

ÉTUDE DES INTERRELATIONS ENTRE L'ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE ÉVALUÉE PAR LE DOSAGE DES MÉDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS DANS LES URINES (LC-MS/MS), LE DEGRÉ DE RÉSISTANCE AU TRAITEMENT ET LE PROFIL PSYCHOLOGIQUE DES PATIENTS HYPERTENDUS RÉSISTANTS

Mémoire réalisé par  
**Coralie GEORGES**

Promoteurs  
**Professeur Alexandre PERSU**  
**Professeur Pierre WALLEMACQ**

Année académique 2016-2017  
**Master en Sciences Biomédicales Cliniques**

**ETUDE DES INTERRELATIONS ENTRE L'ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE ÉVALUÉE PAR LE DOSAGE DES MÉDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS DANS LES URINES (LC-MS/MS), LE DEGRÉ DE RÉSISTANCE AU TRAITEMENT ET LE PROFIL PSYCHOLOGIQUE DES PATIENTS HYPERTENDUS RÉSISTANTS**

Mémoire réalisé par **Coralie GEORGES**

Promoteurs

**Professeur Alexandre PERSU**  
**Professeur Pierre WALLEMACQ**

Année académique 2016-2017

**Master en Sciences Biomédicales Cliniques**

## REMERCIEMENTS

---

*Un mémoire ne se fait pas seul. J'ai eu la chance d'être entourée de personnes passionnées et passionnantes que je tiens à remercier tout particulièrement.*

*Tout d'abord, mes remerciements vont au Professeur Alexandre Persu pour le suivi de ce travail, ses précieux conseils, son partage de connaissances et la confiance qu'il m'a témoignée tout au long de son élaboration. Merci au Docteur Arnaud Capron de s'être investi dans ce travail et de m'avoir fait partager son expérience professionnelle et son savoir-faire en chimie analytique. Je remercie également le Professeur Pierre Wallemacq pour la supervision de mon travail.*

*Merci au Docteur Elena Berra pour son aide dans la réalisation de ce mémoire, sa gentillesse et son partage d'expérience.*

*Merci au Docteur Géraldine Petit pour l'aide dans les analyses statistiques. Merci aussi à elle et au Professeur Philippe de Timary pour leurs conseils et leur précieux partage de connaissances dans le secteur de la psychologie et de la psychiatrie.*

*Merci à ma famille et mes amis, plus particulièrement à Laura et Alexandra, pour leur soutien sans relâche au cours de ces années d'études.*

*Enfin, je tiens à remercier du fond du cœur Jérôme, pour son soutien moral, ses encouragements et la patience dont il a fait preuve chaque jour durant toutes mes années d'études. Merci pour toutes ces petites choses du quotidien qui rendent la vie si belle.*

*Je pense encore et toujours à mon Papa, à qui je dois la force de ne jamais baisser les bras.*

*« The miracle is this: the more we share the more we have. » [Leonard Nimoy]*

*« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie.*

*Toutes les informations (idées, phrases, graphes, tableaux, ...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur.*

*Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave sanctionnée par l'Université Catholique de Louvain. »*

## RÉSUMÉ

---

**CONTEXTE.** Une mauvaise adhérence thérapeutique constitue vraisemblablement la première cause d'hypertension artérielle résistante, c'est-à-dire non-contrôlée malgré la prescription de 3 classes de médicaments antihypertenseurs ou plus. D'autre part, l'analyse de la littérature suggère un rôle de facteurs psychologiques et du vécu antérieur dans la pathogénie de l'hypertension artérielle. Néanmoins, l'influence de ces facteurs n'a jamais été évaluée dans l'hypertension résistante.

**OBJECTIFS.** Notre étude avait comme objectifs d'évaluer (i) la prévalence et les déterminants de la non-adhérence au traitement antihypertenseur dans une cohorte de patients hypertendus apparemment résistants recrutés aux Cliniques universitaires Saint-Luc ; (ii) les déterminants de la résistance au traitement dans cette même cohorte ; (iii) l'impact des facteurs psychologiques et émotionnels et du vécu antérieur, tant sur l'adhérence que sur la résistance au traitement.

**MÉTHODE.** L'adhérence au traitement a été mesurée via le dosage des médicaments antihypertenseurs dans les urines par chromatographie liquide haute performance couplée à une spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Le profil psychologique a été évalué en utilisant des questionnaires validés centrés sur le profil psychologique général des patients (BSI), l'identification des émotions, leur description et leur régulation (TAS-20, ERQ, CERQ) et sur les expériences traumatiques antérieures (PDS). La résistance au traitement a été estimée par le niveau de pression artérielle ambulatoire de 24 heures ajusté pour le nombre de médicaments antihypertenseurs et l'adhérence thérapeutique.

**RÉSULTATS.** Trente-cinq patients consécutifs rentrant dans les critères de l'étude ont été recrutés d'avril à décembre 2016 (âge :  $51 \pm 10$  ans ; IMC :  $29.3 \pm 6.3$  kg/m<sup>2</sup> ; eGFR :  $79 \pm 23$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Les proportions de patients adhérents, partiellement adhérents et non-adhérents au traitement étaient respectivement de 29, 40 et 31 %. L'adhérence thérapeutique était significativement corrélée au genre féminin ( $r = -.448$ ), au niveau d'éducation ( $r = .399$ ), au nombre de médicaments prescrits par jour ( $r = -.352$ ), à l'admission aux urgences pour cause d'hypertension durant l'année écoulée ( $r = -.564$ ), à la somatisation (BSI ;  $r = -.496$ ), à la difficulté d'exprimer ses sentiments (TAS-20 ;  $r = -.355$ ), à la suppression expressive (ERQ ;  $r = -.399$ ), à la mise en perspective (CERQ ;  $r = .356$ ), au nombre d'expériences traumatiques (PDS ;  $r = -.521$ ), au stress lié à celles-ci (PDS ;  $r = -.525$ ) et à l'évaluation de l'expérience la plus traumatique (PDS ;  $r = -.469$ ). Le degré de résistance au traitement était corrélé au blâme de soi (CERQ ;  $r = .497$ ), à la dramatisation (CERQ ;  $r =$

.458), au blâme d'autrui (CERQ ;  $r = .414$ ), aux stratégies non-adaptatives de régulation des émotions (CERQ ;  $r = .536$ ) et à l'évitement et/ou l'émoussement émotionnel (PDS ;  $r = .652$ ), mais pas aux caractéristiques démographiques de base. Dans les modèles de régression incluant les facteurs significativement corrélés à l'adhérence et au degré de résistance au traitement, 51% de la variance de l'adhérence s'expliquait par le fait d'avoir été admis aux urgences dans les 12 derniers mois, l'incapacité de mise en perspective et la somatisation ; 37% de la variance du degré de résistance au traitement s'expliquait par les facteurs « blâme de soi » et « blâme d'autrui ».

**CONCLUSION.** En dépit de la prévalence élevée de non-adhérence dans notre cohorte, celle-ci n'explique pas entièrement la résistance au traitement. La non-adhérence et la résistance au traitement sont associées à des caractéristiques psychologiques et comportementales distinctes. Nos résultats suggèrent que l'évaluation de l'adhérence thérapeutique et du profil psychologique devraient faire partie intégrante de la prise en charge des patients hypertendus résistants.

**PERSPECTIVES.** Ces résultats ouvrent la porte à des études visant à évaluer l'efficacité d'interventions psychologiques susceptibles d'améliorer l'adhérence au traitement et le contrôle de l'hypertension ainsi qu'à des études mécanistiques (dosages hormonaux, évaluation du système nerveux sympathique, IRM fonctionnelle, etc.) visant à comprendre les mécanismes psycho-physiologiques sous-jacents.

## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                                                                                                            |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                                                                                                                  | <b>1</b>  |
| 1. Hypertension artérielle (HTA).....                                                                                                                      | 2         |
| 1.1. Définition .....                                                                                                                                      | 2         |
| 1.2. Epidémiologie .....                                                                                                                                   | 2         |
| 1.3. Etiologie.....                                                                                                                                        | 3         |
| 1.4. Complications .....                                                                                                                                   | 3         |
| 1.5. Stratégies thérapeutiques .....                                                                                                                       | 4         |
| 1.6. Hypertension artérielle résistante (HTAr) .....                                                                                                       | 5         |
| 2. Adhérence thérapeutique.....                                                                                                                            | 6         |
| 2.1. Définition .....                                                                                                                                      | 6         |
| 2.2. Méthodes d'évaluation de l'adhérence .....                                                                                                            | 7         |
| 2.3. Adhérence thérapeutique et HTAr .....                                                                                                                 | 8         |
| 2.4. Facteurs prédictifs d'une mauvaise adhérence thérapeutique.....                                                                                       | 9         |
| 2.5. Pistes pour améliorer l'adhérence au traitement .....                                                                                                 | 10        |
| 2.6. Bénéfices d'une bonne adhérence thérapeutique .....                                                                                                   | 12        |
| 3. Profil Psychologique .....                                                                                                                              | 13        |
| 3.1. Adhérence thérapeutique et profil psychologique .....                                                                                                 | 13        |
| 3.2. HTA et profil psychologique .....                                                                                                                     | 13        |
| 3.3. Liens entre l'adhérence thérapeutique, l'HTA et le profil psychologique.....                                                                          | 14        |
| 4. Dosage des médicaments antihypertenseurs dans les urines par chromatographie<br>liquide couplée à une spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) ..... | 15        |
| 4.1. Aspects techniques.....                                                                                                                               | 15        |
| 4.2. Médicaments antihypertenseurs d'intérêt.....                                                                                                          | 18        |
| <b>OBJECTIFS .....</b>                                                                                                                                     | <b>20</b> |
| <b>MÉTHODOLOGIE DE TRAVAIL .....</b>                                                                                                                       | <b>21</b> |
| 1. Patients et design de l'étude .....                                                                                                                     | 21        |
| 2. Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) .....                                                                                                       | 23        |

|                                                                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3. Questionnaires psychologiques .....                                                                                                     | 23        |
| 3.1. Brief Symptom Inventory (BSI).....                                                                                                    | 23        |
| 3.2. Toronto Alexithymia Scale-20 (TAS-20).....                                                                                            | 24        |
| 3.3. Emotion Regulation Questionnaire (ERQ) .....                                                                                          | 24        |
| 3.4. Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ) .....                                                                               | 25        |
| 3.5. Post Traumatic Diagnostic Scale (PDS).....                                                                                            | 25        |
| 4. Détection des médicaments antihypertenseurs dans les urines par LC-MS/MS.....                                                           | 26        |
| 5. Analyses statistiques .....                                                                                                             | 27        |
| <b>RÉSULTATS .....</b>                                                                                                                     | <b>29</b> |
| 1. Caractéristiques de la population étudiée .....                                                                                         | 29        |
| 2. Caractéristiques de la population en fonction du niveau d'adhérence au traitement ..                                                    | 30        |
| 3. Comparaison du niveau d'adhérence obtenu par MMAS-8 <i>versus</i> TDM .....                                                             | 32        |
| 4. Variables psychologiques : comparaison de l'échantillon aux normes .....                                                                | 35        |
| 4.1. Brief Symptom Inventory (BSI).....                                                                                                    | 36        |
| 4.2. Toronto Alexithymia Scale-20 (TAS-20).....                                                                                            | 36        |
| 4.3. Emotion Regulation Questionnaire (ERQ) .....                                                                                          | 36        |
| 4.4. Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ) .....                                                                               | 37        |
| 4.5. Expériences traumatiques : <i>Post Traumatic Diagnostic Scale</i> (PDS).....                                                          | 37        |
| 5. Analyses de corrélations.....                                                                                                           | 37        |
| 5.1. Variables démographiques et celles en lien avec l'état de santé : relations avec l'adhérence thérapeutique et PA en ambulatoire ..... | 37        |
| 5.2. Variables psychologiques : relations avec l'adhérence et la PA ambulatoire.....                                                       | 40        |
| 6. Analyses de régression multiple .....                                                                                                   | 42        |
| 6.1. Régression sur le niveau d'adhérence thérapeutique .....                                                                              | 42        |
| 6.2. Régression sur le niveau de PA en ambulatoire .....                                                                                   | 44        |
| <b>DISCUSSION .....</b>                                                                                                                    | <b>46</b> |
| <b>CONCLUSION .....</b>                                                                                                                    | <b>50</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>                                                                                                                 | <b>51</b> |
| <b>ANNEXES .....</b>                                                                                                                       | <b>60</b> |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| Annexe I - Clinical Report Form (CRF) .....                   | 60 |
| Annexe II - Morisky Medication adherence scale (MMAS-8) ..... | 64 |
| Annexe III - Questionnaires psychologiques .....              | 64 |
| <b>ABSTRACT</b> .....                                         | 74 |

---

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

|          |                                                                                          |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| A        | Adhérent(s)                                                                              |
| AC       | Antagoniste(s) calcique(s)                                                               |
| AntiHT   | Antihypertenseur(s)                                                                      |
| ARA      | Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine                                             |
| AVC      | Accident vasculaire cérébral                                                             |
| BAT      | Baroreflex Activation Therapy                                                            |
| BAV      | Bloc auriculo-ventriculaire                                                              |
| BB       | Bêta-bloquant(s)                                                                         |
| BPCO     | Bronchopneumopathie chronique obstructive                                                |
| BSI      | Brief Symptom Inventory                                                                  |
| CERQ     | Cognitive Emotion Regulation Questionnaire                                               |
| CRF      | Clinical Report Form                                                                     |
| CUCL     | Cliniques universitaires Saint-Luc                                                       |
| D        | Diurétique(s) thiazidique(s)                                                             |
| DPH      | Dihydropyridine                                                                          |
| eGFR     | Glomerular Filtration Rate                                                               |
| ERQ      | Emotion Regulation Questionnaire                                                         |
| ESH      | European Society of Hypertension                                                         |
| ESI      | Electrospray Ionization                                                                  |
| FDA      | Food and Drug Administration                                                             |
| HPLC     | High-Performance Liquid Chromatography                                                   |
| HSI      | Hypertension systolique isolée                                                           |
| HTA      | Hypertension artérielle                                                                  |
| HTAr     | Hypertension artérielle résistante                                                       |
| HVG      | Hypertrophie ventriculaire gauche                                                        |
| IEC      | Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine                                   |
| LC-MS/MS | Chromatographie liquide haute performance couplée à une spectrométrie de masse en tandem |
| m°       | Médicament(s)                                                                            |
| MEMS     | Medication Event Monitoring System                                                       |
| MMAS     | Morisky Medication Adherence Scale                                                       |
| MRM      | Multiple Reactions Monitoring                                                            |
| m/z      | Rapport masse/charge d'un ion                                                            |
| N        | Nombre d'individus                                                                       |
| NA       | Non-adhérent(s)                                                                          |
| NaCl     | Chlorure de sodium                                                                       |
| Na/K     | Sodium/potassium                                                                         |

|        |                                                                  |
|--------|------------------------------------------------------------------|
| OMS    | Organisation Mondiale de la Santé                                |
| Pa     | Partiellement adhérent(s)                                        |
| PA     | Pression artérielle                                              |
| PADa   | Pression artérielle diastolique moyenne ambulatoire de 24 heures |
| PADc   | Pression artérielle diastolique en consultation                  |
| PASa   | Pression artérielle systolique moyenne ambulatoire de 24 heures  |
| PASc   | Pression artérielle systolique en consultation                   |
| PDS    | Post Traumatic Diagnostic Scale                                  |
| Pil.   | Pilule(s)                                                        |
| r      | Coefficient de corrélation de Pearson                            |
| $\rho$ | Coefficient de corrélation de Spearman                           |
| SPE    | Solid Phase Extraction                                           |
| TAS    | Toronto Alexithymia Scale                                        |
| TDM    | Therapeutic Drug Monitoring                                      |
| VIF    | Variance Inflation Factor                                        |
| v/v    | Rapport volume/volume d'un mélange                               |

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

---

|             |                                                                                                                                                     |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Figure 1.   | Persistance et adhérence au traitement                                                                                                              |
| Figure 2.   | Persistance au traitement antihypertenseur                                                                                                          |
| Figure 3.   | Taux d'adhérence thérapeutique en fonction du nombre de prises journalières                                                                         |
| Figure 4.   | Observance thérapeutique avec et sans prescription d'association fixe                                                                               |
| Figure 5.   | Evolution des PA systolique et diastolique chez des patients adhérents, non-adhérents et non testés après annonce des résultats du TDM              |
| Figure 6.   | Séparation par HPLC                                                                                                                                 |
| Figure 7.   | Détection par spectrométrie de masse en tandem                                                                                                      |
| Figure 8.   | Récapitulatif de l'échantillon                                                                                                                      |
| Figure 9.   | Adhérence par classe de médicament (rapportée par TDM)                                                                                              |
| Figure 10.  | Proportions de patients A, Pa et NA dans chaque classe de score MMAS-8                                                                              |
| Figure 11.  | Médicaments antihypertenseurs (%) détectés dans les urines en fonction du score d'adhérence MMAS-8                                                  |
| Figure 12.  | Mécanismes psychologiques contribuant à l'hypertension artérielle résistante                                                                        |
|             |                                                                                                                                                     |
| Tableau 1.  | Définitions et classification des niveaux de PA                                                                                                     |
| Tableau 2.  | Contre-indications absolues et relatives aux différents médicaments antihypertenseurs                                                               |
| Tableau 3.  | Position de l'ESH : choix d'un antihypertenseur selon le contexte                                                                                   |
| Tableau 4.  | Caractéristiques des patients en fonction du niveau d'adhérence (déterminé par TDM)                                                                 |
| Tableau 5.  | Résultats obtenus aux questionnaires psychologiques par l'échantillon de patients HTAr comparés à des échantillons contrôles                        |
| Tableau 6.  | Corrélations entre les variables démographiques et celles en lien avec l'état de santé des patients, l'adhérence thérapeutique et la PA ambulatoire |
| Tableau 7.  | Corrélations entre le profil psychologique, l'adhérence thérapeutique et la PA ambulatoire                                                          |
| Tableau 8.  | Régression multivariée avec sélection « stepwise backward » pour les facteurs prédictifs de l'adhérence thérapeutique                               |
| Tableau 9.  | Régression multivariée avec sélection « stepwise backward » pour les facteurs prédictifs de la PA systolique ambulatoire                            |
| Tableau 10. | Régression multivariée avec sélection « stepwise backward » pour les facteurs prédictifs de la PA diastolique ambulatoire                           |

# INTRODUCTION

---



## INTRODUCTION

---

L'hypertension artérielle (HTA) ne touche pas moins d'un quart de la population adulte à travers le monde, et sa prévalence atteint même 35% dans les pays industrialisés. On estime qu'elle est responsable de 70% des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de 58% des infarctus du myocarde survenant dans le monde. Elle constitue, de ce fait, la première cause de morbidité et mortalité cardiovasculaire. Malgré l'existence de nombreux traitements antihypertenseurs efficaces et bien tolérés disponibles sur le marché, le taux de patients hypertendus présentant des valeurs tensionnelles contrôlées demeure bas, de l'ordre de 30 à 60%, et ce, même dans les pays développés [1, 2, 3, 4].

On estime qu'une mauvaise adhérence au traitement antihypertenseur constitue l'une des principales causes du mauvais contrôle tensionnel et, *a fortiori*, de l'hypertension artérielle résistante (HTAr) [5]. Cette dernière est définie comme une pression artérielle (PA) restant supérieure à 140/90 mmHg malgré une amélioration de l'hygiène de vie et la prescription d'au minimum trois médicaments antihypertenseurs à dose maximale tolérée, dont un diurétique [3, 4, 5, 6, 7]. En dehors des conséquences occasionnées par le mauvais contrôle tensionnel en termes de morbidité et de mortalité, l'HTAr, dans le cas où elle résulte d'une mauvaise adhérence thérapeutique, peut mener à un surtraitement associé à des coûts substantiels pour la société et à un risque accru d'effets indésirables pour les patients [8]. Malheureusement, la prévalence de l'HTAr ainsi que les facteurs prédictifs d'une mauvaise adhérence thérapeutique chez les patients hypertendus restent mal connus à ce jour. Or, ces éléments constituent un prérequis indispensable pour la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques ayant pour but d'améliorer l'adhérence au traitement antihypertenseur et, par conséquent, le contrôle tensionnel. L'évaluation de l'adhérence thérapeutique n'est actuellement utilisée que dans de rares cas et, de plus, la meilleure stratégie pour l'évaluer demeure controversée. De surcroît, le rôle de facteurs psychologiques susceptibles d'influencer l'adhérence au traitement antihypertenseur et/ou le contrôle tensionnel n'a pas fait l'objet d'études approfondies basées sur des questionnaires validés.

La littérature montre néanmoins que les sujets ayant tendance à minimiser les émotions qui leurs sont pénibles ou présentant une incapacité à reconnaître, identifier et exprimer verbalement leurs émotions (alexithymie) seraient plus à risque d'HTA [9, 10, 11, 12].

# 1. HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA)

## 1.1. DÉFINITION

L'hypertension artérielle est définie par l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS) comme une PA systolique  $\geq 140$  mmHg et/ou une PA diastolique  $\geq 90$  mmHg, mesurées en consultation et confirmées par, minimum, deux mesures espacées d'une minute au cours de trois consultations successives sur une période de trois à six mois <sup>[13]</sup>. L'*European Society of Hypertension* (ESH) a scindé les valeurs de PA en sept catégories, allant d'une PA optimale jusqu'à l'HTA sévère, de grade 3, en passant par l'HTA systolique isolée, plus fréquemment rencontrée chez les personnes âgées. Ces catégories sont reprises dans le tableau 1 <sup>[6]</sup>.

**Tableau 1.** Définitions et classification des niveaux de PA

| Catégories de pression artérielle | PA systolique<br>mmHg |       | PA diastolique<br>mmHg |
|-----------------------------------|-----------------------|-------|------------------------|
| Optimale                          | < 120                 | et    | < 80                   |
| Normale                           | 120 – 129             | et/ou | 80 – 84                |
| Normale haute                     | 130 - 139             | et/ou | 85 – 89                |
| HTA Grade 1 (légère)              | 140 - 159             | et/ou | 90 – 99                |
| HTA Grade 2 (modérée)             | 160 – 179             | et/ou | 100 – 109              |
| HTA Grade 3 (sévère)              | $\geq 180$            | et/ou | $\geq 110$             |
| HTA systolique isolée             | $\geq 140$            | et    | < 90                   |

## 1.2. EPIDÉMIOLOGIE

L'HTA touche 25% de la population adulte à travers le monde et jusqu'à 35% dans les pays industrialisés représentant, de ce fait, l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire dans le monde. La prévalence de l'HTA augmente avec l'âge, elle est de l'ordre de 4% chez les sujets de 18 à 29 ans et de 65% chez les sujets de plus de 80 ans. Malgré des traitements efficaces reconnus disponibles sur le marché, force est de constater que la proportion de patients contrôlés sous traitement (PA < 140/90 mmHg) reste très insuffisante, puisqu'inférieure à 30% <sup>[2, 3, 4]</sup>. En Belgique, le nombre de patients hypertendus est d'environ 2 millions. Peu étonnamment, l'HTA étant le plus souvent asymptomatique, la moitié des sujets hypertendus ignore en souffrir. Selon une étude réalisée en médecine générale, seuls 28% des belges hypertendus ont une PA inférieure à 140/90 mmHg <sup>[14]</sup>.

### 1.3. ETIOLOGIE

L'HTA est classée en deux catégories, en fonction de son origine, identifiable ou non. Elle est dite **essentielle** (primaire) lorsque la cause n'est pas clairement identifiable ou corrigible, ce qui représente près de 90% des hypertensionns diagnostiquées. L'HTA essentielle est favorisée par des facteurs génétiques et environnementaux, tels que l'obésité ou encore la consommation de sel. Lorsque son origine est connue, l'HTA est qualifiée de **secondaire**, ce qui ne représente que 10% des cas. Celle-ci peut trouver son origine dans certains médicaments ou toxiques au sens large ; les substances hypertensiogènes les plus souvent incriminées sont le sel, l'alcool, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les vasoconstricteurs nasaux, les antidépresseurs, la réglisse, les contraceptifs oraux, les stéroïdes et certaines drogues telles que la cocaïne, la cyclosporine ou encore l'érythropoïétine. Il existe cependant d'autres causes d'HTA secondaire telles que le syndrome d'apnées du sommeil, les néphropathies parenchymateuses, l'hypertension réno-vasculaire, l'hyperaldostérionisme primaire, le phéochromocytome, le syndrome de Cushing et la coarctation aortique <sup>[15]</sup>.

### 1.4. COMPLICATIONS

L'HTA constitue donc l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire, avec les dyslipidémies, le diabète, le tabagisme ainsi que l'obésité de type androïde. Il existe d'ailleurs très clairement une relation continue entre le niveau de PA systolique et diastolique mesuré en ambulatoire (sur 24 heures) et le risque de morbidité et mortalité cardiovasculaire. L'HTA accroît nettement le risque d'AVC, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale et de rétinopathies chez les patients qui en souffrent. Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès en Europe ; chaque année, on dénombre plus de 500 000 décès suite à un AVC et 1.9 millions suite à une maladie coronaire. Quatre organes sont essentiellement la cible de l'HTA : le cœur (hypertrophie ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, etc.), les reins (sténose des artères rénales, insuffisance rénale tardive, etc.), les vaisseaux (artériopathies oblitérantes des gros vaisseaux, anévrismes, etc.) et le cerveau (hémorragies cérébrales par rupture d'anévrisme, etc.) <sup>[15]</sup>.

