

## I Revues générales

# Mesure de l'adhésion thérapeutique par la détection des médicaments antihypertenseurs dans les échantillons biologiques

**RÉSUMÉ :** L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire modifiable fréquent. La non-adhésion des patients aux règles hygiéno-diététiques et à la prise des médicaments antihypertenseurs comme l'inertie thérapeutique sont un frein majeur au contrôle tensionnel. Aujourd'hui, la détection des médicaments antihypertenseurs dans les échantillons biologiques (sang, urine, salive) est devenue une des méthodes de référence pour évaluer l'adhésion au traitement de façon objective et directe. En permettant d'ouvrir un nouveau dialogue avec le patient, ce test améliore l'adhésion thérapeutique et le contrôle tensionnel. La Société européenne de cardiologie et la Société européenne d'hypertension artérielle recommandent de rechercher une non-adhésion médicamenteuse en cas d'HTA résistante ou de baisse insuffisante de la pression artérielle sous traitement.



**E. DEFLORENNE<sup>1</sup>, J. RIANCHO<sup>1</sup>, B. KABLY<sup>2</sup>, V. KORB-SAVOLDELLI<sup>3</sup>, L. AMAR<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Service d'hypertension artérielle, Hôpital européen Georges-Pompidou, PARIS.

<sup>2</sup>Service de pharmacologie périnatale, pédiatrique et adulte, Hôpital européen Georges-Pompidou, PARIS.

<sup>3</sup>Service de pharmacie, Hôpital européen Georges-Pompidou, PARIS.

<sup>4</sup>Département de pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie, Université Paris-Saclay, ORSAY.

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardiovasculaire modifiable, à l'origine de maladies cardiovasculaires et de 1,16 million de décès dans le monde en 2019, en lien direct avec le niveau de contrôle tensionnel [1, 2]. Malgré un large choix de thérapeutiques antihypertensives, le contrôle tensionnel reste insuffisant. Le dernier bulletin épidémiologique de l'HTA en France [3], publié en 2023, n'a montré aucune amélioration récente depuis les deux études françaises ENNS et ESTEBAN de 2006 et 2016 : sur 17 millions d'hypertendus en France, seulement 54,9 % sont traités et plus de la moitié des patients traités n'ont pas une pression artérielle contrôlée, soit plus de 4 millions d'adultes [4, 5]. Le dépistage, le traitement et le contrôle tensionnel sont de véritables enjeux de santé publique. La non-adhésion pharmacologique est une barrière à une prise en charge performante dans

les maladies chroniques, comme l'hypertension artérielle. Plusieurs études ont montré que la non-adhésion aux traitements antihypertenseurs est fréquente, avec un taux moyen de 30-50 % [6, 7]. L'Organisation mondiale de la santé recommande d'utiliser le terme anglais d'"*adherence*", plutôt qu'"*observance*" pour décrire le comportement d'un patient vis-à-vis de la prise de son traitement afin de l'impliquer activement dans la démarche médicale pour sa santé [6]. La taxonomie française a retenu "adhésion médicamenteuse" [8].

### 1. Causes de la non-adhésion médicamenteuse

Les causes de la non-adhésion médicamenteuse sont multiples : l'oubli, le nombre élevé de comprimés, la complexité des schémas de prise, le reste à charge, les effets indésirables éventuels, le caractère asymptomatique de la mala-

## I Revues générales

die ou encore le manque de connaissance sur les risques encourus sans traitement. Certaines caractéristiques cliniques et démographiques peuvent être corrélées à l’adhésion thérapeutique (âge, niveau scolaire, isolement social) [9] mais ne sont généralement pas des facteurs prédictifs fiables d’adhésion thérapeutique [7]. La non-adhésion augmente avec le nombre de traitements antihypertenseurs, selon une droite linéaire : elle est d’environ 10 % quand le patient est sous monothérapie et peut atteindre 70-80 % quand le patient est sous hexathérapie [2]. Elle diminue avec le nombre de comprimés et l’utilisation de “combinaisons fixes”, associant 2 molécules, permet l’amélioration de l’adhésion thérapeutique et de la pression artérielle [10].

Une étude rétrospective observationnelle s’est intéressée aux raisons de la non-adhésion thérapeutique, diagnostiquée par détection urinaire des antihypertenseurs, chez des patients non équilibrés : sur 131 sujets analysés, 49 % avaient une mauvaise adhésion thérapeutique. Les diurétiques ont le taux d’adhésion thérapeutique le plus bas [11]. Les causes les plus fréquentes de non-adhésion étaient les effets indésirables associés et les oublis. La non-adhésion est associée à un déséquilibre tensionnel, la survenue d’événements cardiovasculaires et un coût pour le système de santé [6, 12] à la fois direct (multiplication des consultations, hospitalisations induites, coût des traitements) et indirect (arrêts de travail).

