

**THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 20 novembre 2025
Par Mme HUVENNE Céline**

**Le rôle du pharmacien d'officine dans la gestion de l'hypertension induite et/ou
majorée par le trouble anxieux généralisé**



Membres du jury :

Président : Pr Dine Thierry, Professeur de pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacie clinique, Université de Lille – Praticien hospitalier au Groupe hospitalier Loos Haubourdin

Directeur, conseiller de thèse : Pr Cuvelier Elodie, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier – CHU de Lille, Faculté de pharmacie, Université de Lille

Assesseur : Pr Amad Ali, Professeur de psychiatrie – Praticien Hospitalier – CHU de Lille, Faculté de médecine, Université de Lille

Membre extérieur : Docteur DELEHONTE Virginie, Pharmacien titulaire de la Pharmacie du Manoir à Halluin

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 1/113

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaines
Directrice Générale des Services
CHIRIS-FABRE

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA



Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2ème cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN


 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/113

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)


Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/113

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86



	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/113

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86



Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82



Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/113

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/113



M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/113

M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais


 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/113

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/113

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)


Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M.	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	

	LISTE GEREE		LG/FAC/001
	Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
	Document transversal		Page 10/113

M.	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M.	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M.	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À Madame Cuvelier Elodie,

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse, ainsi que pour votre accompagnement bienveillant, vos conseils avisés et votre disponibilité tout au long de ce travail. Votre rigueur scientifique et votre investissement ont été déterminants dans l'aboutissement de cette thèse.

À Monsieur Dine Thierry,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être mon président de jury. Merci également pour la qualité de vos enseignements tout au long de mes années d'études ainsi que votre contribution à la formation des pharmaciens.

À Monsieur Amad,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, ainsi que pour l'attention et l'implication que vous avez portées à ce travail. Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

À Madame Delehonte Virginie,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et pour le temps que vous m'avez consacré. Je vous suis également reconnaissante, ainsi qu'à Madame Mensier Margaux, pour la formation et l'accompagnement que vous m'avez offerts lors de mes passages dans votre officine. Vous êtes investies, consciencieuses et constamment en quête d'amélioration, tout en faisant preuve d'une grande humanité. Je suis très heureuse d'avoir eu l'opportunité de travailler à la pharmacie du Manoir avec vous, ainsi qu'avec toute l'équipe : Lam, Sophie, Léa, Margaux et Oriane.

À toute l'équipe de la pharmacie Centrale et à Monsieur Hirchi,

Je tiens à exprimer mes remerciements pour ces années passées en tant qu'étudiante. Vous m'avez beaucoup apporté, tant sur le plan professionnel qu'humain. Je remercie plus particulièrement Bertrand, Christine et Virginie pour les moments enrichissants que nous avons partagés au cours de notre travail commun.

À ma mère,

Merci infiniment de m'avoir toujours portée, soutenue, encouragée depuis toujours et pendant mes études. Merci pour l'amour que tu me portes et de m'avoir donné les moyens d'être la personne que je souhaitais être. Cet aboutissement est aussi le tien.

À ma famille,

Merci à mes oncles et tantes, et tout particulièrement à Christian et Marianna, pour vos encouragements, votre soutien sans faille et pour avoir cru en ma réussite avant que je n'en sois persuadée moi-même.

Merci également à mes cousins, et notamment à Karel, Louise et Élise, pour les années passées à grandir et évoluer ensemble.

Merci à ma marraine, pour les discussions enrichissantes et pleines de sagesse qui m'ont aidée à devenir la femme que je suis.

À Louise,

Je souhaite t'exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir accompagnée tout au long de ces années. Tu as été un soutien indéfectible, ma binôme durant nos études et dans la vie. Mon parcours n'aurait pas été le même sans toi. J'ai hâte de découvrir ce que l'avenir nous réserve. En tout cas, une chose est certaine : tant que tu es à mes côtés, je sais que tout sera possible.

À Alexis,

Je pense que l'une de tes meilleures décisions a été de venir en Guadeloupe. Je suis très heureuse et fière de t'avoir à mes côtés. Merci pour ton soutien et pour la patience dont tu fais preuve, j'espère qu'il t'en reste encore beaucoup en réserve.

À mes amis,

Merci à Astrid, Émilie et Joseph d'avoir rendu ces années plus légères en partageant la même galère. Je garderai toujours en mémoire nos après-midis passés sur les EC, nos soirées, nos vacances et nos galères.

Merci à Noé pour ta présence dans les moments où nous n'aurions pas dû sortir, et pour avoir causé des réveils parfois difficiles.

Merci à Clara, rencontrée presque à la fin de notre cursus mais heureusement que les stages nous ont réunies. L'EPSM aurait été plus ennuyeux sans toi et ta joie de vivre.

Merci à Baptiste, pour une amitié qui nous a emmenés jusqu'au bout du monde... sans oublier ma voiture, qui t'en est reconnaissante elle aussi.

Table des matières

Remerciements.....	12
Liste des abréviations.....	17
Liste des figures et tableaux.....	19
Introduction.....	21
Partie I : Le trouble anxieux généralisé.....	22
I. Généralités.....	22
1. Définition.....	22
2. Les données épidémiologiques.....	23
3. Les facteurs influençant le trouble anxieux généralisé.....	24
3.1. Les facteurs sociaux.....	24
3.1.1 L'âge.....	24
3.1.2 Le sexe.....	25
3.2 Les facteurs génétiques.....	26
3.3 Les facteurs environnementaux.....	26
3.3.1 Les facteurs environnementaux négatifs.....	27
3.3.2 L'influence du lieu d'habitation.....	27
3.3.3 Les facteurs environnementaux positifs.....	28
II. La physiopathologie du trouble anxieux généralisé.....	28
1. La neuroanatomie des réseaux impliqués dans le trouble anxieux généralisé.....	29
1.1 Le cortex préfrontal et le thalamus : l'analyse et l'intégration des stimuli sensoriels.....	29
1.2.L'amygdale : le circuit de la peur.....	30
1.3 L'hypothalamus : centre de régulation des émotions.....	32
1.4 L'hippocampe : intégration des stimuli contextuels.....	32
2. Les neurotransmetteurs impliqués dans le trouble anxieux généralisé.....	33
2.1 La base de la neurotransmission.....	33
2.2 Le système GABAergique et l'anxiété.....	34
2.3 La sérotonine et le trouble anxieux généralisé.....	36
2.4 La noradrénaline et le trouble anxieux généralisé.....	38
III. Les signes cliniques.....	40
1. Définition.....	40
2. Les signes psychiques.....	40
3. Les signes physiques.....	41
IV. Le diagnostic.....	41
1. Définition.....	41
2. L'évaluation du trouble anxieux généralisé.....	42
2.1 L'échelle d'anxiété d'Hamilton.....	42
2.2 Le Penn state worry questionnaire.....	42
2.3. Le Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7).....	43
2.4 Les autres instruments d'évaluation.....	43
3. Le diagnostic différentiel.....	44
Partie II : L'hypertension artérielle.....	46

I. Généralités.....	46
1. Définition.....	46
2. Les données épidémiologiques.....	47
3. Les facteurs influençant l'hypertension artérielle.....	47
3.1 Les facteurs sociaux.....	47
3.1.1 L'âge.....	47
3.1.2 Le sexe.....	48
3.2 Les facteurs génétiques.....	48
3.3 Les facteurs environnementaux.....	49
3.3.1 Les facteurs environnementaux négatifs.....	49
3.3.2 L'influence du lieu d'habitation.....	49
3.3.3 Les facteurs environnementaux positifs.....	50
II. La physiopathologie de l'hypertension artérielle.....	51
1. Le contrôle de la pression artérielle à court terme.....	51
2. Le contrôle de la pression artérielle à moyen terme.....	53
3. Le contrôle de la pression artérielle à long terme.....	54
III. Signes cliniques.....	56
1. Définition.....	56
2. Les complications de l'hypertension artérielle.....	56
IV. Diagnostic.....	56
1. La mesure de la pression artérielle.....	56
2. Les examens complémentaires.....	58
3. Les échelles de diagnostic de l'hypertension artérielle.....	58
3.1 L'échelle "SCORE 2 faible risque".....	58
3.2 L'échelle de Framingham.....	59
3.3 La stratification du risque selon l'ESC/ESH.....	59
4. Le diagnostic différentiel.....	59
Partie III : L'impact du trouble anxieux généralisé sur l'hypertension artérielle.....	60
I. Généralités.....	61
II. Le mécanisme physiopathologique de l'interaction anxiété-hypertension.....	61
1. L'activation du système nerveux autonome.....	61
2. L'altération du baroréflexe dans les états anxieux.....	62
3. Le rôle du système endocrinien : l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien..	63
4. L'altération des fonctions vasculaires et rénales.....	64
III. Les conséquences cliniques de l'anxiété sur l'évolution de l'hypertension.....	65
1. L'hypertension labile contre l'hypertension chronique.....	65
1.1 L'effet du trouble anxieux généralisé.....	65
1.2 La difficulté de diagnostic.....	66
2. Un risque cardiovasculaire augmenté.....	66
3. La qualité de vie altérée : impact psychologique et physique cumulés.....	67
IV. Le dépistage et évaluation de l'anxiété chez l'hypertendu.....	67
1. La mauvaise observance thérapeutique.....	67
2. Les échelles d'évaluations.....	68

3. Une approche pluridisciplinaire.....	69
Partie IV : Le rôle du pharmacien d'officine.....	71
I. Les approches médicamenteuses : favoriser le bon usage des traitements.....	71
1. La prise en charge de l'hypertension artérielle.....	71
1.1 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II.....	72
1.2 Les inhibiteurs calciques.....	73
1.3 Les diurétiques thiazidiques.....	73
1.4 Le suivi tensionnel.....	73
2. La prise en charge du trouble anxieux généralisé.....	75
2.1. Les anxiolytiques.....	76
2.2 Les antidépresseurs.....	77
2.2.1 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.....	77
2.2.2 Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	78
2.2.3 Les antidépresseurs tricycliques.....	78
3. Les effets des anxiolytiques et des antihypertenseurs sur la comorbidité anxiété-hypertension.....	79
4. La surveillance des interactions médicamenteuses.....	79
4.1 Les ISRS, IRSNa et les traitements antihypertenseurs.....	79
4.2 Les antidépresseurs tricycliques et les traitements antihypertenseurs.....	80
5. Les outils pratiques pour optimiser les approches médicamenteuses.....	80
II. Les approches non médicamenteuses : prise en charge et conseils adaptés aux patients.....	81
1. Les entretiens pharmaceutiques.....	81
1.1 Le bilan partagé de médication.....	81
1.2 Le bilan prévention.....	82
2. L'éducation thérapeutique du patient.....	83
3. Les conseils associées.....	84
3.1. La thérapie cognitivo-comportementale.....	84
3.2. Les techniques de relaxation et de méditation.....	85
3.3. La musicothérapie.....	85
3.4. L'activité physique.....	86
III. Les limites observées en pratique officinale.....	87
Conclusion.....	89
Annexes.....	103

Liste des abréviations

ACTH : AdrenoCorticoTropic Hormone
AgII : Angiotensine II
ALD : Affection longue durée
AMT : Automesure tensionnelle
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
ARA : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
ARS : Agence régionale de santé
AT1 : Récepteur de l'angiotensine II de type 1
AVC : Accident vasculaire cérébral
CIM-11 : 11e révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes
CPTS : Communautés professionnelles territoriales de santé
CRH : *Corticotropin-releasing-hormone*
DASH : *Dietary approach to stop hypertension*
DROM : Région d'Outre-Mer
ECG : Electrocardiogramme
ENNS : Étude nationale nutrition santé
ETP : Education thérapeutique du patient
FMD : Dilatation dépendante de l'endothélium
GABA : Acide gamma-amino-butyrique
GAD : L-glutamate-décarboxylase
GAD-7 : *Generalized anxiety disorder-7*
HAS : Haute autorité de santé
HF : hautes fréquence
HHS : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
HRV : Variabilité de la fréquence cardiaque
HTA : Hypertension artérielle
HVG : hypertrophie ventriculaire gauche
IEC : Enzyme de conversion de l'angiotensine
IST : infections sexuellement transmissibles
LF : basse fréquence
MAPA : Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MSP : Maison de santé pluridisciplinaire
NA : Noradrénaline
NO : Monoxyde d'azote
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAD : Pression artérielle diastolique
PA : Pression artérielle
PAS : Pression artérielle systolique
PAG : Substance grise péri-aqueducale
PCPA : Parachloro-phénylalanine
PSWQ : *Penn State Worry Questionnaire*
PVN : Noyau paraventriculaire de l'hypothalamus
RMSSD: *Root Mean Square of Successive Differences*
SERT : Transporteur de recapture de sérotonine

5-HT1A : Récepteur 5-hydroxytryptamine
SBR : Sensibilité baroréflexe
SNC : Système nerveux central
SNP : Polymorphismes nucléotidiques simples
SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone
TAG : Trouble anxieux généralisé
TOC : Trouble obsessionnel compulsif
VFC : Variabilité de la fréquence cardiaque
VGAT : Transporteur vésiculaire du GABA
WDQ : *Worry Domains Questionnaire*
vmPFC : Cortex préfrontal ventromédial

Liste des figures et tableaux

Figures :

Figure 1 : Taux de patients pris en charge pour les troubles anxieux et leurs différentes entités en 2014 dans les établissements ayant une activité autorisée en psychiatrie en France métropolitaine, selon l'âge et le sexe.....	24
Figure 2 : Taux de patients pris en charge pour l'ensemble des troubles anxieux dans établissements ayant une activité autorisée en psychiatrie en France métropolitaine entre 2010 et 2014 selon le sexe.....	25
Figure 3 : Taux standardisés (pour 100 000) de patients pris en charge pour les troubles anxieux en 2014 dans les établissements ayant une activité autorisée en psychiatrie en France métropolitaine, selon la région et le sexe.....	27
Figure 4 : L'organisation anatomique et fonctionnelle des principales structures du cerveau humain.....	29
Figure 5 : Le circuit neuronal impliqué dans la réponse de peur, illustrant le rôle de l'amygdale et ses connexions avec les structures cérébrales sensorielles et autonomes.....	31
Figure 6 : Le schéma de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).....	33
Figure 7 : Le fonctionnement des synapses chimiques et électriques	34
Figure 8 : Le mécanisme d'action du GABA sur la transmission synaptique et régulation de l'excitabilité neuronale.....	35
Figure 9 : La voie de biosynthèse de la sérotonine à partir du tryptophane	37
Figure 10 : Le mécanisme d'action de la sérotonine sur la transmission synaptique et régulation de l'excitabilité neuronale.....	37
Figure 11: La voie de biosynthèse de la noradrénaline.....	38
Figure 12 : La répartition synaptique des récepteurs noradrénergiques.....	39
Figure 13 : Etude de cohorte, conduite dans 16 départements en France, explorant les disparités géographiques dans la prévalence de l'hypertension artérielle.....	50
Figure 14 : Schéma du baroréflexe.....	52
Figure 15 : Schéma du système rénine-angiotensine-aldostérone.....	53
Figure 16 : Mécanisme d'action de la vasopressine ou système arginine-vasopressine	55
Figure 17 : L'échelle d'EVAL-ob.....	69
Figure 18 : La prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte, hors grossesse.....	71
Figure 19 : Schéma présentant le mécanisme d'action des traitements inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.....	72

Figure 20 : Arbre décisionnel pour la prise en charge du trouble anxieux généralisé.....	75
Figure 21 : Les principes ACTIFS pour améliorer la santé mentale dans les soins cardiovasculaires.....	88

Tableaux :

Tableau 1 : Classification de l'hypertension (adulte > 18 ans), sur une moyenne de trois mesures effectuées à plusieurs occasions (semaines, mois).....	46
Tableau 2 : Pression artérielle considérée comme normale lors de différentes mesures.....	57

Introduction

Pendant très longtemps, les troubles anxieux ont été sous-estimés en tant que pathologie, malgré leur prévalence dans la société.

En 1621, Robert Burton évoquait dans son livre *The Anatomy of Melancholy*, les symptômes des crises d'angoisse chez les individus souffrant d'anxiété sociale. Il décrivait déjà les effets physiologiques et comportementaux tels que la rougeur, la pâleur, les tremblements, la transpiration, une sensation de froid et/ou de chaud soudaine dans le corps, des palpitations cardiaques, voire des syncopes (1).

Le trouble anxieux généralisé est reconnu comme une affection psychique chronique qui se manifeste sous différentes formes et impacte de manière significative la qualité de vie des patients.

Son étiologie est plurifactorielle, impliquant des facteurs psychologiques, biologiques et environnementaux favorisant sa survenue, ce qui complique à la fois le diagnostic et la prise en charge thérapeutique.

L'hypertension, quant à elle, est une pathologie cardiovasculaire chronique caractérisée par une élévation persistante de la pression artérielle. Elle constitue un facteur de risque majeur de nombreuses complications cardiovasculaires. Parfois, son évolution peut être insidieuse et silencieuse, ce qui rend sa détection cruciale (2).

En France, en 2021, le trouble anxieux généralisé touchait 8 % de la population, avec une prédominance chez les femmes, qui représentaient 10 % des cas contre 5 % chez les hommes (3).

Concernant l'hypertension, en 2023, près d'un tiers des adultes, c'est-à-dire 33 %, sont hypertendus, dont 11,5 % le sont sans le savoir (4).

Ces chiffres traduisent l'importance de ces deux pathologies dans la population générale, ce qui en fait un problème de santé publique nécessitant une prise en charge adaptée.

Le trouble anxieux généralisé et l'hypertension artérielle sont souvent traités de manière distincte.

Pourtant, des études suggèrent une corrélation entre les pathologies de santé mentale et les pathologies cardiovasculaires. En effet, les aspects positifs de la santé mentale, tant au niveau individuel que sociétal, sont associés à une meilleure santé cardiovasculaire, tandis que les personnes souffrant de troubles mentaux sont plus susceptibles d'être exposées à un risque accru de maladies cardiovasculaires (5,6).

Dans ce contexte, il est intéressant de considérer l'hypothèse d'un lien de cause à effet entre les deux pour mieux comprendre les interactions potentielles entre l'anxiété et l'hypertension, tout en étudiant le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de ces maladies et de leur prise en charge.

Partie I : Le trouble anxieux généralisé

I. Généralités

1. Définition

Le concept d'anxiété renvoie à un état émotionnel et motivationnel fondamental pour l'adaptation. Il joue un rôle bénéfique, en mobilisant l'attention, la motivation et l'efficacité de chacun face aux enjeux quotidiens.

L'anxiété constitue un mécanisme de survie en déclenchant la réponse "combat ou fuite" en situation de danger (1).

Toutefois, elle peut provoquer une souffrance psychique et altérer le fonctionnement général de l'individu lorsqu'elle est excessive, persistante ou inadaptée. Elle entraîne une diminution des performances cognitives et physiques et en devient ainsi pathologique.

Le trouble anxieux généralisé a été défini pour la première fois dans le DSM-III en 1980 avant d'être modifié dans les versions ultérieures du DSM-IV et du DSM-V, utilisé à ce jour.

Les classifications du DSM-V, publiées par l'Association Américaine de Psychiatrie, et de la 11e révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-11), établie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), permettent de structurer les troubles anxieux en différentes catégories (7,8).

Elles permettent de définir six types de troubles anxieux :

- Le trouble anxieux généralisé (TAG)
- Le trouble de panique avec ou sans agoraphobie
- Le trouble de l'anxiété sociale
- La phobie simple ou spécifique
- Le trouble obsessionnel compulsif (TOC)
- L'état de stress post-traumatique

D'après la classification du CIM 11, le TAG est une anxiété généralisée et persistante qui ne survient ni exclusivement ni même de façon préférentielle dans une situation déterminée.

Il se caractérise par une peur ou des inquiétudes excessives, ce qui entraîne une détresse ou une altération cliniquement significative du fonctionnement social et professionnel.

Le patient n'est pas capable de se raisonner et présente des ruminations anxieuses sur au moins deux thèmes différents, comme la maladie, l'argent, le travail ou encore les problèmes familiaux.

Le TAG est un trouble chronique incontrôlable, se produisant presque tous les jours, durant au moins 6 mois au cours d'une année (9).

Pour poser ce diagnostic, la présence d'au moins 3 symptômes appartenant à l'une des trois catégories suivantes doit être justifiée (8) :

- La tension motrice : des tremblements, de l'agitation, de la tension musculaire et d'une fatigabilité accrue.
- L'hyperactivité neurovégétative : des palpitations, des sueurs, des troubles digestifs, des sensations d'étouffement.
- L'hypervigilance et les ruminations anxieuses : des préoccupations envahissantes, de la difficulté à se détendre, des troubles du sommeil, de l'irritabilité et des difficultés de concentration.

Le TAG peut s'associer ou se compliquer avec d'autres troubles psychiatriques, comme la dépression, le trouble panique, l'agoraphobie et la dépendance aux substances médicamenteuses et non médicamenteuses.

2. Les données épidémiologiques

La Haute Autorité de Santé (HAS) considère les troubles anxieux comme une question de santé publique majeure en raison de leur forte incidence dans la population mondiale, âgée de 18 à 65 ans.

En effet, en 2007, sur une période de 12 mois, environ 15 % de la population avait été touchée par des troubles anxieux, avec une prévalence de 21 % au cours de la vie.

En France, dans la population générale, il y a une prévalence du TAG de 2,1 % sur un an et une prévalence de 6 % au cours de la vie (10).

Au cours de ces dernières années, on constate une hausse du nombre de patients hospitalisés pour des troubles anxieux, témoignant de leur impact croissant sur la société.

En effet, de 2010 à 2014, le taux d'hospitalisation en ambulatoire ou en centre psychiatrique a connu une hausse annuelle de 3,6 % chez les femmes et de 3,7 % chez les hommes.

Cette étude souligne une meilleure identification des troubles anxieux ainsi qu'une forte demande de soins (11).

La pandémie de la COVID-19 a eu un impact considérable sur la santé mentale avec une augmentation significative de la prévalence des troubles anxieux dans la population générale.

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la première année de la pandémie a été marquée par une augmentation de 25 % de la prévalence des troubles anxieux et dépressifs à l'échelle mondiale (12).

Selon les résultats de l'enquête CoviPrev, réalisée par Santé publique France, près de 20 % des Français ont signalé des symptômes d'anxiété lors du premier confinement (de mars à mai 2020), soit une prévalence deux fois plus élevée que celle observée avant la pandémie (13).

En 2000, une étude sur une période de 42 mois a révélé que deux tiers des adolescents et des jeunes adultes présentant un TAG ont développé un épisode dépressif, contre seulement 10 % chez les adolescents ne présentant aucun trouble psychiatrique (14).

Le TAG a un retentissement significatif sur la qualité de vie. Pourtant, seule une minorité de patients bénéficie d'un traitement adapté : environ un tiers d'entre eux bénéficie d'une prise en charge pharmacologique et/ou psychothérapeutique (9).

3. Les facteurs influençant le trouble anxieux généralisé

Les facteurs influençant le TAG sont multiples, comprenant des aspects génétiques, épigénétiques et environnementaux (1).

3.1. Les facteurs sociaux

3.1.1 L'âge

Le TAG peut survenir à tout âge, bien qu'il débute le plus souvent entre 18 et 35 ans. L'âge moyen d'apparition est estimé à 35 ans et la classe d'âge des 35-55 ans est surreprésentée. Des formes précoces peuvent toutefois être observées chez les enfants et adolescents, ainsi que des formes tardives chez les personnes âgées (9). Par ailleurs, un plus grand nombre de prises en charge est observé chez les jeunes filles âgées de 15 à 19 ans. Avant l'âge de 15 ans, la prise en charge s'effectue presque exclusivement en ambulatoire (dans plus de 95 % des cas) (11).

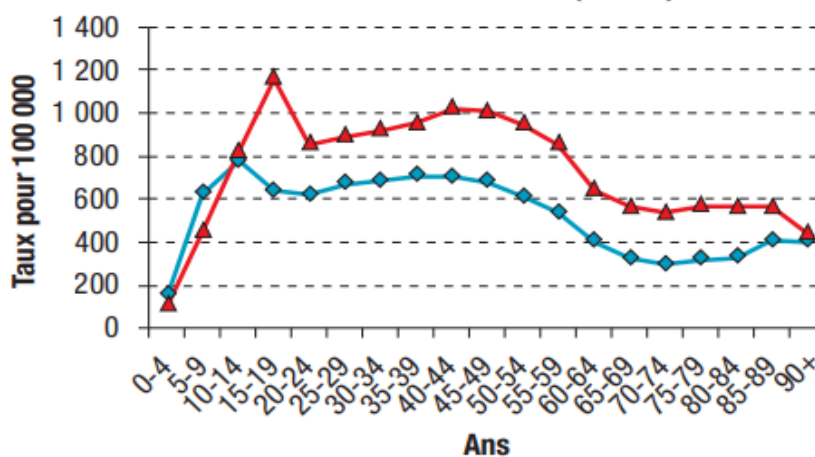


Figure 1 : Taux de patients pris en charge pour les troubles anxieux et leurs différentes entités en 2014 dans les établissements ayant une activité autorisée en psychiatrie en France métropolitaine, selon l'âge et le sexe (11).

Légende : Courbe rouge = Femme ; Courbe bleue = Homme

3.1.2 Le sexe

Les femmes sont 2 à 3 fois plus touchées par les troubles anxieux que les hommes (11).

En effet, la prévalence du TAG sur 12 mois est de 2 % chez les hommes et de 4,3 % chez les femmes. La prévalence au cours de la vie est de 3,6 % chez les hommes et de 6,6 % chez les femmes (15).

Entre 2010 et 2014, 1,3 million de personnes ont bénéficié d'une prise en charge pour des troubles anxieux en France. Au cours de ces cinq années, une augmentation annuelle de 3 % du taux de prise en charge pour les troubles anxieux a été observée, tant chez les femmes que chez les hommes (11).

Malgré cette progression, le taux de prise en charge reste assez faible. En 2014, le taux de prise en charge s'élevait à 0,73 % chez les femmes contre 0,55 % chez les hommes pour une moyenne globale de 0,67 % (11).