## 1.5. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Les recommandations internationales s'accordent toutes sur le fait que la prise en charge des patients hypertendus repose sur l'association de conseils hygiéno-diététiques et d'un traitement antihypertenseur en fonction des niveaux de PA et du risque cardiovasculaire des patients [6, 16, 17]. En première intention dans l'HTA essentielle non compliquée, cinq classes d'antihypertenseurs sont efficaces en termes de réduction globale de la morbidité et mortalité cardiovasculaire : les diurétiques thiazidiques (D), les bêta-bloquants (BB), les antagonistes calciques (AC), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes du récepteur AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II (ARA ou sartans). Il est généralement recommandé de débiter le traitement par une monothérapie, bien qu'une association fixe d'antihypertenseurs puisse également être proposée en cas d'HTA modérée ou sévère et/ou de risque cardiovasculaire global élevé.

L'ESH a également émis des recommandations concernant le choix des médicaments antihypertenseurs en fonction du contexte dans lequel le patient se trouve. Etant donné qu'il sera nécessaire d'utiliser plus d'un médicament chez la plupart des patients hypertendus, le débat sur le meilleur traitement de première intention est d'un intérêt limité. Néanmoins, le choix d'un médicament antihypertenseur doit prendre en compte différents éléments, notamment l'existence d'une atteinte des organes cibles, d'une maladie cardiovasculaire ou rénale ou d'une autre pathologie limitant l'usage de certaines classes ; les interactions éventuelles avec d'autres traitements pris par le patient et l'existence d'effets secondaires antérieurs. Les tableaux 2 et 3 résument les contre-indications absolues et relatives ainsi que les critères de choix d'un antihypertenseur selon le contexte [6].

**Tableau 2.** Contre-indications absolues et relatives aux différents médicaments antihypertenseurs

| MÉDICAMENTS | Contre-indications absolues                                                          | Contre-indications relatives                                                                                 |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>D</b>    | Goutte                                                                               | Syndrome métabolique<br>Intolérance au glucose<br>Grossesse                                                  |
| <b>BB</b>   | Asthme<br>BAV                                                                        | Artériopathie périphérique<br>Syndrome métabolique<br>Intolérance au glucose<br>Sportifs et athlètes<br>BPCO |
| <b>DHP</b>  |                                                                                      | Tachyarythmie<br>Insuffisance cardiaque                                                                      |
| <b>AC</b>   | BAV<br>Insuffisance cardiaque<br>Grossesse<br>Sténose bilatérale des artères rénales |                                                                                                              |
| <b>ARA</b>  | Grossesse<br>Sténose bilatérale des artères rénales<br>Hyperkaliémie                 |                                                                                                              |

Abréviations: BAV= bloc auriculo-ventriculaire, BPCO= bronchopneumopathie chronique obstructive, D= diurétiques thiazidiques, BB = bêta-bloquants, DHP= dihydropyridine, AC= antagonistes calciques, ARA= antagonistes de récepteurs de l'angiotensine.

**Tableau 3.** Position de l'ESH : choix d'un antihypertenseur selon le contexte

| <b>ATTEINTE DES ORGANES CIBLES</b>                                                                                                                                                                                                                                                          |                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| HVG                                                                                                                                                                                                                                                                                         | IEC, AC, ARA                   |
| Athérome asymptomatique                                                                                                                                                                                                                                                                     | AC, IEC                        |
| Microalbuminurie                                                                                                                                                                                                                                                                            | IEC, ARA                       |
| Dysfonction rénale                                                                                                                                                                                                                                                                          | IEC, ARA                       |
| <b>EVÈNEMENT CLINIQUE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                |
| Antécédent d'AVC                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tous les antihypertenseurs     |
| Antécédent d'infarctus                                                                                                                                                                                                                                                                      | BB, IEC, ARA                   |
| Angor                                                                                                                                                                                                                                                                                       | BB, AC                         |
| Insuffisance cardiaque                                                                                                                                                                                                                                                                      | D, BB, IEC, ARA, Spiro         |
| Fibrillation auriculaire                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                |
| - paroxystique                                                                                                                                                                                                                                                                              | IEC, ARA                       |
| - permanente                                                                                                                                                                                                                                                                                | BB, AC (non-DHP)               |
| Insuffisance rénale                                                                                                                                                                                                                                                                         | IEC, ARA, Diurétique de l'anse |
| Artériopathie périphérique                                                                                                                                                                                                                                                                  | AC                             |
| <b>SITUATIONS PARTICULIÈRES</b>                                                                                                                                                                                                                                                             |                                |
| HSI (sujets âgés)                                                                                                                                                                                                                                                                           | D, AC                          |
| Syndrome métabolique                                                                                                                                                                                                                                                                        | IEC, ARA, AC                   |
| Diabète                                                                                                                                                                                                                                                                                     | IEC, ARA                       |
| Grossesse                                                                                                                                                                                                                                                                                   | AC, BB                         |
| Sujets noirs                                                                                                                                                                                                                                                                                | D, AC                          |
| Abréviations: HVG= hypertrophie ventriculaire gauche, HSI= hypertension systolique isolée, ARA= antagonistes de récepteurs de l'angiotensine, IEC= inhibiteur de l'enzyme de conversion, BB= bêta-bloquants, AC= antagonistes calciques, DHP= dihydropyridine, D= diurétiques thiazidiques. |                                |

### 1.6. HYPERTENSION ARTÉRIELLE RÉSISTANTE (HTAR)

L'hypertension artérielle résistante est définie par l'ESH comme « une PA supérieure à 140/90 mmHg malgré une amélioration de l'hygiène de vie ainsi que la prescription d'au minimum trois médicaments antihypertenseurs dont un diurétique à dose maximale tolérée ». En pratique, en l'absence de contre-indications ou d'effets secondaires, cette trithérapie devrait entre autres comprendre un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II (ARA ou sartan), un antagoniste calcique (AC) et un diurétique. En quatrième choix, en l'absence d'altération de la fonction rénale ou d'hyperkaliémie, il est recommandé de prescrire la spironolactone (25 à 50 mg/ jour) comme supplément à cette trithérapie pour les patients hypertendus résistants [6, 7, 8].

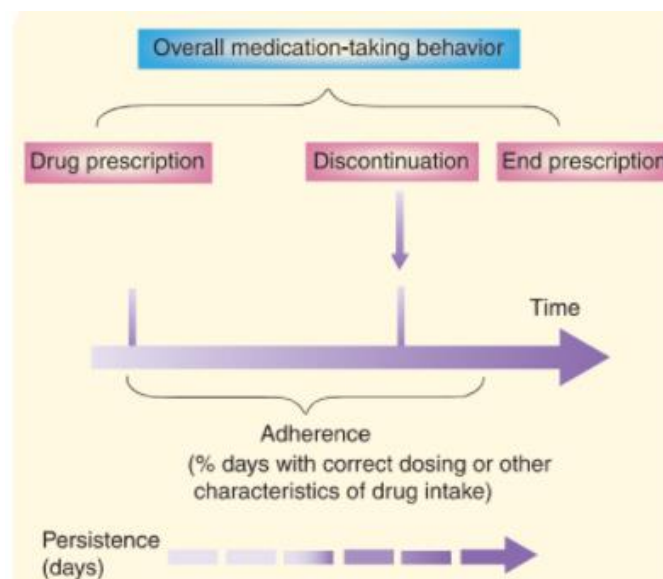
Les patients atteints d'HTAr présentent un risque accru d'atteinte d'organes cibles et d'évènements cardio- et cérébrovasculaires [5, 18]. La prévalence de l'HTAr demeure difficilement évaluable. Celle-ci a été classiquement estimée entre 10 et 30%, mais pourrait être inférieure à 5% dans le cadre d'une définition plus stricte [19, 20, 21]. En effet, avant de

définir un patient comme « hypertendu résistant », il est nécessaire d'exclure une HTA pseudo-résistante liée à une adhérence thérapeutique insuffisante et les différentes formes d'HTA secondaires, comme par exemple l'HTA « de la blouse blanche » (PA > 140/90 mmHg en consultation et < 130/80 mmHg en ambulatoire sur 24 heures) [5].

## 2. ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE

### 2.1. DÉFINITION

L'adhérence thérapeutique est un phénomène complexe et dynamique. Cette dernière est définie comme « la prise du bon médicament à la bonne dose et au bon moment durant toute la période indiquée par le médecin » [19, 22]. Plus généralement, l'observance est définie par la somme de deux composantes : l'adhérence et la persistance [23, 24]. Cette dernière suppose un suivi prospectif et dépasse dès lors le cadre de ce mémoire. En effet, la persistance est calculée en termes de temps, alors que l'adhérence au traitement est rapportée en termes de pourcentage des doses prescrites effectivement prises par le patient. Cette dernière peut être observée à un moment donné, c'est pourquoi notre étude s'est penchée sur son évaluation. La différence entre ces deux composantes est représentée dans la figure 1, tirée d'une étude de Parthan *et al.* [25].



**Figure 1.** Persistance et adhérence au traitement

Certaines études se sont néanmoins penchées sur le volet « persistance » de l'observance chez des patients présentant des maladies chroniques, dont l'HTA <sup>[26]</sup>. De manière générale, au terme des trois années qui suivent la première prescription, seuls 50% des patients continuent à prendre leur traitement. Ceci constitue par conséquent un réel enjeu de santé publique, comme le montre la figure 2 tirée de l'étude rétrospective de Van Wijk *et al.* <sup>[27]</sup>.

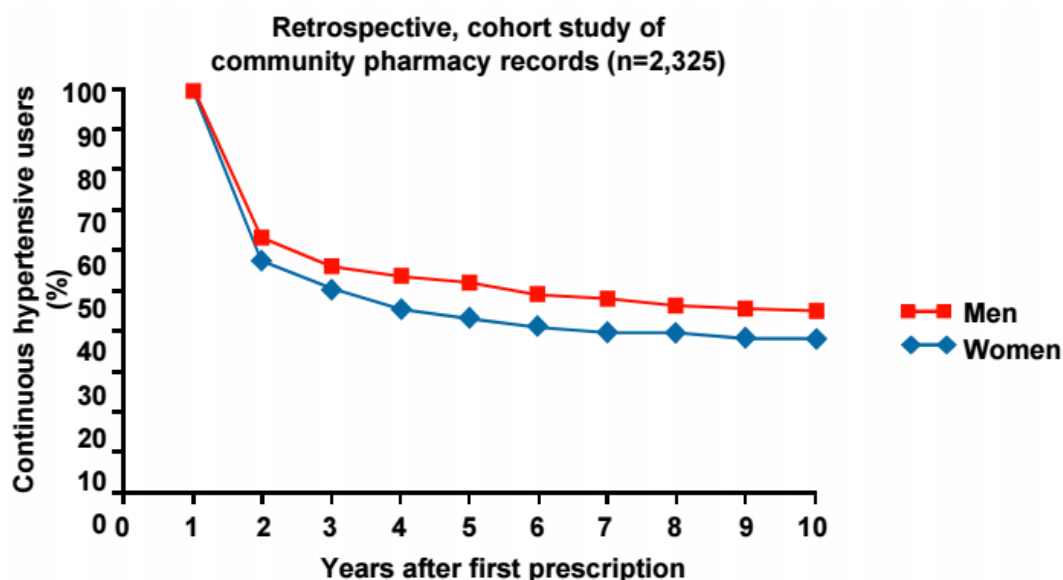


Figure 2. Persistance au traitement antihypertenseur

L'adhérence au traitement est un problème majeur dans les maladies chroniques en général, et plus particulièrement lorsque celles-ci sont asymptomatiques, ce qui est le cas de l'HTA. Parmi les facteurs contribuant à une hypertension apparemment résistante, une mauvaise adhérence au traitement antihypertenseur constitue vraisemblablement l'une des principales causes du mauvais contrôle tensionnel <sup>[5, 19, 23, 25]</sup>.

## 2.2. MÉTHODES D'ÉVALUATION DE L'ADHÉRENCE

L'adhérence thérapeutique peut être évaluée par le biais de méthodes indirectes et directes. Les méthodes **indirectes** comprennent l'auto-évaluation par le patient, l'évaluation réalisée par le médecin grâce à des questionnaires, comme la « *Morisky Medication Adherence Scale* » (MMAS-8) <sup>[28]</sup>, ainsi que le comptage manuel du pilulier (amené par le patient en consultation), le comptage de recharges de prescriptions (le pharmacien fournit des informations sur le nombre de recharges achetées par le patient). Les méthodes **directes**,

quant-à-elles, incluent la thérapie sous observation directe (l'ingestion du médicament est effectuée en présence d'un médecin ou professionnel de la santé), les piluliers électroniques (« *Medication Event Monitoring System* » ou MEMS) et le monitoring thérapeutique de médicaments dans le sang et/ou les urines (« *Therapeutic Drug Monitoring* » ou TDM). En règle générale, les méthodes indirectes présentent une faible sensibilité et sont fortement dépendantes du patient, lui-même susceptible d'être influencé par de nombreux facteurs personnels et socio-environnementaux. Dès lors, comme attendu, les résultats obtenus par ces méthodes ne sont que médiocrement corrélés aux résultats obtenus par les méthodes directes [5, 20, 28, 29, 30]. Il est également à noter que les méthodes directes, telles que la thérapie sous observation directe et le MEMS, sont onéreuses et demandent une implication importante du personnel médical ou paramédical. Elles ne sont, de ce fait, que peu utilisées en pratique. L'utilisation du MEMS est toutefois envisageable sur de longues durées et permettrait dès lors d'améliorer l'adhérence thérapeutique en impliquant le patient dans sa prise en charge. Malheureusement, il ne permet pas la détection de patients au profil psychiatrique, susceptibles d'ouvrir volontairement leur pilulier sans pour autant ingérer les médicaments (non-adhérence intentionnelle) [31,32]. Le TDM, quant-à-lui, constitue une méthode objective et précise, bien moins dépendante du comportement des patients que les méthodes citées précédemment. Cette approche quantitative permet la mesure de médicaments dans les fluides corporels, tels que le sang et les urines [33].

### 2.3. ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE ET HTAr

Une mauvaise adhérence thérapeutique est souvent retrouvée chez les patients présentant une HTAr. Malheureusement, en pratique clinique, l'adhérence au traitement est rarement évaluée. Cela conduit à des décisions cliniques inappropriées, comme par exemple une intensification excessive du traitement antihypertenseur ou le recours à des traitements invasifs tels que la dénervation sympathique rénale ou la stimulation électrique des barorécepteurs (BAT pour « *Baroreflex Activation Therapy* »), dont le coût est substantiel et les résultats inconstants [34].

Récemment, diverses études ont rapporté un pourcentage élevé de faible ou non-adhérence chez les patients diagnostiqués comme « hypertendus résistants » (allant respectivement de 17 à 46% et de 9 à 35%), grâce à une méthode de dosage des médicaments antihypertenseurs par chromatographie liquide haute performance couplée à une spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) dans les urines et/ou le plasma (TDM) [21, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41]. Bien que prometteuse, cette méthode est encore peu répandue ; aucune

donnée n'est d'ailleurs disponible à notre connaissance en Belgique. De plus, les patients inclus dans les études menées jusqu'ici n'étaient pas sous thérapie antihypertensive standardisée et ne remplissaient généralement pas tous les critères stricts définissant l'HTAr. Aussi, bien que souvent utilisé comme matrice pour les TDM, le sang présente les désavantages de nécessiter un acte invasif et d'offrir une fenêtre de détection plus étroite en comparaison à l'urine [5]. C'est pourquoi, au cours de notre travail, nous avons préféré le dosage des antihypertenseurs dans les urines. L'évaluation de l'adhérence thérapeutique se fera aussi via une méthode indirecte : le questionnaire MMAS-8. Les résultats obtenus par cette méthode seront mis en parallèle avec ceux obtenus par TDM, ce qui permettra d'estimer la fiabilité de ce questionnaire chez les patients hypertendus résistants [42].

#### 2.4. FACTEURS PRÉDICTIFS D'UNE MAUVAISE ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE

Les causes d'une mauvaise adhérence au traitement sont multiples et, de manière générale, plusieurs facteurs peuvent influencer l'adhérence. L'OMS a proposé une classification des facteurs associés à une mauvaise adhérence thérapeutique [43]. Elle distingue tout d'abord les facteurs associés à la personne, à ses croyances concernant l'efficacité du traitement et ses effets indésirables. Ensuite, viennent les caractéristiques du traitement médicamenteux, comme par exemple le nombre de prises journalières ainsi que la forme galénique. La figure 3, tirée d'une revue systématique de la littérature de Claxton *et al.* montre une nette diminution du taux d'adhérence au traitement en cas de prises journalières multiples [44]. Le taux d'adhérence à un médicament est significativement plus élevé pour 1 prise *versus* 3 ou 4 prises journalières.

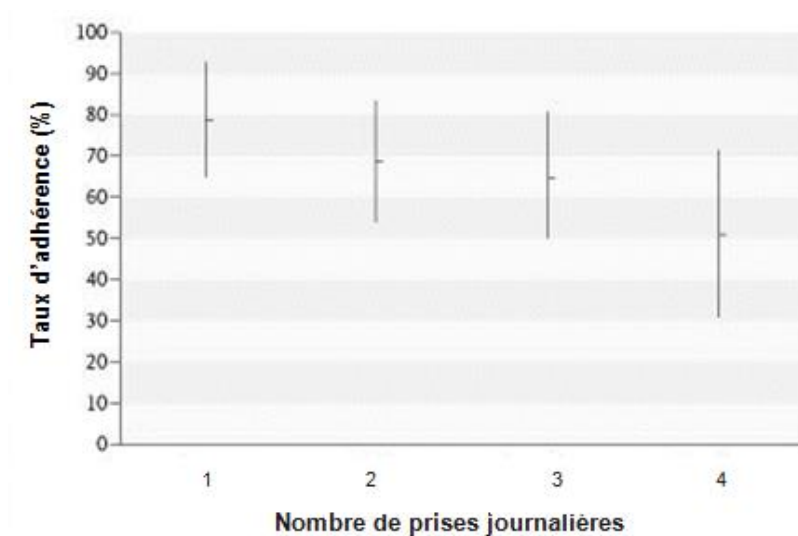


Figure 3. Taux d'adhérence thérapeutique en fonction du nombre de prises journalières

En dernier lieu, d'autres caractéristiques peuvent également influencer l'adhérence au traitement, telles que l'état de santé du patient, les professionnels avec lesquels il est en contact, les barrières financières liées au système de santé et, plus largement, le contexte socio-économique dans lequel il se trouve. A titre d'exemple, le niveau d'éducation, le fait d'être entouré et/ou soutenu par des proches, ou encore d'avoir des effets secondaires suite à la prise du traitement sont des caractéristiques susceptibles d'influencer l'adhérence thérapeutique <sup>[42, 43]</sup>.

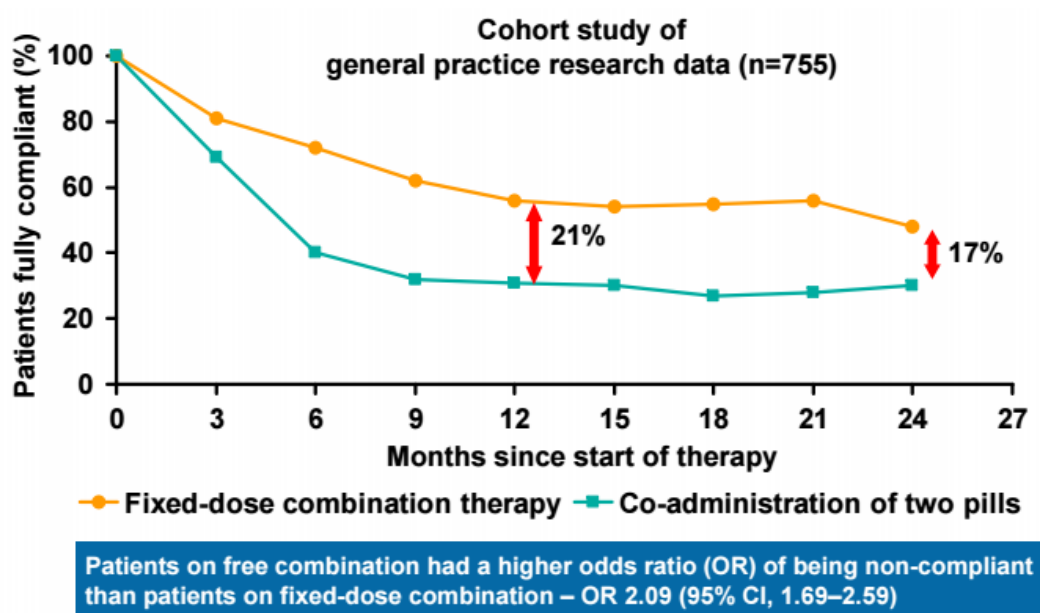
## 2.5. PISTES POUR AMÉLIORER L'ADHÉRENCE AU TRAITEMENT

En vue d'améliorer l'adhérence au traitement, l'équipe de Parthan *et al.* a proposé différentes approches, classées par catégories de stratégies d'intervention <sup>[25]</sup>:

- Approche éducationnelle : il s'agit d'une intervention pédagogique (verbale ou écrite) visant à expliquer au patient les bases de la pathologie dont il souffre, ainsi que les conséquences et complications, le traitement envisagé et les effets espérés de celui-ci. Les instructions données par le médecin doivent être claires et adaptées au vocabulaire du patient. Cette approche peut également être mise en place via des supports audio-visuels. Le médecin peut tester les connaissances et la compréhension du patient en posant de simples questions telles que « Pour être certain que les choses soient claires, pouvez-vous me répéter quels médicaments vous devez prendre chaque jour, et à quel(s) moment(s) ? ».
- Approche comportementale : le médecin s'intéresse aux comportements du patient vis-à-vis de la prise de son traitement, en vue de renforcer les comportements positifs et de mettre en place des astuces afin d'améliorer l'observance. Par exemple, il peut proposer au patient d'instaurer un système de rappel (réveil ou autre) pour lui permettre de ne pas oublier de prendre son traitement à heures fixes.
- Approche affective : elle est basée sur le ressenti du patient, ses émotions, sa vie sociale et familiale. L'objectif de cette approche est d'impliquer la famille dans le traitement, comme soutien au quotidien.
- Approche relationnelle avec le médecin : une relation de confiance entre le soignant et le patient participe à une meilleure communication. Ceci permet au patient de poser ses éventuelles questions pouvant contribuer à l'amélioration de sa motivation et, plus largement, de l'adhérence thérapeutique.

Si l'éducation et le suivi du patient contribuent à améliorer l'adhérence, il est indispensable de détecter au préalable une adhérence insuffisante. Pour ce faire, le médecin peut identifier et contacter les patients qui ne viennent pas en consultation et porter une attention particulière à ceux chez qui les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints.

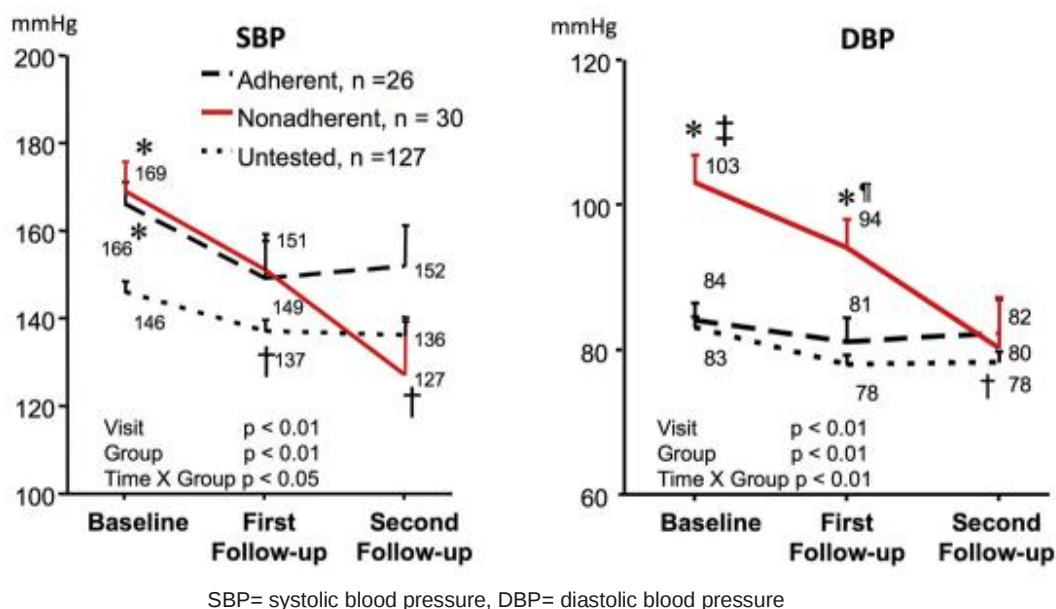
Il est également recommandé de simplifier et d'adapter au maximum le traitement, notamment en privilégiant les associations fixes et les médicaments à longue durée d'action (« *forgiving drugs* »). Le fait de prescrire des associations fixes améliore l'adhérence, comme le montre la figure 4 tirée d'une étude de Sturkenboom *et al.* rapportant l'observance chez des patients initialement complètement adhérents avec une prescription d'une association fixe (IEC + hydrochlorothiazide) *versus* sans association fixe <sup>[45]</sup>.



