertical-align: top;"> Tube hépariné traces éléments (Bleu à collerette noire) ☐ lithium (Teralithe 250) ☐ lithium (Teralithe LP400) ☐ métoprolène @ ☐ méthotrexate : H _____ ☐ oxacilline @ ☐ phénobarbital ☐ phénytoïne ☐ pipéracilline @ ☐ théophylline ☐ tobramycine ☐ vancomycine ☐ flu cure 2 jrs @ ☐ flu cure 4 jrs @ ☐ flu cure 5 jrs @ </td> <td style="width:33%; vertical-align: top;"> ☉ autre : <u>criblage semi-quantitatif</u> <u>ant hypertenseur</u> </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: right;"> Contactez le laboratoire pour les modalités de prélèvement </td> </tr> </table>			MEDICAMENT A DOSER (1 SEUL PAR BON DE DEMANDE) ☐ acide valproïque ☐ amikacine ☐ amoxicilline @ ☐ aztréonam @ ☐ caféine ☐ carbamazépine ☐ céfazoline @ ☐ céfépine @ ☐ céfotaxime @ ☐ céfazidime @ ☐ cloxacilline @ ☐ digoxine ☐ entapénème @ ☐ gentamicine ☐ imipénème @ ☐ linzolate @	Tube hépariné traces éléments (Bleu à collerette noire) ☐ lithium (Teralithe 250) ☐ lithium (Teralithe LP400) ☐ métoprolène @ ☐ méthotrexate : H _____ ☐ oxacilline @ ☐ phénobarbital ☐ phénytoïne ☐ pipéracilline @ ☐ théophylline ☐ tobramycine ☐ vancomycine ☐ flu cure 2 jrs @ ☐ flu cure 4 jrs @ ☐ flu cure 5 jrs @	☉ autre : <u>criblage semi-quantitatif</u> <u>ant hypertenseur</u>	Contactez le laboratoire pour les modalités de prélèvement		
MEDICAMENT A DOSER (1 SEUL PAR BON DE DEMANDE) ☐ acide valproïque ☐ amikacine ☐ amoxicilline @ ☐ aztréonam @ ☐ caféine ☐ carbamazépine ☐ céfazoline @ ☐ céfépine @ ☐ céfotaxime @ ☐ céfazidime @ ☐ cloxacilline @ ☐ digoxine ☐ entapénème @ ☐ gentamicine ☐ imipénème @ ☐ linzolate @	Tube hépariné traces éléments (Bleu à collerette noire) ☐ lithium (Teralithe 250) ☐ lithium (Teralithe LP400) ☐ métoprolène @ ☐ méthotrexate : H _____ ☐ oxacilline @ ☐ phénobarbital ☐ phénytoïne ☐ pipéracilline @ ☐ théophylline ☐ tobramycine ☐ vancomycine ☐ flu cure 2 jrs @ ☐ flu cure 4 jrs @ ☐ flu cure 5 jrs @	☉ autre : <u>criblage semi-quantitatif</u> <u>ant hypertenseur</u>						
Contactez le laboratoire pour les modalités de prélèvement								
✳ Acheminer à +4 °C Pour tout 5 fluorouracile ou méthotrexate, compléter l'encadré au dos S.V.P								
<table style="width:100%; font-size: x-small;"> <tr> <td style="width:40%;">POSOLOGIE DU MEDICAMENT A DOSER</td> <td style="width:60%; text-align: center;">!!! DOSAGE NON REALISE SI LES RENSEIGNEMENTS OBLIGATOIRES NON REMPLIS !!!</td> </tr> <tr> <td> MODE D'ADMINISTRATION (OBLIGATOIRE) Voie : ☐ Orale ☐ Iv ☐ Arrière traitement ☐ Autre _____ ☐ Sous cutané ☐ Intramuscul </td> <td> Discontinué : ☐ TS ☐ Pic Continu : ☐ DOSE (en mg) (OBLIGATOIRE) _____ X ☐ / j </td> </tr> <tr> <td> Date et heure de dernière administration ou début de perfusion (OBLIGATOIRE) _____ jour _____ mois _____ année _____ heures _____ minutes Dose inchangée depuis (en jours) : _____ </td> <td></td> </tr> </table>			POSOLOGIE DU MEDICAMENT A DOSER	!!! DOSAGE NON REALISE SI LES RENSEIGNEMENTS OBLIGATOIRES NON REMPLIS !!!	MODE D'ADMINISTRATION (OBLIGATOIRE) Voie : ☐ Orale ☐ Iv ☐ Arrière traitement ☐ Autre _____ ☐ Sous cutané ☐ Intramuscul	Discontinué : ☐ TS ☐ Pic Continu : ☐ DOSE (en mg) (OBLIGATOIRE) _____ X ☐ / j	Date et heure de dernière administration ou début de perfusion (OBLIGATOIRE) _____ jour _____ mois _____ année _____ heures _____ minutes Dose inchangée depuis (en jours) : _____	
POSOLOGIE DU MEDICAMENT A DOSER	!!! DOSAGE NON REALISE SI LES RENSEIGNEMENTS OBLIGATOIRES NON REMPLIS !!!							
MODE D'ADMINISTRATION (OBLIGATOIRE) Voie : ☐ Orale ☐ Iv ☐ Arrière traitement ☐ Autre _____ ☐ Sous cutané ☐ Intramuscul	Discontinué : ☐ TS ☐ Pic Continu : ☐ DOSE (en mg) (OBLIGATOIRE) _____ X ☐ / j							
Date et heure de dernière administration ou début de perfusion (OBLIGATOIRE) _____ jour _____ mois _____ année _____ heures _____ minutes Dose inchangée depuis (en jours) : _____								
RESERVE LABORATOIRE ☐ préleveur et/ou prescripteur ☐ tube surnuméroisé TOURNER LE BON S.V.P								

