



HAL
open science

Prise en charge de l'hypertension artérielle résistante : intérêt de l'entretien pharmaceutique ?

Ophélie Barraud

► **To cite this version:**

Ophélie Barraud. Prise en charge de l'hypertension artérielle résistante: intérêt de l'entretien pharmaceutique ?. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03472332

HAL Id: dumas-03472332

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03472332>

Submitted on 9 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 12 juillet 2021

PAR

Ophélie BARRAUD

Née le 01/06/1996 à Aix-en-Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE
RESISTANTE :
INTERÊT DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE ?

JURY :

Président : Madame le Docteur Marie-Anne ESTEVE

Membres : Monsieur le Docteur Edouard LAMY
Monsieur le Docteur Bernard BOTELLA

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
--	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMENTS

Au Dr Marie-Anne ESTEVE, pour avoir si gentiment accepté de présider mon jury de thèse. C'est un grand honneur pour moi.

Au Dr Edouard LAMY, pour avoir accepté de diriger ma thèse. Un grand merci à vous pour votre bienveillance, votre disponibilité, vos précieux conseils et votre implication.

Au Dr Bernard BOTELLA, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A toute l'équipe officinale de la Pharmacie de l'Aurore, pour m'avoir si bien accueillie pendant mon stage et pour la formation si riche que j'ai pu acquérir grâce à vous.

A toutes les pharmacies dans lesquelles j'ai pu travailler, qui m'ont enrichie en expérience.

A mes parents, sans qui ces études n'auraient pas été possibles. Merci infiniment à eux pour leur soutien et leur présence tout au long de mon cursus. Merci pour votre amour, vos encouragements, votre confiance en moi, je vous en serai toujours reconnaissante.

A mon frère, pour son soutien et nos échanges. Désormais, nous partageons le même domaine professionnel.

A Vincent, mon partenaire de vie, qui m'a soutenu tout au long de mes études. Merci pour ton amour au quotidien.

A tous les amis exceptionnels que j'ai pu rencontrer durant ces années à la faculté, notamment Flora, Marion, Jade, Diane et Gaël, Florent. Que de moments inoubliables partagés à vos côtés. Merci de m'avoir fait vivre ces superbes années.

Je remercie mes amis d'enfance qui se sont adaptés au rythme de mes études.

Une pensée particulière à mes grands-parents, que j'aurais tant aimé avoir près de moi.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	1
Liste des abréviations	5
Liste des figures	7
Liste des tableaux	9
INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE : Hypertension artérielle	12
1. Définitions	12
1.1. La pression artérielle	12
1.2. L'hypertension artérielle	13
2. Physiopathologie	14
2.1. La régulation de la pression artérielle	14
2.1.1. Régulation de la pression artérielle à court terme	14
2.1.2. Régulation de la pression artérielle à moyen terme	15
2.1.3. Régulation de la pression artérielle à long terme	18
2.2. Mécanismes	18
3. Facteurs de risque et étiologies	19
Les facteurs de risque :	19
Les étiologies :	20
➤ Hypertension artérielle primaire	20
➤ Hypertension artérielle secondaire	20
4. Epidémiologie	20
4.1. Prévalence	20
4.1.1. HTA et sexe	22
4.1.2. HTA et âge	24
4.2. Evolution des prévalences	24
5. L'histoire de la maladie	25
5.1. Signes cliniques	25
5.2. Complications	26
5.2.1. Complications neurologiques	26
5.2.2. Complications cardiaques	27
5.2.3. Complications vasculaires	27
5.2.4. Complications rénales	28

5.2.5.	Complications ophtalmologiques	28
6.	Diagnostic	28
6.1.	Mesure de la pression artérielle	28
6.1.1.	Automesure	29
6.1.2.	Mesure en ambulatoire de la pression artérielle (MAPA)	30
6.2.	Examens complémentaires	30
7.	Stratégie thérapeutique	31
8.	Prise en charge	33
8.1.	Mesures hygiéno-diététiques (MHD)	33
8.2.	Traitements médicamenteux	35
8.2.1.	Les inhibiteurs calciques (IC)	37
8.2.2.	Les diurétiques	38
Les diurétiques thiazidiques		40
Les diurétiques de l'anse		41
Les diurétiques épargneurs de potassium		41
Les associations de diurétiques		42
8.2.3.	Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine	42
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)		43
Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARAI)		45
8.2.4.	Les Béta-bloquants	46
8.2.5.	Autres classes médicamenteuses	47
Les antihypertenseurs centraux		47
Les alpha-bloquants		47
	DEUXIEME PARTIE : Hypertension artérielle résistante	49
1.	Définition	49
2.	Epidémiologie	51
3.	Facteurs de pseudo-résistance	52
3.1.	Observance	53
3.1.1.	Respect des règles hygiéno-diététiques	57
3.1.2.	Prise correct de mesure	57
3.1.3.	Gestion des effets indésirables	59
3.2.	Iatrogénie	62
3.2.1.	Médicaments et substances ayant une action vasopressive	62
3.2.2.	Médicaments et substances pouvant interférer avec le métabolisme et/ou l'action des antihypertenseurs	67
3.3.	HTA secondaire	68
3.3.1.	Recherche de l'atteinte d'un organe cible	69
3.3.2.	Recherche d'une HTA secondaire	70
➤	Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil :	70

➤	Hyperaldostéronisme primaire :	71
➤	Phéochromocytome et paragangliome :	72
➤	Syndrome de Cushing :	73
➤	Sténose de l'artère rénale :	75
➤	Néphropathie et insuffisance rénale chronique	75
4.	Etablir la stratégie thérapeutique ultérieure	77
4.1.	En cas de cause de pseudo-résistance	77
4.2.	En l'absence de cause de pseudo-résistance	81

TROISIEME PARTIE : le role du pharmacien dans l'hypertension artérielle résistante **83**

1.	Les entretiens pharmaceutiques : une nouvelle mission du pharmacien	83
1.1.	Définition et contexte	83
1.2.	Réalisation	84
1.3.	Rémunération	86
1.4.	Vers un entretien pharmaceutique pour l'HTA ?	87
2.	Réalisation d'une étude à l'officine auprès des patients avec une hypertension artérielle résistante	90
2.1.	Objectifs	90
2.2.	Matériels et méthodes	90
2.3.	Résultats	94
2.3.1.	Profils des patients	94
2.3.2.	Le traitement	95
2.3.3.	La pathologie	96
2.3.4.	Observance	98
2.3.5.	Mesures hygiéno-diététiques	102
2.3.6.	Gestion des effets indésirables et automédication	103
2.4.	Discussion	105

CONCLUSION **111**

ANNEXES **112**

BIBLIOGRAPHIE **118**

Liste des abréviations

ADH : Hormone antidiurétique
AIT : Accident ischémique temporaire
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens
ALD : Affection de longue durée
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de santé du médicament
AOC : Atteinte des organes cibles
AOD : Anticoagulants oraux d'action directe
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ARAI : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensines II
AVC : Accident vasculaire cérébrale
AVK : antivitamines K
BAV : Blocs auriculoventriculaires
CE : Conformité européenne
CV : Cardiovasculaire
ECG : Electrocardiogramme
ENNS : Étude Nationale Nutrition Santé
EP : Entretien pharmaceutique
FC : Fréquence cardiaque
FDR : Facteur de risque
HAS : Haute autorité de santé
HPST : Hôpital patient santé territoire
HTA : Hypertension artérielle
HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche
IEC : Inhibiteur enzyme de conversion
IMAO : inhibiteur de la monoamine-oxydase
IMC : Indice de masse corporelle
INR : International Normalized Ratio
MAPA : Mesure en ambulatoire de la pression artérielle
MHD : Mesures hygiéno-diététiques
mm Hg : millimètre de mercure

mmol : millimoles

NTS : noyau du tractus solitaire

OMS : Organisation mondiale de la santé

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PPC : pression positive continue

ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

SAHOS : syndrome de l'apnée-hypopnées obstructive du sommeil

SFHTA : Société française d'hypertension artérielle

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

VEGF : Facteur de croissance vasculaire endothélial

Liste des figures

Figure 1 : Position et innervation des barorécepteurs aortiques et carotidiens (5)	14
Figure 2 : Régulation de la pression artérielle par la vasopressine (7)	16
Figure 3 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone (6)	17
Figure 4 : Comparaison entre les études ENNS, Mona Lisa et Esteban de la prévalence de l'HTA en fonction du sexe	23
Figure 5 : Prévalence de HTA en France, en fonction de l'âge et du sexe, dans l'Etude ENNS	23
Figure 6 : Evolution de la PA systolique et diastolique en fonction de l'âge (Etude Mona Lisa, France, 2007) (20)	24
Figure 7 : Évolution de la connaissance (a) et de la part traitée/contrôlée de l'hypertension artérielle (HTA) (b) chez les personnes hypertendues entre ENNS 2006 et Esteban 2015, en fonction du sexe (21).....	25
Figure 8 : Associations recommandées des classes de médicaments antihypertenseurs (3)....	36
Figure 9 : Sites et modes d'action des différents diurétiques sur le rein (30)	39
Figure 10 : Le système rénine-angiotensine et ses inhibiteurs pharmacologiques (32).....	43
Figure 11 : Arbre décisionnel pour un médecin généraliste de recherche d'une HTA résistante (d'après 35).....	51
Figure 12 : Les facteurs influençant l'observance thérapeutique (41)	55
Figure 13 : Arbre décisionnel pour un médecin spécialiste de recherche d'une HTA résistante (35)	69
Figure 14 : Les différentes étiologies du Syndrome de Cushing	74
Figure 15 : Appareil de pression positive continue.....	77
Figure 16 : Arbre décisionnel de l'hyperaldostéronisme primaire (49).....	79
Figure 17 : Associations d'antihypertenseur pour une trithérapie et plus (53)	81
Figure 18 : Schéma récapitulatif de la prise en charge d'une HTA résistante (54)	82
Figure 19 : Les différentes étapes de l'entretien pharmaceutique pour les hypertendus selon la SFHTA (63).....	88
Figure 20 : Indice de masse corporelle.....	94
Figure 21 : Classes pharmacologiques prescrites.....	95
Figure 22 : Nombre de molécules et d'association fixes de molécules	96
Figure 23 : Antécédents familiaux	96

Figure 24 : Recherche étiologique	97
Figure 25 : Pathologies associées.....	97
Figure 26 : Proportion des pathologies associées.....	98
Figure 27 : Observance du traitement	98
Figure 28 : Les raisons des oublis de prise.....	99
Figure 29 : Fréquence de consultation chez le médecin généraliste	100
Figure 30 : Fréquence de consultation chez le cardiologue	100
Figure 31 : Mesure de la tension artérielle à domicile	101
Figure 32 : Limitation de la consommation en sel	102
Figure 33 : Limitation de la consommation en alcool.....	102
Figure 34 : Activité physique régulière.....	103
Figure 35 : Effets secondaires	103
Figure 36 : Automédication.....	104

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des niveaux de sévérité de la PA (1)	13
Tableau 2 : Limites tensionnels avec différentes méthodes de mesure (19).....	29
Tableau 3 : Objectifs tensionnels en fonction des patients (27).....	32
Tableau 4 : Stratégie thérapeutique en fonction du risque CV global et du grade de l'HTA ..	32
Tableau 5 : Choix de la classe thérapeutique en fonction des comorbidités associées (4)	36
Tableau 6 : Les antagonistes calciques commercialisés en France (28)	37
Tableau 7 : Les principaux diurétiques indiqués pour l'HTA (31)	40
Tableau 8 : Les principaux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (3)	44
Tableau 9 : Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (3) (33).....	45
Tableau 10 : Les principales molécules, effets indésirables et contre-indications des β - bloquants (3).....	47
Tableau 11 : Le questionnaire de Morisky (41)	56
Tableau 12 : Des solutions aux principaux effets secondaires des antihypertenseurs	61
Tableau 13 : Les principaux médicaments ou substances ayant une action vasopressive (3) .	63
Tableau 14 : Les principaux médicaments ou substances interférant avec le métabolisme et/ou l'action des antihypertenseurs (3)	67
Tableau 15 : Les étiologies de l'HTA secondaire	70
Tableau 16 : Principaux médicaments influençant le dosage de la rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique (49)	72
Tableau 17 : Séquences annuelles d'accompagnement (60) (61)	86
Tableau 18 : Rémunération du pharmacien pour chaque EP effectué par patient (60) (61)	87

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) est la pathologie chronique la plus fréquente dans le monde. Elle entraîne de nombreuses complications, puisque c'est le premier facteur de risque cardio-vasculaire (CV). Son dépistage et sa prise en charge sont donc indispensables. Différentes campagnes de prévention ont d'ailleurs été mise en place dans ce but, mais force est de constater que l'HTA reste malgré tout un problème majeur de santé publique.

Cette maladie silencieuse suscite des difficultés d'adhésion du patient dans la prise en charge de sa pathologie, notamment des problèmes d'observance. Seulement 50% des hypertendus bénéficient d'un traitement efficace, l'autre moitié des patients étant potentiellement sujet à des HTA pseudo-résistantes.

L'HTA résistante est un problème médical fréquent, mais souvent méconnu. Pour chaque augmentation de 20 mmHg de pression artérielle systolique et 10 mmHg de pression artérielle diastolique, le risque CV est doublé. La prise en charge de ces patients est donc primordiale, d'autant plus qu'il s'agit de pseudo-résistance dans la majorité des cas.

Chaque jour en France, quatre millions de personnes franchissent les portes des officines. Cette réalité place le pharmacien au centre du parcours de soins. Le pharmacien est le professionnel de santé de proximité accessible sans rendez-vous. C'est un métier en pleine évolution, notamment depuis la loi HPST (Hôpital, Patient, Santé et Territoires) entrée en vigueur le 21 juillet 2009. Cette loi a permis au pharmacien d'officine de réaliser des entretiens pharmaceutiques auprès des patients atteints de certaines pathologies chroniques.

Par sa proximité avec le patient, sa connaissance des thérapeutiques, le pharmacien d'officine apparait comme un élément essentiel dans la prise en charge du patient hypertendu résistant aux traitements. De ce fait, nous avons réalisé une étude au sein d'une pharmacie d'officine, dans le but de connaître l'intérêt de l'entretien pharmaceutique chez un patient souffrant d'HTA résistante.

PREMIERE PARTIE : HYPERTENSION ARTERIELLE

1. Définitions

1.1. La pression artérielle

Pendant des années, la circulation sanguine est restée incomprise. En effet, ce n'est qu'au XIX^{ème} siècle que les mesures directes de PA furent réalisées chez l'Homme. Toutefois, la mesure de la PA ne devient un geste courant de la pratique clinique qu'à partir de 1920.

La pression artérielle (PA) est le reflet de la force exercée par le sang sur la paroi des artères. Elle est exprimée en millimètre de mercure (mm Hg) et elle est définie comme : (1)

$$PA = Q \text{ (débit cardiaque)} \times R \text{ (résistances périphériques)}$$

La PA est définie par deux composantes : la pression artérielle diastolique et la pression artérielle systolique. La pression artérielle systolique (PAS) est la pression maximale produite au cours de la contraction ventriculaire (la systole). Durant le remplissage ventriculaire (la diastole), la pression artérielle est maintenue à un niveau plus faible grâce à l'élasticité et à la compliance des parois vasculaires, appelée pression artérielle diastolique (PAD). A court terme, la PA fournit des informations vitales sur l'état hémodynamique des patients. À long terme, elle reflète un des signes majeur de risque cardiovasculaire. (2)

Chez l'adulte, une PA normale doit être inférieure à 120 mm Hg pour la PAS et inférieure à 80 mm Hg pour la PAD. (3)

La PA connaît une grande variabilité, mais c'est un phénomène physiologique influencé par des origines multifactorielles. Elle varie tout au long de la journée. En effet, lors de la digestion, la PA augmente, tandis que le sommeil entraîne une vasodilatation généralisée, une diminution du rythme cardiaque et une diminution de la PA de 30-60 mm Hg. Pendant une activité physique, la PA augmente (PAS plus que la PAD). Les émotions modifient également la PA. D'autres facteurs influencent la PA à court terme, tels que l'alcool, la caféine, le tabac, le stress.

Le vieillissement entraîne une rigidification des artères (augmentation des résistances périphériques) provoquant ainsi une augmentation de la PA.

1.2. L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une élévation de la PA, avec une **PAS > 140 mm Hg et/ou une PAD > 90 mm Hg**. Elle sera mesurée par un professionnel de santé, puis confirmée après plusieurs consultations. Elle est associée à une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire. (3)

En fonction des valeurs de PA chez le sujet adulte, une classification de l'HTA a été faite, créant ainsi des niveaux de sévérité. C'est la composante (systolique, diastolique), dont la valeur est la plus élevée qui permet de catégoriser l'HTA.

Catégorie	PA systolique (mm Hg)		PA diastolique (mm Hg)
Optimale	< 120	Et	< 80
Normale	120–129	Et /ou	80–84
Normale haute	130–139		85–89
HTA grade 1	140-159		90-99
HTA grade 2	160-179		100-109
HTA grade 3	≥ 180		≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	Et	< 90

Tableau 1 : Classification des niveaux de sévérité de la PA (1)

L'HTA est l'une des pathologies chroniques les plus fréquentes en France. Dans la majorité des cas, elle est asymptomatique. En effet, les patients ne ressentent pas les variations tensionnelles pourtant au-dessus des normes, jusqu'à l'atteinte d'organes cibles. Les organes cibles sont principalement le cœur, le cerveau, les reins et le système artériel. Cette pathologie est sous-diagnostiquée par un manque de dépistage.

Elle constitue l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire (CV) et peut ainsi entraîner de graves conséquences en l'absence d'une prise en charge adaptée. Elle est corrélée à une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité d'origine cardiovasculaire, telles que l'insuffisance cardiaque, les coronaropathies, les accidents vasculaires cérébraux et les néphropathies chroniques. De ce fait, il est donc indispensable d'effectuer une prise en charge précoce, afin d'éviter des complications. (4)

2. Physiopathologie

2.1. La régulation de la pression artérielle

De nombreux mécanismes sont impliqués dans l'apparition d'une HTA. En effet, la régulation de la PA dépend de plusieurs mécanismes : certains se mettent en place rapidement (régulation à court terme), puis d'autres s'installent de façon différées (régulation à moyen et long terme). En fonction de la variation de la PA, plusieurs niveaux de régulations se succèdent.

Chez les sujets âgés, une rigidité des artères est observée lors d'une HTA essentielle, entraînant une élévation de la PAS, tandis que chez les sujets jeunes, il s'agit plus souvent d'une augmentation de la contraction des artérioles, avec une élévation de la PAD.

2.1.1. Régulation de la pression artérielle à court terme

La régulation à court terme fait intervenir le système nerveux et les barorécepteurs. Les barorécepteurs se trouvent dans les sinus carotidiens et le sinus de l'aorte. Ils sont sensibles aux variations de la PA et permettent ainsi un ajustement instantané de la PA.

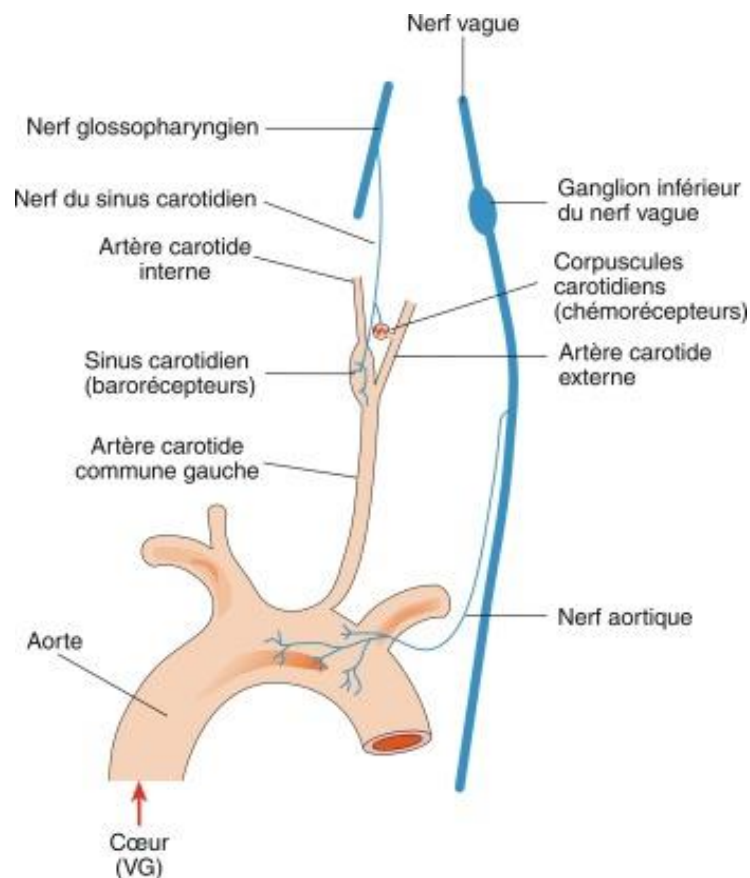


Figure 1 : Position et innervation des barorécepteurs aortiques et carotidiens (5)

Ces barorécepteurs sont capables de détecter toute variation de PA au niveau de la crosse aortique, qui reçoit le flux de sang venant du ventricule gauche et également au niveau des sinus carotidiens qui irriguent le cerveau.

Ils sont en relation avec le nerf IX (nerf glosso-pharyngien) et le nerf X (nerf vague), qui vont transmettre les informations vers le noyau du tractus solitaire (NTS), qui va contrôler en aval les centres parasympathique et sympathique.

Lorsque la PA augmente, les barorécepteurs transmettent des influx nerveux au NTS entraînant une stimulation de l'activité parasympathique et une inhibition du centre sympathique. En conséquence, il s'ensuit une vasodilatation des vaisseaux sanguins, ayant pour effet de réduire la PA.

Inversement, quand la PA diminue, par exemple lors d'une variation de position (hypotension orthostatique), l'activité du sympathique est augmentée et le centre parasympathique est inhibée. Ceci permet la vasoconstriction, l'augmentation du rythme cardiaque, du volume d'éjection cardiaque, du débit sanguin et donc de la PA.

Ce mécanisme a une action rapide mais brève, rapidement épuisable. De ce fait, c'est la régulation hormonale qui prend le relais. (6)

2.1.2. Régulation de la pression artérielle à moyen terme

C'est une régulation hormonale, via l'hormone antidiurétique (ADH) et le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).

L'ADH aussi appelé vasopressine, est une hormone synthétisée au niveau de l'hypothalamus, puis stockée dans le posthypophyse. Elle sera libérée dans la circulation sanguine, en cas d'hyperosmolarité du secteur vasculaire ou d'hypovolémie. Cette hormone a deux actions principales : au niveau du rein, elle favorise l'ouverture des aquaporines dans la partie du tube collecteur, permettant une réabsorption d'eau, donc une augmentation de la volémie. Puis, au niveau vasculaire, elle agit en contractant les fibres musculaires lisses, entraînant une augmentation des résistances vasculaires périphériques, donc une augmentation de la PA.

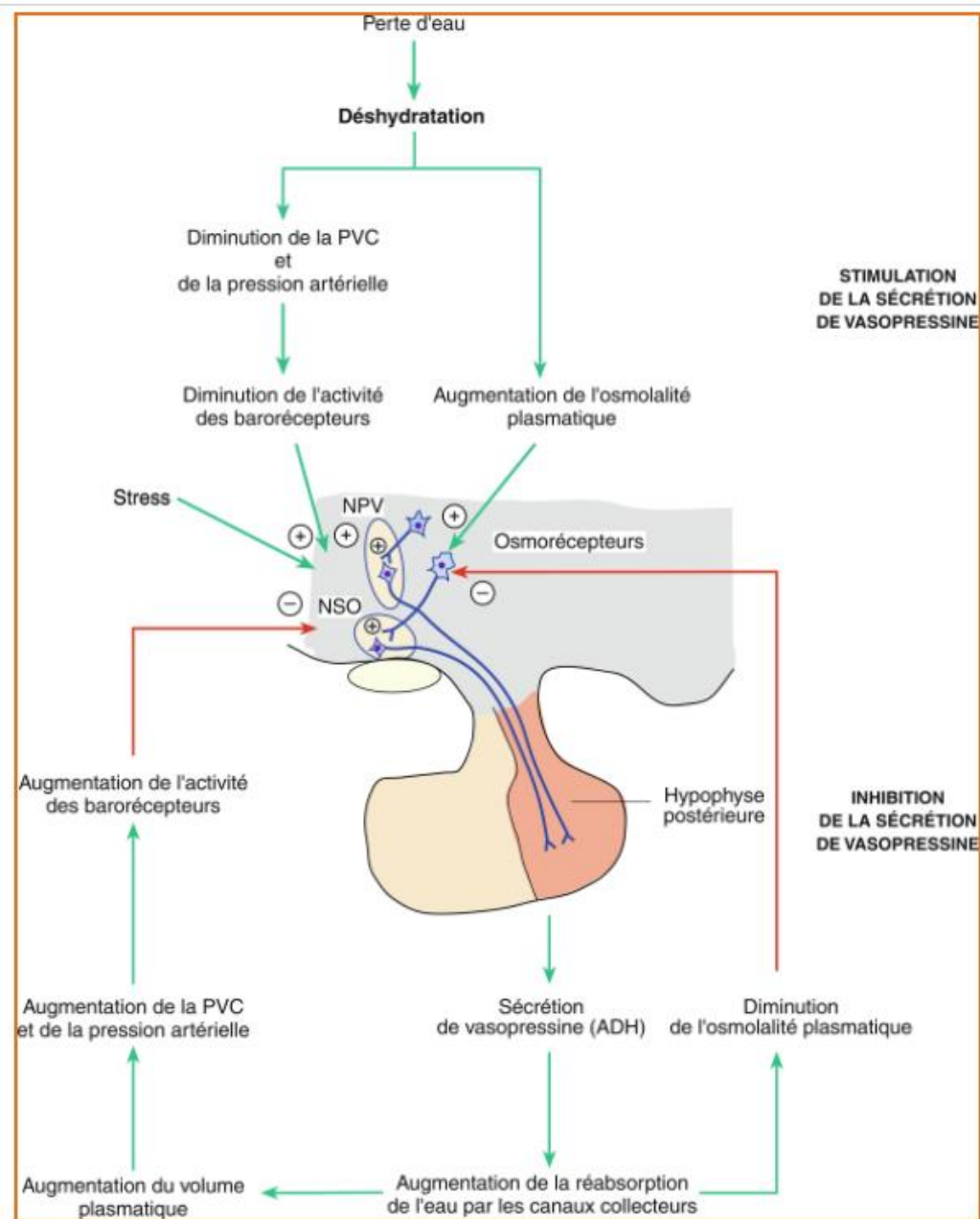


Figure 2 : Régulation de la pression artérielle par la vasopressine (7)

Le SRAA est l'un des principaux systèmes vasoconstricteurs de l'organisme, il est donc impliqué dans le contrôle de la PA. Il sera stimulé lors d'une diminution de la PA et/ou d'une diminution du débit sanguin rénal, via le système sympathique favorisant la synthèse de rénine. Cette enzyme est sécrétée par les cellules juxtaglomérulaires, puis libérée dans la circulation sanguine. La rénine va cliver l'angiotensinogène, synthétisée par le foie en angiotensine I (décapeptide inactive). Puis, l'enzyme de conversion synthétisée au niveau pulmonaire, va convertir l'angiotensine I en angiotensine II (peptide active). Cette angiotensine II présente de nombreuses activités biologiques. L'angiotensine II va agir

différemment selon son site d'action. Au niveau des corticosurrénales, elle va favoriser la sécrétion d'aldostérone qui augmente la réabsorption d'eau et de sodium, donc une augmentation de la volémie. Au niveau des vaisseaux, l'angiotensine II entraîne une vasoconstriction qui va augmenter les résistances vasculaires périphériques. Ainsi, l'angiotensine II favorise donc l'élévation de la PA. (6)

Dans la cellule glomérulée, la liaison de l'angiotensine II à son récepteur AT1 va entraîner par une cascade de signalisations la production d'aldostérone. Cette dernière se fixe sur le récepteur minéralocorticoïde, au niveau du tube contourné distal et du canal collecteur. Ainsi, l'aldostérone permet, d'une part, le maintien de la volémie par la réabsorption de sodium et d'autre part, le maintien de la kaliémie par excrétion rénale de potassium.

L'angiotensine II a également une action de rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire, en stimulant le système sympathique. De plus, l'angiotensine II possède un puissant effet vasoconstricteur au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux, ce qui va augmenter les résistances vasculaires périphériques. Cette cascade enzymatique conduit à l'augmentation de la PA. (8)

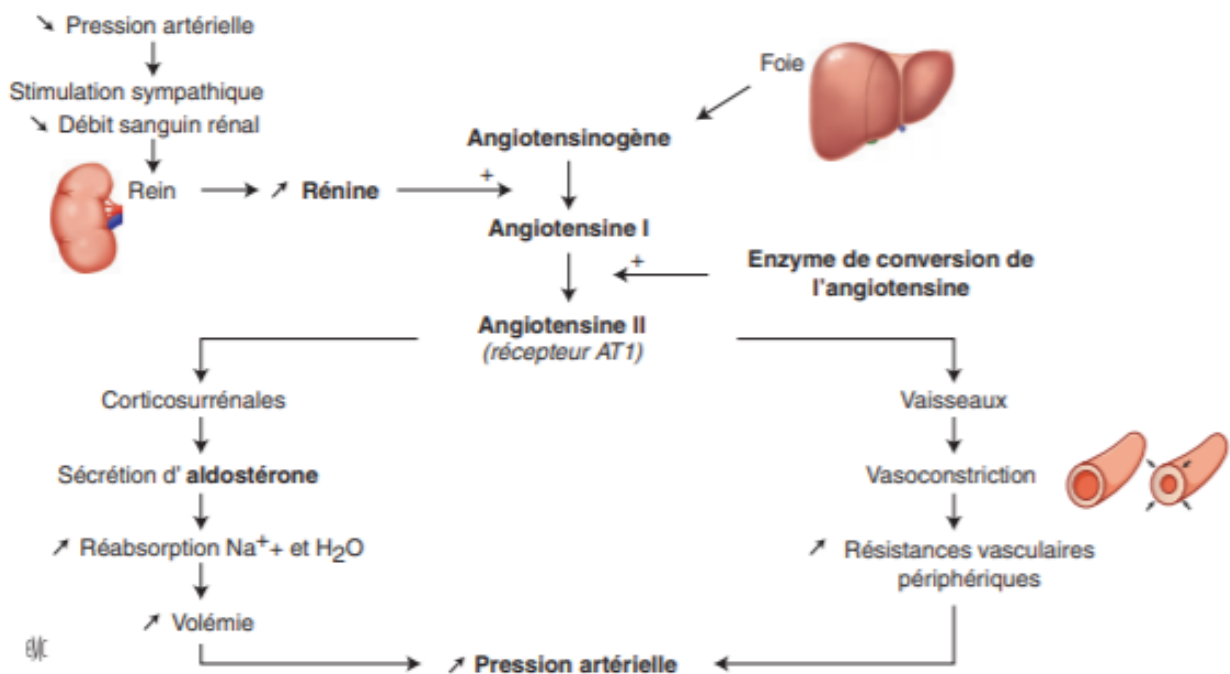


Figure 3 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone (6)

2.1.3. Régulation de la pression artérielle à long terme

Cette régulation rentre en jeu lorsque les régulations précédentes n'ont pas été suffisantes pour stabiliser la PA. Cette régulation fait intervenir les reins, par le phénomène de natriurèse de pression qui correspond à une excrétion d'ions sodium par le rein en cas de surcharge de pression. Plusieurs mécanismes permettent aux reins de contrôler l'excrétion sodée.

La natriurèse de pression réajuste le volume des liquides extracellulaires, afin de maintenir une PA constante. Toute élévation de PA est accompagnée d'une augmentation de l'excrétion de sodium, tant que la PA n'est pas revenue à son niveau constant. Ceci entraîne une diminution de la volémie, une réduction du débit cardiaque et donc une diminution de la PA. (1)

2.2. Mécanismes

Le rein a donc un rôle primordial dans la régulation de la PA. Chez les hypertendus, la relation pression-natriurèse est altérée. En effet, une difficulté du rein à excréter le sodium entraîne une augmentation de la volémie et donc une élévation de la PA. Il s'agit d'une adaptation fonctionnelle permettant de ramener la balance sodée à l'équilibre par une diminution de la réabsorption de sodium. La natriurèse de pression permet de maintenir l'équilibre entre les entrées et les sorties de sodium. Néanmoins, si cette adaptation est immuable, elle peut être dangereuse à long terme, entraînant soit un développement d'HTA, soit une aggravation de cette HTA.

Dans l'HTA essentielle, **une anomalie rénale** est donc impliquée dans la quasi-totalité des cas. Plusieurs explications sont possibles ; le rein peut provoquer une hypertension par trois mécanismes qui modifient l'équilibre physiologique entre la rétention de sodium et l'excrétion de sodium : soit une stimulation de la réabsorption de sodium dans le tube collecteur, soit une diminution de la filtration glomérulaire limitant l'excrétion de sodium, soit une ischémie rénale. Toutefois, plusieurs mécanismes de base semblent impliqués. Une hypertension dépendante du sodium serait liée à une réabsorption excessive de sodium ou une filtration glomérulaire réduite. En revanche, une augmentation de la résistance pré-glomérulaire serait à l'origine d'une hypertension non dépendante du sodium. (9)

A travers des études de transplantation rénale entre des rats génétiquement hypertendus et normotendus, le rein donneur hypertendu transmettait son HTA chez un rat initialement normotendu. Le rein a donc un rôle principal dans l'HTA. (10)

Malgré cette cause commune, d'autres origines peuvent rentrer en jeu dans l'HTA, tels que les mécanismes vasculaires, nerveux, et métaboliques. En effet, une origine nerveuse peut être impliquée lors d'un dérèglement du système nerveux autonome. Une origine vasculaire, lorsque le réseau artériel est appauvri en élastine et/ou les résistances périphériques sont plus élevées que la normale, entraînant une augmentation de la PA. Enfin, une origine métabolique peut être impliquée notamment en cas d'obésité abdominale. (11)

3. Facteurs de risque et étiologies

Les facteurs de risque :

De nombreux déterminants du niveau de PA ont été identifiés et l'HTA essentielle est multifactorielle. Il existe des facteurs de risque qui favorisent sa survenue.

Tout d'abord, il y a des facteurs constitutionnels et génétiques :

- Age : le vieillissement est associé à une perte d'élasticité des artères
- Sexe : le sexe masculin serait majoritaire
- Héritéité : si l'un des parents est hypertendu, le risque de le devenir est multiplié par deux.

Ce sont des facteurs de risques non modifiables.

Ensuite, il y a des facteurs environnementaux :

- L'hygiène de vie : l'obésité, la sédentarité, le tabac, la consommation élevée d'alcool et/ou de sel

Les facteurs environnementaux seraient responsables d'au moins la moitié de la variation de la PA. Ces facteurs de risque sont déterminés par des habitudes ou une hygiène de vie inadaptées. On parle de facteurs de risque modifiables. Afin de diminuer la PA, il faut donc agir sur ces facteurs de risques modifiables.