**Figure 4.** Observance thérapeutique avec et sans prescription d'association fixe

La non-adhérence thérapeutique est fréquente chez les patients hypertendus apparemment résistants, entraînant des conséquences en matière de risque cardiovasculaire et de surconsommation de médicaments onéreux et/ou mal tolérés. C'est pourquoi, la détection d'une éventuelle mauvaise adhérence au traitement dans ce sous-groupe spécifique constitue une priorité <sup>[5, 18, 46]</sup>. La non-adhérence étant le plus souvent intentionnelle dans ce sous-groupe, la combinaison de méthodes d'évaluation directe (TDM) et indirecte (questionnaires) est recommandée <sup>[47, 48]</sup>. La détection d'une adhérence médiocre au traitement via des méthodes standardisées de dosage suivie d'une discussion autour des résultats obtenus avec les patients est susceptible d'améliorer le contrôle tensionnel. Et ce,

sans recourir à une augmentation de prescription médicamenteuse, mais uniquement en améliorant l'adhérence [49]. Dans certaines études, la simple annonce du diagnostic d'inobservance au traitement (après TDM) a été corrélée à une amélioration substantielle du contrôle tensionnel, comme le montre la figure 5 tirée de l'étude de Brinker *et al.* [38].



**Figure 5.** Evolution des PA systolique et diastolique chez des patients adhérents, non-adhérents et non testés avant et après annonce des résultats du TDM

## 2.6. BÉNÉFICES D'UNE BONNE ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE

Diverses études ont été consacrées aux effets bénéfiques d'une bonne adhérence au traitement antihypertenseur. Comme espéré, il en ressort tout d'abord que la diminution de la PA est supérieure chez les patients adhérents, tant pour les valeurs systoliques que diastoliques, et que ceux-ci atteignent par conséquent plus facilement l'objectif tensionnel, inférieur à 140/90 mmHg. Il a ainsi été démontré que chaque augmentation de 25% de l'adhérence thérapeutique était associée à une diminution d' 1.0 mmHg de PA systolique et 1.2 mmHg de PA diastolique [50, 51]. Une adhérence thérapeutique satisfaisante est également associée à un risque au moins quatre fois inférieur de survenue d'évènement cardiovasculaire, et à une diminution de l'ordre de 15% du risque d'hospitalisation pour un infarctus du myocarde ou pour un AVC. Enfin, l'amélioration de l'adhérence au traitement réduit nettement les coûts médicaux liés à l'HTA [52, 53].

### 3. PROFIL PSYCHOLOGIQUE

#### 3.1. ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE ET PROFIL PSYCHOLOGIQUE

La non-adhérence thérapeutique peut être de deux types : non-intentionnelle ou intentionnelle. La non-adhérence **non-intentionnelle** est un processus passif découlant d'un oubli de la prise du traitement, d'une négligence ou encore d'une incapacité du patient à suivre la prescription (par manque de compréhension ou découlant d'un problème physique). La non-adhérence **intentionnelle**, quant-à-elle, est un processus actif dans lequel le patient décide, en connaissance de cause, de ne pas prendre le traitement prescrit.

Dans la littérature, plusieurs cas de simulations et de patients atteints du Syndrome de Münchausen, qui ne prenaient volontairement pas leur traitement, ont été rapportés. La simulation est définie comme « le fruit intentionnel de symptômes physiques ou psychologiques faux ou exagérés, motivé par des incitations externes ». Le syndrome de Münchausen fait référence aux sujets qui simulent une maladie ou un traumatisme dans le but d'attirer l'attention et la compassion. La différence entre la simulation et le syndrome de Münchausen réside dans l'intention. En effet, dans la simulation, le but du sujet est orienté vers l'extérieur, ce dernier agit avec l'objectif d'éviter de devoir aller au travail par exemple, ou encore, d'obtenir des allocations des services sociaux. Dans le syndrome de Münchausen, le but du sujet est intérieur : les symptômes sont exagérés pour combler le besoin d'être considéré comme une personne malade et, de ce fait, attirer l'attention [47, 54, 55, 56].

#### 3.2. HTA ET PROFIL PSYCHOLOGIQUE

Indépendamment de la question de l'adhérence, l'existence d'un lien entre l'HTA et les facteurs psychologiques et/ou les troubles de la santé mentale et, plus particulièrement des troubles d'ordre affectif (tels que la dépression et l'anxiété), a été suggérée et évaluée dans des études sur de larges populations. Les résultats obtenus demeurent cependant controversés. L'attention était alors portée sur les variations tensionnelles liées à un événement stressant et les effets antihypertenseurs des interventions visant à réduire ce stress. De plus, ces études n'avaient pas sélectionné une population spécifique de patients hypertendus [57, 58, 59, 60, 61]. Plus récemment, les études se sont focalisées sur la connexion entre les émotions refoulées *versus* les émotions « conscientes » et la PA. Différentes études ont montré que la tendance à minimiser, voire ne pas ressentir les émotions pénibles

était associée à l'HTA <sup>[62, 63]</sup>. L'alexithymie, définie comme une incapacité à reconnaître, identifier et à exprimer verbalement ses émotions, a également été associée à un risque accru d'HTA <sup>[11, 12]</sup>. En revanche, les traumatismes émotionnels passés n'ont que peu retenu l'attention dans ce contexte d'HTA, même s'il est assez probable qu'ils soient responsables d'un mécanisme de défense.

### **3.3. LIENS ENTRE L'ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE, L'HTA ET LE PROFIL PSYCHOLOGIQUE**

Parmi les différents facteurs impliqués dans le développement de l'HTA, les facteurs psychosociaux et les troubles de la santé mentale ont, tous deux, été évoqués comme possibles paramètres d'influence. L'évaluation des interrelations complexes entre l'adhérence au traitement, le contrôle tensionnel et les facteurs psychologiques paraît particulièrement indiquée dans le sous-groupe des patients hypertendus résistants faisant l'objet de ce mémoire. En effet, d'une part, comme discuté précédemment, la mauvaise voire non-adhérence au traitement est particulièrement fréquente dans ce sous-groupe et pourrait être associée à des profils psychologiques particuliers. D'autre part, les spécialistes régulièrement confrontés à la prise en charge de l'HTAr s'accordent à constater une fréquence élevée de problèmes psychologiques et /ou d'antécédents traumatiques chez ces patients, même si ces aspects n'ont encore jamais fait l'objet d'une évaluation objective. Plus généralement, deux mécanismes sous-jacents ont été suggérés pour expliquer la relation entre les facteurs psychologiques et la survenue et/ou la persistance de problèmes médicaux. D'une part, les facteurs psychologiques auraient un impact direct sur la survenue de problèmes physiques en influençant la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénergique ou en stimulant le système nerveux sympathique <sup>[61]</sup>. D'autre part, les facteurs de stress psychosociaux induiraient des changements de comportement tels que la prise de risques, les addictions ou la non-adhérence au traitement qui, indirectement, mèneraient à la survenue de problèmes physiques <sup>[64]</sup>. Dans le cadre des HTAr et/ou HTA difficiles à contrôler, ces deux mécanismes pourraient être impliqués dans la résistance au traitement antihypertenseur.

## 4. DOSAGE DES MÉDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS DANS LES URINES PAR CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE COUPLÉE À UNE SPECTROMÉTRIE DE MASSE EN TANDEM (LC-MS/MS)

### 4.1. ASPECTS TECHNIQUES

Comme évoqué précédemment, l'adhérence au traitement constitue un enjeu majeur auquel les médecins traitant l'HTA sont confrontés. Un nombre croissant d'études montrent que le TDM est une méthode fiable pour détecter la non-adhérence thérapeutique chez des patients diagnostiqués « hypertendus résistants » [21,33-41]. Le gold standard des techniques analytiques de détection et quantification en termes de sensibilité et spécificité est la chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). C'est pour cette raison que le dosage des médicaments antihypertenseurs réalisé dans cette étude a été effectué par cette méthode. La LC-MS/MS se déroule en deux phases : la séparation chromatographique (HPLC pour « *High Performance Liquid Chromatography* ») et la détection par spectrométrie de masse en tandem.

#### 4.1.1. Séparation chromatographique HPLC

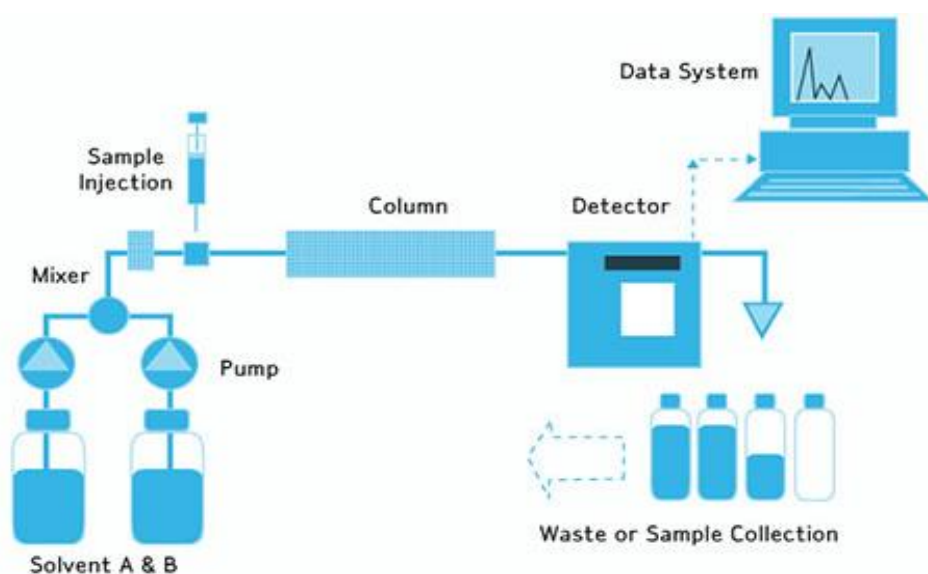
La chromatographie liquide haute performance est une technique analytique permettant la séparation ou la purification d'un ou plusieurs composés d'un mélange entre deux phases, en vue de les identifier et les quantifier ultérieurement. Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant préalablement défini. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (aussi appelée éluant) qui traversera la colonne chromatographique constituée d'une phase stationnaire spécifiquement sélectionnée en fonction des propriétés physico-chimiques des molécules recherchées. Cette phase mobile est poussée au travers du système via une pompe sous haute pression. Le mélange à analyser est injecté et transporté au travers du système chromatographique, les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité pour la phase stationnaire en fonction de la nature de ses composés. Deux cas de figure peuvent alors se présenter :

- soit la molécule ne présente pas d'affinité pour les groupes fonctionnels de la colonne et n'adhérera donc pas, celle-ci sera de ce fait la première à sortir de la colonne ;

- soit la molécule présente une certaine affinité pour les composés de la colonne, adhèrera à cette dernière et mettra plus de temps à sortir.

Il existe plusieurs modes chromatographiques, fonctions de l'interaction avec les phases mobile et stationnaire. La chromatographie qui nous intéresse pour ce travail est celle dont les phases sont inversées : la phase stationnaire contient des particules apolaires (silice greffée C18) et la phase mobile est constituée d'un solvant polaire.

Grâce à un détecteur approprié, lors de leur sortie de la colonne chromatographique, les différents solutés sont caractérisés par un pic, l'ensemble des pics forment le chromatogramme <sup>[65, 66]</sup>.



**Figure 6.** Séparation par HPLC

#### **4.1.2. Détection par spectrométrie de masse**

La spectrométrie de masse est une méthode analytique permettant à la fois la détermination de la masse moléculaire des composés analysés et leur identification et quantification. Le spectromètre de masse est un instrument complexe comprenant plusieurs parties disposées en série, qui permettront les étapes successives suivantes : l'introduction de l'échantillon, l'évaporation et l'ionisation des molécules dans la source, la séparation de ces ions dans l'analyseur de masse en fonction de leur rapport masse sur charge (noté «  $m/z$  ») ainsi que la détection, équivalente à l'obtention du spectre de masse.

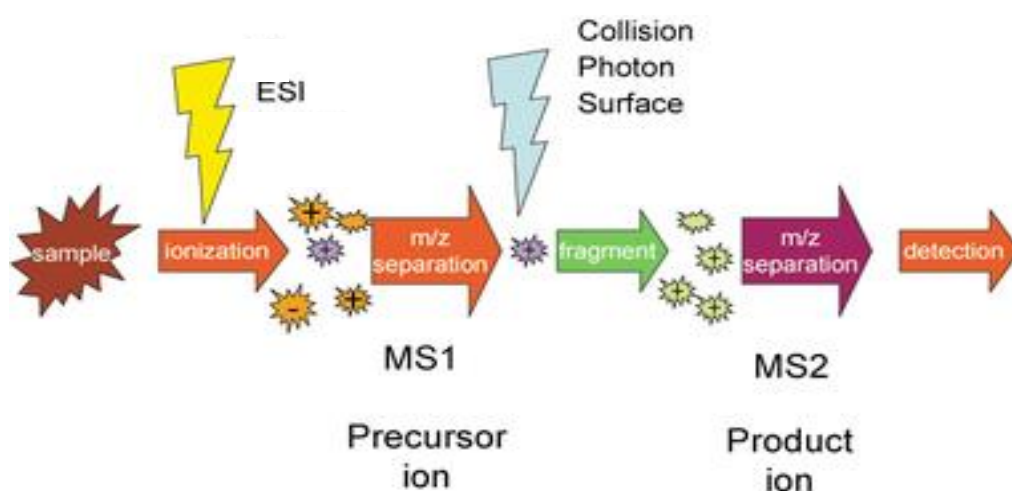
La source utilisée dans cette technique est fonction des composés analysés. Dans ce cas-ci, il s'agit d'une source à pression atmosphérique dans laquelle l'ionisation est réalisée par

électronébulisation (ESI pour « *electrospray ionization* »). Cette méthode convient parfaitement pour des analytes introduits après chromatographie liquide.

Les analyseurs peuvent également différer et, dans le cadre de cette étude, nous avons utilisé des analyseurs avec un champ électrique oscillant, à filtres quadripolaires. Ces derniers assurent la sélection des ions ayant un rapport  $m/z$  déterminé, qui peuvent alors atteindre le détecteur sans être déchargés au contact des barres du quadripôle.

La spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) tient son nom du fait qu'elle combine deux analyseurs. Les ions formés dans la source entrent dans le premier analyseur d'où seuls les ions ayant un rapport  $m/z$  déterminé sortiront. Ces derniers seront ensuite dissociés en ions fragments dans une cellule de collision pour être finalement analysés par le second. La MS/MS offre plusieurs avantages, notamment celui d'étudier de nombreuses molécules, que celles-ci soient structurellement similaires ou non, ainsi que l'automatisation, permettant une grande capacité de rendement.

La spectrométrie de masse en tandem, utilisée dans notre travail comme moyen de détection, se compose d'une chambre d'ionisation, d'un analyseur triple quadripôle et d'un détecteur multiplicateur d'électrons <sup>[65, 66]</sup>.



**Figure 7.** Détection par spectrométrie de masse en tandem

#### 4.1.3. Préparation des échantillons

Différents procédés ont été utilisés pour extraire les médicaments des échantillons d'urine : l'extraction « liquide-liquide » et l'extraction sur phase solide (SPE pour « *Solid Phase Extraction* »).

L'**extraction « liquide-liquide »** est une méthode de purification basée sur la différence de solubilité d'un soluté dans deux phases non miscibles : une phase aqueuse et une phase organique. L'extraction consiste à faire passer un produit (la molécule d'intérêt) d'un solvant aqueux dont il est difficilement séparable, à un solvant organique, dont il sera facilement isolable. Après isolation, la phase organique contenant le composé à doser sera évaporée à sec en vue d'enlever toute trace d'eau et de concentrer l'échantillon <sup>[67]</sup>.

L'**extraction sur phase solide (SPE)** est une méthode de purification basée sur l'adsorption du (des) composé(s) à extraire sur une phase stationnaire. S'en suivent des étapes successives de lavages dans le but de purifier le(s) composé(s) à doser et, pour finir, une étape d'élution qui permettra de récupérer la (les) molécule(s) d'intérêt <sup>[68]</sup>.

## **4.2. MÉDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS D'INTÉRÊT**

Sur base des médicaments fréquemment prescrits aux patients hypertendus au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc et dont l'efficacité est largement établie, nous avons centré notre étude sur quatre molécules antihypertensives pour la mise au point des méthodes d'analyse <sup>[6, 69]</sup>.

### **4.2.1. Olmesartan**

L'olmesartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, principale hormone vasoactive du système rénine-angiotensine-aldostérone. Cet antagonisme sélectif au niveau des récepteurs AT<sub>1</sub> entraîne une augmentation des taux plasmatiques de rénine et des concentrations en angiotensine I et II en amont, ainsi qu'une diminution des taux plasmatiques d'aldostérone en aval des récepteurs. Ce mécanisme d'action est responsable d'une baisse de la pression artérielle par réduction de la vasoconstriction artériolaire ainsi que de la rétention hydrosodée. La biodisponibilité de l'olmesartan n'est que de 26%, il suit un métabolisme hépatique et est excrété par voie biliaire pour 60% et urinaire pour 40%. La dose journalière maximale est de 40 mg et sa demi-vie est de l'ordre de 10 à 15 heures <sup>[70]</sup>.

### **4.2.2. Amlodipine**

L'amlodipine est un médicament appartenant à la classe des inhibiteurs calciques, aussi appelés « antagonistes du calcium ». Ceux-ci inhibent de manière sélective la fréquence

d'ouverture des canaux calciques transmembranaires du myocarde ainsi que des muscles lisses vasculaires. Cela permet donc une diminution de la résistance périphérique vasculaire de laquelle découle notamment leur effet antihypertenseur. La biodisponibilité de l'amlodipine est d'environ 60% et son élimination se fait au niveau rénal, surtout sous forme de métabolites inactifs. La dose journalière maximale prescrite est de 10 mg et sa demi-vie plasmatique est d'environ 33 heures. Cependant, l'élimination effective des métabolites est plus lente <sup>[71]</sup>.

#### ***4.2.3. Hydrochlorothiazide***

L'hydrochlorothiazide est un diurétique appartenant à la classe des thiaziques, dont l'action est d'inhiber le cotransport du NaCl au niveau du tube contourné distal du rein. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, dans une moindre mesure, l'excrétion de potassium et de magnésium, augmentant de ce fait la diurèse et exerçant une action antihypertensive. Sa biodisponibilité est d'environ 70%, et n'est que peu métabolisé : plus de 95% est excrété de façon inchangée dans les urines. Ce dernier est habituellement prescrit à une dose journalière maximale de 25 mg (en association avec l'olmesartan), et sa demi-vie plasmatique varie de 5,6 à 14,8 heures <sup>[72]</sup>.

#### ***4.2.4. Spironolactone***

La spironolactone est un stéroïde analogue de l'aldostérone, exerçant un antagonisme spécifique par liaison aux récepteurs de l'échangeur Na/K aldostérone-dépendants dans le tube contourné distal du rein. Ce blocage compétitif engendre un effet diurétique « épargneur de potassium », puisque favorisant la fuite de sodium dans les urines et la réabsorption potassique. Après administration, la spironolactone est rapidement transformée au niveau hépatique en métabolites actifs, dont la canrénone fait partie. La biodisponibilité est supérieure à 90% pour ce médicament et les métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire. Sa demi-vie est d' 1,4 heure et, malgré un pic plasmatique précoce (dès la première heure), son délai d'action est retardé (48 à 72 heures) <sup>[73]</sup>.



## OBJECTIFS

---

## OBJECTIFS

---

### Objectifs principaux :

- Mettre au point le dosage urinaire de quatre médicaments antihypertenseurs (l'olmesartan, l'amlodipine, l'hydrochlorothiazide et la spironolactone) utilisés dans le traitement standardisé de l'HTAr par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) en vue d'étudier l'adhérence au traitement dans une cohorte de patients hypertendus apparemment résistants recrutés aux Cliniques universitaires Saint-Luc ;
- Déterminer les liens entre les variables psychologiques évaluées par des questionnaires validés, l'adhérence au traitement antihypertenseur médicamenteux mesurée par LC-MS/MS et le degré de résistance au traitement évalué par la mesure de la pression artérielle ambulatoire de 24 heures dans cette même cohorte.

### Objectifs secondaires :

- Identifier les caractéristiques démographiques et liées à l'état de santé des patients corrélées à l'adhérence et au degré de résistance au traitement dans la même cohorte ;
- Comparer le profil psychologique et émotionnel des patients hypertendus apparemment résistants inclus dans notre étude avec des groupes contrôles de sujets normotendus et/ou hypertendus rapportés dans la littérature ;
- Evaluer la sensibilité et la spécificité du questionnaire de Morisky, qui est une méthode d'évaluation indirecte de l'adhérence, *versus* l'évaluation de l'adhérence par LC-MS/MS dans ce sous-groupe de patients hypertendus résistants.

# MÉTHODOLOGIE DE TRAVAIL

---



### 1. PATIENTS ET DESIGN DE L'ÉTUDE

Les patients éligibles ont été identifiés de manière prospective au cours d'une visite de routine relative à la consultation d'hypertension dans le département de cardiologie des Cliniques universitaires Saint-Luc (Bruxelles). Tous les patients éligibles ont fait l'objet d'un examen approfondi ainsi que d'une évaluation dans le but d'exclure toute forme secondaire d'HTA. Pour tous, nous disposons d'un dossier médical exhaustif, reprenant les antécédents médicaux ainsi que l'histoire clinique (annexe I).

Les critères d'inclusion à l'étude étaient les suivants :

- âge  $\geq 18$  ans ;
- signature du consentement éclairé ;
- PA  $> 140/90$  mmHg en consultation et PA  $> 130/80$  mmHg en ambulatoire (sur 24 heures) ;
- régime thérapeutique stable incluant au minimum 3 médicaments antihypertenseurs dont un antagoniste du récepteur AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II, un antagoniste calcique et un diurétique, depuis au minimum 6 semaines ;
- autant que possible, le traitement était standardisé par la prise d'olmesartan (20-40 mg), amlodipine (5-10 mg) et hydrochlorothiazide (12,5-25 mg) et, éventuellement, comme recommandé en quatrième choix en l'absence d'altération de la fonction rénale ou d'hyperkaliémie, de spironolactone (25-50 mg).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- HTA secondaire ;
- HTAr « de la blouse blanche » (PA  $> 140/90$  mmHg en consultation et  $< 130/80$  mmHg en ambulatoire (sur 24 heures)) ;
- un indice de masse corporel (IMC)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ;
- une eGFR (filtration glomérulaire estimée par l'équation MDRD) <sup>[74]</sup>  $< 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

Une demande d'accord a été déposée auprès du Comité d'Ethique des Cliniques universitaires Saint-Luc en vue de pouvoir effectuer cette étude. Cet accord a été obtenu en février 2016.

Les patients éligibles ayant donné leur accord par la signature du consentement éclairé ont été soumis aux tests suivants au cours de la même consultation :

- évaluation de l'adhérence via la « *Morisky Medication Adherence Scale* » (MMAS-8) (annexe II);
- évaluation du profil psychologique et émotionnel via cinq questionnaires validés (cf. Chapitre 3. « Questionnaires psychologiques ») ;
- évaluation de l'adhérence thérapeutique par dosage des différents antihypertenseurs prescrits dans les urines par méthode de chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), permettant la détection de tous les médicaments antihypertenseurs ainsi que leurs éventuels métabolites (TDM). Pour ce faire, pour chaque patient, deux échantillons de 10 mL d'urine étaient prélevés et stockés à -20°C.

Le choix de prélever les urines des patients éligibles ayant donné leur accord le jour même de la visite de routine était un compromis entre l'exigence éthique d'informer correctement le patient sur les conditions de l'étude dans laquelle il était enrôlé et la nécessité d'éviter tout changement de comportement face à la prise du traitement antihypertenseur.

Sur base des résultats obtenus par TDM, les patients ont été définis comme « **adhérents** » (A) lorsque tous les médicaments antihypertenseurs prescrits étaient détectés dans les urines, comme « **partiellement adhérents** » (Pa) lorsqu'au moins un des médicaments antihypertenseurs prescrits n'était pas détecté dans les urines et, finalement, comme « **non-adhérents** » (NA) si aucun médicament antihypertenseur prescrit n'était détecté dans les urines.

Concernant les questionnaires psychologiques, le profil psychologique général des patients a d'abord été évalué via le « *Brief Symptom Inventory* » (BSI). Par la suite, nous nous sommes concentrés sur l'identification des émotions, leur description et régulation via la « *Toronto Alexithimia Scale* » (TAS-20), le « *Emotion Regulation Questionnaire* » (ERQ) et le « *Cognitive Emotion Regulation Questionnaire* » (CERQ) et également sur les expériences traumatiques antérieures via la « *Post Traumatic Diagnostic Scale* » (PDS). Tous sont repris en annexe III.