### 2. Détection

Diverses techniques indirectes ou directes plus ou moins fiables permettaient jusqu’alors d’évaluer l’adhésion thérapeutique [13] :

- la perception propre du clinicien surestime ou sous-estime souvent l’adhésion thérapeutique ;
- l’utilisation d’auto-questionnaires surestime l’adhésion thérapeutique [14] ;

- l’utilisation des ordonnances enregistrées en pharmacie ou l’utilisation de la Plateforme des données de santé (PDS ou “Health data hub”) surestime l’adhésion thérapeutique, car le lien avec l’ingestion du traitement n’est pas établi ;
- le comptage des comprimés demande du temps et nécessite que le patient rapporte ses traitements lors de la visite médicale ; les comprimés peuvent être retirés de leur emballage sans être forcément ingérés ;
- le pilulier électronique est utilisé dans les essais cliniques.

Aujourd’hui, grâce aux méthodes analytiques permettant la détection des médicaments antihypertenseurs dans les échantillons biologiques, nous bénéficions en routine clinique d’un moyen fiable pour évaluer l’adhésion thérapeutique sur un temps donné afin d’optimiser la prise en charge des patients. La détection des médicaments antihypertenseurs est recommandé par la Société européenne d’hypertension artérielle pour le dépistage d’une non-adhésion thérapeutique et devient la méthode de référence [6].

### ■ Méthode de détection

La technique de référence est la chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) [6]. Différents échantillons biologiques peuvent être

utilisés (sang, urine, salive) et plusieurs médicaments peuvent être dosés sur un même échantillon. Entre 20 et 40 molécules différentes peuvent être détectées simultanément, ce qui permet de couvrir plus de 95 % des prescriptions. Le coût moyen d’un test de détection des médicaments antihypertenseurs est de 46 euros, variable en fonction du pays et du laboratoire. Le test peut apporter une réponse qualitative (présence ou absence d’un médicament ou de son métabolite actif) ou semi-quantitative. Le dépistage sanguin est plus utilisé pour une mesure quantitative alors que le dépistage urinaire l’est pour la mesure qualitative. En routine clinique, le test de dépistage de l’adhésion thérapeutique est réalisé sur un échantillon urinaire. Des informations démographiques doivent être associées au test, pouvant affecter la pharmacocinétique : âge, sexe, poids, heure du dosage/prise des traitements, fonctions rénale et hépatique. L’interprétation du résultat est réalisée par un pharmacologue en tenant compte de ces différents facteurs, de la demi-vie des médicaments prescrits et des seuils de détection des molécules.

En France plusieurs laboratoires réalisent ces dosages médicamenteux dont le laboratoire de pharmacologie de l’hôpital européen Georges-Pompidou. Un panel de 27 molécules différentes sont dépistées sur un même échantillon urinaire (**tableau I**). Ces échantillons

Amlodipine	Aténolol	Olmésartan
Indapamide	Furosémide	Vérapamil
Irbésartan	Hydrochlorothiazide	Candésartan
Spironolactone	Clonidine	Chlorthalidone
Rilménidine	Amiloride	Moxonidine
Prazosine	Métoprolol	Ac-SDKP (IEC)
Bisoprolol	Labétalol	Diltiazem
Valsartan	Urapidil	Éplérénone
Céliprolol	Carvédilol	Néбиволol

**Tableau I :** Panel des 27 molécules différentes dépistées sur un même échantillon urinaire par le laboratoire de pharmacologie de l’Hôpital européen Georges-Pompidou (Paris).

roviennent majoritairement du centre d'HTA (consultation/hospitalisation) ou sont envoyés par les laboratoires de ville à la demande de médecins libéraux (<https://hupo.manuelprelevement.fr/DetailNew.aspx?id=A949&redirect=home>).

L'European Workplace Drug Testing Society indique que l'information au patient et sa compréhension orale sont suffisantes en tant que consentement [15]. L'information sur la réalisation du test doit être donnée au patient le jour du prélèvement.