L'HTA est un facteur de risque CV. Elle agit sur le système cardiovasculaire à différents niveaux : cardiaque, cérébral, rénal, rétinien et vasculaire. L'HTA nécessite donc d'être traitée afin d'éviter de nombreuses complications. (12)

Les étiologies :

➤ Hypertension artérielle primaire

Dans la majorité des cas (95 % des patients), l'HTA n'a pas d'étiologie reconnue, aucune cause médicale ne pouvant expliquer son apparition : on parle alors d'HTA **essentielle**. Le trouble apparaît insidieusement et silencieusement, d'autant plus précocement que le sujet est exposé à certains facteurs de risque. En effet, l'HTA est d'origine multifactorielle. (12)

➤ Hypertension artérielle secondaire

L'HTA secondaire concerne environ 5 % des HTA. Dans ce cas, la cause est identifiable, on parle alors HTA **secondaire**.

L'étiologie peut être d'origine rénale, endocrinienne ou iatrogène. Sa mise en évidence est parfois complexe, mais une fois la cause traitée, l'HTA pourra disparaître dans la majorité des cas. (12)

4. Epidémiologie

4.1. Prévalence

L'HTA est la maladie chronique la plus fréquente dans le monde, elle concerne plus de 1,5 milliards de personnes. Elle touche plus d'un adulte sur trois. (3)

En France, la population d'hypertendus est estimée à environ 16 millions d'individus. Seulement 12 millions d'hypertendus sont traités, il y a donc une part importante d'HTA non diagnostiquée. (13)

Cette maladie constitue le premier motif de consultation en médecine générale. En effet, chaque année, un million de nouveaux patients sont traités pour une HTA en France. C'est une maladie chronique qui ne se guérit pas, mais qui se soigne bien, à condition de savoir que l'on est hypertendu (problème de dépistage). Aujourd'hui, environ 4 millions de Français hypertendus n'ont pas été dépistés.

De plus, l'HTA est une maladie silencieuse, ce qui engendre un problème d'observance, le traitement antihypertenseur n'étant pas toujours pris rigoureusement. Seulement 50 % des patients hypertendus bénéficient d'un traitement efficace. (3) Mais

lorsqu'elle n'est pas contrôlée, l'HTA constitue l'une des principales causes de complications cardiovasculaires, cérébrovasculaires ou neurodégénératives.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'HTA est à l'origine de la moitié environ des décès dus aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) et aux cardiopathies. De ce fait, elle constitue la première cause évitable de maladie cardiovasculaire et d'AVC dans le monde. L'HTA serait responsable d'environ 9,4 millions de décès chaque année. (14)

En effet, chez les hypertendus, la mortalité cardiovasculaire est **doublée** par rapport aux patients normotendus, du fait d'une plus grande incidence des complications CV comme : l'AVC (x 7), l'insuffisance cardiaque (x 4), l'insuffisance coronarienne (x 3), l'artériopathie des membres inférieurs (x 2), l'insuffisance rénale chronique terminale et la démence vasculaire. Une réduction de la PA grâce aux antihypertenseurs, aurait une réversibilité du risque bien meilleure pour les AVC et les accidents coronariens. (3)

Globalement, les pays à haut revenu, ont une prévalence de l'HTA plus faible que dans les pays à plus faible revenu. En effet, la généralisation du diagnostic, ainsi que du traitement médicamenteux, ont permis une baisse significative de la tension artérielle moyenne dans la population, ce qui a contribué à une diminution du nombre de décès.

En revanche, dans les pays à faible revenu, il est retrouvé davantage de cas d'hypertension. En Afrique, plus de 40% des adultes dans de nombreux pays seraient hypertendus et cette proportion est en augmentation. La plupart n'est pas diagnostiquée, alors qu'un traitement peu coûteux permettrait de diminuer le nombre d'hypertendu et ainsi diminuer le risque de décès ou d'incapacités dus aux cardiopathies ou aux AVC. Diagnostiquer, traiter et contrôler l'hypertension est une importante priorité de santé dans le monde entier. (14)

L'estimation de la prévalence de l'HTA en population générale repose sur l'extrapolation de données issues de plusieurs études :

- L'Étude Nationale Nutrition Santé (ENNS) :

C'est une enquête épidémiologique réalisée en France métropolitaine entre 2006 et 2007, afin d'évaluer la prévalence de l'HTA, ainsi que la connaissance de cette pathologie, son traitement et son niveau de contrôle dans cette population adulte française. Elle est menée sur un échantillon représentatif d'adultes de 18 à 74 ans.

Selon cette étude, la prévalence de l'HTA est estimée à 31%. Elle augmente avec l'âge, atteignant 67,3 % de la population âgée de 65 à 74 ans et serait plus élevée chez les hommes

(34,1%) que chez les femmes (27,8%). Globalement, la moitié des sujets hypertendus prendraient un traitement (50,3%) et ce pourcentage passerait à 82% lorsque les patients sont au courant de leur hypertension. Parmi les hypertendus traités, 49,1 % ont une pression artérielle toujours trop élevée. Le contrôle de l'hypertension est plus fréquent chez les femmes. Enfin, la connaissance de la maladie reste mauvaise : seulement la moitié des hypertendus connaissent leur maladie. (13) (15)

- L'étude Mona Lisa :

Il s'agit d'une étude réalisée dans trois régions de France (la communauté urbaine de Lille, les départements du Bas-Rhin et de la Haute-Garonne) entre 2005 et 2007. Le but était d'estimer la prévalence et les modalités de prise en charge de l'HTA en France. Il y a eu 4 825 personnes incluses, âgées de 35 à 74 ans.

Dans cette étude, la prévalence de l'HTA est plus élevée chez les hommes (47 %) que chez les femmes (35 %). Elle augmente avec l'âge, notamment entre 55 et 74 ans. Un gradient Nord-Sud est constaté avec une prévalence plus forte à Lille et à Strasbourg qu'à Toulouse.

Il y a 80 % des hypertendus sous traitement antihypertenseur, le plus souvent une plurithérapie. Mais seulement 24 % des hommes et 39 % des femmes ont une PA bien contrôlée. (16)

- L'étude Esteban (Une étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition)

C'est une enquête transversale menée en France métropolitaine auprès d'adultes âgés de 18 à 74 ans entre 2015 et 2016. L'objectif était d'estimer la prévalence de l'HTA en France et d'en étudier les évolutions depuis l'ENNS de 2006.

Dans cette étude, la prévalence de l'HTA était de 32,3 %. Elle était plus élevée chez les hommes (37,5%) que les femmes (27,4 %) et elle augmentait avec l'âge. Parmi les personnes hypertendues, 50 % étaient traités par un médicament à action antihypertensive et seulement 55 % avaient une PA normale. (17) (18)

4.1.1. HTA et sexe

Le sexe influe également sur la prévalence de l'HTA. En effet, les hommes seraient plus nombreux que les femmes à avoir une HTA.

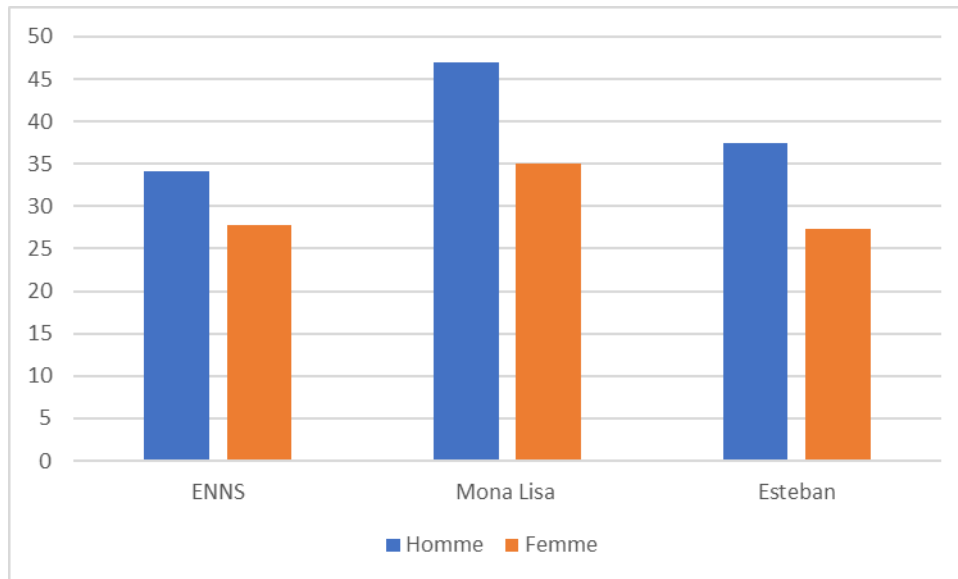


Figure 4 : Comparaison entre les études ENNS, Mona Lisa et Esteban de la prévalence de l'HTA en fonction du sexe

Les études ENNS, Mona Lisa et Esteban vont dans le même sens, il y aurait une prédominance masculine à l'HTA.

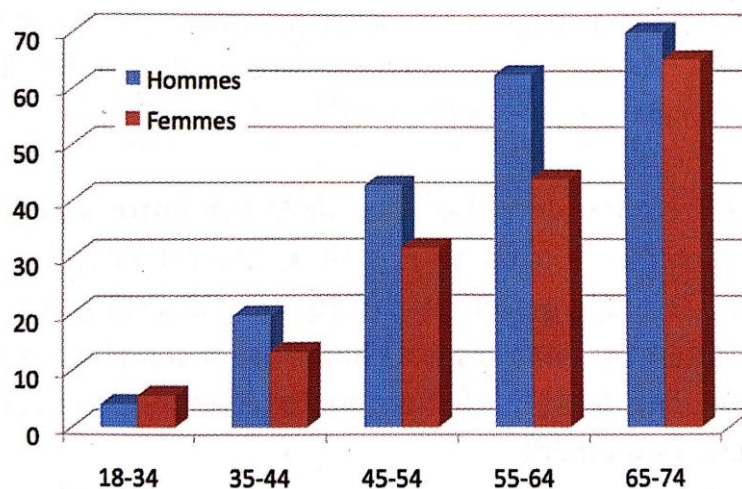


Figure 5 : Prévalence de HTA en France, en fonction de l'âge et du sexe, dans l'Etude ENNS (19)

Avant 65 ans, l'HTA chez les femmes est donc moins fréquente que chez les hommes, mais après 65 ans, cette différence s'atténue fortement, jusqu'à devenir quasiment inexistante.

4.1.2. HTA et âge

La prévalence de l'HTA augmente avec l'âge. En effet, avec le vieillissement, les artères perdent en souplesse et élasticité, ce qui s'accompagne d'une augmentation de la PA systolique. Une HTA systolique est donc un problème plus fréquent chez la personne âgée.

(3)

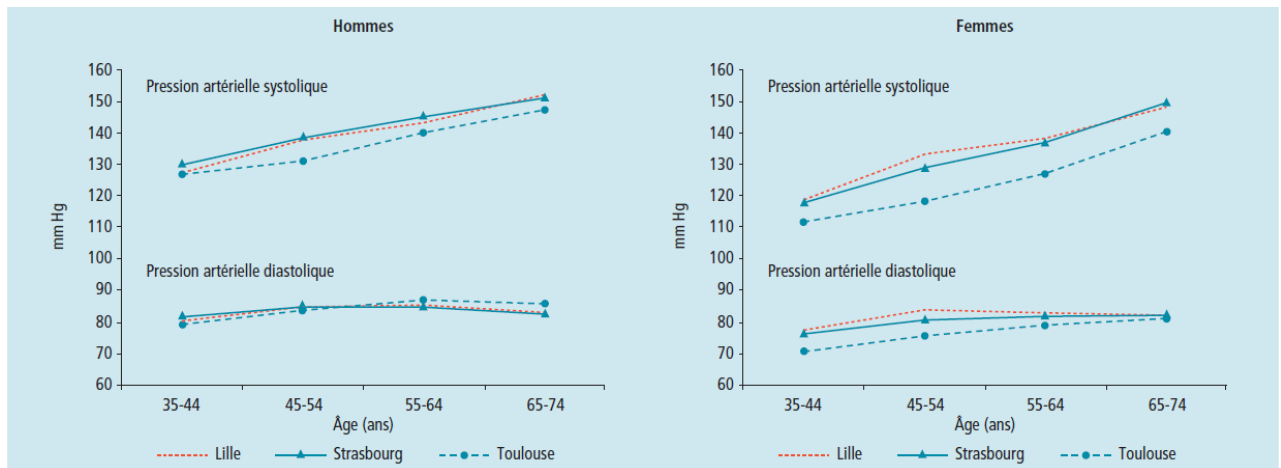


Figure 6 : Evolution de la PA systolique et diastolique en fonction de l'âge (Etude Mona Lisa, France, 2007) (20)

Selon cette figure, l'HTA touche environ 10% de la population avant 35 ans, puis jusqu'à 60-70% après 65 ans.

Le type d'hypertension varie lui aussi avec l'âge. En effet, chez les jeunes, l'hypertension est essentiellement diastolique, voire systolo-diastolique, alors que chez les sujets âgés, l'hypertension est principalement systolique isolée. (19)

4.2. Evolution des prévalences

Selon l'étude Esteban, la prévalence de l'HTA est restée globalement stable. Néanmoins, la prévalence est augmentée chez les hommes de 18 à 34 ans et les femmes âgées de 55 à 64 ans.

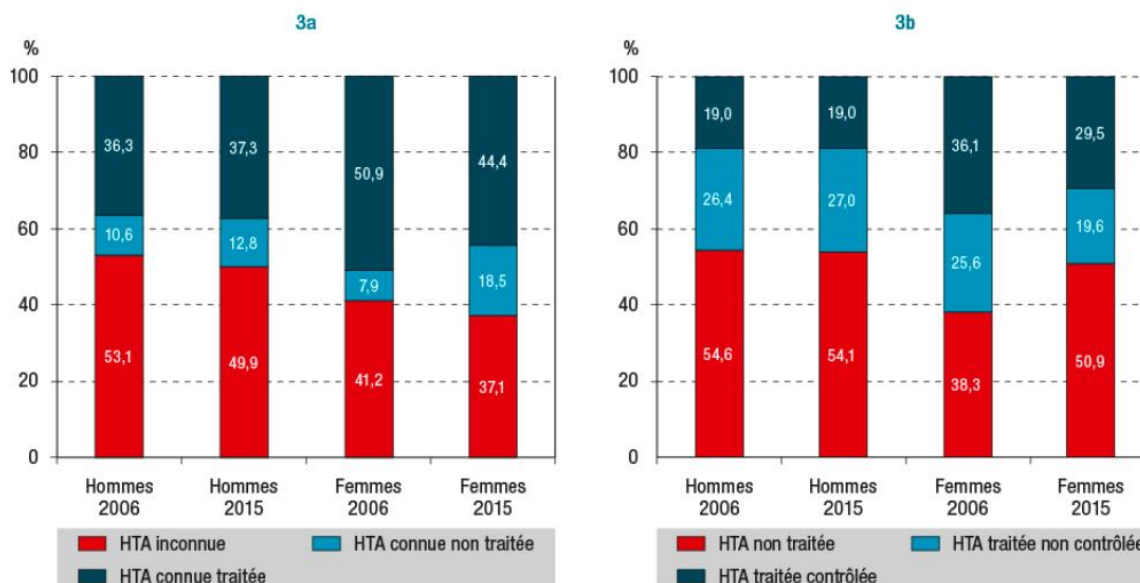


Figure 7 : Évolution de la connaissance (a) et de la part traitée/contrôlée de l'hypertension artérielle (HTA) (b) chez les personnes hypertendues entre ENNS 2006 et Esteban 2015, en fonction du sexe (21)

Chez les hommes, la prévalence de l'HTA entre ENNS et Esteban est quasiment la même, que ce soit au niveau de la connaissance de leur maladie, ainsi qu'au niveau de leur traitement. En revanche, chez les femmes, une nette augmentation d'HTA non traitée (passant de 38,3% en 2006 à 50,9% en 2015) est observée. Cette élévation peut être corrélée à l'augmentation de la corpulence, couplée à une diminution du niveau d'activité physique chez la femme.

En France, la prévalence de l'HTA reste assez importante. Elle est sûrement corrélée à l'augmentation du vieillissement de la population, à la progression de l'obésité ainsi qu'à l'évolution des modes de vie (en particulier une alimentation trop riche en graisses et en sel, ainsi qu'une diminution de l'activité physique).

5. L'histoire de la maladie

5.1. Signes cliniques

L'HTA est une maladie silencieuse avec peu de symptômes. Néanmoins, même s'ils sont rares, certains troubles peuvent être évocateurs : (22) (23)

- Des maux de tête permanents ou culminant le matin au réveil
- Des vertiges

- Des difficultés de concentration
- Des troubles visuels
- Des palpitations cardiaques
- Des bourdonnements d'oreille
- Des saignements de nez

Des poussées hypertensives brutales peuvent aussi entraîner des malaises, de violents maux de tête ou des difficultés à respirer.

5.2. Complications

L'HTA est un facteur de risque CV, ce qui augmente le risque de complications. L'évolution vers ces complications est généralement lente, mais peut être accélérée si d'autres facteurs de risque CV coexistent et ne sont pas traités ou contrôlés. D'où la nécessité d'une bonne prise en charge de l'HTA, pour prévenir le risque de complications. Plus la PA est mal contrôlée, plus le risque de développer des complications augmente. Il existe plusieurs types de complications notamment au niveau cérébral, cardiaque, vasculaire, rénale et oculaire. (22)

5.2.1. Complications neurologiques

Le cerveau est l'une des cibles privilégiées de l'HTA. En effet, chez l'hypertendu, l'autorégulation de la circulation cérébrale est altérée. C'est un mécanisme physiologique qui permet un débit sanguin cérébral constant par des variations de calibres artériels en réponse à une fluctuation de la PA.

Lors d'une élévation brutale de la PA, il y a un risque d'encéphalopathie hypertensive aiguë. L'autorégulation cérébrale est surchargée, puisque la PA augmente de façon brutale et persistante. Le tableau clinique débute par des céphalées, des nausées, des vomissements, des troubles de la conscience. En l'absence de traitement, l'encéphalopathie hypertensive peut évoluer vers le coma et le décès du patient.

Toutefois, une élévation chronique de la PA expose à un risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), des démences, des troubles cognitifs. En effet, l'HTA est le principal facteur de risque modifiable dans la survenue des AVC ischémiques et hémorragiques. Il s'agit d'une perte brutale de la fonction cérébrale, à la suite d'une interruption soudaine de l'apport sanguin au niveau du cerveau. Dans la majorité des cas, l'arrêt de la circulation sanguine est dû à un caillot qui bouche une artère cérébrale : ce phénomène est appelé AVC ischémique ou

infarctus cérébral. L'AVC peut être aussi dû à une rupture d'une artère cérébrale, il sera alors nommé AVC hémorragique. L'altération de la fonction cérébrale ne peut durer moins d'une heure, à la suite d'une interruption temporaire de l'apport sanguin au cerveau, il s'agit d'accident ischémique temporaire (AIT). C'est souvent un signe annonciateur d'un AVC.

De nombreuses études montrent un lien entre une HTA et la survenue de démences. En effet, une PA élevée augmenterait le risque de développer plus tard des troubles cognitifs, des démences comme la maladie d'Alzheimer ou la démence vasculaire. Les patients hypertendus auraient un déclin cognitif plus rapide comparés aux patients normotendus. Mais, ce lien entre la PA et la démence n'est pas encore bien établie.

Donc, des niveaux élevés de PA exposent à des complications cérébrales aiguës et chroniques. Le dépistage puis une prise en charge adaptée chez les patients hypertendus sont primordiaux, permettant ainsi de prévenir ces complications. (24)

5.2.2. Complications cardiaques

L'HTA favorise l'athérosclérose coronaire, puisque l'HTA est un des facteurs de risques de l'athérosclérose. C'est une maladie artérielle chronique caractérisé par le dépôt d'une plaque essentiellement composé de lipide (athérome) sur la paroi des artères. La principale cible de l'athérosclérose est le cœur avec les artères coronaires (athérosclérose coronaire), responsable d'insuffisance coronarienne. Les plaques athéromateuses localisées au niveau des artères coronaires sont responsables d'angor ou angine de poitrine, à la suite d'une diminution du diamètre de ces artères, entraînant un apport d'oxygène insuffisant.

Lorsque la PA est plus élevée dans les artères, le cœur doit fournir un travail plus important, entraînant une hypertrophie des cardiomyocytes. Il s'en suit une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). Puis, au fur et à mesure le cœur ne parvient plus à assurer sa fonction avec la même efficacité donnant lieu à une insuffisance cardiaque. (3) (12)

5.2.3. Complications vasculaires

L'HTA peut conduire à une athérosclérose périphérique avec l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI). Elle est dû à un rétrécissement du calibre des artères irriguant les membres inférieurs lié à l'athérome qui va les obstruer. Tout ceci va entraîner une diminution de leurs perfusions.

En outre, il peut y avoir des modifications de la paroi artérielle favorisant le développement d'anévrismes et de dissections aortiques.

5.2.4. Complications rénales

L'HTA va progressivement altérer les vaisseaux rénaux. En effet, l'athérosclérose peut également toucher les artères rénales, entraînant une sténose athéromateuse de l'artère rénale, conduisant à une insuffisance rénale.

De plus, l'HTA peut favoriser une néphro-angiosclérose par atteinte des artérioles. La néphro-angiosclérose bénigne est une maladie rénale progressive à la suite d'une HTA mal équilibrée ou non traitée. Elle est totalement asymptomatique pendant de nombreuses années chez la majorité des patients. Cette maladie peut évoluer vers une insuffisance rénale par réduction néphrotique qui à son tour aggrave l'HTA. (3)

5.2.5. Complications ophtalmologiques

L'HTA augmente le risque de lésions au niveau de la rétine, notamment la rétinopathie hypertensive, pouvant conduire à la cécité. La rétinopathie hypertensive est une atteinte des vaisseaux de la rétine due à une HTA. Les signes cliniques se développent généralement à des stades tardifs de la maladie. L'examen du fond d'œil permet un dépistage précoce. C'est pourquoi, un examen régulier de la rétine par fond d'œil est recommandé.

6. Diagnostic

6.1. Mesure de la pression artérielle

Le diagnostic repose principalement sur la mesure de la PA. Auparavant, la mesure se faisait par la méthode d'auscultation utilisant un stéthoscope. Désormais, il est recommandé d'utiliser un appareil électronique mesurant la PA au bras.

Certaines conditions de mesures doivent être respectées. En effet, le sujet doit être en position assise ou allongée, au repos physique et psychique depuis au moins cinq minutes, à distance de plus de trente minutes d'un effort physique, d'une prise de café ou d'exposition à la cigarette. Il faut éviter de porter des vêtements trop serrés. Le brassard doit être positionné à la hauteur du cœur et être adapté à la taille du bras.

Lors de la première consultation, il est conseillé de mesurer la PA aux deux bras pour rechercher une asymétrie tensionnelle. Si c'est le cas, il faudra utiliser la valeur la plus élevée comme pression de référence.

Il faut faire au moins trois mesures espacées d'une à deux minutes, la moyenne des deux dernières mesures sera conservée. (3)

Il existe une variabilité importante de la PA au cours d'une même journée, d'un mois, d'une saison à l'autre. Mais cette variabilité peut être systématique dans trois cas :

- Tout d'abord, l'hypertension « blouse blanche » : lorsque la PA en consultation est élevée alors qu'elle est toujours normale en automesure ou par MAPA (mesure en ambulatoire de la pression artérielle).
- Puis, l'hypertension masquée : lorsque la PA en consultation est normale, mais élevée en automesure ou par MAPA.
- Dans de rare cas, chez le sujet âgé, il peut y avoir une calcification excessive des parois artérielles, empêchant leur compression normale par le brassard lors de la mesure. (19)

L'objectif tensionnel est différent selon le lieu et les techniques de mesures utilisées :

Consultation au cabinet médical	$\leq 140/90$ mmHg
Automesure	$\leq 135/85$ mmHg
MAPA éveil	$\leq 135/85$ mmHg
MAPA sommeil	$\leq 120/70$ mmHg
MAPA 24h	$\leq 130/80$ mmHg

Tableau 2 : Limites tensionnels avec différentes méthodes de mesure (19)

L'HTA est découverte principalement lors d'une mesure de la PA au cabinet médical, confirmée au minimum par deux mesures par consultation, au cours de trois consultations successives, sur une période de trois à six mois. (25)

Pour confirmer le diagnostic, il est recommandé de mesurer la PA en dehors du cabinet médical, à l'aide de l'automesure ou de la MAPA avant de débiter un traitement antihypertenseur, sauf en cas d'HTA avec des valeurs de PAS > 180 mmHg et PAD > 110 mmHg, où d'un traitement antihypertenseur devra être débuté d'emblée.

6.1.1. Automesure

L'automesure permet la mesure de la PA par le patient lui-même, à son domicile. Il doit être en position assise, en condition de relaxation. Elle se réalise selon « **la règle des trois** » : trois jours consécutifs, trois mesures le matin à une minute d'intervalle et trois mesures le soir à une minute d'intervalle, et toutes les trois semaines. (19)

Il faut utiliser un appareil validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), semi-automatique, avec un brassard huméral de préférence (la mesure au poignet a un risque d'erreur plus élevé).

Les mesures prises sont à noter et à présenter au médecin lors de la consultation. *[Annexe 1]*

L'intérêt de l'automesure est d'éviter l'effet blouse blanche, elle permet au patient d'être impliqué dans sa maladie et favorise donc l'observance. Elle constitue une meilleure reproductibilité et valeur prédictive du pronostic CV, que la méthode au cabinet.

Mais l'utilisation de l'automesure reste, malgré son bon niveau de preuve scientifique, limitée en France par l'absence de remboursement de l'Assurance maladie du tensiomètre.

Les contre-indications de l'automesure sont les patients obèses ou très musclés (circonférence du bras > 33 centimètres), l'anxiété vis-à-vis de l'appareil, les troubles du rythme et cognitifs.

6.1.2. Mesure en ambulatoire de la pression artérielle (MAPA)

Cette méthode consiste à mesurer la PA à intervalles réguliers sur une période de 24 heures, jour et nuit, à l'aide d'un appareil de mesure automatique validé. L'appareil comprend un brassard (placé au niveau du bras) qui prend des mesures régulièrement et d'un boîtier (relié à la ceinture) qui enregistre ces mesures.

Il se déclenche toutes les 15 à 30 minutes et permet de mesurer précisément la PA un jour d'activité normale. On peut ainsi connaître la moyenne de la PA diurne et nocturne.

La MAPA comporte plusieurs avantages :

- Elle permet de détecter une HTA masquée.
- Elle élimine les HTA « blouse blanche ».
- Elle permet de dépister les HTA nocturnes (apnée du sommeil).
- Elle est utile pour confirmer le diagnostic d'une HTA et dans le suivi de patients hypertendus, afin d'adapter leur traitement. (26)

6.2. Examens complémentaires

Selon les recommandations de l'Haute Autorité de Santé (HAS) et de la société française d'hypertension artérielle (SFHTA), les examens complémentaires doivent être fait systématiquement dans le cadre du bilan initial de l'hypertendu.

Les objectifs de ces examens sont d'identifier les facteurs de risques, l'atteinte des organes cibles et/ou une maladie cardio-vasculaire et rénale associée, afin d'estimer le niveau de risque cardio-vasculaire du patient, et ainsi éviter une HTA secondaire.

Les examens complémentaires recommandés sont : (3)

- Créatininémie et estimation de la clairance de la créatinine
- Bandelette réactive urinaire (protéinurie, hématurie) et quantification si positivité
- Natrémie et kaliémie (sans garrot)
- Prélèvements à jeun : glycémie, cholestérol total, HDL-cholestérol, triglycérides, calcul du LDL-cholestérol
- Electrocardiogramme (ECG) de repos
- Dosage de l'hémoglobine, l'hématurie et l'uricémie

7. Stratégie thérapeutique

Une fois l'HTA confirmée, une consultation d'information et d'annonce de l'HTA est nécessaire pour expliquer la maladie dont souffre le patient. Cette consultation permet d'informer sur les risques liés à l'HTA, de fixer les objectifs et d'expliquer les bénéfices du traitement, puis d'établir un plan de soins, afin d'aboutir à une décision médicale commune entre le médecin et le patient. Il est important de rappeler que l'HTA est une pathologie silencieuse, d'où l'importance d'une bonne observance. (3)

En première intention, les mesures hygiéno-diététiques doivent être initiées le plus tôt possible. Elles sont recommandées chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement associé.

En deuxième intention, un traitement médicamenteux sera débuté (monothérapie, bithérapie, trithérapie). En fonction du risque CV du patient et de la sévérité de son HTA, le délai d'instauration de ce traitement antihypertenseur sera adapté. Le but est de diminuer la PA indépendamment de la classe thérapeutique utilisée, afin d'atteindre l'objectif tensionnel fixé par le médecin et ainsi réduire le risque de morbidité et mortalité CV. [Annexe 3]

L'objectif tensionnel sera différent selon le patient, mais le but étant d'obtenir une PA contrôlée dans les six mois.

HTA essentielle	PAS < 140 et PAD < 90 mm Hg
HTA chez le diabétique	PAS < 140 et PAD < 90 mm Hg
HTA chez l'insuffisant rénal	PAS < 130 et PAD < 80 mm Hg
HTA chez les personnes âgées (≥ 80 ans)	PAS < 150 mm Hg

Tableau 3 : Objectifs tensionnels en fonction des patients (27)

Durant les six premiers mois, les visites au cabinet médical devront être mensuelles jusqu'à l'obtention de l'objectif tensionnel, puis tous les trois à six mois en fonction des comorbidités associées.

	HTA grade 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99 mm Hg	HTA grade 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109 mm Hg	HTA grade 3 PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110 mm Hg
0 FDR CV associés	<u>Risque faible</u> : MHD pendant 6 mois puis traitement AHT si objectif non atteint	<u>Risque moyen</u> : MHD pendant 3 mois puis traitement AHT si objectif non atteint	<u>Risque élevé</u> : MHD associées directement au traitement pharmacologique
1 à 2 FDR CV associés	<u>Risque moyen</u> : MHD pendant 3 mois puis traitement AHT si objectif non atteint		
≥ 3 FDR et/ou AOC et/ou diabète R	<u>Risque élevé</u> : MHD associées directement au traitement pharmacologique		
Maladie cardio- vasculaire/rénale			

Tableau 4 : Stratégie thérapeutique en fonction du risque CV global et du grade de l'HTA

*FDR : Facteur de risque / AOC : Atteinte des organes cibles / AHT : Antihypertenseurs

8. Prise en charge

8.1. Mesures hygiéno-diététiques (MHD)

Dans la prise en charge de l'HTA, les MHD sont recommandées chez tous les patients, et ce, qu'un traitement médicamenteux soit ou non instauré. Selon plusieurs études, les MHD permettraient de diminuer l'incidence de l'HTA de 20 à 50%.

Tout d'abord, elles permettent souvent de repousser l'instauration d'un traitement pharmacologique. Puis, lorsque le traitement médicamenteux est débuté, elles aident à potentialiser son action. Il est recommandé de poursuivre les MHD tout au long du traitement antihypertenseur, afin de maximiser son effet.

Leurs buts étant de diminuer la PA, de contrôler les autres facteurs de risques ou pathologies associées, et ainsi réduire la dose et le nombre de médicaments antihypertenseurs. (3) (19) Les professionnels de santé ont donc un rôle important dans l'adhésion du patient à ces MHD.

Les mesures hygiéno-diététiques consistent à : (19)

➤ **Limiter la consommation de sel**

Pour les hypertendus, la quantité quotidienne de sel doit être **inférieure à six grammes par jour**. En effet, une consommation excessive de sel contribue à une augmentation de la PA.

Cette réduction doit se faire de manière progressive. Il faut oublier la salière et privilégier les rehausseurs de goût, tels que les épices, les herbes, le poivre, l'ail, l'oignon. Il faut limiter les eaux gazeuses riche en sodium et faire attention au sel caché dans les aliments, tels que les plats cuisinés, la charcuterie, le fromage, le pain.

Certaines études ont montré, qu'une réduction de l'apport sodé permettrait de baisser la PAS de 2 à 8 mm Hg.

➤ **Limiter la consommation d'alcool**

L'alcool a un effet hypertenseur et réduit l'efficacité des traitements, puisque c'est un inhibiteur enzymatique. Il est donc recommandé de limiter sa consommation d'alcool, même une diminution modeste est susceptible de réduire l'HTA et ses conséquences.

Chez une femme, la quantité quotidienne maximum est de deux verres de vin ou équivalent par jour (20 grammes d'éthanol). Chez un homme, il ne faut pas dépasser trois verres par jours (30 grammes d'éthanol).

➤ **Arrêter le tabac**

Le tabac est un facteur de risque CV. Chaque cigarette entraîne une élévation de la PA durant une période de 20 à 40 minutes, ainsi qu'une augmentation du rythme cardiaque d'environ 40 %, qui usent prématurément le cœur et fragilisent les parois des artères. (23)

L'arrêt du tabac contribue à une réduction importante du risque CV, en particulier chez les hypertendus.

➤ **Avoir une alimentation équilibrée**

Chez les hypertendus, il est conseillé d'avoir une alimentation de type **méditerranéen** : limiter l'apport en acides gras saturés (le beurre, le fromage), en acides gras trans insaturés (les viennoiseries, les biscuits) au profit des acides gras monoinsaturés (l'huile d'olive) et polyinsaturés (par exemple, les poissons gras à consommer deux à trois fois par semaine), et d'augmenter la consommation de fibres. Il est recommandé de privilégier une alimentation riche en fruits et légumes, les matières grasses d'origine végétale plutôt que les matières grasses d'origine animale.

Le régime méditerranéen a donc un effet protecteur sur les maladies CV. Une alimentation équilibrée limite également la prise de poids.

➤ **Pratiquer une activité physique régulière**

La sédentarité augmente le risque CV. La pratique d'une activité physique, chez un hypertendu ou non, permet une diminution de la PA.

Il est donc recommandé de pratiquer une activité physique de trente minutes, trois fois par semaine.

➤ **Réduction pondérale chez les personnes en surpoids ou obèses**

De nombreuses études ont montré un lien direct entre la surcharge pondérale et l'HTA. En effet, la réduction du poids serait corrélée à une réduction de la PA.

Comme le poids corporel augmente progressivement avec l'âge, une stabilisation du poids est recommandée pour les personnes ayant un IMC entre 18,5 et 25 kg/m². En revanche, chez les personnes en surpoids ou obèses, l'objectif est d'atteindre un IMC inférieur à 25 kg/m². Cette réduction pondérale doit se faire de manière progressive, éventuellement encadrée par une diététicienne. Il faut également éviter tous les régimes sévères et carencés, néfastes pour la santé.

8.2. Traitements médicamenteux

Actuellement, il existe cinq classes de médicaments antihypertenseurs (efficacité démontrée sur la réduction de la morbidité et mortalité CV) pouvant être prescrites en première intention :

- Les inhibiteurs calciques
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 (ARA2)
- Les diurétiques thiazidiques
- Les bêtabloquants

Tout d'abord, il est préférable de commencer par une monothérapie, qui peut être suffisante lorsque le risque CV est faible. Mais, la plupart des HTA nécessitent une plurithérapie au long cours. Dans la majorité des cas, ce sont des traitements à vie.