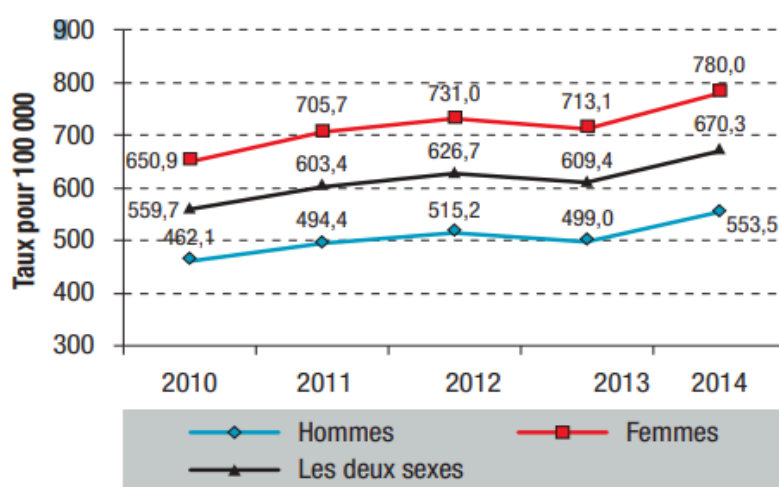


Figure 2 : Taux de patients pris en charge pour l'ensemble des troubles anxieux dans les établissements ayant une activité autorisée en psychiatrie en France métropolitaine, entre 2010 et 2014, selon le sexe (11).

Plusieurs facteurs psychosociaux et biologiques pourraient expliquer cette disparité entre les sexes.

Sur le plan psychosocial, l'exposition à des événements stressants chroniques, comme les violences interpersonnelles, les responsabilités familiales ou les pressions sociales, affecte davantage les femmes (16,17).

Sur le plan biologique, les hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone) jouent un rôle central dans la régulation du stress. Les variations hormonales au cours du cycle menstruel, de la grossesse ou de la ménopause peuvent impacter les circuits neuronaux associés à l'anxiété (6,18).

De plus, les femmes ont une sensibilité importante à l'hormone de libération de la corticolibérine (CRH), une hormone majeure dans la réaction au stress, ce qui les rend plus vulnérables face aux effets du stress (19).

3.2 Les facteurs génétiques

D'un point de vue génétique, plusieurs études suggèrent une composante héréditaire dans le développement du TAG.

Une étude a montré que 19,5 % des parents de patients souffrant de TAG présentaient le même trouble contre seulement 3,5 % dans des familles témoins (1).

Des études comparant des paires de jumeaux monozygotes et dizygotes permettent de comprendre l'impact de la génétique et de l'environnement dans la survenue des troubles anxieux. Ces paires de jumeaux grandissent dans des environnements similaires tout en ayant une génétique différente pour les jumeaux dizygotes et identique pour les jumeaux monozygotes.

La présence d'un trouble anxieux chez les jumeaux s'est révélée plus élevée chez les jumeaux monozygotes, suggérant une influence génétique et un caractère héréditaire (20).

Une seconde étude menée sur une cohorte de 370 jumelles monozygotes et dizygotes dans des environnements différents a mis en évidence l'interaction entre la prédisposition génétique et l'exposition à un environnement stressant.

Cette étude suggère une héritabilité de la sensibilité à l'anxiété, un trait associé au TAG, d'environ 42 %, soulignant l'importance des déterminants génétiques.

Chez un sous-groupe de 25 paires de jumelles monozygote discordantes (l'une présentant une forte sensibilité à l'anxiété et l'autre non), une expression plus élevée de deux exons du gène ITM2B a été observée chez les sœurs présentant une sensibilité élevée. Cette différence d'expression observée malgré une génétique identique, suggère un mécanisme régulé par l'environnement.

Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle la vulnérabilité génétique interagit avec l'environnement dans le risque de développement d'un TAG.

Ainsi, les sujets génétiquement prédisposés apparaissent plus sensibles aux événements stressants, ce qui augmente leur probabilité de développer ce trouble, sans pour autant négliger le rôle déterminant de l'environnement dans son apparition et son expression (21).

3.3 Les facteurs environnementaux

La gestion de l'anxiété repose sur la capacité à analyser son environnement afin d'anticiper un danger. Il est important d'identifier les facteurs qui peuvent causer un état anxieux.

Dans des environnements complexes et changeants, cette collecte d'informations peut être altérée. Des expériences de vie ainsi que l'environnement peuvent jouer un rôle déterminant dans le développement du TAG (22).

3.3.1 Les facteurs environnementaux négatifs

Des événements de vie traumatisants ou liés à un stress chronique peuvent augmenter la vulnérabilité à l'anxiété généralisée :

- L'abus et les négligences (émotionnels, physiques et sexuels).
- L'exposition à la violence (familiale ou sociale).
- Les maladies chroniques ou invalidantes.
- Les blessures traumatiques.
- Le décès d'un proche ou une séparation brutale.
- Les difficultés économiques, la précarité, le chômage.

Les facteurs environnementaux négatifs peuvent s'accumuler, renforçant ainsi le risque de développer un TAG (22).

3.3.2 L'influence du lieu d'habitation

Des disparités géographiques ont été observées dans les taux de prise en charge du TAG. En 2014, ces taux varient fortement selon les territoires (11).

- Chez les hommes : de 386 cas pour 100 000 habitants en Île-de-France à 803 cas pour 100 000 habitants dans le Grand Est.
- Chez les femmes : de 529 cas pour 100 000 habitants en Île-de-France à 1 159 cas pour 100 000 habitants dans le Grand Est.

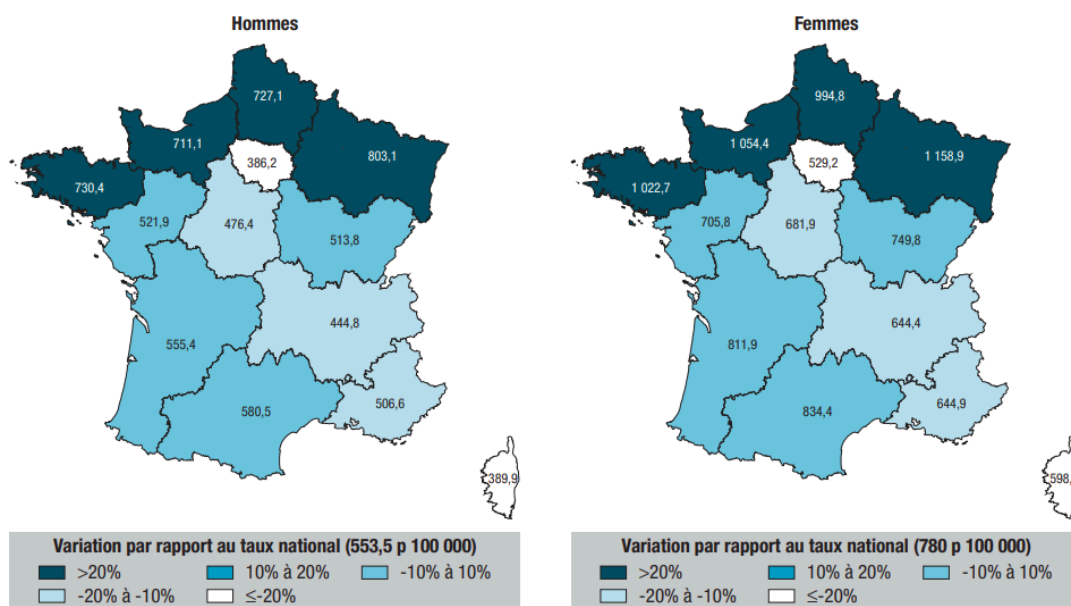


Figure 3 : Taux standardisés (pour 100 000) de patients pris en charge pour les troubles anxieux en 2014 dans les établissements ayant une activité autorisée en psychiatrie en France métropolitaine, selon la région et le sexe (11).

De plus, les régions comme la Bretagne, la Normandie, les Hauts-de-France et le Grand Est présentent des taux de troubles anxieux supérieurs de 20 % à la moyenne nationale. À l'inverse, les régions Île-de-France, Corse et Centre-Val de Loire affichent des taux inférieurs de 10 % à la moyenne nationale.

Ces disparités peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment socio-économiques. En effet, les régions du Nord sont confrontées à un taux de chômage et à une précarité plus élevés que dans d'autres régions (23).

L'enquête Samotrace, réalisée en 2011, a montré que les inégalités sociales et les catégories sociales les plus défavorisées étaient plus à risque de développer des troubles de la santé mentale, avec une prévalence plus élevée de symptômes anxieux (24).

Par ailleurs, l'accès aux services de psychiatrie et aux traitements thérapeutiques n'est pas homogène et diffère selon chaque région. Une étude souligne que, malgré une densité médicale élevée, l'accès aux soins n'est pas toujours équitable ni efficace. Cette situation peut s'expliquer par des barrières sociales, économiques ou culturelles, ainsi que par un manque de sensibilisation aux troubles mentaux (6,25).

3.3.3 Les facteurs environnementaux positifs

À l'inverse, il est possible que des facteurs protecteurs réduisent le risque de développer un TAG même s'il existe une vulnérabilité génétique (26) :

- Un environnement familial protecteur et sécurisant pendant l'enfance.
- Des relations sociales et un appui émotionnel fort.
- Des stratégies d'adaptation efficaces telles que le contrôle de l'anxiété et la régulation émotionnelle.
- L'accès à des ressources pédagogiques et professionnelles qui encouragent l'indépendance et l'autonomie ainsi que la confiance en soi.

La résilience, définie comme la capacité à surmonter l'adversité, joue un rôle crucial dans la prévention et la gestion du TAG (27).

II. La physiopathologie du trouble anxieux généralisé

La compréhension du TAG reste partielle, bien que plusieurs approches neurobiologiques et neuroanatomiques aient permis d'identifier certains mécanismes impliqués.

En effet, les hypothèses actuelles indiquent un dysfonctionnement des circuits neuronaux associé à la régulation de la peur et de l'anxiété. En particulier, une hyperactivation de l'amygdale a été observée ainsi qu'une altération des connexions entre l'amygdale et d'autres régions cérébrales, comme le cortex préfrontal, le thalamus, l'hippocampe et l'hypothalamus (1).

1. La neuroanatomie des réseaux impliqués dans le trouble anxieux généralisé

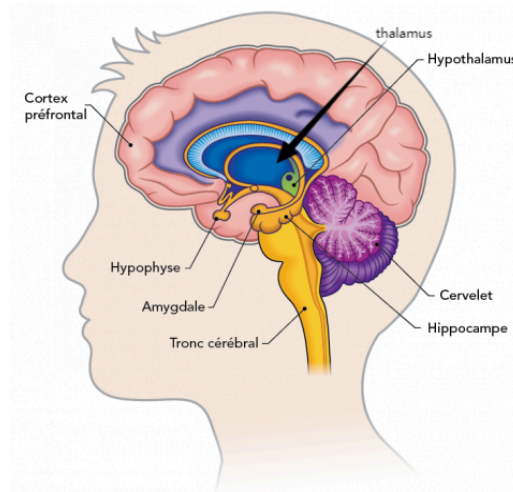


Figure 4 : L'organisation anatomique et fonctionnelle des principales structures du cerveau humain (28).

1.1 Le cortex préfrontal et le thalamus : l'analyse et l'intégration des stimuli sensoriels

Le cortex préfrontal représente l'une des trois parties principales du cortex frontal. Il est le siège des fonctions cognitives supérieures, telles que le langage, le raisonnement et la prise de décision, jouant un rôle dans la régulation émotionnelle. Parmi ses subdivisions, le cortex préfrontal ventromédian (vmPFC) est particulièrement impliqué dans l'évaluation des stimuli menaçants. Une étude a montré qu'un groupe anxieux présente une activation plus faible du cortex vmPFC. L'hypoactivation du vmPFC est corrélée à la sévérité des symptômes d'anxiété (29).

Le thalamus se situe en position intermédiaire entre le cortex et le tronc cérébral. Il agit comme coordinateur des informations sensorielles allant au cortex. Il joue un rôle important dans l'intégration de l'activité cérébrale. Il sélectionne et transmet les informations sensorielles au cortex préfrontal, facilitant ainsi la perception et la réaction aux stimuli externes (30).

Des dysfonctionnements thalamiques peuvent perturber l'intégration sensorielle et aggraver les réactions anxieuses. Par exemple, une asymétrie anormale du volume du thalamus a été associée à une modulation accrue du stress parental et à des symptômes d'anxiété chez les enfants et les adolescents souffrant de trouble d'anxiété sociale (31).

Le cortex préfrontal et le thalamus coopèrent et jouent un rôle essentiel dans la prédiction, la régulation et l'apprentissage des menaces. Leurs dysfonctionnements peuvent contribuer à l'anxiété pathologique qui est caractéristique des troubles anxieux. Ils transmettent à l'amygdale des informations sensorielles sur

l'environnement extérieur contribuant ainsi à l'analyse de la menace et à l'élaboration de la réponse émotionnelle.

1.2.L'amygdale : le circuit de la peur

L'amygdale, située dans le lobe temporal médian, est en connexion avec un réseau complexe comprenant le cortex préfrontal, le thalamus, l'insula et l'hippocampe.

Elle reçoit les informations sensorielles par deux voies distinctes : la voie thalamo-amygdalienne rapide et directe permettant une réponse réflexe et immédiate aux stimuli menaçants et la voie thalamo-cortico-amygdalienne, plus lente, mais offrant une analyse perceptive plus fine et contextualisée.

La voie thalamo-cortico-amygdalienne a un rôle central dans différents aspects du traitement émotionnel, dont l'expression de la peur et dans les réponses inadaptées et pathologiques de l'anxiété (32).

Plusieurs études ont permis d'approfondir la compréhension du rôle de l'amygdale dans la régulation de la peur et l'anxiété. Des recherches menées chez des singes nouveau-nés ayant subi une lésion bilatérale de l'amygdale ont montré que 6 mois plus tard, ces singes ne manifestaient plus de peur face à des objets potentiellement dangereux.

Toutefois, ils présentaient une crainte anormale lors d'interactions sociales avec leurs congénères. En revanche, lorsque l'opération est réalisée chez des singes adultes, l'absence de peur face à des objets demeure, mais sans altération des comportements sociaux, qui sont même plus nombreux (33).

Ces résultats suggèrent que l'amygdale intervient non seulement dans la détection des menaces, mais aussi dans le développement des réponses émotionnelles et sociales.

De plus, le volume de l'amygdale est réduit chez des enfants souffrant de troubles anxieux suggérant une altération liée à la régulation émotionnelle. Par ailleurs, cette région est davantage activée lors de l'exposition à des stimuli liés à des phobies spécifiques, comme des photos d'araignées (34).

Il est important de différencier la peur qui est déclenchée par une menace réelle et identifiable causant une réponse aiguë et temporaire, de l'anxiété qui se caractérise par une anticipation d'une menace parfois moins concrète et génère un état d'appréhension et de vigilance durable (35).

Trois des 13 noyaux de l'amygdale sont impliqués dans les circuits de la réponse de l'anxiété : l'amygdale basale, l'amygdale latérale et les noyaux centraux.

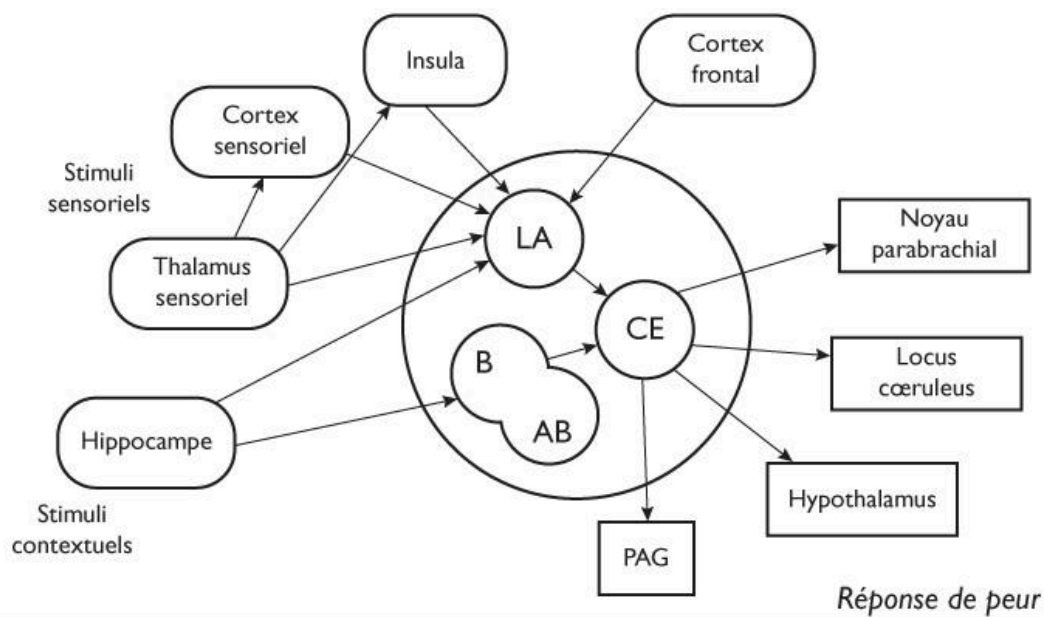


Figure 5 : Le circuit neuronal impliqué dans la réponse de peur, illustrant le rôle de l'amygdale et ses connexions avec les structures cérébrales sensorielles et autonomes (1).

Légende : LA = noyau latéral de l'amygdale ; B = noyau basal de l'amygdale ; AB = noyau basal accessoire de l'amygdale ; CE = noyau central de l'amygdale ; PAG = substance grise périaqueducale.

Les stimuli sensoriels reçus par le thalamus sont transmis au noyau LA, et peuvent passer par le cortex sensoriel et l'insula.

Les stimuli contextuels reçus par l'hippocampe sont transmis aux différents noyaux (LA, B et AB et CE). Les informations sont transmises au tronc cérébral, à l'hypothalamus et à la PAG, produisant les manifestations autonomes et comportementales de la réponse aiguë de la peur.

Le secteur responsable de la consolidation de la mémoire et de la plasticité après le conditionnement de la peur est le noyau LA.

L'amygdale cible différents noyaux :

- Le noyau paraventriculaire, produisant l'augmentation de la fréquence respiratoire.
- Le noyau latéral de l'hypothalamus, activant le système nerveux sympathique, ce qui entraîne la libération d'adrénaline et de noradrénaline via la médullosurrénale causant une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, ainsi qu'un ralentissement de la digestion (36).
- Le locus coeruleus, aboutissant à l'activation du système noradrénergique et à l'augmentation de la tension artérielle et du rythme cardiaque.

- Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, provoquant l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
- Le PAG est responsable des comportements défensifs comme la réponse « combattre ou fuir » et la réponse de *freezing* ou « gel postural » (1).

Ainsi, les réponses physiologiques observées dans les troubles anxieux comme le TAG sont semblables aux symptômes provoqués par l'activation de ces circuits cérébraux impliqués dans la peur.

1.3 L'hypothalamus : centre de régulation des émotions

L'hypothalamus assure la communication entre le système nerveux autonome et le système endocrinien. Il régule plusieurs fonctions vitales comme la faim, la soif, le sommeil, la température corporelle ainsi que les émotions.

Il joue également un rôle central dans la régulation du stress et de l'anxiété via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), qui contrôle la libération de cortisol.

L'hypothalamus régule la fonction endocrine d'une glande appelée l'hypophyse et module la libération de plusieurs hormones comme la dopamine et l'ocytocine.

L'ocytocine est une hormone impliquée dans la modulation des émotions. En effet, l'ocytocine se couple à des récepteurs présents dans de nombreuses zones cérébrales comme l'amygdale, l'hippocampe et le cortex cérébral permettant de moduler la cognition et l'anxiété. Elle a été identifiée comme un facteur régulant l'anxiété (37,38).

1.4 L'hippocampe : intégration des stimuli contextuels

L'hippocampe est une structure cérébrale située dans les lobes temporaux, impliquée dans le fonctionnement de la mémoire et l'apprentissage. Il joue un rôle essentiel dans l'évaluation des contextes environnementaux et la régulation des réactions émotionnelles.

Des études ont montré une réduction du volume de l'hippocampe chez d'anciens combattants souffrant de stress post-traumatique, en comparaison au groupe témoin qui ne présentait aucune modification (39). Ce phénomène s'expliquerait en partie par l'activation chronique de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS).

En effet, lors d'une situation aversive ou d'un événement chargé émotionnellement, l'hypothalamus sécrète la corticolibérine, qui stimule l'hypophyse antérieure à produire la corticostimuline (ACTH).

Dans la circulation sanguine, l'ACTH est une hormone qui active une glande endocrine du système nerveux périphérique, la glande surrénale. Celle-ci induit la libération de deux hormones principales : l'adrénaline qui agit principalement en périphérie, et le cortisol, qui lui atteint le système nerveux central. Ces hormones permettent une adaptation rapide à une menace en augmentant l'état de vigilance.

En situation normale, le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse, interrompant l'activation de l'axe HHS.

Toutefois, en cas de stress intense ou chronique, ce mécanisme est altéré, menant à un dérèglement des réponses émotionnelles et favorisant l'installation d'une anxiété chronique, entraînant un état de vigilance constant et l'atrophie de l'hippocampe (40,41).

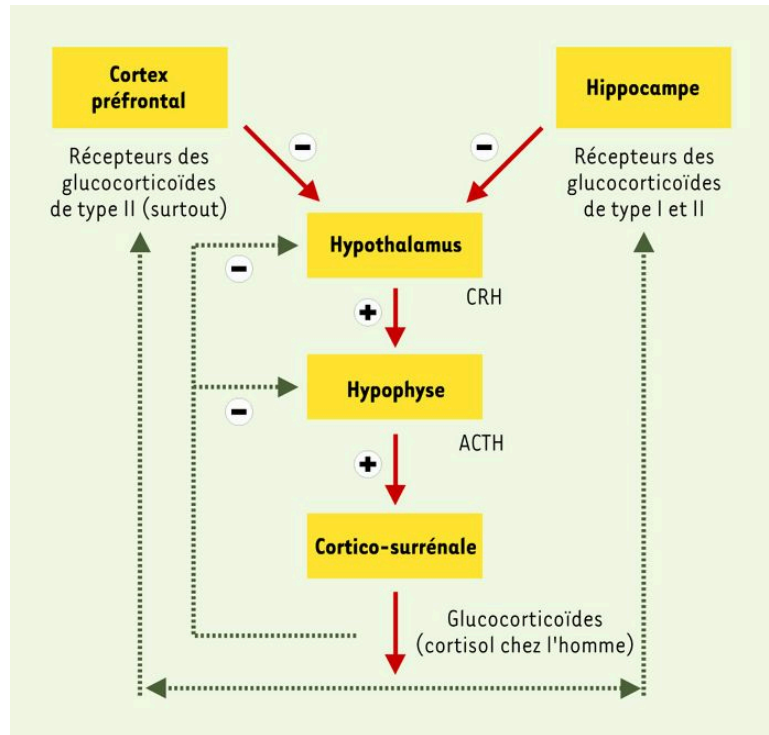


Figure 6 : Schéma de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)(42).
CRH = corticotropin-releasing-hormone ; ACTH = AdrenoCorticoTropic Hormone

2. Les neurotransmetteurs impliqués dans le trouble anxieux généralisé

Le TAG est associé à des dérèglements des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'excitation et de l'inhibition neuronale.

Parmi eux, le système acide gamma-aminobutyrique (GABA), principal médiateur inhibiteur du cerveau, joue un rôle fondamental dans la réduction de l'activité neuronale excessive.

À l'inverse, la noradrénaline (NA), un neurotransmetteur excitateur, joue un rôle dans la régulation des réponses au stress.

Le système sérotoninergique est impliqué dans la modulation de l'humeur, de l'anxiété et du sommeil.

2.1 La base de la neurotransmission

La neurotransmission est le processus par lequel une information électrique (potentiel d'action) est transmise d'un neurone à un autre, généralement par l'intermédiaire d'un messenger chimique, appelé neurotransmetteur.

Ce mécanisme compense l'absence de connexion physique directe entre les neurones. Il a lieu au niveau de la synapse, un espace de quelques nanomètres séparant l'axone du neurone présynaptique et la dendrite du neurone postsynaptique. On distingue deux types de synapses : les synapses de nature chimique et les synapses de nature électrique (43).

Dans une synapse chimique, le signal électrique se transforme en signal chimique par la libération de neurotransmetteurs dans l'espace synaptique. Ces neurotransmetteurs se lient à des récepteurs spécifiques sur le neurone postsynaptique, produisant une réponse électrique. Ce type de transmission est unidirectionnel, plus lent et modulable, favorisant une grande plasticité synaptique.

Dans une synapse électrique, l'information est transmise directement d'un neurone à l'autre via des jonctions communicantes (gap junctions), garantissant le passage d'ions et de petites molécules. A l'inverse des synapses chimiques, ce type de transmission est rapide, bidirectionnel et moins modulable, favorisant la synchronisation de l'activité neuronale, en particulier dans certaines régions du cerveau et du cœur.

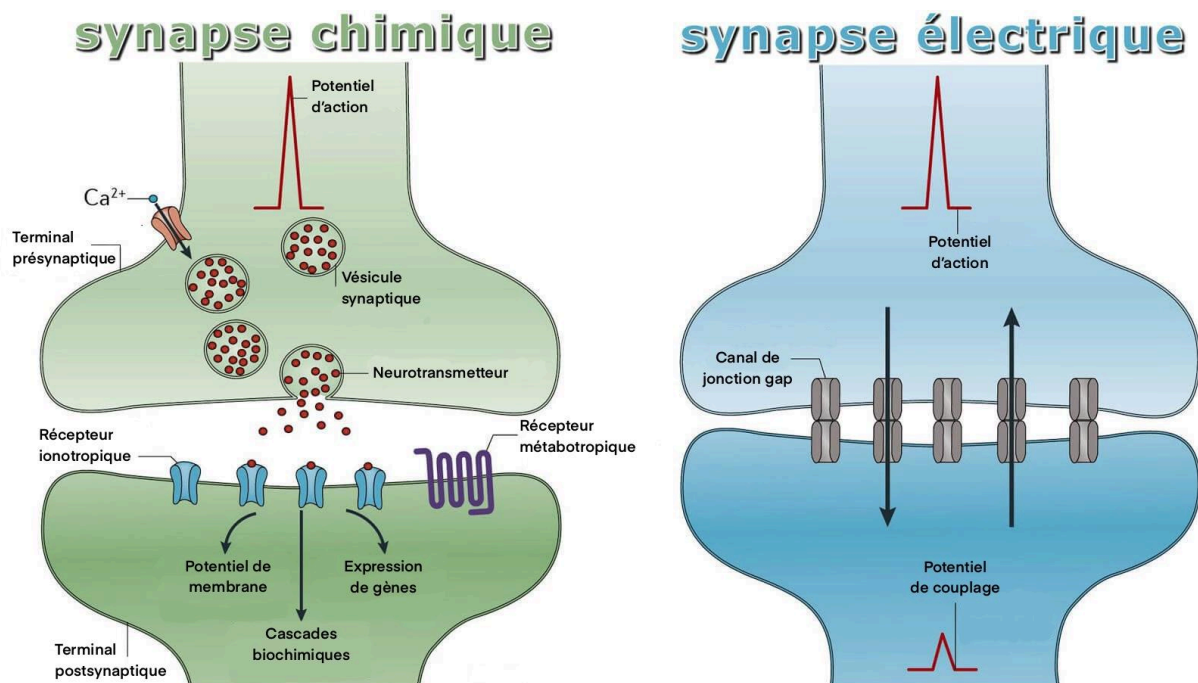


Figure 7: Le fonctionnement des synapses chimiques et électriques (43).