## 2. MORISKY MEDICATION ADHERENCE SCALE (MMAS-8)

La MMAS-8 est un questionnaire développé dans le but d'évaluer l'adhérence thérapeutique. Il s'agit d'une méthode d'évaluation indirecte de l'adhérence. Ce questionnaire comprend huit questions auxquelles les patients doivent répondre par « oui » ou par « non ». Un point est attribué pour chaque « non » coché par le patient, et aucun point n'est attribué pour les « oui » (hormis pour la dernière question). Les points sont additionnés pour obtenir un score final compris entre 0 et 8. L'adhérence thérapeutique est considérée comme « bonne » pour un score de 8, « moyenne » pour un score de 6 ou 7 et « médiocre » pour un score inférieur à 6.

## 3. QUESTIONNAIRES PSYCHOLOGIQUES

### 3.1. BRIEF SYMPTOM INVENTORY (BSI)

Le BSI <sup>[75]</sup> est une version raccourcie du « *Symptom Checklist-90-R* » <sup>[76]</sup> et l'une des échelles psychométriques les plus couramment utilisées dans le cadre de la recherche et de la pratique clinique psychopathologique. Il s'agit d'un test multidimensionnel comprenant 53 items qui permet d'étudier le profil psychologique général des patients en évaluant la présence et le niveau de neuf symptômes psychologiques primaires :

- la somatisation : définie comme l'expression physique d'une souffrance psychique (par exemple sous forme de nausées, de douleurs abdominales, de céphalées...).
- l'obsession- compulsion : les obsessions sont caractérisées par des idées (ou images) qui font irruption de manière imposante dans la pensée du patient et se répètent sans cesse. Les compulsions, quant-à-elles, sont caractérisées par des comportements répétitifs ou des actes mentaux que le patient se sent obligé d'accomplir en réponse à une obsession ;
- la sensibilité interpersonnelle : fait référence à la capacité d'un sujet à percevoir l'état d'autres personnes et à y répondre de manière adéquate (comparable à l'empathie) ;
- la dépression : état pathologique caractérisé par un désintérêt généralisé, une tristesse morale et un ralentissement psychomoteur ;
- l'anxiété : caractérisée par le fait d'être soudainement effrayé sans raison apparente ;
- l'hostilité : en psychologie, il s'agit d'une forme de rejet colérique interne ou de déni face à une évidence ;

- l'anxiété phobique : se traduit par exemple par l'éviction de certain(e)s activités et/ou endroits en réponse à un état soudain de peur ;
- l'idéation paranoïde : caractérisée par la conviction d'être constamment traité de manière injuste, voire persécuté ;
- la psychose : caractérisée par une perte de contact avec la réalité.

Les participants doivent indiquer, pour chacun des 53 items, à quel point ils se retrouvent dans la situation mentionnée sur une échelle allant de 0 (« non, pas du tout ») à 5 (« oui, extrêmement »).

### **3.2. TORONTO ALEXITHYMIA SCALE-20 (TAS-20)**

La TAS-20 <sup>[77]</sup> est l'échelle la plus communément utilisée pour détecter et mesurer l'alexithymie (décrite comme une incapacité à reconnaître, identifier et décrire ses propres émotions). Ce questionnaire comprend 20 items ciblés sur trois dimensions bien spécifiques :

- la difficulté à identifier ses émotions (exemple : « Quand je me sens bouleversé, je ne sais pas dire si je suis triste, effrayé ou en colère. ») ;
- la difficulté à exprimer ses émotions (exemple : « Je trouve difficile de décrire ce que je ressens. ») ;
- la pensée orientée vers l'extérieur (exemple : « Je préfère parler aux gens de leurs activités journalières plutôt que de leurs sentiments. »).

Les participants doivent indiquer, sur une échelle allant de 1 (« désaccord complet ») à 5 (« accord complet ») à quel point ils se retrouvent dans la situation mentionnée. Les points obtenus pour chaque item sont additionnés pour calculer le score d'alexithymie.

### **3.3. EMOTION REGULATION QUESTIONNAIRE (ERQ)**

L'ERQ <sup>[78]</sup> comprend 10 items, notés par le participant sur une échelle allant de 1 (« pas du tout d'accord ») à 7 (« tout à fait d'accord »). Ce questionnaire permet l'appréciation de deux stratégies de régulation des émotions :

- la réévaluation cognitive (exemple : « Je contrôle mes émotions en changeant la manière dont je pense en fonction de la situation dans laquelle je me trouve. ») ;

- la suppression expressive (exemple : « Lorsque je ressens des émotions négatives (anxiété, tristesse), je fais en sorte de ne jamais les exprimer. »).

### 3.4. COGNITIVE EMOTION REGULATION QUESTIONNAIRE (CERQ)

Le CERQ <sup>[79]</sup> comprend 36 items qui permettent l'appréciation de plusieurs stratégies de régulation des émotions mises en place en réponse à des événements menaçants ou stressants de la vie. Les participants doivent préciser pour chacune des 36 questions, sur une échelle allant de 1 (« presque jamais ») à 5 (« presque toujours »), la fréquence à laquelle ils se retrouvent dans la situation mentionnée. Ce questionnaire évalue neuf stratégies conceptuelles distinctes :

- le blâme de soi <sup>na</sup>: accusation de soi pour un événement difficile qui s'est produit ;
- le blâme d'autrui <sup>na</sup>: accusation d'autrui pour un événement difficile qui s'est produit ;
- la rumination <sup>na</sup>: retour obsédant des mêmes pensées de nature sombre qui ne peuvent pas être écartées de la conscience ;
- la dramatisation <sup>na</sup>: exagération du caractère tragique ou dangereux de quelque chose ;
- la mise en perspective <sup>a</sup>: considération d'un événement avec du recul, en le replaçant dans son contexte ;
- le recentrage positif <sup>a</sup>: retour à ce qui est essentiel et positif ;
- la réévaluation positive <sup>a</sup>: ré-examen d'un problème de manière positive, considération de la difficulté comme un défi stimulant ;
- l'acceptation <sup>a</sup>: intégration de la réalité à la vie consciente ;
- la planification <sup>a</sup>: capacité d'un individu à se représenter schématiquement des séquences d'actions pour atteindre un but.

Des scores individuels sont obtenus pour chacune de ces stratégies. En plus de cela, des scores additionnels sont calculés pour toutes les stratégies adaptatives (<sup>a</sup>) et non-adaptatives (<sup>na</sup>) de régulation des émotions.

### 3.5. POST TRAUMATIC DIAGNOSTIC SCALE (PDS)

La PDS <sup>[80]</sup> est l'une des échelles les plus populaires pour l'évaluation de la sévérité des symptômes de l'état de stress post-traumatique. La première question de la PDS porte sur le

nombre d'évènements traumatiques vécus par le patient (le patient doit cocher les évènements traumatiques vécus parmi les propositions et indiquer la récurrence de chacun). Chaque évènement traumatique est mis en parallèle avec le niveau de stress ressenti, allant de 0 («pas du tout stressant») à 7 («extrêmement stressant»). Les questions qui suivent sont relatives à l'évènement traumatique le plus bouleversant pour le patient. Les réponses à ces questions permettent d'évaluer la présence de symptômes en lien avec cet évènement traumatique :

- les intrusions : l'évènement traumatique est revécu sous forme de souvenirs répétitifs et envahissants, de rêves récurrents, d'impressions ou d'agissements soudains comme s'il allait se produire à nouveau ;
- l'évitement/ émoussement émotionnel : apathie, diminution des réactions émotionnelles, qu'elles soient positives ou négatives ;
- les symptômes neurovégétatifs (par exemple : pâleurs, malaises, nausées, mydriase et maux de tête en sont des exemples) ;
- la durée des symptômes ;
- la déficience sociale et professionnelle engendrée par l'évènement traumatique.

#### **4. DÉTECTION DES MÉDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS DANS LES URINES PAR LC-MS/MS**

De par sa sensibilité et spécificité, la LC-MS/MS s'est imposée au cours de ces dernières années comme le gold standard des techniques analytiques. Elle s'est donc imposée à nous comme technique de choix pour le dosage des médicaments antihypertenseurs dans les urines (olmesartan, amlodipine, hydrochlorothiazide et spironolactone). Les échantillons d'urines collectés lors de la consultation médicale ont été conservés à -20°C avant d'être testés. La mise au point et la validation des méthodes de dosage des quatre médicaments antihypertenseurs, basées sur les règles de la FDA (« *Food and Drug Administration* »), se sont déroulées de février à octobre 2016. Ces dernières constituaient un préalable pour effectuer le TDM. Le système chromatographique utilisé dans le cadre de notre travail était une HPLC Alliance 2795 (Waters) ©.

Les échantillons ont été préparés à l'extraction par différents procédés. L'amlodipine et la spironolactone ont été extraits à partir d'1 mL d'urine, à pH 9.2, par de l'acétate d'éthyle (extraction « liquide-liquide »). La phase organique a été évaporée jusqu'à dessiccation complète et l'extrait sec reconstitué avec 200 µL d'acétonitrile puis transféré dans des vials

pour l'analyse par LC-MS/MS. Une extraction en phase solide (SPE) a été utilisée pour l'analyse de l'olmesartan et de l'hydrochlorothiazide. Après une étape de conditionnement, 0.5 mL d'urine a été chargé sur la cartouche SPE avant d'être aspiré au travers de celle-ci par jeux de pressions. La cartouche a ensuite été nettoyée avec 1 mL 0.1% (v/v) d'acide acétique glacial. L'élution a finalement été réalisée avec 1mL de phase mobile et l'éluant injecté dans le système LC-MS/MS.

Pour les quatre médicaments antihypertenseurs, une séparation rapide a pu être obtenue par l'utilisation d'une colonne chromatographique C18 (Xbridge © MS C18 2.5 µm ; 2.1x75 mm) maintenue à 55°C. Des aliquotes de 25 µL ont été injectées dans le système et éluées dans des conditions isocratiques avec un mélange d'acétonitrile et d'eau, tous deux contenant 0.1% d'acide formique. Les analytes ont été monitorés par la détection d'ions produits spécifiques résultant de la fragmentation d'ions précurseurs via le mode d'acquisition « *Multiple Reactions Monitoring* » (MRM). Pour la quantification de l'hydrochlorothiazide, l'ionisation réalisée par électronébulisation s'est faite en mode négatif, contrairement aux trois autres médicaments. Pour tous les analytes, la limite de quantification était de 10 ng/mL. Les méthodes d'analyses décrites précédemment sont communément utilisées en analyses de routine.

## 5. ANALYSES STATISTIQUES

Dans le but de comparer les variables démographiques et celles liées à l'état de santé des trois groupes de patients (« adhérents », « partiellement adhérents » et « non-adhérents »), des tests ANOVAs univariés (pour variables continues) et chi-carrés (pour variables dichotomiques) ont été utilisés.

Des tests t de Student pour échantillons uniques ont été effectués afin de comparer les scores moyens obtenus aux questionnaires psychologiques par notre échantillon à des groupes contrôles de sujets sains et de patients hypertendus rapportés par la littérature.

Des corrélations de Pearson, pour les variables dont la distribution était normale, et de Spearman, pour les variables dont la distribution n'était pas normale ont été utilisées pour établir les relations entre les variables démographiques, celles en lien avec l'état de santé et chacune des variables psychologiques de notre échantillon et (i) le niveau d'adhérence thérapeutique (déterminé par TDM), (ii) la PA systolique moyenne ambulatoire 24 heures et (iii) la PA diastolique moyenne ambulatoire de 24 heures. Ces deux dernières ont été

ajustées pour le niveau d'adhérence thérapeutique et pour le nombre d'antihypertenseurs prescrits par jour au vu de la corrélation négative retrouvée dans la plupart des études entre le nombre d'antihypertenseurs et le niveau d'adhérence et l'impact sur le niveau de contrôle tensionnel. Par conséquent, la PA ambulatoire de 24 heures reflète ici le degré de résistance au traitement antihypertenseur, sans prendre en compte le niveau d'adhérence ou encore le nombre de médicaments antihypertenseurs prescrits par jour.

Des analyses multivariées ont été réalisées dans le but de rechercher quels facteurs, parmi ceux qui étaient significatifs en analyse univariée, pouvaient le mieux prédire le niveau d'adhérence thérapeutique ainsi que le niveau de PA systolique et diastolique en ambulatoire. Il est à noter que seuls 24 patients sur les 35 de l'échantillon ont rempli le questionnaire PDS, ce qui explique pourquoi les variables de ce questionnaire n'ont pas été incluses dans les analyses de régression, dans le but d'éviter de réduire la taille de l'échantillon. Afin de vérifier un éventuel problème de multicollinéarité, une matrice de corrélation de Pearson a été réalisée avec  $r \geq 0.8$  : ont été exclues du modèle toutes les variables présentant un VIF (« *Variance Inflation Factor* »)  $< 10$ . Ces analyses de régression linéaires multivariées ont été effectuées pour le niveau d'adhérence thérapeutique et les PA systolique et diastolique ambulatoires de 24 heures (reflétant le degré de résistance au traitement antihypertenseur) par la méthode « *stepwise backward* ».

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec IBM SPSS Statistics pour Windows (Version 23.0, IBM Corp., Armonk, NY), avec un seuil de signification statistique de 0.05.





## RÉSULTATS

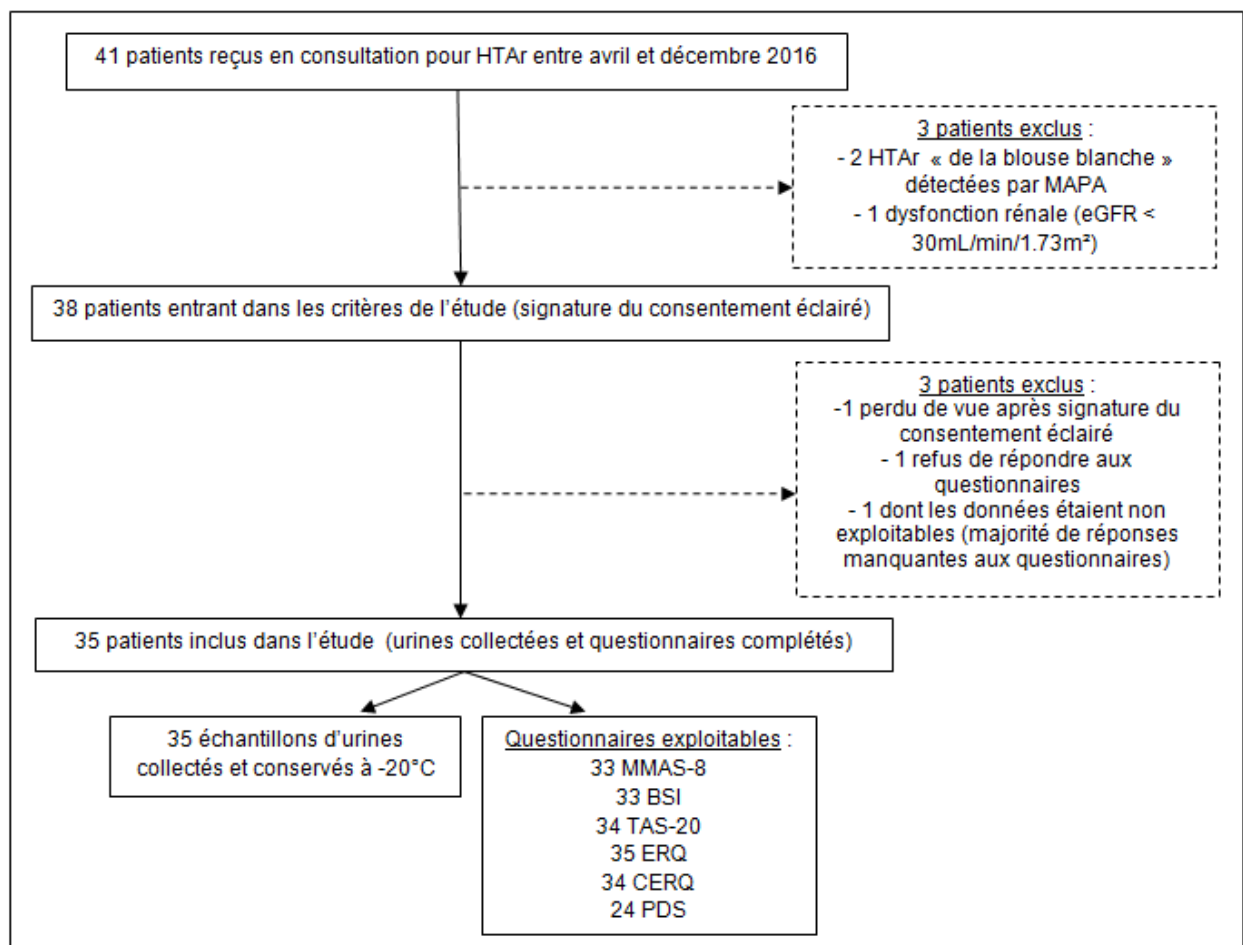
---



## RÉSULTATS

### 1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE

Entre le 1<sup>er</sup> avril et le 30 décembre 2016, 41 patients ont été reçus en consultation au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc (Bruxelles) pour une HTAr. Finalement, 35 patients ont été inclus dans l'étude.



Abréviation : MAPA= Mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures.

**Figure 8.** Récapitulatif de l'échantillon

Ces derniers étaient, pour la majorité, caucasiens (77%), de sexe féminin (54%), avec un âge moyen de  $51 \pm 10$  ans et un indice de masse corporelle moyen de  $29.3 \pm 6.3$  kg/m². Tous les patients présentaient une fonction rénale normale avec une eGFR moyenne de 79

$\pm 23$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>. La PA moyenne était de 180/105 mmHg en consultation et de 160/100 mmHg en ambulatoire (sur 24 heures), sous une thérapie incluant en moyenne  $5 \pm 1.5$  médicaments antihypertenseurs. La prévalence de fumeurs était de 40% et 23% des patients avaient, selon leur déclaration, une consommation régulière d'alcool (au minimum 1 verre/jour). Seule la moitié de notre cohorte (51%) détenait un diplôme d'études supérieures (universitaire ou non) et 43% vivaient avec un partenaire.

## 2. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION EN FONCTION DU NIVEAU D'ADHÉRENCE AU TRAITEMENT

Sur les 35 patients hypertendus résistants dont les urines ont été analysées, 10 patients étaient adhérents (A= 29%), 14 étaient partiellement adhérents (Pa= 40%) et 11, non-adhérents (NA= 31%). Toutes les caractéristiques démographiques, celles relatives à l'état de santé des patients et le score global du questionnaire de Morisky (MMAS-8) en fonction de leur niveau d'adhérence (déterminé par TDM) sont reprises dans le tableau 4.

**Tableau 4.** Caractéristiques des patients en fonction du niveau d'adhérence thérapeutique (déterminé par TDM)

|                                                | <b>A</b><br><b>(N= 10)</b> | <b>Pa</b><br><b>(N= 14)</b> | <b>NA</b><br><b>(N= 11)</b> | <b>p-valeur</b>             |
|------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Age (ans)</b>                               | 53 $\pm$ 9                 | 48 $\pm$ 11                 | 53 $\pm$ 9                  | .407 <sup>(a)</sup>         |
| <b>Femmes (%)</b>                              | 30                         | 50                          | 82                          | .054 <sup>(c)</sup>         |
| <b>Caucasiens (%)</b>                          | 90                         | 64                          | 82                          | .303 <sup>(c)</sup>         |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>                  | 28.9 $\pm$ 4               | 29.4 $\pm$ 6.9              | 30.4 $\pm$ 7.9              | .872 <sup>(a)</sup>         |
| <b>eGFR (MDRD, mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>   | 56 $\pm$ 31                | 81 $\pm$ 28                 | 76 $\pm$ 24                 | .145 <sup>(a)</sup>         |
| <b>PAS c (mmHg)</b>                            | 171 $\pm$ 20               | 181 $\pm$ 25                | 187 $\pm$ 21                | .285 <sup>(a)</sup>         |
| <b>PAD c (mmHg)</b>                            | 99 $\pm$ 19                | 109 $\pm$ 18                | 110 $\pm$ 18                | .261 <sup>(a)</sup>         |
| <b>PAS a (mmHg)</b>                            | 149 $\pm$ 20               | 152 $\pm$ 21                | 162 $\pm$ 24                | .493 <sup>(a)</sup>         |
| <b>PAD a (mmHg)</b>                            | 94 $\pm$ 15                | 98 $\pm$ 16                 | 97 $\pm$ 13                 | .619 <sup>(a)</sup>         |
| <b>n. m° antiHT/j <sup>1</sup></b>             | 4.9 $\pm$ 1.4              | 4.6 $\pm$ 1.5               | 5.0 $\pm$ 1.5               | .823 <sup>(a)</sup>         |
| <b>n. tot m°/j <sup>2</sup></b>                | 6.4 $\pm$ 2.3              | 6.8 $\pm$ 3.3               | 10.2 $\pm$ 6.1              | .083 <sup>(a)</sup>         |
| <b>Fumeurs (%)</b>                             | 20                         | 36                          | 55                          | .260 <sup>(c)</sup>         |
| <b>Consommation d'alcool (%)</b>               | 20                         | 36                          | 9                           | .281 <sup>(c)</sup>         |
| <b>Niveau d'éducation (%) <sup>3</sup></b>     | 70                         | 50                          | 36                          | .302 <sup>(c)</sup>         |
| <b>Partenaire (%) <sup>4</sup></b>             | 60                         | 50                          | 27                          | .296 <sup>(c)</sup>         |
| <b>Admission aux urgences (%) <sup>8</sup></b> | 10                         | 35                          | 72                          | <b>.012*</b> <sup>(c)</sup> |

|                                   |           |           |           |                     |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|
| <b>Score Morisky <sup>9</sup></b> | 5.1 ± 2.4 | 4.8 ± 2.0 | 4.2 ± 2.1 | .628 <sup>(a)</sup> |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|

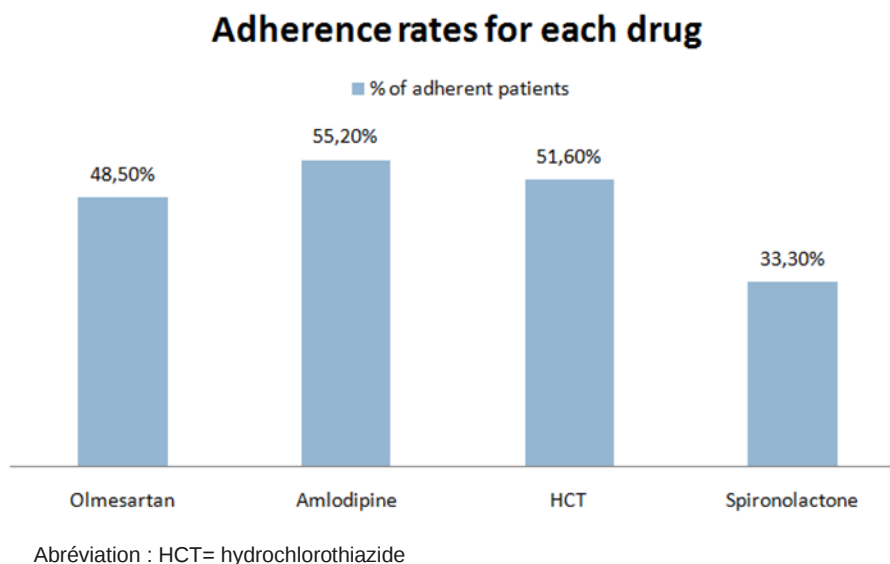
\* p-valeur < .05. Abréviations : N= nombre d'individus, IMC= indice de masse corporelle, eGFR= « *glomerular filtration rate* » (taux de filtration glomérulaire), PASc= pression artérielle systolique en consultation, PADc= pression artérielle diastolique en consultation, PASa= pression artérielle systolique moyenne ambulatoire de 24heures, PADa= pression artérielle diastolique moyenne ambulatoire de 24heures, n. = nombre, m°= médicament, antiHT= antihypertenseur, CUSL= Cliniques universitaires Saint-Luc. <sup>(a)</sup>= tests Anova, <sup>(c)</sup>= tests chi-carré. <sup>1</sup>Nombre de classes d'antihypertenseurs prescrits par jour, <sup>2</sup> Nombre total de médicaments (toutes classes confondues) prescrits par jour, <sup>3</sup> Diplôme d'études supérieures (universitaires ou non), <sup>4</sup> Personnes vivant avec un partenaire, <sup>5</sup> Accès au service des urgences pour une urgence hypertensive dans le courant de la dernière année, <sup>6</sup> Niveau d'adhérence rapporté par le patient calculé à partir de la MMAS-8.

Ces trois groupes de patients ne montraient pas de différence significative concernant l'âge, l'IMC, l'eGFR, les PA systoliques et diastoliques en consultation et en ambulatoire (sur 24 heures), et le score Morisky. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant le nombre de médicaments antihypertenseurs prescrits par jour et le nombre de médicaments (toutes classes confondues) prescrits par jour. Ces groupes de patients étaient également comparables d'un point de vue statistique : il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre de femmes, de caucasiens, de fumeurs, de consommateurs d'alcool, de sujets ayant obtenu un diplôme d'études supérieures et vivant avec un partenaire.

Néanmoins, une différence significative entre les trois groupes de patients a été rapportée concernant l'admission dans le service des urgences durant les 12 derniers mois pour une urgence hypertensive (p=.012) avec une proportion plus importante de patients NA (77%) s'y étant rendu en comparaison aux deux autres groupes de patients (A : 10% et Pa : 35%).