Les antihypertenseurs recommandés pour débiter un traitement sont les suivants : les diurétiques thiazidiques, les inhibiteurs calciques, les IEC ou les ARA2. En effet, les bêtabloquants seraient moins efficaces que les autres classes pour la prévention des AVC. (27)

En cas de bithérapie, il est recommandé d'utiliser l'association de deux des trois classes suivantes : les bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA2), les inhibiteurs calciques, les diurétiques thiazidiques. [Annexe 2]

Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, une trithérapie peut être instaurée, comprenant idéalement l'association d'un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA2), d'un inhibiteur calcique et d'un diurétique thiazidique, sauf indication préférentielle d'une autre classe thérapeutique et/ou mauvaise tolérance (effets secondaires). (4)

[Annexe 3]

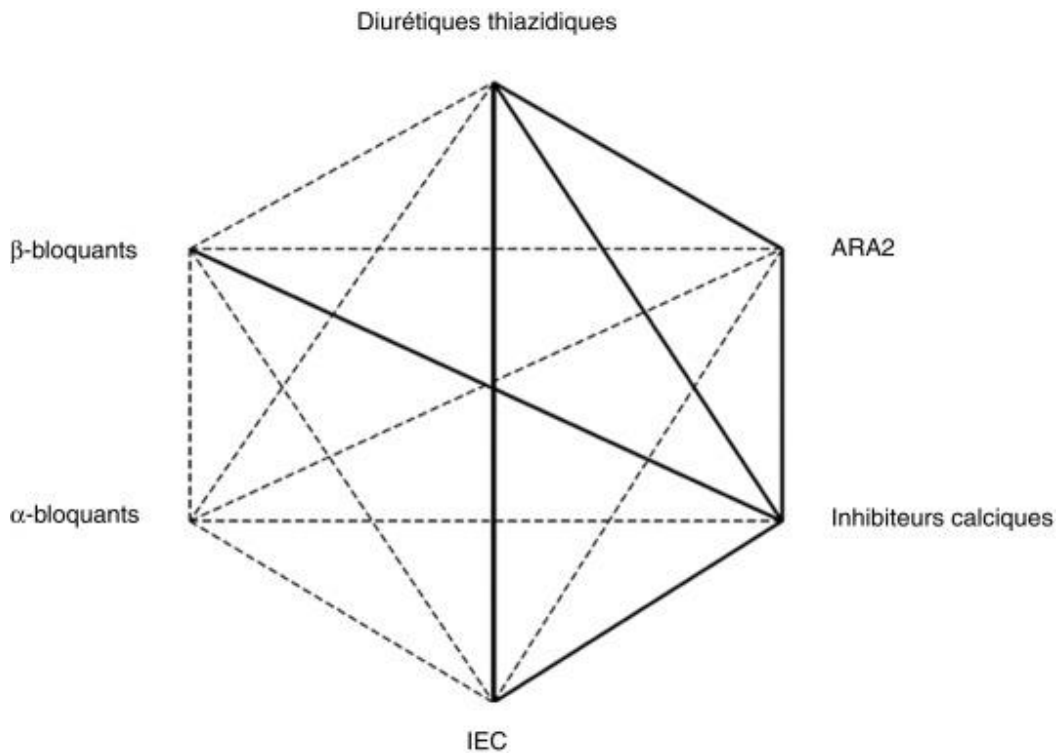


Figure 8 : Associations recommandées des classes de médicaments antihypertenseurs (3)

L'adhésion aux MHD et aux traitements pharmacologiques est indispensable et doit être réévaluée régulièrement. Il est recommandé d'utiliser des associations fixes en monoprise, afin de favoriser l'observance. Puis, il est essentiel de ne pas changer de nom de laboratoire en cours de traitement, afin d'éviter le risque d'erreur de prise par le patient.

La plupart des patients hypertendus de ville (70%) n'ont pas de complications. Néanmoins, le choix thérapeutique devra être adapté en fonction des comorbidités associées.

Comorbidités	Choix préférentiel
Patient diabétique à partir du stade microalbuminurie ou insuffisance rénale	IEC ou ARA2
Patient avec une insuffisance rénale ou une protéinurie	IEC ou ARA2
Patient insuffisant cardiaque	IEC (ou ARA2), bêtabloquants ayant l'AMM dans cette indication, diurétiques
Patient coronarien	IEC, bêtabloquants
Patient post-AVC	Diurétiques thiazidiques, IEC (ou ARA2) et inhibiteurs calciques

Tableau 5 : Choix de la classe thérapeutique en fonction des comorbidités associées (4)

8.2.1. Les inhibiteurs calciques (IC)

Les inhibiteurs calciques, appelés également les antagonistes calciques, font partie des classes pharmacologiques recommandées en première intention dans la prise en charge de l'HTA. Leur principale action est d'inhiber les canaux calciques voltage dépendant lent, de façon dose dépendante et réversible.

Dans cette classe hétérogène, il y a plusieurs groupes chimiques selon leur sélectivité tissulaire. Tout d'abord, les phénylalkylamines possèdent une sélectivité cardiaque, avec le Vérapamil en chef de file. Puis, le groupe des dihydropyridines allant la Nifédipine comme chef de file, leur sélectivité est essentiellement vasculaire. Enfin, les benzothiazépines représentés par le Diltiazem, avec une sélectivité à la fois cardiaque et vasculaire.

<u>Principales molécules</u>	<u>Principaux effets indésirables</u>	<u>Principales contre-indications</u>
Vérapamil : Isoptine®, Tarka® LP	Céphalées Tachycardies Palpitations Rougeurs du visage Troubles digestifs Œdèmes membres inférieurs	Insuffisance cardiaque BAV 2 et 3
Nifédipine : Adalate®, Chronadalate® LP Tenordate®		
Amlodipine : Amlor®, Axeler®, Sevikar®, Twynsta®, Exforge®, Coveram®		
Félodipine : Flodil® LP, Logimax® LP		
Isradipine : Icaz® LP		
Lacidipine : Caldine®		
Lercanidipine : Lercan®, Zanidip®, Lercapress, Zanextra®		
Manidipine : Iperden®		
Nicardipine : Loxen®		
Nitrendipine : Nidrel®		
Diltiazem : Tildiem®, Mono-tildiem® LP, Bi- tildiem® LP		

Tableau 6 : Les antagonistes calciques commercialisés en France (28)

*Blocs auriculoventriculaires (BAV)

Au niveau de leur mécanisme d'action, les IC ont pour cible les canaux calciques voltage dépendants, également appelés canaux calciques lents. En inhibant ces canaux, ils vont réduire l'entrée de calcium ionisé dans la cellule musculaire lisse vasculaire et les cellules musculaires cardiaques et ainsi entraîner une relaxation des fibres musculaires. Les antagonistes calciques ont donc un effet vasodilatateur permettant la baisse des résistances périphériques systémiques et par conséquent la diminution de la PA.

Les IC ont une assez bonne tolérance, malgré quelques effets indésirables notamment liés à une vasodilatation excessive : céphalées, tachycardies, palpitations, rougeurs du visage. Il peut également apparaître des œdèmes des membres inférieurs, sur lesquels les diurétiques n'auront pas d'effet. Ces effets indésirables surviennent le plus fréquemment avec les dihydropyridines. Dans la plupart des cas, il s'agit d'effets secondaires non graves, pouvant même disparaître avec la poursuite du traitement. (28)

Au niveau des interactions médicamenteuses, les IC sont métabolisés par les cytochromes 3A4. Ils seront donc sensibles aux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques des cytochromes 3A4. Le Vérapamil et le Diltiazem sont des inhibiteurs enzymatiques des cytochromes 3A4 et 3A5 et sont donc impliqués dans de nombreuses interactions. Du fait de leurs effets bradycardisants, ces deux médicaments sont déconseillés avec les bêta bloquants. (29)

8.2.2. Les diurétiques

Les diurétiques sont une classe pharmacologique relativement ancienne, c'est l'un des premiers traitements de l'HTA. Ils agissent au niveau rénal en augmentant l'excrétion de sodium et par conséquent l'excrétion d'eau également. Leur action est d'augmenter le volume des urines, de diminuer la volémie et donc diminuer la PA. Ils réduisent la morbi-mortalité dans l'HTA, notamment le risque d'AVC. Ils existent plusieurs classes de diurétiques en fonction de leur site d'action sur le rein :

- ⇒ Les diurétiques de l'anse agissent sur la branche ascendante de l'anse de Henle,
- ⇒ Les diurétiques thiazidiques ont pour cible le tube contourné distal,
- ⇒ Les diurétiques épargneurs de potassium agissent au niveau du tube contourné distal et surtout sur le tube collecteur,

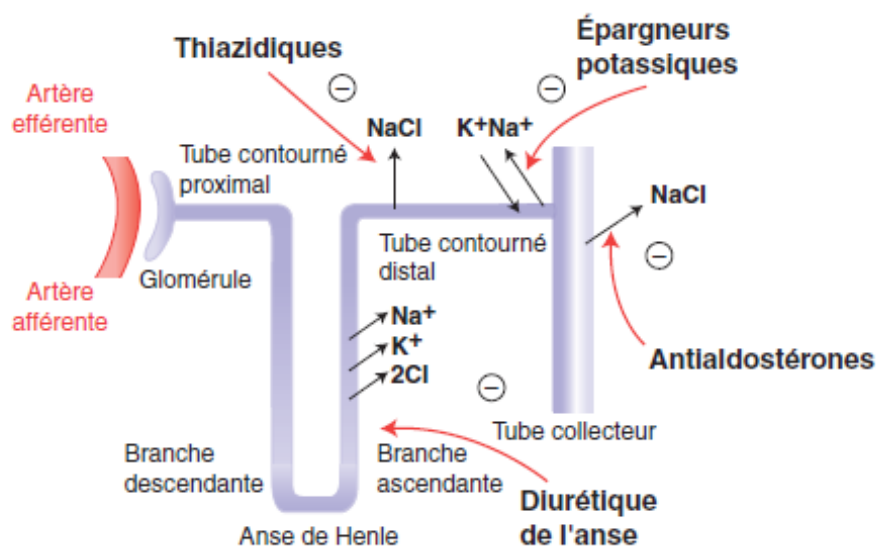


Figure 9 : Sites et modes d'action des différents diurétiques sur le rein (30)

Il y a également les diurétiques osmotiques qui ciblent le tube proximal, leur mécanisme est d'augmenter l'osmolarité et de diminuer la réabsorption de l'eau et des électrolytes. Ils sont réservés à l'usage hospitalier, utilisés par voie intraveineuse dans des situations graves, telle que la réduction d'œdème cérébral. Ces diurétiques osmotiques n'ont aucune indication dans l'HTA.

Pour traiter l'HTA, les diurétiques thiazidiques sont les plus utilisés. Les diurétiques de l'anse sont moins fréquents dans cette indication et les diurétiques épargneurs potassiques sont utilisés en association avec les thiazidiques ou en cas d'hyperaldostéronisme.

Les diurétiques ont une grande efficacité antihypertensive, ils sont indiqués en première et deuxième intention, soit en monothérapie, soit en association avec d'autres antihypertenseurs (notamment avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine). Dans une trithérapie antihypertensive, on doit toujours avoir un diurétique.

Par ailleurs, la prise de diurétique nécessite une surveillance rigoureuse de la kaliémie, de la fonction rénale et de l'état d'hydratation du patient. (31)

Au niveau des interactions médicamenteuses, les diurétiques modifient la kaliémie. Il faudra donc faire attention avec les médicaments hypokaliémiantes comme les laxatifs, les médicaments hyperkaliémiantes, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes de l'angiotensine II. Il faudra être très prudent avec les médicaments allongeant l'intervalle QT, dont l'effet peut être potentialisé par l'hypokaliémie avec un risque de torsade de pointe. L'association avec les AINS (Anti-inflammatoire non stéroïdiens) ou le lithium est déconseillée. (3)

Principales molécules	Principaux effets indésirables	Principales contre-indications
Les diurétique thiazidiques : Hydrochlorothiazide (Esidrex®)	Hypokaliémie Hyponatrémie	Goutte Insuffisance rénale sévère
Les diurétiques de l'anse : Furosémide (Lasilix®) Bumétanide (Burinex®)	Hypokaliémie Hyponatrémie Hyperuricémie Déshydratation Hypotension orthostatique	Insuffisance rénale aiguë Allaitement
Les diurétiques épargneurs de potassium : Spironolactone (Aldactone®) Amiloride (Modamide®)	Hyperkaliémie Hyponatrémie	Insuffisance rénale Grossesse/Allaitement
Les associations de diurétiques : Amiloride- Hydrochlorothiazide (Moduretic®) Spironolactone-Altizide (Aldactazine®)		

Tableau 7 : Les principaux diurétiques indiqués pour l'HTA (31)

Les diurétiques thiazidiques

Ce sont les diurétiques les plus utilisés dans le traitement de l'HTA. Ces diurétiques ont une efficacité moyenne, mais leur durée d'action est longue, permettant ainsi une prise unique par jour. Leur action consiste à inhiber le cotransporteur Na^+/Cl^- au niveau du segment proximal du tube contourné distal. Ils vont favoriser l'excrétion des ions sodium, chlore, potassium et magnésium. En revanche, ils diminuent l'excrétion des ions calcium et de l'acide urique.

De ce fait, les principaux effets indésirables peuvent en découler : notamment l'**hypokaliémie** qui est assez fréquente pour ces diurétiques ; l'hyponatrémie peut s'accompagner de signes neurologiques confusionnels chez les sujets très jeunes ou très âgés ; une déshydratation particulièrement fréquente chez les sujets âgés ; un effet hyperglycémiant dose dépendant. Puis plus rarement, on peut observer une hyperuricémie, une hypercalcémie et une perturbation du bilan lipidique.

Le chef de file est l'Hydrochlorothiazide (Esidrex®), c'est un médicament très prescrit contre l'HTA, que ce soit en monothérapie ou en association avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (compensation des effets hypokaliémiant) ou les bêtabloquants.

De plus, les diurétiques thiazidiques ne doivent pas être utilisés en cas d'insuffisance rénale sévère. (31)

Les diurétiques de l'anse

Ces diurétiques sont des dérivés des sulfamides dont l'action se situe au niveau de la portion ascendante de l'anse de Henle, en inhibant le cotransport actif du $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. Ce sont des diurétiques très puissants, très rapides mais leur action est brève contrairement aux diurétiques thiazidiques. De ce fait, ils ne sont pas des produits privilégiés dans l'HTA qui nécessite une action plutôt prolongée.

Le chef de file est le Furosémide (Lasilix®). Ils sont indiqués pour lutter contre les signes congestifs de l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, l'œdème aiguë du poumon et dans de rare cas l'HTA. Ces diurétiques sont donc des médicaments de l'urgence. Néanmoins, les hypertendus en bénéficient en cas d'insuffisance rénale, ces diurétiques restent actifs jusqu'à un stade très avancé de l'insuffisance rénale.

Les principaux effets indésirables sont **l'hypokaliémie**, l'hyponatrémie, l'hyperuricémie, la déshydratation et l'hypotension orthostatique. (3)

Les diurétiques épargneurs de potassium

L'action de ces diurétiques se situe au niveau du tube contourné distal et surtout le tube collecteur. Au niveau de la cellule principale du tube collecteur, l'entrée de sodium filtré est médiée par un canal épithélial sodique sur la membrane apicale. Puis, la sortie du sodium réabsorbé dépend d'une pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ dépendante sur la membrane basolatérale. Les diurétiques épargneurs de potassium sont répartis en deux catégories : les diurétiques anti-aldostérones et leurs apparentés.

Tout d'abord, les anti-aldostérones, avec comme chef de file la Spironolactone (Aldactone®), sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs de l'aldostérone. Cette hormone stéroïdienne augmente le nombre de canaux épithéliaux sodiques et de pompes $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ dépendantes. Donc les anti-aldostérones, en s'opposant à l'action de l'aldostérone, induisent une augmentation de l'excrétion de sodium et une réabsorption de potassium.

Au contraire, les apparentés, avec comme chef de file Amiloride (Modamide®), bloquent directement le canal épithélial sodique, entraînant ainsi un effet natriurétique et une hyperkaliémie.

Les principales indications de ces diurétiques sont l'insuffisance cardiaque et l'HTA, en particulier dans l'hyperaldostéronisme. Ces diurétiques ont un effet natriurétique faible, ils sont souvent utilisés en combinaison avec les thiazidiques pour contrer l'hypokaliémie due à ces derniers.

Les associations de diurétiques

Dans le traitement pour l'HTA, la classe de diurétique la plus utilisée est celle des diurétiques thiazidiques, qui a comme principal effet indésirable l'hypokaliémie. De ce fait, l'association de diurétiques thiazidiques avec les épargneurs potassiques permet de lutter contre cet effet secondaire.

Les associations de diurétiques neutralisent donc les effets sur la kaliémie et potentialisent l'action diurétique du fait de leurs différents sites d'action sur le néphron. Ainsi, de nombreuses associations ont été développées. Cependant, les industriels responsables de ces médicaments ont privilégié la sécurité en sous-dosant la composante hyperkaliémiant. (19)

8.2.3. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est l'un des principaux régulateurs de l'homéostasie hydrosodée et de la PA. Il agit en synergie avec le système sympathique dans le contrôle de la PA. Ce SRAA situé au niveau rénal, permet d'augmenter la PA systémique en réponse à une diminution de la pression de la perfusion rénale.

Son entrée en action résulte de la libération de rénine au niveau plasmatique. De nombreux médicaments antihypertenseurs agissant sur ce SRAA se sont développés. Les premiers médicaments antihypertenseurs inhibant le SRAA ont été les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Ensuite, les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II appelé les sartans ont vu le jour. Il y a également eu un inhibiteur de la rénine, Aliskiren (Rasilez®), mais il n'est plus commercialisé depuis 2018, car il a été considéré que ce médicament apportait un service médical rendu insuffisant dans le traitement de l'HTA.

L'association de plusieurs médicaments inhibant le SRAA n'est ni justifiée ni recommandée en raison de l'augmentation des effets indésirables et de l'absence de bénéfice additionnel.

Bien que tous ces médicaments inhibent le SRAA, leurs mécanismes d'action, leurs indications et leurs effets indésirables diffèrent quelque peu. Néanmoins, ils ont des contre-indications communes : l'hyperkaliémie, la sténose des artères rénales, la grossesse et l'allaitement. Par ailleurs, la prise de ces médicaments nécessite dans les semaines suivant l'initiation du traitement, le contrôle de la natrémie, la kaliémie et la créatininémie.

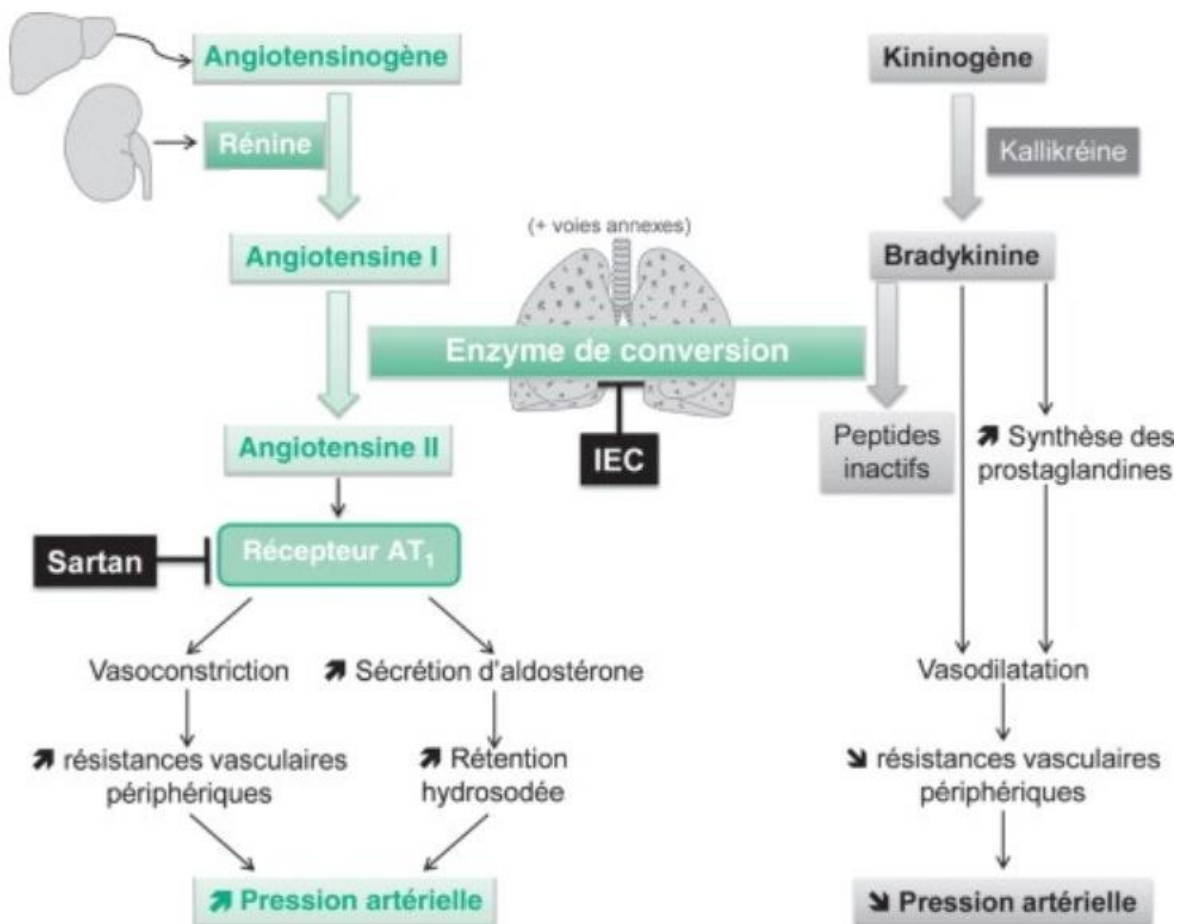


Figure 10 : Le système rénine-angiotensine et ses inhibiteurs pharmacologiques (32)

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les IEC sont des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme de conversion. Cette enzyme a deux rôles principaux : Tout d'abord, elle permet la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Puis, elle dégrade la bradykinine en peptides inactifs. De ce fait, les IEC inhibent ces deux voies.

Au niveau cardiovasculaire, les IEC vont réduire les résistances artérielles et artériolaires périphériques, entraînant ainsi une diminution de la PA. Au niveau rénal, les IEC diminuent la filtration glomérulaire permettant de protéger la fonction rénale et de réduire la protéinurie chez certains patients, notamment chez les diabétiques. En revanche, les IEC inhibent la dégradation de la bradykinine, ce qui va potentialiser son effet vasodilatateur, pouvant être à l'origine d'effets indésirables caractéristiques de cette classe médicamenteuse : une toux sèche et/ou un angioœdème. L'apparition d'une toux sous IEC contre-indique leur utilisation. Les autres effets secondaires sont une hyperkaliémie et une insuffisance rénale aiguë. (32)

Le Captopril est le premier IEC commercialisé en 1983. Tous les IEC sont commercialisés sous forme de prodrogue (acide ester) sauf le Lisinopril commercialisé sous forme de diacide. Cette forme de prodrogue permet d'augmenter la biodisponibilité pour une administration par voie orale.

Principales molécules	Principaux effets indésirables	Principales contre-indications
Bénazépril (Cibacène®)	Hyperkaliémie	Grossesse
Captopril (Lopril®)		
Cilazapril (Justor®)	Toux sèche	Œdème angioneurotique
Enalapril (Renitec®)		
Imidapril (Tanatril®)		
Lisinopril (Zestril®)	Angioœdème	Hyperkaliémie
Perindopril (Coversyl®)	Insuffisance rénale aiguë	Sténose bilatérale des artères rénales
Quinapril (Acuitel®)		
Ramipril (Triatec®)		
Trandolapril (Odrik®)		
Zofénopril (Zofénil®)		

Tableau 8 : Les principaux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (3)

En première intention, les IEC sont indiqués dans :

- Le traitement de l'HTA
- Le traitement de fond de l'insuffisance cardiaque
- Le traitement post infarctus du myocarde

Les IEC montrent une réduction de l'évolution vers une insuffisance cardiaque sévère et une diminution de la mortalité.

Dans l'HTA, l'efficacité antihypertensive des IEC en monothérapie est comparable aux autres classes thérapeutiques. En association aux IEC, les diurétiques thiazidiques permettent de neutraliser les effets sur la kaliémie, puis les inhibiteurs calciques peuvent également être associés, afin de potentialiser l'effet antihypertenseur. (30)

Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARAII)

Les ARAII aussi appelés les sartans, sont des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II, avec une affinité sélective des récepteurs AT1. En effet, il existe deux types de récepteurs de l'angiotensine II : les récepteurs de type 1 (AT1) et de type 2 (AT2). Les récepteurs AT1 sont responsables de la majorité des effets physiologiques de l'angiotensine II (vasoconstriction, prolifération), alors que les récepteurs AT2 inhibent les effets de l'angiotensine II. Hors, les ARAII se fixent sélectivement sur les récepteurs AT1, non seulement les récepteurs AT2 ne sont pas bloqués, mais leur activité est potentialisée par le blocage des récepteurs AT1.

Le Losartan fut le premier représentant de cette classe, il a obtenu son AMM en 1995, puis d'autres molécules ont été développées. A ce jour, sept antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont disponibles. (19)

Principales molécules	Principaux effets indésirables	Principales contre-indications	
Candésartan (Atacand®, Kenzen®)	Hyperkaliémie Insuffisance rénale aigüe	Grossesse	
Eprosartan (Teveten®)		Hyperkaliémie	
Irbésartan (Aprovel®)			
Losartan (Cozaar®)			
Olmésartan (Alteis®, Olmetec®)			Sténose bilatérale des artères rénales
Telmisartan (Micardis®, Pritor®)			
Valsartan (Tareg®)			

Tableau 9 : Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (3) (33)

Contrairement aux IEC, les ARAII ne freinent pas la dégradation des bradykinines, ils n'induisent donc pas de toux. Cette classe d'antihypertenseur semble beaucoup mieux tolérée que les IEC, malgré quelques effets indésirables, tels que le risque d'insuffisance rénale aigüe

et d'hyperkaliémie. Ainsi, les ARAII semblent présenter la meilleure tolérance de toutes les classes actuelles d'antihypertenseurs.

Dans l'HTA, l'efficacité antihypertensive des ARAII est comparable aux autres classes thérapeutiques, mais ils peuvent également être indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou bien dans le ralentissement de la progression de la néphropathie diabétique. Tout comme les IEC, ils ont une action bénéfique sur la sensibilité à l'insuline et sur l'incidence du diabète.

L'association avec les autres classes antihypertenseurs permet de potentialiser l'action antihypertensive et tout particulièrement les diurétiques thiazidiques, qui aide également à neutraliser les effets sur la kaliémie. (30)

8.2.4. Les Bêtabloquants

Les β -bloquants sont des antagonistes sélectifs, compétitifs et réversibles des effets des catécholamines sur les récepteurs bêta-adrénergiques. Selon leur affinité, on distingue les β -bloquants cardiosélectifs des récepteurs β_1 et les non cardiosélectifs, aussi bien actifs sur les β_1 que sur les β_2 .

L'inhibition des récepteurs β_1 -adrénergiques prédominant dans le myocarde entraîne principalement des effets cardiaques chronotrope, inotrope, dromotrope et bathmotrope négatifs, ainsi qu'une diminution de la sécrétion de rénine.

L'inhibition des récepteurs β_2 -adrénergiques entraîne principalement la contraction des muscles lisses vasculaires, bronchiques et de l'utérus puis des effets métaboliques.

L'existence également de récepteurs β -adrénergiques bronchiques est à l'origine de la contre-indication des bêtabloquants dans l'asthme et la BPCO.

Leur chef de file, le Propranolol, a été découvert en 1962, et depuis, de nombreuses autres molécules ont vu le jour. Cette classe médicamenteuse est très utilisée, mais elle a néanmoins de nombreux effets indésirables : asthénie, hypotension orthostatique, refroidissement des extrémités, syndrome de Raynaud, bradycardie, impuissance, insomnies, cauchemars.

Depuis la fin des années 1960, ils sont très utilisés notamment en cardiologie : dans l'insuffisance cardiaque, l'HTA, l'angor et les troubles du rythme. Pendant de nombreuses années, ils étaient utilisés en première intention dans le traitement de l'HTA. Mais depuis quelques années, des études ont montré que les β -bloquants avaient une efficacité inférieure

aux autres classes thérapeutiques en termes de prévention des AVC et des événements coronariens et en termes de mortalité CV et global. (34)

Principales molécules	Principaux effets indésirables	Principales contre-indications
Propranolol Acébutolol Atenolol Bisoprolol Carvédilol Celiprolol Metoprolol Néбиволol Sotalol	Asthénie Bradycardie Hypotension orthostatique Refroidissement extrémités, Syndrome de Raynaud Impuissance Insomnies, cauchemars	Asthme BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) BAV (bloc auriculo- Ventriculaire) 2 et 3

Tableau 10 : Les principales molécules, effets indésirables et contre-indications des β -bloquants (3)

8.2.5. Autres classes médicamenteuses

Les antihypertenseurs centraux

Cette classe thérapeutique est indiquée principalement en troisième, voire quatrième intention, dans la prise en charge de l'HTA et s'utilise en association avec d'autres classes d'antihypertenseurs. Ils se comportent comme des agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques centraux.

La methyldopa (Aldomet®), le plus ancien de cette classe, peut être utilisé chez la femme enceinte. La Clonidine (Catapressan®) est le chef de file. Mais, leur utilisation est limitée à cause de leurs nombreux effets indésirables, telles qu'une sécheresse buccale et une somnolence.

Plus récemment, des dérivés ont été développés pour une meilleure tolérance, tel que la Rilménidine (Hyperium®) et le Moxonidine (Physiotens®).

Les alpha-bloquants

Les alpha-bloquants sont des antagonistes des effets α_1 -adrénergiques des catécholamines (noradrénaline, adrénaline et dopamine) impliqués dans la vasoconstriction.

Ils vont donc diminuer les résistances vasculaires périphériques et conduisent à une baisse de la PA.

C'est une classe relativement peu utilisée dans le traitement de l'HTA, son indication est majoritairement dans le traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Seuls la Prazosine et l'Urapidil sont aujourd'hui disponibles avec une indication antihypertensive.

Les alpha-bloquants peuvent provoquer une hypotension orthostatique, surtout lors de l'administration de la première dose, qui doit être préférentiellement administrée le soir.

DEUXIEME PARTIE : HYPERTENSION ARTERIELLE

RESISTANTE

1. Définition

Selon la société française d'hypertension artérielle, une HTA mal contrôlée est définie comme « une HTA non contrôlée en consultation et confirmée par une mesure en dehors du cabinet médical (automesure ou MAPA), malgré une stratégie thérapeutique comprenant des règles hygiéno-diététiques adaptées et une trithérapie antihypertensive (comprenant un diurétique) depuis au moins quatre semaines, à dose optimale. » (35)

Dans l'HTA résistante, un diurétique thiazidique doit être utilisé : l'Hydrochlorothiazide à un dosage d'au moins 25 milligrammes/jour ou l'Indapamide. En cas d'insuffisance rénale stade quatre et cinq (débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min), le diurétique thiazidique doit être remplacé par un diurétique de l'anse prescrit à une posologie adaptée à la fonction rénale. (36)

De plus, il est important de confirmer le diagnostic par MAPA ou automesure, ce qui est le préalable nécessaire au diagnostic de résistance.

L'HTA est l'un des principaux facteurs de risque CV, alors si l'HTA est résistante, le risque CV est d'autant plus élevé et ainsi l'atteinte des organes cibles est plus fréquente. Pour chaque augmentation de 20 mmHg de pression systolique et 10 mmHg de pression diastolique, le risque CV est doublé.

L'HTA résistante est un problème de diagnostic et de thérapeutique fréquent en pratique médicale ambulatoire. Tout d'abord, il va falloir éliminer les fausses HTA résistantes :

➤ **L'HTA « blouse blanche » :**

L'HTA blouse blanche, aussi appelée hypertension de consultation, correspond à une PA supérieure ou égale à 140/90 mmHg en consultation mais normale en dehors d'un environnement médical. Elle représente environ 15 à 20 % de la population générale.

Elle peut donc entraîner des erreurs thérapeutiques, notamment, un traitement médicamenteux chez une personne non hypertendue ou un excès de traitement chez des hypertendus connus.

Les recommandations actuelles estiment qu'il n'est pas indiqué de traiter une HTA de consultation, mais de surveiller régulièrement la PA de ces patients.

Reconnaître une HTA de la blouse blanche permet d'éviter de porter à tort le diagnostic d'HTA résistante. (37)

➤ **Le brassard inadapté ou défectueux :**

Il faut vérifier que la mesure clinique a été réalisée de manière correcte, avec un brassard adapté et un appareil homologué.

La taille du brassard doit être adaptée à la circonférence du bras. Lorsque la mesure de TA au bras est difficile, voire impossible en raison d'une circonférence au bras très large (notamment en cas d'obésité extrême), il faudra utiliser une autre méthode, tel que le tensiomètre, au poignet si possible.

De plus, le tensiomètre doit être homologué par un marquage CE (conformité européenne). En effet, un dispositif de mesure de la PA répond à la définition d'un dispositif médical (classe IIA). L'ANSM a mis à jour une liste d'appareils homologués.

Le choix de la taille du brassard est essentiel pour une mesure correcte de la PA et la certification permet d'avoir une valeur de PA la plus fiable possible. (37) (38)

➤ **Une trithérapie inadaptée ou une dose non optimale :**

Une trithérapie antihypertensive doit comporter idéalement un diurétique thiazidique, un inhibiteur du SRAA (IEC ou ARAII) et un inhibiteur calcique. Toute trithérapie doit comporter un diurétique thiazidique avant de parler d'HTA résistante.

Le diurétique thiazidique (le plus souvent Hydrochlorothiazide) doit avoir un dosage d'au moins 25 mg/jour. (36)

➤ **Absence de confirmation par l'automesure ou la MAPA :**

La mesure de la PA en dehors de la consultation est une étape préalable indispensable. En effet, de nombreux patients "résistants" en consultation rentrent dans les normes après mesure par MAPA ou par automesure. Elles permettent d'obtenir de nombreuses valeurs tensionnelles en dehors du milieu médical et ainsi de mieux évaluer le risque CV. Si ces deux techniques sont indiquées chez ces patients, la MAPA permet mieux que l'automesure d'analyser plus finement le cycle nyctéméral.

Après vérification de tous ces éléments, si l'HTA est toujours présente, il va falloir rechercher de possibles facteurs de pseudo-résistance.

Les étapes de la prise en charge de l'HTA résistante :

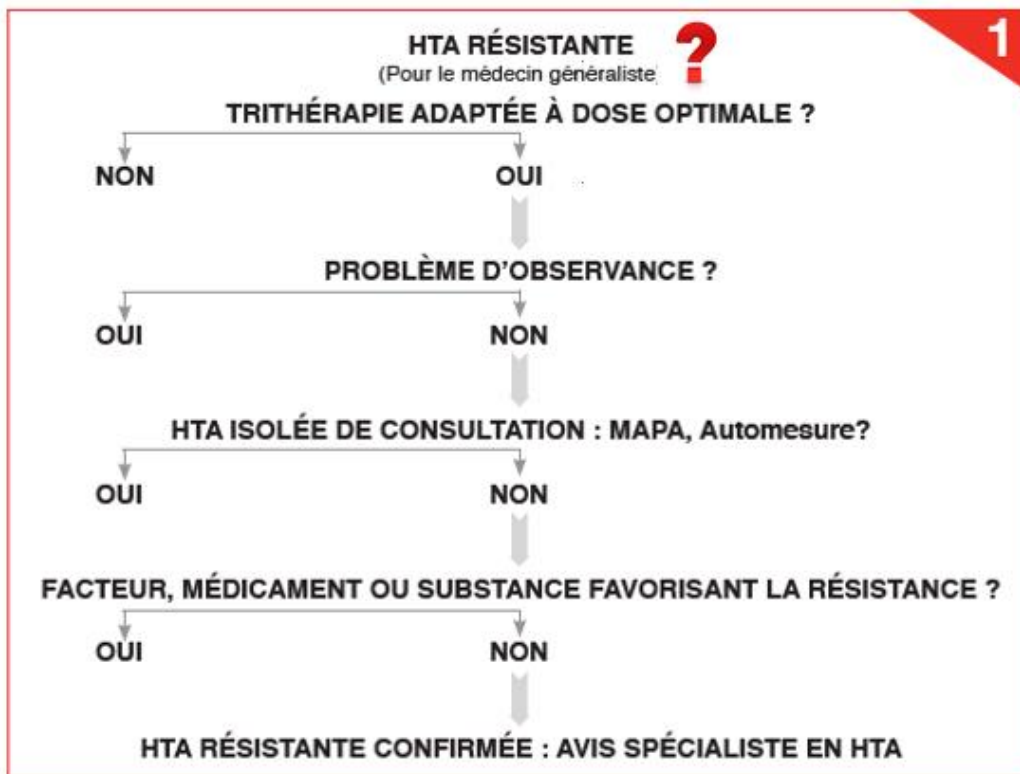


Figure 11 : Arbre décisionnel pour un médecin généraliste de recherche d'une HTA résistante (d'après 35)

2. Epidémiologie

La prévalence exacte de patients atteints d'HTA résistante n'est pas connue, mais parmi les patients hypertendus, 20% ont une HTA dite résistante aux traitements.