	
MOTIF DE LA DEMANDE	☐ inefficacité du traitement ☐ autre (préciser ci-dessous) : _____ ☒ vérification d'observance ☐ surdosage
RENSEIGNEMENTS CLINIQUES	☐ insuffisance rénale ☐ insuffisance hépatique ☐ autre (préciser ci-dessous) : _____
MEDICAMENTS ASSOCIÉS ☐	
Netandol 5mg/l; wapi 60 mg x 3/l; Hydrochlorothiazide 50mg/l; Carosyl 5mg/l; amolipin 5mg/l;	
Dosage de 5 fluorouracile : renseignements à compléter	
Numéro de cure	Date de début de cure / /
Dose SFU (en mg)	Surface corporelle (en m ²)
Dosage du méthotrexate : renseignements à compléter	
Posologie (en mg / m ²)	Durée perfusion (en heures)

**Annexe 3 : Liste des classes de médicaments et des substances actives disponibles pour le
criblage semi-quantitatif**

Classe pharmacologique	Médicaments détectés	Concentration thérapeutique en dans le plasma*
Bêta-bloquants	Aténolol	0.1-1 mg/L
	Bisoprolol	0.01-0.1mg/L
	Nébivolol	0.001-0.021mg/L
Diurétiques	Hydrochlorothiazide	0.04-0.451mg/L
	Indapamide	0.13-0.251mg/L
	Eplérénone	1-1.71mg/L
	Spironolactone	0.05-0.251mg/L
	Canrénone	0.05-0.251mg/L
Inhibiteurs calciques	Amlodipine	0.003-0.0151mg/L
	Diltiazem	0.03-0.131mg/L
	Lercanidipine	0.1-10 ng/mL
	Nicardipine	0.07-0.11mg/L
	Nifédipine	0.01-0.21mg/L
	Vérapamil	0.02-0.251mg/L
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	Périndopril	0.08-0.151mg/L
	Ramipril	0.001-0.041mg/L
	Trandolapril	0.43-3 ng/mL
Antagonistes des Récepteurs AT1 de l'Angiotensine II	Candésartan	0.08-0.181mg/L
	Irbésartan	1.9-3.31mg/L
	Losartan	<0.21mg/L
	Olmesartan	0.1-11mg/L
	Telmisartan	0.006-0.2251mg/L
	Valsartan	0.8-61mg/L
Alpha-bloquants	Urapidil	0.1-0.21mg/L
Antihypertenseurs centraux	Rilménidine	0.003-0.0061mg/L

*Schulz M, Schmoldt A, Andresen-Streichert H, Iwersen-Bergmann S. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. Crit Care. 6 mai 2020;24(1):195.

Annexe 4 : Technique de criblage des médicaments selon la méthode LC-HRMS

L'échantillon de plasma subit une extraction liquide-liquide (procédé de séparation qui consiste en une extraction des composés cibles entre deux phases liquides), est analysé dans une colonne chromatographique apolaire (les composés sont séparés selon la méthode de phase inverse liquide selon le temps qu'ils mettent à traverser la colonne) pour une durée de 30 minutes. Cette méthode utilise le procédé Turboflow, qui accélère le processus en s'affranchissant de la suppression ionique (pas de besoin de fixer sélectivement les anions ou les cations) en spectrométrie de masse.

Les molécules présentes dans l'échantillon subissent une phase de détection et d'identification selon leur temps de rétention (temps nécessaire d'un composé pour éluer et être détecté) .

Elles passent ensuite au spectromètre de masse haute résolution Orbitrap qui donne précisément la masse en Dalton pour chaque molécule ainsi que pour les sous-composés produits par la spectrométrie (chocs à très haute vitesse contre une gaz inerte qui produisent ces sous composés).

En comparant les valeurs en Dalton (valeur référence pour ce genre de mesures) obtenues aux bases de données de masses connues pour 715 molécules, on peut identifier avec précision quelles molécules sont présentes dans l'échantillon de plasma, même pour deux molécules ayant deux masses quasi similaires. La limite de détection de cette méthode est de 5 ng/mL pour l'ensemble des molécules de cette base de données. La confusion entre deux composés qui aurait à la base une masse quasi similaire est quasi impossible, puisque le procédé a une précision (nombre de chiffres après la virgule) très importante. Aussi, deux composés avec des masses similaires ne se fragmentent pas en sous-composés de la même manière, et sont séparés grâce à ces derniers .