Enfin, une tendance semblait se dessiner concernant le genre (p=.054), le groupe de patients NA se composait majoritairement de femmes (82%) en comparaison aux 30% et 50% respectivement retrouvés dans les groupes de patients A et Pa. Il semblait également que les patients NA avaient plus de médicaments (toutes classes confondues) prescrits par jour que les patients Pa et A, sans pour autant qu'il n'y ait de différence d'un point de vue statistique (p= .083). Aussi, les patients NA étaient seulement 27% à vivre avec un partenaire, contre respectivement 50 et 60% retrouvés dans les groupes de patients Pa et A, bien qu'aucune différence significative n'ait été rapportée (p= .296). Une dernière tendance semblait également se dessiner : 70% des patients A détenaient un diplôme d'études supérieures (universitaire ou non) contre 50% des patients Pa et seulement 36% des patients NA, malgré l'absence de différence significative (p= .302).

Le taux d'adhérence pour chacun des quatre médicaments antihypertenseurs dosés dans les urines a été calculé pour notre échantillon (voir la figure 9).



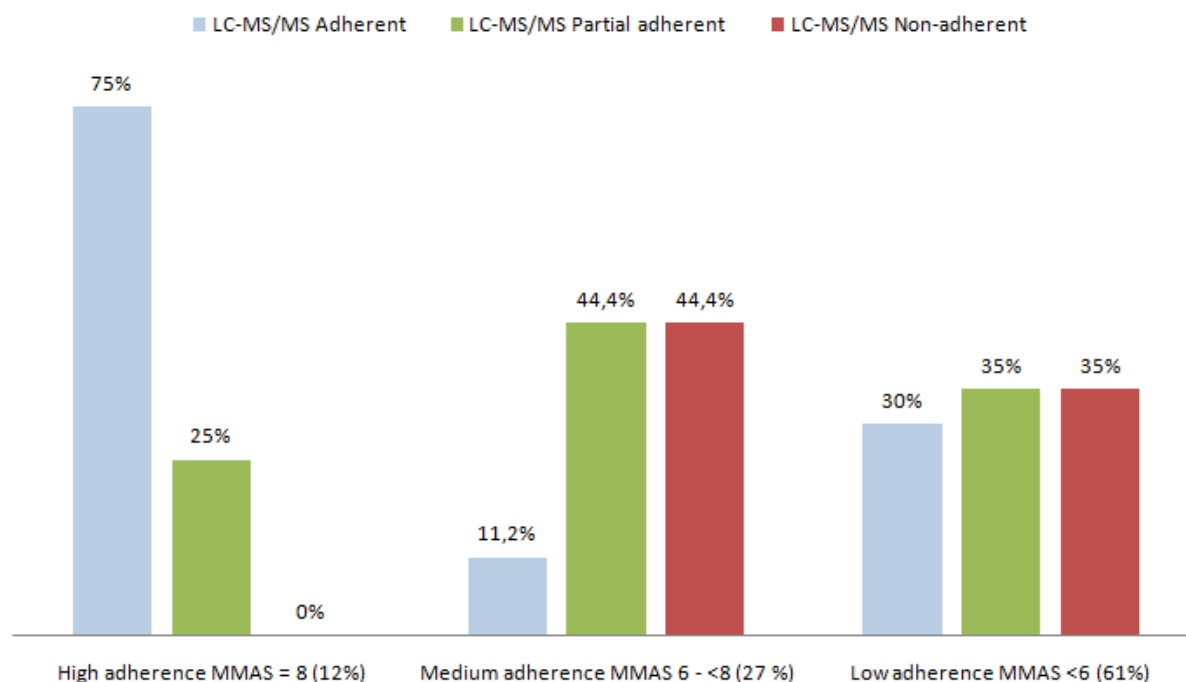
**Figure 9.** Adhérence par médicament (rapportée par TDM)

La spironolactone prescrite aux patients de notre échantillon n'a été retrouvée que dans un tiers des urines des patients supposés la prendre, montrant un résultat inférieur aux trois autres médicaments retrouvés, quant-à-eux, chez environ une moitié de patients, sans pour autant qu'il n'y ait de différence significative ( $p = .379$ ).

### 3. COMPARAISON DU NIVEAU D'ADHÉRENCE OBTENU PAR MMAS-8 VERSUS TDM

Les proportions de patients présentant une bonne, moyenne et mauvaise adhérence étaient respectivement de 12, 27 et 61% sur base des résultats obtenus via la MMAS-8 contre 29% de patients A, 40% de Pa et 31% de NA rapportés par TDM. La sensibilité et spécificité du MMAS-8 vs TDM étaient respectivement de 40 et 61%. En d'autres termes, la probabilité que la MMAS-8, réalisée par un patient réellement adhérent, révèle une « bonne adhérence » était de 40%. A l'inverse, la probabilité que la MMAS-8, réalisée par un patient non-adhérent, révèle une « adhérence médiocre » était de 61%.

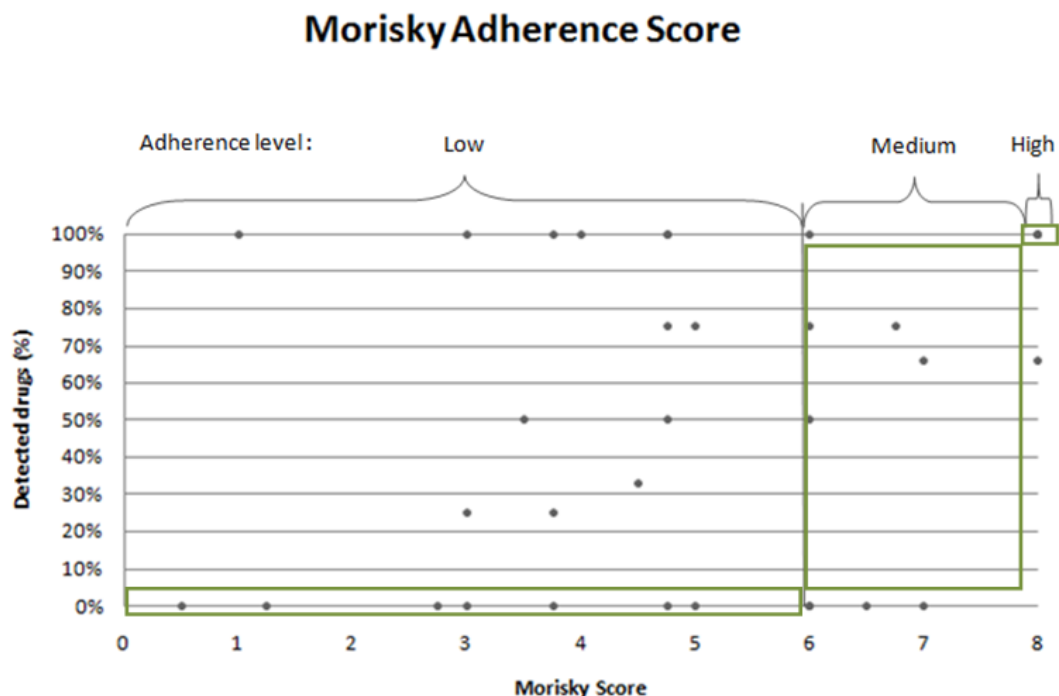
Les proportions de patients adhérents (A), partiellement adhérents (Pa) et non-adhérents (NA) dans chaque classe de score de la MMAS-8 sont reprises dans la figure 10.



**Figure 10.** Proportions de patients A, Pa et NA dans chaque classe de score MMAS-8

Parmi les 12 % de patients ayant obtenu un score d'adhérence élevé via la MMAS-8, les trois quarts représentaient des patients chez qui tous les médicaments prescrits se retrouvaient dans les urines (A), et le quart restant des patients chez qui au moins un des médicaments prescrits n'était pas retrouvé (Pa). La catégorie «low adherence» (adhérence médiocre), qui comprenait la majorité des patients de notre échantillon (soit 61%), comptait près d'un tiers de patients A (30%), et deux autres tiers de patients Pa et NA (35 et 35%), selon les résultats du TDM.

La figure 11, sur laquelle chaque point correspond à un patient de l'échantillon, donne un aperçu de la corrélation médiocre entre le niveau d'adhérence thérapeutique rapportée par TDM et le score d'adhérence obtenu au questionnaire MMAS-8.



**Figure 11.** Médicaments antihypertenseurs (%) détectés dans les urines en fonction du score d'adhérence MMAS-8

Les trois rectangles retrouvés sur la figure correspondent aux zones dans lesquelles les points (correspondant aux patients) auraient dû se retrouver si les résultats de la MMAS-8 et du TDM avaient été bien corrélés. Seuls 42% des patients montraient un score MMAS-8 en adéquation avec les médicaments antihypertenseurs retrouvés dans leurs urines (TDM).

#### 4. VARIABLES PSYCHOLOGIQUES : COMPARAISON DE L'ÉCHANTILLON AUX NORMES

Le tableau 5 reprend les résultats obtenus aux différents questionnaires psychologiques (ainsi qu'aux différentes variables) pour notre échantillon comparés à différents groupes contrôles de sujets sains et/ou de patients hypertendus rapportés par la littérature.

**Tableau 5.** Résultats obtenus aux questionnaires psychologiques par l'échantillon de patients HTAr comparés à des échantillons contrôles

| QUESTIONNAIRES PSYCHOLOGIQUES                     | Echantillon<br>HTAr<br>(Score moyen $\pm$ écart-type) | Echantillon<br>contrôle | p-valeur<br>(test t de Student) |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| <b>BRIEF SYMPTOM INVENTORY</b>                    | <u>N= 33</u>                                          | <u>N= 719</u>           |                                 |
| Anxiété                                           | 2.04 $\pm$ .91                                        | .35 $\pm$ .45           | <.001                           |
| Dépression                                        | 1.75 $\pm$ .95                                        | .28 $\pm$ .46           | <.001                           |
| Sensibilité interpersonnelle                      | 1.78 $\pm$ 1.11                                       | .32 $\pm$ .48           | <.001                           |
| Somatisation                                      | 2.31 $\pm$ 1.00                                       | .29 $\pm$ .40           | <.001                           |
| Obsessions- Compulsions                           | 2.08 $\pm$ .93                                        | .43 $\pm$ .48           | <.001                           |
| Anxiété phobique                                  | 1.63 $\pm$ .69                                        | .17 $\pm$ .36           | <.001                           |
| Hostilité                                         | 1.47 $\pm$ .72                                        | .35 $\pm$ .42           | <.001                           |
| Idéation paranoïde                                | 1.98 $\pm$ .97                                        | .34 $\pm$ .45           | <.001                           |
| Psychose                                          | 1.41 $\pm$ .73                                        | .15 $\pm$ .30           | <.001                           |
| <b>TONRONTA ALEXITHYMIA SCALE</b>                 | <u>N= 34</u>                                          | <u>N= 675</u>           |                                 |
|                                                   | 50.74 $\pm$ 13.38                                     | 41.10 $\pm$ .30         | <.001                           |
|                                                   | <u>N= 35</u>                                          | <u>N= 503</u>           |                                 |
|                                                   | 50.74 $\pm$ 13.38                                     | *42.60 $\pm$ .40        | .001                            |
| <b>EMOTION REGULATION QUESTIONNAIRE</b>           | <u>N= 35</u>                                          | <u>N= 2475</u>          |                                 |
| Ré-évaluation cognitive                           | 5.75 $\pm$ 6.90                                       | 4.40 $\pm$ 3.97         | .261                            |
| Suppression expressive                            | 4.25 $\pm$ 1.50                                       | 3.97 $\pm$ 1.18         | .286                            |
| <b>COGNITIVE EMOTION REGULATION QUESTIONNAIRE</b> | <u>N= 34</u>                                          | <u>N= 620</u>           |                                 |
| Blâme de soi                                      | 8.67 $\pm$ 3.34                                       | 8.28 $\pm$ 3.06         | .648                            |
| Acceptation                                       | 10.85 $\pm$ 3.02                                      | 10.66 $\pm$ 3.64        | .943                            |
| Rumination                                        | 10.61 $\pm$ 3.80                                      | 10.24 $\pm$ 3.81        | .713                            |

|                               |              |              |             |
|-------------------------------|--------------|--------------|-------------|
| <b>Réorientation positive</b> | 11.32 ± 4.36 | 9.86 ± 3.64  | .060        |
| <b>Dramatisation</b>          | 7.67 ± 3.34  | 6.23 ± 2.80  | <b>.023</b> |
| <b>Blâme d'autrui</b>         | 6.88 ± 2.99  | 5.99 ± 2.06  | .080        |
| <b>Planification</b>          | 13.07 ± 3.53 | 12.79 ± 3.88 | .183        |
| <b>Réévaluation positive</b>  | 12.05 ± 3.26 | 12.20 ± 4.07 | .770        |
| <b>Mise en perspective</b>    | 11.91 ± 3.51 | 11.44 ± 3.86 | .514        |

---

\* Résultats obtenus dans un échantillon de patients hypertendus. N= nombre d'individus.

#### 4.1. BRIEF SYMPTOM INVENTORY (BSI)

Les scores BSI obtenus pour notre échantillon ont été comparés à ceux d'un échantillon contrôle de personnes adultes non-psychiatriques (N= 719) provenant de l'étude de Derogatis *et al.* <sup>[81]</sup>. Des scores significativement plus élevés ont été retrouvés dans notre échantillon de patients hypertendus résistants en comparaison à l'échantillon contrôle, et ce, pour les neuf subdivisions du test psychologique ( $p = <.001$ ). Cependant, à notre connaissance, le questionnaire BSI n'a jamais été utilisé chez des patients hypertendus, rendant de ce fait une comparaison objective avec des patients hypertendus résistants délicate.

#### 4.2. TORONTO ALEXITHYMIA SCALE-20 (TAS-20)

Le score total d'alexithymie pour l'échantillon de cette étude a été comparé à celui obtenu dans une étude de Grabe *et al.* <sup>[82]</sup> qui comparait le score obtenu dans un échantillon de 675 adultes contrôles (20 - 79 ans) et un échantillon de 503 adultes hypertendus (20 - 64 ans). Notre échantillon a montré un score d'alexithymie significativement plus élevé par comparaison avec deux échantillons de l'étude susmentionnée (respectivement  $p = <.001$  et  $p = .001$ ).

#### 4.3. EMOTION REGULATION QUESTIONNAIRE (ERQ)

La comparaison a été effectuée sur base des scores obtenus pour un échantillon d'adultes contrôles (N= 2475) dans une étude réalisée par Wiltink *et al.* <sup>[83]</sup>. Aucune différence n'a été décelée concernant les deux stratégies de régulation des émotions entre cet échantillon

contrôle et le nôtre. A notre connaissance, aucune étude n'a encore utilisé l'ERQ chez des patients hypertendus, rendant la comparaison plus délicate.

#### **4.4. COGNITIVE EMOTION REGULATION QUESTIONNAIRE (CERQ)**

La comparaison a été réalisée avec les scores obtenus chez des adultes sains de 18 ans et plus, provenant d'une sélection randomisée en consultation de médecine générale (N= 620) dans une étude de Garnefski *et al.* <sup>[84]</sup>. Sur les neuf stratégies de régulation des émotions analysées dans ce questionnaire, seule une présentait une différence significative avec l'échantillon contrôle. En effet, les patients hypertendus résistants présentaient des scores significativement plus élevés pour la dramatisation (stratégie non-adaptative) ( $p = .023$ ). Le CERQ n'a pas non plus été utilisé dans une population de patients hypertendus, limitant également les comparaisons.

#### **4.5. EXPÉRIENCES TRAUMATIQUES : *POST TRAUMATIC DIAGNOSTIC SCALE (PDS)***

Les expériences traumatiques sont très fréquentes dans la population générale. Une étude de Frans *et al.* <sup>[85]</sup> a rapporté que 80.8% de la population avait vécu au moins une expérience traumatique au cours de sa vie et que la prévalence des troubles de stress post-traumatique était de 5.6%. Après analyse des résultats de notre échantillon, il est ressorti que ce pourcentage est plus important, avec 95.6% ( $p < .001$ ) des patients hypertendus résistants rapportant avoir vécu au moins une expérience traumatique au cours de leur vie. Quatre patients sur les 24 ayant répondu à ce questionnaire, soit 16.6% ( $p = .015$ ) de notre échantillon, rencontraient d'ailleurs les critères de troubles de stress post-traumatique. Bien que la prévalence ne soit pas claire, il semblerait, comme évoqué précédemment, que les traumatismes vécus durant l'enfance soient associés à l'HTA <sup>[64]</sup>.

### **5. ANALYSES DE CORRÉLATIONS**

#### **5.1. VARIABLES DÉMOGRAPHIQUES ET CELLES EN LIEN AVEC L'ÉTAT DE SANTÉ : RELATIONS AVEC L'ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE ET PA EN AMBULATOIRE**

Les résultats des analyses de corrélations de Pearson entre les variables démographiques

et celles en lien avec l'état de santé des patients, l'adhérence thérapeutique et la PA ambulatoire de 24 heures sont repris dans le tableau 6.

**Tableau 6.** Corrélations entre les variables démographiques et celles en lien avec l'état de santé des patients, l'adhérence thérapeutique et la PA ambulatoire

| VARIABLES                               | Adhérence<br>(r) | PA ambulatoire de 24 heures (r) <sup>a</sup> |               |
|-----------------------------------------|------------------|----------------------------------------------|---------------|
|                                         |                  | Systolique                                   | Diastolique   |
| Age (ans)                               | .029             | .013                                         | -.072         |
| Femmes                                  | <b>-.448**</b>   | .092                                         | .085          |
| Caucasiens                              | -.028            | .014                                         | -.202         |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                | -.086            | .059                                         | -.178         |
| eGFR (MDRD, mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) | -.285            | -.207                                        | -.232         |
| PAS c (mmHg)                            | -.272            | <b>.449**</b>                                | <b>.383*</b>  |
| PAD c (mmHg)                            | -.278            | .246                                         | <b>.430*</b>  |
| PAS a (mmHg)                            | -.212            | 1                                            | <b>.828**</b> |
| PAD a (mmHg)                            | -.045            | <b>.828**</b>                                | 1             |
| n. m° antiHT/j <sup>1</sup>             | -.082            | /                                            | /             |
| n. tot m°/j <sup>2</sup>                | <b>-.352*</b>    | .087                                         | .102          |
| Fumeurs                                 | .009             | .101                                         | .084          |
| Consommation d'alcool                   | .055             | -.004                                        | .049          |
| Niveau d'éducation <sup>3</sup>         | <b>.399*</b>     | -.224                                        | -.069         |
| Partenaire <sup>4</sup>                 | -.246            | .294                                         | .174          |
| Admission aux urgences <sup>5</sup>     | <b>-.564**</b>   | .313                                         | .273          |

<sup>a</sup> Ajustée pour le niveau d'adhérence thérapeutique et le nombre de médicaments antihypertenseurs prescrits par jour. \* p<.05, \*\* p≤.01. Abréviation : r= coefficient de corrélation de Pearson, IMC= indice de masse corporelle, eGFR= glomerular filtration rate (taux de filtration glomérulaire), PASc= pression artérielle systolique en consultation, PADc= pression artérielle diastolique en consultation, PASa= pression artérielle systolique moyenne ambulatoire de 24heures, PADa= pression artérielle diastolique moyenne ambulatoire de 24heures, n.=nombre, m°= médicament, antiHT= antihypertenseur. <sup>1</sup> Nombre de classes d'antihypertenseurs prescrits par jour, <sup>2</sup> Nombre total de médicaments (toutes classes confondues) prescrits par jour, <sup>3</sup> Diplôme d'études supérieures (universitaires ou non), <sup>4</sup> Personnes vivant avec un partenaire, <sup>5</sup> Accès au service des urgences pour une urgence hypertensive dans le courant de la dernière année.

#### **5.1.1. Corrélations entre le niveau d'adhérence thérapeutique et les variables démographiques et celles en lien avec l'état de santé**

Nous avons mis en évidence des corrélations négatives entre le niveau d'adhérence au traitement antihypertenseur et le genre féminin (r= -.448, p= .007), le nombre de médicaments (toutes classes confondues) prescrits par jour (r= -.352, p= .038) et les

admissions au service des urgences dans le courant des 12 derniers mois pour une urgence hypertensive ( $r = -.564$ ,  $p = <.001$ ). Le niveau d'éducation était, quant-à-lui, positivement corrélé au niveau d'adhérence thérapeutique ( $r = .399$ ,  $p = .018$ ).

En somme, être une femme, avoir un plus grand nombre de médicament prescrits par jour et être admis aux urgences pour cause hypertensive, sont trois facteurs qui augmentent le risque d'adhérence thérapeutique médiocre. A l'inverse, plus le niveau d'éducation est élevé, plus l'adhérence thérapeutique est bonne.

#### ***5.1.2. Corrélations entre la PA en ambulatoire et les variables démographiques et celles en lien avec l'état de santé***

La PA systolique, ajustée pour le niveau d'adhérence et le nombre de médicaments antihypertenseurs, était positivement corrélée à la PA systolique en consultation ( $r = .449$ ,  $p = .010$ ) et à la PA diastolique ambulatoire de 24 heures ( $r = .828$ ,  $p = <.001$ ).

La PA diastolique, également ajustée pour le niveau d'adhérence thérapeutique et le nombre de médicaments antihypertenseurs, était positivement corrélée à la PA systolique en consultation ( $r = .383$ ,  $p = .030$ ), à la PA diastolique en consultation ( $r = .430$ ,  $p = .014$ ) et à la PA systolique ambulatoire ( $r = .828$ ,  $p = <.001$ ).

Pour résumer, les patients présentant une PA plus élevée en ambulatoire sont également ceux qui ont une PA systolique plus élevée en consultation. Une PA systolique ambulatoire élevée est aussi corrélée à une PA diastolique ambulatoire plus élevée. Une PA diastolique ambulatoire élevée est corrélée à une PA diastolique plus élevée en consultation et une PA systolique ambulatoire plus élevée.

## 5.2. VARIABLES PSYCHOLOGIQUES : RELATIONS AVEC L'ADHÉRENCE ET LA PA AMBULATOIRE

Les résultats des analyses de corrélations de Pearson (pour les variables dont la distribution était normale), et de Spearman (pour les variables dont la distribution n'était pas normale) entre les variables psychologiques, l'adhérence thérapeutique et la PA ambulatoire (de 24 heures) sont repris dans le tableau 7.

**Tableau 7.** Corrélations entre le profil psychologique, l'adhérence thérapeutique et la PA ambulatoire

| QUESTIONNAIRES PSYCHOLOGIQUES              | Adhérence | PA ambulatoire de 24 heures <sup>a</sup> |             |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|-------------|
|                                            |           | Systolique                               | Diastolique |
| BRIEF SYMPTOM INVENTORY                    |           |                                          |             |
| Anxiété (r)                                | -.240     | .414*                                    | .139        |
| Dépression (ρ)                             | -.220     | .348                                     | .155        |
| Sensibilité interpersonnelle (ρ)           | -.307     | .270                                     | .056        |
| Somatisation (r)                           | -.496**   | .075                                     | -.058       |
| Obsessions-compulsions (ρ)                 | -.320     | .223                                     | .077        |
| Anxiété phobique (ρ)                       | -.302     | .246                                     | -.026       |
| Hostilité (ρ)                              | -.145     | .443*                                    | .184        |
| Idéation paranoïde (ρ)                     | -.253     | .451*                                    | .203        |
| Psychose(ρ)                                | -.159     | .322                                     | .161        |
| TORONTO ALEXITHYMIA SCALE                  |           |                                          |             |
| Difficulté à identifier les sentiments (r) | -.323     | .282                                     | .082        |
| Difficulté à décrire les sentiments (r)    | -.355*    | .321                                     | .132        |
| Pensées orientées vers l'extérieur (r)     | -.121     | .370*                                    | .178        |
| Score total (r)                            | -.309     | .369*                                    | .147        |
| EMOTION REGULATION QUESTIONNAIRE           |           |                                          |             |
| Réévaluation cognitive (r)                 | -.232     | .075                                     | .065        |
| Suppression expressive (r)                 | -.399*    | .011                                     | -.038       |
| COGNITIVE EMOTION REGULATION QUESTIONNAIRE |           |                                          |             |
| Blâme de soi (r)                           | .139      | .497**                                   | .419*       |
| Acceptation (r)                            | .153      | -.089                                    | .127        |
| Rumination (r)                             | .033      | .279                                     | .157        |
| Réorientation positive (r)                 | .143      | -.087                                    | .156        |
| Dramatisation (r)                          | -.229     | .458*                                    | .386*       |
| Blâme d'autrui (r)                         | .012      | .414*                                    | .415*       |

|                                       |              |               |              |
|---------------------------------------|--------------|---------------|--------------|
| <b>Stratégies non-adaptatives (r)</b> | <b>-.015</b> | <b>.536**</b> | <b>.443*</b> |
| <b>Planification (r)</b>              | .279         | .073          | .163         |
| <b>Réévaluation positive (r)</b>      | .136         | -.105         | .033         |
| <b>Mise en perspective (r)</b>        | <b>.356*</b> | -.033         | .041         |
| <b>Stratégies adaptatives (r)</b>     | .276         | -.61          | .138         |

#### POST TRAUMATIC DIAGNOSTIC SCALE

|                                                   |                |               |               |
|---------------------------------------------------|----------------|---------------|---------------|
| <b>Nombre d'expériences traumatiques (r)</b>      | <b>-.521*</b>  | .034          | .121          |
| <b>Stress lié à l'expérience traumatique (r)</b>  | <b>-.525**</b> | .167          | .300          |
| <b>Résultat de l'évènement (r)</b>                | -.327          | .188          | .298          |
| <b>Evaluation de l'expérience (r)</b>             | <b>-.469*</b>  | .137          | .193          |
| <b>Intrusion (r)</b>                              | -.298          | <b>.621*</b>  | .440          |
| <b>Evitement/ émoussement émotionnel (r)</b>      | -.090          | <b>.652**</b> | <b>.564**</b> |
| <b>Symptômes neurovégétatifs (r)</b>              | .020           | .392          | .242          |
| <b>Durée des symptômes (r)</b>                    | -.113          | .197          | .183          |
| <b>Déficiência sociale et professionnelle (r)</b> | .347           | .421          | .376          |

<sup>a</sup> Ajustée pour le niveau d'adhérence thérapeutique et le nombre de médicaments antihypertenseurs prescrits par jour. \* p-valeur <.05, \*\* p-valeur ≤.01. Abréviations : r= coefficient de corrélation de Pearson, ρ= coefficient de corrélation de Spearman.