Ce nombre de patients avec une HTA résistante risque d'augmenter avec le vieillissement de la population, l'augmentation de l'obésité, de l'insuffisance rénale chronique et de l'apnée du sommeil.

L'estimation de la prévalence de l'HTA résistante, en population générale, est assez difficile à établir. En effet, il y a peu d'études dans ce domaine, mais il en existe tout de même.

Dans une étude prospective observationnelle, le but était d'estimer la prévalence de l'HTA résistante chez des patients hypertendus traités, non contrôlés. Les patients inclus (2637 personnes) étaient hypertendus, âgés de plus de 18 ans, traités depuis au moins douze mois et adressés pour HTA non contrôlée dans un centre de soins spécialisé.

Cette étude a montré que moins d'un patient sur dix adressé dans ce centre pour une HTA non contrôlée présentait une vraie HTA résistante et plus d'un patient sur deux présentait une pseudo-résistance : 15,4 % étaient des mauvais observants du traitement, 11,9 % patients avaient une consommation excessive de sel, 8,5 % présentaient un effet blouse blanche, 1,5% consommaient des substances ou médicaments pouvant favoriser la résistance. Une cause secondaire d'HTA a été identifiée chez environ 20% des patients. Finalement, seuls 10% des patients présentaient une HTA résistante vraie, nécessitant une quadrithérapie ou plus. La majorité des patients avec une HTA en apparence résistante peuvent atteindre l'objectif tensionnel s'ils sont correctement explorés et traités. (39)

Dans une étude prospective observationnelle plus récente, l'objectif était d'estimer la proportion de non-adhérence aux médicaments antihypertenseurs chez des patients avec HTA en apparence résistante, malgré un traitement optimal et d'identifier les facteurs associés à une mauvaise adhérence.

Les patients inclus (386 personnes) étaient suivis pour une HTA résistante, ayant eu une MAPA supérieure aux objectifs tensionnels, malgré quatre médicaments antihypertenseurs à doses optimales. L'adhérence au traitement a été évaluée avec le questionnaire de Morisky. Cette étude a montré que plus de deux tiers des patients hypertendus, apparemment résistants, malgré un traitement optimal, étaient partiellement ou complètement non adhérents au traitement. Les facteurs identifiés d'une mauvaise adhérence ont été la polymédication, le sexe féminin, un niveau faible d'instruction, vivre seul et l'absence d'automesure. L'évaluation de l'adhérence devrait être systématique chez les patients présentant une HTA résistante, avant d'entamer des examens ou de rajouter un traitement médicamenteux. (40)

Ces études montrent que l'HTA résistante est en réalité moins fréquente et qu'il est primordial de parfaire la prise en charge, afin d'éviter les pseudo-résistances. En effet, parmi les patients hypertendus, seulement 50% bénéficient d'un traitement efficace.

3. Facteurs de pseudo-résistance

Les principaux facteurs de résistance aux traitements antihypertenseurs sont les suivants :

- Une mauvaise observance du traitement
- Les règles hygiéno-diététiques non suivies (prise de poids et abus d'alcool)
- Une surcharge volémique (traitement diurétique insuffisant, insuffisance rénale, apport sodé excessif (natriurèse > 200 millimoles (mmol) /jour), hyperaldostéronisme)

- Des médicaments ou substances augmentant la PA
- Une HTA secondaire méconnue

Un avis spécialisé est nécessaire après avoir éliminé les principaux facteurs de résistance au traitement. (3)

3.1. Observance

L'observance thérapeutique désigne la prise adéquate d'un traitement, selon une prescription. L'HTA est une maladie chronique la plus souvent silencieuse, ce qui rend difficile l'adhésion thérapeutique du patient. Dans la majorité des cas, le patient ne présente aucun symptôme, il ne se sent pas malade et donc il sera forcément moins observant. La maladie peut être banalisée par le patient et l'entourage. En effet, l'HTA est particulièrement exposée à l'inobservance thérapeutique, du fait d'un rapport bénéfice/contrainte du traitement perçu par le patient défavorable.

Au fil du temps, les facteurs les plus souvent associés à une inobservance thérapeutique ont été identifiés. Tout d'abord, la crainte d'effets secondaires est omniprésente, ce qui participe à freiner l'observance thérapeutique. La volonté de prendre le traitement est associée à l'appréhension de la survenue d'effets secondaires, notamment après la lecture de la notice d'information exhaustive.

Ensuite, la substitution par les génériques pose souvent des problèmes. La diversité des noms, des marques, des formes et des couleurs des comprimés entraîne un risque de confusion et de méfiance sur l'efficacité du traitement. De plus, la mauvaise presse dont sont victimes les génériques s'ajoute à ces craintes.

Le coût du traitement est un élément primordial dans l'observance. Depuis juin 2011, l'HTA sévère a été retirée de la liste des affections de longue durée (ALD). En France, les médicaments antihypertenseurs sont partiellement remboursés (à hauteur de 65 %) par l'Assurance maladie. Les mutuelles peuvent venir compléter cette prise en charge, mais certains patients n'ont pas de mutuelles, notamment les personnes âgées dans la précarité. Ainsi, le reste à charge peut représenter un budget pour les plus démunis et un réel frein à l'observance.

L'âge aurait également des répercussions sur l'observance. Effectivement, les personnes de plus de 65 ans sont associées à une réduction de l'observance, en raison de l'augmentation du nombre de médicaments dans cette tranche d'âge.

Enfin, la galénique et le nombre de prises jouent un rôle important dans l'observance. En effet, la compliance est meilleure pour les traitements en une seule prise quotidienne en comparaison des traitements en plusieurs prises. Il faut donc privilégier les associations fixes, de plus en plus présentes pour les traitements de l'HTA. De plus, la galénique doit être adaptée à la personne. Les comprimés sont à éviter chez les patients ayant des troubles de la déglutition, compte tenu d'un fort risque d'écrasement des médicaments (modifiant ainsi leur action), voire de non prise. La simplification thérapeutique apparaît donc comme un moyen essentiel pour lutter contre ce facteur de non-observance.

L'inobservance au traitement est parfois rapportée par le patient lui-même, mais dans la majorité des cas, c'est aux professionnels de santé de la détecter. Le pharmacien a un rôle primordial dans l'optimisation de l'observance à travers son contact régulier avec le patient. En effet, un suivi régulier par le pharmacien permettrait de renforcer l'observance au traitement et ainsi le contrôle de l'HTA. L'implication des professionnels de santé à chaque étape du parcours de soins est donc primordiale dans l'optimisation de l'observance.

La non-observance du traitement de l'HTA est souvent le résultat de l'incompréhension des patients sur le traitement et/ou la maladie. Il faut donc impliquer le patient dans son traitement grâce à l'éducation thérapeutique. L'objectif est de rendre le patient actif dans la prise en charge de sa pathologie. L'éducation thérapeutique peut se faire au comptoir ou lors d'entretiens pharmaceutiques. Elle consiste à expliquer la pathologie et les complications éventuelles, de préciser les objectifs du traitement, de rappeler l'importance de la bonne observance et d'insister sur le rôle des règles hygiéno-diététiques.

La présence d'autres pathologies nécessitant un traitement médicamenteux va influencer l'observance. Chez certains patients, la prise de plusieurs médicaments va donc favoriser la prise du traitement antihypertenseur, contrairement au cas où il ne devait prendre que ce médicament. (41)

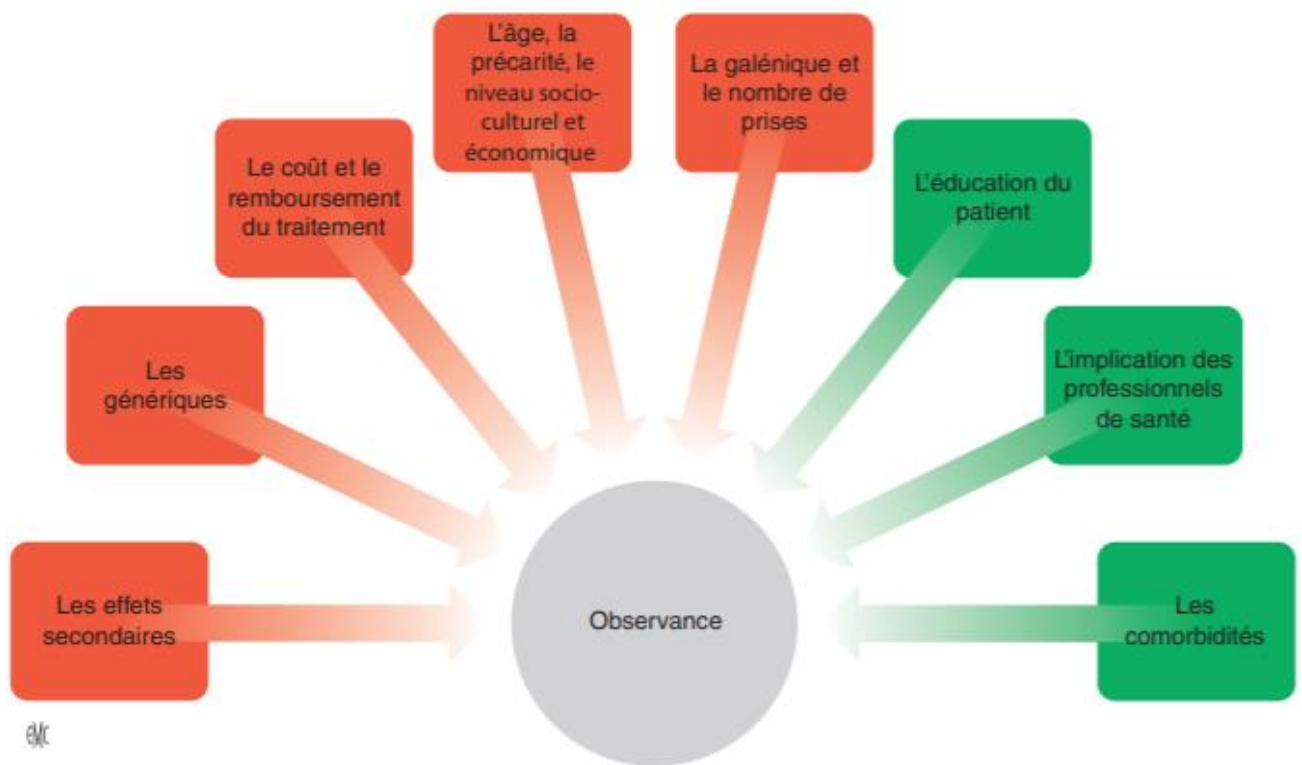


Figure 12 : Les facteurs influençant l'observance thérapeutique (41)

La prise régulière d'un traitement médicamenteux permet de contrôler la PA et permet de prévenir les complications de l'HTA. La cible pour l'observance de l'HTA est de minimum 80% pour que le traitement soit efficace.

L'observance thérapeutique dans l'HTA est difficile à évaluer. Chez les patients ayant un traitement antihypertenseur débuté, environ la moitié ne le prennent plus après un an de traitement. Ce défaut d'observance est l'explication la plus fréquente d'une résistance. En effet, dans l'HTA résistante, 53 % des patients sont non observants à au moins une molécule du traitement, 30 % ne prennent pas le traitement et 85 % prennent moins de la moitié de leur traitement. (19) (41)

De nombreux outils existent pour dépister une mauvaise observance médicamenteuse et y remédier, tel que le questionnaire de Morisky.

Vous arrive-t-il parfois d'oublier de prendre vos comprimés ?	Non = 1
Parfois certaines personnes ne prennent pas leurs médicaments pour d'autres raisons qu'un oubli. En pensant aux deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris votre médicament ?	Non = 1
Vous est-il déjà arrivé de réduire la dose ou d'arrêter de prendre vos médicaments sans en informer votre médecin, parce que vous vous sentiez moins bien en les prenant ?	Non = 1
Lorsque vous voyagez ou que vous quittez la maison, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter vos médicaments ?	Non = 1
Avez-vous pris vos médicaments hier ?	Oui = 1
Quand vous ressentez beaucoup moins, voire plus du tout, vos symptômes, vous arrive-t-il parfois d'arrêter de prendre vos médicaments ?	Non = 1
Le fait de devoir prendre des médicaments tous les jours représente un réel inconvénient pour certaines personnes. Vous arrive-t-il parfois d'être contrarié(e) par le fait d'avoir à respecter un traitement ?	Non = 1
Vous arrive-t-il d'avoir des difficultés à vous rappeler de prendre tous vos médicaments ? Jamais/rarement = 1 ; de temps en temps = 0,75 ; parfois = 0,5 ; régulièrement = 0,25 ; tout le temps = 0	

Tableau 11 : Le questionnaire de Morisky (41)

Ce questionnaire est composé de huit items pour la version la plus récente. Il permet d'évaluer l'ampleur et les raisons de l'inobservance. Chaque réponse à un item est désignée par oui ou non (excepté la dernière question). Dans la majorité des items, les réponses négatives sont attribuées à une valeur d'un et les réponses affirmatives à une valeur de zéro. Ensuite, un score est établi entre zéro et huit, l'adhésion est considérée optimale pour les personnes obtenant un score de huit, moyenne pour celles obtenant un score de six ou sept et faible pour celles obtenant un score de moins de six.

L'interrogation des patients sur l'observance est trop souvent négligée alors que la question devrait être posée lors de chaque consultation et délivrance. Des solutions simples peuvent être trouvées afin d'améliorer l'observance, telle que l'utilisation d'un pilulier. (19)

3.1.1. Respect des règles hygiéno-diététiques

L'observance ne se limite pas seulement au respect du traitement, mais également au suivi des règles hygiéno-diététiques. En effet, la poursuite, voire l'aggravation de certains excès, peut compromettre l'efficacité du traitement médicamenteux et ainsi être une cause de résistance.

Tout d'abord, une consommation excessive de sel doit être recherchée. La relation entre la consommation sodée et la PA est connue depuis longtemps. En effet, une surcharge sodée, notamment par excès d'apport alimentaire, provoque une hypervolémie et ainsi une augmentation de la PA. Contrairement aux idées reçues, le sel de table ne représente qu'une faible partie des apports sodés. C'est le sel déjà présent dans les aliments qui représente la majeure partie de la consommation en sel. Il est donc indispensable d'expliquer aux patients que la restriction sodée doit passer par une éviction des aliments riches en sels, comme la charcuterie, le pain, le fromage et les plats cuisinés.

Le surpoids, voire l'obésité, est probablement le principal facteur qui doit être recherché actuellement, du fait de sa fréquence en hausse ces dernières années. Elle est surtout abdominale et viscérale, majorant ainsi la résistance à l'insuline et l'hypertension. De plus, le surpoids est relié également à une consommation excessive en sel, une inobservance thérapeutique et une HTA. Ainsi, le contrôle pondéral est une préoccupation essentielle dans l'éducation des patients hypertendus.

Une consommation excessive d'alcool est corrélée à une augmentation de la PA. Les professionnels de santé doivent donc encourager la réduction de la consommation d'alcool chez l'hypertendu et d'autant plus chez les hypertendus résistants, dont l'alcool peut être une cause de résistance.

De plus, il est fortement conseillé de pratiquer une activité physique régulière et d'avoir une alimentation saine, notamment chez les patients hypertendus.

Donc, après avoir vérifié l'observance aux traitements médicamenteux, il faut vérifier l'observance aux règles hygiéno-diététiques qui peuvent être un frein à l'action des antihypertenseurs et ainsi être la cause d'une HTA pseudo-résistante. (19) (41)

3.1.2. Prise correct de mesure

Les mesures de la PA en consultation permettent le dépistage de l'hypertension, tandis que la réalisation de mesures ambulatoires est indispensable à la confirmation du diagnostic. Il est donc primordial d'éduquer le patient sur la technique de prise de mesure tensionnelle,

afin qu'elle soit réalisée dans les meilleures conditions. Il faut rappeler que le brassard huméral est à privilégier, de manière à minimiser le risque d'erreur de mesure.

Liste des vérifications pour une réalisation correcte d'une automesure tensionnelle : (41)

- Ne pas consommer de café trente minutes avant la mesure tensionnelle
- Ne pas consommer de tabac trente minutes avant la mesure tensionnelle
- Ne pas consommer d'alcool trente minutes avant la mesure tensionnelle
- Ne pas faire d'exercice physique dans les trente minutes précédant la mesure tensionnelle
- Être au repos depuis cinq minutes avant que la première mesure ne soit réalisée et être relaxé pendant la réalisation de la mesure
- Utiliser un brassard de taille adaptée (la longueur de la poche doit être d'au moins 80 % de la circonférence brachiale)
- S'asseoir dans une position confortable avec les jambes décroisées ainsi que les bras et le dos soutenus
- Tous les habits recouvrant la localisation du brassard doivent être retirés et les longues manches ne doivent pas être retroussées, afin d'éviter l'effet garrot
- Enrouler le brassard adapté et l'ajuster parfaitement et délicatement autour de la partie supérieure de l'avant-bras
- La partie inférieure du brassard doit se situer deux à trois centimètres au-dessus de la fosse antécubitale
- Ne pas parler durant la mesure tensionnelle
- Ne pas bouger durant la mesure tensionnelle
- Au minimum deux mesures doivent être réalisées à au moins une minute d'intervalle. Une moyenne devra être calculée pour représenter la PA du patient
- S'il y a plus de cinq mmHg de différence entre la première et la seconde mesure, deux nouvelles mesures doivent être réalisées et la moyenne de ces mesures doit être réalisée
- Définir avec le patient la fréquence à laquelle les mesures doivent être réalisées (le plus souvent règles des trois mesures)
- Reporter minutieusement les mesures sur le relevé d'automesure [voir annexe 1]

3.1.3. Gestion des effets indésirables

En général, les médicaments antihypertenseurs sont connus depuis des années et ils sont globalement bien tolérés. Néanmoins, pour chacune des classes, il peut y avoir des effets indésirables bénins, qui vont être gênants pour le patient. Le rôle du pharmacien est de prévenir, puis de repérer ces effets secondaires, afin qu'ils soient pris en charge et éviter l'inobservance thérapeutique.

Tout d'abord, l'hypotension orthostatique est un effet indésirable fréquent avec les antihypertenseurs. L'hypotension orthostatique se définit comme une diminution de la PAS d'au moins 20 mm Hg et/ou de la PAD d'au moins 10 mm Hg survenant dans les trois minutes suivant un passage en position debout. Elle peut être symptomatique, tel que lipothymie, vertiges, fatigue, trouble visuel, voire perte de connaissance. L'hypotension orthostatique est plus fréquente chez les personnes de plus de 65 ans, augmentant le risque de chute et remet donc en question le maintien à domicile. Ce risque justifie le recours à une posologie progressive recommandée en début de traitement.

Des conseils hygiéno-diététiques peuvent être donnés, afin de limiter les symptômes : hydratation suffisante, décomposition du lever, éviter les stations debout prolongées immobiles ou des ambiances trop chaudes, inclinaison du lit de 10° tête en haut, miction et douche en position assise. Si l'hypotension orthostatique est trop gênante pour le patient, il faudra envisager une adaptation du traitement, soit par une réduction de la posologie, soit par un changement de la classe pharmacologique. (42)

Ensuite, les troubles digestifs (constipation, diarrhées) peuvent être des effets indésirables de plusieurs classes d'antihypertenseurs.

La constipation est un effet secondaire du Vérapamil par exemple. Pour lutter contre la constipation, il faudra une bonne hydratation, favoriser une alimentation riche en fibres et pratiquer une activité physique. Si ce n'est pas suffisant, il sera conseillé d'envisager de changer de molécule, voire de classe pharmacologique, afin d'éviter la prise de laxatifs.

Les diarrhées sont des effets qui peuvent résulter de la prise des bêtabloquants. Il faudra avoir une bonne hydratation, poursuivre l'alimentation et privilégier les féculents (riz, pâtes, pommes de terre). Si ce n'est pas suffisant, il sera conseillé d'envisager de changer de molécule, voire de classe pharmacologique, afin d'éviter la prise d'anti-diarrhéiques.

La dysgueusie est une altération du goût, qui peut apparaître à la suite d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion. La prise d'IEC induit une carence en zinc, qui va venir affecter la stimulation des récepteurs gustatifs. Le Captopril est l'IEC avec lequel on

constate le plus cet effet. C'est un effet transitoire, il ne doit pas faire arrêter le traitement. Le patient devra être prévenu de cet effet temporaire possible.

Les troubles du sommeil (insomnie, cauchemars) sont des effets secondaires caractéristiques des bêtabloquants, notamment avec les molécules lipophiles qui passent la barrière hémato-encéphalique. Ils inhibent la synthèse de la mélatonine, entraînant une baisse des taux plasmatiques de cette hormone, à l'origine des troubles du sommeil. Pour atténuer ces effets indésirables, les bêta bloquants doivent être spécialement évités le soir et pris de préférence le matin. Si ce n'est pas suffisant, il faudra changer la molécule par une molécule moins lipophile. (29)

Les épisodes de nycturie peuvent apparaître chez les patients sous diurétique. En effet, ils entraînent une augmentation du volume des urines. Si les patients prennent leurs médicaments trop tard dans la journée, les effets risquent de se produire la nuit. Pour éviter les envies nocturnes d'uriner, il est donc recommandé de prendre le diurétique le matin.

D'autres effets indésirables peuvent survenir avec la prise des inhibiteurs calciques, tels que des vertiges, des céphalées. En général, ce sont des effets transitoires et il faudra poursuivre le traitement. Les céphalées peuvent être calmées par du Paracétamol, maximum quatre grammes par jour, avec un intervalle de six heures entre chaque prise. Il faudra éviter la forme galénique effervescente, puisque chaque comprimé effervescent contient 565 milligrammes de sodium soit 1,4 gramme de sel. Il faudra donc être vigilant avec cette formulation galénique chez les hypertendus et privilégier les autres formes, tels que les comprimés et les gélules. (25)

L'hypokaliémie est un effet indésirable fréquent lors de la prise des diurétiques thiazidiques et de l'anse. L'hypokaliémie se définit par une concentration de potassium dans le plasma inférieure à 3,5 mmol/L. C'est un trouble hydroélectrolytique extrêmement fréquent.

Le diagnostic est le plus souvent fortuit sur un examen biologique, mais il peut également s'accompagner de signes cliniques, ce d'autant que l'hypokaliémie est profonde et d'installation rapide. Les signes cliniques d'hypokaliémie sont peu spécifiques, tels qu'une constipation, une sensation de faiblesse musculaire.

La correction d'une hypokaliémie peut être longue, elle doit toujours s'accompagner d'un traitement de la cause. Le plus souvent, il faudra un apport oral de potassium pour corriger l'hypokaliémie. Dans les cas les plus graves, l'apport de potassium se fera en intraveineux au cours d'une hospitalisation. (43)

Les principaux effets secondaires		Les solutions
Hypotension orthostatique		<ul style="list-style-type: none"> - Se lever doucement, hydratation suffisante, éviter les stations debout prolongées immobiles ou des ambiances trop chaudes, inclinaison du lit de 10° tête en haut, miction et douche en position assise - Adaptation du traitement : réduction posologie ou changement de classe
Troubles digestifs	Constipation	<ul style="list-style-type: none"> - Une bonne hydratation - Augmentation des apports en fibres - Une mobilité la plus fréquente possible (activité physique)
	Diarrhées	<ul style="list-style-type: none"> - Une bonne hydratation - Alimentation riche en féculents
Dysgueusie		Transitoire, ne doit pas faire arrêter le traitement
Insomnie/cauchemar		<ul style="list-style-type: none"> - Prendre les bêtabloquants le matin - Changer par une molécule moins lipophile
Nycturie		Prendre les diurétiques le matin
Vertiges / Céphalées / Bouffée de chaleur		Transitoire, poursuivre le traitement
Hypokaliémie		Apport oral de potassium (Diffu-K®, Kaélorid®)

Tableau 12 : Des solutions aux principaux effets secondaires des antihypertenseurs

Ainsi, l'observance passe aussi par la gestion des effets indésirables. En effet, la présence d'effets secondaires après la prise de médicaments pour une maladie silencieuse, peut amener les patients à mal prendre ou à arrêter leur traitement. Le pharmacien doit être vigilant, il peut analyser l'historique de la dispensation des antihypertenseurs avec la carte vital. Cette analyse permet une approche indirecte de l'observance par la quantification de la délivrance pour chaque mois. Si le temps entre deux délivrances ne respecte pas scrupuleusement la prescription, il y a sûrement un problème d'observance et le pharmacien doit agir à ce moment-là, en essayant de trouver la cause de cette inobservance thérapeutique. L'observance est donc un enjeu de santé publique, primordiale dans la prise en charge de l'HTA, afin de limiter la survenue des complications.

3.2. Iatrogénie

Après avoir vérifié que la trithérapie est à dose adaptée, puis que l'observance est optimale, il va falloir chercher une autre cause de pseudo-résistance. Certains médicaments ou substances peuvent être à l'origine d'une HTA résistante. En effet, il existe des interférences médicamenteuses, soit par action vasopressive, soit par interférence avec le métabolisme et/ou l'action des antihypertenseurs. Mais la plupart de ces effets peuvent varier fortement d'une personne à l'autre et la majorité des individus n'aura que de faibles élévations de la PA et certains autres des élévations beaucoup plus importantes.

Cette cause iatrogène serait sous-estimée et insuffisamment prise en charge, alors que la population est de plus en plus âgée, ayant de nombreuses comorbidités qui engendrent, en règle générale, le recours à une polymédication. Ainsi, le nombre d'interactions médicamenteuses augmente avec un risque d'effets indésirables, incluant l'apparition d'une HTA liée à la réduction d'efficacité des molécules antihypertensives.

Devant toute HTA résistante, cette cause iatrogène doit être recherchée, puisque l'identification d'un éventuel médicament responsable et l'éviction de ce traitement peuvent considérablement diminuer la PA.

3.2.1. Médicaments et substances ayant une action vasopressive

Tout d'abord, certains médicaments ou substances sont susceptibles de provoquer ou d'aggraver une HTA par leur action vasopressive. De plus, quelques-uns peuvent entraver l'efficacité des traitements chez les personnes soignées pour cette pathologie. Il est donc primordial de faire attention à ces médicaments, dont certains sont même en vente libre.

Les médicaments ou substances ayant <u>une action vasopressive</u>
- Anti-angiogéniques
- Alcool
- Ciclosporine, Tacrolimus
- Cocaïne et amphétamines
- Contraceptifs oraux
- Corticoïdes
- Erythropoïétine
- Herbes (ephedra, ma huang)
- Inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- Réglisse (acide glycyrrhizique)
- Sympathomimétiques

Tableau 13 : Les principaux médicaments ou substances ayant une action vasopressive (3)

Les médicaments anti-angiogéniques représentent une avancée majeure en cancérologie, ils inhibent le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF). Actuellement, les médicaments angiogéniques disponibles sont les anticorps monoclonaux systémiques (bévacizumab) et les inhibiteurs de la tyrosine kinase utilisés par voie orale (axitinib, lapatinib, pazopanib, ponatinib, régorafénib, sorafénib, sunitinib).

Après l'institution d'un traitement par anti-angiogéniques, une HTA peut apparaître et c'est l'effet indésirable le plus fréquemment observé. En général, cette HTA apparaît rapidement après le début du traitement (treize jours environ), elle est dose-dépendante et plusieurs formes cliniques peuvent survenir, de l'HTA contrôlable à une HTA sévère réfractaire, voire une HTA maligne. Par conséquent, après l'initiation de ce traitement, les patients devront donc avoir un contrôle systématique de la PA, afin de détecter cet effet indésirable fréquent et être pris en charge rapidement par un traitement antihypertenseur.

De plus, la survenue d'une HTA induite par les anti-angiogéniques pourrait constituer un paramètre prédictif d'une meilleure réponse antinéoplasique. (44)

L'alcool a un effet hypertenseur, une consommation chronique d'alcool peut ainsi entraîner une HTA toxique. De plus, l'alcool est un inhibiteur enzymatique, il réduit donc l'efficacité des traitements. L'évaluation de la consommation quotidienne d'alcool doit donc

faire partie du bilan étiologique systématique d'une HTA, notamment en cas d'HTA résistante.

Mais il faudra faire attention lors de l'arrêt d'une consommation d'alcool, puisqu'un sevrage aigu peut induire des variations brutales de la PA, en moyenne une diminution de la PAS de quatre mmHg et de trois mmHg pour la PAD. (44)

La Ciclosporine et le Tacrolimus sont des immunosuppresseurs de la famille des inhibiteurs de la calcineurine, pouvant entraîner une HTA au cours de leur utilisation. Cette HTA peut, en partie, être expliquée par l'effet néphrotoxique potentiel de ces immunosuppresseurs. La néphrotoxicité et l'HTA représentent les principaux effets secondaires pouvant justifier leur arrêt. (44)

La cocaïne et les amphétamines sont des drogues illicites fréquemment associées à une HTA, et ce, par des mécanismes divers, soit par une stimulation sympathique directe avec la cocaïne ou soit par une stimulation sympathique indirecte avec les amphétamines. Ainsi, ces drogues peuvent être à l'origine de crise hypertensive, voire d'une HTA permanente. (45)

Les contraceptifs oraux font partie des étiologies médicamenteuses les plus fréquentes, puisque ce sont des traitements très couramment utilisés. De ce fait, devant une élévation de la PA chez une femme ayant une contraception orale, il faudra vérifier que cette HTA ne soit pas la conséquence de l'œstrogène de synthèse.

Une grande étude réalisée sur 68 297 jeunes femmes (de 25 ans à 42 ans) exemptes d'hypertension au départ a permis d'évaluer les effets de la contraception orale sur l'HTA. Ces jeunes femmes ont été suivies pendant quatre ans. Cette étude a montré que les utilisatrices actuelles de contraceptifs oraux présentaient un risque significatif et modérément accru de développer une HTA. Mais, l'arrêt de la pilule annulait ce risque accru, d'où la nécessité de suivre régulièrement les femmes sous pilules.

Le risque de développer une HTA est principalement dû aux œstrogènes, qui agissent sur le SRAA en augmentant la synthèse hépatique d'angiotensinogène.

L'incidence d'une HTA sous contraceptifs oraux touche environ 5% des femmes utilisant des pilules oestroprogestative à forte dose, contenant au moins cinquante microgrammes d'œstrogène. Chez les utilisatrices de formulations à faible dose, le risque d'une élévation de la PA existe mais il est beaucoup moins fréquent. (46)

Les corticoïdes peuvent également induire une HTA, le plus souvent ce sont les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes.

Les minéralocorticoïdes regroupent seulement deux molécules : Fludrocortisone (Flucortac®) par voie orale et Désoxycortone (Syncortyl®) par voie injectable. Elles sont indiquées en cas d'insuffisance surrénalienne. Les minéralocorticoïdes sont responsables d'une rétention hydrosodée par stimulation de l'aldostérone, entraînant ainsi une augmentation de la PA. L'HTA est l'un des principaux effets indésirables des minéralocorticoïdes.

Les glucocorticoïdes augmentent les résistances vasculaires périphériques. Leur utilisation est corrélée à l'apparition d'une HTA chez un quart des patients, notamment chez les sujets âgés avec des antécédents familiaux et /ou personnels d'HTA.

L'érythropoïétine humaine recombinante est largement utilisée pour corriger l'anémie, notamment chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Selon plusieurs études, l'érythropoïétine accroît le risque de survenue d'une HTA ou l'aggravation d'une HTA préexistante. La physiopathologie de l'HTA sous érythropoïétine est mal connue, mais serait liée à une augmentation de la viscosité sanguine, d'une élévation de la résistance vasculaire systémique et de l'effet vasoconstricteur de l'érythropoïétine. (44)

Les substances actives contenues dans les plantes, telles que ephedra ou ma huang peuvent être responsables d'une élévation de la PA. Le ma huang, aussi appelé ephedra, est une plante de la médecine traditionnelle chinoise contenant de l'éphédrine. Cette molécule a une structure chimique très voisine de l'adrénaline, elle possède des propriétés d'agoniste adrénergique, aboutissant à une HTA avec augmentation du débit cardiaque et une vasoconstriction périphérique.

Devant une HTA résistante, il faudra donc vérifier la prise de traitements présentés comme naturels, car ils peuvent contenir des substances actives pouvant être responsables d'une élévation de la PA. (44) (45)

L'utilisation de la venlafaxine (Effexor®), antidépresseur de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, a été associée à l'apparition, voire l'aggravation, d'une HTA. Par ailleurs, l'apparition d'une HTA a également été décrite chez les patients traités par un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO). Chez ces patients, les accès hypertensifs seraient favorisés par l'ingestion d'aliments riches en tyramine, puisque le catabolisme de la tyramine est diminué par les IMAO, provoquant une libération importante

de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses. L'effet sur la PA semble donc lié à l'augmentation de la neurotransmission noradrénergique. Il faudra donc vérifier la prise de ces médicaments chez les patients présentant une HTA résistante. (44)

Les substances contenant de l'acide glycyrrhizique, notamment la réglisse, peuvent être responsables d'une augmentation de la PA. En effet, une consommation excessive d'acide glycyrrhizique peut provoquer un pseudo-hyperaldostérisme secondaire à une inhibition d'une enzyme dégradant le cortisol en cortisone. Il faudra donc faire attention avec la réglisse chez les hypertendus, notamment en automédication pour ces effets antitussif et anesthésique des douleurs pharyngiennes. (44)

Les sympathomimétiques sont une classe pharmacologique dont les propriétés sont d'imiter la stimulation du système nerveux sympathique intervenant de manière directe ou indirecte dans la régulation de la PA.

Tout d'abord, les sympathomimétiques directs utilisés sous diverses formes galéniques peuvent entraîner la survenue d'une HTA, principalement par un effet agoniste sur les récepteurs alpha-adrénergiques post synaptiques :

- Les décongestionnants nasaux : éphédrine, pseudoéphédrine, phényléphrine, oxymétazoline

Ces décongestionnants nasaux sont disponibles en pharmacie, soit par voie locale, soit par voie générale. Le pharmacien doit être vigilant lors de la délivrance de ces médicaments dont la majorité sont sans ordonnance. La pseudoéphédrine, disponible en automédication, doit être utilisée avec précaution et il est primordial de respecter les contre-indications (notamment en cas d'HTA sévère ou non équilibrée), la durée de traitement de cinq jours et la posologie.