### ■ Chez qui réaliser un dépistage ?

La Société européenne de cardiologie et la Société européenne d'hypertension artérielle recommandent de rechercher une non-adhésion thérapeutique dans 2 situations [6] :

- devant une hypertension artérielle résistante, c'est-à-dire une HTA non contrôlée ( $> 140/90$  mmHg en mesure clinique au cabinet ou  $\geq 130$  mmHg de systolique ou  $\geq 80$  mmHg de diastolique sur une mesure ambulatoire de pression artérielle pendant 24 h) malgré la prise d'au moins 3 antihypertenseurs (aux doses maximales tolérées) dont 1 diurétique thiazidique ou apparenté, 1 inhibiteur calcique et 1 bloqueur du système rénine-angiotensine [16] ;

- devant une baisse de la pression artérielle insuffisante, c'est-à-dire une baisse de pression systolique  $< 10$  mmHg, sous bithérapie après ajout de la 2<sup>de</sup> molécule.

### ■ À quel moment de la prise en charge faut-il dépister ?

Le test de dépistage doit être réalisé précocement dans la prise en charge de l'HTA résistante, avant d'entamer des investigations multiples et coûteuses. Le test de détection des médicaments antihypertenseurs peut être répété si nécessaire. En effet, l'adhésion peut

fluctuer dans le temps pour plusieurs raisons, être altérée par un état dépressif par exemple ou favorisée par la connaissance du rendez-vous médical (effet également appelé "adhésion thérapeutique blouse blanche" ou "effet brosse à dents") [6]. La non-adhésion thérapeutique augmentant avec le nombre de traitements antihypertenseurs, le test peut être répété au fur et à mesure de la prise en charge [2].

### ■ Quels intérêts pour le praticien et le patient ?

Pour le praticien, dans une situation d'impassé thérapeutique (pression artérielle non contrôlée sous plurithérapie ou traitement maximal), le test de dépistage de non-adhésion va aider à la prise de décision d'intensification thérapeutique. Une majoration thérapeutique en cas d'adhésion fluctuante expose au risque iatrogénique.

Pour le patient, le bénéfice est d'améliorer l'adhésion thérapeutique afin d'obtenir un meilleur contrôle tensionnel et une diminution des événements cardiovasculaires. En 2013, une méta-analyse européenne met en évidence un risque relatif de développer une maladie cardiovasculaire et de mortalité toutes causes confondues, respectivement de 0,81 et 0,71 chez les patients ayant une bonne adhésion thérapeutique comparé à ceux ayant une mauvaise adhésion aux antihypertenseurs [12].

Les études observationnelles ont montré que le test de détection des médicaments antihypertenseurs, suivi d'une discussion des résultats avec le patient, améliorerait l'adhésion thérapeutique et le contrôle tensionnel [2].

Au Royaume-Uni, chez 73 patients, le test urinaire de détection des médicaments antihypertenseurs a amélioré l'adhésion thérapeutique et a permis une baisse de pression artérielle systolique d'environ 19,5 mmHg ( $p = 0,0001$ ).

Ces résultats ont été validés dans une cohorte de 93 patients en République tchèque avec une pression artérielle systolique diminuée d'environ 32,6 mmHg ( $p < 0,001$ ).

Une étude récente s'intéressant au comportement des patients a montré que 91 % d'entre eux pensent que le dépistage est une bonne idée et peut être utilisé pour comprendre le contrôle suboptimal de leur maladie, avec cependant un risque d'altérer négativement leur relation avec le médecin [17]. C'est pourquoi le dépistage doit être expliqué au patient et les résultats rendus sur un temps d'échange dédié.

Un essai randomisé contrôlé, en cours, évalue le bénéfice de l'adhésion thérapeutique sur le long terme (OUTREACH trial NCT03293147).

### ■ Comment présenter les résultats au patient ?

Il est impératif de rendre les résultats du test de détection des médicaments antihypertenseurs lors d'une consultation dédiée et d'associer le patient aux décisions thérapeutiques, dans le but de renforcer son comportement positif, actif, et l'adhésion thérapeutique (**fig. 1**). La plupart des patients reconnaissent leur non-adhésion et acceptent d'en discuter avec leur médecin. Les facteurs de la non-adhésion doivent être identifiés, de même que les représentations du patient sur son traitement et sa maladie.