2.2 Le système GABAergique et l'anxiété

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il a un rôle essentiel dans la régulation de l'excitabilité neuronale, notamment au niveau de l'amygdale, une région clé dans la réponse anxieuse.

Il est synthétisé à partir du glutamate par la L-glutamate-décarboxylase (GAD) et est stocké par la suite dans les vésicules synaptiques. Le transporteur vésiculaire du GABA (VGAT) est une protéine de transport présente dans les vésicules

synaptiques. Elle permet de transporter les neurotransmetteurs inhibiteurs, comme le GABA, jusqu'à sa libération dans la fente synaptique lors de la transmission synaptique.

Lors de sa libération :

- Une partie se dirige vers les récepteurs au niveau postsynaptique.
- Une autre partie est recaptée par des transporteurs (GAT) au niveau présynaptique et au niveau des cellules gliales.

Il existe deux types de récepteurs principaux qui permettent au GABA d'exercer son effet :

- Les récepteurs ionotropes GABA_A et GABA_C, qui sont des canaux chlorure. Leur activation induit une entrée rapide de chlorure dans le neurone postsynaptique, provoquant une hyperpolarisation de la membrane et une inhibition rapide de l'activité neuronale.
- Les récepteurs métabotropes GABA_B, couplés à des protéines G. Leur activation entraîne une inhibition plus lente et prolongée via la modulation de canaux ioniques ou de seconds messagers intracellulaires.

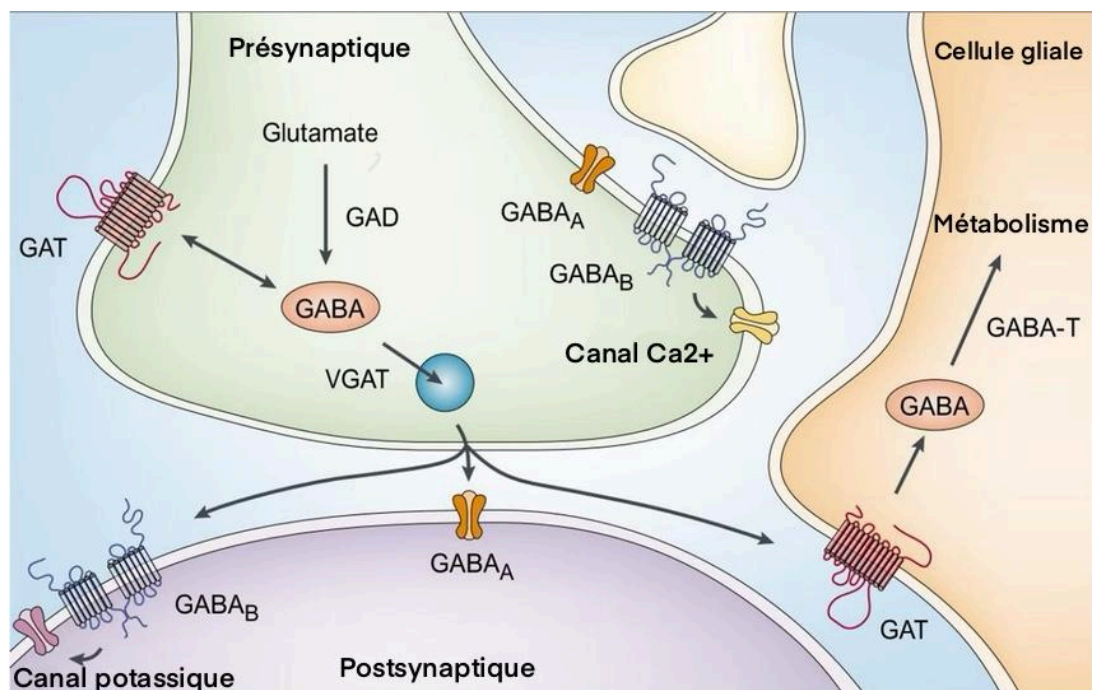


Figure 8 : Le mécanisme d'action du GABA sur la transmission synaptique et régulation de l'excitabilité neuronale (44).

Le récepteur GABA_A est le type prépondérant dans le cerveau. Il régule le tonus exciteur de nombreux neurones (dopaminergique, cholinergique et sérotoninergique).

Le GABA agit comme un agoniste en se fixant sur les récepteurs GABA_A, à l'interface entre les sous-unités A.

Cette liaison induit un changement conformationnel du récepteur, ce qui augmente la perméabilité du canal central ionique.

En effet, une augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore entraîne une hyperpolarisation de la membrane neuronale, inhibant l'excitabilité cellulaire. Cela se traduit par un effet inhibiteur : anxiolytique, sédatif et anticonvulsivant.

Tandis qu'une diminution de la fréquence d'ouverture du canal chlore réduit l'inhibition neuronale, entraînant un effet stimulant : anxiogène et convulsivant.

En plus du GABA, d'autres substances peuvent directement ouvrir le canal chlorure à de fortes concentrations comme les barbituriques, les benzodiazépines et l'alcool, expliquant leur caractère potentiellement létal en cas de surdosage (43,45).

Une concentration excessive de GABA peut entraîner une désensibilisation des récepteurs GABA_A, réduisant l'efficacité de la transmission inhibitrice. Cette altération est associée à la physiopathologie des troubles anxieux.

Il est largement admis que les patients souffrant de troubles anxieux présentent une diminution du nombre de récepteurs GABA_A, en particulier dans certaines régions du cerveau comme le pôle temporal gauche par rapport aux sujets témoins (45,46).

De plus, un stress aigu induit la libération de divers neurotransmetteurs. En cas de déficit du système GABAergique, le système nerveux central est incapable de retrouver un état de relaxation, maintenant ainsi une hyperactivité neuronale persistante, caractéristique des états anxieux (47).

2.3 La sérotonine et le trouble anxieux généralisé

La sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) a un rôle essentiel dans la régulation de l'humeur et de l'anxiété.

Elle est synthétisée dans le système nerveux central et périphérique, au sein des cellules entérochromaffines intestinales.

Sa synthèse commence avec le tryptophane, un acide aminé essentiel apporté par l'alimentation. Celui-ci est d'abord hydroxylé par la tryptophane hydroxylase formant le 5-hydroxytryptophane. Puis sous l'action d'une décarboxylase, le 5-hydroxytryptophane est converti en sérotonine.

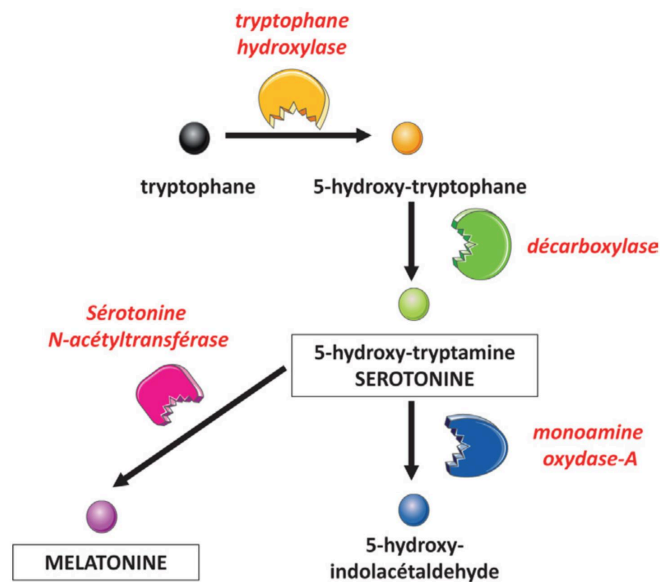


Figure 9 : La voie de biosynthèse de la sérotonine à partir du tryptophane (48).

Lors d'une dépolarisation neuronale, l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants permet l'entrée d'ions calcium dans la terminaison présynaptique, déclenchant la libération de sérotonine au niveau synaptique.

Une partie de cette sérotonine est recaptée par des transporteurs membranaires nommés transporteurs de la sérotonine (SERT), tandis qu'une autre partie se fixe à des récepteurs postsynaptiques.

Il existe sept familles principales de récepteurs sérotoninergiques (5-HT₁ à 5-HT₇), dont la majorité sont des récepteurs métabotropes couplés aux protéines G, à l'exception du récepteur 5-HT₃ qui est un canal ionique perméable au sodium.

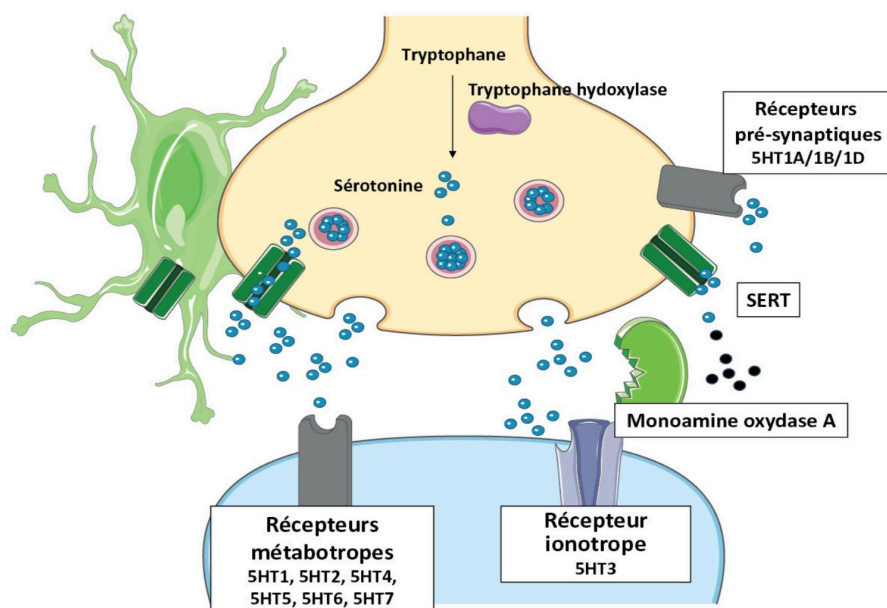


Figure 10 : Le mécanisme d'action de la sérotonine sur la transmission synaptique et régulation de l'excitabilité neuronale (48).

Les anomalies des systèmes de récepteurs ont été associées à plusieurs troubles neurologiques et psychiatriques, comme la fatigue, la déprime, la migraine, les troubles du sommeil, cognitifs et alimentaires.

Le récepteur 5-hydroxytryptamine (5-HT_{1A}) est exprimé en concentration élevée dans le cortex limbique, temporal et préfrontal et serait lié à des troubles anxieux (49).

Le rôle de la sérotonine dans la pathogénie du TAG reste encore mal compris. Il y a deux hypothèses qui sont actuellement envisagées :

- La mise en évidence d'une augmentation des métabolites de la sérotonine chez des patients souffrant de TAG, suggérant une hyperactivité du système sérotoninergique à l'origine d'un déséquilibre.
- A l'inverse, l'administration de parachloro-phénylalanine (PCPA), un inhibiteur de la tryptophane hydroxylase et une enzyme clé à la synthèse de la 5-HT, provoque une réduction de la sérotonine cérébrale évoquant une hypoactivité de la synthèse de la sérotonine (1).

Ainsi, la relation entre les taux cérébraux de sérotonine et de l'anxiété reste encore non résolue (1).

2.4 La noradrénaline et le trouble anxieux généralisé

La noradrénaline ou NA est le principal neurotransmetteur catécholaminergique du cerveau. Elle est impliquée dans la réponse au stress, la vigilance et l'éveil. Elle est synthétisée à partir de la dopamine par l'action de la dopamine-β-hydroxylase principalement dans le locus coeruleus.

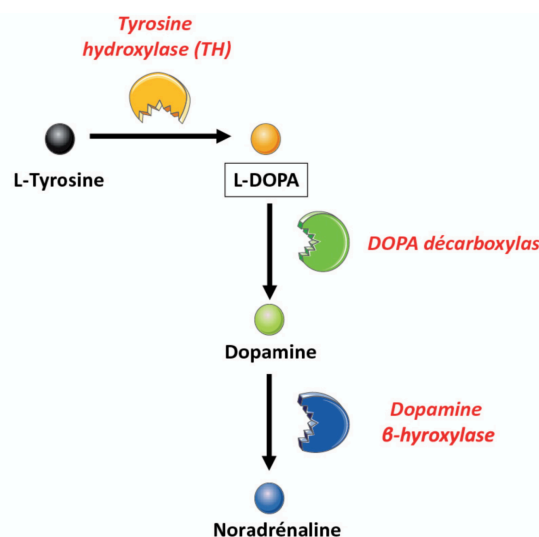


Figure 11 : La voie de biosynthèse de la noradrénaline à partir de la L-Tyrosine (48).

Quand la noradrénaline est libérée dans l'espace synaptique, elle peut :

- Être recaptée par les récepteurs présynaptiques α_1 , α_2 et β_1 , β_2 . Les récepteurs présynaptiques α_2 exercent un rétrocontrôle négatif en inhibant la libération de noradrénaline.
- Se lier aux récepteurs postsynaptiques α_1 et α_2 : impliqués dans la modulation de la réponse au stress et la régulation de la pression artérielle.
- Se lier aux récepteurs β_1/β_2 , dont l'activation favorise l'excitation neuronale et la mise en œuvre de la réponse de "combat ou fuite".

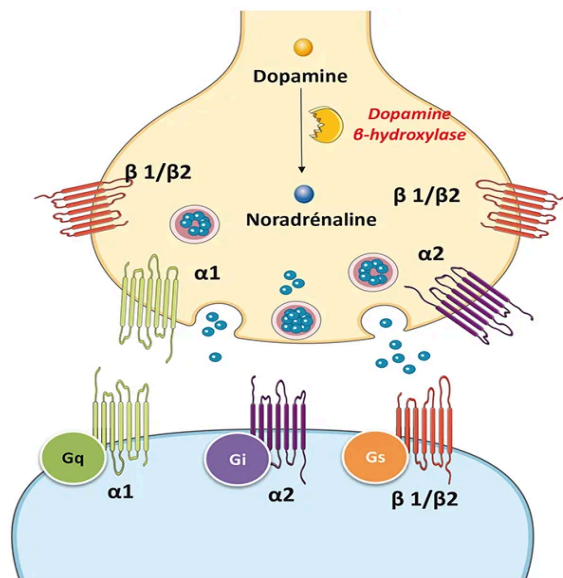


Figure 12 : La répartition synaptique des récepteurs noradrénergiques (48).

La noradrénaline, associée à l'activation du système nerveux sympathique, participe à la mise en œuvre des réponses de fuite et de défense.

Elle joue un rôle dans l'excitation, l'orientation de nouveaux stimuli, l'attention sélective, la vigilance, les émotions, le réveil et le sommeil, les rêves et les cauchemars, l'apprentissage et le renforcement de certains circuits de la mémoire impliquant un stress chronique (50).

Les neurones noradrénergiques sont majoritairement présents au niveau du *locus coeruleus*. Le *locus coeruleus* est un noyau du tronc cérébral qui entretient des liens étroits avec l'amygdale. Il projette ses axones vers diverses régions impliquées dans les troubles de panique, tels que l'amygdale, l'hippocampe, le septum, le cortex, le tronc cérébral et la rétículo.

En situation de stress ou d'anxiété, on observe une augmentation significative et marquée de la libération de noradrénaline dans les régions de l'hypothalamus, de l'amygdale et du *locus coeruleus* (51). De plus, la stimulation du *locus coeruleus* induit des comportements anxieux, tout comme celle de l'amygdale (52).

Ces études ont montré que la libération de la noradrénaline est modifiée lors d'un TAG, sans que l'on sache si cela est à l'origine du trouble ou plutôt une conséquence de ce trouble.

En conclusion, les troubles anxieux sont caractérisés par des perturbations complexes de la neurotransmission.

Une diminution de l'inhibition GABAergique, une dysrégulation de la transmission sérotoninergique et une hyperactivation du système noradrénergique semblent jouer un rôle clé dans la physiopathologie du TAG.

Ces dérèglements sont à la base des traitements pharmacologiques actuels, qui visent à restaurer un équilibre dans ces systèmes neurochimiques.

III. Les signes cliniques

1. Définition

Le TAG n'a pas de caractéristique physique et biologique précise, ce qui peut être très complexe à détecter et à évaluer. Il y a une très grande variabilité inter-individuelle. Le diagnostic du TAG repose principalement sur l'évaluation clinique des symptômes, compte tenu de l'absence de caractéristiques physiques et biologiques spécifiques.

Il est tout de même associé à au moins 3 des 6 symptômes suivants d'après le DSM-V (7):

- L'agitation ou sensation d'être survolté ou à bout
- La fatigabilité
- Des difficultés de concentration ou trous de mémoire
- L'irritabilité
- La tension musculaire
- La perturbation du sommeil (difficultés d'endormissement, sommeil interrompu ou sommeil agité et non satisfaisant)

2. Les signes psychiques

Le TAG entraîne des répercussions psychologiques significatives, incluant :

- Une irritabilité exacerbée
- Une impulsivité accrue
- Une dépendance affective marquée
- Des difficultés de concentration et une baisse des performances cognitives
- Une incapacité à se projeter dans l'avenir
- Un désintérêt pour les activités quotidiennes
- Une vision pessimiste du futur
- Des peurs irrationnelles et diffuses
- Une impatience ou une hyperactivité mentale
- Des troubles du sommeil (insomnies, sommeil fragmenté)

- Une fatigabilité psychique accrue

Ces symptômes peuvent altérer le fonctionnement quotidien et impacter les relations interpersonnelles et professionnelles (53).

3. Les signes physiques

Le TAG est également associé à divers symptômes somatiques, liés à une hyperactivation du système nerveux autonome. Parmi ceux-ci, on retrouve (7,53) :

- Des troubles digestifs : diarrhées, constipation, colopathie fonctionnelle, nausées, hyperphagie boulimique ou diminution de l'appétit
- Des douleurs musculaires : tensions diffuses, contractures, céphalées de tension
- Des troubles du sommeil : insomnies, somnolence diurne excessive, fatigue chronique
- Des symptômes neurovégétatifs : transpiration excessive, vertiges, sensation d'étouffement, oppression thoracique.
- Des altérations cardiovasculaires : tachycardie, hypertension, palpitations
- Des hyperactivités neuromotrices : tremblements, secousses musculaires involontaires

Ces manifestations physiques, bien que non spécifiques, participent à l'installation d'un cercle vicieux où l'anxiété renforce les symptômes somatiques, et inversement.

Le TAG se manifeste par une association de symptômes psychiques et somatiques affectant la qualité de vie des patients. L'absence de marqueur biologique spécifique impose une évaluation clinique rigoureuse, basée sur l'anamnèse et l'observation des manifestations caractéristiques.

Une prise en charge adaptée repose sur une approche pluridisciplinaire incluant des interventions pharmacologiques et psychothérapeutiques ciblées.

IV. Le diagnostic

1. Définition

Le diagnostic du TAG repose comme expliqué précédemment sur six différents critères établis par le DSM-V (7).

1. L'anxiété et les soucis excessifs (attente avec appréhension) concernant un certain nombre d'événements ou d'activités survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois sur une année.
2. La personne éprouve de la difficulté à contrôler cette préoccupation.
3. L'anxiété et les soucis sont associés à ≥ 3 des 6 symptômes évoqués précédemment (dont au moins certains symptômes présents la plupart du temps durant les 6 derniers mois)

4. L'anxiété, les soucis ou les symptômes physiques entraînent une détresse ou une altération cliniquement significative du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
5. La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.
6. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental.

2. L'évaluation du trouble anxieux généralisé

Il y a différentes échelles utilisées pour l'évaluation du trouble anxieux généralisé et permettant d'aider au diagnostic (1).

2.1 L'échelle d'anxiété d'Hamilton

L'échelle d'anxiété de Hamilton (Annexe 1) est un outil d'hétéro-évaluation initialement développé pour mesurer la sévérité de la névrose de l'anxiété. Aujourd'hui, elle est largement utilisée pour évaluer le niveau d'anxiété chez les patients atteints de troubles anxieux.

Cette échelle comprend 14 items, notés de 0 à 4, permettant aux cliniciens de calculer plusieurs paramètres à l'aide de l'échelle : l'anxiété psychique qui dépend de 7 items, l'anxiété somatique à partir des mêmes 7 items et le score total. Un score de 14 ou plus peut être considéré comme indiquant une anxiété clinique significative.

Grâce à sa bonne sensibilité au changement, cette échelle est un outil de référence dans les recherches cliniques qui évaluent l'efficacité des thérapies, notamment dans les essais contrôlés randomisés. Elle permet un suivi continu de l'évolution des symptômes et l'ajustement de l'efficacité des traitements en fonction.

Par contre, de par sa nature d'hétéro-évaluation, elle est critiquée pour un manque de fiabilité inter-examineur.

En effet, un guide d'entretien structuré a été proposé en langue anglaise afin de compenser un manque d'instructions d'administration claires (54).

Une version abrégée de cette échelle a été conçue afin de la rendre plus accessible pour l'application en situation de pratiques cliniques et de recherche. La Clinical Anxiety Scale qui contient six items de la version originelle de Hamilton, offre une alternative plus condensée et rapide (54).

2.2 Le Penn State worry questionnaire

Le *Penn State Worry Questionnaire* (PSWQ) est un instrument d'auto-évaluation composé de 16 questions. Il permet de mesurer la fréquence, l'intensité et la persistance des pensées anxieuses. Chaque question est évaluée sur une échelle de Likert allant de 0 à 5, permettant de calculer un score global reflétant le niveau d'inquiétude (55).

Il permet de détecter spécifiquement le TAG, en identifiant une inquiétude excessive et chronique, caractéristique de ce trouble. Il est important de souligner que même s'il constitue un indicateur fiable pour les tendances anxieuses, le PSWQ ne permet pas à lui seul d'établir un diagnostic clinique formel du TAG (Annexe 2).

En effet, le questionnaire sur l'anxiété peut être pertinent pour différents troubles psychopathologiques comme les troubles de l'humeur, les troubles obsessionnels-compulsifs ou les troubles du sommeil. Son utilisation doit être accompagnée d'une analyse clinique approfondie pour déterminer la nature et l'origine des symptômes d'anxiété en utilisant l'échelle d'Hamilton.

2.3. Le Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7)

Le GAD-7 est un questionnaire d'auto-évaluation composé de sept items, conçu pour estimer la sévérité des symptômes d'anxiété. Chaque item est noté de 0 à 3 en fonction de la fréquence des symptômes au cours des deux dernières semaines, avec un score total pouvant varier de 0 à 21 (Annexe 3).

Le GAD-7 évalue plusieurs dimensions de l'anxiété :

- L'inquiétude excessive
- Les difficultés à contrôler ses pensées
- Les tensions musculaires
- L'agitation
- l'irritabilité
- La difficulté à se détendre
- La peur qu'un événement grave ne survienne.

Il ne couvre que partiellement les critères diagnostiques du trouble anxieux généralisé (TAG), mais il constitue un outil de dépistage fiable et rapide permettant d'identifier les individus présentant un niveau d'anxiété cliniquement significatif.

Il est couramment utilisé en médecine générale, en psychiatrie et en recherche clinique. Un score supérieur ou égal à 10 est considéré comme un indicateur d'anxiété modérée à sévère, nécessitant une évaluation clinique plus approfondie, et si nécessaire, une prise en charge adaptée.

2.4 Les autres instruments d'évaluation

Il y a aussi d'autres instruments d'évaluation qui peuvent être pertinents et complémentaires :

- Le questionnaire "Pourquoi s'inquiéter ?" (*Why Worry? Questionnaire*) : il explore les croyances et les motivations sous-jacentes à l'inquiétude excessive (56).
- L'inventaire d'anxiété État-Trait de Spielberger (*State-Trait Anxiety Inventory – STAI*) : il distingue l'anxiété-état (réaction émotionnelle ponctuelle liée à une situation donnée) de l'anxiété-trait (tendance durable à ressentir de l'anxiété). Il est particulièrement utile pour différencier l'anxiété chronique d'un stress aigu (57).

- Le *Worry Domains Questionnaire* (WDQ) : Il évalue l'intensité de l'inquiétude à travers plusieurs domaines de la vie quotidienne (travail, relations interpersonnelles, finances, santé, etc.). Il offre une vision globale de l'impact fonctionnel de l'anxiété généralisée sur le vécu personnel et social du patient (58).

Ces outils, utilisés seuls ou en association permettent d'obtenir une évaluation précise du trouble anxieux généralisé et permettre une prise en soins optimisée pour les individus concernés.

3. Le diagnostic différentiel

Il est important de distinguer le TAG des autres troubles psychiatriques pour permettre un diagnostic précis et une prise en charge adaptée.

L'anxiété est une composante commune à plusieurs pathologies, les caractéristiques spécifiques de chaque trouble permettent de les différencier (7).

- Le trouble anxieux dû à une autre affection médicale. Il doit être *porté* si l'anxiété et les inquiétudes du sujet sont jugées être la conséquence physiologique directe d'une autre affection médicale spécifique, d'après les antécédents, l'examen physique ou les examens complémentaires (ex : phéochromocytome, hyperthyroïdie).
- Le trouble anxieux iatrogène induit par une substance/un médicament se distingue de l'anxiété généralisée. Par exemple, une anxiété sévère qui survient uniquement dans le contexte d'une consommation importante de café sera diagnostiquée en tant que trouble anxieux induit par la caféine.
- L'anxiété sociale ressentie par des individus peut causer une anxiété anticipatoire focalisée sur les situations sociales à venir. Par exemple, ils doivent réaliser une performance ou être évalués par d'autres individus, alors que les sujets avec une anxiété généralisée s'inquiètent qu'ils soient ou non évalués.
- Les troubles obsessionnels-compulsifs (TOC) sont des pensées, images ou impulsions intrusives, répétitives et souvent illogiques. L'anxiété généralisée porte sur des inquiétudes excessives et persistantes à propos d'événements de la vie quotidienne.
- Le stress post-traumatique et le trouble de l'adaptation. Le diagnostic d'anxiété généralisée ne peut pas être effectué si l'anxiété et les inquiétudes sont expliquées davantage par les symptômes du stress post-traumatique. De plus, dans les troubles de l'adaptation, l'anxiété survient en réaction à un événement stressant dans les 3 mois suivant le début de l'événement et ne persiste pas plus de 6 mois après la fin de l'événement stressant ou de ses conséquences.

- Les troubles dépressifs, bipolaires et psychotiques. L'anxiété/l'inquiétude généralisée est une caractéristique fréquemment associée aux troubles dépressifs, bipolaires ou psychotiques et ne doit pas être diagnostiquée séparément si l'inquiétude excessive survient uniquement durant l'évolution de ces troubles.