[Voir annexe 4]

- Les collyres contenant de l'adrénaline (Visine®)
- Les sirops antitussifs contenant des agents sympathomimétiques
- Les triptans sont des médicaments antimigraineux à la fois sympathomimétiques directs et agonistes sérotoninergiques
- Les bronchodilatateurs : salbutamol, théophylline

Ensuite, les sympathomimétiques indirects agissent, soit par inhibition de la dégradation de catécholamines (IMAO) entraînant des HTA sévères lors d'ingestion de tyramine, soit par augmentation de la libération de catécholamines dans la fente synaptique. (44) (45)

3.2.2. Médicaments et substances pouvant interférer avec le métabolisme et/ou l'action des antihypertenseurs

Certains médicaments ou substances peuvent interférer avec les antihypertenseurs au niveau de leurs métabolismes et/ou leurs actions. Les plus courants sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) du fait de leur usage très répandu.

Les médicaments ou substances <u>interférant avec le métabolisme et/ou l'action des antihypertenseurs</u>
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Antirétroviraux
- Inhibiteurs de CYP450 (17A1) : jus de pamplemousse, macrolides, antifongiques azolés

Tableau 14 : Les principaux médicaments ou substances interférant avec le métabolisme et/ou l'action des antihypertenseurs (3)

Les AINS constituent une grande classe médicamenteuse, comprenant de nombreuses spécialités telles que : l'aspirine, le diclofénac, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétoprofène, le naproxène. De nombreuses études ont montré un lien entre la prise d'AINS et l'apparition ou l'aggravation d'une HTA. Ils représenteraient même la cause d'HTA iatrogène la plus fréquente, avec une élévation de la PA de l'ordre de cinq mmHg. Cette augmentation est plus marquée chez les patients hypertendus, les personnes âgées, les insuffisants rénaux chroniques, les insuffisants cardiaques et chez les patients traités par diurétiques.

Pour rappel, leur mécanisme d'action est d'inhiber la synthèse des prostaglandines endogènes E2 et I2 par inhibition des cyclo-oxygénase de type un et deux. Tout ceci va aboutir, d'une part, à une réduction des effets vasodilatateurs des prostaglandines et, d'autre part, à une rétention hydrosodée associée à une majoration du volume plasmatique et à une activation du SRAA. Les AINS augmentent la PA mais diminuent aussi l'action des médicaments antihypertenseurs, notamment les bêtabloquants, les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans. Seuls les inhibiteurs calciques et les antihypertenseurs centraux ne seront pas affectés par les AINS. Néanmoins, il faudra éviter le plus possible l'utilisation d'AINS chez les hypertendus, en favorisant d'autres alternatives thérapeutiques comme le Paracétamol. En revanche, si ce n'est pas possible, il est recommandé l'utilisation de doses

minimales, en cures courtes, avec une diminution des doses de diurétiques, une surveillance régulière de la PA, de la fonction rénale et cardiaque. (44) (45)

Le métabolisme des antihypertenseurs peut être modifié principalement en présence d'inducteurs et/ou d'inhibiteurs des cytochromes P450. Il faudra donc être vigilant chez les patients polymédiqués, où le risque d'interaction médicamenteuse est le plus présent.

Les inducteurs des cytochromes P450 augmentent la synthèse du système enzymatique P450, ce qui accélère la vitesse de métabolisation du médicament. Ainsi, les concentrations du médicament diminuent et par conséquent il en résultera un manque d'efficacité.

Les inhibiteurs des cytochromes P450 diminuent la synthèse du système enzymatique P450, ce qui ralentit la vitesse de métabolisation du médicament. L'effet pharmacologique sera alors prolongé et provoquera des effets indésirables dose-dépendants. Il existe de nombreux inhibiteurs des cytochromes P450, parmi lesquels les antibiotiques de type macrolides, les antifongiques azolés, les antirétroviraux inhibiteurs des protéases du VIH (ritonavir, indinavir), le jus de pamplemousse.

Dans le cas où l'HTA résistante est confirmée, il est recommandé de demander l'avis d'un spécialiste pour :

- Rechercher l'atteinte d'un organe
- Rechercher une HTA secondaire
- Etablir la stratégie thérapeutique

3.3. HTA secondaire

Parmi les HTA résistantes, un certain nombre sont des HTA secondaires non diagnostiquées. En effet, si l'existence d'une HTA secondaire est rare parmi les hypertendus, elle est beaucoup plus fréquente en présence d'une HTA résistante. Les HTA secondaires, définies par leurs étiologies particulières, correspondent à environ 10% des HTA. Les causes d'HTA secondaire sont multiples telles que rénales, endocriniennes, respiratoires, vasculaires, tumorales et génétiques.

3.3.2. Recherche d'une HTA secondaire

Selon les résultats des examens, l'origine de l'HTA secondaire pourra être plus ou moins déduite. Dans la majorité des cas, le syndrome de l'apnée-hypopnée obstructive du sommeil est l'étiologie principale. Ensuite, ce sont plutôt des origines surrenaliennes ou rénales.

Etiologie principale :	- Syndrome de l'apnée-hypopnée obstructives du sommeil
Origine surrenalienne :	- Hyperaldostéronisme primaire - Syndrome de Cushing - Phéochromocytome et paragangliome
Origine rénale :	- Sténose de l'artère rénale - Les néphropathies : les glomérulopathies, les polykystoses, les insuffisances rénales
Autres :	Les dysthyroïdies, coarctation de l'aorte

Tableau 15 : Les étiologies de l'HTA secondaire

➤ **Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil :**

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructive du sommeil (SAHOS) non traité est fortement associé à une HTA. En effet, c'est l'étiologie principale d'une HTA secondaire. Dans environ 50 % des cas, une SAHOS est retrouvée chez un patient présentant une HTA résistante aux traitements. (47)

Le SAHOS est caractérisé par l'apparition d'événements respiratoires nocturnes anormaux : apnées, hypopnées et/ou micro-réveils. Les muscles du pharynx vont se relâcher et entraîner le blocage total ou partiel de la trachée provoquant des interruptions (apnées) ou des réductions (hypopnées) de la respiration. L'oxygène contenu dans l'air inspiré ne peut alors pas rejoindre les poumons et donc le sang sera moins oxygéné. L'accumulation de ces épisodes entraîne une mauvaise oxygénation du cerveau, qui va réagir en réveillant la personne, afin qu'elle puisse reprendre sa respiration appelée « micro-éveils ». L'activation du système nerveux accélère la FC et donc la PA augmente et va devenir chronique par la suite, à l'origine d'une HTA.

Le SAHOS est défini par un index d'apnées-hypopnées supérieur à cinq par heure de sommeil.

Le SAHOS représente un facteur de risque cardiovasculaire, il peut provoquer ou aggraver de nombreuses pathologies, telles qu'une insuffisance cardiaque, un AVC, des troubles du rythme cardiaque, une HTA. C'est un problème de santé publique et sept personnes apnéiques sur dix ne sont pas diagnostiquées. Par conséquent, un dépistage systématique doit être réalisé en présence d'une somnolence diurne excessive et de ronflements, plus particulièrement chez les sujets porteurs d'une surcharge pondérale.

Le syndrome est diagnostiqué par polysomnographie : test évaluant le sommeil et la présence de troubles respiratoires du sommeil. (48)

Parmi les HTA secondaires, il y a des HTA d'origine surrénaliennes représentant environ 3% des HTA. Elles sont la conséquence d'une sécrétion excessive d'hormones par les glandes surrénales soit au niveau cortical (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes) soit au niveau médullaire (adrénaline, noradrénaline). Effectivement, une production accrue de ces hormones peut être à l'origine d'une élévation de la PA et par la suite d'une HTA.

Les principales étiologies surrénaliennes d'HTA sont l'hyperaldostéronisme primaire, le phéochromocytome et le syndrome de Cushing.

➤ **Hyperaldostéronisme primaire :**

L'hyperaldostéronisme primaire, aussi appelé syndrome de Conn, se définit par une sécrétion excessive et relativement autonome d'aldostérone par les corticosurrénales. Cette hyperproduction est à l'origine d'une rétention hydrosodée et d'une excrétion urinaire de potassium accrue responsable d'une augmentation de la PA pouvant être associée à une hypokaliémie (dans environ 40% des cas).

L'hyperaldostéronisme primaire est la première cause d'HTA secondaire d'origine surrénalienne. Elle reste largement sous-diagnostiquée en raison d'un diagnostic complexe. En effet, le diagnostic repose sur le dosage de l'aldostérone et de la rénine, afin d'établir le rapport aldostérone/rénine. Ainsi, le dépistage repose sur la mise en évidence d'une dissociation de la sécrétion d'aldostérone et de rénine par la mesure du rapport aldostérone/rénine. Typiquement, la rénine est relativement basse puisqu'elle est inhibée par le rétrocontrôle négatif du SRAA dû à l'excès d'aldostérone. En revanche, le taux d'aldostérone est élevé, indépendamment du contrôle exercé par le SRAA.

Le dosage de rénine et d'aldostérone doit se faire en condition standardisée :

- le matin à jeun deux heures après le réveil
- en position assise depuis 5 à 15 minutes
- en régime normosodé
- en normokaliémie
- après l'arrêt des médicaments interférant avec les dosages

<u>Classe thérapeutique</u>	<u>Aldostérone plasmatique</u>	<u>Rénine plasmatique</u>	<u>Rapport aldostérone/rénine</u>	<u>Délai d'interruption</u>
Diurétique thiazidiques	↑→	↑↑	↓ faux négatif	2 semaines
Diurétiques de l'anse	↑	↑↑	↓ faux négatif	2 semaines
IEC ou Sartans	↓	↑↑	↓ faux négatif	2 semaines
Bétabloquants	↓	↓↓	↑ faux positif	2 semaines
AINS	↓	↓↓	↑ faux positif	2 semaines
Antagoniste récepteur minéralocorticoïde	↑	↑↑	↓ faux négatif	6 semaines

Tableau 16 : Principaux médicaments influençant le dosage de la rénine plasmatique et de l'aldostérone plasmatique (49)

Lorsque le diagnostic est confirmé, les explorations doivent se poursuivre pour établir un diagnostic étiologique. L'hyperaldostéronisme primaire peut être, soit unilatéral par un adénome corticosurrénalin produisant de l'aldostérone (adénome de Conn) ou du à une hyperplasie unilatérale d'une surrénale, soit bilatéral par une hyperplasie bilatérale des surrénales. Il est primordial de poser le diagnostic étiologique pour une meilleure prise en charge thérapeutique. (49) (50)

➤ **Phéochromocytome et paragangliome :**

Les phéochromocytomes et paragangliomes (nommés ainsi lorsqu'ils sont localisés en dehors des glandes surrénales) sont des tumeurs rares sécrétant des catécholamines en excès.

Ces tumeurs sont dans la majorité des cas bénignes, seulement malignes dans 10% des cas. C'est une cause exceptionnelle d'HTA, entre 0,2 et 0,6 % des patients hypertendus.

Le phéochromocytome est une tumeur de la médullosurrénale, le plus souvent bénigne. Elle va sécréter des catécholamines (adrénalines et noradrénalines) à partir des cellules chromaffines de la médullosurrénale.

Les paragangliomes sont des tumeurs extrasurréaliennes, développées au dépend des cellules chromaffines localisées au niveau des ganglions sympathiques. Elles sont caractérisées par une hypersécrétion des catécholamines. Dans les régions thoraciques, abdominales et pelviennes, elles peuvent se développer à partir de la chaîne ganglionnaire du système nerveux sympathique. Dans la région cervicale, les paragangliomes peuvent se développer à partir des ganglions du système nerveux parasympathique (dans la tête et dans le cou) mais ne sont pas fonctionnels puisqu'elles ne produisent pas de catécholamines.

L'hyperproduction de catécholamines entraîne des signes cliniques, notamment des céphalées, des sueurs, des palpitations et environ 80% de ces tumeurs s'accompagnent d'HTA permanente ou paroxystique. Cette HTA est expliquée par l'augmentation des résistances périphériques, de la FC et par un hyperaldostéronisme secondaire.

Le diagnostic est souvent tardif puisque ce sont des tumeurs peu fréquentes avec des symptômes non spécifiques. Le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic serait d'environ trois ans. Dans 25% des cas, il s'agit d'une découverte fortuite suite à la présence d'une masse surrénalienne.

Leur dépistage consiste au dosage des métanéphrines plasmatiques ou urinaires des 24 heures et sur un bilan d'imagerie conventionnelle et fonctionnelle. (49) (50)

➤ **Syndrome de Cushing :**

Le Syndrome de Cushing ou hypercortisolisme est un ensemble de manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès endogène de glucocorticoïdes. Ce sont les éléments cliniques qui vont orienter le clinicien et conduire à l'exploration de corticosurrénales. L'obésité fascio-tronculaire est un signe clinique caractéristique de ce syndrome. En revanche, une HTA est présente seulement dans 80% des cas, il s'agit d'une HTA modérée résistante aux traitements. L'augmentation du cortisol ainsi que de l'aldostérone va induire l'excrétion du potassium et la réabsorption de sodium, aboutissant à une élévation de la PA.

Le diagnostic repose, soit sur un prélèvement sanguin afin de déterminer la cortisolémie le matin à jeun au repos ou détermination du cycle avec prélèvement toutes les quatre heures, soit un prélèvement urinaire sur 24 heures afin de déterminer le cortisol libre urinaire uniquement si la fonction rénale est normale. Ce dosage va être associé à une épreuve de freinage par la dexaméthasone. Le diagnostic de syndrome de Cushing sera posé si la production de cortisol est non freinable, puisque c'est un tissu autonome sécrétant le cortisol et il ne va pas être répondeur aux rétrocontrôles.

Le Syndrome de Cushing comprend plusieurs étiologies :

- Le Syndrome de Cushing ACTH (hormone adrénocorticotrope) dépendant :

Soit par la Maladie de Cushing qui se caractérise par la présence d'un adénome au-dessus de l'hypophyse auto-sécréteur d'ACTH induisant la production de cortisol. Ce cortisol rétro-inhibe la production d'ACTH des cellules normales de l'hypophyse, mais en lui-même il sera insensible au rétrocontrôle exercé par le cortisol.

Soit par le syndrome para-néoplasique (10% des étiologies) qui se caractérise par une tumeur non hypophysaire responsable d'une sécrétion ectopique d'ACTH avec une insensibilité au rétrocontrôle.

- Le Syndrome de Cushing ACTH indépendant :

Soit par une tumeur surrénalienne bénigne (adénome surrénalien) sécrétant du cortisol

Soit par une tumeur maligne au pronostic très défavorable (corticosurréalome)

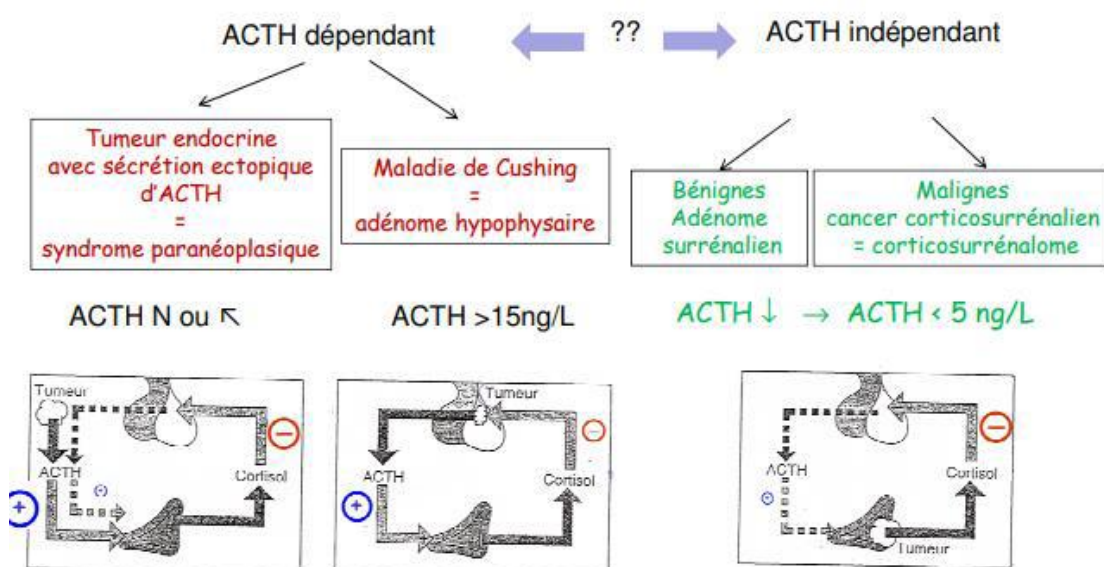


Figure 14 : Les différentes étiologies du Syndrome de Cushing

Plus rarement, une cause rénale peut être à l'origine d'une HTA résistante, notamment une sténose artérielle rénale et une néphropathie. De par leur rôle fondamental dans la régulation de la PA, les reins peuvent être impliqués dans l'HTA.

➤ **Sténose de l'artère rénale :**

La sténose de l'artère rénale se définit par une diminution du calibre artériel d'au moins 60 % selon l'American Heart Association. Dans 90% des cas, il s'agit de sténose de l'artère rénale d'origine artérioscléreuse survenant chez des personnes avec une maladie cardiovasculaire diffuse. Seulement dans 10% des cas, il s'agit de lésions de dysplasie fibromusculaire qui surviennent en l'absence de facteur de risque CV et principalement chez des femmes jeunes. De façon exceptionnelle, une artérite inflammatoire ou des syndromes rares peuvent en être responsable (Maladie de Kawasaki, Artérite de Takayashu, Coarctation de l'aorte abdominale idiopathique).

Le diagnostic se fait souvent en présence d'un souffle abdominal latéralisé, d'un œdème aigu du poumon récidivant sans explication évidente, d'une asymétrie de la taille des reins. Elle doit être suspectée notamment en présence d'une artériopathie des membres inférieurs ou des facteurs de risque d'athérosclérose. Devant une aggravation de la fonction rénale après instauration des IEC, il s'agit dans ce cas d'une sténose bilatérale tandis que devant une normalisation spectaculaire de l'HTA après introduction des IEC, il s'agit d'une sténose unilatérale.

Sur le plan biologique, une hypokaliémie peut être associée à un hyperaldostéronisme secondaire ou une insuffisance rénale. L'examen de choix non invasif est l'échodoppler avec une bonne spécificité et sensibilité. En revanche, l'artériographie n'est réalisée que dans un objectif thérapeutique avec la réalisation d'une angioplastie et éventuellement la pose de stent. Effectivement, l'artériographie est un examen invasif mais quantifie plus précisément l'importance de la sténose.

La sténose artérielle rénale uni ou bilatérale entraîne une hypoperfusion d'aval et une ischémie rénale évoluant vers l'insuffisance rénale chronique. Elle peut induire une hypertension rénovasculaire mais il s'agit quand même d'une cause rare d'HTA. (3) (51)

➤ **Néphropathie et insuffisance rénale chronique**

Par différents mécanismes, les reins jouent un rôle crucial dans la régulation de la PA et donc par conséquent les maladies rénales entraînent souvent une HTA. Ces pathologies

rénales peuvent s'accompagner d'une insuffisance rénale et constituent l'une des causes d'HTA secondaire.

Lors d'une atteinte rénale bilatérale, une HTA peut être associée notamment à des néphropathies glomérulaires et vasculaires. Pour les néphropathies glomérulaires aiguës, l'HTA est souvent liée à un excès de volume, suite à une rétention hydrosodée par augmentation de la réabsorption du sodium. Alors que pour les néphropathies vasculaires aiguës, l'HTA est la conséquence d'une hyperactivation du SRAA secondaire à l'ischémie induite par les lésions vasculaires.

Lorsque l'HTA est associée à une atteinte rénale unilatérale, elle est secondaire majoritairement à une hypersécrétion de rénine par le rein. Il s'agit de cas exceptionnels et les causes sont nombreuses, telles qu'un infarctus rénal, une tumeur à rénine, une hypoplasie rénale segmentaire.

Les circonstances de diagnostic se font en cas de palpation de masses abdominales bilatérales. Dans ce cas, on réalise une échographie abdominale (taille des reins, contour, épaisseur corticale, obstacle sur les voies excrétrices ou tumeurs) pour poser le diagnostic.

Ces néphropathies peuvent évoluer vers une insuffisance rénale chronique, caractérisée par une diminution irréversible du débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73m². A un stade très évolué, une insuffisance rénale chronique va nécessiter une dialyse.

Par conséquent, que l'HTA soit primaire ou secondaire à une maladie rénale, elle constitue un facteur de risque de la progression de la maladie rénale. (3) (51)

D'autres étiologies d'HTA secondaire peuvent exister, mais elles sont anecdotiques, telle qu'une coarctation de l'aorte et les dysthyroïdies. Les hormones thyroïdiennes agissent sur le cœur, ce qui explique une relation possible entre l'HTA et les dysthyroïdies.

Quant à la coarctation de l'aorte, c'est un rétrécissement congénital de l'aorte, observé chez l'enfant et l'adulte jeune. Elle est associée à une HTA du fait de la pression élevée en amont du rétrécissement et de la sécrétion de rénine par les reins afin de compenser la faible pression de perfusion en aval du rétrécissement.

4. Etablir la stratégie thérapeutique ultérieure

4.1. En cas de cause de pseudo-résistance

Dès lors qu'un facteur de pseudo-résistance est identifié, il va falloir le corriger afin de vaincre l'HTA résistante. Tout d'abord, l'observance pose souvent problème dans cette maladie silencieuse. Une surveillance attentive doit être effectuée par le médecin et le pharmacien, afin de détecter une inobservance et ainsi trouver des solutions adaptées à chaque problème d'observance, à chaque patient.

Ensuite, si une iatrogénie est décelée, il va falloir trouver un moyen, soit en supprimant l'utilisation du médicament concerné, soit en essayant de le substituer par un médicament similaire n'entraînant pas d'interaction avec les médicaments antihypertenseurs.

Enfin, lorsqu'une HTA secondaire est identifiée, il va falloir prendre en charge spécifiquement l'étiologie :

Pour le syndrome d'apnées-hypopnées obstructive du sommeil, les mesures hygiéno-diététiques représentent la première étape du traitement. Puis, le traitement de référence est la ventilation nasale en pression positive continue (PPC), qui consiste à propulser à travers un masque de l'air ambiant filtré sous pression, afin de pousser et de maintenir en permanence l'ouverture des voies aériennes supérieures. Mais ce dispositif est contraignant, il doit être porté toutes les nuits pour avoir une bonne efficacité, d'où un problème d'observance. Toutefois, la PPC est un dispositif efficace pour réduire les signes cliniques du SAHOS et ainsi éviter les complications.



Figure 15 : Appareil de pression positive continue

En deuxième intention, l'orthèse mandibulaire permet de laisser la bouche ouverte, mais elle n'est efficace seulement que sur certains patients.

Plusieurs études ont montré l'effet bénéfique du traitement du SAHOS, en l'occurrence la PPC, sur le contrôle de l'HTA pseudo-résistante, avec notamment une réduction du nombre d'antihypertenseurs. (48)

Concernant l'hyperaldostéronisme primaire, la prise en charge thérapeutique varie selon la forme latéralisée ou non latéralisée.

Pour un hyperaldostéronisme primaire unilatéral, le traitement chirurgical sera le traitement de première intention qui sera proposé. S'il est refusé, un traitement médicamenteux sera mis en place. En revanche, si le traitement chirurgical est accepté, une surrénalectomie unilatérale sera réalisée par une équipe experte. Elle va permettre de normaliser la kaliémie et la concentration plasmatique d'aldostérone dans 95% des cas. De plus, l'HTA sera guéri dans 40% des cas, mais dans tous les cas, la PA sera diminuée significativement et permettra donc une réduction du nombre de traitement antihypertenseurs. Ainsi, l'HTA ne sera plus résistante après cette opération de surrénalectomie unilatérale.

Pour un hyperaldostéronisme primaire bilatéral, un traitement médicamenteux sera mis en place avec des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde : la Spironolactone et l'Eplérénone. Ces traitements nécessitent une surveillance particulière, de par leur risque d'hyperkaliémie.

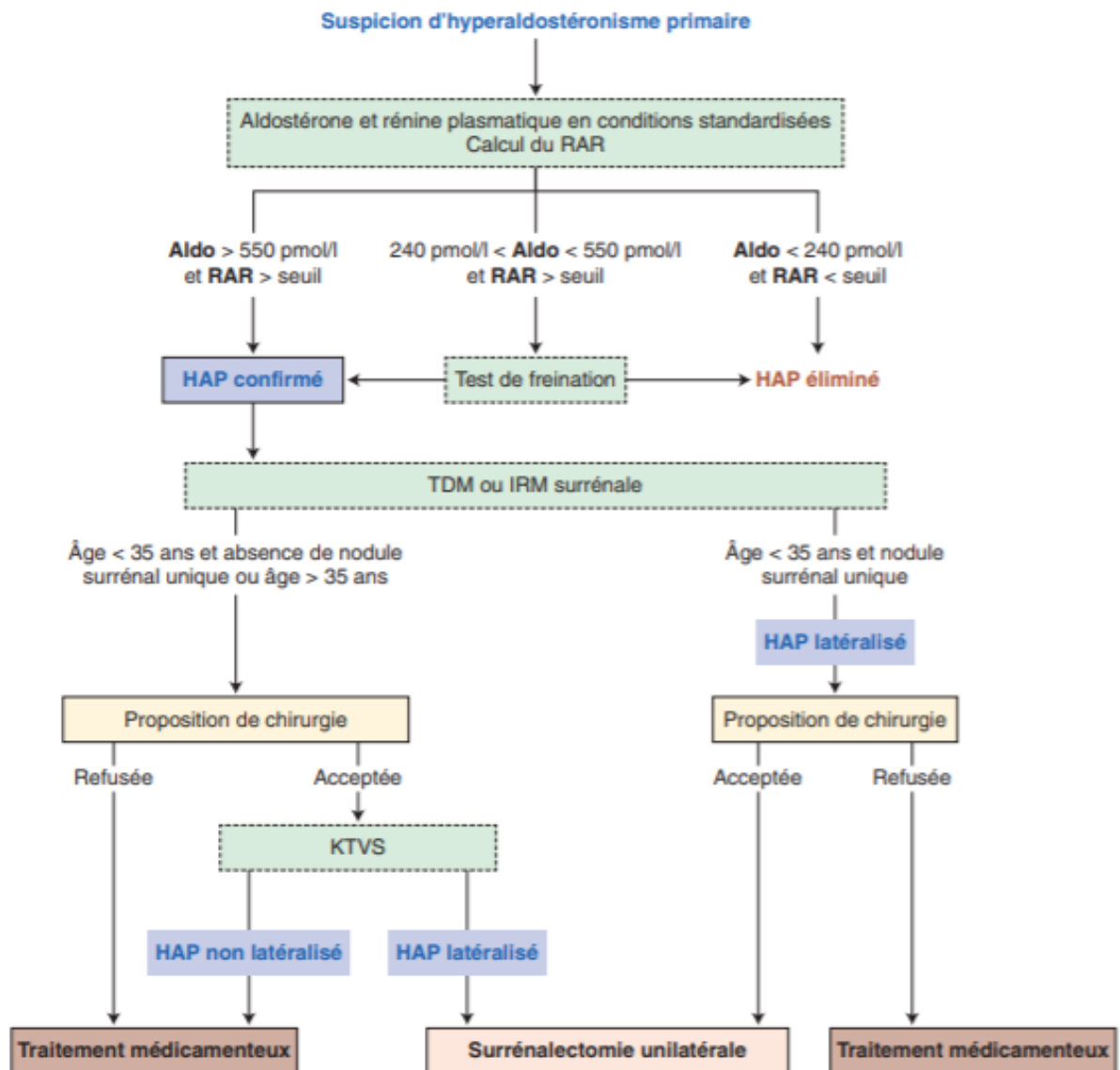


Figure 16 : Arbre décisionnel de l'hyperaldostérionisme primaire (49)

Pour les phéochromocytomes et les paragangliomes, la prise en charge thérapeutique comporte plusieurs étapes. Tout d'abord, il va falloir mettre en place un traitement médical de préparation à la chirurgie. Il repose sur le blocage des récepteurs alpha-adrénergiques (alpha-bloquants) couplé à une réhydratation hydroélectrolytique. L'ajout d'un bêtabloquant est parfois nécessaire en cas de tachycardie associée. Ensuite, l'exérèse chirurgicale de la tumeur doit être réalisée par une équipe expérimentée. Par la suite, une analyse anatomopathologique va être effectuée afin de différencier les atteintes primitives et métastatiques. Enfin, il faudra faire une surveillance post opératoire et une prise en charge éventuelle des complications ou des récives. (49) (50)

A propos du Syndrome de Cushing, le but d'un traitement est de normaliser les taux de cortisol, afin atténuer les signes cliniques et les comorbidités associées à cet hypercortisolisme. Selon l'étiologie, la stratégie thérapeutique va être différente. Pour la Maladie de Cushing et le syndrome para-néoplasique, la chirurgie transsphénoïdale constitue le traitement de première intention. Concernant le Syndrome de Cushing ACTH indépendant, la surrénalectomie unilatérale par laparoscopie est le traitement de référence. En revanche, la laparotomie est recommandée en cas de suspicion de tumeur maligne. Après une chirurgie efficace, une substitution de glucocorticoïde est nécessaire jusqu'à la récupération complète. Néanmoins, un traitement médical est parfois nécessaire dans certaines situations, telles qu'une persistance ou une récurrence de l'hypercortisolisme après chirurgie, une tumeur non accessible ou des complications aiguës de l'hypercortisolisme. Cependant, l'HTA disparaît chez 50 à 70% des patients guéris de leur Syndrome de Cushing. (49) (52)

La prise en charge de la sténose de l'artère rénale repose avant tout sur la prise en charge globale de la maladie CV, puisque la sténose de l'artère rénale est une expression localisée à l'artère rénale de la maladie diffuse qu'est l'athérosclérose. Le traitement médicamenteux du patient à haut risque CV doit comporter l'association d'un bloqueur du SRAA (IEC ou ARAII), d'une statine et d'un antiagrégant plaquettaire. De plus, l'application des règles hygiéno-diététiques et l'arrêt du tabac sont fondamentaux.

Une prise en charge spécifique peut être envisagée par la revascularisation seulement pour les reins ayant encore une valeur fonctionnelle. Les indications de revascularisation sont rares et doivent être décidées au cas par cas. En effet, la revascularisation, surtout par angioplastie, reste controversée et se discute en présence d'une HTA de moins de dix ans, résistante au traitement médical, ou d'une altération progressive de la fonction rénale et en présence d'une sténose significative. Le traitement de choix de la dysplasie fibromusculaire est l'angioplastie seule. Dans la sténose de l'artère rénale d'origine athéromateuse, l'angioplastie avec pose d'un stent est préférable puisque l'incidence de la resténose est forte. Un traitement efficace est d'autant plus important que l'HTA est un facteur de progression de la maladie rénale chronique. (3) (51)

Pour la prise en charge de l'HTA associée à une maladie rénale, il faut associer les règles hygiéno-diététiques avec un traitement médicamenteux adapté à la pathologie rénale : les diurétiques pour les néphropathies glomérulaires et les IEC pour les néphropathies vasculaires. Le traitement de l'HTA avec une insuffisance rénale chronique a pour but d'éviter

non seulement son retentissement CV, mais également la progression de l'insuffisance rénale. De plus, l'objectif tensionnel chez les insuffisants rénaux est de 130/80 mmHg. (51)

4.2. En l'absence de cause de pseudo-résistance

Après avoir vérifié l'absence de facteur de pseudo-résistance, l'HTA résistante est alors confirmée. Lorsque l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint malgré une trithérapie composée d'un diurétique thiazidique, d'un inhibiteur du SRAA (IEC ou ARAII) et d'un inhibiteur calcique, une quatrième ligne de traitement est envisagée avec l'ajout de la Spironolactone.

La Spironolactone (Aldactone®) est un diurétique épargneur de potassium, avec une action d'inhibiteur compétitif des récepteurs de l'aldostérone, au niveau des récepteurs de l'hormone minéralocorticoïde. L'ajout de la Spironolactone à la dose de 12,5 à 25 milligrammes a prouvé une baisse supplémentaire de la PA. Plusieurs études (étude ASCOT, étude ASPIRANT, étude PATHWAY 2) ont démontré une efficacité avec une baisse tensionnelle significative comparativement au placebo. Cette diminution de PA a été observée quel que soit le sexe, l'âge et la présence de tabagisme ou de diabète associé.

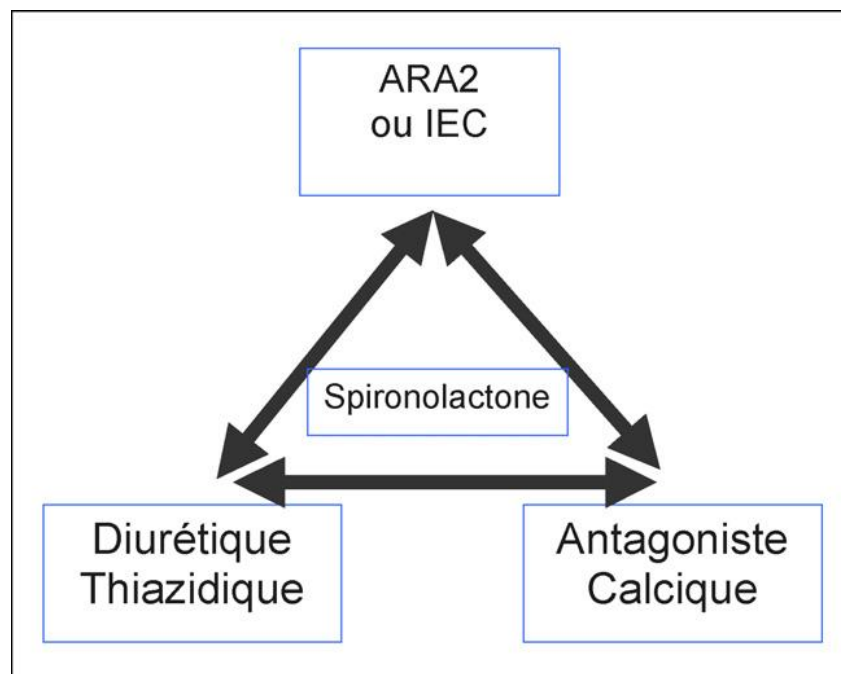


Figure 17 : Associations d'antihypertenseur pour une trithérapie et plus (53)

Suivant la dose, la Spironolactone peut exposer à des effets secondaires, tels qu'une la gynécomastie, un dysfonctionnement érectile, des troubles des règles. Ainsi, ces effets

peuvent limiter son utilisation. De plus, une surveillance de la kaliémie et de la créatinémie devra être mise en place.