#### 5.2.1 *Corrélations entre le niveau d'adhérence thérapeutique et les variables psychologiques*

Nous avons mis en évidence des relations négatives entre le niveau d'adhérence au traitement antihypertenseur et la somatisation (BSI ;  $r = -.496$ ,  $p = .004$ ), le facteur « difficulté à décrire ses sentiments » (TAS-20 ;  $r = -.355$ ,  $p = .043$ ), la stratégie de suppression de l'expression des émotions (ERQ ;  $r = -.399$ ,  $p = .022$ ), le nombre d'expériences traumatiques (PDS ;  $r = -.521$ ,  $p = .010$ ), le stress lié à l'expérience traumatique (PDS ;  $r = -.525$ ,  $p = .009$ ) ainsi que l'évaluation de l'expérience la plus traumatique (PDS ;  $r = -.469$ ,  $p = .037$ ). Enfin, la stratégie de mise en perspective était positivement corrélée au niveau d'adhérence thérapeutique (CERQ ;  $r = .356$ ,  $p = .042$ ).

En somme, plus les patients hypertendus résistants ont tendance à supprimer l'expression de leurs émotions, éprouvent des difficultés à les décrire, ont tendance à somatiser, ont un nombre d'expériences traumatiques plus important et présentent un trouble de stress post-traumatique, plus l'adhérence thérapeutique est mauvaise. A l'inverse, plus ils ont tendance à mettre en perspective lorsqu'ils sont confrontés à un vécu difficile, plus l'adhérence thérapeutique est bonne.

### **5.2.2. Corrélations entre la PA en ambulatoire et les variables psychologiques**

La PA systolique, ajustée pour le niveau d'adhérence et le nombre de médicaments antihypertenseurs, était positivement corrélée à l'anxiété (BSI ;  $r = .414$ ,  $p = .025$ ), à l'hostilité (BSI ;  $p = .443$ ,  $p = .016$ ), à l'idéation paranoïde (BSI ;  $p = .451$ ,  $p = .014$ ), au facteur « pensée orientée vers l'extérieur » (TAS-20 ;  $r = .370$ ,  $p = .044$ ) ainsi qu'au score total d'alexithymie (TAS-20 ;  $r = .369$ ,  $p = .044$ ), au blâme de soi (CERQ ;  $r = .497$ ,  $p = .005$ ), à la dramatisation (CERQ ;  $r = .458$ ,  $p = .011$ ) au blâme d'autrui (CERQ ;  $r = .414$ ,  $p = .023$ ) ainsi qu'aux stratégies globales non-adaptatives (CERQ ;  $r = .536$ ,  $p = .002$ ). Enfin, la PA systolique a également été positivement corrélée à l'intrusion (PDS ;  $r = .621$ ,  $p = .030$ ) et à l'évitement et l'émoussement émotionnel (PDS ;  $r = .652$ ,  $p = .001$ ) en rapport avec les troubles de stress post-traumatique.

La PA diastolique, également ajustée pour le niveau d'adhérence thérapeutique et le nombre de médicaments antihypertenseurs, a montré des corrélations positives avec le blâme de soi (CERQ ;  $r = .419$ ,  $p = .021$ ), la dramatisation (CERQ ;  $r = .386$ ,  $p = .035$ ), le blâme d'autrui (CERQ ;  $r = .415$ ,  $p = .023$ ) ainsi que les stratégies globales non-adaptatives (CERQ ;  $r = .443$ ,  $p = .014$ ) et aussi avec l'évitement et l'émoussement émotionnel (PDS ;  $r = .564$ ,  $p = .008$ ).

Pour résumer, les patients présentant une PA ambulatoire plus élevée sont également ceux qui ont le plus tendance à se blâmer, à blâmer les autres, à dramatiser et à avoir recours à des stratégies non-adaptatives pour réguler leurs émotions. Ils sont également plus nombreux à présenter un émoussement émotionnel causé par une expérience traumatique passée. Une PA systolique élevée est plus fortement corrélée à de l'anxiété, de l'hostilité ainsi qu'à des symptômes paranoïdes, mais également à des taux plus élevés d'alexithymie, et, plus particulièrement, à une manière de penser orientée vers l'extérieur avec de fréquentes intrusions en lien avec une expérience traumatique passée.

## **6. ANALYSES DE RÉGRESSION MULTIPLE**

### **6.1. RÉGRESSION SUR LE NIVEAU D'ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE**

Huit variables ont initialement été incluses dans le modèle afin d'identifier les facteurs prédictifs du niveau d'adhérence thérapeutique : le genre, le nombre de médicaments (toutes classes confondues) prescrits par jour, le niveau d'éducation, l'admission au service des urgences pour une urgence hypertensive au cours des 12 derniers mois, la somatisation

(BSI), le facteur « difficulté à décrire les sentiments » (TAS-20), la stratégie de suppression expressive (ERQ) et la stratégie de mise en perspective (CERQ). Les résultats détaillés de cette régression sont repris dans le tableau 8.

**Tableau 8.** Régression multivariée avec sélection « stepwise backward » pour les facteurs prédictifs de l'adhérence thérapeutique

| VARIABLES                                |                                              | B       | E.S.B. | β              |
|------------------------------------------|----------------------------------------------|---------|--------|----------------|
| <b>INCLUSES DANS LE MODÈLE FINAL</b>     |                                              |         |        |                |
| <b>1<sup>er</sup> prédicteur</b>         | Admission aux urgences                       | -42.359 | 11.331 | <b>-.495**</b> |
| <b>2<sup>ème</sup> prédicteur</b>        | Mise en perspective (CERQ)                   | 3.974   | 1.506  | <b>.332*</b>   |
| <b>3<sup>ème</sup> prédicteur</b>        | Somatisation (BSI)                           | -13.381 | 5.726  | <b>-.311*</b>  |
| <b>NON-INCLUSES DANS LE MODÈLE FINAL</b> |                                              |         |        |                |
| <b>1<sup>ère</sup> variable exclue</b>   | Difficulté à décrire les sentiments (TAS-20) | -.271   | 1.723  | -.030          |
| <b>2<sup>ème</sup> variable exclue</b>   | Niveau d'éducation                           | 2.407   | 8.153  | .054           |
| <b>3<sup>ème</sup> variable exclue</b>   | Suppression expressive (ERQ)                 | -3.750  | 4.972  | -.133          |
| <b>4<sup>ème</sup> variable exclue</b>   | Genre                                        | 13.829  | 11.935 | .164           |
| <b>5<sup>ème</sup> variable exclue</b>   | Nombre de médicaments/jours                  | -1.919  | 1.294  | -.193          |

\*  $p < .05$ , \*\*  $p \leq .01$ . Abréviations : B= coefficient bêta non-standardisé, E.S.= erreur standard,  $\beta$ = coefficient bêta standardisé (valeur de B dans l'unité de la déviation standard).

Trois de ces variables ont finalement été conservées dans le modèle de régression final : l'admission aux urgences, la stratégie de mise en perspective et la somatisation. Ce modèle expliquait pour 51% ( $R^2$  ajusté) la variance du niveau d'adhérence thérapeutique. L'admission au service des urgences durant les 12 derniers mois pour une urgence hypertensive représentait le meilleur prédicteur de l'adhérence au traitement ( $b = -42.359$  ;  $p = .001$ ), suivi de la stratégie de mise en perspective ( $b = 3.974$  ;  $p = .013$ ) et de la somatisation ( $b = -13.381$  ;  $p = .027$ ).

Ces résultats indiquent donc que le fait d'avoir été admis aux urgences au cours des 12 derniers mois pour une urgence hypertensive, un faible recours à la stratégie de mise en perspective lors de moments de détresse et un niveau élevé de somatisation pourraient prédire une adhérence thérapeutique médiocre avec, comme meilleur prédicteur, l'admission au service des urgences.

## 6.2. RÉGRESSION SUR LE NIVEAU DE PA EN AMBULATOIRE

### *PA systolique*

Sept variables ont été incluses dans le modèle comme potentiels prédicteurs du niveau de PA systolique: l'anxiété, l'hostilité et l'idéation paranoïde (BSI), le facteur « pensées orientées vers l'extérieur » (TAS-20), le blâme de soi, la dramatisation et le blâme d'autrui (CERQ). Les résultats détaillés de ces analyses sont repris dans le tableau 9.

**Tableau 9.** Régression multivariée avec sélection « stepwise backward » pour les facteurs prédictifs de la PA systolique ambulatoire

| VARIABLES                                |                                             | B      | E.S.B. | β            |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|--------|--------|--------------|
| <b>INCLUSES DANS LE MODÈLE FINAL</b>     |                                             |        |        |              |
| <b>1<sup>er</sup> prédicteur</b>         | Blâme d'autrui (CERQ)                       | 3.413  | 1.243  | <b>.434*</b> |
| <b>2<sup>ème</sup> prédicteur</b>        | Blâme de soi (CERQ)                         | 2.196  | .967   | <b>.359*</b> |
| <b>NON-INCLUSES DANS LE MODÈLE FINAL</b> |                                             |        |        |              |
| <b>1<sup>ère</sup> variable exclue</b>   | Dramatisation (CERQ)                        | -.124  | 1.724  | -.020        |
| <b>2<sup>ème</sup> variable exclue</b>   | Idéation paranoïde (BSI)                    | 1.085  | 6.038  | .054         |
| <b>3<sup>ème</sup> variable exclue</b>   | Hostilité (BSI)                             | -3.280 | 9.509  | -.122        |
| <b>4<sup>ème</sup> variable exclue</b>   | Pensées orientées vers l'extérieur (TAS-20) | .447   | .784   | .112         |
| <b>5<sup>ème</sup> variable exclue</b>   | Anxiété (BSI)                               | 5.335  | 3.324  | .246         |

\*\* p≤.01. Abréviations : B= coefficient bêta non-standardisé, E.S.= erreur standard, β= coefficient bêta standardisé (valeur de B dans l'unité de la déviation standard).

Deux de ces variables ont finalement été conservées dans le modèle de régression : le blâme d'autrui et le blâme de soi, qui permettaient de prédire pour 37% ( $R^2$  ajusté) la PA systolique. Le meilleur prédicteur de la PA systolique était le blâme d'autrui ( $b= 3.413$ ,  $p= .011$ ) et le second, le blâme de soi ( $b= 2.196$ ,  $p= .032$ ). Il semble donc que l'habitude de blâmer les autres et soi-même en cas de problème puisse prédire une augmentation de la PA systolique persistant sous traitement et, de ce fait, le degré de résistance au traitement antihypertenseur.

### *PA diastolique*

Trois variables ont initialement été incluses dans le modèle comme potentiels prédicteurs de la PA diastolique : le blâme de soi, la dramatisation et le blâme d'autrui (CERQ). Les résultats de ces analyses sont repris dans le tableau 10.

**Tableau 10.** Régression multivariée avec sélection « stepwise backward » pour les facteurs prédictifs de la PA diastolique (ambulatoire)

| VARIABLES                                |                       | B     | E.S.B. | B            |
|------------------------------------------|-----------------------|-------|--------|--------------|
| <b>INCLUDES DANS LE MODÈLE FINAL</b>     |                       |       |        |              |
| <b>1<sup>er</sup> prédicteur</b>         | Blâme de soi (CERQ)   | 1.462 | .668   | <b>.358*</b> |
| <b>2<sup>ème</sup> prédicteur</b>        | Blâme d'autrui (CERQ) | 1.391 | .961   | <b>.354*</b> |
| <b>NON-INCLUDES DANS LE MODÈLE FINAL</b> |                       |       |        |              |
| <b>Variable exclue</b>                   | Dramatisation (CERQ)  | .276  | .916   | 068          |

\*  $p < .05$ , \*\*  $p \leq .01$ . Abréviations : B= coefficient bêta non-standardisé, E.S.= erreur standard,  $\beta$ = coefficient bêta standardisé (valeur de B dans l'unité de la déviation standard).

Le meilleur modèle expliquait pour 25% ( $R^2$  ajusté) la variance de la PA diastolique et comprenait finalement deux prédicteurs : le blâme de soi ( $b = 1.464$ ,  $p = .037$ ) et le blâme d'autrui ( $b = 1.391$ ,  $p = .040$ ). Ces deux facteurs prédisent donc également le degré de résistance au traitement estimé par la PA diastolique.



## DISCUSSION

---

## DISCUSSION

---

Les principaux résultats de notre étude peuvent être résumés comme suit : (i) dans notre cohorte, plus de 70% des patients hypertendus apparemment résistants sont en réalité faiblement, voire non-adhérents au traitement; (ii) malgré une prévalence élevée, la mauvaise adhérence thérapeutique n'explique pas entièrement la résistance au traitement rencontrée dans ce sous-groupe de patients hypertendus ; (iii) la mauvaise adhérence thérapeutique et la résistance au traitement antihypertenseur sont toutes deux associées à des profils psychologiques distincts.

L'évaluation de l'adhérence thérapeutique a été effectuée par le dosage des médicaments antihypertenseurs dans les urines par chromatographie liquide haute performance couplée à une spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), considérée comme le gold standard chez les patients hypertendus résistants <sup>[5, 86]</sup>. Le profil psychologique a, quant-à-lui, été évalué grâce à des questionnaires psychologiques validés. Enfin, le degré de résistance au traitement a été évalué par la pression artérielle ambulatoire moyenne de 24 heures sous traitement, limitant de ce fait l'impact de l'effet « blouse blanche ».

La cohorte étudiée confirmait la prévalence élevée d'adhérence médiocre ou de non-adhérence au traitement dans notre cohorte de patients hypertendus apparemment résistants. En effet, le dosage des médicaments antihypertenseurs dans les urines a documenté 40% de patients partiellement adhérents et 31% de patients complètement non-adhérents. Ces proportions s'inscrivent dans le range retrouvé dans la littérature chez les patients hypertendus résistants, avec 17 à 46% d'adhérence partielle et 9 à 35% de non-adhérence complète <sup>[21, 33-41]</sup>. L'adhérence thérapeutique a également été évaluée par le questionnaire de Morisky (MMAS-8), qui constitue une méthode d'évaluation indirecte. Ces résultats ont été comparés à ceux obtenus par LC-MS/MS. Avec une sensibilité de 40% et une spécificité de 61% pour la MMAS-8 *versus* le TDM, il semble clairement préférable, chez ce sous-groupe de patients hypertendus apparemment résistants, d'utiliser une méthode directe d'évaluation de l'adhérence, telle que le TDM. Ces résultats confortent les recommandations formulées par un panel d'experts européens <sup>[5]</sup>. La faible performance de la MMAS-8 pourrait être le reflet d'une prévalence élevée de non-adhérence intentionnelle chez les patients hypertendus apparemment résistants <sup>[47]</sup>.

Dans les analyses de régression, aucune des caractéristiques démographiques et biologiques de base des patients ne permettait de prédire l'adhérence ou le degré de

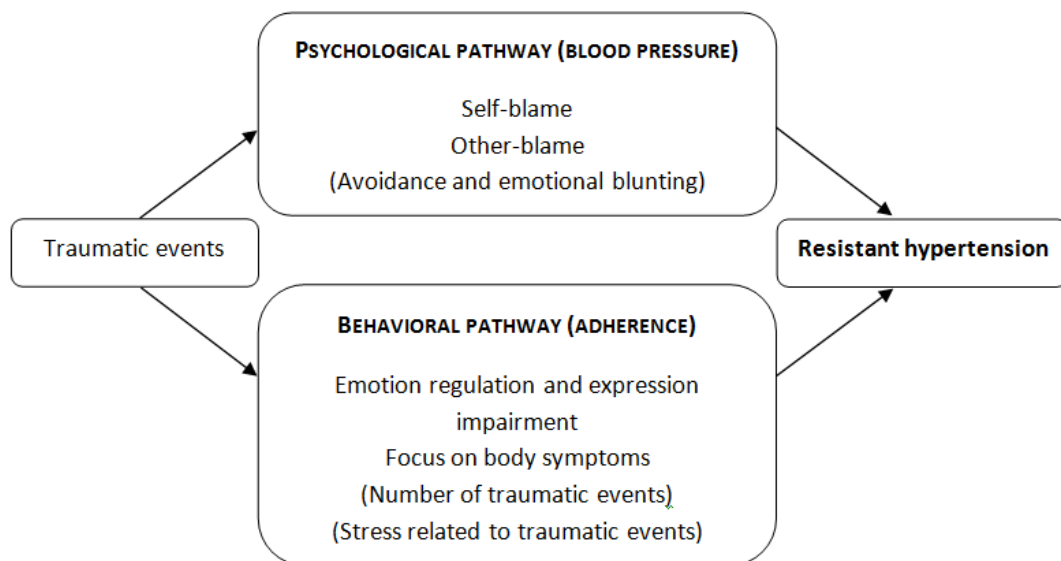
résistance au traitement. Les seuls facteurs qui ressortaient étaient d'ordre comportemental et psychologique.

Les **facteurs prédictifs d'une mauvaise adhérence** étaient l'admission aux urgences pour cause d'hypertension durant les 12 derniers mois, l'incapacité de mise en perspective (CERQ) et la somatisation (BSI). La corrélation entre l'admission aux urgences et l'adhérence thérapeutique suggère que les patients hypertendus admis de manière répétée aux urgences sont à risque de non-adhérence et que leur niveau d'adhérence devrait donc être évalué en priorité. De plus, une faible capacité à prendre du recul face à des situations difficiles et le fait de somatiser pourraient prédire une adhérence thérapeutique médiocre. A noter que le genre féminin, le nombre total de médicaments prescrits par jour et le niveau d'éducation, qui étaient significativement corrélés à l'adhérence thérapeutique dans les analyses univariées, n'étaient plus significatifs dans le modèle de régression.

Les **facteurs prédictifs du degré de résistance au traitement**, évalué par la pression artérielle moyenne ambulatoire de 24 heures sous traitement antihypertenseur, étaient le blâme d'autrui (CERQ) et le blâme de soi (CERQ). Ces corrélations persistaient après ajustement pour l'adhérence thérapeutique, suggérant que le manque d'adhérence n'explique pas entièrement la résistance au traitement. Le blâme de soi et le blâme d'autrui sont deux stratégies non-adaptatives de régulation des émotions, qui augmentent de fait la vulnérabilité des patients et favorisent la récurrence des troubles émotionnels <sup>[87]</sup>. En revanche, à la différence d'autres études, l'âge, l'indice de masse corporelle ou encore la fonction rénale, n'étaient pas retrouvés comme facteurs prédictifs du degré de résistance au traitement au sein de cette cohorte de patients hypertendus résistants <sup>[88]</sup>. Il faut préciser que ces facteurs ont été associés au *status* « hypertension résistante », par comparaison à des patients hypertendus non-résistants et non pas corrélés au degré de résistance au sein d'une cohorte de patients hypertendus résistants comme la nôtre.

Au total, nos résultats suggèrent que l'évaluation du profil psychologique et émotionnel via l'utilisation de questionnaires validés constitue une approche fiable et apporte une indéniable valeur ajoutée dans le diagnostic et la prise en charge de l'adhérence et de la résistance au traitement chez les patients hypertendus apparemment résistants. Nos données sont en accord avec une théorie psychologique plus globale concernant la santé mentale, suggérant l'existence de deux mécanismes importants expliquant la relation entre un vécu antérieur traumatique, certains facteurs psychologiques et l'apparition et/ou la persistance de problèmes médicaux <sup>[61, 64]</sup>. Le premier est un mécanisme physiologique dans lequel certains facteurs psychologiques – dans ce cas, le blâme de soi et le blâme d'autrui – ont un impact direct sur la survenue de problèmes physiques et/ou de maladies, en affectant des

processus biologiques tels que l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénergique ou encore le système nerveux sympathique. Le second mécanisme est d'ordre comportemental : les facteurs de stress psychologiques – dans ce cas, la faible capacité de mise en perspective et la somatisation – induisent des changements comportementaux tels que des prises de risques, des addictions, ou ici, une mauvaise adhérence au traitement, qui mènent indirectement à la survenue de problèmes d'ordre physique. Les interrelations entre ces différents mécanismes, contribuant tout deux à l'hypertension artérielle résistante, sont schématisées dans la figure 12.



**Figure 12.** Mécanismes psychologiques contribuant à l'hypertension artérielle résistante

Cette étude présentait cependant quelques limites. Tout d'abord, notre cohorte de patients était relativement réduite, ce qui s'explique par la rareté des sujets rencontrant les critères stricts de la définition de l'hypertension artérielle résistante. En effet, sur les 700 patients vus à la consultation d'hypertension des Cliniques universitaires Saint-Luc durant la période de recrutement de notre étude (d'avril à décembre 2016), seuls 6% étaient éligibles pour participer à cette étude sur base du traitement antihypertenseur prescrit et du niveau de PA mesuré. A titre de comparaison, Dudenbostel *et al.* ont rapporté, dans leur revue de la littérature, une prévalence de moins de 5% pour ce sous-groupe, qu'ils qualifient d'ailleurs de « phénotype rare » <sup>[19]</sup>. La seconde limitation de l'étude portait sur l'absence de groupe contrôle. Néanmoins, l'objectif principal de notre travail était d'évaluer les facteurs prédictifs du degré de résistance au traitement au sein d'une cohorte de patients hypertendus résistants, et non pas les différences entre les patients hypertendus résistants et non-résistants. D'autre part, nous disposions de valeurs de références tirées de la littérature,

obtenues chez des sujets normaux et/ou des patients hypertendus non-résistants, auxquelles nous avons comparé les résultats obtenus dans notre cohorte. Les valeurs des tests psychologiques rapportées pour nos patients se distinguaient clairement de ces valeurs de référence.

Les atouts de notre travail incluent l'utilisation de questionnaires validés pour l'évaluation du profil psychologique, la mesure des PA ambulatoires de 24 heures pour l'évaluation du degré de résistance au traitement et, enfin, l'évaluation directe de l'adhérence thérapeutique par LC-MS/MS.

Nos résultats nécessitent confirmation dans une plus grande cohorte de patients recrutés dans différents centres et pays. L'inclusion de patients provenant de centres moins spécialisés, y compris en médecine générale et de patients hypertendus, contrôlés ou non-contrôlés, mais ne correspondant pas à la définition de l'hypertension artérielle résistante serait également instructive <sup>[19]</sup>.

D'ores et déjà, l'évaluation directe de l'adhérence thérapeutique par LC-MS/MS et du profil psychologique par des questionnaires validés devrait faire partie intégrante de la prise en charge des patients hypertendus résistants. Cette évaluation devrait constituer un prérequis indispensable avant d'intensifier encore le traitement antihypertenseur et, *a fortiori*, d'envisager des techniques invasives et coûteuses telles que la dénervation sympathique rénale ou l'activation électrique des barorécepteurs <sup>[89, 90]</sup>. Rappelons que le simple fait d'évoquer le diagnostic de non-adhérence chez des patients hypertendus résistants améliore déjà le contrôle tensionnel <sup>[38]</sup>.

Il serait également intéressant d'étudier les mécanismes sous-jacents expliquant le manque d'adhérence thérapeutique d'une part et l'impact des facteurs psychologiques sur la résistance au traitement d'autre part. Dans ce contexte, l'IRM fonctionnelle pourrait permettre de différencier les modifications cérébrales chez les patients réellement résistants ou non-adhérents au traitement <sup>[91]</sup>. Dans la même perspective, une exploration des mécanismes hormonaux sous-jacents et de l'activité du système nerveux sympathique mériterait également d'être envisagée. Enfin, il serait utile d'étudier les interrelations entre les facteurs psychologiques, socio-économiques et l'existence de troubles cognitifs non détectés chez les patients hypertendus qualifiés de résistants.