Partie II : L'hypertension artérielle

I. Généralités

L'hypertension artérielle (HTA) constitue un enjeu majeur de santé publique, étant la pathologie chronique la plus répandue, avec plus d'un milliard de cas diagnostiqués à travers le monde. Elle constitue le premier motif de consultation en médecine générale dans le monde (59).

Il existe une relation linéaire et croissante entre le niveau de la pression artérielle (PA) et le risque de complications cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique, fibrillation atriale) et vasculaires (accidents vasculaires cérébraux, démence, néphropathie).

Par conséquent, la PA d'un individu est aujourd'hui considérée comme un indicateur prédictif essentiel du risque cardiovasculaire global (60).

1. Définition

L'HTA est définie par une élévation de la PA, avec une pression artérielle systolique (PAS) > 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) > 90 mmHg mesurée avec un médecin et confirmées lors de plusieurs consultations (59).

L'HTA peut être le témoin d'une maladie sous-jacente (HTA secondaire, pour environ 10 % des cas). Lorsque aucune cause n'est identifiée, on parle d'HTA essentielle (59).

On peut diviser la pression artérielle en 7 catégories parmi lesquelles figurent 3 grades d'hypertension artérielle.

Tableau 1 : Classification de l'hypertension (adultes ≥ 18 ans), sur la moyenne de trois mesures effectuées à plusieurs occasions (semaines, mois) (61).

Classe	Systolique (mmHg)	Diastolique (mmHg)
Optimale	< 120	< 80
Normale	120 - 129	80 - 84
Normale haute	130 - 139	85 - 89
Stade I (légère)	140 - 159	90 - 99
Stade II (modérée)	160 - 179	100 - 109
Stade III (Sévère)	> 180	> 110
HTA systolique isolée	> 140	< 90

L'hypertension artérielle accroît le risque d'AVC, d'une maladie coronarienne, d'une insuffisance cardiaque, d'une insuffisance rénale, d'une démence et des décès d'origine cardiovasculaire.

Une gestion tensionnelle adéquate sur le long terme contribue à prolonger l'espérance de vie et la qualité de vie des patients souffrant d'hypertension (62).

2. Les données épidémiologiques

L'HTA est une maladie chronique qui constitue le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent. Elle est en constante augmentation compte tenu de l'accroissement de l'âge de la population.

En France, l'étude Esteban a mis en évidence que près de 30 % des adultes entre 18 et 74 ans souffraient d'HTA, correspondant à près de 17 millions de personnes. Cette HTA n'est connue que dans environ 50 % des cas. Lorsqu'elle est connue, elle n'est traitée que dans 50 % des cas et, lorsqu'elle est connue et traitée, seul 1 patient sur 4 bénéficie d'un traitement efficace, atteignant les objectifs tensionnels (63).

Si plus de 1,6 millions d'adultes initient chaque année un traitement antihypertenseur, la crise du COVID-19 a eu un impact significatif avec une baisse de 11 % de ces initiations en lien avec une diminution du recours aux soins. L'HTA serait directement responsable de près de 330 000 hospitalisations et 50 000 décès annuels liés à des maladies cardiovasculaires, rénales ou à des formes de démence (64).

3. Les facteurs influençant l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle constitue le principal facteur de risque modifiable des maladies cardiovasculaires et de la mortalité dans le monde (65).

De nombreux facteurs peuvent contribuer à l'élévation de la pression artérielle, qu'ils soient d'origine comportementale, physiologique ou psychologique.

3.1 Les facteurs sociaux

3.1.1 L'âge

L'étude épidémiologique nationale ENNS (2006-2007) a évalué, en France, la prévalence de l'hypertension artérielle (HTA), ainsi que les niveaux de connaissance, de traitement et de contrôle de cette pathologie chez les adultes.

Les résultats ont estimé la prévalence de l'HTA à 31 % avec une fréquence plus élevée chez les hommes que chez les femmes (34,1% vs 27,8 %).

Cette prévalence augmente de manière significative avec l'âge, atteignant les deux-tiers (67,3 %) de la population âgée de 65 à 74 ans (66).

Le vieillissement physiologique s'accompagne d'une perte de distensibilité des artères élastiques, ce qui s'accompagne d'une augmentation de la pression artérielle systolique (60).

3.1.2 Le sexe

Une étude observationnelle, MONA LISA, menée entre 2005 et 2007, a mis en évidence des taux de prévalence de l'HTA similaires à ceux de l'étude ENNS.

La prévalence de l'HTA est plus élevée chez les hommes (47 %) que chez les femmes (35 %). Elle augmente avec l'âge chez les hommes et les femmes respectivement, passant de (67) :

- 23,9 % et 8,6 % dans la tranche d'âge 35-44 ans
- à 79,8 % et 71,3 % chez les 65-74 ans

Une seconde étude montre que l'hypertension est moins fréquente chez la femme avant la ménopause. Après celle-ci, le risque augmente significativement, réduisant ainsi l'écart de prévalence entre les sexes.

Les mécanismes à l'origine de cette évolution ne sont pas encore totalement élucidés. Plusieurs hypothèses sont envisagées : un effet protecteur des oestrogènes-endogènes, des différences génétiques ou immuno-enzymatique non hormonale liées au sexe, ou encore des facteurs environnementaux tels que l'alimentation, l'alcool, et des influences psycho-socio-économiques (68).

3.2 Les facteurs génétiques

De nombreux gènes, chacun exerçant des effets modérés et interagissant avec différents stimuli environnementaux, contribuent à la régulation de la pression artérielle.

La composante héréditaire de la pression artérielle a été documentée dans des études familiales et gémellaires, suggérant que 30 à 50 % de la variance des mesures de pression artérielle est attribuable à l'héritabilité génétique et environ 50 % à des facteurs environnementaux.

Des études d'association pangénomique (GWAS) ont identifié plusieurs polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) c'est-à-dire des variations génétiques fréquentes associées à la PA. Il y a 13 polymorphismes associés à la pression artérielle systolique et 20 à la pression artérielle diastolique. Ces SNP sont localisés sur différents gènes indiquant que plusieurs régions du génome et donc de l'ADN influencent la pression artérielle.

L'hypertension ne résulte pas d'un seul gène défectueux, mais d'un ensemble de variations génétiques. Il y a une hétérogénéité génétique (variation d'un individu à l'autre) et c'est le cumul de chaque SNP qui peut augmenter le risque d'une pression artérielle élevée (69).

3.3 Les facteurs environnementaux

3.3.1 Les facteurs environnementaux négatifs

Au niveau alimentaire, une consommation élevée de sel constitue un facteur de risque important d'HTA. En effet, le sel favorise la rétention hydrosodée dans l'organisme ce qui augmente le volume sanguin circulant et, par conséquent, la pression artérielle (65).

Le tabagisme dû à la nicotine perturbe de façon transitoire la régulation de la pression artérielle en agissant sur les récepteurs nicotiniques du système nerveux autonome (70).

De plus, le tabagisme chronique, quant à lui, provoque des altérations structurales des artères par l'action du monoxyde de carbone et des particules fines issues de la combustion, ce qui contribue au vieillissement vasculaire et à l'élévation progressive de la pression artérielle.

L'activation chronique du système sympathique induite par le tabagisme perturbe également le métabolisme lipidique et augmente la résistance à l'insuline, deux mécanismes impliqués dans la maladie athéromateuse. Le tabagisme peut contribuer au développement d'une sténose de l'artère rénale, une cause secondaire et aggravante de l'hypertension.

Par ailleurs, le tabac peut réduire l'efficacité de certains médicaments antihypertenseurs en accélérant leur métabolisme, tel que le propranolol.

Le tabagisme est fréquemment associé à une consommation excessive d'alcool, ce qui complique davantage le contrôle tensionnel (70).

Une étude menée en Chine, dans un milieu rural, a mis en évidence un risque deux fois plus élevé de développer une HTA chronique chez la femme exposée au tabagisme passif, indépendamment de l'âge, du poids, de la ménopause, de la sédentarité, ou de la consommation d'alcool. Cet effet est dose-dépendant et associé à des populations à faible niveau socioéconomique (71).

En outre, la pollution atmosphérique, notamment l'exposition aux particules fines peut favoriser une inflammation des artères et accroître la pression artérielle.

Le mécanisme entre l'exposition à la pollution atmosphérique et l'HTA reste mal élucidé, mais des hypothèses tendent vers une inflammation systémique et/ou un déséquilibre du système nerveux autonome, qui induisent un dysfonctionnement endothélial et une vasoconstriction, entraînant une augmentation de la pression artérielle (72).

3.3.2 L'influence du lieu d'habitation

Les résultats du Baromètre de Santé publique France 2021 mené auprès de la population des 4 départements et région d'Outre-Mer (DROM) a mis en évidence une prévalence de l'HTA déclarée plus élevée qu'en métropole, notamment en Martinique (31.5%) et en Guadeloupe (29.39%) (4).

En métropole, il y a aussi des inégalités territoriales avec des prévalences variables entre les 16 départements étudiés. Dans le département du Nord, il y a 2 fois plus de volontaires hypertendus qu'à Paris.

A l'intérieur d'une même région, il peut y avoir des différences significatives comme en Bretagne avec Saint-Nazaire et Saint-Brieuc.

- Chez les hommes 42,5% versus 29,7%
- Chez les femmes 28,00 % versus 18,9%

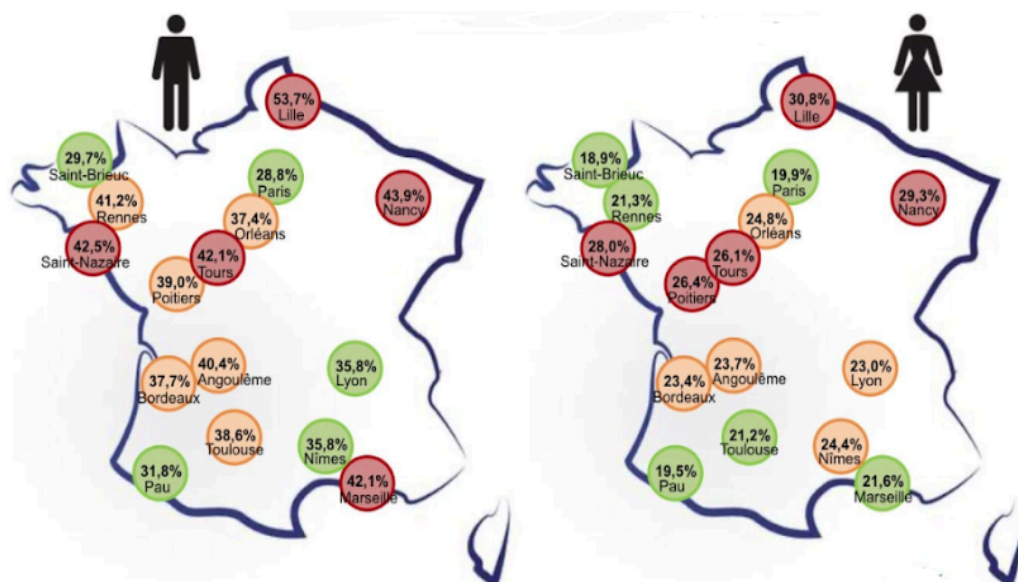


Figure 13 : Etude de cohorte conduite dans 16 départements français, explorant les disparités géographiques dans la prévalence de l'hypertension artérielle.

Plusieurs hypothèses ont été suggérées pour expliquer les disparités géographiques de la prévalence de l'hypertension, indépendamment des déterminants individuels.

Des facteurs environnementaux sont envisagés, incluant l'environnement résidentiel et professionnel avec l'impact de la pollution atmosphérique, du climat, ainsi que des expositions chimiques et physiques en milieu de travail.

Une limite concerne la mesure de la variabilité génétique, en effet, la déclaration d'antécédents familiaux d'hypertension peut être à l'origine d'une variabilité indépendamment de la localisation géographique (73).

3.3.3 Les facteurs environnementaux positifs

Il est important d'acquérir des comportements favorables à la santé tels qu'une alimentation équilibrée incluant des fruits et des légumes riches en potassium ainsi que le contrôle du poids pour limiter l'élévation de la PA et à réduire le risque d'HTA (65).

Le régime *Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)* aide à diminuer le risque d'HTA. Le régime alimentaire *DASH* est riche en légumes et en fruits, privilégiant les viandes maigres et les produits laitiers faibles en gras (74).

La pratique d'une activité physique régulière adaptée à l'état de santé, une réduction de la consommation excessive en sel (moins de 5 g/jour), une réduction de la consommation excessive d'alcool (moins de 2 verres/jour) ainsi que l'arrêt du tabac permettent d'améliorer l'hygiène de vie en luttant contre les facteurs comportementaux favorisant l'HTA.

Si ces règles hygiéno-diététiques ne permettent pas d'atteindre des valeurs tensionnelles normales après trois mois, un traitement pourra être envisagé (75).

Le maintien d'une vie sociale épanouie et l'existence d'un soutien social solide contribuent à réduire le stress et l'isolement qui sont des facteurs d'incidence de l'hypertension et de son mauvais contrôle (76).

II. La physiopathologie de l'hypertension artérielle

La régulation de la pression artérielle repose sur plusieurs mécanismes : à court terme dépendant du système baroréflexe puis une régulation à moyen terme avec le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et à long terme le phénomène de natriurèse.

1. Le contrôle de la pression artérielle à court terme

Les barorécepteurs sont situés au niveau de la paroi des artères à l'origine de la circulation générale, notamment au niveau de la crosse aortique et des sinus carotidiens. Ils sont sensibles à l'étirement de la paroi artérielle, ce qui leur permet de détecter les variations de pression artérielle.

Lorsqu'ils sont stimulés, les barorécepteurs génèrent des messages nerveux afférents (dits sensitifs) sous forme d'impulsion électrique transmis vers le tronc cérébral. Celui-ci intègre les informations reçues et module à son tour des messages nerveux efférents via les deux branches du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique) en direction des effecteurs, le cœur et les vaisseaux sanguins.

Une stimulation sympathique entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque, une augmentation de la contractilité des fibres myocardiques ainsi qu'une vasoconstriction périphérique, ce qui se traduit par une élévation de la pression artérielle.

A l'inverse, une stimulation parasympathique induit une diminution de la fréquence cardiaque, de la contractilité des fibres myocardiques ainsi qu'une vasodilatation, ce qui contribue à abaisser la pression artérielle (77).

En cas d'effort physique ou de baisse de la pression artérielle, l'activité parasympathique diminue, voire s'interrompt tandis que la voie sympathique est stimulée, entraînant une augmentation de la fréquence cardiaque et par conséquent de la pression artérielle.

Lorsque la pression artérielle s'élève, les barorécepteurs détectent cette augmentation et provoquent une réponse inverse : ils stimulent l'activité

parasympathique tout en inhibant l'activité sympathique. Il en résulte une diminution de la fréquence cardiaque et un abaissement de la pression artérielle. Ce mécanisme constitue le baroréflexe (77).

Le baroréflexe contribue à maintenir la pression artérielle dans des limites physiologiques étroites. Il repose sur une boucle de régulation qui fait successivement intervenir 4 éléments :

- Des capteurs (les barorécepteurs)
- Des transmetteurs (les nerfs afférents et efférents)
- Un centre de commande (les centre nerveux bulbaire)
- Un effecteur (le cœur) (78).

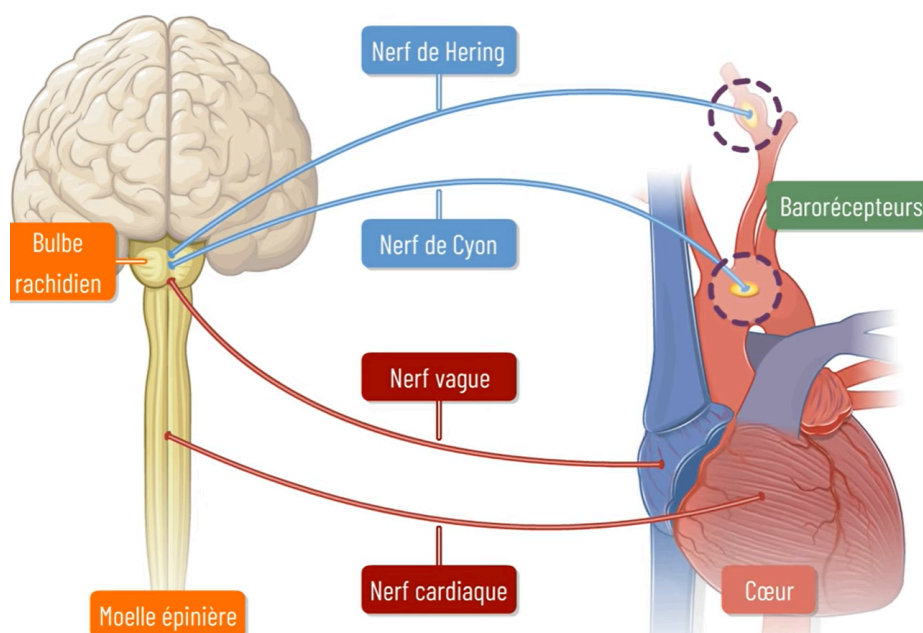


Figure 14 : Schéma du baroreflexe (79)

Légende : nerfs en bleu : nerfs sensitifs afférents ; nerfs en rouge : nerfs moteurs efférents

Chez de nombreux patients hypertendus, une hyperactivité relative du système nerveux sympathique peut devenir inadaptée, jouant un rôle primaire ou permissif dans le maintien de l'hypertension artérielle ainsi que dans le développement de lésions des organes cibles associées. L'activation chronique du système sympathique entraîne des stimulations excessives et persistantes des mécanismes de régulation, ce qui engendre une élévation prolongée de la pression artérielle (80).

2. Le contrôle de la pression artérielle à moyen terme

Le SRAA est un système hormonal localisé dans le rein. Il joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie hydrosodée et dans la régulation de la pression artérielle.

Lorsque la pression artérielle diminue, au niveau de l'artère rénale, les cellules juxtaglomérulaires sont stimulées et synthétisent la rénine (81).

Cette enzyme joue un rôle déclencheur dans la cascade du SRAA :

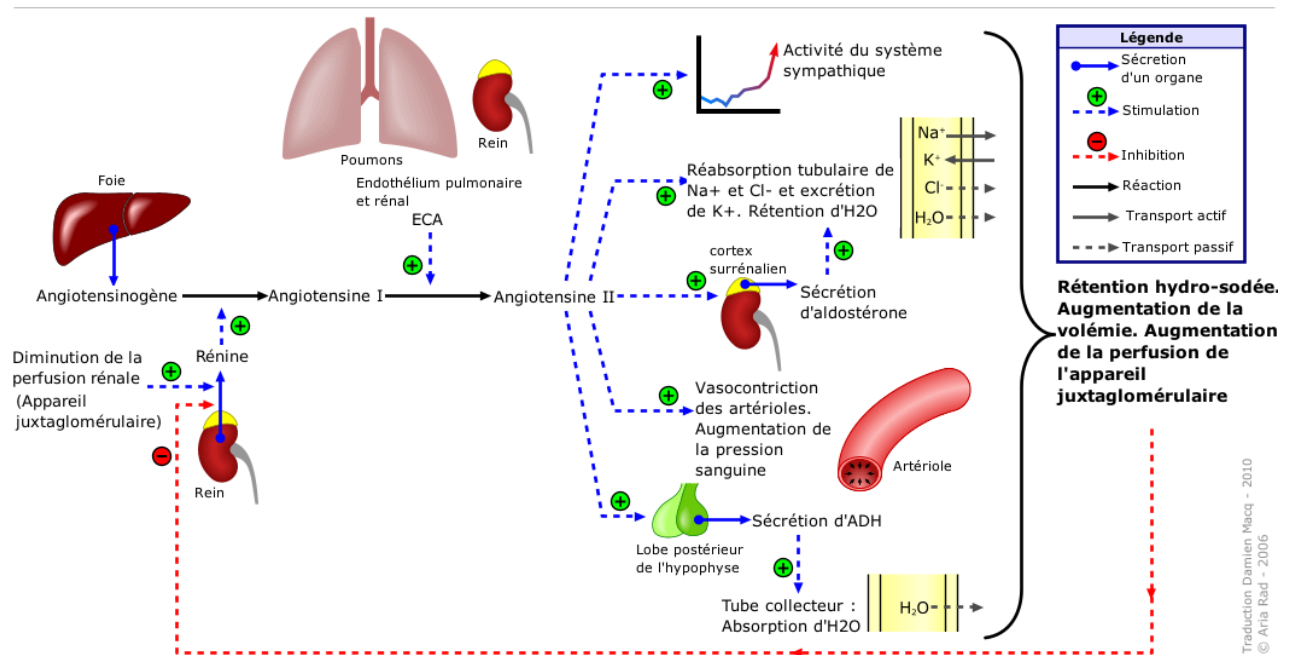


Figure 15 : Schéma du système rénine-angiotensine-aldostérone (82).

La rénine transforme l'angiotensinogène en angiotensine I. Cette dernière est convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'angiotensine II, en se fixant sur les récepteurs AT1, exerce plusieurs effets physiopathologiques contribuant à l'élévation de la PA (figure 17) :

- Une stimulation du système nerveux sympathique induisant une augmentation de la fréquence cardiaque, de la contractilité myocardique, de la résistance périphérique et par conséquent de la pression artérielle.
- Une réabsorption tubulaire de NaCl entraînant une rétention hydrosodée et donc une augmentation de la pression artérielle.
- Une stimulation de la sécrétion de la vasopressine par l'hypophyse favorisant également une rétention hydrosodée.
- Une vasoconstriction des artérioles causant une augmentation de la résistance vasculaire et donc de la pression artérielle.
- Et une stimulation de la sécrétion d'aldostérone par les glandes surrénales entraînant une majoration de la rétention hydro-sodée.

Ces mécanismes font du SRAA, un acteur central dans la régulation de la PA et expliquent pourquoi les troubles hypertensifs sont souvent associés à une hyperactivation de ce système.

Par conséquent, de nombreux médicaments antihypertenseurs ciblent cette cascade réactionnelle pour diminuer la pression artérielle. Ils sont couramment utilisés pour traiter l'HTA (83) :

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)
- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)

Certaines hypothèses impliquent le système rénine–angiotensine–aldostérone, selon lesquelles l'angiotensine II induirait une surcharge calcique de la paroi artérielle via la voie de signalisation IP3/DAG (inositol triphosphate/diacylglycérol) qui favoriserait une vasoconstriction et une élévation de pression (60).

Une hyperactivation chronique du SRAA peut entraîner une altération endothéliale en raison d'une rénine élevée et de l'activité élevée de l'angiotensine II qui en résulte. Cette dérégulation médie la fragilité vasculaire, la résistance à l'insuline, l'obésité et les inflammations systémiques (84).

3. Le contrôle de la pression artérielle à long terme

La régulation de la pression artérielle à long terme repose sur le phénomène de natriurèse de pression. C'est un processus où il y a une excrétion rénale d'ions sodium en réponse à une augmentation de la PA.

Ce mécanisme permet de réduire le volume extracellulaire et par conséquent baisser la PA. Il est régulé par de nombreux systèmes, dont le système arginine-vasopressine appelée aussi vasopressine.

La vasopressine agit sur la réabsorption d'eau, contribuant à la régulation du volume plasmatique. Elle influence indirectement l'excrétion de sodium en modulant le volume extracellulaire (85).

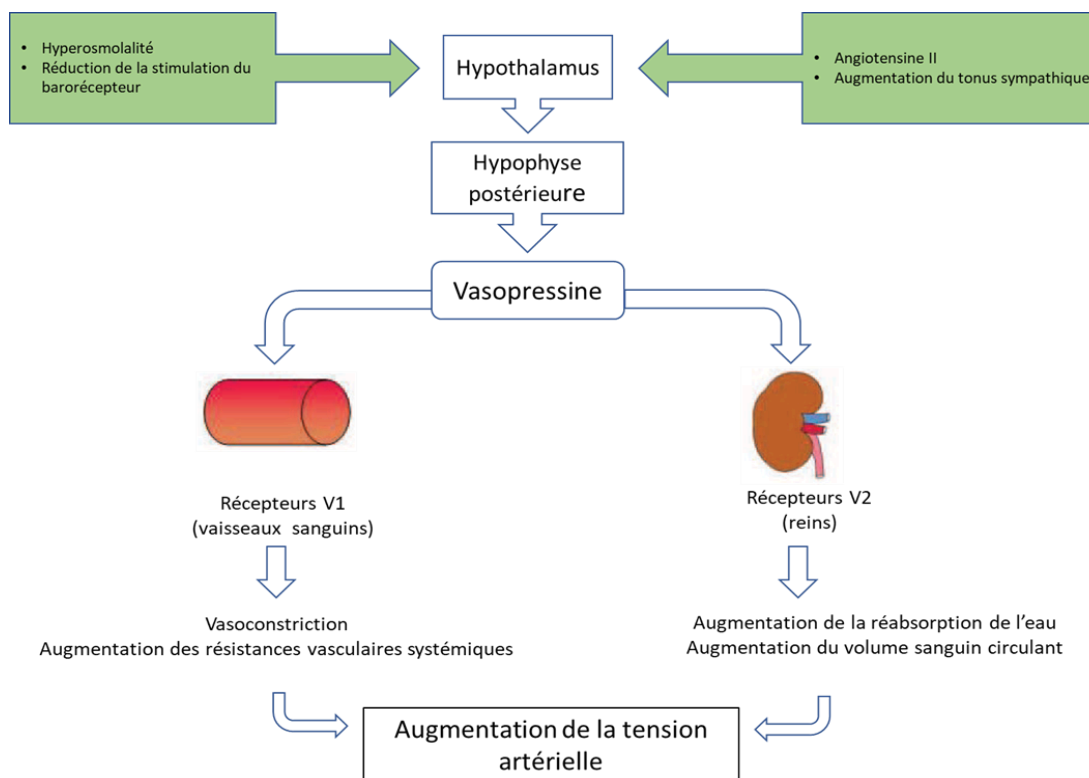


Figure 16 : Mécanisme d'action de la vasopressine ou du système arginine-vasopressine (85)

Un défaut d'excrétion du sodium à long terme a été identifié comme un mécanisme principal de l'HTA essentielle : cela concerne environ 40 % des hypertendus présentant une sensibilité au sodium, c'est-à-dire que leur PA augmente de manière significative en réponse à une consommation excessive de sel (60).

Par ailleurs, l'endothélium vasculaire, constitué d'une couche de cellules tapissant l'intérieur des vaisseaux sanguins joue un rôle dans la régulation du tonus vasculaire. Il régule la vasomotricité via la libération de substance vasoactive comme le monoxyde d'azote (NO), la bradykinine et l'endothéline.