Lorsque la Spironolactone est mal tolérée, une alternative peut être utilisée avec l'Amiloride (Modamide®). Il s'agit également d'un diurétique épargneur de potassium mais d'un apparenté aux anti-aldostérones avec une action directe sur le blocage du canal épithélial sodique. C'est un dérivé non stéroïdiens, ce qui permet d'éviter les effets secondaires hormonaux de la Spironolactone. D'après les mêmes études, l'utilisation Amiloride à dose de 10 milligrammes aurait une efficacité similaire sur la réduction de la PA par rapport à la Spironolactone dosé à 25 milligrammes. (53) (54)

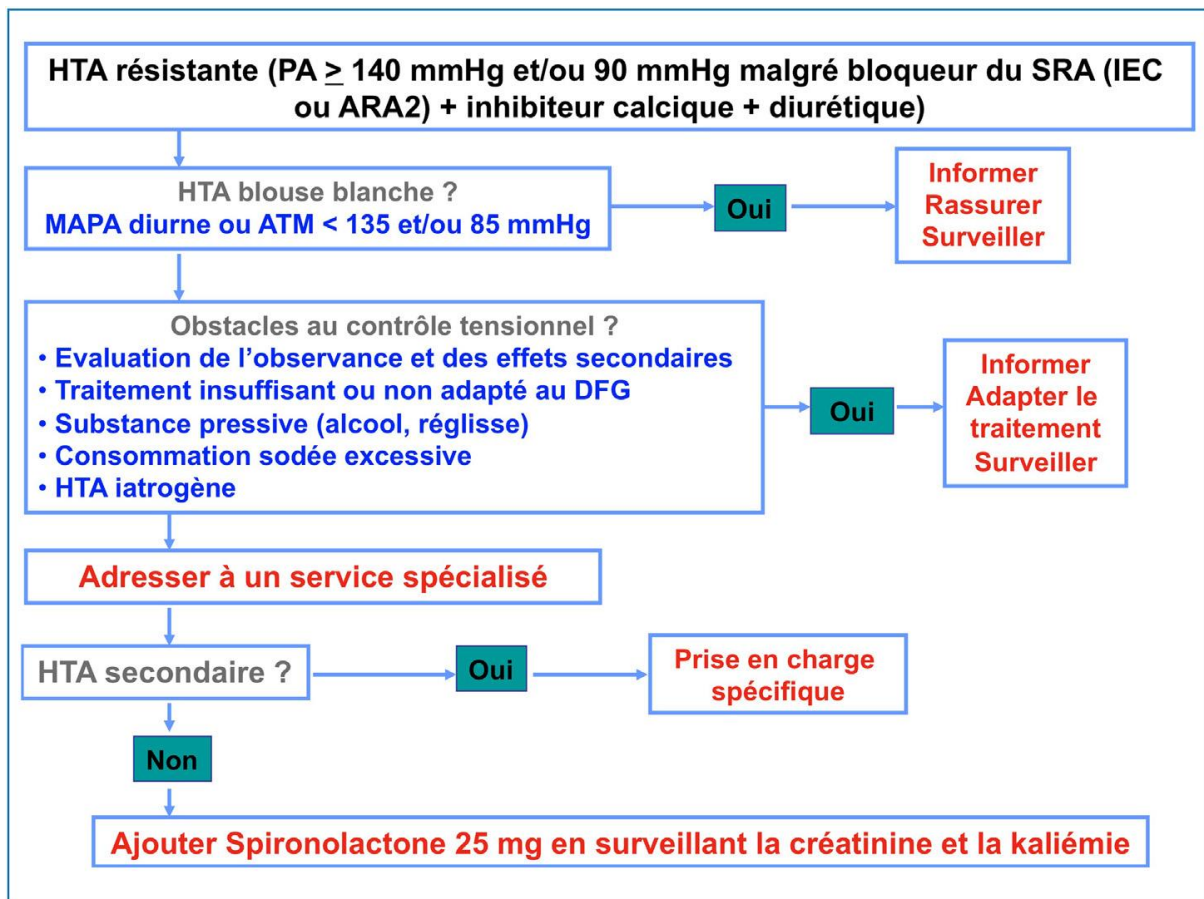


Figure 18 : Schéma récapitulatif de la prise en charge d'une HTA résistante (54)

TROISIEME PARTIE : LE ROLE DU PHARMACIEN DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE RESISTANTE

1. Les entretiens pharmaceutiques : une nouvelle mission du pharmacien

1.1. Définition et contexte

Ces dernières années, le métier du pharmacien a évolué depuis la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire). Cette loi promulguée le 21 juillet 2009, avait comme objectif principal la modernisation du système de santé.

La loi HPST est composée de quatre grands titres :

- Titre I : Modernisation des établissements de santé (articles 1 à 35)
- Titre II : Accès de tous à des soins de qualité (articles 36 à 80)
- Titre III : Prévention et santé publique (articles 81 à 115)
- Titre IV : Organisation territoriale du système de santé (articles 116 à 135)

Cette loi HPST renforce le rôle du pharmacien, en lui laissant la possibilité de prendre en charge de nouvelles missions de santé publique, dont le suivi de certains patients atteints d'une pathologie chronique. (55)

Les nouvelles missions confiées au pharmacien d'officine ces dernières années permettent d'aller plus loin, en proposant des entretiens pharmaceutiques.

L'entretien pharmaceutique est un échange confidentiel entre le patient et le pharmacien, afin de recueillir des informations, puis renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation. Il est destiné au patient avec une ou plusieurs pathologies chroniques, afin d'accompagner ce dernier et de réaliser un suivi personnalisé.

« L'entretien pharmaceutique constitue l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient (article 10-2 de la convention nationale). Il doit notamment permettre :

- de renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients
- de valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament
- d'évaluer la connaissance par le patient de son traitement

- de rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement
- d'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement. » (56)

L'entretien pharmaceutique (EP) se décline selon des objectifs prédéfinis et adaptés au patient. Tout d'abord, trois types d'entretien pharmaceutique ont été développés : l'asthme, les patients sous anticoagulants oraux d'action directe (AOD) et les patients sous antivitamines K (AVK). Depuis l'avenant 21 à la convention nationale pharmaceutique (paru au Journal officiel du 30 septembre 2020), les EP pour les patients atteints de cancer et traités par une chimiothérapie par voie orale ont été rajoutés parmi les EP rémunérées par l'Assurance Maladie. A terme, d'autres pathologies chroniques se verront concernées par ces entretiens.

Tout pharmacien inscrit à l'Ordre comme titulaire ou adjoint peut réaliser des EP après avoir été formé, mais ce n'est en aucun cas une obligation pour le pharmacien. Néanmoins, le pharmacien devra effectuer une formation pour pouvoir mener des EP. (57)

A la pharmacie, il faudra repérer les patients éligibles à ces EP, notamment les patients nécessitant une aide à la prise en charge de leur pathologie. La proposition d'EP peut être faite, soit par un professionnel de santé, soit à l'initiative du patient. De plus, il faudra leur expliquer le déroulement de l'accompagnement. Néanmoins, il est particulièrement intéressant de sensibiliser et d'impliquer toute l'équipe de la pharmacie dans le recrutement des patients au comptoir.

1.2. Réalisation

En amont, le pharmacien doit préparer l'EP en prenant connaissance de toutes les informations utiles, notamment en rassemblant et analysant le traitement du patient. Quelques jours avant, le pharmacien peut rappeler l'heure et la date du rendez-vous.

Ces EP doivent être réalisés par un pharmacien dans un espace de confidentialité. Lors de son rendez-vous, le patient devra venir avec ses ordonnances, ainsi que toute autre spécificité en rapport avec son traitement.

Avant de débiter un accompagnement, il faudra compléter avec le patient un bulletin d'adhésion au dispositif (tel que l'exemple pour l'asthme [en annexe 5]). Selon le thème d'accompagnement, il y a cinq bulletins d'adhésion disponibles sur le site internet Ameli :

traitements antiasthmatiques, traitements AOD, traitements AVK, traitements anticancéreux et bilan de médication. Chaque partie doit conserver un bulletin d'adhésion. (58)

L'Assurance Maladie propose une fiche de suivi comme support à l'entretien. Cette fiche de suivi est divisée en cinq parties :

- Les informations générales concernant le patient

Les éléments administratifs (nom, prénom, âge, médecin traitant, médecin spécialiste) pourront être rempli en partie en amont de l'entretien. Cette partie permet d'établir le profil du patient en l'interrogeant sur ces habitudes de vie, son ressenti, les difficultés rencontrées.

- Les notions générales sur le traitement de fond

L'évaluation du patient sur les connaissances de son traitement : nom des médicaments, la posologie, l'action et les bénéfices du traitement

Concernant l'asthme, il va falloir vérifier que le patient maîtrise la technique d'inhalation de ces médicaments. A propos des AVK, il faudra s'assurer la surveillance régulière de l'INR (International Normalized Ratio).

De plus, l'évaluation de l'observance est nécessaire, ainsi que la prise en charge des éventuels effets indésirables.

- Les facteurs déclenchant ou aggravant et les conseils pour les éviter. Il faudra demander au patient s'il identifie des facteurs déclenchant ou aggravant sa maladie, tels que pour l'asthme : acariens, moisissures, pollens, animaux domestiques.
- Les conclusions pour le patient et pour le pharmacien qui vont déterminer le contenu et la date du prochain entretien.
- Le suivi de l'accompagnement qui sera adapté en fonction du patient.

A l'issue de chaque entretien, une synthèse devra être réalisée par le pharmacien. Ensuite, le pharmacien déclare la réalisation de l'entretien à l'Assurance Maladie, afin d'être rémunéré. (57) (59)

Selon le thème d'accompagnement, un certain nombre d'entretiens devra être réalisé chaque année : entretien d'évaluation, entretien thématique.

L'entretien d'évaluation consiste à faire un état des lieux sur la connaissance du patient, quant à ses traitements. Les objectifs de cet entretien sont de recueillir les informations générales sur le patient, d'évaluer la compréhension du traitement par le patient et de définir le programme d'entretiens thématiques nécessaires au patient et lui expliquer son déroulement. De plus, si le dossier pharmaceutique n'a pas encore été fait, il est recommandé de le créer.

L'entretien thématique peut se porter sur différents thèmes, selon le type d'accompagnement tel que l'observance, les effets indésirables, la surveillance biologique ou l'adhésion du patient au traitement.

Thème d'accompagnement	1 ^{ère} année d'accompagnement	2 ^{ème} année d'accompagnement
AOD AVK Asthme	<ul style="list-style-type: none"> • 1 entretien d'évaluation • 2 entretiens thématiques 	2 entretiens thématiques
Traitements anticancéreux au long cours	adhésion + un entretien initial + 2 entretiens thématiques	1 entretien thématique sur l'observance
Autres traitements anticancéreux		2 entretiens thématiques

Tableau 17 : Séquences annuelles d'accompagnement (60) (61)

A propos des traitements anticancéreux, l'avenant 21 différencie deux types de traitements :

- Les traitements anticancéreux au long cours : tamoxifène, anastrozole, letrozole, exemestane, méthotrexate, hydroxycarbamide, bicalutamide.
- Les autres traitements anticancéreux classés ATC (classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique) L01 (antinéoplasiques) & L02 (thérapeutique endocrine). (62)

1.3. Rémunération

Actuellement, les maladies chroniques éligibles à un EP rémunéré par l'assurance maladie sont les suivants :

- L'asthme : patients présentant une prescription de corticoïdes inhalés supérieure ou égale à 6 mois
- Les patients sous AVK : patients souffrant d'une pathologie chronique et présentant une prescription d'AVK supérieure ou égale à 6 mois
- Les patients sous AOD : patient souffrant d'une pathologie chronique et présentant une prescription d'AOD supérieure ou égale à 6 mois
- Les patients adultes atteints d'un cancer et traité par une chimiothérapie orale (56)

Actes	Tarifs accompagnement 1 ^{ère} année	Tarifs accompagnement années suivantes
AOD AVK Asthme	50 €	30 €
Traitements anticancéreux au long cours	60 €	20 €
Autres traitements anticancéreux	80 €	30 €

Tableau 18 : Rémunération du pharmacien pour chaque EP effectué par patient (60) (61)

Afin de percevoir une rémunération, le pharmacien devra réaliser un certain nombre d'entretiens par an. Cette rémunération non commerciale n'est pas soumise à la TVA.

Le versement de la rémunération annuelle est effectué, à l'issue des 6 mois de traitement, au cours du second semestre de l'année n + 1 pour les entretiens réalisés au cours de l'année n. Cette rémunération est versée sous la forme d'une Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP).

La rémunération est un gros frein à la réalisation des EP. En effet, la préparation, la réalisation, ainsi que le travail administratif prennent beaucoup de temps pour une rémunération considérée comme insuffisante. De plus, la mise en place de ces EP nécessite beaucoup d'organisation pour les pharmacies. (59)

1.4. Vers un entretien pharmaceutique pour l'HTA ?

La SFHTA s'est penchée sur la question des entretiens pharmaceutiques dans l'HTA. Pour l'instant, les EP pour les patients atteints d'HTA peuvent être réalisés à l'officine mais ne donne droit à aucune rémunération de la part de l'Assurance Maladie. (63)

Pour rappel, l'HTA est la première maladie chronique dans le monde. De plus, c'est un facteur de risque CV, elle augmente le risque de développer d'autres pathologies. Il est donc essentiel de renforcer la prise en charge de l'HTA, afin de réduire le risque de complications. L'HTA est une maladie silencieuse, ce qui favorise une inobservance, le pharmacien a donc un rôle crucial à jouer. C'est pourquoi les EP chez les patients hypertendus permettraient de faire le point sur leur observance et leur adhésion au traitement, puis de suivre le patient dans le temps. L'EP est indiqué pour les pathologies chroniques, quel que

soit l'âge du patient, le stade de sévérité de sa pathologie. Il pourrait donc être utilisé pour les patients hypertendus.

L'objectif principal de ces EP dans l'HTA est de permettre au patient d'acquérir des connaissances et des compétences pour mieux contrôler sa PA, sans réduire sa qualité de vie au quotidien.

La SFHTA a établi de nouvelles recommandations, afin d'aider les pharmaciens d'officine à la mise en place d'EP relatifs à l'HTA. Les différentes étapes de cet entretien ont été résumées dans la *figure 18*.



Figure 19 : Les différentes étapes de l'entretien pharmaceutique pour les hypertendus selon la SFHTA (63)

Concernant les prérequis, la pharmacie devra aménager un espace de confidentialité isolé de la zone de dispensation, afin d'accueillir les patients pour permettre un bon échange entre le pharmacien et le patient. Le personnel devra être formé pour maîtriser le déroulement de l'EP et actualiser leurs connaissances sur l'HTA et les traitements antihypertenseurs. De plus, l'EP devra se faire sur rendez-vous pour avoir un temps dédié au patient, sans être pressé. La pharmacie devra posséder un appareil d'automesure tensionnel homologué, de préférence un appareil brachial. Lors de cet entretien, il est recommandé de distribuer des supports pédagogiques, tel qu'un relevé d'automesure [Annexe 1].

Lorsque tous les éléments précédents ont été effectués, il va falloir cibler le type de patient pour ces entretiens. Il s'agit d'adultes hypertendus pour lesquels un traitement médicamenteux a été prescrit. Une fois que le patient a été détecté, le pharmacien va lui expliquer le déroulement de l'accompagnement et prendre un rendez-vous pour fixer ce premier entretien. Puis, le pharmacien devra préparer l'entretien en s'aidant du dossier pharmaceutique. Si le patient n'en possède toujours pas, le pharmacien lui en proposera l'ouverture.

Le déroulement de l'EP doit débiter par une discussion sur le patient dans sa globalité, ses pathologies, ses traitements. Puis, il faudra s'intéresser aux représentations et les croyances du patient sur son HTA : l'annonce, l'évolution, la prise quotidienne des traitements et éventuellement leur tolérance et leur efficacité. Les savoirs et les connaissances du patient vont nous intéresser, il faudra l'interroger sur ce qu'il sait de sa maladie et de ses médicaments. Ensuite, il faudra se concentrer sur comment le patient vit sa maladie, le niveau d'acceptation, son ressenti, l'impact sur son mode de vie, son observance. Enfin, les projets de vie du patient doivent permettre d'orienter l'apprentissage et cerner la prise en charge à adopter. Au cours de cet entretien, il sera recommandé de prendre la PA au patient, et ainsi en profiter pour le sensibiliser sur l'automesure tensionnelle.

A la suite de cet EP, le pharmacien devra rédiger une synthèse comportant les points clefs identifiés au cours de cet échange, ainsi que les sujets méritant d'être approfondit avec un second entretien. Avec l'accord du patient, cette synthèse pourra être transmise à son médecin. (63)

2. Réalisation d'une étude à l'officine auprès des patients avec une hypertension artérielle résistante

L'éducation thérapeutique des patients souffrant de pathologies chroniques est au cœur des nouvelles missions du pharmacien, notamment depuis la loi HPST. Concernant l'HTA, les entretiens pharmaceutiques vont sûrement être possible prochainement. Dans les années à venir, ils pourraient être rémunérés, afin d'améliorer la prise en charge de cette pathologie source de nombreuses complications.

Il nous a donc paru intéressant d'effectuer une étude à l'officine, par la réalisation d'entretiens pharmaceutiques auprès des patients avec une HTA résistante aux traitements.

2.1. Objectifs

Dans cette étude, l'objectif principal est de connaître quel serait l'intérêt de l'entretien pharmaceutique chez les patients souffrant d'une HTA résistante. A travers ces entretiens, le but est d'identifier des facteurs de résistance à cette HTA, afin d'améliorer la prise en charge de la pathologie.

L'entretien a été structuré en plusieurs parties ayant chacune un objectif intermédiaire :

- Son traitement et sa pathologie : aider le patient à comprendre l'objectif de son traitement, afin de favoriser son adhésion à la thérapeutique.
- L'observance : détecter les problèmes d'inobservances et trouver une solution afin d'y remédier. Puis sensibiliser le patient à l'intérêt de l'automesure.
- Les règles hygiéno-diététiques : faciliter leur adhésion en montrant l'importance de la pratique de ces règles hygiéno-diététiques, notamment dans l'HTA.
- Les effets secondaires et l'automédication : sensibiliser les patients aux risques de l'automédication.

2.2. Matériels et méthodes

Afin de réaliser cette étude, nous avons rédigé un questionnaire succinct orienté sur les facteurs de résistance aux traitements antihypertenseurs. Ce questionnaire anonyme se compose en plusieurs parties. De façon à faciliter le temps de réponse, la grande majorité des questions ont été formulées avec des réponses à choix multiples. Ce sont des questions concises et intelligibles pour toute personne.

Cette étude a été réalisée en pharmacie d'officine au cours de mon stage de sixième année dans la pharmacie de l'Aurore à La Ciotat. Lorsque les patients venaient chercher leurs médicaments, ce questionnaire leur été proposé. Au vu du contexte sanitaire actuel, certains questionnaires ont été effectués par entretien téléphonique pour les patients ne se déplaçant plus à la pharmacie ces temps-ci. Les patients inclus dans cette étude ont au moins quatre molécules antihypertensives prescrites pour traiter leur HTA.

Ce questionnaire aborde plusieurs thèmes relatifs aux possibles facteurs de résistance à une HTA. Tout d'abord, il s'intéresse au profil du patient avec son âge, sexe, poids et taille, afin d'établir l'IMC du patient. Les traitements antihypertenseurs sont également demandés dans le but de savoir le type de classe thérapeutique prescrite ainsi que la présence d'association de molécules facilitant l'observance.

Ensuite, il se consacre à la pathologie en elle-même avec les antécédents d'HTA dans leur famille, ainsi que les examens effectués. Une autre question s'intéresse aux pathologies associées, afin de détecter les possibles causes, voire complications de leur HTA.

Puis, une partie du questionnaire est centrée sur l'observance du patient, en l'interrogeant sur la possibilité d'avoir déjà oublié de prendre les traitements antihypertenseurs, ainsi que les raisons de cet oubli.

Les questions concernant la fréquence de leur consultation chez le médecin généraliste et le cardiologue ont pour but d'estimer la régularité de leur suivi par des professionnels de santé.

La prise de TA à domicile est demandée en vue de connaître leur fréquence, d'estimer l'implication du patient dans la prise en charge de sa pathologie, de connaître le type d'appareil utilisé et ainsi savoir si sa TA est stabilisée ou non.

Les questions relatives aux mesures hygiéno-diététiques se sont focalisées sur la consommation en sel et en alcool, ainsi que la pratique d'une activité physique régulière.

La dernière partie du questionnaire aborde les effets secondaires, afin de comprendre d'éventuelles inobservances. Enfin, le questionnaire s'intéresse à l'automédication, pouvant interférer avec les traitements antihypertenseurs.

Questionnaire hypertension artérielle résistante

Sexe ? Femme

Homme

Les traitements antihypertenseurs :

Age :

Poids :

Taille :

La pathologie :

1/ Y a-t-il des antécédents d'hypertension artérielle dans votre famille ?

Oui Non Je ne sais pas

2/ A-t-on cherché une cause à votre hypertension ?

Oui Non Je ne sais pas

3/ Avez-vous des pathologies associées ? Non

Oui (précisez) :

Maladie cardiaque

Maladie cérébrale (AVC)

Maladie rénale

Autres :

Maladie ophtalmique

L'observance :

4/ Avez-vous déjà oublié de prendre votre traitement antihypertenseur ?

Non Oui (précisez la fréquence) :

une fois par an

plusieurs fois par mois

plusieurs fois par an

une fois par mois

5/ Si oui, quelles sont les raisons de cet oubli ?

Trop de médicaments à prendre

Oubli de renouveler l'ordonnance et vous n'avez plus de médicament dans la boîte

Oubli d'emporter vos médicaments lors d'un départ en week-end, en vacances

- Simple oubli
- Autre (précisez) :

6/ Vous allez chez votre médecin généraliste : tous les mois tous les 3 mois
 tous les 6 mois autre :

7/ Vous allez chez votre cardiologue : tous les mois tous les 3 mois
 tous les 6 mois autre :

8/ Prenez-vous votre tension artérielle à domicile?
 Oui (si oui tous les combien) : Non

Les mesures hygiéno-diététiques :

9/ Limitez-vous votre consommation en sel ? Oui Non

10/ Limitez-vous votre consommation en alcool ? Oui Non

11/ Pratiquez-vous une activité physique régulière ? Oui Non

Les effets secondaires / Automédication :

12/ Ressentez-vous des effets secondaires suite à la prise de vos médicaments ?

Non Oui (si oui lesquels) :

13/ Lorsque vous êtes malade, vous arrive-t-il de prendre des médicaments sans en parler à votre médecin ou à votre pharmacien ?

Non Oui (si oui lesquels) :

2.3. Résultats

Au total, 21 patients (11 hommes et 10 femmes) ont répondu à ce questionnaire entre mars et avril 2021. Chaque EP a duré environ quinze minutes. Afin d'améliorer la lisibilité, la majorité des résultats ont été représentés sous forme de graphique.

2.3.1. Profils des patients

Ratio Homme / Femme	52 % / 48 %
Age moyen	74 ans [51 ans – 88 ans]

Il y a 52 % d'hommes pour 48 % de femmes.

Parmi les personnes interrogées, la moyenne d'âge est de 74 ans. Les patients sont âgés de 51 à 88 ans.

Avec le poids et la taille des patients, leur indice de masse corporelle (IMC) peut être calculé :

$$\text{IMC} = \frac{\text{poids}}{\text{taille}^2} \quad \text{Exprimés en kg/m}^2$$

L'IMC correspond au poids divisé par le carré de la taille. Le poids doit être en kilogramme (kg) et la taille en mètre (m).

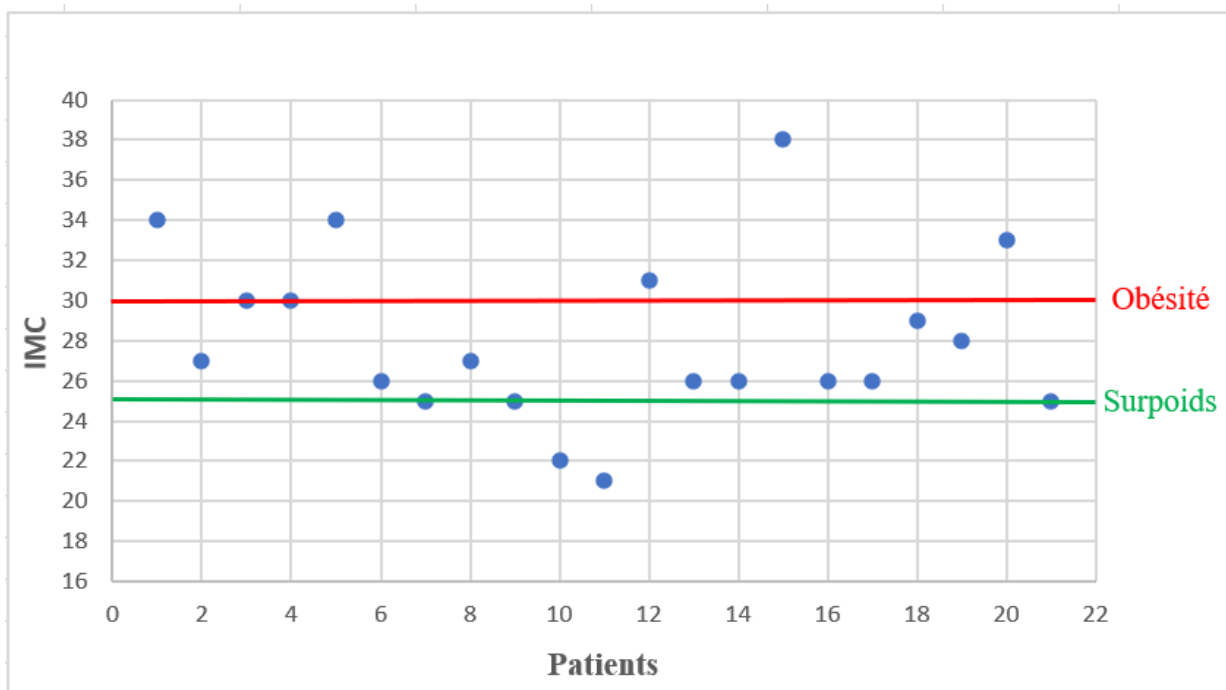


Figure 20 : Indice de masse corporelle

Après calcul de leurs IMC, nous constatons que seulement deux patients ont un IMC normal (inférieur à 25 kg/m²). Tandis que douze patients sont en surpoids (IMC \geq 25 kg/m²) et sept patients sont obèses (IMC \geq 30 kg/m²).

2.3.2. Le traitement

Dans leurs traitements antihypertenseurs, un inhibiteur calcique et un bêtabloquant sont présents chez 86% des patients. Un diurétique thiazidique est prescrit chez 81% des patients. Les inhibiteurs du SRAA sont moins présents : 67% des patients ont un sartan et 33% ont un IEC. Il y a 57% des sujets traités par un alpha bloquant.

Dans cette étude, les diurétiques de l'anse (14% des patients) et les antihypertenseurs centraux (5% des patients) sont les classes pharmacologiques les moins prescrites pour traiter l'HTA.

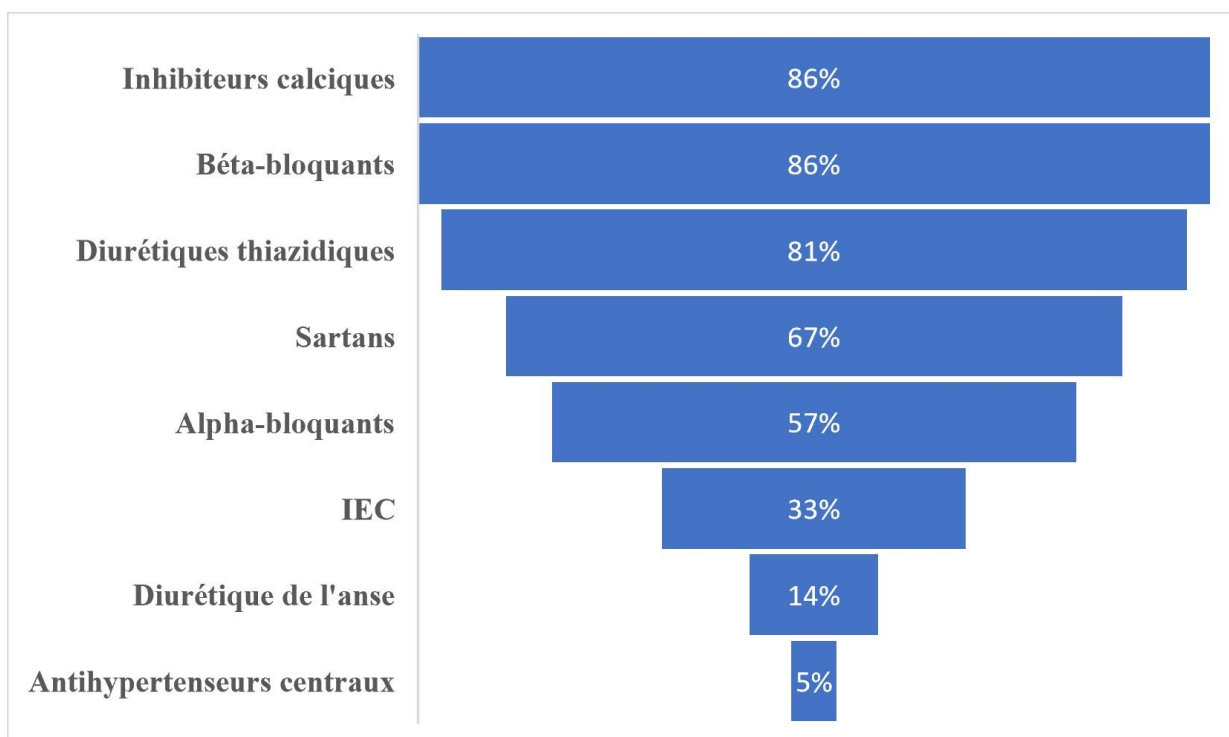


Figure 21 : Classes pharmacologiques prescrites

Nous nous sommes intéressés au nombre de molécules antihypertensives prescrites par patient. Chez 71% des patients, leur HTA est traitée par quatre molécules antihypertensives et 29% par cinq molécules.

A propos du nombre d'associations fixes de molécules, 19% des patients n'ont aucune association, 62% ont au moins une association et seulement 19% ont deux associations.

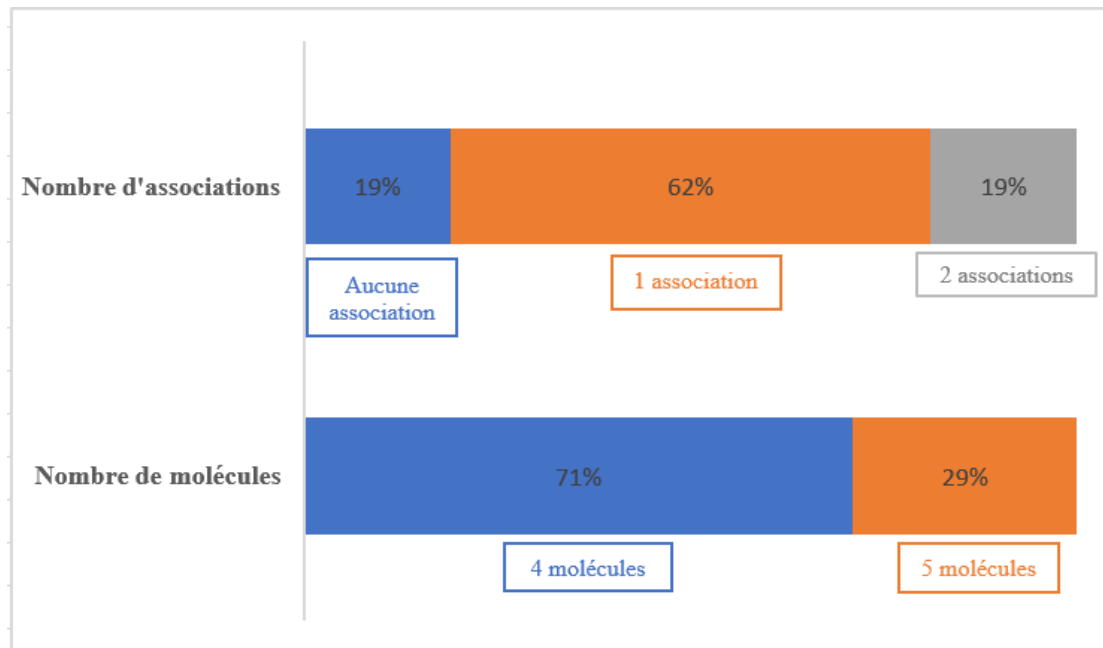


Figure 22 : Nombre de molécules et d'association fixes de molécules

2.3.3. La pathologie

Question 1 : Y-a-t-il des antécédents d'hypertension artérielle dans votre famille ?

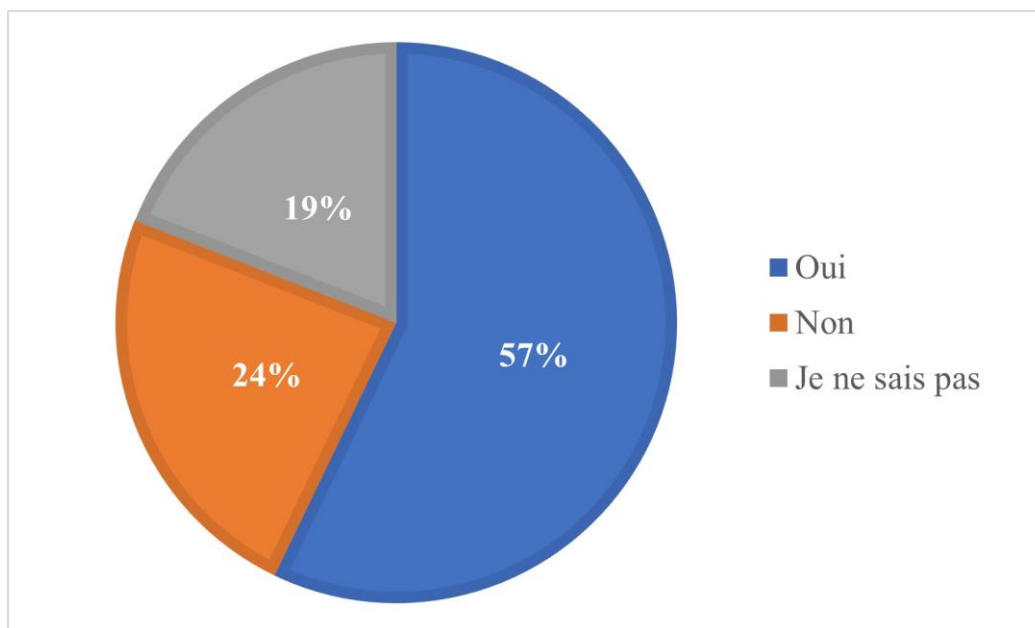


Figure 23 : Antécédents familiaux

Dans la majorité des cas (57%), il existe un contexte familial à l'HTA.

Question 2 : A-t-on cherché une cause à votre hypertension ?

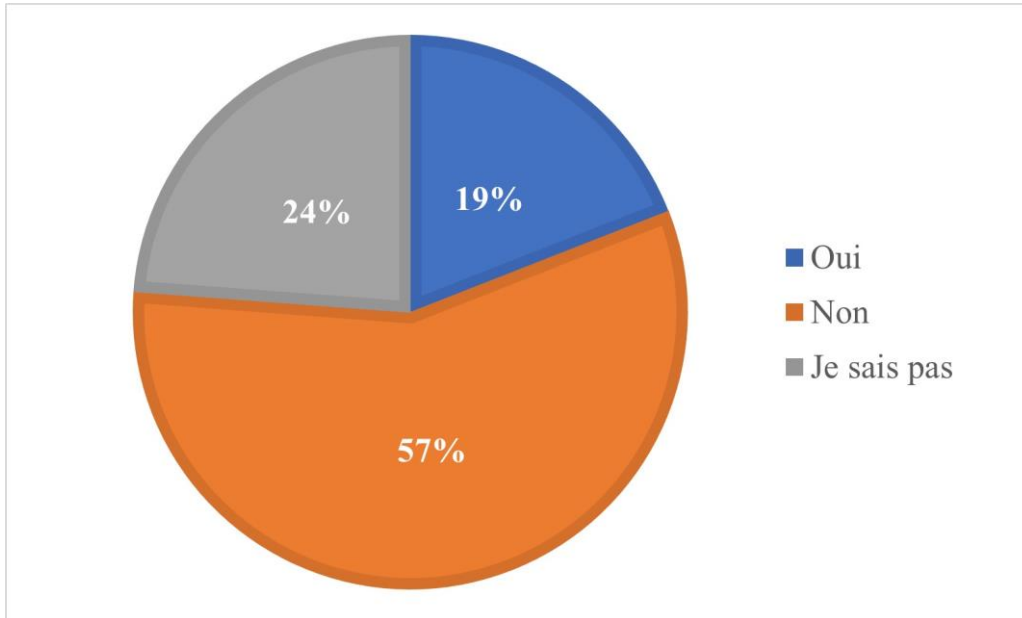


Figure 24 : Recherche étiologique

Seulement 19% des patients ont bénéficié d'une investigation pour essayer d'identifier une possible cause secondaire d'HTA pseudo-résistante.