La non-adhésion thérapeutique est d'origine multifactorielle [18, 19], associant, à divers degrés, des facteurs :

- socio-économiques, culturels et environnementaux : la précarité et le faible niveau d'éducation sont des facteurs défavorables à une bonne adhésion thérapeutique ;

- liés aux professionnels de santé et à leur relation avec le patient : la qualité de l'interaction (relation positive, avec une bonne qualité de communi-

## Revue générale

### POINTS FORTS

- La non-adhésion médicamenteuse joue un rôle majeur dans le mauvais contrôle tensionnel.
- La détection (sanguine ou urinaire) des antihypertenseurs par méthode analytique est une des méthodes de référence pour évaluer l'adhésion médicamenteuse.
- Le test de dépistage est à réaliser précocement dans la prise en charge de l'HTA résistante, avant d'entamer des investigations multiples et coûteuses.
- Les résultats du test de dépistage doivent être rendus sur un temps dédié, si besoin avec l'aide d'une équipe spécialisée (médecin, pharmacien, infirmière, psychologue, psychiatre).

cation, d'empathie et une attitude non critique) dans la relation patient-médecin, patient-pharmacien et médecin-pharmacien joue un rôle essentiel. La non-prise en compte des effets indésirables rapportés par les patients est source de non-adhésion thérapeutique ;

- liés au traitement : la complexité de l'ordonnance est un des facteurs les plus souvent associés à la non-adhésion thérapeutique, favorisée par les changements fréquents de prescription. La simplification des ordonnances doit être envisagée ;
- liés au patient : les âges extrêmes, le sexe féminin, les troubles cognitifs, des éléments comportementaux/psychologiques (anxiété, dépression, manque