## CONCLUSION

---

## CONCLUSION

---

En conclusion, dans notre cohorte de patients hypertendus apparemment résistants, plus de la moitié des patients étaient faiblement ou non-adhérents au traitement. Néanmoins, la non-adhérence n'explique pas entièrement la résistance au traitement dans ce sous-groupe. Les facteurs démographiques et biologiques de base ne permettent de prédire fiablement ni l'adhérence ni le degré de résistance au traitement. En revanche, le vécu antérieur (expériences traumatiques), des facteurs comportementaux (l'admission au service des urgences dans les 12 derniers mois) et des facteurs psychologiques et émotionnels (blâme de soi, blâme d'autrui et incapacité de mise en perspective) constituent de puissants prédicteurs, tant de l'adhérence que de la résistance au traitement. Nos résultats suggèrent que l'évaluation de l'adhérence thérapeutique (évaluée par le dosage des médicaments prescrits dans les urines et/ou le sang) et du profil psychologique via des questionnaires validés devraient faire partie intégrante de la prise en charge des patients hypertendus apparemment résistants.

Ces résultats ouvrent la porte à des études visant à évaluer l'efficacité d'interventions psychologiques destinées à améliorer l'adhérence au traitement et le contrôle de l'hypertension chez les patients hypertendus résistants et à des études mécanistiques (IRM fonctionnelle, dosages hormonaux, évaluation du système nerveux sympathique,...) visant à mieux comprendre les mécanismes psycho-physiologiques sous-jacents à la non-adhérence et à la résistance au traitement.



## **BIBLIOGRAPHIE**

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension (2008) Global burden of blood-pressure-related disease. *Lancet* 371, 1513-1518.
- [2] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J (2005) Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 365, 217-223.
- [3] Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR *et al.* (2004) Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertens* 43, 10-17.
- [4] Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S *et al.* (2014) Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 383, 1899-1911.
- [5] Berra E, Azizi M, Capron A, Høiegggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE *et al.* (2016) Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. *Hypertens* 68, 297-306.
- [6] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M *et al.* (2013) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension : The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 34, 2159-2219.
- [7] Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V *et al.* (2001) High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 19, 2063-2070.
- [8] Hayek SS, Abdou MH, Demoss BD, Legaspi JM, Veledar E, Deka A *et al.* (2013) Prevalence of resistant hypertension and eligibility for catheter-based renal denervation in hypertensive outpatients. *Am J Hypertens* 26, 1452-1458.
- [9] Wennerholm MA, Zarle TH (1976) Internal-external control, defensiveness, and anxiety in hypertensive patients. *J Clin Psychol* 32, 644-648.
- [10] Jorgensen RS, Johnson BT, Kolodziej ME, Schreer GE (1996) Elevated blood pressure and personality: a meta-analytic review. *Psychol Bull* 120, 293-320.
- [11] Tordarello O, Taylor GJ, Parker JD, Fanelli M (1995) Alexythymia in essential hypertensive and psychiatric outpatients: a comparative study. *J Psychosom Res* 39, 987-994.

- [12] Jula A, Salminen JK, Saarijärvi S (1999) Alexythimia: a facet of essential hypertension. *Hypertens* 33, 1057-1061.
- [13] World Health Organisation (2013) A global brief on hypertension: Silent killer, global public health crisis. Document number WHO/DCO/WHO/2013.2
- [14] Van der Niepen P, Giot C, van de Borne P (2008) Prevalence of isolated uncontrolled systolic blood pressure among treated hypertensive patients in primary care in Belgium: results of the I-inSYST survey. *J Hypertens* 26, 2057-2063.
- [15] Kannel WB (1996) Update on hypertension as cardiovascular risk factor. *JAMA* 275: 1571-1576.
- [16] Waeber B, Wuerzner G (2013) New recommendations of the ESH/ESC: smooth changes for the hypertensive patients. *Rev Med Suisse* 9, 1639-1644.
- [17] James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison C, Handler J *et al.* (2014) Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA* 311, 507-520.
- [18] Weitzman D, Chodick G, Shalev V, Grossman C, Grossman E (2014) Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel. *Hypertens* 64, 501-507.
- [19] Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhaun DA (2016) Refractory hypertension : a novel phenotype of antihypertensive treatment failure. *Hypertens* 67, 1085-1092.
- [20] Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J (2013) Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertens* 62, 218-225.
- [21] Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H *et al.* (2013) Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 31, 766-774.
- [22] Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS (2009) Medication Adherence: its importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation* 119, 3028-3035.
- [23] Osterberg L, Blaschke T (2005) Adherence to medication. *N Engl J Med* 353, 487-497.
- [24] Burnier M (2006) Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 19, 1190-1196.
- [25] Parthan A, Vincze G, Morisky DE, Khan ZM (2006) Strategies to improve adherence with medications in chronic, 'silent' diseases representing high cardiovascular risk. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcome Research* 6, 325-336.

- [26] Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS (2012) Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376 162 patients. *Am J Med* 125, 882-887.
- [27] Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A (2005) Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 23, 2101-2107.
- [28] Morisky DE, Green LW, Levine DM (1986) Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 24, 67-74.
- [29] Miller LG, Liu H, Hays RD, Golin CE, Beck CK, Asch SM *et al.* (2002) How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy? *J Gen Intern Med* 17, 1-11.
- [30] Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J (1980) Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension* 2, 757-764.
- [31] Zeller A, Ramseier E, Teagtmeyer A, Battegay E (2008) Patients' self-reported adherence to cardiovascular medication using electronic monitors as comparators. *Hypertens Res* 31, 2037-2043.
- [32] He W, Bonner A, Anderson D (2015) Patient reported adherence to hypertension treatment: A revalidation study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 19, 1-7.
- [33] Maurer HH (2007) Current role of liquid chromatography-mass spectrometry in clinical and forensic toxicology. *Anal Bioanal Chem* 388, 1315-1325.
- [34] Ewen S, Meyer MR, Cremers B, Laufs U, Helfer AG, Linz D *et al.* (2015) Blood pressure reductions following catheter-based renal denervation are not related to improvements in adherence to antihypertensive drugs measured by urine/plasma toxicological analysis. *Clin Res Cardiol* 104, 1097-1105.
- [35] Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, Bima M, Pelouch R, Solar M (2011) Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res* 34, 87-90.
- [36] Strauch B, Petrák O, Zelinka T, Rosa J, Somlóová Z, Indra T *et al.* (2013) Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens* 31, 2455-2461.
- [37] Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J *et al.* (2014) High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 100, 855-861.

- [38] Brinker S, Pandey A, Ayers C, Price A, Raheja P, Arbique D *et al.* (2014) Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 63, 834-835.
- [39] Patel P, Gupta PKC, White CMJ, Stanley AG, Williams B, Tomaszewski M (2016) Screening for non-adherence to antihypertensive treatment as a part of the diagnostic pathway to renal denervation. *J Hum Hypertens* 30, 368-373.
- [40] Hamdidouche I, Jullien V, Billaud EM, Boutouyrie P, Azizi M, Laurent S (2015) Routine urinary detection of antihypertensive drugs for estimation of adherence to treatment: a cross sectional study. *J Hypertens* 33 (suppl 1), e93.
- [41] Schmieder RE, Ott C, Schmid A, Friedrich S, Kistner I, Ditting T *et al.* (2016) Adherence to antihypertensive medication in treatment-resistant hypertension undergoing renal denervation. *J Am Heart Assoc* 12, 1-10.
- [42] Pandey A, Raza F, Velasco A, Brinker S, Ayers C, Das SR, Morisky DE (2015) Comparison of Morisky Medication Adherence Scale with therapeutic drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens* 9, 420-426.
- [43] World Health Organisation (2003) Adherence to long-term therapies: evidence for action.  
Source: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>  
[Consulté le 10/04/2017]
- [44] Claxton AJ, Cramer J, Pierre C (2001) A systematic review of associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 23, 1296-1310.
- [45] Sturkenboom MCJM, Picelli G, Dieleman JP (2005) Patient adherence and persistence with antihypertensive therapy; one versus two-pill combinations. *J Hypertension* 23 (suppl 2), S 326.
- [46] Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S *et al.* (2014) Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life – years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 383, 1899-1911.
- [47] Ruzicka M, Hiremath S (2015) Can drugs work in patients who do not take them? The problem of non-adherence in resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 17, 579.
- [48] Kjeldsen SE, Os I (2014) Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in patients with resistant hypertension and improving patient's adherence. *J Hypertens*. 32, 2357-2358.

- [49] Oliveira-Filho AD, Barreto-Filho JA, Neves SJ, Pereira de Lyra D (2012) Association between the 8-items Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) and Blood Pressure Control. *Arq Bras Cardiol.* 99, 649-658.
- [50] Neal B, MacMahon S, Chapman N, Cutler J, Fagard R, Whelton P *et al.* (2000) Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 356, 1955-1964.
- [51] Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ *et al.* (2006) Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 166, 1842-1847.
- [52] Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G *et al.* (2011) Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risks. *J Hypertens.* 29, 610-618.
- [53] Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS (2005) Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 43, 521-530.
- [54] Marshall IJ, Wolfe CD, McKevitt C (2012) Lay perspectives on hypertension and drug adherence: systematic review of qualitative research. *BMJ* 345, 1-16.
- [55] Mukhtar O, Weinman J, Jackson SH (2014) Intentional non-adherence to medications by older adults. *Drugs Aging.* 31, 149-57.
- [56] Handler J (2012) Malingering: an unusual cause of resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 14, 475-478.
- [57] Sparrenberger F, Cichelero FT, Ascoli AM, Fonseca FP, Weiss G, Berwanger O *et al.* (2009) Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. *J Human Hypertens.* 23, 12-19.
- [58] Spruill TM (2010) Chronic psychosocial stress and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 12, 10-16.
- [59] Graham N, Smith DJ (2016) Comorbidity of depression and anxiety in patients with hypertension. *J Hypertens* 34, 397-398.
- [60] Mermerelis A, Kyvelou SM, Vellinga A, Papageorgiou C, Stefanadis C, Douzenis A (2016) Association between anxiety and depression symptoms with resistant hypertension and central hemodynamics: A pilot study. *Hellenic J Cardiol.* 57, 203-204.
- [61] Mann SJ (2012) Psychosomatic research in hypertension: the lack of impact of decades of research and new directions to consider. *J Clin Hypertens.* 14, 657-664.

- [62] Linden W, Feuerstein M. (1983) Essential hypertension and social coping behavior: experimental findings. *J Human Stress* 9, 22-31.
- [63] Wennerholm MA, ZarleTH (1976) Internal-external control, defensiveness, and anxiety in hypertensive patients. *J Clin Psychol* 32, 644-648.
- [64] Mikolajczak M, Roy E, Luminet O, Fillée C, de Timary P (2007) The moderating impact of emotional intelligence on free cortisol responses to stress. *Psychoneuroendocrinology* 32, 1000-1012.
- [65] Vogeser M, Parhofer KG (2007) Liquid Chromatography Tandem-mass Spectrometry (LC-MS/MS) – Techniques and applications in endocrinology. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115, 559-570.
- [66] Kang JS (2012) Principles and Applications of LC-MS/MS for the Quantitative Bioanalysis of Analytes in Various Biological Samples, Tandem Mass Spectrometry - Applications and Principles, Dr Jeevan Prasain (Ed.).  
Source: <http://www.intechopen.com/books/tandem-massspectrometry-applications-and-principles/principles-and-applications-of-lc-ms-ms-for-the-quantitativebioanalysis-of-analytes-in-various-biol> [Consulté le 03/04/2017]
- [67] Macchietto S, Odele O, Omatsone O (1990) Design optimal solvents for liquid-liquid extraction and gas absorption processes. *Chemical engineering research & design* 68, 429-433.
- [68] Hennion MC (1999) Solid-phase extraction: method development, sorbents and coupling with liquid chromatography. *J of Chromato A* 856, 3-54.
- [69] Brunton L, Chabner B, Knollmann B (2011) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12<sup>th</sup> edition. New-York: McGraw-Hill.
- [70] PubChem: Open Chemistry Database. Compound, Olmesartan  
Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/158781> [Consulté le 10/04/2017]
- [71] PubChem: Open Chemistry Database. Compound, Amlodipine  
Source :<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2162#section=Top> [Consulté le 10/04/2017]
- [72] PubChem: Open Chemistry Database. Compound, Hydrochlorothiazide  
Source :<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/hydrochlorothiazide#section=Top> [Consulté le 10/04/2017]
- [73] PubChem: Open Chemistry Database. Compound, Spironolactone  
Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5833> [Consulté le 10/04/2017]

- [74] Levey AS, Inker LA (2017) Assessment of glomerular filtration rate: a state of the art for the clinical pharmacology and therapeutics. *Clin Pharmacol Ther* [Epub ahead of print].
- [75] Derogatis LR, Melisaratos N (1983) The Brief Symptom Inventory: an introductory report. *Psychological Medicine* 13, 595-605.
- [76] Derogatis LR, Lipman RS, Covi L (1977) SCL-80. Administration, scoring and procedures manual-I for the R (revised) version and other instruments of the Psychopathology Rating Scales Series. Chicago: Johns Hopkins University School of Medicine.
- [77] Bagby RM, Parker JDA, Taylor GJ (1994) The twenty-item Toronto Alexithymia Scale – I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *Journal of Psychosomatic Research* 38, 23-32.
- [78] Gross JJ, John OP (2003) Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being. *Journal of Personality and Social Psychology* 85, 348-362.
- [79] Garnefski N, Kraaij V, Spinhoven P (2001) Negative life events, cognitive emotion regulation and emotional problems. *Personality and individual differences* 30, 1311-1327.
- [80] Foa EB, Cashman L, Jaycox L, Perry K (1997) The validation of a self-report measure of post-traumatic stress disorder: the Post-Traumatic Diagnostic Scale. *Psychological Assessment* 9, 445-455.
- [81] Derogatis LR (1992) BSI: Administration, scoring and procedures manual. Baltimore: *Clinical Psychometric Research*.
- [82] Grabe HJ, Schwahn C, Barnow S, Spitzer C, John U, Freyberger HJ *et al.* (2010) Alexithymia, hypertension and subclinical atherosclerosis in the general population. *J Psychos Res* 68, 139-147.
- [83] Witlink J, Glaesmer H, Canterino M, Wölfling K, Knebel A, Kessler H *et al.* (2011) Regulation of emotions in the community: suppression and reappraisal strategies and its psychometric properties. *Psychosoc Med* 8, doc09.
- [84] Garnefski N, Kraaij V (2006) Relationships between cognitive emotion regulation strategies and depressive symptoms: A comparative study of five specific samples. *Personality and Individual Differences* 40, 1659-1669.
- [85] Frans Ö, Rimmö P-A, Åberg L, Fredrikson M (2005) Trauma exposure and post-traumatic stress disorder in the general population. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 111, 291–290.

- [86] Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, Billaud E, Azizi M, Laurent S (2017) Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes. *J Hypertens* 35, 1133-1144.
- [87] Aldao A, Nolen-Hoeksema S (2012) When are adaptative strategies most predictive of psychopathology? *J Abnorm Psychol* 121, 276-281.
- [88] Persell SD (2011) Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertens* 57, 1076-1080.
- [89] Persu A, Kjeldsen S, Staessen JA, Azizi M (2016) Renal denervation for treatment of hypertension: a second start and new challenges. *Curr Hypertension Rep* 18, 6.
- [90] Bisognano JD, Bakris G, Nadim KD, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J *et al.* (2011) Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 58, 765-773.
- [91] Naumczyk P, Sabisz A, Witkowska M, Graff B, Jodzio K, Gasecki D *et al.* (2017) Compensatory functional reorganization may precede hypertension-related brain damage and cognitive decline: a functional magnetic imaging study. *J Hypertens* 35, 1252-1262.

## **ANNEXES**

---

## ANNEXES

### ANNEXE I - CLINICAL REPORT FORM (CRF)

|                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Date of visit:</div>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Personal data:</b>                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Surname:                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Name:                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Saint-Luc code:                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Date of birth:                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Age:                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Sex:                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Physiological history:</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Allergies:                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Smoke:                                                                                                  | Non-smoker: <input type="checkbox"/><br>Ex-smoker: For how many years? <input type="text"/><br>Active smoker: How many? <input type="text"/>                                                                                                                                                                                       |
| Alcohol:                                                                                                | Yes: <input type="checkbox"/> How many glasses per week?<br>No: <input type="checkbox"/><br>Ex: <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                           |
| Substance abuse:                                                                                        | Yes: <input type="checkbox"/> Which: <input type="text"/><br>No: <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                          |
| Physical activity:                                                                                      | 1-2 time a week <input type="checkbox"/><br>Sometimes, not regularly <input type="checkbox"/><br>Never <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Personal information:</b>                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">+</div> General practitioner | yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| How many visits per year to the general practitioner?                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Have you another HTN specialist/cardiologist?                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| How many visits per year to the other HTN specialist/cardiologist?                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ethnicity                                                                                               | European <input type="checkbox"/><br>African <input type="checkbox"/><br>Arabian <input type="checkbox"/><br>Hispanic <input type="checkbox"/><br>Asiatic <input type="checkbox"/><br>Am. Native <input type="checkbox"/><br>other <input type="checkbox"/>                                                                        |
| Level of education                                                                                      | A) Secondary school with leaving certificate (no graduation) <input type="checkbox"/><br>B) School leaving certificate (with graduation) <input type="checkbox"/><br>C) Further education, but no degree <input type="checkbox"/><br>D) University degree or similar, with highest educational attainment <input type="checkbox"/> |
| Work-status                                                                                             | Worker <input type="checkbox"/> Which job? <input type="text"/><br>Unemployed <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                             |

|                |                                                                                                                                                                                                 |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Marital status | Unmarried <input type="checkbox"/><br>Married <input type="checkbox"/><br>Divorced <input type="checkbox"/><br>Widowed <input type="checkbox"/><br>Living with partner <input type="checkbox"/> |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Family medical history:

|                        |                          |
|------------------------|--------------------------|
| Arterial Hypertension: | <input type="checkbox"/> |
| Stroke:                | <input type="checkbox"/> |
| Heart diseases:        | <input type="checkbox"/> |
| Renal diseases:        | <input type="checkbox"/> |

Medical history:

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                           |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Arterial Hypertension: | Date of diagnosis: <input type="checkbox"/> Which: .....<br>Symptoms: <input type="checkbox"/> .....<br>.....<br>Admission to Emergency in the last year<br>for high BP values: yes <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/><br>How many times?<br>New patient <input type="checkbox"/><br>Old patient <input type="checkbox"/> How many visits at UCL for HTN from the beginning? .....<br>Date of the last visit at UCL for HTN: ..... |                                                                                                                           |
| Diabetes Mellitus:     | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                           |
| Dyslipidaemia:         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                           |
| Stroke:                | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Date: .....                                                                                                               |
| Heart failure:         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Date: .....                                                                                                               |
| Myocardial infarction: | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Date: .....                                                                                                               |
| Arteriopathy:          | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                           |
| Renal diseases:        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                           |
| Renovascular diseases: | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                           |
| Psychiatric illness:   | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Depression: <input type="checkbox"/><br>Anxiety: <input type="checkbox"/><br>Cognitive problems: <input type="checkbox"/> |
| Other                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                           |

Currents medications:

| Drug | Dose (mg) | Number of tablets per day | Timetable | Side-effects | Last dose (timetable) |
|------|-----------|---------------------------|-----------|--------------|-----------------------|
|      |           |                           |           |              |                       |

Side effects:

.....

.....

Target organ damage:

|                              | Yes                      | no                       | value | date |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|------|
| Left ventricular hypertrophy | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |       |      |
| Microalbuminuria             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |       |      |
| Proteinuria (g/L; g/24h)     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |       |      |

Possible physiological predictors of low adherence:

|                                              |                              |                             |                                         |
|----------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|
| High HR with beta-blockers                   | yes <input type="checkbox"/> | no <input type="checkbox"/> | not applicable <input type="checkbox"/> |
| Low plasma level of K on spironolactone/ACEI | yes <input type="checkbox"/> | no <input type="checkbox"/> | not applicable <input type="checkbox"/> |

Physical examination:

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Weight (Kg):              |  |
| Height (cm):              |  |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> ): |  |

## OFFICE BLOOD PRESSURE

- Sitting office blood pressure

|         | SBP | DBP | HR |
|---------|-----|-----|----|
| 1.      |     |     |    |
| 2.      |     |     |    |
| 3.      |     |     |    |
| Average |     |     |    |

- Standing office blood pressure

|             | SBP | DBP | HR |
|-------------|-----|-----|----|
| After 1 min |     |     |    |

## AMBULATORY BLOOD PRESSURE

Date:

|                 | SBP | DBP | HR |
|-----------------|-----|-----|----|
| Mean 24h        |     |     |    |
| Mean Daytime    |     |     |    |
| Mean Night-time |     |     |    |

|                 |         |          |
|-----------------|---------|----------|
| Dipping (%)     | Systole | diastole |
| N. of readings: |         |          |

## Biochemical tests:

|                                         | value | date |
|-----------------------------------------|-------|------|
| Haemoglobin (g/dl)                      |       |      |
| RBC ( $10^6$ /mcl)                      |       |      |
| Haematocrit (%)                         |       |      |
| Platelets ( $10^3$ /mcl)                |       |      |
| WBC ( $10^3$ /mcl)                      |       |      |
| PCR (mg/l)                              |       |      |
| Glucose (mg/dl)                         |       |      |
| HbA1c (%)                               |       |      |
| Total cholesterol (mg/dl)               |       |      |
| Triglycerides (mg/dl)                   |       |      |
| HDL (mg/dl)                             |       |      |
| LDL (mg/dl)                             |       |      |
| Uric acid (mg/dl)                       |       |      |
| Creatinin (mg/dl)                       |       |      |
| eGFR (MDRD)(ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) |       |      |
| Na <sup>+</sup> (mmol/l)                |       |      |
| K <sup>+</sup> (mmol/l)                 |       |      |

## ANNEXE II - MORISKY MEDICATION ADHERENCE SCALE (MMAS-8)

| Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)                                                                                                                                                        |                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                    | Veuillez entourer le chiffre approprié (non = 0; oui = 1) |
| Vous arrive-t-il d'oublier de prendre vos comprimés ou gélules?                                                                                                                                    | 0 1                                                       |
| Il arrive que l'on ne prenne pas ses médicaments pour des raisons autres que l'oubli. En repensant aux deux dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n'avez pas pris votre médicament?    | 0 1                                                       |
| Avez-vous déjà réduit votre dose de votre médicament ou arrêté de le prendre sans en parler à votre médecin parce que vous vous sentiez moins bien quand vous le preniez?                          | 0 1                                                       |
| Lorsque vous voyagez ou quittez la maison, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter votre médicament?                                                                                                 | 0 1                                                       |
| Avez-vous pris votre médicament hier?                                                                                                                                                              | 0 1                                                       |
| Lorsque vous avez l'impression que vos symptômes sont contrôlés, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre votre médicament?                                                                           | 0 1                                                       |
| Pour certaines personnes, prendre un médicament tous les jours est gênant. Vous arrive-t-il de trouver ennuyeux de devoir respecter votre plan de traitement?                                      | 0 1                                                       |
| À quelle fréquence avez-vous du mal à vous souvenir de prendre tous vos médicaments?<br>Jamais ou rarement = 0; De temps en temps = 1; Parfois = 2; Souvent = 3; Toujours ou presque toujours = 4. | 0 1 2 3 4                                                 |

## ANNEXE III - QUESTIONNAIRES PSYCHOLOGIQUES

**BSI questionnaire**

*Vous trouverez ci-dessous une liste de phrases décrivant des problèmes ou des symptômes que l'on peut éprouver. Lisez attentivement chaque énoncé et mettez une croix dans la case décrivant le mieux jusqu'à quel point vous avez été incommodé par chaque problème au cours de la semaine qui vient de s'écouler, y compris aujourd'hui. Répondez à toutes les questions sans exception, ne passez pas trop de temps à répondre, c'est votre première impression qui est importante.*

*(Veuillez mettre une seule croix par ligne; s'il vous plaît)*

1 = non pas du tout    2 = oui un peu    3 = oui moyennement    4 = oui beaucoup    5 = oui extrêmement

|                                                                                     | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 Je me sens nerveux (se) et/ou je sens comme un tremblement intérieur              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 J'ai des tendances à m'évanouir ou à avoir des vertiges                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 J'ai l'idée que quelqu'un d'autre peut contrôler mes pensées                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 J'ai le sentiment que les autres sont responsables de la plupart de mes problèmes | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 J'ai des difficultés à me rappeler des choses                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 Je suis facilement contrarié(e) ou irrité(e)                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 J'ai des douleurs au cœur ou dans la poitrine                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8 Je suis pris(e) de peur dans les espaces découverts ou dans les rues              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