Question 3 : Avez-vous des pathologies associées ?

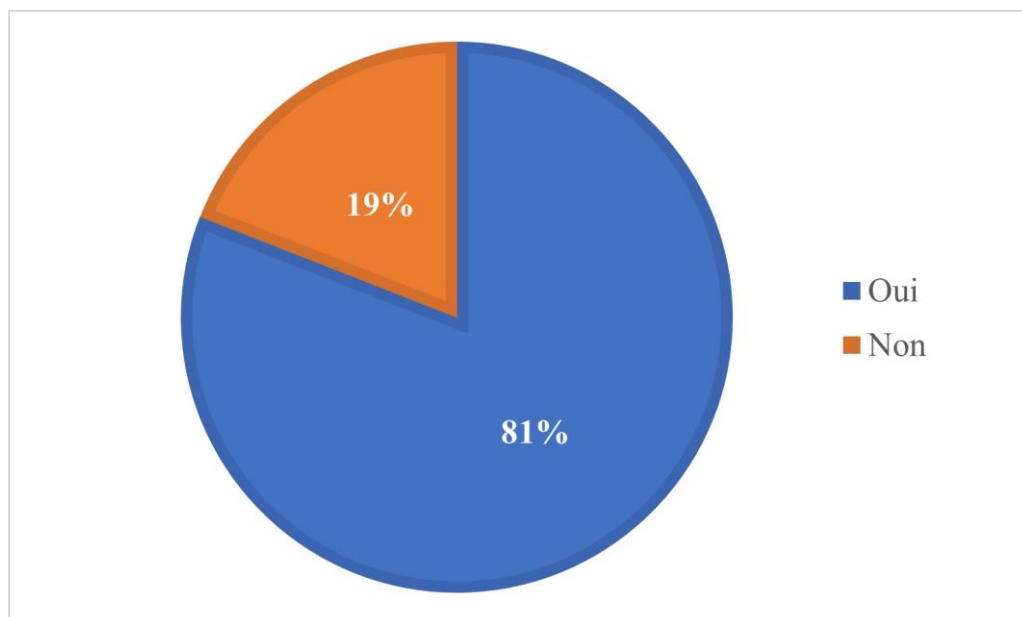


Figure 25 : Pathologies associées

Plus de 80% des patients de cette étude ont au moins une pathologie associée à leur HTA. Le diabète apparaît comme la pathologie associée la plus fréquente (33%).

Nous retrouvons ensuite 24% des patients qui présentent une maladie thyroïdienne (hypothyroïdie, hyperthyroïdie). Près de 20% ont une maladie rénale (insuffisance rénale, greffe rénale). Quatorze pourcents souffrent d'une maladie cardiaque (insuffisance cardiaque). Chez 10% des patients, une apnée du sommeil, une maladie cérébrale (AVC, maladie de Parkinson, Alzheimer) et/ou une pathologie ophtalmique (glaucome, DMLA) sont présentes.

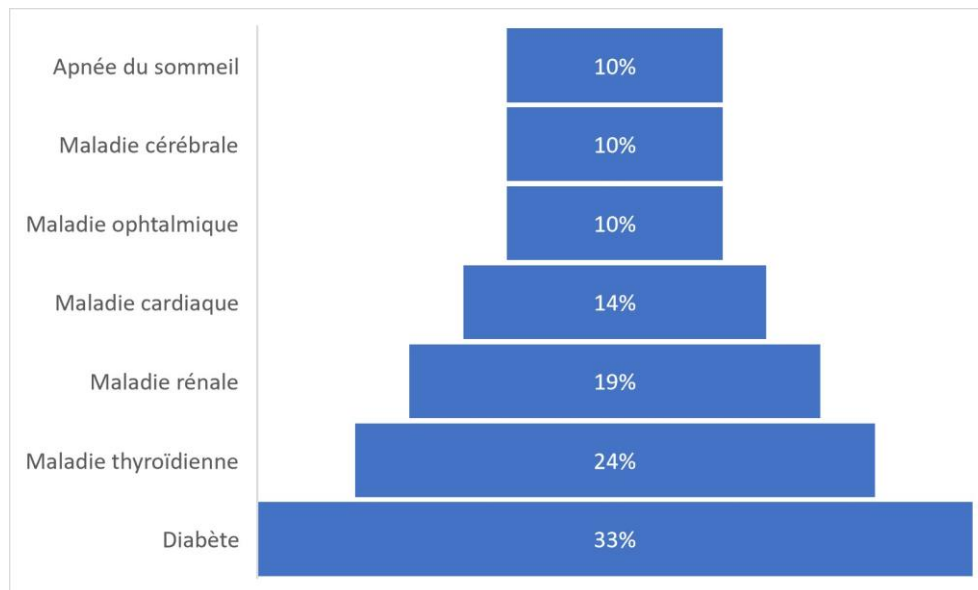


Figure 26 : Proportion des pathologies associées

2.3.4. Observance

Question 4 : Avez-vous déjà oublié de prendre votre traitement antihypertenseur ?

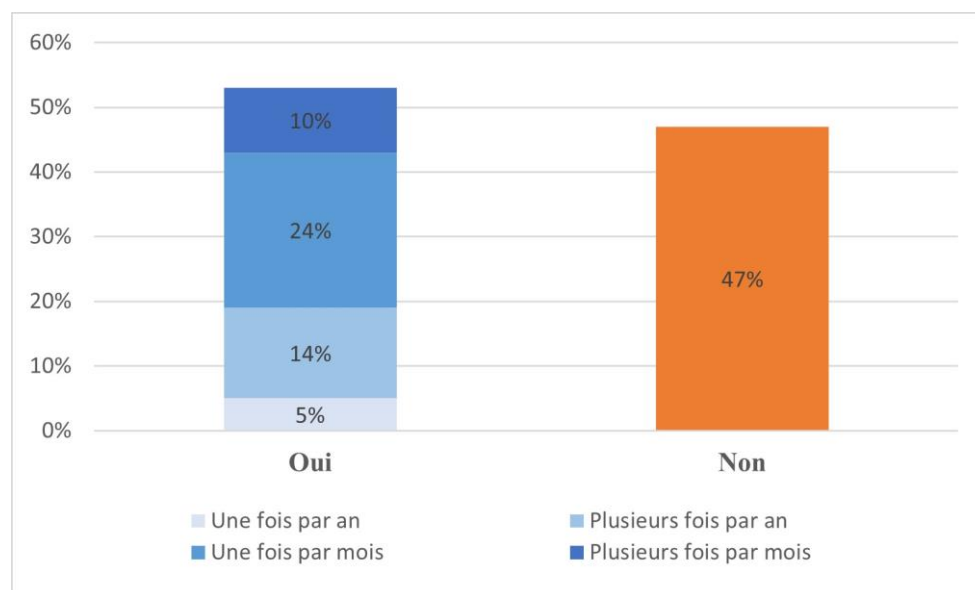


Figure 27 : Observance du traitement

Plus de la moitié de nos patients hypertendus ont déjà oublié de prendre leur traitement antihypertenseur. Parmi eux, la fréquence de leur oubli est :

- Dans 10% des cas, un oubli de plusieurs fois par mois
- Dans 24%, un oubli d'une fois par mois
- Près de 15% l'oublient plusieurs fois par an
- 5% des patients oublient de le prendre une fois par an

Question 5 : Si oui, quelles sont les raisons de cet oubli ?

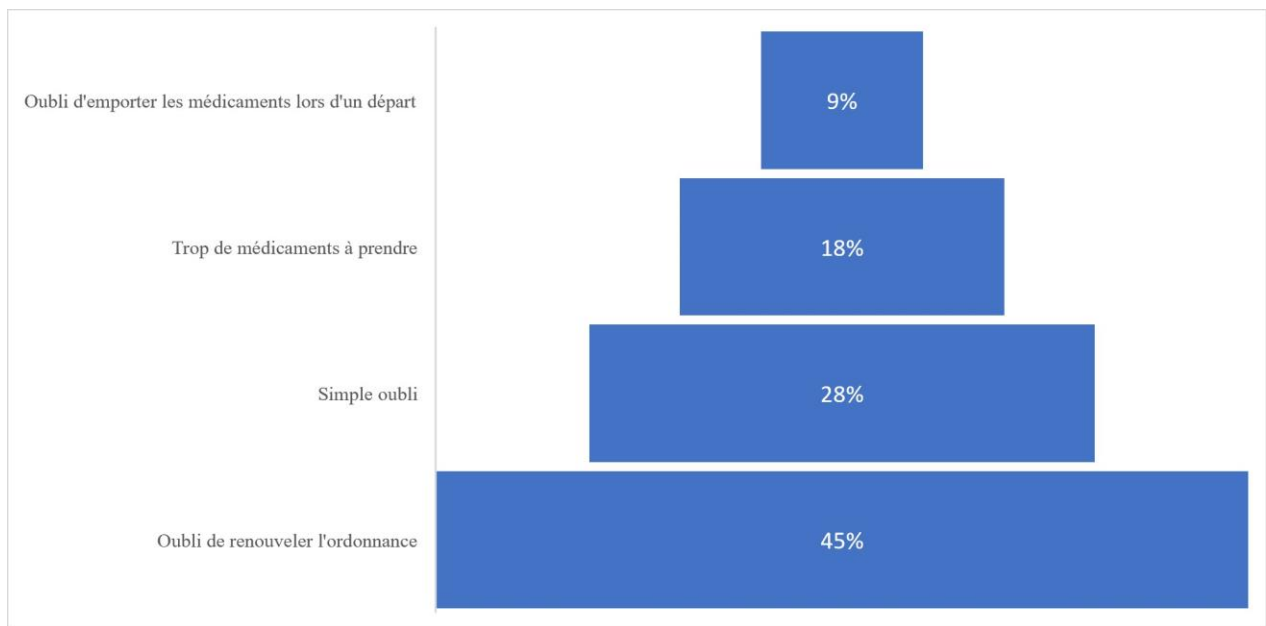


Figure 28 : Les raisons des oublis de prise

L'oubli de renouveler l'ordonnance à la pharmacie reste la raison la plus fréquente (45%). Dix-huit pourcents justifient leur oubli par le fait d'avoir trop de médicaments à prendre. Lors d'un départ en vacances, 9% ont oublié de prendre leur traitement. Dans 28% des cas, il s'agit simplement d'un oubli.

Question 6 : Vous allez chez votre médecin généraliste :

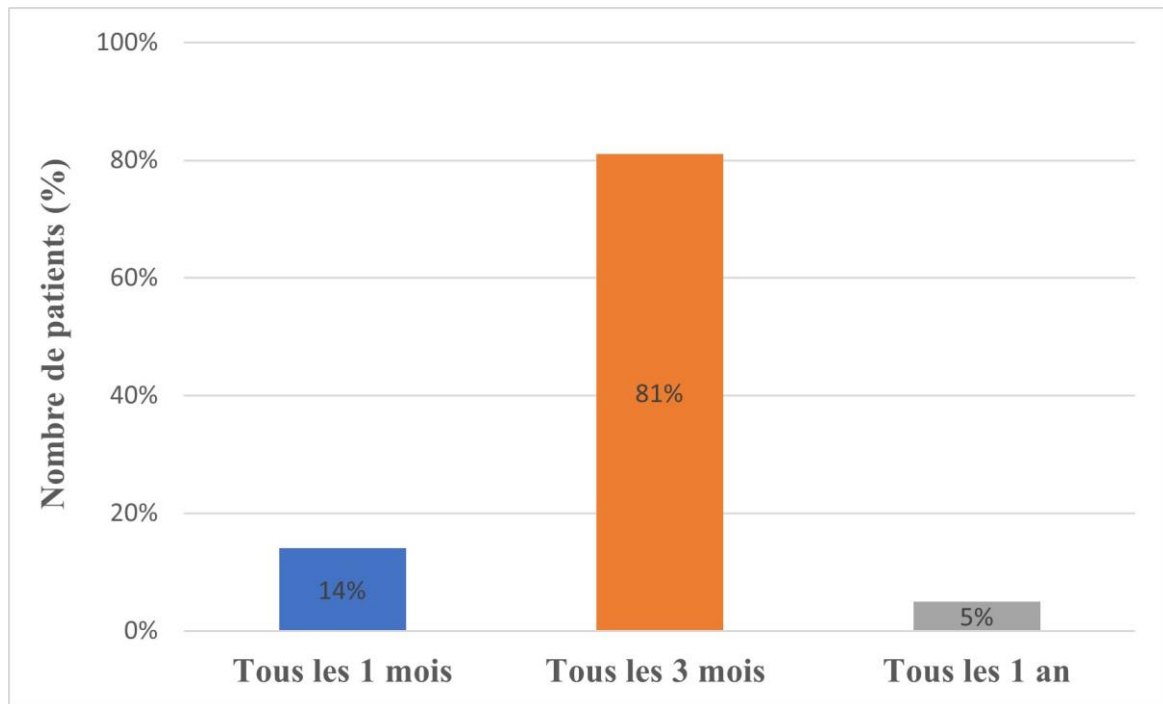


Figure 29 : Fréquence de consultation chez le médecin généraliste

La plupart des patients vont chez leur médecin traitant tous les trois mois.

Question 7 : Vous allez chez votre cardiologue :

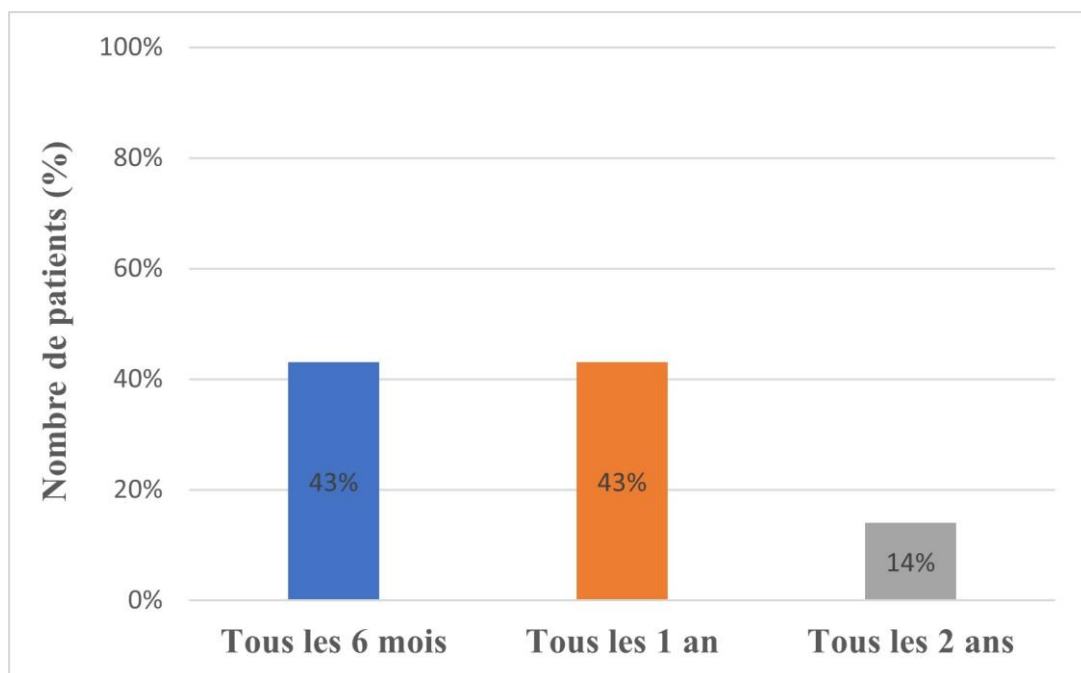


Figure 30 : Fréquence de consultation chez le cardiologue

Les patients vont régulièrement chez leur cardiologue soit tous les six mois (43%) soit tous les ans (43%). Seulement 14% des patients y vont moins régulièrement (tous les deux ans).

Question 8 : Prenez-vous votre tension artérielle à domicile ?

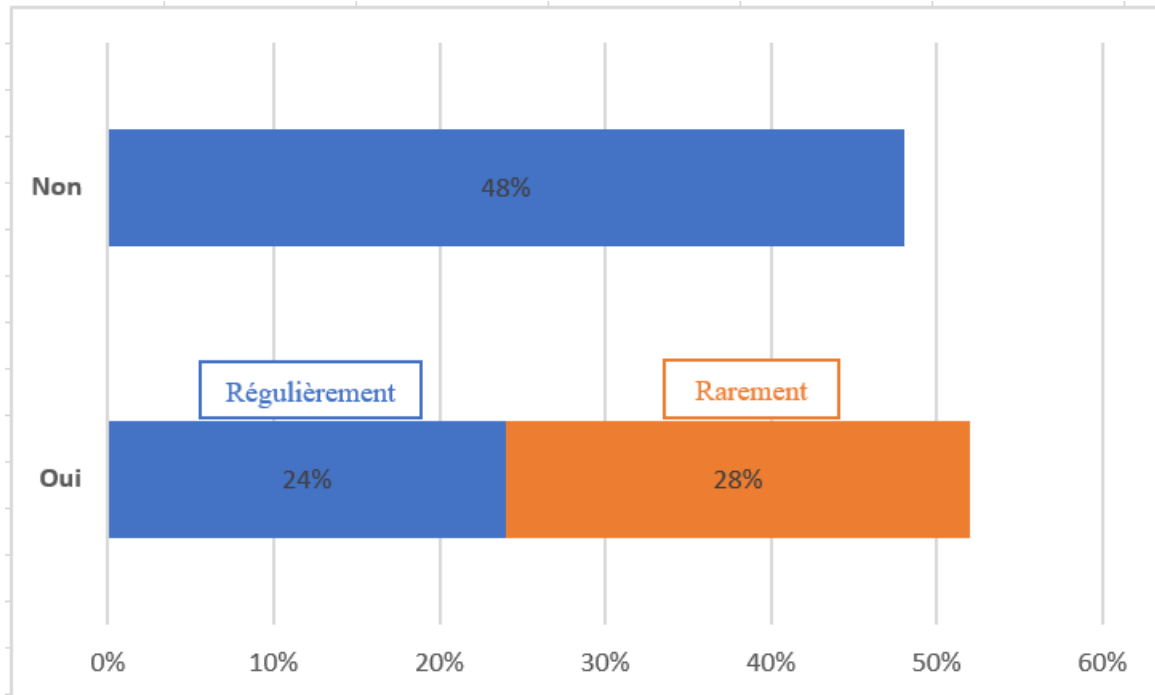


Figure 31 : Mesure de la tension artérielle à domicile

Presque la moitié des hypertendus (48%) ne prennent pas leur tension artérielle chez eux. Leur TA est seulement prise lors de leur consultation chez un médecin.

En revanche, 52% des patients prennent leur tension artérielle à la maison. Mais il est important de différencier la fréquence de prise. En effet, il y a seulement 24% qui prennent leur TA régulièrement tandis que 28% affirment la prendre rarement (lors de l'EP, les patients précisait qu'ils la prennent seulement lorsqu'ils ressentent des symptômes d'HTA).

2.3.5. Mesures hygiéno-diététiques

Question 9 : Limitez-vous votre consommation en sel ?

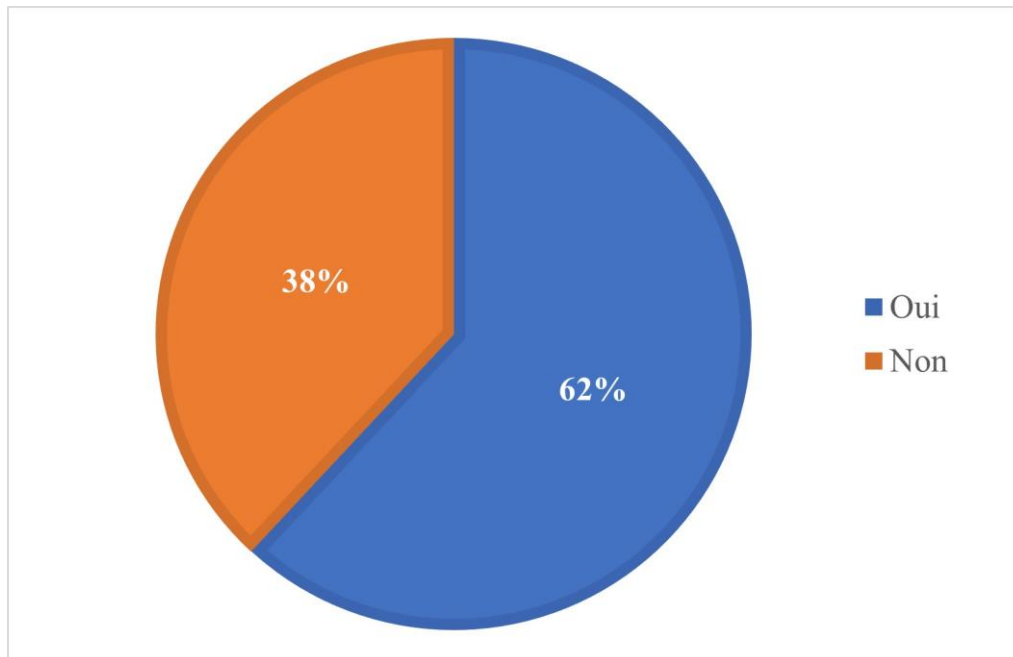


Figure 32 : Limitation de la consommation en sel

Il y a 62% des patients qui limitent leur consommation en sel. Mais il est important de préciser que pour la majorité des personnes qui ont répondu « oui », c'est seulement qu'ils n'utilisaient pas la salière, c'est-à-dire qu'ils ne rajoutaient pas de sel à leurs plats.

Question 10 : Limitez-vous votre consommation en alcool ?

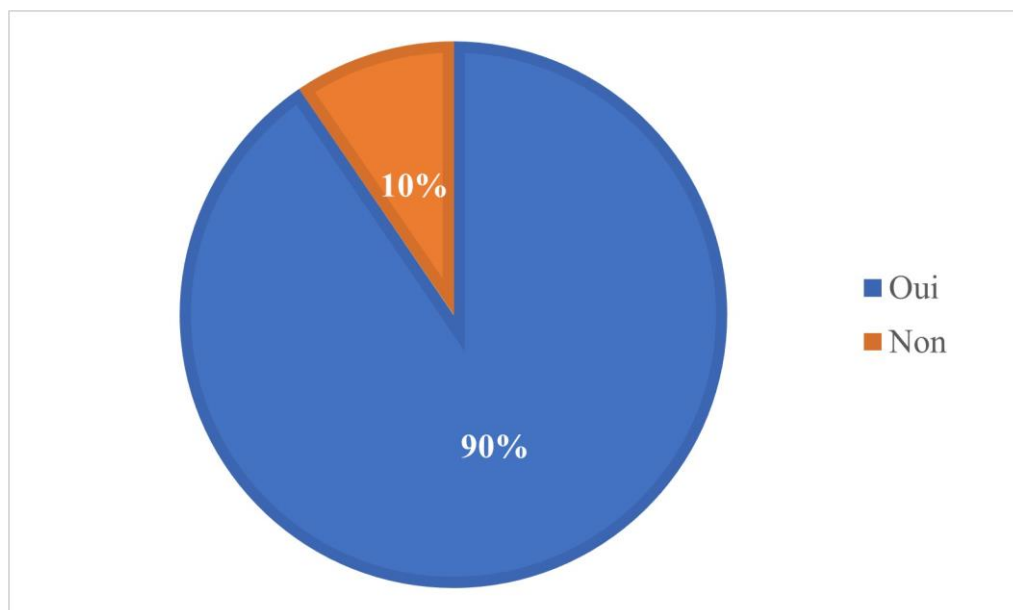


Figure 33 : Limitation de la consommation en alcool

Pour 90% des patients, ils limitent leur consommation en alcool. Lors des entretiens, les patients précisait ne boire de l'alcool que « pour les occasions ».

Question 11 : Pratiquez-vous une activité physique régulière ?

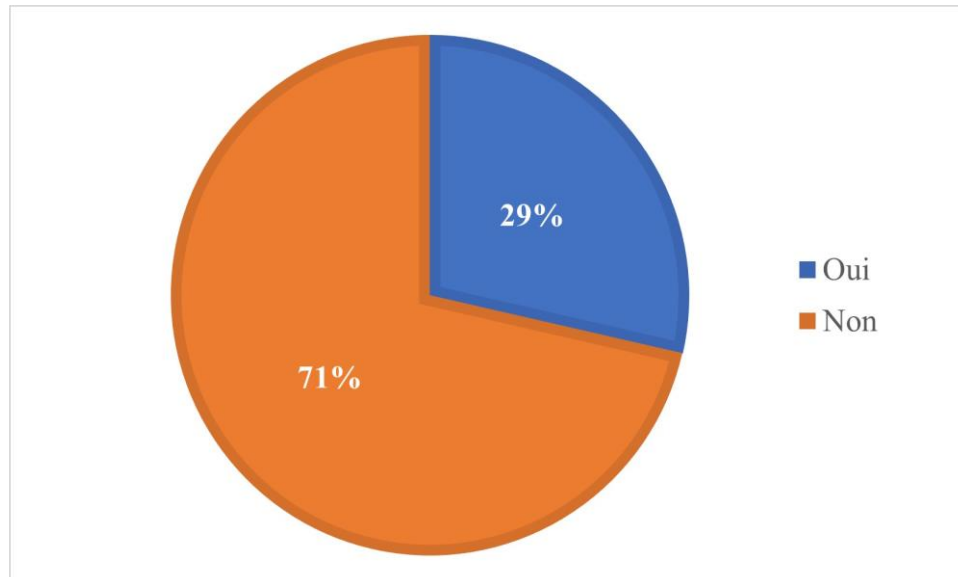


Figure 34 : Activité physique régulière

Plus de 70% des patients ne pratiquent pas d'activité physique régulière.

2.3.6. Gestion des effets indésirables et automédication

Question 12 : Ressentez-vous des effets secondaires suite à la prise de vos médicaments ?

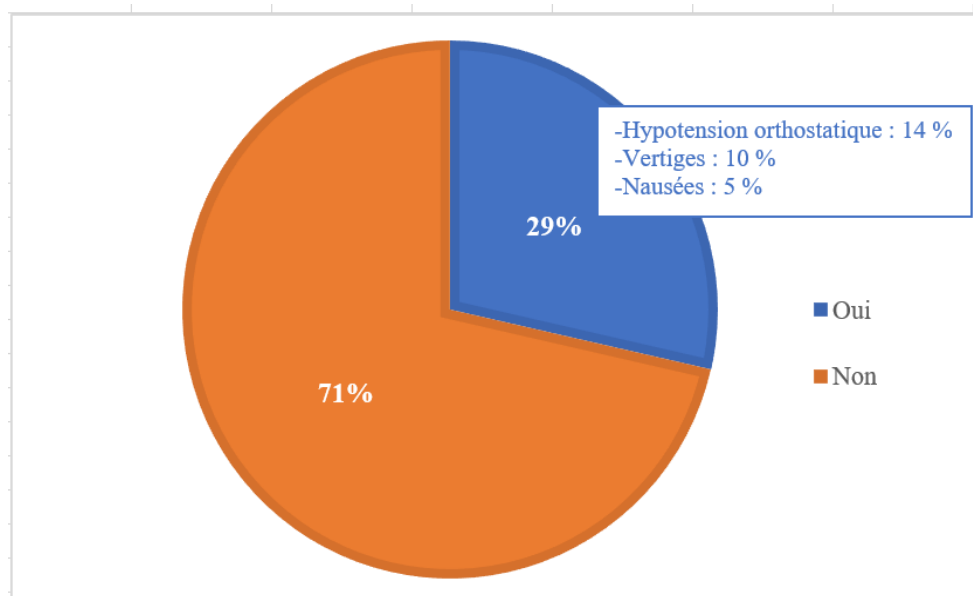


Figure 35 : Effets secondaires

Dans la majorité des cas, les médicaments antihypertenseurs sont bien tolérés. Seulement 29% des patients ressentent des effets secondaires, tels qu'une hypotension orthostatique, des vertiges ou des nausées.

Question 13 : Lorsque vous êtes malade, vous arrive-t-il de prendre des médicaments sans en parler à votre médecin ou à votre pharmacien ?

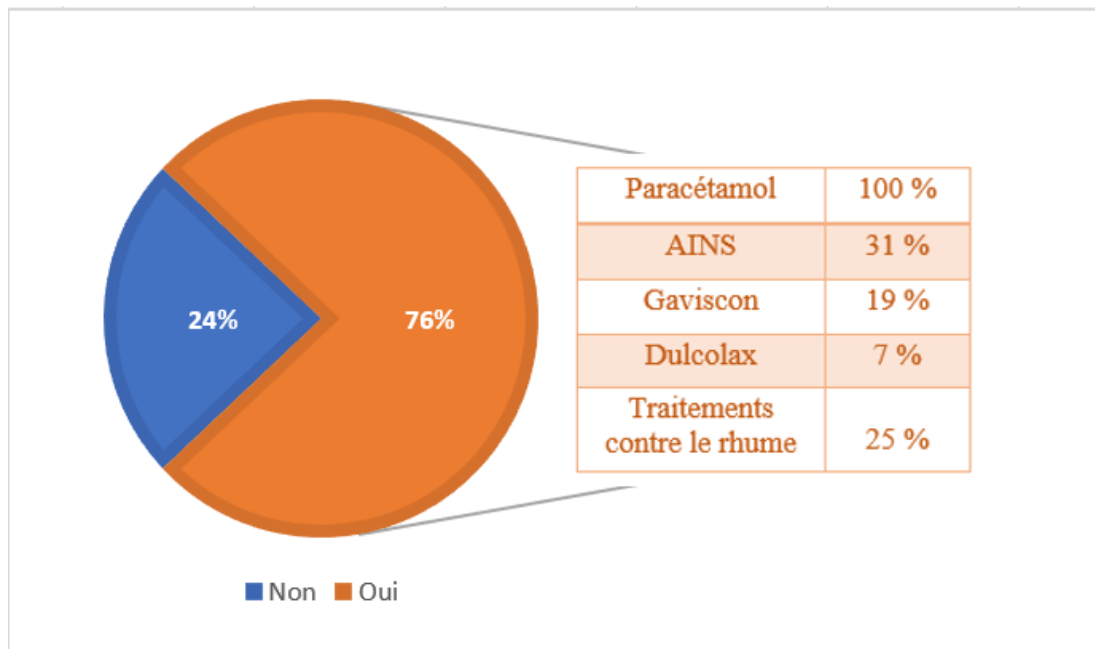


Figure 36 : Automédication

Trois quarts des patients déclarent utiliser l'automédication dans certaines situations. Les médicaments évoqués sont :

- Le Paracétamol est la molécule utilisée par la totalité des patients en automédication.
- Les AINS sont pris chez 31% des personnes pratiquant l'automédication.
- Les traitements contre le rhume sont utilisés chez un quart des patients.
- Gaviscon® et Dulcolax® ont été cités plus rarement.

2.4. Discussion

Ce questionnaire a été un fil conducteur à l'entretien pharmaceutique. Cet échange avec le patient s'est élargi à toute l'histoire de la maladie hypertensive du patient. Il ne s'agissait pas seulement de répondre par oui ou par non à des questions, mais plutôt d'établir un échange entre un patient et un pharmacien, afin de détecter des points à améliorer.

Une population caractéristique :

Dans cette étude, l'âge moyen est de 74 ans. Il s'agit donc d'une population plutôt âgée. De plus, la population masculine semble légèrement plus concernée par une HTA, même si la différence reste infime.

Ces résultats vont dans le même sens que les études ENNS, Mona Lisa et Esteban. En effet, l'âge et le sexe influent sur la prévalence de l'HTA. Les hommes seraient plus nombreux que les femmes à avoir une HTA. Mais après 65 ans, cette différence s'atténue fortement, jusqu'à devenir quasiment inexistante. La prévalence de l'HTA augmente également avec l'âge, étant donné que les artères perdent en souplesse et en élasticité au cours du vieillissement.

Une prise en charge initiale insuffisante :

La majorité des patients ont une HTA depuis de nombreuses années. Dans certains cas, elle serait apparue soudainement, à la suite d'un événement (mort d'un proche, marathon). Pour certains, la découverte de cette HTA s'est faite de manière fortuite, lors d'une visite de contrôle chez leur médecin généraliste.

Une similitude chez ces patients est remarquée, sur le fait de leur irrégularité de stabilité de tension artérielle. Au fur et à mesure des années, les molécules ont donc été rajoutées, sans forcément chercher de cause à cette HTA, hormis chez 19% des patients. Ces derniers ont été hospitalisés pendant une semaine, en vue de réaliser des examens approfondis. Chez deux patients, une insuffisance rénale a été retrouvée, ce qui en fait à la fois une cause et une conséquence d'HTA.

A propos des antécédents familiaux, plus de la moitié des personnes a au moins une parenté atteinte d'HTA. Autant pour la présence d'antécédents familiaux que pour une possible recherche de la cause d'HTA, environ 20% des patients n'ont pas su répondre à ces deux questions. Ceci témoigne d'une lacune dans l'histoire de leur hypertension et donc d'une moins bonne implication dans la prise en charge de leur pathologie.

La plupart des patients inclus dans cette étude ont des pathologies associées, ce qui peut s'expliquer par leur âge mais aussi par les conséquences d'une HTA non contrôlée :

-Parmi les patients, la pathologie associée la plus fréquente est le diabète, retrouvé chez 33 % des patients. Les personnes hypertendues ont un risque plus important de développer un diabète, et inversement, les personnes diabétiques ont également un risque accru d'HTA. (64)

-Une maladie rénale est présente chez quatre patients. Il y a trois insuffisants rénaux et un patient greffé. Le rein joue un rôle primordial dans le maintien de la PA. Cet organe peut être atteint lors d'une HTA, mais il peut aussi être une cause d'HTA.

-Quinze pourcents des patients présentent une maladie cardiaque associée, tel qu'un angor ou une insuffisance cardiaque. L'HTA favorise l'athérosclérose coronaire, ce qui diminue le calibre des artères coronaires, entraînant une réduction de l'apport en oxygène. A terme, le cœur doit fournir un travail plus important, afin de lutter contre cette diminution en oxygène, donnant ainsi lieu à une insuffisance cardiaque diastolique.

- Une apnée du sommeil a été détectée chez 10 % de la population étudiée. Cet élément est important, car il peut être la cause d'une HTA secondaire. Pour rappel, un SAHOS est l'étiologie principale d'une HTA secondaire. Les patients de l'étude sont équipés d'un appareil de nuit, afin de traiter cette apnée du sommeil. En revanche, ce dispositif ressenti comme trop contraignant, n'est pas utilisé quotidiennement par les patients. De plus, ces mêmes patients ont un IMC supérieur à 25 kg/m² (surpoids), ce qui est également un facteur de risque à développer un SAHOS.