Ils interviennent dans la régulation de la pression artérielle en agissant sur l'endothélium vasculaire (86,87).

Dans le contexte hypertensif, une dysfonction endothéliale peut apparaître, caractérisée par une diminution de la biodisponibilité du NO et un déséquilibre entre facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs. Ce dérèglement contribue par conséquent à une vasoconstriction qui s'intensifie, favorisant ainsi une élévation de la PA.

Ce dysfonctionnement peut être induit par des sources de stress oxydatif, phénomènes impliqués dans la pathogenèse du dysfonctionnement endothélial lié à l'HTA (87).

III. Signes cliniques

1. Définition

L'hypertension artérielle est essentiellement une maladie silencieuse. Les atteintes aux niveaux de différents organes comme le cerveau, les yeux, le cœur, les reins peuvent être à l'origine des manifestations cliniques de la maladie.

L'hypertension artérielle est fréquemment diagnostiquée de manière fortuite lors d'une consultation chez un médecin généraliste, ou en présence de symptômes évocateurs tels que (60) :

- Des céphalées occipitales légèrement battantes, plutôt matinales résistantes aux antalgiques et qui disparaissent progressivement dans la matinée
- Une fatigabilité inhabituelle, une nervosité ou des troubles du sommeil
- Des phosphènes
- Des épistaxis

Cependant, la présence de ces signes ne suffit pas à poser le diagnostic d'HTA. Il y a une confirmation par des mesures tensionnelles répétées et une investigation étiologique visant à exclure une hypertension secondaire.

Une anamnèse ciblée sur l'HTA doit rechercher les conditions prédisposantes, l'ensemble des facteurs de risques cardiovasculaires associés ainsi que l'état des organes cibles potentiellement atteints.

2. Les complications de l'hypertension artérielle

L'HTA peut entraîner diverses complications, touchant plusieurs organes (60) :

- Des complications neurosensorielles : AVC hémorragique ou ischémique, démence vasculaire, rétinopathie.
- Des complications cardiovasculaires : insuffisance cardiaque, insuffisance ventriculaire gauche, cardiopathie ischémique de type angor, fibrillation auriculaire.
- Des complications rénales : insuffisance rénale chronique.

IV. Diagnostic

1. La mesure de la pression artérielle

La mesure de la PA répond à des critères stricts pour garantir sa fiabilité.

Pour la mesure de la PA, le patient doit être en position assise ou allongée, au repos pendant au moins 3 minutes, dans le calme et sans parler. Le brassard utilisé doit être adapté à la circonférence du bras du patient.

Il est recommandé de réaliser au moins 3 mesures espacées de 1 à 2 minutes, et de retenir la moyenne des 2 dernières mesures. Si les 2 premières mesures diffèrent de

plus de 10 mmHg, des mesures supplémentaires doivent être réalisées en retenant toujours la moyenne des 2 dernières mesures.

Lors de la première consultation, il est conseillé de mesurer la PA aux deux bras pour rechercher une asymétrie tensionnelle (ex : sténose de l'artère subclavière). En cas de différence significative, la valeur la plus élevée sera utilisée comme pression de référence.

Le diagnostic d'HTA nécessite 3 consultations sur une période de 3 à 6 mois avec minimum 2 mesures permettant de mettre en évidence une élévation de la tension.

Il peut être confirmé par automesure tensionnelle (AMT) ou par mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) lorsque les moyennes des valeurs de PA mesurées comprennent une PAS \geq 135 mmHg et/ou une PAD \geq 85 mmHg (62).

Tableau 2 : Pression artérielle considérée comme normale lors de différentes mesures (61).

Au cabinet	<140/90 mmHg
Auto-mesure	<135/85 mmHg
MAPA* jour + nuit	<130/80 mmHg
MAPA jour	<135/85 mmHg
MAPA nuit	10 à 20% de moins que valeurs diurnes

Il y a une différence entre l'AMT et les mesures réalisées en cabinet médical.

En effet, la mesure au cabinet médical peut provoquer du stress ou de l'anxiété ce qui augmente la tension artérielle d'où des seuils plus élevés pour diagnostiquer une HTA (PAS \geq 140 mmHg et/ou PAD \geq 90 mmHg). En moyenne, la PA mesurée en cabinet est 5 à 10 mmHg plus élevée qu'en automesure.

Cela permet de différencier l'HTA masquée (PA normale chez le médecin, élevée à domicile) et l'HTA "blouse blanche" (PA élevée chez le médecin, normale à domicile) décrites ci-dessous (88).

Dans la recommandation de la société européenne de cardiologie (ESC) en 2024, on parle « d'un effet blouse blanche » si une différence de 10 unités (en mmHg) de la pression systolique est observée entre 2 mesures de la tension mesurée de façon consécutive sur le même bras.

Des études ont démontré que s'il était fréquent d'observer une différence de plus de 10 entre la première et la deuxième mesure, il était plus rare de noter une baisse de 10 ou plus entre la deuxième et la troisième mesure de la tension.

Il y a aussi le risque de l'HTA ambulatoire isolée ou de l'HTA masquée : ce sont des sujets dont la PA est normale en consultation médicale mais élevée en MAPA ou en automesure (60).

A domicile, il y a une possibilité de pratiquer une auto-mesure sur 3 jours en prenant 3 mesures le matin et 3 mesures le soir sur 3 jours (Annexe 4) .

Les experts de l'ESC ont proposé un nouveau protocole qui concerne le nombre de mesures à réaliser lors d'une automesure de la tension au domicile. Il indique que pour l'automesure à domicile la règle est de faire 2 mesures le matin et 2 mesures le soir, pendant 3 jours minimum et jusqu'à 7 jours au maximum.

La moyenne sur un minimum de 12 mesures de la pression systolique et diastolique permet de déterminer la valeur de la pression artérielle en automesure d'un individu (89).

Quand l'HTA est confirmée, la prise en charge continue par (60) :

- La détermination du niveau de la pression artérielle et en particulier si l'HTA est de grade 3
- L'évaluation du risque cardiovasculaire global ainsi que les facteurs de risques associés
- La recherche d'une atteinte vasculaire, cardiaque, cérébrale ou rénale associée
- La recherche de facteurs aggravants
- La recherche d'une HTA secondaire

2. Les examens complémentaires

Le but de ces examens est de rechercher d'autres facteurs de risque, de détecter une atteinte infraclinique des organes cibles ou d'identifier une HTA secondaire.

Ces examens biologiques et fonctionnels sont indispensables à l'évaluation globale du patient hypertendu.

- La glycémie à jeun et le dosage d'hémoglobine glyquée.
- Le profil lipidique incluant les fractions lipidiques plasmatiques (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides)
- La natrémie et la kaliémie.
- Le dosage de l'hématocrite et de l'uricémie.
- La créatinémie à travers le calcul de la clairance de la créatinine ou du débit de filtration glomérulaire.
- La bandelette réactive urinaire pour la recherche de la protéinurie et d'hématurie avec recherche de la microalbuminurie.
- Un électrocardiogramme.

3. Les échelles de diagnostic de l'hypertension artérielle

L'évaluation de l'HTA repose sur la mesure de la PA mais aussi sur l'estimation du risque cardiovasculaire global. Plusieurs échelles et scores sont utilisés pour guider la prise en charge.

La classification de la pression artérielle présentée précédemment permet de déterminer la pression artérielle systolique et diastolique et déterminer le grade de l'hypertension artérielle.

3.1 L'échelle "SCORE 2 faible risque"

L'échelle "SCORE 2 faible risque" est un outil utilisé pour la prévention cardiovasculaire.

Elle permet d'établir le risque à 10 ans, de la survenue d'une maladie cardiovasculaire fatales et non fatales.

Les différents critères pris en compte incluent l'âge, le sexe, la pression artérielle systolique, le taux cholestérol total ou LDL et le statut tabagique du patient.

La version "SCORE 2-OP" est disponible et adaptée pour les personnes ayant plus de 70 ans afin de tenir compte des particularités physiopathologiques et pronostiques de cette population.

Ces échelles sont recommandées par l'ESC pour une estimation globale du risque cardiovasculaire.

En effet, le modèle SCORE 2 est basé sur de larges cohortes européennes contemporaines (>700 000 individus de 13 pays), incluant des variations géographiques et socio-économiques en Europe (90).

3.2 L'échelle de Framingham

L'échelle de Framingham évalue le risque d'événement cardiovasculaire à 10 ans. Elle inclut l'âge, le sexe, la pression artérielle, le HDL cholestérol, le cholestérol total, la consommation tabagique et le diabète.

Cette échelle a été élaborée à partir des données issues de la population de la ville de Framingham dans la Massachusetts à partir des années 1950. C'est une population caucasienne américaine peu représentative de la diversité génétique, culturelle et environnementale des pays européens (91).

3.3 La stratification du risque selon l'ESC/ESH

La stratification du risque selon l'ESC/ESH combine le niveau de pression artérielle avec la présence ou non de facteurs de risque, les lésions des organes cibles ainsi que les maladies cardiovasculaires ou rénale associées. Cette approche permet de prioriser les patients à haut risque cardiovasculaire et oriente la décision quant au seuil de traitement (92).

4. Le diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de l'HTA inclut la recherche d'une hypertension secondaire, particulièrement chez les patients présentant une HTA sévère, résistante, ou en présence de signes cliniques ou biologiques évocateurs.

Les causes possibles d'hypertension secondaire sont multiples.

L' HTA secondaire peut être liée à (60) :

- Une cause rénale : une maladie parenchymateuse rénale ou une sténose de l'artère rénale.
- Une cause endocrinienne : un hyperaldostéronisme primaire, un phéochromocytome, un syndrome de Cushing.
- Une cause cardiovasculaire : une insuffisance aortique sévère.
- Une cause iatrogène : un traitement par corticoïde, un contraceptif oral, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Partie III : L'impact du trouble anxieux généralisé sur l'hypertension artérielle

I. Généralités

L'anxiété a un impact sur l'hypertension avec des effets à court et à long terme. A court terme, ce lien peut être observé à travers « l'effet blouse blanche », qui se manifeste par une élévation transitoire de la PA induite par l'anxiété liée à la prise de mesure en cabinet médical (93).

Une étude a étudié un groupe d'étudiants à l'université souffrant d'une forte anxiété liée aux examens. Les résultats ont montré que ces étudiants présentaient une pression artérielle plus élevée pendant les examens en comparaison aux étudiants moins anxieux dont la pression artérielle restait plus stable (94).

Et enfin, une autre étude a démontré que lors d'une prise de parole en public effectuée dans un contexte anxiogène, la pression artérielle diastolique augmentait significativement par rapport à une prise de parole en public dans un contexte neutre (95).

A long terme, l'exposition répétée ou chronique à un état anxieux peut augmenter le risque de maladie cardiovasculaire. En effet, les personnes ayant subi leur premier infarctus du myocarde ont signalé au cours des 12 mois précédant l'admission, une prévalence plus élevée de stress dû à des événements majeurs de la vie (6).

Une étude mesurant l'anxiété caractéristique et la pression artérielle ambulatoire a révélé que les adultes souffrant d'une anxiété chronique présentaient des niveaux de pression artérielle plus élevés, suggérant ainsi un lien entre anxiété durable et élévation de la pression artérielle (96).

II. Le mécanisme physiopathologique de l'interaction anxiété-hypertension

1. L'activation du système nerveux autonome

L'anxiété constitue une réaction au stress entraînant des symptômes physiologiques stimulant le système nerveux sympathique, déclenchant une réponse dite de "combat ou de fuite".

Comme évoqué précédemment, en situation d'anxiété il y a une augmentation de la sécrétion de noradrénaline. Cette sécrétion de noradrénaline cause une augmentation de la fréquence cardiaque, de la force de contractilité cardiaque et une vasoconstriction, entraînant une augmentation de la PA permettant à l'organisme de s'adapter rapidement à la situation perçue comme menaçante (97).

Une étude a analysé les réponses du système nerveux autonome chez des individus présentant une forte anxiété liée aux examens en comparaison à des individus faiblement anxieux.

Les résultats ont souligné, dans les deux groupes, une augmentation des composantes basses fréquences (LF) de la variabilité de la fréquence cardiaque (HRV).

En revanche, uniquement chez les individus à haut niveau d'anxiété, on observait une diminution marquée des composantes hautes fréquences (HF) ainsi qu'une baisse du *Root Mean Square of Successive Differences* (RMSSD).

Les composantes LF sont associées, mais non exclusivement à l'activité du système nerveux sympathique car elles peuvent être influencées par le système parasympathique. Les composantes HF, quant à elles, reflètent l'activité parasympathique. Le RMSSD, paramètre temporel de la HRV, constitue également un indicateur de l'activité du système nerveux parasympathique.

Ainsi, ces altérations mettent en évidence une dominance sympathique accompagnée d'une suppression de l'activité parasympathique. Ce déséquilibre du système nerveux autonome représente un mécanisme pouvant favoriser une élévation de la pression artérielle (98).

2. L'altération du baroréflexe dans les états anxieux

Lors d'une étude, on a comparé plusieurs paramètres cardiovasculaires entre des témoins sains et des individus exposés à un stress psychosocial chronique comme la PA, la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC), la variabilité de la pression artérielle systolique ainsi que la sensibilité baroréflexe.

Chez les sujets stressés, une élévation significative de la PAS et de la PAD a été observée par rapport aux témoins, accompagnée d'une réduction de la sensibilité au baroréflexe suggérant une altération de la capacité du système cardiovasculaire à s'adapter aux variations de pression (99).

Lors d'une étude, 86 patients hypertendus récemment diagnostiqués ont été comparés à 98 volontaires sains. L'évaluation des paramètres psychologiques a été réalisée à l'aide de l'inventaire d'anxiété État-Trait de Spielberger ainsi que la variabilité de fréquence cardiaque et la sensibilité baroréflexe (SBR).

Les résultats ont mis en évidence que, chez le groupe de patients atteint d'hypertension, des scores d'anxiété ont été significativement plus élevés, une fréquence cardiaque plus élevée et la sensibilité baroréflexe plus faible par rapport au groupe témoin (100).

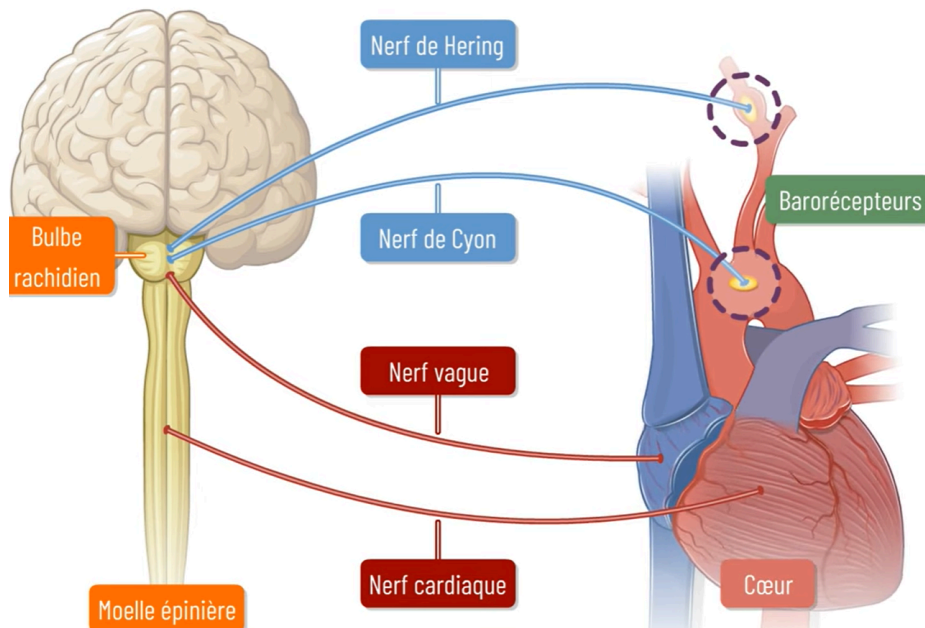


Figure 14 : Schéma du baroréflexe (79)

Le SBR reflète la capacité du système nerveux autonome, via la modulation vagale, à ajuster la fréquence cardiaque en réponse aux variations de PA détectées par les barorécepteurs.

En effet, les barorécepteurs sont des capteurs de pression situés au niveau des sinus carotidiens et de la crosse aortique, où ils détectent les élévations de la PA. Lorsqu'une élévation de la PA est détectée, les barorécepteurs transmettent un signal au centre de régulation cardiovasculaire, en passant par le nerf vague, pour que le système nerveux ajuste la fréquence cardiaque. Le nerf vague est un nerf du système parasympathique. Plus il est activé, plus il ralentit la fréquence cardiaque et plus la pression diminue.

L'anxiété est liée à une diminution de la sensibilité baroréflexe, ce qui pourrait expliquer une réduction de l'influence vagale et donc une diminution du débit parasympathique vers le cœur (101).

3. Le rôle du système endocrinien : l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Une autre voie par laquelle l'anxiété pourrait conduire à l'hypertension est l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) (figure 6).

Le TAG induit une activation chronique de l'axe HHS, un mécanisme endocrinien central dans la réponse au stress, entraînant une sécrétion prolongée de cortisol. L'hypothalamus libère de la CRH qui stimule l'hypophyse antérieure à produire de l'ACTH (102). Cette hormone agit sur les glandes surrénales, induisant la sécrétion de cortisol.

Normalement, un mécanisme de rétrocontrôle négatif permet au cortisol d'inhiber la libération de CRH et d'ACTH pour un maintien de l'homéostasie.

Chez des individus souffrant de TAG, on suppose que la rétro-inhibition par le cortisol est perturbée et souvent inefficace, conduisant à une boucle de rétroaction défailante et à une exposition augmentée au cortisol (103).

Des hypothèses ont lié l'excès du cortisol à l'élévation de la pression artérielle. En effet, le cortisol augmente la sensibilité des récepteurs α -adrénergiques à la noradrénaline et l'adrénaline, amplifiant ainsi la vasoconstriction (104 -105).

Dans une étude portant sur 593 sujets anglais a révélé qu'un taux de cortisol élevé, mesuré après un test de tolérance au glucose par voie orale, était associé à une PA systolique plus élevée (106).

De plus, il stimule la néoglucogenèse hépatique, favorisant une hyperglycémie chronique qui est un facteur de risque cardiovasculaire (104).

4. L'altération des fonctions vasculaires et rénales

L'anxiété chronique peut induire des atteintes vasculaires et rénales contribuant au développement de l'HTA.

Une étude a permis de mesurer l'altération de la fonction endothéliale lors d'une exposition à un état de stress, chez des sujets sains sans facteurs de risques cardiovasculaires ainsi que chez des sujets atteints de diabète de type 2 sans maladies cardiovasculaires.

Lors d'un stress, une augmentation concomitante du taux de cortisol salivaire, de la PA et de la fréquence cardiaque ont été observés ainsi qu'une réduction de la dilatation dépendante de l'endothélium (FMD) chez les sujets sains. Chez les patients diabétiques, la FMD étant déjà altérée, il n'y a pas de baisse significative.

Ces résultats suggèrent qu'un stress aigu peut induire une dysfonction endothéliale transitoire chez des sujets sains reproduisant une atteinte vasculaire alors que chez les patients diabétiques, présentant déjà un dysfonctionnement endothélial basal, leur réponse au stress est atténuée.

A long terme, cette dysfonction endothéliale peut générer une inflammation endothéliale diminuant ainsi la production de NO, facteur important de la vasodilatation, augmentant ainsi la résistance vasculaire périphérique (107).

Par ailleurs, des études ont montré que les patients anxieux présentent des marqueurs de dysfonctionnement endothéliale, tels qu'une diminution de la FMD et une augmentation des molécules d'adhésion vasculaire, comme l'endothéline A qui a un effet vasoconstricteur (108).

Ces altérations contribuent à une vasoconstriction chronique et favorisent l'augmentation de la rigidité artérielle, deux mécanismes impliqués dans l'élévation de la PA (109).

Le SRAA est un système hormonal qui régule la pression artérielle. Les reins sécrètent la rénine qui stimule l'angiotensine II (AgII) en se fixant sur les récepteurs de l'angiotensine II de type 1 (AT1) ce qui permet une stimulation du système sympathique, induisant une augmentation de la PA (82).

L'AgII est une hormone possédant des propriétés vasoconstrictrices puissantes, mais aussi des effets pro-inflammatoires et pro-fibrosants.

Les récepteurs AT1 sont exprimés au niveau vasculaire, rénal, cardiaque, cérébral et surrénalien.

Dans le contexte d'anxiété, l'activation du système sympathique entraîne une libération de catécholamines, notamment l'adrénaline et la noradrénaline qui stimulent les récepteurs β adrénergique au niveau juxtaglomérulaire, favorisant la sécrétion de rénine.

Cette sécrétion de rénine active le SRAA, conduisant à une production accrue d'AgII. Les concentrations élevées d'AgII circulant contribuent à une vasoconstriction systémique, ainsi qu'à une stimulation de la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse antérieure, majorant la production de cortisol par les glandes surrénales et la production d'aldostérone par la zone glomérulée du cortex surrénalien (110).

Cette activation prolongée du système sympathique avec l'AgII hyperstimulée et l'expression des récepteurs AT1 augmentées, favorise une vasoconstriction des artérioles rénales efférentes, augmentant la pression intraglomérulaire et contribuant au développement de lésions rénales progressives (111).

Ces résultats suggèrent que l'anxiété peut activer le SRAA, entraînant une augmentation des hormones impliquées dans la régulation de la PA et l'équilibre hydrique, ce qui peut contribuer au développement ou à l'aggravation de l'hypertension chez les individus anxieux.

Différents mécanismes physiopathologiques ont été identifiés pour expliquer le rôle de l'anxiété dans l'hypertension artérielle : l'hyperactivité du système nerveux sympathique, la réduction du tonus parasympathique, l'altération du baroréflexe, la stimulation chronique de l'axe HHS, ainsi que l'activation du SRAA, entretiennent une élévation persistante de la pression artérielle.

À ces mécanismes s'ajoutent des altérations vasculaires et rénales induites par le stress oxydatif et l'inflammation endothéliale.

Ces éléments soulignent l'importance d'une prise en charge globale de l'anxiété dans le cadre de la prévention et du traitement de l'hypertension artérielle.

III. Les conséquences cliniques de l'anxiété sur l'évolution de l'hypertension

1. L'hypertension labile contre l'hypertension chronique

1.1 L'effet du trouble anxieux généralisé

Le TAG est associé à une hypertension labile. Elle se définit par une élévation rapide et transitoire de la PA au-dessus de 140/90 mm Hg, le plus souvent déclenchée par un stress émotionnel, puis suivie d'un retour à des valeurs normales. Cette variabilité tensionnelle est influencée par des facteurs émotionnels, comportementaux et/ou environnementaux.

Bien que temporaire, l'hypertension labile peut accroître le risque cardiovasculaire et constitue parfois un précurseur de l'hypertension artérielle permanente. Elle s'accompagne fréquemment d'une hyperactivation du système nerveux autonome sympathique lors d'émotions négatives ou de stress aigu (112).

A long terme, cette activation chronique du système sympathique peut favoriser une chronicité de l'hypertension artérielle, notamment par augmentation de la rigidité artérielle et la progression de lésions d'organes cible en particulier au niveau cardiaque et rénal.

Sur le plan cardiaque, l'hyperactivité sympathique perturbe l'équilibre de l'innervation autonome du cœur, favorisant l'apparition de troubles du rythme, notamment des arythmies et le développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). L'HVG est amplifiée par la stimulation chronique des récepteurs β -adrénergiques, qui augmente la fréquence et la contractilité cardiaque, tout en maintenant une postcharge élevée, facteur déterminant de l'HVG.

Sur le plan rénal, l'hyperactivation sympathique induit une vasoconstriction chronique des artères rénales et active le SRAA. Cette activation entraîne une rétention hydrosodée, qui favorise l'hypertension artérielle et la fragilité de la fonction rénale (113).

1.2 La difficulté de diagnostic

L'anxiété peut interférer avec le diagnostic de l'hypertension artérielle, par exemple dans la distinction entre une hypertension vraie et une hypertension « blouse blanche » ou « masquée ».

L'effet anxiogène lié à l'environnement médical ou à la prise de tension en cabinet peut entraîner une élévation transitoire de la PA, faussant l'interprétation des résultats (88).

Dans ce contexte, la MAPA ou l'automesure tensionnelle à domicile sont souvent recommandées pour distinguer les cas.

2. Un risque cardiovasculaire augmenté

Des études épidémiologiques ont examiné l'association entre l'anxiété et l'hypertension. Elles ont mis en évidence une corrélation significative : les individus présentant des niveaux élevés d'anxiété présentent un risque de développer une

hypertension. Ces résultats soutiennent l'importance d'un dépistage systématique et d'une prise en charge ciblée de l'anxiété chez les patients hypertendus (114).

Par ailleurs, deux études ont montré qu'une anxiété élevée est associée à un risque plus important de développer des maladies cardiovasculaires, et notamment à un risque accru d'accident vasculaire cérébral (AVC) indépendamment d'autres facteurs de risques (115).

3. La qualité de vie altérée : impact psychologique et physique cumulés

Les patients hypertendus présentant des troubles anxieux ont une qualité de vie significativement diminuée, tant sur le plan psychologique que physique.

L'anxiété tend à amplifier la perception des symptômes somatiques, causant une hypervigilance somatique, comme les palpitations ou les céphalées, ce qui majore le stress perçu et peut renforcer un cercle vicieux anxiété-hypertension (116).

De plus, les difficultés économiques et un accès réduit aux soins de santé impactent la santé mentale et le développement de troubles anxieux qui peuvent exacerber le risque et la progression des maladies cardiovasculaires (6).

IV. Le dépistage et évaluation de l'anxiété chez l'hypertendu

Le TAG est sous-diagnostiquée chez les patients hypertendus, alors qu'il peut avoir un impact significatif sur le contrôle tensionnel et l'adhésion thérapeutique.

En effet, une étude longitudinale a révélé que les patients présentant au moins une anxiété légère étaient significativement plus susceptibles de ne plus adhérer au traitement antihypertenseur lors du suivi à 3 mois (117).

1. La mauvaise observance thérapeutique

La mauvaise observance thérapeutique est un problème fréquent chez les patients hypertendus. Elle est définie comme une concordance inférieure à 80 % entre la prescription et la prise de médicaments, et survient plus fréquemment dans plusieurs situations : la première année du traitement, les sujets polymédiqués et l'HTA résistante (118).

En effet, une mauvaise observance peut entraîner jusqu'à 50 % des échecs thérapeutiques. Elle peut être influencée par des déterminants socio-économiques tels que le coût des médicaments, la perception du patient sur ses maladies et la nécessité de ses traitements ... (119).

Chez les patients anxieux, certains comportements de santé peuvent également compromettre le contrôle tensionnel, comme les troubles du sommeil.