### Annexe III – Questionnaires psychologiques (suite)

|                                                                                                              |                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9 Je pense en finir avec la vie                                                                              | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 10 J'ai l'impression qu'on ne peut pas avoir confiance dans la plupart des gens                              | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 11 J'ai un mauvais appétit                                                                                   | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 12 Je suis subitement effrayé(e) sans aucune raison                                                          | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 13 J'ai des explosions de colère que je ne peux contrôler                                                    | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 14 Je me sens bloqué(e) devant la moindre chose à faire                                                      | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 15 J'ai un sentiment de solitude                                                                             | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 16 J'ai le cafard                                                                                            | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 17 Je ne m'intéresse à rien                                                                                  | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 18 Je suis rempli(e) d'un sentiment de peur                                                                  | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 19 Je suis facilement blessé(e) ou offensé(e)                                                                | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 20 J'ai l'impression que les gens sont inamicaux envers moi ou ne m'aiment pas                               | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 21 J'ai des nausées ou des douleurs à l'estomac                                                              | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 22 Je me sens inférieur(e) aux autres                                                                        | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 23 J'ai l'impression que les autres m'observent ou qu'on parle de moi                                        | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 24 J'ai du mal à m'endormir                                                                                  | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 25 Je suis obligé(e) de vérifier et revérifier ce que je fais                                                | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 26 J'ai des difficultés à prendre des décisions                                                              | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 27 J'ai peur de voyager en autobus, en train ou en métro                                                     | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 28 J'ai des difficultés à respirer (impression de manquer d'air)                                             | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 29 J'ai des bouffées de chaleur ou des frissons                                                              | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 30 Je suis obligé(e) d'éviter certaines choses, certains endroits ou certaines activités car ils m'effrayent | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 31 J'ai l'impression que mon esprit se vide                                                                  | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 32 J'ai une impression d'engourdissement ou de fourmillements dans certaines parties de mon corps            | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 33 J'ai l'impression que l'avenir est sans espoir                                                            | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 34 J'ai des difficultés de concentration                                                                     | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 35 J'ai une sensation de faiblesse dans certaines parties de mon corps                                       | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 36 J'ai l'impression d'être tendu(e)                                                                         | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 37 Je pense à la mort ou fait de mourir                                                                      | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 38 J'ai envie de frapper, de blesser ou de faire du mal à quelqu'un                                          | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 39 J'ai des envies de mettre en pièce ou de casser des objets                                                | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 40 Je me sens gêné(e) ou embarrassé(e) en présence d'autrui                                                  | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 41 Je me sens mal à l'aise dans la foule                                                                     | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 42 J'ai des bouffées de terreur ou de panique                                                                | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 43 Je me dispute fréquemment                                                                                 | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 44 Je me sens nerveux(se) quand on me laisse seul(e)                                                         | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 45 J'ai l'impression que les autres n'apprécient pas à sa juste valeur ce que je fais                        | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 46 Je me sens seul(e), même quand je suis avec d'autres gens                                                 | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 47 Je me sens si énervé(e) que je ne peux pas rester en place                                                | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 48 Je me sens bon(ne) à rien                                                                                 | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 49 Je pense que les gens profiteraient de moi si je les laissais faire                                       | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 50 Je pense que je devrais être puni(e) pour mes péchés                                                      | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 51 Je ne me sens jamais proche de quelqu'un                                                                  | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 52 Je me sens coupable                                                                                       | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 53 Je pense que quelque chose va mal dans mon esprit                                                         | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |

## Annexe III – Questionnaires psychologiques (suite)

### Questionnaire TAS-20

*Veillez indiquer en utilisant la grille figurant sur la feuille suivante à quel point vous êtes en accord ou en désaccord avec chacune des affirmations qui suivent. Il suffit de mettre une croix (x) à la place appropriée. Ne donnez qu'une réponse par assertion:*

*(1) désaccord complet ; (2) désaccord relatif ; (3) ni accord, ni désaccord ; (4) accord relatif ; (5) accord complet*

|                                                                                                                  | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 Souvent, je ne vois pas très clair dans mes sentiments.                                                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 J'ai du mal à trouver les mots qui correspondent bien à mes sentiments.                                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 J'éprouve des sensations physiques que les médecins eux-mêmes ne comprennent pas.                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4 J'arrive facilement à décrire mes sentiments.                                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 Je préfère analyser les problèmes plutôt que de me contenter de les décrire.                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 Quand je suis bouleversé(e), je ne sais pas si je suis triste, effrayé(e), ou en colère.                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 Je suis souvent intrigué(e) par des sensations au niveau de mon corps.                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8 Je préfère simplement laisser les choses se produire plutôt que de comprendre pourquoi elles ont pris ce tour. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9 J'ai des sentiments que je ne suis guère capable d'identifier.                                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10 Etre conscient de ses émotions est essentiel.                                                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11 Je trouve difficile de décrire mes sentiments sur les gens.                                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12 On me dit de décrire davantage ce que je ressens.                                                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13 Je ne sais pas ce qui se passe à l'intérieur de moi.                                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14 Bien souvent, je ne sais pas pourquoi je suis en colère.                                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15 Je préfère parler aux gens de leurs activités quotidiennes plutôt que de leurs sentiments.                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16 Je préfère regarder des émissions de variétés et de divertissement plutôt que des films psychologiques.       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17 Il m'est difficile de révéler mes sentiments intimes même à des amis très proches.                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18 Je peux me sentir proche de quelqu'un même pendant les moments de silence.                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19 Je trouve utile d'analyser mes sentiments pour résoudre mes problèmes personnels.                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20 Rechercher le sens caché des films ou des pièces de théâtre perturbe le plaisir qu'ils procurent.             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## Annexe III – Questionnaires psychologiques (suite)

### ERQ questionnaire

Chacun d'entre nous exprime différemment ce qu'il ressent. Pour chacun des propositions suivantes, entourez la réponse qui correspond le plus à ce que vous pensez faire. Le chiffre 1 signifie que vous n'êtes pas du tout d'accord avec la proposition. Le chiffre 7, signifie que vous êtes tout à fait d'accord avec la proposition. Entre le deux vous avez la possibilité de choisir une réponse plus nuancée.

En général...

1. Lorsque je veux ressentir davantage d'émotions positives (comme la joie ou l'amusement), je m'arrange pour modifier ce à quoi je suis en train de penser.

|                      |   |   |   |   |   |                      |
|----------------------|---|---|---|---|---|----------------------|
| Pas du tout d'accord |   |   |   |   |   | Tout à fait d'accord |
| 1                    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7                    |

2. Je garde mes émotions pour moi

|                      |   |   |   |   |   |                      |
|----------------------|---|---|---|---|---|----------------------|
| Pas du tout d'accord |   |   |   |   |   | Tout à fait d'accord |
| 1                    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7                    |

3. Lorsque je veux ressentir moins d'émotions négatives (comme la tristesse ou la colère), je m'arrange pour modifier ce à quoi je suis en train de penser.

|                      |   |   |   |   |   |                      |
|----------------------|---|---|---|---|---|----------------------|
| Pas du tout d'accord |   |   |   |   |   | Tout à fait d'accord |
| 1                    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7                    |

4. Quand je ressens des émotions positives, je fais attention de ne pas les exprimer.

|                      |   |   |   |   |   |                      |
|----------------------|---|---|---|---|---|----------------------|
| Pas du tout d'accord |   |   |   |   |   | Tout à fait d'accord |
| 1                    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7                    |

5. Lorsque je suis confronté(e) à une situation stressante, je fais en sorte d'y penser de manière à ce que cela m'aide à rester calme.

|                      |   |   |   |   |   |                      |
|----------------------|---|---|---|---|---|----------------------|
| Pas du tout d'accord |   |   |   |   |   | Tout à fait d'accord |
| 1                    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7                    |

6. Je contrôle mes émotions en ne les exprimant pas.

|                      |   |   |   |   |   |                      |
|----------------------|---|---|---|---|---|----------------------|
| Pas du tout d'accord |   |   |   |   |   | Tout à fait d'accord |
| 1                    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7                    |

7. Lorsque je veux ressentir davantage d'émotions positives, je change ma façon de voir la situation.

|                      |   |   |   |   |   |                      |
|----------------------|---|---|---|---|---|----------------------|
| Pas du tout d'accord |   |   |   |   |   | Tout à fait d'accord |
| 1                    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7                    |

8. Je contrôle mes émotions en changeant ma façon de voir la situation dans laquelle je suis.

|                      |   |   |   |   |   |                      |
|----------------------|---|---|---|---|---|----------------------|
| Pas du tout d'accord |   |   |   |   |   | Tout à fait d'accord |
| 1                    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7                    |

9. Lorsque je ressens des émotions négatives, je fais en sorte de ne pas les exprimer.

|                      |   |   |   |   |   |                      |
|----------------------|---|---|---|---|---|----------------------|
| Pas du tout d'accord |   |   |   |   |   | Tout à fait d'accord |
| 1                    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7                    |

10. Quand je veux ressentir moins d'émotions négatives, je change ma façon de voir la situation.

|                      |   |   |   |   |   |                      |
|----------------------|---|---|---|---|---|----------------------|
| Pas du tout d'accord |   |   |   |   |   | Tout à fait d'accord |
| 1                    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7                    |

## Annexe III – Questionnaires psychologiques (suite)

### CERQ questionnaire

Tout le monde se trouve un jour ou l'autre confronté à des événements négatifs ou désagréables et chacun y réagit à sa façon. En répondant aux questions suivantes, on vous demande ce que vous pensez généralement lorsque vous vivez des événements négatifs ou désagréables.

« Lorsque je vis des événements négatifs ou désagréables... »

1. J'ai le sentiment que je suis celui/celle à blâmer pour ce qui s'est passé.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

2. Je pense que je dois accepter que cela se soit passé.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

3. Je pense souvent à ce que je ressens par rapport à ce que j'ai vécu.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

4. Je pense à des choses plus agréables que celles que j'ai vécues.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

5. Je pense à la meilleure façon de faire.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

6. Je pense pouvoir apprendre quelque chose de la situation.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

7. Je pense que tout cela aurait pu être bien pire.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

8. Je pense souvent que ce que j'ai vécu est bien pire que ce que d'autres ont vécu.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

9. J'ai le sentiment que les autres sont à blâmer pour ce qui s'est passé.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

10. J'ai le sentiment que je suis responsable de ce qui s'est passé.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

11. Je pense que je dois accepter la situation.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

12. Je suis préoccupé(e) par ce que je pense et ce que je ressens concernant ce que j'ai vécu.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

13. Je pense à des choses agréables qui n'ont rien à voir avec ce que j'ai vécu.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

14. Je pense à la meilleure manière de faire face à la situation.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

## Annexe III – Questionnaires psychologiques (suite)

15. Je pense pouvoir devenir une personne plus forte suite à ce qui s'est passé.

|                |         |               |         |                  |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

16. Je pense que d'autres passent par des expériences bien pires.

|                |         |               |         |                  |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

17. Je repense sans cesse au fait que ce que j'ai vécu est terrible.

|                |         |               |         |                  |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

18. J'ai le sentiment que les autres sont responsables de ce qui s'est passé.

|                |         |               |         |                  |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

19. Je pense aux erreurs que j'ai commises par rapport à ce qui s'est passé.

|                |         |               |         |                  |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

20. Je pense que je ne peux rien changer à ce qui s'est passé.

|                |         |               |         |                  |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

21. Je veux comprendre pourquoi je me sens ainsi à propos de ce que j'ai vécu.

|                |         |               |         |                  |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

22. Je pense à quelque chose d'agréable plutôt qu'à ce qui s'est passé.

|                |         |               |         |                  |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

24. Je pense que la situation a aussi des côtés positifs.

|                |         |               |         |                  |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

25. Je pense que cela ne s'est pas trop mal passé en comparaison à d'autres situations.

|                |         |               |         |                  |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

26. Je pense souvent que ce que j'ai vécu est le pire qui puisse arriver à quelqu'un.

|                |         |               |         |                  |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

27. Je pense aux erreurs que les autres ont commises par rapport à ce qui s'est passé.

|                |         |               |         |                  |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

28. Je pense qu'au fond je suis la cause de ce qui s'est passé.

|                |         |               |         |                  |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

29. Je pense que je dois apprendre à vivre avec ce qui s'est passé.

|                |         |               |         |                  |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

30. Je pense sans cesse aux sentiments que la situation a suscités en moi.

|                |         |               |         |                  |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

### Annexe III – Questionnaires psychologiques (suite)

31. Je pense à des expériences agréables.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

32. Je pense à un plan concernant la meilleure façon de faire.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

33. Je cherche les aspects positifs de la situation.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

34. Je me dis qu'il y a pire dans la vie.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

35. Je pense continuellement à quel point la situation a été horrible.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

36. J'ai le sentiment qu'au fond les autres sont la cause de ce qui s'est passé.

| Presque jamais | Parfois | Régulièrement | Souvent | Presque toujours |
|----------------|---------|---------------|---------|------------------|
| 1              | 2       | 3             | 4       | 5                |

## Annexe III – Questionnaires psychologiques (suite)

### Post-traumatic Diagnostic Scale

Les items listés ci-dessous décrivent différents types d'événements de vie stressants. En utilisant les deux colonnes, indiquez s'il vous plaît la fréquence et l'intensité du stress vécu en lien avec chaque événement.

- Si vous n'avez **PAS VECU** le type d'événement indiqué, mettez « 0 » dans la première colonne et passez à l'item suivant.
- Si vous avez vécu le type d'événement **UNE SEUL FOIS** (p. ex. un seul accident de voiture pour item 1), mettez « 1 » dans la première colonne et complétez la 2<sup>e</sup> colonne.
- Si vous avez vécu le type d'événement **PLUS QU'UNE FOIS** (p. ex. accident de voiture et accident de vélo), mettez « 2 » ou « 3 » dans la première colonne et complétez la 2<sup>e</sup> colonne en se concentrant sur l'événement **LE PLUS STRESSANT**.

| A quelle fréquence s'est produit l'événement ? |        |        |                |
|------------------------------------------------|--------|--------|----------------|
| Aucune fois                                    | 1 fois | 2 fois | 3 fois ou plus |
| 0                                              | 1      | 2      | 3              |

| A quel point l'événement était-il stressant ? |   |   |   |   |   |   |                       |
|-----------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|-----------------------|
| Pas du tout stressant                         |   |   |   |   |   |   | Extrêmement stressant |
| 0                                             | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7                     |

|  |                                                                                                        |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 1. Accident de transport (p. ex. voiture, vélo, train, bateau, avion)                                  |
|  | 2. Accident de travail ou domestique (p. ex. explosion, incendie)                                      |
|  | 3. Catastrophe environnementale (p. ex. avalanche, tremblement de terre, ouragan, tornade, inondation) |
|  | 4. Agression ou menace sexuelle (viol, tentative de viol, autre acte sexuel forcé)                     |
|  | 5. Agression ou menace physique (avec ou sans arme)                                                    |
|  | 6. Agression par un animal                                                                             |
|  | 7. Problème de santé grave                                                                             |
|  | 8. Problème de santé grave d'un(e) proche                                                              |
|  | 9. Décès d'un(e) proche                                                                                |
|  | 10. Avoir assisté à la mort d'une personne inconnue                                                    |
|  | 11. Expérience de combat en tant que militaire                                                         |
|  | 12. Expérience de combat en tant que témoin(e) civil(e)                                                |
|  | 13. Victime de pris(e) d'otage ou de kidnapping                                                        |
|  | 14. Interpellation par la police ou convocation en justice                                             |
|  | 15. Accouchement difficile                                                                             |
|  | 16. Avortement ou fausse-couche                                                                        |
|  | 17. Divorce ou rupture amoureuse                                                                       |
|  | 18. Dispute importante avec un(e) proche (sans lien avec un divorce ou une rupture amoureuse)          |
|  | 19. Divorce/séparation des parents ou départ du foyer d'un parent                                      |
|  | 20. Echec scolaire                                                                                     |
|  | 21. Chômage ou licenciement                                                                            |
|  | 22. Mise en faillite personnelle                                                                       |
|  | 23. Perte ou vol d'un objet auquel vous teniez beaucoup                                                |
|  | 24. Cambriolage                                                                                        |
|  | 25. Harcèlement ou intimidation (p. ex. mobbing, bizutage, brimades, harcèlement sexuel)               |
|  | 26. Événement stressant dont je ne peux pas ou ne veux pas parler                                      |
|  | 27. Autre événement stressant (veuillez décrire.....)                                                  |

Si vous n'avez vécu **AUCUN** des types d'événements décrits, arrêtez-vous ici s.v.p.

Si vous avez vécu **UN SEUL** type d'événement, allez à l'item 29 s.v.p.

Si vous avez vécu **PLUS D'UN** type d'événement, allez à l'item 28 s.v.p.

## Annexe III – Questionnaires psychologiques (suite)

28. Parmi les types d'événements ci-dessus dont vous avez fait l'expérience, indiquez, s'il vous plaît, l'événement qui vous a le plus bouleversé et que vous considéreriez comme étant le plus stressant.

Choisissez seulement *UN* événement et indiquez s'il vous plaît le chiffre correspondant à l'événement. \_\_\_\_\_

29. Dans les lignes qui suivent, décrivez brièvement cet événement.

---



---



---

Voici quelques questions relatives à l'événement que vous venez de décrire.

30. Quand l'événement stressant s'est-il produit ?  
(n'encerclez qu'*UNE* réponse)

- 1 Il y a moins d'1 mois
- 2 Entre 1 et 3 mois
- 3 Entre 3 et 6 mois
- 4 Entre 6 mois et 3 ans
- 5 Entre 3 et 5 ans
- 6 Il y a plus de 5 ans

33. Avez-vous pensé que votre vie était en danger ?

*Pas du tout en danger* 0 1 2 3 4 5 6 7 *En beaucoup de danger*

34. Avez-vous pensé que la vie de quelqu'un d'autre était en danger ?

*Pas du tout en danger* 0 1 2 3 4 5 6 7 *En beaucoup de danger*

Durant cet événement...

31. Avez-vous été blessé(e) physiquement ?

*Pas du tout blessé* 0 1 2 3 4 5 6 7 *Sévèrement blessé*

35. Vous êtes-vous senti impuissant(e) ?

*Pas du tout impuissant(e)* 0 1 2 3 4 5 6 7 *Extrêmement impuissant(e)*

32. Est-ce que quelqu'un d'autre a été blessé(e) physiquement ?

*Pas du tout blessé* 0 1 2 3 4 5 6 7 *Sévèrement blessé*

36. Vous êtes-vous senti terrifié(e) ?

*Pas du tout terrifié(e)* 0 1 2 3 4 5 6 7 *Extrêmement terrifié(e)*

Voici une liste de difficultés que les personnes vivent quelquefois après un événement stressant. Lisez chaque item attentivement et indiquez le chiffre (0, 1, 2, ou 3) qui décrit le plus précisément à quelle fréquence **AU COURS DU DERNIER MOIS** cette difficulté vous a dérangé. Cotez chacune des difficultés suivantes par rapport à l'événement stressant que vous avez décrit à l'item 29.

|                                        |                                                        |                                                  |                                                      |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <i>Pas du tout ou seulement 1 fois</i> | <i>1 fois par semaine ou moins / de temps en temps</i> | <i>2-4 fois par semaine / la moitié du temps</i> | <i>5 fois par semaine ou plus / presque toujours</i> |
| 0                                      | 1                                                      | 2                                                | 3                                                    |



|  |                                                                                                                                                              |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 37. Avoir des pensées ou des images bouleversantes de l'événement qui vous venaient à l'esprit alors que vous ne le vouliez pas.                             |
|  | 38. Faire des mauvais rêves ou des cauchemars de l'événement.                                                                                                |
|  | 39. Revivre l'événement, agir ou se sentir comme si celui-ci se produisait à nouveau.                                                                        |
|  | 40. Vous sentir émotionnellement bouleversé lorsque quelque chose vous rappelle l'événement (p. ex. se sentir effrayé, apeuré, en colère, triste, coupable). |
|  | 41. Avoir des réactions physiques lorsque quelque chose vous rappelle l'événement (p. ex. transpirer abondamment, avoir le cœur qui bat vite).               |
|  | 42. Essayer de ne pas penser à l'événement, de ne pas en parler ou de ne pas ressentir des émotions liées à cet événement.                                   |
|  | 43. Essayer d'éviter les activités, les personnes ou les endroits qui vous rappellent l'événement.                                                           |
|  | 44. Etre incapable de vous souvenir d'une partie importante de l'événement.                                                                                  |
|  | 45. Avoir beaucoup moins d'intérêt ou participer beaucoup moins souvent à des activités importantes.                                                         |

## Annexe III – Questionnaires psychologiques (suite)

|                                                |                                                                |                                                          |                                                              |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <i>Pas du tout ou<br/>seulement<br/>1 fois</i> | <i>1 fois par semaine<br/>ou moins / de<br/>temps en temps</i> | <i>2-4 fois par<br/>semaine / la<br/>moitié du temps</i> | <i>5 fois par semaine<br/>ou plus / presque<br/>toujours</i> |
| 0                                              | 1                                                              | 2                                                        | 3                                                            |

↓

|                          |                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | 46. Vous sentir distant(e) ou coupé(e) des personnes autour de vous.                                                                                                               |
| <input type="checkbox"/> | 47. Vous sentir émotionnellement "gelé(e)" ou "engourdi(e)" (p. ex. être incapable de pleurer ou de ressentir de l'affection).                                                     |
| <input type="checkbox"/> | 48. Avoir l'impression que vos plans futures ou vos désires ne pourront pas se réaliser (p. ex. penser que vous n'aurez pas de carrière, de mariage, d'enfants ou une longue vie). |
| <input type="checkbox"/> | 49. Avoir de la difficulté à vous endormir ou à rester endormi.                                                                                                                    |
| <input type="checkbox"/> | 50. Vous sentir irritable ou avoir des accès de colère.                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/> | 51. Avoir des difficultés de concentration (p. ex. difficultés à suivre une conversation, perdre le fil d'une émission de télévision, oublier ce que vous lisez).                  |
| <input type="checkbox"/> | 52. Etre en état d'alerte (p. ex. vérifier qui est autour de vous, être mal à l'aise dos à la porte).                                                                              |
| <input type="checkbox"/> | 53. Etre nerveux(se) ou sursauter facilement (p. ex. quand quelqu'un marche derrière vous).                                                                                        |

54. Depuis combien de temps vivez-vous les difficultés que vous avez identifiées ci-dessus ?  
(n'encerclez qu'UNE réponse)
- 1 Moins d'un mois
  - 2 1 à 3 mois
  - 3 Plus de 3 mois

55. Combien de temps après l'événement ces difficultés ont-elles commencé ?  
(n'encerclez qu'UNE réponse)
- 1 Moins de 6 mois
  - 2 6 mois ou plus

Indiquez ci-dessous à quel degré les difficultés évaluées dans la Partie 3 ont interféré avec l'un ou l'autre domaine de votre vie quotidienne **DURANT LE DERNIER MOIS**.

|                                  |   |   |   |   |   |   |   |                               |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|-------------------------------|
| <i>Pas du tout<br/>interféré</i> |   |   |   |   |   |   |   | <i>Interféré<br/>beaucoup</i> |
| 0                                | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |                               |

↓

|                          |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | 56. Votre travail.                                                              |
| <input type="checkbox"/> | 57. Vos tâches et obligations ménagères.                                        |
| <input type="checkbox"/> | 58. Vos relations avec vos amis.                                                |
| <input type="checkbox"/> | 59. Vos activités de détente et de loisir.                                      |
| <input type="checkbox"/> | 60. Votre travail professionnel ou académique.                                  |
| <input type="checkbox"/> | 61. Vos relations familiales.                                                   |
| <input type="checkbox"/> | 62. Votre vie sexuelle.                                                         |
| <input type="checkbox"/> | 63. Votre satisfaction générale face à la vie.                                  |
| <input type="checkbox"/> | 64. Votre niveau général de fonctionnement dans tous les domaines de votre vie. |

## ABSTRACT

---

**BACKGROUND & OBJECTIVES.** Recent studies using drug monitoring suggest that a high proportion of patients with apparently treatment-resistant hypertension (aTRH) are in fact poorly or non-adherent. However, in most cases, antihypertensive treatment was not standardized, and predictive factors of poor adherence and treatment resistance were not analyzed. The aim of this work was to assess adherence in patients with aTRH on a standardized treatment, and to identify predictive factors of poor adherence and treatment resistance, including psychological profile.

**METHODS.** All patients with confirmed aTRH on a standardized antihypertensive treatment including Olmesartan, Amlodipine, Hydrochlorothiazide and Spironolactone were eligible. Drug adherence was assessed by drug dosages in urine using Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS/MS). Psychological profile was assessed by the Brief Symptom Inventory (BSI), the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20), the Emotion Regulation Questionnaire (ERQ), the Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ) and the Post Traumatic Diagnostic Scale (PDS). Treatment resistance was assessed by on-treatment 24-hour ambulatory blood pressure adjusted for the number of antihypertensive drugs and drug adherence.

**RESULTS.** The analysis included 35 consecutive patients with aTRH (mean age: 51 years, 54% females, mean office blood pressure: 180/105 mmHg, 24-hour ambulatory blood pressure: 160/100 mmHg). The proportion of adherent, partly adherent and totally non-adherent patients was 29, 40 and 31%, respectively. In regression analysis, independent predictors of adherence were admission to the emergency room ( $b = -42.359$ ,  $p = .001$ ), the ability to put things into perspective (CERQ;  $b = 3.974$ ,  $p = .013$ ) and somatization (BSI;  $b = -13.381$ ;  $p = .027$ ), accounting for 51% of variability in drug adherence. Independent predictors of treatment resistance assessed by on-treatment 24-hour ambulatory blood pressure were blame of others (CERQ;  $b = 3.413$ ,  $p = .011$ ) and self-blame (CERQ;  $b = 2.196$ ,  $p = .032$ ), accounting for 37% of variability in drug treatment resistance.

**CONCLUSION.** In patient with aTRH, poor or non-adherence assessed by LC-MS/MS is frequent but does not entirely account for treatment resistance. Psychological profile appears to be an important determinant of both drug adherence and drug treatment resistance in this subset. Our results strongly suggest that therapeutic drug monitoring and psychological evaluation should be integral part of assessment of patients with aTRH.