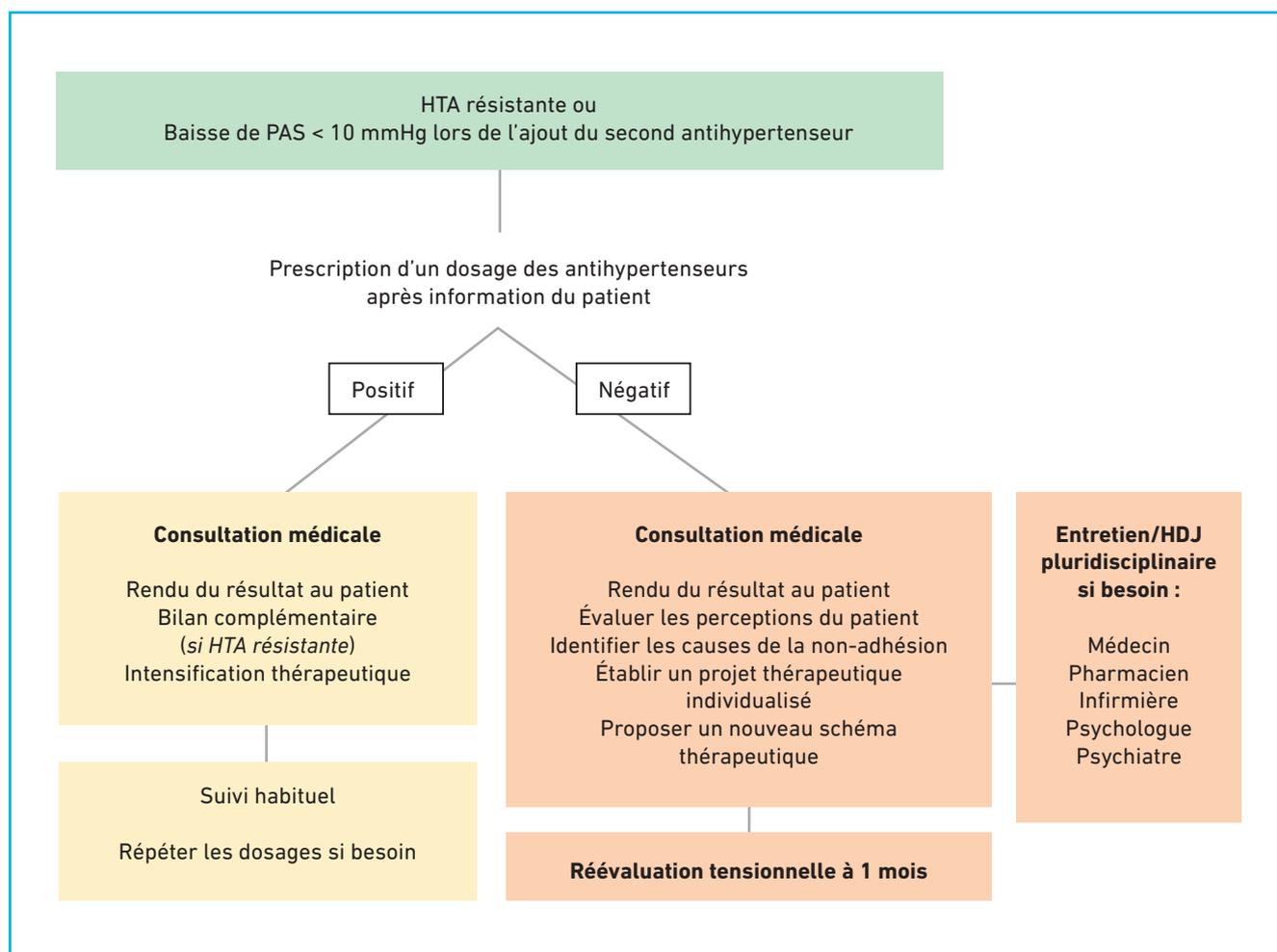


Fig. 1 : Le dépistage de la non-adhésion thérapeutique en pratique.

de motivation ou de confiance en soi, manque de connaissances médicales), la faible perception du bénéfice à attendre du traitement et le recours à des thérapies “alternatives” sont associés à la non-adhésion thérapeutique. La mauvaise compréhension de l'ordonnance et la peur de la dépendance au traitement et de survenue d'effets indésirables peuvent impacter négativement l'adhésion ;

- liés au système de santé et à la relation avec les acteurs de santé : la non-accessibilité aux traitements et aux consultations liée au coût restant à charge est un frein à l'adhésion thérapeutique.

Il est parfois difficile pour le médecin d'ouvrir la discussion sur le problème de non-adhésion au traitement. Il est important de ne pas culpabiliser le patient et de tenter de comprendre les raisons de la non-adhésion et d'y remédier conjointement. Une prise en charge pluridisciplinaire peut être proposée : médecin, pharmacien, infirmière, psychologue, psychiatre.

Une discussion structurée aidera le clinicien dans son échange, afin de maintenir une alliance thérapeutique :

- expliquer les résultats et évaluer les perceptions du patient sur son adhésion thérapeutique ;
- identifier les causes de la non-adhésion, de manière individuelle et spécifique à chaque patient : difficultés pratiques (nombre de comprimés, raisons organisationnelles, nombre de prises, oublis, coût), éventuels effets indésirables des traitements ;
- s'assurer des connaissances du patient sur sa maladie, ses complications et les bénéfices du traitement ;
- proposer d'établir un projet thérapeutique, une stratégie d'adhésion à la prise en charge et d'accompagnement : simplifier le nombre de comprimés, le nombre de prises, ajuster les horaires de prise au mode de vie du patient, changer de molécule ou de classe. Les recommandations nationales et internationales préconisent l'utilisation de combinaisons fixes d'antihypertenseurs [20]. Il est connu que

l'adhésion thérapeutique diminue avec le nombre de comprimés [2] et l'utilisation de ces combinaisons fixes permet d'améliorer l'adhésion thérapeutique, de réduire la pression artérielle et les événements cardiovasculaires [10, 21] ;

- si la discussion s'avère difficile et que le patient dément la mauvaise adhésion thérapeutique, il est alors important de lui proposer un nouveau schéma thérapeutique (même classe, autres molécules), avec un nouveau test de dépistage et une nouvelle consultation à court terme.

## Conclusion

Le dépistage des médicaments antihypertenseurs dans les échantillons biologiques est devenu une des méthodes de référence pour évaluer de façon objective l'adhésion thérapeutique dans l'HTA, à l'instar de ce qui est réalisé en routine dans d'autres pathologies chroniques comme le VIH. Il doit être réalisé tôt dans la prise en charge en charge, devant toute HTA résistante, avant d'entamer des investigations coûteuses et devant toute suspicion afin d'aider le praticien dans la prise en charge.

Le test de détection des médicaments antihypertenseurs permet d'améliorer l'adhésion thérapeutique et le contrôle tensionnel. Il est montré qu'en améliorant l'adhésion, l'incidence des événements cardiovasculaires et de la mortalité toutes causes étaient réduits [10, 21]. La réduction tensionnelle obtenue grâce à la réalisation de tests de détection répétés pourrait correspondre à une diminution de 45 % du risque coronarien et de 65 % du risque d'AVC [2].

Il est nécessaire d'associer le patient aux décisions thérapeutiques. Afin de faciliter la discussion en cas de non-adhésion identifiée, la question de la prise des traitements doit être abordée régulièrement en consultation, dès le début de la prise en charge, afin de démystifier le sujet, notamment si une non-adhésion thérapeutique était

identifiée par la suite. Dans le cadre de cette maladie chronique, l'approche pluridisciplinaire, complémentaire, va permettre un soutien au long terme. Les résultats doivent être rendus sur un temps dédié, de manière structurée, afin d'identifier les causes de la non-adhésion et d'établir un projet thérapeutique individualisé.