Le TAG peut influencer négativement l'adhésion et l'observance aux traitements causant une faible observance thérapeutique, en raison de croyances et de craintes concernant les pathologies et les effets secondaires des traitements (6,120)

Une étude a montré que les patients présentant une sensibilité élevée à l'anxiété avaient près de deux fois plus de risque de non-observance à leur traitement antihypertenseur en comparaison aux patients faiblement anxieux (121).

Enfin, l'anxiété affecte les fonctions exécutives, altérant les capacités de planification et d'organisation, ce qui favorise l'oubli de la prise de médicaments ou l'arrêt prématuré du traitement (122). Il est essentiel d'expliquer au patient l'intérêt d'une prise régulière du traitement pour atteindre une protection optimale et favoriser la délivrance sans interruption des médicaments.

Le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans cette démarche, il peut évaluer l'observance en consultant l'historique de dispensation via le dossier pharmaceutique. En cas d'irrégularités constatées, plusieurs outils peuvent être proposés : mise en place d'un pilulier personnalisé avec des horaires précises, installation d'alertes via une application mobile, plan de prise structuré ou encore une alarme visuelle/sonore.

Un entretien pharmaceutique ciblé peut également être l'occasion de discuter des éventuels freins à l'observance, tels que le coût du traitement, un oubli fréquent ou un manque de compréhension du rôle du médicament. Il est pertinent de sensibiliser le patient au bon usage de l'automesure de la tension (118). Des informations complémentaires sur l'entretien pharmaceutique seront apportées dans une section ultérieure.

2. Les échelles d'évaluations

Des échelles d'évaluations existent pour permettre un dépistage des troubles anxieux, certaines ont été présentées comme le STAI et le GAD-7.

En cardiologie, le GAD-7 est privilégié car c'est une échelle spécifique pour le diagnostic du TAG. Il comprend seulement 7 items, ce qui permet d'être utilisé rapidement et évite les items somatiques comme les palpitations ou la fatigue qui pourraient être associées à une pathologie cardiovasculaire réduisant ainsi le risque de faux positifs.

Cette échelle est reconnue comme un outil fiable pour le dépistage du TAG et a été utilisée chez des patients coronariens par exemple (123).

A l'officine, pour un patient atteint d'HTA et de TAG, les difficultés d'observance peuvent être évoquées en utilisant l'échelle d'EVALuation de l'OBServance (EVAL-obs). L'échelle est visuelle et a été développée en France. Il y a une notation de 0 à 10 qui permet d'estimer la régularité des prises médicamenteuses au cours des 15 derniers jours. Une note faible indique une observance insuffisante, ce qui peut orienter le professionnel de santé vers un accompagnement plus personnalisé (118).



Figure 17: L'échelle d'EVAL-obs (124).

3. Une approche pluridisciplinaire

Une prise en charge efficace du TAG chez les patients hypertendus repose sur une approche multidisciplinaire impliquant plusieurs professionnels de santé :

- Le médecin généraliste : il a un rôle central dans l'identification des signes et l'initiation du dépistage du TAG et de l'hypertension artérielle, afin de diriger le patient vers un spécialiste.
- Le cardiologue lors de la prise en charge d'un patient hypertendu : il évalue et renforce la prise en compte de l'impact de l'anxiété sur l'évolution de sa pathologie
- Le psychiatre : il confirme le diagnostic de TAG, propose une prise en charge adaptée pour limiter l'aggravation de la pathologie.
- Le pharmacien d'officine : il détecte les interactions médicamenteuses et la mauvaise observance. Il peut orienter vers un médecin spécialisé les patients présentant une tension élevée ou des symptômes anxieux susceptibles d'évoluer vers un TAG.

En résumé, il est crucial que chaque professionnel de santé sache repérer les signes d'anxiété susceptibles d'impacter le contrôle tensionnel. De plus, il est important d'identifier la prise médicamenteuse non déclarée et d'assurer un suivi par différents professionnels de santé en passant par le cardiologue et le psychiatre ou psychologue.

Pour les professionnels de santé, il est recommandé d'adopter un discours thérapeutique adapté au profil psychologique de chaque patient et de prendre en compte les freins liés aux maladies afin de mieux accompagner l'adhésion thérapeutique.

Partie IV : Le rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien occupe un rôle central dans la gestion des patients présentant à la fois une anxiété et une hypertension. L'intervention du pharmacien permet une délivrance adaptée des traitements pharmacologiques en tenant compte des interactions médicamenteuses possibles ainsi que la prise en charge non pharmacologique avec les règles hygiéno-diététiques (RHD) et les thérapies comportementales cognitives (TCC).

I. Les approches médicamenteuses : favoriser le bon usage des traitements

1. La prise en charge de l'hypertension artérielle

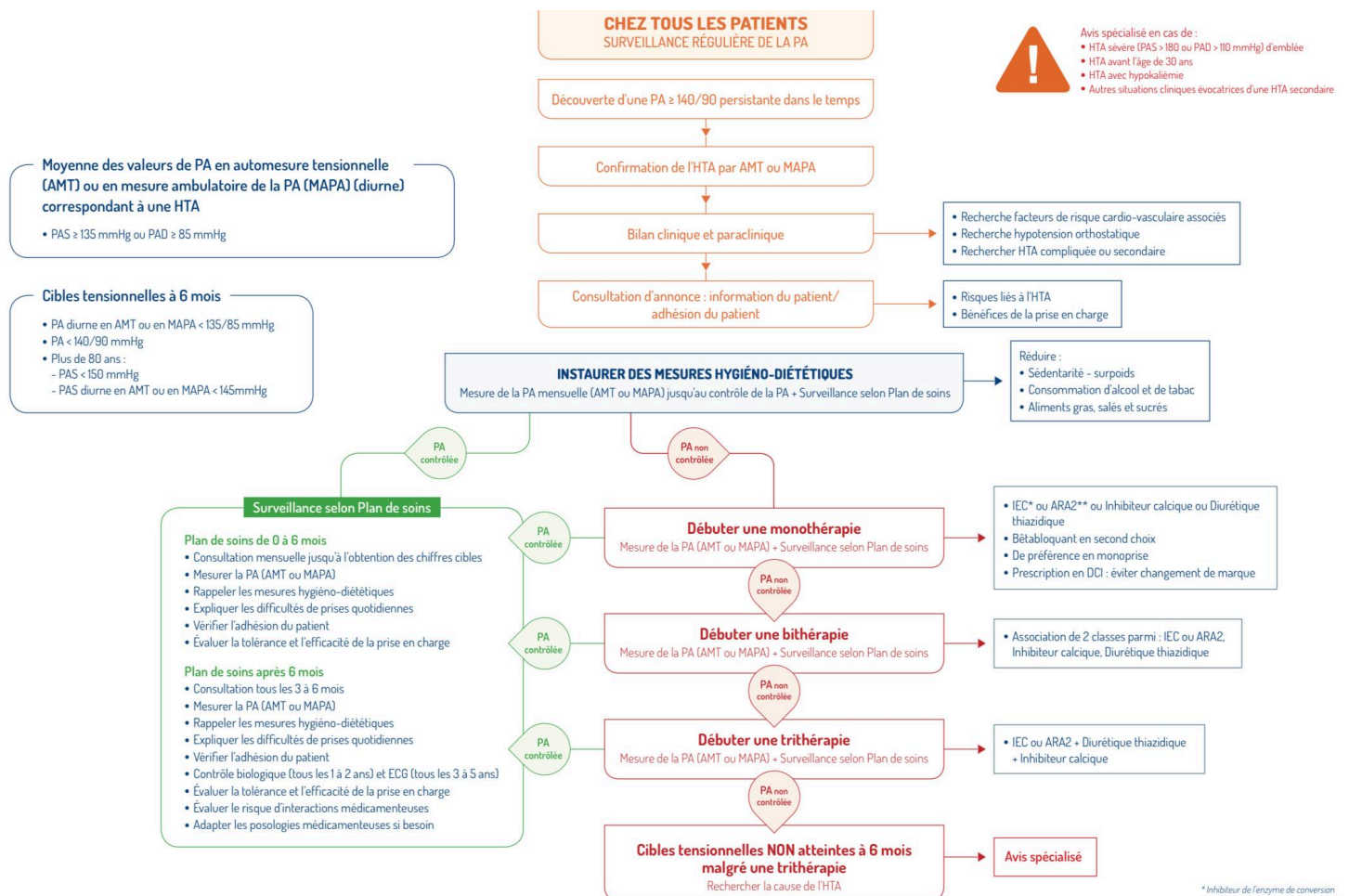


Figure 18 : La prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte, hors grossesse (125).

Lors de la découverte d'une hypertension artérielle et de l'instauration d'un traitement, les recommandations préconisent, en première intention une monothérapie, généralement suffisante pour contrôler la PA.

Si l'objectif tensionnel n'est pas atteint après un mois : l'instauration d'une bithérapie ou, si nécessaire, d'une trithérapie, peut améliorer l'efficacité du traitement tout en limitant la survenue d'effets indésirables (126).

1.1 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II

Les IEC agissent en bloquant la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, tout en augmentant les concentrations de bradykinine, ce qui induit une vasodilatation et permet une diminution de la PA.

Les ARA2 sont des inhibiteurs compétitifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine, entraînant une dilatation des vaisseaux sanguins et une réduction de la PA. Leurs fortes affinités pour les récepteurs AT1 confèrent une efficacité prolongée, offrant une certaine tolérance en cas d'oubli de prise.

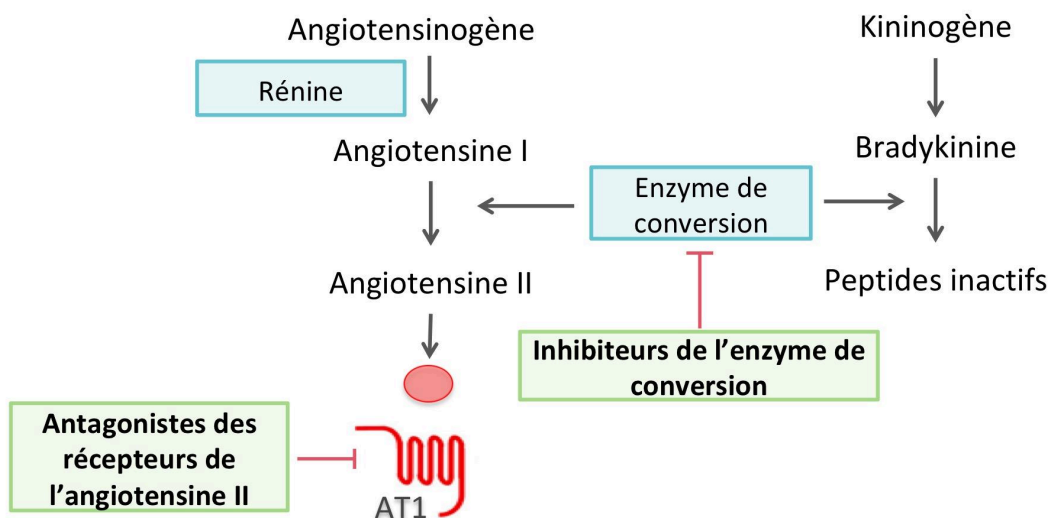


Figure 19 : Schéma présentant le mécanisme d'action des traitements inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensines II (126).

Les IEC et les ARA2 présentent plusieurs interactions médicamenteuses :

- Avec les sels de potassium et les diurétiques épargneurs potassiques, pouvant engendrer une hyperkaliémie.
- Avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens, pouvant altérer la fonction rénale et être responsables d'une hyperkaliémie
- Avec les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques, pouvant engendrer une hypotension artérielle et une insuffisance rénale aiguë
- Avec le lithium, une augmentation de la lithémie peut apparaître par diminution de l'excrétion rénale

En cas d'activation du SRAA, le risque d'hypotension artérielle sévère est majoré, ce qui impose la correction des facteurs associés. Il est recommandé d'instaurer le traitement à doses modérées, d'augmenter progressivement et d'assurer une surveillance clinique (PA) et biologique (kaliémie et la créatininémie).

Les effets indésirables principaux incluent l'hypotension orthostatique, l'hyperkaliémie, l'apparition d'une toux sèche principalement avec les IEC ainsi que des troubles digestifs tels que des diarrhées (126).

1.2 Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques bloquent les canaux calciques voltage-dépendants de type L situés au niveau du muscle cardiaque et du muscle lisse vasculaire, entraînant une relaxation musculaire et une vasodilatation artérielle, causant une diminution de la PA .

Pour la prise en charge de l'HTA, les dihydropyridines, dont l'action est vasculaire et cardiaque sont plus adaptées. Les principales contre-indications incluent l'hypotension artérielle, la bradycardie ou l'insuffisance cardiaque.

Les effets indésirables principaux sont liés à la vasodilatation artérielle et comprennent des bouffées vasomotrices, des céphalées, des œdèmes périphériques, une hypertrophie gingivale ainsi que des troubles de la conduction cardiaque (127).

1.3 Les diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques bloquent le cotransport Na^+/Cl^- au niveau du segment cortical du tube contourné distal réduisant la réabsorption du sodium. Cette action entraîne une hypernatrurie, une hyperkaliurie, une hyperchlorurie, une hypocalciurie ainsi qu'une perte de magnésium à l'origine d'une hypokaliémie et hyponatrémie.

Il est nécessaire d'être prudent en cas d'association avec d'autres médicaments hypokaliémisants en raison du risque accru d'allongement de l'espace QT, ainsi qu'avec les AINS qui peuvent altérer la perfusion rénale et la filtration glomérulaire.

Les effets indésirables principaux sont l'hypotension artérielle, la déplétion hydro-sodée avec une hyponatrémie et une déshydratation extracellulaire, une hyperuricémie, une alcalose métabolique et des modifications du profil lipidique (128).

1.4 Le suivi tensionnel

En cas de non-atteinte de l'objectif tensionnel, l'escalade thérapeutique repose sur la bithérapie, puis la trithérapie associant généralement un IEC ou un ARA 2 avec un inhibiteur calcique et un diurétique thiazidique sauf indication préférentielle d'une autre classe thérapeutique et/ou mauvaise tolérance.

Les bêtabloquants peuvent être prescrits comme antihypertenseurs mais leur efficacité protectrice vis-à-vis du risque d'apparition d'accident vasculaire cérébral semble inférieure à d'autres classes (129).

La recherche systématique d'une hypotension orthostatique est recommandée chez tous les patients hypertendus, spécifiquement chez les patients diabétiques, parkinsoniens et les personnes âgées. L'hypotension orthostatique, ressentie ou non par le patient, est associée à un risque de déclin cognitif, morbi-mortalité cardiovasculaire et de chutes (129).

Certaines interactions médicamenteuses doivent être recherchées, comme l'association de médicaments bradycardisants avec les bêtabloquants, pouvant majorer la bradycardie.

En officine, il y a possibilité de mesurer la pression artérielle, permettant ainsi au pharmacien d'assurer un rôle actif dans le dépistage et le suivi des patients hypertendus. Cela permet de favoriser une meilleure accessibilité aux soins, une surveillance régulière et contribue à l'amélioration de l'adhésion thérapeutique.

Un contrôle biologique (natrémie, kaliémie, créatininémie et recherche de protéinurie) est conseillé tous les 1 à 2 ans et plus fréquemment en cas de diabète, d'insuffisance rénale et de décompensation cardiaque. Cette surveillance doit être renforcée chez le sujet âgé.

En l'absence de diabète ou de dyslipidémie, un contrôle biologique (glycémie à jeun et exploration d'une anomalie lipidique) est conseillé tous les 3 ans.

Un électrocardiogramme (ECG) est réalisé tous les 3 à 5 ans, ou plus fréquemment en cas de symptômes cardiaques ou de cardiopathie sous-jacente (129).

2. La prise en charge du trouble anxieux généralisé

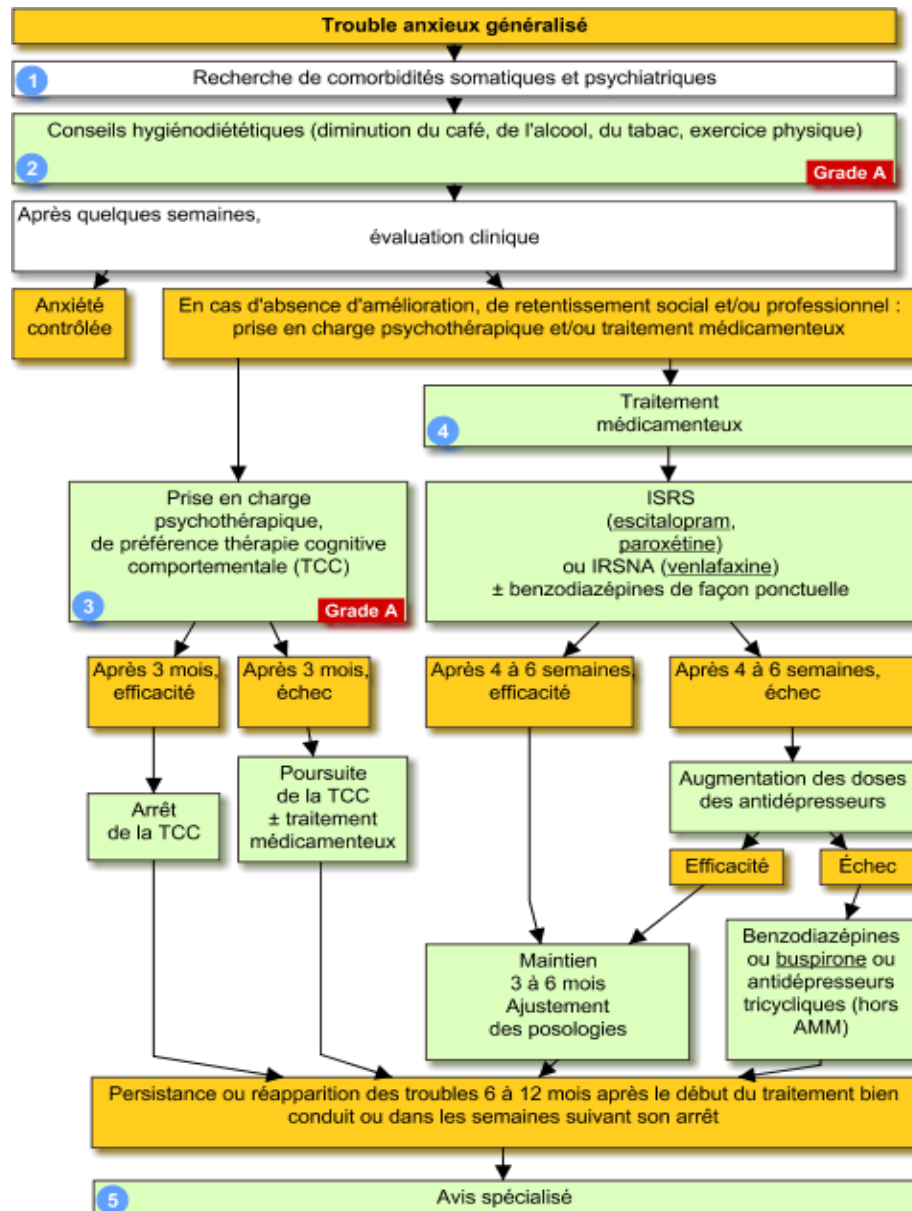


Figure 20 : L'arbre décisionnel pour la prise en charge du trouble anxieux généralisé (130).

Dans le cadre du TAG, certains antidépresseurs bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une prescription en cas d'évolution depuis au moins 6 mois.

Ces médicaments constituent la première ligne thérapeutique médicamenteuse recommandée pour ce trouble.

2.1. Les anxiolytiques

Les benzodiazépines ne représentent pas un traitement de fond du TAG. Leur action repose sur une modulation allostérique des récepteurs GABA via une fixation sur les sous-types BZD1 et BZD2, induisant des effets anxiolytiques, sédatifs, myorelaxants et anticonvulsivants

Leur utilisation doit rester ponctuelle et discontinue exclusivement pour soulager à court terme les symptômes invalidants, compte tenu du risque élevé d'accoutumance et de dépendance ainsi que le risque de mésusage fréquent.

La dépendance aux benzodiazépines se manifeste par une dépendance psychique avec le développement d'une anxiété par anticipation vis à vis de l'arrêt du traitement, et d'une dépendance physique associée au syndrome de sevrage (des troubles du sommeil, des tremblements et des attaques de panique).

Ces contraintes expliquent la limitation de la durée du traitement à un maximum de 12 semaines.

Les benzodiazépines sont contre-indiqués chez les sujets présentant une insuffisance respiratoire sévère et une myasthénie.

Les effets indésirables principaux sont la somnolence, des troubles mnésiques avec essentiellement une amnésie antérograde dans les heures qui suivent la prise de médicaments seulement à de fortes doses (131).

La buspirone représente une alternative aux benzodiazépines. En tant qu'agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A} présynaptiques et agoniste des récepteurs postsynaptiques, elle est dépourvue d'effet sédatif, amnésiant, myorelaxant et de risque de pharmacodépendance.

Cependant, son efficacité plus tardive, elle nécessite plusieurs semaines de prise avant de voir son efficacité limite son utilisation en phase aiguë ou en association initiale avec une benzodiazépine. En cas de substitution à un traitement par les benzodiazépines, la buspirone est introduite 15 jours avant le début du sevrage en benzodiazépine pour faciliter la transition (132).

Les effets indésirables principaux sont les sensations vertigineuses et/ou ébrieuses, essentiellement en début de traitement

L'association benzodiazépine-antidépresseur est fréquente mais non recommandée dans le temps. L'antidépresseur doit rester le traitement de fond exclusif, en raison du risque de dépendance lié aux benzodiazépines et de la nécessité d'un traitement à long terme.

2.2 Les antidépresseurs

2.2.1 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

L'escitalopram et la paroxétine sont tous les deux des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Ils sont utilisés en première intention. Des études ont montré une efficacité de ces deux traitements dans la prise en charge du TAG (133,134).

Toutefois, la paroxétine a une demi-vie légèrement plus courte et un métabolisme hépatique passant uniquement par la voie du CYP2D6, augmentant le risque d'interactions médicamenteuses. Chez les insuffisants rénaux, il est nécessaire d'être vigilant car les concentrations plasmatiques de paroxétine sont augmentées, exposant à un risque potentiel de toxicité.

De plus, l'association d'un ISRS avec un IMAO non sélectif est contre-indiquée en raison du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique, une complication sévère pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Le syndrome sérotoninergique associe des symptômes digestifs (diarrhée), végétatifs (sueurs, dysrégulation thermique, hypo ou hypertension), moteurs (myoclonies) et neuropsychiques (confusion, agitation voire coma), nécessitant souvent une prise en charge hospitalière.

Les ISRS doivent être également prescrits avec prudence chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, car ils peuvent abaisser le seuil épiléptogène.

De même, la co-administration d'ISRS et d'anticoagulant impose une vigilance car cette association peut altérer l'agrégation plaquettaire et augmenter le risque hémorragique.

De plus, en cas de glaucome à angle fermé, l'ISRS doit être utilisé avec prudence, des rares cas d'aggravation de glaucome ont été observés.

Chez les sujets âgés, l'instauration d'un traitement par ISRS est associée à un risque d'hyponatrémie liée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), nécessitant une surveillance lors du début du traitement.

Les effets indésirables fréquents ciblent l'appareil digestif avec des nausées, des vomissements, des variations pondérales et une baisse de la libido, impactant parfois l'observance du traitement.

Certaines interactions médicamenteuses nécessitent une surveillance rigoureuse comme les ISRS avec le lithium (risque de syndrome sérotoninergique), la carbamazépine (risque de surdosage de carbamazépine), la méthadone (risque de surdosage).

Enfin, il est important de souligner que l'effet thérapeutique des ISRS s'installe progressivement, entre deux et six semaines. L'arrêt du traitement doit être réalisé de façon progressive pour éviter les symptômes de sevrage.

En début de traitement, il existe un risque de levée d'inhibition psychomotrice avec risque suicidaire. Pendant les premières semaines de traitement, il faut surveiller le patient. L'amélioration clinique se produit en plusieurs semaines et l'efficacité de la prise en charge sera évaluée après 4 à 8 semaines. Elle peut être retardée pour les troubles anxieux (135).

2.2.2 Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

La venlafaxine et la duloxétine, appartenant à la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), sont de plus en plus prescrites dans la prise en charge du TAG.

Ces deux molécules partagent avec les ISRS, la contre-indication avec les IMAO, en raison du risque élevé de syndrome sérotoninergique.

De plus, l'association d'un IRSNa avec de l'adrénaline ou noradrénaline est contre indiqué avec un risque d'hypertension paroxystique.

La duloxétine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale chronique, ainsi qu'en cas d'HTA non contrôlée. Son usage est déconseillé chez l'enfant, le jeune adulte ainsi qu'en période d'allaitement.

La venlafaxine est déconseillée chez l'enfant et l'adulte jeune âgés de moins de 18 ans (136).

L'efficacité clinique de la venlafaxine et de la duloxétine a été évaluée dans plusieurs études, à la fois en traitement à court et long terme, sans qu'une supériorité de l'une par rapport à l'autre ne soit établie.

Les IRSNa exposent aux mêmes effets indésirables que les ISRS, notamment le syndrome sérotoninergique et le risque d'hyponatrémie. Ils peuvent aussi induire une augmentation de la fréquence cardiaque et la PA.

Le risque de levée de l'inhibition psychomotrice avec un potentiel suicidaire lors de l'instauration de ce type de traitement reste présent (137).

Parmi les effets indésirables, la duloxétine et la venlafaxine peuvent provoquer des manifestations cutanées telles que des éruptions, une hypersudation, ainsi que des sueurs nocturnes et une augmentation de la PA (138,139)

2.2.3 Les antidépresseurs tricycliques

Dans les formes résistantes aux stratégies thérapeutiques classiques, certains antidépresseurs tricycliques, tels que l'imipramine, peuvent être utilisés hors AMM. Cependant, leur tolérance reste généralement moins bonne que celle des IRSNa ou des ISRS (137).

Ces antidépresseurs permettent l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ils ont également un effet anticholinergique qui engendre des effets indésirables. Les effets indésirables principaux sont une sécheresse buccale, des

troubles de la vision ainsi qu'une hypotension artérielle liée au blocage des récepteurs α_1 adrénergiques (140).

3. Les effets des anxiolytiques et des antihypertenseurs sur la comorbidité anxiété-hypertension

Plusieurs études ont mis en évidence l'efficacité des traitements anxiolytiques dans la réduction de la tension artérielle chez les patients hypertendus. Par exemple, dans une étude où le diazépam était co-administré avec du captopril, une diminution significative de la pression artérielle a été observée (141).