La quantification est réalisée en mesurant le nombre de chocs enregistrés par le détecteur qui mesure un ratio charge sur masse des ions produits. Le détecteur possède 5 valeurs possibles :

Absence

Présence en concentration infra-thérapeutique

Présence en concentration thérapeutique

Présence en concentration supra-thérapeutique

Présence en concentration toxique

La première phase est celle de la préparation de l'échantillon de sang complet : on ajoute 200µL d'une solution sulfate de zinc/méthanol 30/70 (élimination des sels, phospholipides et protéines), le tube est vortexé puis centrifugé 10 minutes et on récupère 20µL de surnageant pour l'extraction.

Les molécules d'intérêt sont extraites par une extraction liquide-liquide depuis l'échantillon. C'est un procédé de séparation qui consiste à déplacer les molécules d'intérêts vers une phase liquide voulue. Cette phase liquide est ensuite injectée dans une colonne apolaire Turboflow® (Cyclone P, a CycloneMAX and a C18 XL (0.5 * 50mm, Thermo Fisher) de chromatographie liquide haute performance

(HPLC) qui permet une séparation des molécules selon le temps qu'elles prennent pour être éluées (gradient de phase mobile). La séparation dure 30 minutes et le temps est influencé par la charge, la polarité et la masse des molécules.

Les molécules sont ensuite injectées dans le spectromètre de masse haute résolution Orbitrap (Thermo Exactive benchtop Orbitrap®) pour la phase de détection. Cela permet de donner la masse précise (résolution de 50.000) pour distinguer les isobares, et qui fragmente ensuite les molécules par des chocs à haute vitesse contre une gaz inerte, pour en donner la masse, permettant de distinguer les isomères. La limite de détection est fixée à 5ng/mL

La dernière phase est celle de l'identification et de la semi-quantification. L'identification est faite par un Thermo Fisher Exactfinder® qui compare les données en Dalton mesurées pour une molécule et ses fragments par le spectromètre de masse, à une base de données de 715 molécules. La semi-quantification est effectuée par un Xcalibur® Quan Browser qui fait une quantification selon le rapport masse sur charge. Il est calibré sur 5 valeurs possibles :

- Absence
- Présence en concentration infra-thérapeutique
- Présence en concentration thérapeutique
- Présence en concentration supra-thérapeutique
- Présence en concentration toxique

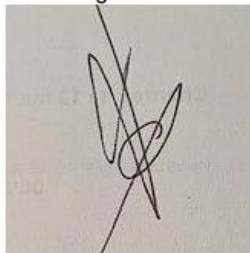
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e)Debacq Florian.....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21301686

N° Thèse : 38

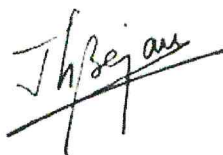
Nom et Prénom : DEBACQ Florian

Sujet : **Observance des traitements dans l'hypertension artérielle résistante :
étude pilote de l'intérêt du criblage semi-quantitatif des médicaments
antihypertenseurs**

Tours, le : 8 Juillet 2024

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

Théodora BEJAN-ANGOULVANT



Come PASQUALIN



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant	DEBACQ Florian
N°	38
TITRE DE LA THÈSE Observance des traitements dans l'hypertension artérielle résistante : étude pilote de l'intérêt du criblage semi-quantitatif des médicaments antihypertenseurs	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE L'observance est un enjeu crucial pour l'efficacité des traitements médicamenteux. Pour l'hypertension artérielle résistante, il est indispensable de savoir si cette dernière ne provient pas d'une mauvaise observance du patient, avant de lui prescrire d'autres principes actifs. Cette information peut être obtenue par un dosage semi-quantitatif de ces derniers dans le sang du patient, afin d'évaluer l'observance des patients. Après un état des lieux des connaissances et données disponibles dans la littérature à propos de l'observance et son évolution, nous avons mené une étude incluant 54 patients qui présentaient une hypertension artérielle résistante, pour lesquels nous avons réalisé un dosage semi quantitatif des principes actifs des médicaments prescrits aux patients. Les résultats ont été évalués par des statistiques descriptives, afin donner un résultat d'observance globale pour chaque patient et pour chaque classe médicamenteuse. Cela a permis d'évaluer le caractère résistant ou non de l'hypertension artérielle de ces patients, et d'explorer les pistes permettant d'aider à améliorer l'observance.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Hypertension, Dosage, Observance, Hypertension artérielle résistante	
<u>JURY</u> PRÉSIDENT : Pr Maupoil-David Véronique – Enseignant chercheur à l'université de Pharmacie de Tours MEMBRES : Pr Bejan-Angoulvant Theodora – Professeur des universités – Praticien Hospitalier CHRU Tours Pr Pasqualin Come – Enseignant chercheur à l'université de Pharmacie de Tours BERANGER Charlotte – Docteur en Pharmacie - pharmacie Baudens à Bourges	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 8 Juillet 2024 à la Faculté de Pharmacie (Tours)	