L'adhésion thérapeutique est un phénomène dynamique qui peut fluctuer dans le temps et en fonction des événements de vie ; il est donc nécessaire de la réévaluer régulièrement et de répéter les tests de détection des médicaments.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ROTH GA, MENSAH GA, JOHNSON CO *et al.* GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*, 2020; 76:2982-3021.
2. GUPTA P, PATEL P, ŠTRAUGH B *et al.* Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension*, 2017;70: 1042-1048.
3. OLIÉ V, GRAVE C, GABET A *et al.* Épidémiologie de l'hypertension artérielle en France : prévalence élevée et manque de sensibilisation de la population. *Bull Épidémiol Hebd*, 2023;130-18. [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/8/2023\\_8\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/8/2023_8_1.html).
4. GODET-MARDIROSIAN H, GIRERD X, VERNAY M *et al.* Patterns of hypertension management in France (ENNS 2006-2007). *Eur J Prev Cardiol*, 2012;19:213-220.
5. VALLÉE A, GABET A, GRAVE C *et al.* Patterns of hypertension management in France in 2015: The ESTEBAN survey. *J Clin Hypertens* (Greenwich), 2020;22:663-672.
6. LANE D, LAWSON A, BURNS A *et al.* Endorsed by the European Society of Hypertension (ESH) Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Adherence. Nonadherence in Hypertension: How to Develop and Implement Chemical Adherence Testing. *Hypertension*, 2022; 79:12-23.
7. TOMASZEWSKI M, WHITE C, PATEL P *et al.* High rates of non-adherence to anti-

## I Revues générales

- hypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*, 2014;100:855-861.
8. HAAG M, LEHMANN A, HERSBERGER KE *et al.* The ABC taxonomy for medication adherence translated into French and German. *Br J Clin Pharmacol*, 2020;86:734-744.
  9. UCHMANOWICZ B, CHUDIAK A, UCHMANOWICZ I *et al.* Factors influencing adherence to treatment in older adults with hypertension. *Clin Interv Aging*, 2018; 13:2425-2441.
  10. WEISSER B, PREDEL HG, GILLESSEN A *et al.* Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2020;27:157-164.
  11. PUCCI M, MARTIN U. Detecting non-adherence by urine analysis in patients with uncontrolled hypertension: rates, reasons and reactions. *J Hum Hypertens*, 2017;31:253-257.
  12. CHOWDHURY R, KHAN H, HEYDON E *et al.* Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*, 2013;34: 2940-2948.
  13. MEDDINGS J, KERR EA, HEISLER M *et al.* Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: still no better than a coin toss. *BMC Health Serv Res*, 2012;12:12:270.
  14. DURAND H, HAYES P, MORRISSEY EC *et al.* Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*, 2017;35: 2346-2357.
  15. TASKINEN S, BECK O, BOSCH T *et al.* European guidelines for workplace drug testing in urine: European guidelines for workplace drug testing in urine. *Drug Test Anal*, 2017;9:853-865.
  16. MANCIA G, KREUTZ R, BRUNSTRÖM M *et al.* 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*, 2023.
  17. SCHESING KB, CHIA R, ELWOOD B *et al.* Assessment of patient and provider attitudes towards therapeutic drug monitoring to improve medication adherence in low-income patients with hypertension: a qualitative study. *BMJ Open*, 2020; 10:e039940.
  18. KABLY B, BILLAUD EM, BOUTOUYRIE P *et al.* Is there any Hope for Monitoring Adherence in an Efficient and Feasible Way for Resistant Hypertension Diagnosis and Follow-Up? *Curr Hypertens Rep*, 2020; 22:96.
  19. BURNIER M, EGAN BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res*, 2019;124: 1124-1140.
  20. WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W *et al.* ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2018; 39:3021-3104.
  21. WILKE T, WEISSER B, PREDEL HG *et al.* Effects of Single Pill Combinations Compared to Identical Multi Pill Therapy on Outcomes in Hypertension, Dyslipidemia and Secondary Cardiovascular Prevention: The START-Study. *Integr Blood Press Control*, 2022;15:11-21.

---

E. Deflorenne a déclaré des liens d'intérêt avec: Ipsen pharma, Ypsomed SAS, Vitalaire, AstraZeneca.