Des études ont montré qu'en situation de stress par immobilisation, l'expression des récepteurs AT1 de l'Ag II est augmentée au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN). Le PVN est une zone cérébrale clé dans la régulation sympathique et endocrinienne au stress. L'angiotensine II, par activation du récepteur AT1, joue un rôle central dans la médiation de cette réponse au stress.

L'administration d'un ARA permet de bloquer les récepteurs AT1, aussi bien dans les organes périphériques et centraux qu'au niveau du PVN. Ils sont largement utilisés en clinique pour le traitement clinique de l'hypertension et leur propriétés pharmacologiques pourraient être envisagées dans la modulation des troubles liés à l'anxiété (142).

Le propranolol est un bêtabloquant qui peut être utilisé dans le traitement de troubles anxieux.

En effet, une étude a suivi des patients recevant 160 mg de propranolol quotidiennement, après deux semaines de traitement : le propranolol a réduit les aspects physiques de l'anxiété et a soulagé de manière significative d'autres symptômes comme l'essoufflement, les douleurs thoraciques et la faiblesse. Cela peut s'expliquer par la réduction des symptômes physiologiques comme la PA, la fréquence respiratoire (143).

4. La surveillance des interactions médicamenteuses

4.1 Les ISRS, IRSNa et les traitements antihypertenseurs

L'association des diurétiques thiazidiques avec les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine majore le risque d'hyponatrémie. Il peut être nécessaire de réaliser une prise de sang avec un ionogramme afin de dépister précocement tout déséquilibre sodé (144).

Par ailleurs, il y a une précaution d'emploi en cas d'association de la paroxétine (ISRS) avec le métoprolol ou le nébivolol. En effet, les effets indésirables des bêtabloquants peuvent être majorés comme la bradycardie due à l'inhibition de leur métabolisme par la paroxétine. Il faut une surveillance clinique accrue et si besoin une adaptation de la posologie des bêtabloquants pendant la durée des traitements.

De manière plus générale, l'association d'ISRS avec des antihypertenseurs peut exposer à un risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointe. Ainsi, lors de l'instauration d'un traitement par ISRS, un contrôle rigoureux de la PA et, le cas échéant, un électrocardiogramme sont recommandés.

Concernant la venlafaxine, des élévations de la pression artérielle dose-dépendantes ont été fréquemment rapportées, justifiant une surveillance régulière chez des patients hypertendus, en particulier lorsque les doses sont élevées (138).

4.2 Les antidépresseurs tricycliques et les traitements antihypertenseurs

L'association de l'imipramine, avec tous les traitements antihypertenseurs, peut accentuer le risque d'hypotension, notamment orthostatique (145).

En résumé, bien que l'association des traitements pour ces deux types de pathologies ne constitue pas une contre-indication absolue, elle nécessite une vigilance clinique surtout sur l'évolution de la PA, l'équilibre électrolytique et le risque de troubles du rythme.

5. Les outils pratiques pour optimiser les approches médicamenteuses

Il existe des ressources simples, validées et facilement utilisables à l'officine pour accompagner les patients sous traitement psychotrope.

En cas d'analyse pharmaceutique, des outils numériques peuvent être utilisés comme le site *Psychopharma* permettant d'assurer la transition entre deux antidépresseurs, proposer des équivalences thérapeutiques entre différentes benzodiazépines ainsi que de convertir les posologies entre formes galéniques (gouttes, mg, ml) (146).

De la même, certaines applications destinées aux professionnels de santé, telles que *SwitchRx* pour les antidépresseurs, ou *PsychiatrieNet* et *CMPSY Méditerranéen* pour les antipsychotiques, offrent une aide à la décision lors de modifications thérapeutiques, en fournissant des recommandations fondées sur des données cliniques actualisées (147).

Par ailleurs, il est possible de recommander aux patients de noter sur un carnet leurs tensions mesurées ainsi que les événements anxiogènes rencontrés. Cette démarche favorise l'analyse de corrélation éventuelles entre les deux pathologies et renforce l'implication du patient dans son suivi.

Des supports pédagogiques sont également proposés pour améliorer la compréhension des traitements et renforcer l'adhésion thérapeutique. C'est le cas des brochures et guides d'information des médicaments psychotropes édités par le réseau *PIC* ou *CESPHARM*.

Enfin, le groupe de travail "psy" de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) développe des outils visant à homogénéiser les pratiques de pharmacie

clinique à l'échelle nationale, tant en milieu hospitalier qu'en officine, notamment dans le domaine de la santé mentale.

II. Les approches non médicamenteuses : prise en charge et conseils adaptés aux patients

1. Les entretiens pharmaceutiques

Les entretiens pharmaceutiques permettent le suivi des personnes sous traitements chroniques et polymédiquées. Ils permettent un échange entre un patient et un pharmacien permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseils, de prévention et d'éducation (148).

1.1 Le bilan partagé de médication

Le bilan partagé de médication (BMP) est une analyse critique et structurée de tous les médicaments prescrits au patient. Il a comme but de réduire le risque iatrogène et d'améliorer l'adhésion du patient (148).

Le BMP est un processus qui cible les patients et/ou les situations à risque, nécessitant un plan pharmaceutique personnalisé (éducation thérapeutique, pharmacothérapie, rédaction d'un plan de posologie en concertation avec le patient). Cela concerne des patients souffrant d'une ou plusieurs pathologies chroniques, pour lesquelles au moins 5 molécules ou principes actifs sont prescrits pour une durée \geq 6 mois et ayant (149) :

- Soit plus de 65 ans et au moins une affection de longue durée (ALD)
- Soit plus de 75 ans

On peut réaliser ce bilan lors d'une sortie d'hospitalisation, de la découverte d'une nouvelle pathologie ou lors de la survenue d'un effet indésirable ou en cas d'adhésion du patient jugée irrégulière. Comme présenté dans l'annexe 5, différentes étapes sont recommandées pour réaliser le bilan de médication, partant de la collecte des données à l'évaluation en passant par la mise en œuvre et le suivi. Il y a plusieurs entretiens avec le patient, le premier de recueil d'information, un de conseil aux patients et enfin un de suivi d'observance.

La rémunération est de 60 euros pour la première année. Les années suivantes, si il y a une modification de traitement, la rémunération est de 30 euros et si il y a une continuité du traitement, la rémunération est de 20 euros (149).

Il a été démontré que les bilans partagés de médication ont un impact significatif sur la réduction de la polymédication, l'amélioration de la qualité de vie des patients mais aussi sur la réduction des coûts globaux mensuels (150).

Bien que l'HTA ne soit plus considérée comme une affection longue durée depuis 2011, les patients ayant bénéficié de ce statut avant cette date restent sous affection longue durée (ALD).

En revanche, les affections psychiatriques de longue durée telles que le TAG sont considérées comme des ALD.

Par ailleurs, les patients ayant une polypathologie entraînant un état pathologique invalidant et nécessitant une durée de soins supérieure à 6 mois peuvent être sous ALD. Ainsi, un patient atteint d'HTA et de TAG et éventuellement d'autres pathologies associées peut être éligible (151).

La mise en place d'un BMP peut constituer un outil pertinent pour identifier un manque d'observance thérapeutique chez des patients traités pour HTA et/ ou TAG. Ce dispositif peut permettre de dépister lors des entretiens avec le patient, des symptômes anxieux non diagnostiqués chez les patients hypertendus et inversement.

Ce BMP peut repérer d'éventuelles interactions médicamenteuses entre les traitements antihypertenseurs et psychotropes, ainsi que d'évaluer l'efficacité globale de la stratégie thérapeutique.

1.2 Le bilan prévention

Le bilan prévention est un entretien permettant aux patients et aux pharmaciens d'aborder :

- Les antécédents médicaux personnels et familiaux
- Les comportements et les habitudes de vie (tels que l'alimentation et l'activité physique)
- La prévention et l'identification des facteurs de risques de maladies chroniques (comme les maladies cardiovasculaires)
- Le parcours de santé (comme la vérification des rappels de vaccins, le suivi bucco-dentaire, le poids, la réalisation des dépistages pour les infections sexuellement transmissibles (IST) et pour le cancer colorectal..)
- Le bien-être mental et social (ex : le sommeil, la vie affective, les conditions de travail)

L'objectif est de stimuler l'engagement du patient dans sa prise en charge en le responsabilisant et en l'incitant à adopter des comportements de santé adaptés pour qu'il devienne acteur de sa santé.

Les tranches d'âges concernées sont les 18-25 ans, 45-50 ans, 60-65 ans et 70-75 ans.

- Chez les plus jeunes, on souligne l'importance de l'alimentation, l'alcool, le tabac et l'activité physique.
- Chez les 45-50 ans, s'ajoutent la prévention et le dépistage des maladies cardiovasculaires et des cancers.
- Chez les 60-65 ans, la prise en charge intègre les maladies neurodégénératives.
- Chez les 70-75 ans, la lutte contre l'isolement.

Le bien être mental et social, le sommeil ainsi que le suivi pour l'hypertension sont abordés pour chaque tranche d'âge (Annexe 6) (154).

De plus, il y a un dépistage des troubles anxieux et dépressifs pour les tranches d'âge 18-20 ans, avec l'échelle d'évaluation spécifique de la dépression de l'adolescent (Annexe 7) et à partir de 20 ans, avec le test de l'échelle HAD (Annexe 8).

Ce dispositif, rémunéré 30 euros pour le pharmacien et pris en charge à 100 % par l'assurance maladie, représente une opportunité d'intégrer la santé mentale et cardiovasculaire dans une même démarche préventive (152) .

En complément, il y a possibilité d'utiliser des outils de dépistage et de suivi, comme le mini-questionnaire d'adaptation du GAD-2 qui est très bref et facile à réaliser pour identifier le trouble d'anxiété généralisée. L'utilisation de ce type d'outil en officine peut constituer un levier pour orienter le pharmacien vers la conception d'un entretien pharmaceutique axé sur la santé mentale du patient. (Annexe 9).

Le pharmacien a un rôle stratégique dans l'identification des facteurs de risque individuels. Il priorise un ou deux sujets de prévention, puis élabore un plan personnalisé de prévention en définissant les objectifs, les obstacles rencontrés, les actions mises en place ainsi que les ressources consultables

Le pharmacien oriente les patients vers les professionnels adaptés, favorise la coordination interdisciplinaire et améliore le repérage précoce des comorbidités HTA-TAG.

2. L'éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un levier sous-exploité. Elle fait partie intégrante de la prise en charge du patient.

Elle permet d'acquérir et de maintenir les compétences dont les patients ont besoin pour gérer leur quotidien, améliorer leurs qualités de vie et réduire le risque de complication (153).

Le patient peut acquérir de nouvelles compétences d'autosoins c'est-à-dire que le patient prend des décisions avec l'intention de modifier l'effet de la maladie sur sa santé (adapter les doses de médicaments, réaliser des gestes techniques...) et des compétences d'adaptation plutôt propres à chaque individu (se connaître soi-même, savoir gérer ses émotions...)(154).

En effet, les pharmaciens ayant eu une formation de 40 heures à l'ETP peuvent proposer des ateliers de gestion de l'anxiété ou de gestion de l'observance en lien avec des médecins généralistes et des infirmiers. Ces ateliers peuvent aussi être développés grâce aux maisons de santé pluridisciplinaire (MSP) et aux communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS) en étant déclaré auprès de l'agence régionale de santé (ARS)

Ces ateliers permettront d'accompagner des patients présentant une comorbidité HTA-TAG, leur offrant ainsi un cadre de suivi plus adapté et plus efficace.

3. Les conseils associées

3.1. La thérapie cognitivo-comportementale

Les recherches ont permis d'identifier quatre processus cognitifs liés à l'inquiétude excessive caractéristique du TAG (155) :

- L'intolérance à l'incertitude
- La tendance à surestimer l'utilité de s'inquiéter
- Les difficultés de résolution de problèmes
- L'évitement cognitif

La thérapie cognitivo-comportementales (TCC) vise à agir pour pallier ces processus :

- En ayant une prise de conscience des inquiétudes, c'est-à-dire en les notant quotidiennement et en faisant la distinction entre les inquiétudes à propos d'une situation réelle et celle à propos d'une situation peu probable ou hypothétique.
- En modifiant la tolérance à l'incertitude : une personne intolérante à l'incertitude trouve facilement des raisons de s'inquiéter. Cependant, il est essentiel de comprendre que tenter d'éviter l'incertitude n'aide pas à réduire les inquiétudes, au contraire, cela les favorisent.
- En réévaluant les croyances liées à l'utilité de l'inquiétude : certains patients pensent qu'il est nécessaire de s'inquiéter pour trouver des solutions et résoudre leurs problèmes. Il convient de remettre en question cette croyance erronée.
- En apprenant une stratégie de résolution de problèmes : les patients ont tendance à percevoir la présence d'un problème anormal ou à l'attribuer à des déficits personnels. Pour lutter contre cela, il est nécessaire d'adopter une démarche spécifique pour définir le problème et l'objectif à atteindre dans le but d'appliquer des solutions et d'en évaluer le résultat.
- En prévenant les rechutes en travaillant l'exposition cognitive : créer un court scénario relatant une peur fondamentale puis s'y exposer de manière répétée et intensive, en tolérant l'anxiété et en évitant les comportements d'évitement ou de neutralisation.

La TCC permet d'identifier trois facteurs de perturbation : les pensées automatiques, l'émotion de type angoisse et les sensations physiques.

Chez les individus sans TAG, les pensées automatiques seront traitées avec le niveau de préoccupation adapté à la situation alors que chez les personnes atteintes d'un TAG, le niveau de préoccupation devient disproportionné. Il y a le développement d'une hypervigilance avec une focalisation de la personne sur ses pensées.

En effet, la TCC vise à désactiver les associations conditionnées entre les sensations physiologiques comme une accélération du cœur, de la respiration, une oppression thoracique et leur interprétation catastrophique comme signes annonciateurs d'une crise d'angoisse. Elle cherche également à empêcher que l'angoisse elle-même

devienne un stimulus déclenchant des sensations physiologiques entretenant ainsi le cercle vicieux anxieux (156).

Parmi les psychothérapies structurées, la thérapie cognitivo-comportementale doit être privilégiée par rapport aux traitements médicamenteux ; dans la plupart des cas, elle repose sur 12 à 25 séances de 45 minutes environ, réalisées par un psychologue ou psychiatre (10).

La TCC s'axe sur les pensées automatiques anxieuses pour que la personne puisse prendre du recul par rapport à celle-ci. Des tâches comportementales sont demandées comme la relaxation, le travail et la rediscussion des pensées automatiques ainsi que la réévaluation objective des risques(156).

3.2. Les techniques de relaxation et de méditation

Dans le cadre d'une intervention de 10 semaines, basée sur la pleine conscience, menée auprès des patients hypertendus présentant des symptômes de dépression et/ou anxiété, une surveillance biquotidienne de la PA a été effectuée avec en parallèle une évolution de la gravité des symptômes anxieux évalués à l'aide du GAD-7.

Les résultats du GAD-7 ont montré une diminution moyenne de 17,8 % des scores GAD-7 dans le groupe d'intervention basé sur la pleine conscience comparativement au groupe témoin suggérant une réduction significative de l'anxiété/du stress. Cette amélioration psychologique était corrélée avec une réduction de la PA systolique de 12,24 mmHg soulignant le potentiel thérapeutique des TCC (157).

3.3. La musicothérapie

Un essai contrôlé randomisé a évalué, chez des personnes âgées hypertendues d'origine slovénienne vivant en maison de retraite, l'impact de la musicothérapie sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque et l'anxiété. Ils ont créé deux groupes de 30 patients, un groupe expérimental et un groupe témoin.

Les 30 participants ont assisté à une séance hebdomadaire de musicothérapie pendant une période de 10 semaines, chaque séance durant au moins 30 minutes, sans utilisation d'écouteurs. Les séances ont été conçues et animées par un musicien certifié en musicothérapie. Le musicien a principalement joué des chansons connues des personnes âgées ; certaines étaient connues dans le monde entier, d'autres uniquement en Slovénie.

En comparaison avec les 30 patients du groupe témoins, il y a eu une réduction significative de la TA systolique, de la FC et de l'anxiété chez les personnes âgées (158).

3.4. L'activité physique

L'activité physique est considérée comme une stratégie complémentaire aux interventions psychothérapeutiques et pharmacologiques.

Sur le plan somatique, elle permet de réduire le risque de mortalité prématurée liée aux pathologies cardiovasculaires comme l'hypertension et l'AVC. Cette réduction s'explique par ses effets sur le contrôle du poids, la diminution des chiffres tensionnels ainsi que l'amélioration de la fonction musculaire et articulaire (ainsi que la mobilité chez le sujet âgé).

Par ailleurs, l'activité physique régulière joue un rôle protecteur sur la santé mentale en atténuant les symptômes anxieux.

Toutefois, des disparités importantes existent selon l'âge et le sexe. En Europe, les filles pratiquent une activité physique moins importante que les garçons, accompagnée d'une perception de la santé physique et mentale plus négative. Cette tendance s'accroît avec l'âge, où l'on observe une pratique diminuée d'une activité physique corrélée à une détérioration de l'image de soi et de l'état de santé perçue.

D'un point de vue physiologique, les bienfaits de l'activité physique sur la santé mentale s'expliquent par l'augmentation des neuromédiateurs impliqués dans la régulation de l'humeur et de la réponse au stress, notamment la dopamine, la norépinéphrine et la sérotonine.

Une analyse de l'activité cérébrale confirme l'augmentation du métabolisme de la dopamine pendant l'activité physique au niveau du mésencéphale, de l'hippocampe, des corps striés et de l'hypothalamus.

De plus, une augmentation de la norépinéphrine a été observée dans diverses régions du cerveau. Ce neuromédiateur agit comme un modulateur central de l'activité neuronale, en facilitant l'éveil, l'attention et l'adaptation au stress.

La sérotonine quant à elle est impliquée dans la régulation de la douleur, la fatigue, l'apathie et le sommeil. L'activité des neurones sérotoninergiques distribuée dans tout le SNC est modulée par l'exercice physique, ce qui contribue à ses effets positifs sur la stabilité émotionnelle et la qualité du sommeil.

D'un point de vue psychologique, la pratique régulière d'une activité physique peut renforcer chez le patient un sentiment de résultat et d'efficacité contribuant à l'amélioration de l'estime de soi. L'intégration d'une routine permet d'offrir un cadre stable et prévisible qui constitue un facteur de réduction de l'anxiété (159).

Les interventions non pharmacologiques telles que l'activité physique, la méditation ou la TCC démontrent une efficacité dans la prise en charge conjointe de l'hypertension et du trouble anxieux généralisé.

III. Les limites observées en pratique officinale

Les patients déclarent faire confiance à leur pharmacien d'officine et comme montré précédemment, le pharmacien a un rôle dans le dépistage officinal des troubles anxieux et de l'hypertension artérielle (160) .

Cependant, le pharmacien peut par manque de formation en santé mentale, de temps et en l'absence d'outils de repérage rapide ou par réticence à aborder ces sujets au comptoir, ne pas assurer une prise en charge optimale de ces patients.

La santé mentale demeure une zone grise de la formation pharmaceutique. En effet, les cursus initiaux abordent peu les troubles anxieux en lien avec les maladies chroniques, tandis que la formation continue reste majoritairement centrée sur les aspects pharmacologiques.

De plus, une étude souligne que plus de 69 % des pharmaciens manquent de temps pour développer de nouvelles missions, ce qui complique la possibilité d'aborder des thématiques approfondies lors de la délivrance des traitements (161).

L'ensemble de ces éléments, souligne que le pharmacien pourrait occuper un rôle majeur dans le repérage précoce des troubles anxieux, à condition de disposer d'un cadre clair et sécurisé, d'une formation adaptée au dialogue en santé mentale et de l'accès à un réseau de relais professionnels comme les CPTS ou les MSP.

Il y a un manque de sensibilisation des professionnels de santé à la prévalence des troubles de santé mentale dans la population et à leur impact sur l'augmentation du risque de développer une maladie cardiovasculaire.

La mise en œuvre des principes ACTIVE (Reconnaître, Vérifier, Outils, Mettre en œuvre, Entreprendre, Évaluer) est une approche pratique pour transformer les soins cliniques cardiovasculaires de routine vers une approche plus centrée sur la personne, en intégrant les soins de santé mentale dans la pratique cardiovasculaire de routine pour améliorer les soins (6).



Figure 21 : Schéma des principes ACTIFS qui permettent d'améliorer la santé mentale dans les soins cardiovasculaires d'après le ESC 2025 (6).

Bien que la santé mentale commence à se développer à l'officine, elle reste encore un domaine réservé au médecin ou au psychiatre.

Conclusion

L'hypertension artérielle et le trouble anxieux généralisé sont deux pathologies fréquentes dont la coexistence aggrave le risque cardiovasculaire et altère la qualité de vie du patient.

L'hypertension artérielle ne peut plus être considérée comme une pathologie exclusivement biologique. L'augmentation de la pression artérielle est avant tout un signe clinique, dont l'évolution est influencée par des facteurs psychosociaux, et en particulier par le trouble anxieux généralisé.

Le trouble anxieux généralisé joue un rôle majeur en modulant à la fois les variations tensionnelles et la perception de la maladie.

En effet, par des mécanismes physiopathologiques comme l'activation du système nerveux autonome, la dérégulation hormonale, l'altération du baroréflexe et par des mécanismes comportementaux comme l'observance peuvent contribuer à l'apparition et à l'aggravation de l'hypertension artérielle.

Cette réalité impose d'intégrer la composante psychique dans les protocoles de suivi officinal, afin d'adopter une approche globale du patient, dans laquelle le pharmacien assure un rôle clé.

Le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de proximité, occupe une place stratégique dans la prise en charge. Il permet le dépistage précoce, la délivrance de médicaments, le repérage des facteurs de risque associés, l'éducation thérapeutique ainsi que l'accompagnement des patients anxieux ou hypertendus, et favorise l'adhésion thérapeutique.

La délivrance de conseils personnalisés, la surveillance de l'automesure tensionnelle, ainsi que la promotion de stratégies non pharmacologiques telles que l'activité physique, la relaxation, renforcent son rôle dans une approche globale et intégrée de la prise en soins.

Il propose une approche avec un discours adapté à chaque profil patient avec une information claire, tout en ayant une posture de réassurance thérapeutique et d'écoute active. Enfin, si nécessaire, l'orientation vers un médecin traitant ou spécialiste, en cas de suspicion de TAG ou HTA non diagnostiqués ou mal contrôlés.

Cette double approche entre gestion pharmacologique et interventions non médicamenteuses permet de mieux contrôler la pression artérielle et de réduire l'impact de l'anxiété sur la qualité de vie.

Ainsi, le pharmacien d'officine peut devenir un acteur central dans la gestion de l'hypertension induite et/ou majorées par les troubles anxieux généralisés, contribuant à améliorer le pronostic cardiovasculaire et psychologique des patients, tout en répondant aux défis actuels de santé publique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Boulenger JP, Lépine JP. Les troubles anxieux. Paris: Médecine sciences publications-Lavoisier; 2014. (Psychiatrie).
2. Santé Publique France. Hypertension artérielle [Internet]. [cité 24 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/hypertension-arterielle>
3. SHS Cairn.info [Internet]. [cité 24 juill 2025]. Rhizome 2024/2 (N° 90-91). Disponible sur: <https://shs.cairn.info/revue-rhizome-2024-2>
4. Santé Publique France. Hypertension artérielle en France [Internet]. [cité 24 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/hypertension-arterielle-en-france-17-millions-d-hypertendus-dont-plus-de-6-millions-n-ont-pas-connaissance-de-leur-maladie>
5. Lim LF, Solmi M, Cortese S. Association between anxiety and hypertension in adults: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1 déc 2021;131:96-119.
6. Bueno H, Deaton C, Farrero M, Forsyth F, Braunschweig F, Buccheri S, et al. 2025 ESC Clinical Consensus Statement on mental health and cardiovascular disease: developed under the auspices of the ESC Clinical Practice Guidelines Committee: Developed by the task force on mental health and cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Federation of Psychologists' Associations AISBL (EFPA), the European Psychiatric Association (EPA), and the International Society of Behavioral Medicine (ISBM). *Eur Heart J*. 29 août 2025;ehaf191.
7. Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
8. ATIH. CIM-10, version française 2021 [Internet] [Internet]. [cité 7 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3963/cim-10fr-2021.pdf>
9. Guelfi JD, Mallet L. Manuel de psychiatrie 4ème édition. Elsevier Masson. 2021. 1046 p.
10. Haute autorité de Santé. Guide medecin trouble anxieux.
11. Santé publique France. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 7 avr 2024]. Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/32-33/2018_32-33_3.html
12. Organisation mondiale de la santé. Les cas d'anxiété et de dépression en hausse de 25 % dans le monde en raison de la pandémie de COVID-19 [Internet]. [cité 27 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>
13. Melchior M, Waerden JV der, Davis-Paturet C, Galéra C, Rouquette A.

Pandémie de Covid-19 et niveaux d'anxiété en France : données épidémiologiques. *Rhizome*. 2024;9091(2):7-8.