- Une maladie ophtalmique a été associée auprès de 10% des patients de l'étude. Le plus souvent il s'agit d'un glaucome (neuropathie optique), dont l'hypertonie oculaire en est le principal facteur de risque. De nos jours, une relation possible entre l'HTA et le glaucome reste très controversée.

- Une maladie cérébrale est présente chez 10% des sujets. Un patient de cette étude a reconnu ne pas avoir voulu se faire traiter, lorsqu'on lui a diagnostiqué une HTA, jusqu'au jour où il a été atteint d'un AVC. Cela montre l'importance de traiter cette pathologie silencieuse, qui peut être désastreuse lorsqu'elle n'est pas prise en charge.

L'observance, un point incontournable dans la prise en charge de l'HTA :

L'inobservance thérapeutique est un problème fréquent dans cette pathologie, du fait de son caractère silencieux. Plus de la moitié de nos patients hypertendus ont déjà oublié de prendre leur traitement antihypertenseur. La fréquence d'oubli varie entre plusieurs fois par mois à seulement une fois par an. Il est important de chercher à comprendre les raisons de cet

oubli, afin de trouver des solutions. Pour le pharmacien d'officine, il est difficile de quantifier l'observance, mais il peut toutefois le faire par la vérification du renouvellement d'ordonnances. De façon plus concrète, un patient qui à plusieurs reprises ne souhaite pas se faire délivrer un médicament, laisse sous-entendre qu'il ne prend pas son traitement quotidiennement.

L'oubli de renouveler l'ordonnance à la pharmacie concerne presque la moitié des oublis. Une des solutions serait de favoriser la délivrance de boîtes trimestrielles, afin d'éviter la fréquence de renouvellement chaque mois.

Le simple oubli est la deuxième raison d'inobservance (28%). Dans ce cas, le pharmacien pourra proposer aux patients d'utiliser une alarme ou bien de mettre ses médicaments à un endroit où il est sûr de passer quotidiennement.

Le fait d'avoir trop de médicaments à prendre entraîne un manque d'observance chez 18% de nos patients. Face à trop de médicaments, les patients ont témoigné de faire le choix de n'en prendre que certains. Une solution pourrait être d'utiliser un pilulier, afin de faciliter la prise quotidienne. Une autre solution serait de diminuer le nombre de médicaments à prendre chaque jour, en augmentant le nombre d'associations de molécules. Au sein de cette étude, 19% des patients n'ont aucune association, et doivent donc prendre minimum quatre comprimés par jour pour traiter leur HTA. Il y a 62 % des personnes n'ayant qu'une seule association, ce qui revient à en prendre trois, voire quatre comprimés (pour les personnes traitées par cinq molécules antihypertensives) par jour pour leur HTA. Pour une maladie insidieuse, ce manque d'associations est source d'inobservance.

En ce qui concerne le suivi thérapeutique, il est globalement satisfaisant. Plus de 80% de nos patients consultent leur médecin généraliste tous les trois mois. De même, ils vont régulièrement chez le cardiologue : soit tous les six mois, soit tous les ans. Ces résultats sont paradoxaux avec l'inobservance thérapeutique.

A propos de l'automesure, elle n'est malheureusement jamais utilisée dans la moitié des cas. Les patients ont décrit une certaine anxiété vis-à-vis des mesures, d'où l'importance de la gestion du stress pour ces patients. L'autre raison est le manque d'implication dans leur pathologie.

Finalement, seulement 24% des personnes pratiquent régulièrement l'automesure. Pour les autres, elle n'est réalisée que lorsque les patients ressentent des symptômes d'HTA. Pourtant, l'automesure permet de vérifier le bon contrôle de leurs chiffres tensionnels et donc d'évaluer l'efficacité de leur prise en charge.

Généralement, les médicaments antihypertenseurs sont bien tolérés et entraînent rarement des effets secondaires. Les seuls retentissements rapportés pour un quart des patients sont une hypotension orthostatique, des vertiges et de la fatigue. Ces effets secondaires pourraient être source d'inobservance thérapeutique, il faut donc être vigilant.

Gestion du stress :

A travers ces entretiens, nous avons constaté que plusieurs patients étaient stressés par leur maladie. Le stress est une réaction de l'organisme à la suite d'une agression de l'environnement. Chacun y est plus ou moins exposé et surtout, chacun réagit différemment. Il représente un processus complexe, qui implique différents systèmes en interaction. En réponse au stress, l'organisme va entraîner l'activation du système nerveux sympathique et la libération d'hormones. En provoquant la libération d'adrénaline, de noradrénaline et de cortisol, le stress va conduire à une élévation de la PA et une accélération de la FC.

Il n'est pas toujours possible d'éliminer la source de stress, mais il est possible d'apprendre au patient à gérer son stress. L'activité physique régulière est un bon moyen pour aider à évacuer son stress. La marche, le vélo et la course à pied sont d'excellents anti-stress. Pour que ces bénéfices puissent avoir un retentissement sur la PA, l'activité physique doit être pratiquée au minimum trente minutes trois fois par semaine. De plus, l'activité physique est bénéfique pour la PA, puisqu'elle induit une vasodilatation qui perdure dans le temps après l'effort.

Les mesures hygiéno-diététiques sont trop souvent délaissées :

Dans la prise en charge de l'HTA, les MHD sont indispensables, mais dans la plupart des cas, elles ne sont non respectées. En effet, seulement deux patients dans cette étude ont un IMC normal. Hors, douze patients sont en surpoids et sept patients sont obèses.

La consommation d'alcool et de sel sont des facteurs aggravant une HTA. Il est donc important de limiter leur consommation. Concernant la limitation de la consommation en sel, pour la majorité des personnes qui ont répondu « oui », c'est qu'ils n'utilisaient pas la salière, c'est-à-dire qu'ils ne rajoutaient pas de sel à leurs plats. En revanche, ils ne faisaient pas attention à leur consommation en sel contenu dans les aliments, tels que le fromage et le pain. De plus, il n'avait pas une alimentation équilibrée.

La limitation de la consommation en alcool est aussi importante, puisque l'alcool a un effet hypertenseur et réduit l'efficacité des traitements par son action d'inhibiteur enzymatique. Dans cette étude, les patients témoignaient faire attention à ne boire que lors

d'évènements particuliers. Seulement deux patients (10%) ont déclaré boire quotidiennement, environ un verre de vin le midi et le soir.

A propos de la pratique d'une activité physique régulière, quasiment les trois quarts n'en font aucune. Tout ceci pourrait en partie expliquer leur surcharge pondérale.

Pourtant, si les MHD étaient respectées, elles permettraient une diminution de la PA.

Il faut être vigilant avec l'automédication :

A propos de l'automédication, la majorité des patients banalisent le fait de prendre du Paracétamol. Mais il est important de respecter la posologie de quatre grammes maximum par jour, avec des prises espacées de six heures. Néanmoins, il est recommandé chez les personnes âgées de ne pas dépasser les trois grammes par jour. De plus, une partie des patients inclus dans cette étude avouent avoir tendance à préférer les formes galéniques effervescentes, notamment avec le Doliprane® et l'Effergal®. Hors, les formes effervescentes peuvent contenir jusqu'à 0,5 grammes de sodium selon les spécialités. En raison de la présence de sodium en quantité importante, cette forme galénique n'est pas recommandée chez les patients hypertendus. (32)

Puis, il a fallu approfondir pour se rendre compte que les patients peuvent prendre d'autres médicaments sans ordonnance, tels que :

-Le Gaviscon® et le Smecta® sont souvent utilisés. Ils tapissent l'estomac et peuvent donc empêcher l'absorption des autres médicaments. C'est pourquoi, il est important de préciser aux patients d'espacer cette prise d'au moins deux heures avec les autres médicaments.

-Les AINS sont également souvent utilisés pour lutter contre les douleurs chroniques augmentant avec l'âge. Lorsque le Paracétamol ne les soulage pas, les patients ont tendance à prendre de l'Ibuprofène disponible sans ordonnance. Les AINS sous forme de gel sont très souvent prescrits et utilisés de façon récurrente chez ces patients (Flector®, Voltarène®).

Pour rappel, les AINS représenteraient la cause d'HTA iatrogène la plus fréquente, avec une élévation de la PA et également une diminution de l'action des médicaments antihypertenseurs notamment les bêtabloquants, les diurétiques, les IEC et les sartans.

-Les médicaments pour traiter le rhume sont également utilisés. Ils sont disponibles sans ordonnance. Chez les hypertendus, il faut particulièrement être vigilant avec les sympathomimétiques.

Chacun de ces médicaments peut donc interférer avec les antihypertenseurs et ainsi en diminuer leurs actions. De ce fait, ils peuvent être un facteur de résistance à cette HTA ou du moins y participer. Il faudra donc éviter le plus possible leur utilisation chez les hypertendus.

Lors d'un entretien pharmaceutique, le pharmacien a donc un rôle à jouer, en récoltant les informations sur les médicaments pris sans ordonnance. Cette prise peut être considérée comme anodine pour le patient, mais le pharmacien est là pour détecter une possible interférence avec son traitement.

Cette étude montre donc l'intérêt des entretiens pharmaceutiques dans l'HTA mal contrôlée. Il serait intéressant de poursuivre cette étude à plus grande échelle. En effet, la faible population étudiée constitue la principale limite. De plus, il aurait été intéressant de plus approfondir les traitements utilisés pour le rhume en automédication par certains patients. Un biais de déclaration est sûrement présent. Effectivement, les patients peuvent adapter leurs réponses, afin de paraître plus observants au regard des professionnels de santé.

Ces entretiens pharmaceutiques permettent d'améliorer la prise en charge du patient hypertendu et de le placer comme le premier acteur de son traitement. Dans les prochaines années, il serait donc judicieux d'étendre ces entretiens pharmaceutiques pour les patients présentant une HTA mal contrôlée.

CONCLUSION

L'objectif principal de cette thèse était de connaître l'intérêt de l'entretien pharmaceutique chez les patients souffrant d'une HTA résistante. Le pharmacien d'officine est un métier en pleine évolution. Désormais, il peut réaliser des entretiens pharmaceutiques rémunérés chez des patients souffrant de pathologies chroniques, telles que l'asthme, le cancer, les personnes sous AVK et sous AOD. Ces entretiens pourraient être amenés à s'ouvrir à d'autres pathologies.

Cette étude a montré que la prise en charge de l'HTA mal contrôlée n'est pas optimale. Tout d'abord, les règles hygiéno-diététiques ne sont pas respectées. La consommation en sel reste trop élevée pour un hypertendu. Il y a 90% des patients qui sont en surpoids, voire en obésité. Une inactivité physique est omniprésente (71%).

Par ailleurs, l'inobservance thérapeutique persiste malgré la prise de ces médicaments depuis de nombreuses années. L'automesure tensionnelle a du mal à être pratiquée chez plus de la moitié des patients.


Pour finir, l'automédication est trop souvent banalisée, notamment avec la prise de paracétamol sous forme effervescente. Cette forme galénique n'est pas recommandée chez les hypertendus, en raison de la présence de sodium en quantité importante.

Le pharmacien d'officine a donc son rôle à jouer pour améliorer cette prise en charge, grâce à la mise en place d'entretiens pharmaceutiques personnalisés pour chaque hypertendu, et plus particulièrement les patients dont l'HTA est mal contrôlée. Cet échange avec le patient permettrait de détecter une éventuelle pseudo-résistance.

Les résultats de cette étude réalisée en pharmacie d'officine confirment qu'il y a un réel intérêt à étendre les entretiens pharmaceutiques aux patients hypertendus. En attendant l'autorisation conventionnelle de réaliser ces entretiens, le pharmacien d'officine a déjà bel et bien sa place dans la prise en charge du patient hypertendu par les conseils qu'il peut délivrer au comptoir.

ANNEXES


Annexe 1 :



FONDATION DE RECHERCHE SUR L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

RELEVÉ D'AUTOMESURE

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

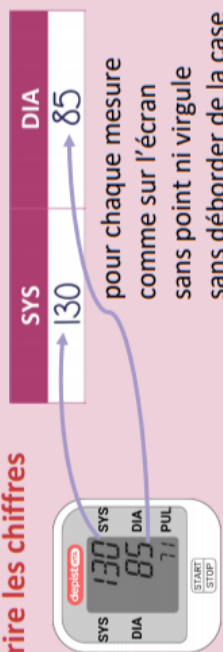


COMITÉ FRANÇAIS DE LUTTE CONTRE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Réaliser le relevé d'automesure :

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

Inscrire les chiffres



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

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

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

Nom: _____

Prénom: _____

Aucun médicament:

Médicament antihypertenseur suivi : _____

En savoir plus: suivihta.net frhta.org

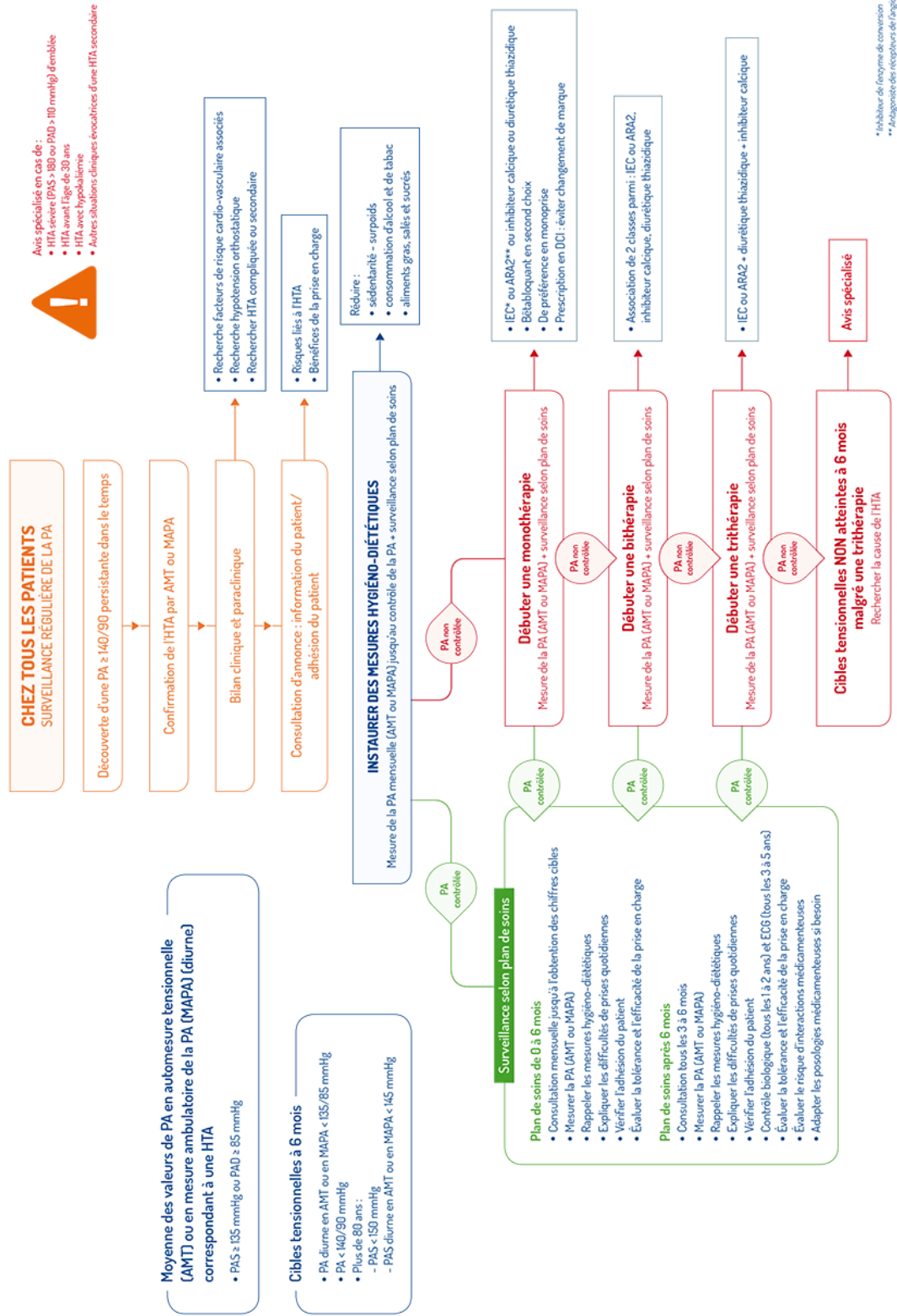
CFLHTA 2020

Annexe 2 :

PRINCIPALES ASSOCIATIONS FIXES D'ANTIHYPERTENSEURS INDIQUÉES EN PREMIÈRE INTENTION (Liste non exhaustive, hors bêtabloquants)			
DCI	Spécialité/dosage	Posologie	A savoir
Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) + diurétique thiazidique ou apparente			
Benazépril + hydrochlorothiazide	Cibadrex et Briazide 10 mg/12.5 mg S	1 cp/jour	Si clairance de la créatinine \geq 30 ml/min, pas d'adaptation posologique
Captopril + hydrochlorothiazide	Génériques 50 mg/25 mg S	1 cp/jour	Diviser la posologie par 2 en cas de clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min
Enalapril + hydrochlorothiazide	Co-Renitec 20 mg/12.5 mg S	1 cp/jour	Diviser la posologie par 2 en cas de clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min
Fosinopril + hydrochlorothiazide	Génériques 20 mg/12.5 mg S	1 cp/jour	Si clairance de la créatinine \geq 30 ml/min, pas d'adaptation posologique
Lisinopril + hydrochlorothiazide	Zestoretic 20 mg/12.5 mg S	1 cp/jour	Diviser la posologie par 2 en cas de clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min
Quinapril + hydrochlorothiazide	Acuilix 20 mg/12.5 mg S	1 cp/jour	Diviser la posologie par 2 en cas de clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min
Ramipril + hydrochlorothiazide	Cotriatec 5 mg/12.5 mg S	1 cp/jour le matin avant ou pendant le repas	Possibilité d'augmenter les doses si nécessaire à 2 comprimés par jour sauf en cas de clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min
Perindopril + indapamide	Preterax 2.5 mg/0.625 mg S Bipreterax 5 mg/1.25 mg S, 10 mg/2.5 mg S	1 cp/jour le matin avant le repas 1 cp/jour le matin avant le repas	Si clairance de la créatinine \geq 60 ml/min, pas d'adaptation posologique
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) + diurétique thiazidique			
Candesartan + hydrochlorothiazide	Cokenzen et Hytacand 8 mg/12.5 mg S, 16 mg/12.5 mg S	1 cp/ jour	Contre-Indiqué en cas de goutte. Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée
Irbésartan + hydrochlorothiazide	Coaprovel et Ifirmacombi 150 mg/12.5 mg S, 300 mg/12.5 mg S, 300 mg/25 mg S	1 cp/jour	Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée
Losartan + hydrochlorothiazide	Hyzaar 50 mg/12.5 mg S Fortzaar 100 mg/12.5 mg S, 100 mg/25 mg S	1 à 2 cp/j au maximum en une prise 1 cp/jour	- Contre-Indiqué si insuffisance hépatique sévère, hyperuricémie symptomatique, goutte. - Si clairance de la créatinine \geq 30 ml/min, pas d'adaptation posologique
Telmisartan + hydrochlorothiazide	MicardisPlus et PritorPlus 40 mg/12.5 mg S, 80 mg/12.5 mg S, 80 mg/25 mg S	1 cp/jour	- Ne pas dépasser 40 mg/jour de telmisartan en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée - Si clairance de la créatinine \geq 30 ml/min, pas d'adaptation posologique
Valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg et Nisisco 80 mg/12.5 mg S, 160 mg/12.5 mg S, 160 mg/25 mg S	1 cp/jour	- Ne pas dépasser 80 mg/jour de valsartan en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée - Si clairance de la créatinine \geq 30 ml/min, pas d'adaptation posologique
IEC + dihydropyridine			
Enalapril + lercanidipine	Lercapress et Zanextra 20 mg/10 mg S, 20 mg/20 mg S	1 cp/jour 15 minutes avant le repas	L'association au jus de pamplemousse est contre-Indiqué
Perindopril + amlodipine	Coveram 5 mg/5 mg S, 5 mg/10 mg S, 10 mg/5 mg S, 10 mg/10 mg S	1 cp/jour le matin avant le repas	Non recommandé en cas de clairance de la créatinine < 60 ml/min
ARA II + dihydropyridine			
Amlodipine + valsartan	Exforge 5 mg/80 mg S, 5 mg/160 mg S, 10 mg/160 mg S	1 cp/jour	- Pas d'adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale légère à modérée - Utiliser la dose la plus faible en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée
Telmisartan + amlodipine	Twynsta 40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg, 80 mg/5 mg, 80 mg/10 mg	1 cp/jour	Pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale légère à modérée

PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE DE L'ADULTE, HORS GROSSESSE

Septembre 2016



* Inhibiteur de l'enzyme de conversion
** Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

Annexe 4 :



Liste des médicaments contenant des vasoconstricteurs décongestionnants de la sphère ORL par voie orale

Nom du médicament	Substance(s) active(s)	Conditions de prescription
ACTIFED LP RHINITE ALLERGIQUE, cp pelliculé à LP	Pseudoéphédrine Cetirizine	Non listé
ACTIFED RHUME JOUR ET NUIT, cp	Comprimé jour : Pseudoéphédrine Paracétamol Comprimé nuit : Diphénhydramine Paracétamol	Non listé
ACTIFED RHUME, cp	Pseudoéphédrine Paracétamol Triprolidine	Non listé
DOLIRHUME, cp	Pseudoéphédrine Paracétamol	Non listé
DOLIRHUMEPRO, cp	Comprimé jour : Pseudoéphédrine Paracétamol Comprimé nuit : Doxylamine Paracétamol	Non listé
FERVEX RHUME JOUR ET NUIT, comprimé pelliculé	Pseudoéphédrine Acide ascorbique, Chlorphénamine Paracétamol	Non listé
HUMEX RHUME, cp et gélule	Comprimé : Pseudoéphédrine Paracétamol Gélule : Chlorphénamine Paracétamol	Non listé
NUROFEN RHUME, cp pelliculé	Pseudoéphédrine Ibuprofène	Non listé
RHINADVIL RHUME, cp enrobé	Pseudoéphédrine Ibuprofène	Non listé
RHINUREFLEX, cp pelliculé	Pseudoéphédrine Ibuprofène	Non listé
RHUMAGRIP, cp	Pseudoéphédrine Paracétamol	Non listé

Annexe 5 :



Traitements antiasthmatiques DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN

Bulletin d'adhésion et de désignation du pharmacien

Votre pharmacien, en accord avec votre caisse d'assurance maladie, vous propose d'adhérer au dispositif d'accompagnement des patients asthmatiques sous corticoïdes inhalés.
Afin de bénéficier de ce dispositif vous offrant un suivi et des conseils personnalisés sur ce traitement, merci de bien vouloir compléter les deux bulletins en majuscules et au stylo à bille, et les signer.

Votre pharmacien et vous-même en tant qu'adhérent devez conserver votre exemplaire original du bulletin d'adhésion. Votre pharmacien tient son exemplaire à la disposition du service du contrôle médical.

OUI, je souhaite adhérer au dispositif d'accompagnement des patients asthmatiques sous corticoïdes inhalés proposé par le pharmacien ci-dessous désigné

NON, je ne souhaite pas adhérer au dispositif d'accompagnement des patients asthmatiques sous corticoïdes inhalés

Identification de l'adhérent :

- Nom et Prénom :
- Date de naissance :
- N° d'immatriculation :
- Régime d'affiliation (reporter le code figurant dans la carte Vitale ou sur l'attestation papier) :
- Adresse :

Identification de la pharmacie et du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement de l'adhérent :

- Nom de la pharmacie :
- Adresse :
- N° d'identification Assurance Maladie :
- Nom du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement¹ :

¹En cas d'absence du pharmacien initialement désigné, l'accompagnement sera assuré par un pharmacien de l'officine.

L'adhérent donne son accord pour que le pharmacien porte à la connaissance de son médecin traitant et/ou du prescripteur du traitement, son adhésion au dispositif d'accompagnement et prenne contact autant que de besoin avec lui :

OUI

NON

(en cas de refus,
l'adhésion au dispositif n'est pas possible)

Nom du médecin traitant : _____

Nom du médecin prescripteur si différent : _____

L'adhérent ne peut pas solliciter son adhésion au dispositif d'accompagnement auprès de plusieurs pharmaciens de façon concomitante. Toute nouvelle adhésion auprès d'un pharmacien rend caduque l'adhésion précédente.

L'adhérent peut décider à tout moment de sortir du dispositif d'accompagnement.

Adhésion établie à l'initiative du pharmacien (si oui, cocher la case)

Fait le :

Signature de l'adhérent

Nom du pharmacien titulaire

Signature et cachet de la pharmacie

La mise en œuvre de cet accompagnement peut nécessiter le traitement de données à caractère personnel vous concernant. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification à ces données ainsi qu'un droit d'opposition à leur traitement. Ces droits s'exercent auprès du médecin chef de l'échelon local du service du contrôle médical de l'Assurance Maladie et du pharmacien que vous avez désigné. Vous êtes informé(e) que le refus de participer au dispositif d'accompagnement que peut vous proposer votre pharmacien n'a aucune conséquence sur vos remboursements.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vallée A, Blacher J. Pression artérielle, régulation et épidémiologie, mesures et valeurs normales. EMC - Cardiologie 2018;13(2):1-9 [Article 11-301-A-10].
2. MacLeod J, Innes AJ, Dover AR, Fairhurst K, Ponsoye M, Britton R, et al. Examen clinique et sémiologie Macleod: [interrogatoire et examen clinique, sémiologie par appareil, situations particulières. 2019.
3. Collège national des enseignants de cardiologie (France), Isnard R, Lacroix D, Trochu J-N, Société française de cardiologie. Médecine cardiovasculaire. 2019.
4. Caucanas C, Blacher J. Prise en charge initiale de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte. EMC - Traité de Médecine Akos 2018;13(2):1-6 [Article 2-0180].
5. Pocock G, Richards CD, Richards DA, Richalet J-P, Vandewalle H. Physiologie humaine et physiopathologie: les fondements de la médecine. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.
6. Duong R, Brion F, Lelong H, Yannoutsos A, Blacher J. Étude physiopathologique de l'hypertension artérielle essentielle. EMC - Cardiologie 2016;11(4):1-9 [Article 11-301-A-20].
7. Pocock, Gillian; Richards, Christopher D.; Richards, David A. Physiologie humaine et physiopathologie, Chapitre 21, 313-330.
8. Amar L, Baron S. Physiologie et méthodes d'exploration du système rénine–angiotensine–aldostérone. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2016;13(2):1-11 [Article 10-014-B-20].
9. Johnson RJ, Feig DI, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. J Hypertens. mars 2008;26(3):381-91.
10. Rettig R, Folberth C, Kopf D, Stauss H, Unger T. Role of the kidney in the pathogenesis of primary hypertension. Clin Exp Hypertens A. 1990;12(6):957-1002.
11. Beaufils M. Hypertension artérielle essentielle et rein. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-026-B-10, 2010.
12. Dramé M, Collège universitaire des enseignants de santé publique (France), Epstein J, Lavigne T. Santé publique. 2019.
13. fiche_memo_note_de_cadrage_hta_cd_20150723_vd.pdf [Internet]. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-09/fiche_memo_note_de_cadrage_hta_cd_20150723_vd.pdf
14. OMS | Questions-réponses l'hypertension artérielle [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/features/qa/82/fr/index.html>

15. Godet-Mardirossian H, Girerd X, Vernay M, Chamontin B, Castetbon K, de Peretti C. Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006-2007). *Eur J Prev Cardiol.* avr 2012;19(2):213-20.
16. Wagner et al. - État des lieux sur l'hypertension artérielle en Fr.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/09/mona-lisa.pdf>
17. Perrine A-L, Lecoffre C, Olié V. Prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes en France en 2015, étude ESTEBAN. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* 1 mars 2018;66:S50.
18. Esteban [Internet]. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: </etudes-et-enquetes/esteban>
19. Beaufils M. Hypertension artérielle de l'adulte: de la clinique au traitement. Paris: Éd. Med'com; 2011.
20. Wagner A, Dallongeville J, Ferrières J, Amouyel P, Haas B. État des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007 : l'étude Mona Lisa. :4.
21. Perrine A-L. L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE EN FRANCE : PRÉVALENCE, TRAITEMENT ET CONTRÔLE EN 2015 ET ÉVOLUTIONS DEPUIS 2006 / HYPERTENSION IN FRANCE: PREVALENCE, TREATMENT AND MANAGEMENT IN 2015 AND TEMPORAL TRENDS SINCE 2006. :10.
22. Hypertension artérielle (HTA) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hypertension-arterielle-hta>
23. Fédération Française de Cardiologie [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/>
24. Béjot Y., Giroud M., Touzé E. Pression artérielle et cerveau. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-045-A-70, 2011.
25. VIDAL [Internet]. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr>
26. Centre Hypertension-Paris – MAPA [Internet]. [cité 19 juin 2020]. Disponible sur: <http://centre-hypertension.org/soins/les-examens/mesure-ambulatoire-de-la-pression-arterielle-mapa/>
27. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 juin 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte
28. Bellien J. Antagonistes calciques. EMC - Cardiologie 2013;8(2):1-9 [Article 11-906-A-10].
29. Le moniteur des pharmacies - Cahier 2 du n°3296 du 23 novembre 2019.
30. Gnakaméné J.-B., Safar M., Blacher J. Traitement médical de l'hypertension artérielle. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-302-B-10, 2009.

31. Briet M. Diurétiques : aspects pharmacologiques et thérapeutiques. EMC - Cardiologie 2019;14(3):1-10 [Article 11-905-A-10].
32. Etienne-Selloum N, Faure S. Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique: sciences du médicament [Internet]. 2015 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4337113>
33. Bricca G, Bennis Y, Andréjak M. Inhibiteurs du système rénine-angiotensine. EMC - Cardiologie 2016;11(4):1-20 [Article 11-909-A-10].
34. Pornin M, Berranen S. Bêtabloqueurs. EMC - Cardiologie 2016;11(4):1-11 [Article 11-903-A-10].
35. Denolle T, Chamontin B, Doll G, Fauvel J-P, Girerd X, Herpin D, et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle résistante. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. Presse Médicale. 1 déc 2014;43(12, Part 1):1325-31.
36. Denolle T, Chamontin B, Doll G, Fauvel J-P, Girerd X, Herpin D, et al. Prise en charge de l'HTA résistante. 2013;4.
37. Sebban E, Lelong H, Blacher J. Automesure tensionnelle : mise au point. EMC - Cardiologie 2016;11(2):1-6 [Article 11-301-C-20].
38. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/>
39. Henine N, Kichou B, Kichou L, Benbouabdellah M, Boubchir MA, Madiou A, et al. Prévalence de l'hypertension artérielle résistante chez des hypertendus non contrôlés adressés dans un centre de soins tertiaires. Retour Sur 35e Journ Hypertens Artérielle – JHTA 2015. 1 juin 2016;65(3):191-6.
40. Kichou B, Henine N, Himeur Y, Kichou L, Ait Said M, Mazeghrane A, et al. Évaluation de l'adhérence aux médicaments antihypertenseurs chez des patients avec hypertension artérielle résistante recevant un traitement optimal. Retour Sur 38es Journ Hypertens Artérielle – JHTA 2018. 1 oct 2019;68(4):264-8.
41. Bitton S, Dreyfuss C, Yannoutsos A, Lelong H, Kretz S, Emmerich J, et al. Éducation et observance thérapeutique dans l'hypertension artérielle. EMC - Cardiologie 2017;12(1):1-12 [Article 11-302-A-25].
42. Consensus d'experts decembre 2014 SFHTA.pdf [Internet]. [cité 21 déc 2020]. Disponible sur: http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/07/Consensus_d_experts_decembre_2014_SFHTA.pdf
43. Vidal-Petiot E, Ayari H, Flamant M. Hypokaliémie. EMC - Traité de Médecine Akos 2017;12(1):1-7 [Article 1-1320].
44. Marie I. Hypertension artérielle d'origine médicamenteuse et toxique. EMC - Cardiologie 2018;13(4):1-12 [Article 11-301-G-10].

45. PATHAK A., MOUNIER-VEHIER C., BOUSQUET P., Hypertensions artérielles d'origine médicamenteuse ou toxique - Fiche technique de la Société Française d'Hypertension Artérielle (SFHTA).
46. L. Chasan-Taber, W. C. Willett, J. E. Manson et al., "Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States," *Circulation*, vol. 94, no. 3, pp. 483–489, 1996.
47. Jeunemaitre X., Azizi M., Mourad J-J. Hypertension artérielle : épidémie silencieuse, menaces sérieuses. Fondation Recherche Médicale, recherche & santé, n°141-1er trimestre 2015.
48. Ouayoun MC. Syndrome d'apnées–hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte. *EMC - Oto-rhinolaryngologie* 2015;10(3):1-17 [Article 20-960-A-10].
49. Buffet A, Belmihoub I, Cornu E, Amar L. Hypertensions artérielles secondaires d'origine surrénale : hyperaldostéronisme primaire, phéochromocytomes, paragangliomes et syndrome de Cushing. *EMC - Cardiologie* 2020;34(3):1-12 [Article 11-301-F-10].
50. Vesin C., Nana A., Manzo-Silberman S., Lieber A., Safar M., Blacher J. Hypertension artérielle secondaires d'origine surrénale : syndromes de Conn, de Cushing et autres entités. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie*, 11-301-F-10, 2009.
51. Lorthioir A, Rafat C, Amar L, Bobrie G, Azizi M. Hypertension associée aux sténoses de l'artère rénale et aux atteintes rénales parenchymateuses. *EMC - Cardiologie* 2014;9(4):1-16 [Article 11-301-E-10].
52. Lethielleux G, Bertherat J. Syndrome de Cushing. *EMC - Traité de Médecine Akos* 2019;14(1):1-9 [Article 3-0560].
53. Xavier Girerd, David Rosenbaum, Frédéric Villeneuve. Hypertension artérielle résistante : stratification de la prise en charge. *Presse Med.* 2009; 38: 643–651. 2009 Publié par Elsevier Masson SAS.
54. Lorthioir A., Belmihoub I., Fouassier D. HTA essentielle résistante : place de la spironolactone. *Presse Med.* 2019; 48: 1431–1438.
55. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juill 21, 2009.
56. Entretien Pharmaceutique [Internet]. *Pharmacie-clinique.fr*. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <http://pharmacie-clinique.fr/entretien-pharmaceutique/>
57. *Le Moniteur des pharmaciens*. Cahier 2 du n° 2972 du 2 mars 2013. Les entretiens de suivi spécial AVK.
58. ameli, le site de l'Assurance Maladie en ligne | *ameli.fr* | Pharmacien [Internet]. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien>
59. *Le moniteur des pharmaciens*. Cahier 2 du n° 3045 du 6 septembre 2014. Entretiens pharmaceutiques spécial Asthme.

60. memo-pharmacien-facturation-accompagnement-anticancereux.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/718032/document/memo-pharmacien-facturation-accompagnement-anticancereux.pdf>
61. memo-accompagnement-pharmaceutique-aide-facturation2020.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/694369/document/memo-accompagnement-pharmaceutique-aide-facturation2020.pdf>
62. L'Union de syndicats de pharmaciens d'officine – USPO [Internet]. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: <https://uspo.fr/>
63. Société Française d'Hypertension artérielle - Les entretiens pharmaceutiques dans l'hypertension artérielle à l'officine.
64. Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ 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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.