14. Wittchen HU, Kessler RC, Pfister H, Lieb M. Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective-longitudinal community study. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;(406):14-23.
15. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. mai 1994;51(5):355-64.
16. Altemus M, Sarvaiya N, Neill Epperson C. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 1 août 2014;35(3):320-30.
17. Bangasser DA, Valentino RJ. Sex differences in stress-related psychiatric disorders: Neurobiological perspectives. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 1 août 2014;35(3):303-19.
18. Kiesner J, Pastore M. Day-to-day co-variations of psychological and physical symptoms of the menstrual cycle: Insights to individual differences in steroid reactivity. *Psychoneuroendocrinology*. 1 avr 2010;35(3):350-63.
19. Jaffe AE, Deep-Soboslay A, Tao R, Hauptman DT, Kaye WH, Arango V, et al. Genetic neuropathology of obsessive psychiatric syndromes. *Transl Psychiatry*. sept 2014;4(9):e432-e432.
20. Bolton D, Eley TC, O'Connor TG, Perrin S, Rabe-Hesketh S, Rijdsdijk F, et al. Prevalence and genetic and environmental influences on anxiety disorders in 6-year-old twins. *Psychol Med*. mars 2006;36(3):335-44.
21. O'Neill FA, Kendler KS. A twin study of gene-environment interaction in generalized anxiety disorder. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*. 6 nov 1998;81(6):490.
22. Gosselin P, Laberge B. Les facteurs étiologiques du trouble d'anxiété généralisée : état actuel des connaissances sur les facteurs psycho-sociaux. 2003;
23. Des territoires différemment touchés par la pauvreté dans le Nord et le Pas-de-Calais - Insee Analyses Hauts-de-France - 25 [Internet]. [cité 20 août 2025]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2128983>
24. Santé publique France. Différences sociales dans les troubles de la santé mentale en population salariée : résultats issus de l'enquête Samotrace [Internet]. [cité 17 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/pays-de-la-loire/differences-sociales-dans-les-troubles-de-la-sante-mentale-en-population-salariee-resultats-issus-de-l-enquete-samotrace>
25. Kovess-Masfety V, Lecoutour X, Delavelle S. Mood disorders and urban/rural settings. *Soc Psychiatr Epidemiol*. 1 août 2005;40(8):613-8.
26. Schaefer LM, Howell KH, Thurston IB, Kaufman CC, Hasselle AJ. Protective Factors Associated With Fewer Generalized Anxiety Disorder Symptoms Among

- Women Exposed to Intimate Partner Violence. *J Interpers Violence*. juill 2021;36(13-14):5923-47.
27. Sheerin CM, Lind MJ, Brown EA, Gardner CO, Kendler KS, Amstadter AB. The Impact of Resilience and Subsequent Stressful Life Events on MDD and GAD. *Depress Anxiety*. févr 2018;35(2):140-7.
 28. Parlons sciences. Le cerveau humain [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: <https://parlonssciences.ca/ressources-pedagogiques/documents-dinformation/architecture-du-cerveau>
 29. Marin MF, Zsido RG, Song H, Lasko NB, Killgore WDS, Rauch SL, et al. Skin Conductance Responses and Neural Activations During Fear Conditioning and Extinction Recall Across Anxiety Disorders. *JAMA Psychiatry*. 1 juin 2017;74(6):622-31.
 30. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau. Anatomie du cerveau et du système nerveux [Internet]. [cité 20 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/a-la-decouverte-du-cerveau/anatomie-du-cerveau-et-du-systeme-nerveux/>
 31. Zhang Y, Liu W, Lebowitz ER, Zhang F, Hu Y, Liu Z, et al. Abnormal asymmetry of thalamic volume moderates stress from parents and anxiety symptoms in children and adolescents with social anxiety disorder. *Neuropharmacology*. 1 déc 2020;180:108301.
 32. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain [Internet]. [cité 17 avr 2025]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/10845062/>
 33. Prather MD, Lavenex P, Mauldin-Jourdain ML, Mason WA, Capitanio JP, Mendoza SP, et al. Increased social fear and decreased fear of objects in monkeys with neonatal amygdala lesions. *Neuroscience*. 2001;106(4):653-8.
 34. De Bellis MD, Casey BJ, Dahl RE, Birmaher B, Williamson DE, Thomas KM, et al. Selective reduction in amygdala volume in pediatric anxiety disorders: a voxel-based morphometry investigation - PubMed [Internet]. [cité 20 mars 2025]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/15860335/>
 35. Inserm [Internet]. [cité 20 mars 2025]. Troubles anxieux · La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-anxieux/>
 36. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. juin 2009;10(6):397-409.
 37. Swaab DF, Kreier F, Lucassen PJ, Salehi A, Buijs RM. Human hypothalamus: middle and posterior region. Amsterdam: Elsevier; 2021.
 38. Yoon S, Kim YK. The Role of the Oxytocin System in Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:103-20.
 39. Bremner JD, Innis RB, Southwick SM, Staib LH, Zubal G, Rich D, et al. Smaller head of the hippocampus in Gulf War-related posttraumatic stress disorder -

- PubMed [Internet]. [cité 21 mars 2025]. Disponible sur:
<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/15967648/>
40. Juruena MF, Erer F, Cleare AJ, Young AH. The Role of Early Life Stress in HPA Axis and Anxiety. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1191:141-53.
 41. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders - PubMed [Internet]. [cité 21 mars 2025]. Disponible sur:
<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/11015810/>
 42. Maheu F, Lupien S. La mémoire aux prises avec les émotions et le stress : un impact nécessairement dommageable ? *ms.* 2003;19(1):118-24.
 43. AquaPortail [Internet]. [cité 21 mars 2025]. Synapse chimique : définition et explications. Disponible sur:
<https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/12058/synapse-chimique>
 44. SpringerOpen. Visualizing GABA transporters in vivo: an overview of reported radioligands and future directions [Internet]. [cité 18 avr 2025]. Disponible sur:
<https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-023-00992-5>
 45. Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, Liddle PF, Jones T, Nutt DJ. Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry.* août 1998;55(8):715-20.
 46. Tiihonen J, Kuikka J, Räsänen P, Lepola U, Koponen H, Liuska A, et al. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis. *Mol Psychiatry.* 1997;2(6):463-71.
 47. Maguire J. Stress-induced plasticity of GABAergic inhibition. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:157.
 48. Société française de pharmacologie et de thérapeutique, Collège national de pharmacologie médicale, éditeurs. *Neuropsychopharmacologie.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.
 49. Naughton M, Mulrooney JB, Leonard BE. A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* 2000;15(6):397-415.
 50. SM Southwick, J.D. Bremner, Un Rasmusson, CA Morgan 3e, A. Arnsten, DS Charney. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder - PubMed [Internet]. [cité 26 mars 2025]. Disponible sur:
<https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/10560025/>
 51. Tanaka M, Yoshida M, Emoto H, Ishii H. Noradrenaline systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies. *European Journal of Pharmacology.* 29 sept 2000;405(1):397-406.
 52. Le cerveau a tous les niveaux [Internet]. [cité 26 mars 2025]. Disponible sur:
https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_08/i_08_cr/i_08_cr_anx/i_08_cr_anx.html

53. Manuels MSD [Internet]. [cité 7 avr 2024]. Trouble anxieux généralisé - Troubles mentaux. Disponible sur:
<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/anxi%C3%A9t%C3%A9-et-troubles-li%C3%A9s-au-stress/trouble-anxieux-g%C3%A9n%C3%A9ralis%C3%A9-tag>
54. Shear MK, Vander Bilt J, Rucci P, Endicott J, Lydiard B, Otto MW, et al. Reliability and validity of a structured interview guide for the Hamilton Anxiety Rating Scale (SIGH-A). *Depress Anxiety*. 2001;13(4):166-78.
55. Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL, Borkovec TD. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther*. 1990;28(6):487-95.
56. Warren R, Yu E. Positive beliefs about worry: An evaluation of the Why Worry-II questionnaire in patients with anxiety and mood disorders: Implications for theory and treatment. *Clin Psychol Psychother*. juill 2022;29(4):1457-62.
57. Hishinuma ES, Miyamoto RH, Nishimura ST, Goebert DA, Yuen NY, Makini GK, et al. Prediction of anxiety disorders using the state-trait anxiety inventory for multiethnic adolescents. *J Anxiety Disord*. 2001;15(6):511-33.
58. Gosselin P. Évaluation des inquiétudes : validation d'une traduction française du Penn State Worry Questionnaire. 2001;
59. Gourbail L. Haute Autorité de santé. 2016;
60. Société française de cardiologie [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Chapitre 04 - Item 224 : Hypertension artérielle de l'adulte et de l'enfant. Disponible sur:
<https://www.sfcardio.fr/publication/chapitre-04-item-224-hypertension-arterielle-de-ladulte-et-de-lenfant/>
61. Motamed S, Pechère-Bertschi A. Hypertension Artérielle. 2013;
62. Livre SFHTA stratégie national de santé maladies hypertensives [Internet]. [cité 2 avr 2025]. Disponible sur:
https://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2017/12/LIVRE-SFHTA_STRATEGIE-NATIONALE-DE-SANTE-MALADIES-HYPERTENSIVES_DECEMBRE-2017.pdf
63. Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban) 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Corpulence.
64. Olié V, Grave C, Gabet A, Blacher J. Épidémiologie de l'hypertension artérielle en France. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*. 1 mars 2024;49(1):19.
65. Samadian F, Dalili N, Jamalian A. Lifestyle Modifications to Prevent and Control Hypertension. *Iran J Kidney Dis*. sept 2016;10(5):237-63.
66. Santé Publique France. Étude nationale nutrition santé, ENNS, 2006. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS) [Internet]. [cité 23 avr 2025]. Disponible sur:
<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/etude-nationale-nutrition-sante-enns-2006.-situation-nutritionnelle-en-france-en-2006-selon-les-indicateurs-d-objectif-et-les-reperes-du-programm>

67. Wagner A, Dallongeville J, Ferrières J, Amouyel P, Haas B. État des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007 : l'étude Mona Lisa.
68. Blacher J, Kretz S, Sorbets E, Lelong H, Vallée A, Lopez-Sublet M. [Epidemiology of hypertension: Differences between women and men]. *Presse Med.* nov 2019;48(11 Pt 1):1240-3.
69. Butler MG. Genetics of hypertension. Current status. *J Med Liban.* 2010;58(3):175-8.
70. Madika AL, Mounier-Vehier C. [Smoking and blood pressure: A complex relationship]. *Presse Med.* 2017;46(7-8 Pt 1):697-702.
71. Li N, Li Z, Chen S, Yang N, Ren A, Ye R. Effects of passive smoking on hypertension in rural Chinese nonsmoking women. *J Hypertens.* nov 2015;33(11):2210-4.
72. Sanidas E, Papadopoulos DP, Grassos H, Velliou M, Tsioufis K, Barbetseas J, et al. Air pollution and arterial hypertension. A new risk factor is in the air. *J Am Soc Hypertens.* nov 2017;11(11):709-15.
73. Lahoreau G. Hypertension : des disparités territoriales inexplicées - Constances [Internet]. 2020 [cité 28 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.constances.fr/actualites/nos-actualites/hypertension-des-disparites-territoriales-inexpliquees/>
74. Filippou CD, Tsioufis CP, Thomopoulos CG, Mihas CC, Dimitriadis KS, Sotiropoulou LI, et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* 1 sept 2020;11(5):1150-60.
75. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal.* 7 oct 2024;45(38):3912-4018.
76. Marwaha K. Examining the Role of Psychosocial Stressors in Hypertension. *J Prev Med Public Health.* nov 2022;55(6):499-505.
77. Armstrong M, Moore RA. Physiology, Baroreceptors. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cité 27 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538172/>
78. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Les facteurs déclenchant la sécrétion de rénine [Internet]. [cité 28 avr 2025]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain3_1_2.html
79. Quels sont les acteurs d'une boucle de régulation de la pression artérielle? [Internet]. 2021 [cité 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?app=desktop&v=0W0zBmKzUVQ>

80. Gassler JP, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy in hypertension. *J Hum Hypertens.* août 2014;28(8):469-74.
81. Malbos D, Desmoulière A, Faure S. Le système rénine-angiotensine-aldostérone. *Actualités Pharmaceutiques.* oct 2022;61(619):43-7.
82. Calvier Laurent. La Galectine-3, médiateur des effets de l'aldostérone sur le remodelage cardiovasculaire [Internet]. [cité 29 avr 2025]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01749321>
83. Ferrari Roberto. Inhibition du SRAA et mortalité dans l'hypertension - PMC [Internet]. [cité 6 mai 2025]. Disponible sur: <https://pmc-ncbi.nlm.nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/articles/PMC3963752/>
84. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* oct 2017;94:317-25.
85. WFSA Resource Library [Internet]. [cité 8 mai 2025]. La Vasopressine. Disponible sur: <https://resources.wfsahq.org/atotw/la-vasopressine/>
86. Bascands JL, Schanstra JP, Couture R, Girolami JP. Les récepteurs de la bradykinine : de nouveaux rôles physiopathologiques. *Med Sci (Paris).* 1 nov 2003;19(11):1093-100.
87. Waeber B, Feihl F. La dysfonction endothéliale : un marqueur du risque cardiovasculaire. *Med Hyg.* 13 mars 2002;2383:561-5.
88. SFHTA - Validation des appareils de mesure de la pression artérielle [Internet]. [cité 23 avr 2025]. Disponible sur: https://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2019/03/ARGUMENTAIRE-RECOMMANDATION-SFHTA-MESURE-DE-LA-PA_DECEMBRE-2018.pdf?utm_source=chatgpt.com
89. Fondation HTA [Internet]. [cité 23 avr 2025]. RECOS ESC 2024. Disponible sur: <https://frhta.org/recos-guidelines/>
90. Backer GD, Demeure F, Descamps O, Bacquer DD. SCORE 2 : la nouvelle table pour évaluer le risque de maladie cardiovasculaire.
91. Hermansson J, Kahan T. Systematic Review of Validity Assessments of Framingham Risk Score Results in Health Economic Modelling of Lipid-Modifying Therapies in Europe. *PharmacoEconomics.* 1 févr 2018;36(2):205-13.
92. Waeber B, Wuerzner G. Nouvelles recommandations de l'ESH/ESC : des changements en douceur pour le malade hypertendu. *Revue Médicale Suisse.* 2013;9(397):1639-44.
93. Gbenga Ogedegbe, Thomas G. Pickering, Lynn Clemow, William Chaplin, Tanya M. Spruill, Gabrielle M. Albanese, Kazuo Eguchi, Matthew Burg and William Gerin. The misdiagnosis of hypertension: the role of patient anxiety. *Archives of internal medicine* [Internet]. 12 août 2008 [cité 27 juill 2025];168(22). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19064830/>

94. Zhihong Zhang , Hai Su , Qiang Peng , Qing Yang , Xiaoshu Cheng, Affiliations. Exam anxiety induces significant blood pressure and heart rate increase in college students - PubMed [Internet]. [cité 20 mai 2025]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/21787237/>
95. Palatini P, Bratti P, Palomba D, Bonso E, Saladini F, Benetti E, et al. BP reactivity to public speaking in stage 1 hypertension: influence of different task scenarios. *Blood Press.* oct 2011;20(5):290-5.
96. Räikkönen K, Matthews KA, Flory JD, Owens JF, Gump BB. Effects of optimism, pessimism, and trait anxiety on ambulatory blood pressure and mood during everyday life. *J Pers Soc Psychol.* janv 1999;76(1):104-13.
97. Ayada C, Toru Ü, Korkut Y. The relationship of stress and blood pressure effectors. *Hippokratia.* 2015;19(2):99-108.
98. Bian W, Zhang X, Dong Y. Autonomic Nervous System Response Patterns of Test-Anxious Individuals to Evaluative Stress. *Front Psychol.* 28 févr 2022;13:824406.
99. Daniela Lucini, Gaetana Di Fede , Gianfranco Parati , Massimo Pagani. Impact of chronic psychosocial stress on autonomic cardiovascular regulation in otherwise healthy subjects - PubMed [Internet]. [cité 20 mai 2025]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/16203875/>
100. Zoltán Bajkó, Csilla-Cecília Szekeres , Katalin Réka Kovács , Krisztina Csapó , Sándor Molnár , Pál Soltész , Erika Nyitrai , Mária Tünde Magyar , László Oláh , Daniel Bereczki , László Csiba. Anxiety, depression and autonomic nervous system dysfunction in hypertension. *Journal of the neurological sciences* [Internet]. 15 juin 2012 [cité 27 juill 2025];317(1-2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425019/>
101. Virtanen R, Jula A, Salminen JK, Voipio-Pulkki LM, Helenius H, Kuusela T, et al. Anxiety and hostility are associated with reduced baroreflex sensitivity and increased beat-to-beat blood pressure variability. *Psychosom Med.* 2003;65(5):751-6.
102. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* oct 2002;53(4):865-71.
103. Faravelli C, Lo Sauro C, Godini L, Lelli L, Benni L, Pietrini F, et al. Childhood stressful events, HPA axis and anxiety disorders. *World J Psychiatry.* 22 févr 2012;2(1):13-25.
104. Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, Kelly JJ. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc Health Risk Manag.* 2005;1(4):291-9.
105. Esler M. Mental stress and human cardiovascular disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 1 mars 2017;74:269-76.
106. Reynolds RM, Syddall HE, Walker BR, Wood PJ, Phillips DIW. Predicting cardiovascular risk factors from plasma cortisol measured during oral glucose tolerance tests. *Metabolism.* mai 2003;52(5):524-7.
107. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, et al.

Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 14 nov 2000;102(20):2473-8.

108. Lukas E, Spieker, David Hürlimann, Frank Ruschitzka, Roberto Corti, Frank Enseleit, Sidney Shaw, Daniel Hayoz, John E. Deanfield, Thomas F. Lüsche, Georg Noll. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. *Circulation* [Internet]. 18 juin 2002 [cité 5 juin 2025];105(24). Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/12070106/>
109. Seldenrijk A, van Hout HPJ, van Marwijk HWJ, de Groot E, Gort J, Rustemeijer C, et al. Depression, anxiety, and arterial stiffness. *Biol Psychiatry*. 15 avr 2011;69(8):795-803.
110. Saavedra JM, Benicky J. Brain and peripheral angiotensin II play a major role in stress. *Stress*. juin 2007;10(2):185-93.
111. L. Gabriel Navar. Counterpoint: Activation of the intrarenal renin-angiotensin system is the dominant contributor to systemic hypertension - PubMed [Internet]. [cité 6 juin 2025]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/21148349/>
112. Özyüncü N, Çağlar N. [Labile hypertension in the clinic]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. déc 2019;47(8):701-4.
113. Grassi G, Seravalle G, Mancia G. Sympathetic activation in cardiovascular disease: evidence, clinical impact and therapeutic implications. *Eur J Clin Invest*. déc 2015;45(12):1367-75.
114. Pan Y, Cai W, Cheng Q, Dong W, An T, Yan J. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1121-30.
115. Lambiase MJ, Kubzansky LD, Thurston RC. Prospective study of anxiety and incident stroke. *Stroke*. févr 2014;45(2):438-43.
116. Dar T, Radfar A, Abohashem S, Pitman RK, Tawakol A, Osborne MT. Psychosocial Stress and Cardiovascular Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 26 avr 2019;21(5):23.
117. Bautista LE, Vera-Cala LM, Colombo C, Smith P. Symptoms of depression and anxiety and adherence to antihypertensive medication. *Am J Hypertens*. avr 2012;25(4):505-11.
118. Vaïsse B. Agir pour l'observance dans L'Hypertension Artérielle. 2017;
119. Krousel-Wood MA, Frohlich ED. Hypertension and Depression: Coexisting Barriers to Medication Adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 4 mai 2010;12(7):481-6.
120. Barry TJ, Vervliet B, Hermans D. An integrative review of attention biases and their contribution to treatment for anxiety disorders. *Front Psychol*. 2015;6:968.
121. Alcántara C, Edmondson D, Moise N, Oyola D, Hiti D, Kronish IM. Anxiety sensitivity and medication nonadherence in patients with uncontrolled

- hypertension. J Psychosom Res. oct 2014;77(4):283-6.
122. Rodrigues CL, Rocca CC de A, Serafim A, Santos BD, Asbahr FR. Impairment in planning tasks of children and adolescents with anxiety disorders. Psychiatry Res. avr 2019;274:243-6.
123. Bolgeo T, Di Matteo R, Simonelli N, Dal Molin A, Lusignani M, Bassola B, et al. Psychometric properties and measurement invariance of the 7-item General Anxiety Disorder scale (GAD-7) in an Italian coronary heart disease population. J Affect Disord. 1 août 2023;334:213-9.
124. Les outils de l'observance [Internet]. [cité 11 juill 2025]. Disponible sur: <http://dev.solutionssantedigitale.com/OutilsObs/index.html#>
125. HAS. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte hors grossesse [Internet]. [cité 19 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/algorithmeshta.pdf>
126. Pharmacomédicale. Médicaments du Système Rénine-Angiotensine [Internet]. [cité 19 juin 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine>
127. Pharmacomédicale. Inhibiteurs calciques (sauf comme antiarythmiques) [Internet]. [cité 27 juill 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-calciques-sauf-comme-antiarythmiques>
128. Pharmacomédicale. Diurétiques thiazidiques [Internet]. [cité 4 juill 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/diuretiques-thiazidiques>
129. HAS, SFHA. HTA essentielle : prise en charge des patients adultes.
130. VIDAL [Internet]. 2021 [cité 19 juin 2025]. Recommandations Trouble anxieux généralisé. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/trouble-anxieux-generalise-2546.html>
131. Pharmacomédicale. Benzodiazépines [Internet]. [cité 26 juin 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
132. Pharmacomédicale. Buspirone [Internet]. [cité 26 juin 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/buspirone>
133. Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty JP, Bellew KM, Burnham DB, et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. J Clin Psychiatry. mai 2001;62(5):350-7.
134. Pelissolo A. [Efficacy and tolerability of escitalopram in anxiety disorders: a review]. Encephale. sept 2008;34(4):400-8.
135. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [Internet]. [cité 26

- juin 2025]. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-selectifs-de-la-recapture-de-la-serotonine-isrs>
136. Pharmacomédicale. Inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) [Internet]. [cité 26 juin 2025]. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-mixtes-de-recapture-de-la-serotonine-et-de-la-noradrenaline-irsna>
137. Delini-Stula A, Bondolfi G, Holsboer-Trachsler E. Possibilités thérapeutiques actuelles des troubles anxieux généralisés. *Rev Med Suisse*. 30 juin 2010;255(25):1370-4.
138. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - Venlafaxine [Internet]. [cité 7 juill 2025]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65462588&typedoc=R#RcpContreindications>
139. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 27 juill 2025]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/64381382/extrait>
140. Pharmacomédicale. Imipraminiques [Internet]. [cité 26 juin 2025]. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imipraminiques>
141. Grossman E, Nadler M, Sharabi Y, Thaler M, Shachar A, Shamiss A. Antianxiety Treatment in Patients With Excessive Hypertension. *American Journal of Hypertension*. sept 2005;18(9):1174-7.
142. Pavel J, Benicky J, Murakami Y, Sanchez-Lemus E, Saavedra JM. Peripherally administered angiotensin II AT1 receptor antagonists are anti-stress compounds in vivo. *Ann N Y Acad Sci*. déc 2008;1148:360-6.
143. Szeleszczuk Ł, Frączkowski D. Propranolol versus Other Selected Drugs in the Treatment of Various Types of Anxiety or Stress, with Particular Reference to Stage Fright and Post-Traumatic Stress Disorder. *Int J Mol Sci*. 3 sept 2022;23(17):10099.
144. Rosner MH. Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Med Sci*. févr 2004;327(2):109-11.
145. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - Tofranil 25 mg, comprimé enrobé [Internet]. [cité 7 juill 2025]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67117128&typedoc=R>
146. P-Sciences. PsychoPharma.Fr. [cité 11 juill 2025]. PsychoPharma.Fr. Disponible sur: <http://www.psychopharma.fr>
147. CMPsy - Collège Méditerranéen de Psychiatrie [Internet]. [cité 11 juill 2025].

Disponible sur: <http://cmpsy-switch.com/>

148. CNOP [Internet]. [cité 11 juill 2025]. L'accompagnement du patient – Les fondamentaux. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/l-accompagnement-du-patient-les-fondamentaux>
149. URPS Pharmaciens Bilan partagé de médication [Internet]. [cité 11 juill 2025]. Disponible sur: https://urpspharmaciens-pdl.com/wp-content/uploads/2019/11/santepub_bpm.pdf
150. SFPC. Préconisaiton pour la pratique des bilan partagé de médication [Internet]. [cité 11 juill 2025]. Disponible sur: https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/08/sfpc_memo_bilan_partag_de_medication_vdef_dc_2017.pdf
151. Ameli. Qu'est-ce qu'une affection de longue durée ? [Internet]. [cité 11 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/roubaix-tourcoing/medecin/exercice-liberal/prise-charge-situation-type-soin/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald>
152. Ameli. Mon bilan prévention, un temps d'échange dédié à la prévention [Internet]. [cité 11 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/roubaix-tourcoing/medecin/sante-prevention/bilan-prevention-ages-cles>
153. CNOP [Internet]. [cité 11 juill 2025]. Éducation thérapeutique du patient. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/education-therapeutique-du-patient2>
154. HAS. Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques [Internet]. [cité 11 juill 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf
155. Leblanc R, Dugas MJ, Gaudet A, Turcotte J, Savard P. Le traitement cognitivo-comportemental d'une patiente atteinte du trouble d'anxiété généralisée. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*. 1 juin 2006;16(2):63-8.
156. Neveux D. Références en psychiatrie et santé mentale. 2013 [cité 10 juill 2025]. Soigner le Trouble Anxiété Généralisée (TAG) par la TCC. Disponible sur: <https://e-psychiatrie.fr/tcc-psy-paris/tcc-et-trouble-anxieux-generalise/>
157. Zhang H, Zhang X, Jiang X, Dai R, Zhao N, Pan W, et al. Mindfulness-based intervention for hypertension patients with depression and/or anxiety in the community: a randomized controlled trial. *Trials*. 2 mai 2024;25:299.
158. Lorber Mateja. Music Therapy as an Intervention to Reduce Blood Pressure and Anxiety Levels in Older Adults With Hypertension: A Randomized Controlled Trial | *Research in Gerontological Nursing* [Internet]. [cité 10 juill 2025]. Disponible sur: <https://journals.healio.com/doi/abs/10.3928/19404921-20220218-03>

159. De Matos MG, Calmeiro L, Da Fonseca D. Effet de l'activité physique sur l'anxiété et la dépression. *La Presse Médicale*. 1 mai 2009;38(5):734-9.
160. Adenot É. Le pharmacien de 2019, un acteur social. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 mars 2019;58(584):1.
161. Unpf. Le « oui mais » des pharmaciens d'officine aux nouvelles missions [Internet]. [cité 11 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.unpf.eu/actualites/actualites/le-oui-mais-des-pharmaciens-dofficine-aux-nouvelles-missions-sondage-titulaires-toutes-les-regions-france>

Annexes

Annexe 1: L'échelle d'anxiété d'Hamilton

Humeur anxieuse: Inquiétude -Attente du pire - Appréhension (anticipation avec peur) – Irritabilité-Consommation de tranquillisants	0 1 2 3 4
Tension: Impossibilité de se détendre -Réaction de sursaut -Pleurs faciles - Tremblements Sensation d'être incapable de rester en place – Fatigabilité.	0 1 2 3 4
Peurs: De mourir brutalement -D'être abandonné - Du noir - Des gens - Des animaux - De la foule -Des grands espaces - Des ascenseurs -Des avions - Des transports ...	0 1 2 3 4
Insomnie: Difficultés d'endormissement - Sommeil interrompu - Sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil - Rêves pénibles - Cauchemars –angoisses ou malaises nocturnes.	0 1 2 3 4
Fonctions intellectuelles (cognitives): Difficultés de concentration - Mauvaise mémoire – Cherche ses mots – Fait des erreurs.	0 1 2 3 4
Humeur dépressive: Perte des intérêts - Ne prend plus plaisir à ses passe-temps - Tristesse -Insomnie du matin.	0 1 2 3 4
Symptômes somatiques généraux (musculaires): Douleurs et courbatures -Raideurs musculaires - Sursauts musculaires - Grincements des dents - Contraction de la mâchoire - Voix mal assurée.	0 1 2 3 4
Symptômes somatiques généraux (sensoriels): Sifflements d'oreilles -Vision brouillée - Bouffées de chaleur ou de froid -Sensations de faiblesse - Sensations de fourmis, de picotements.	0 1 2 3 4
Symptômes cardiovasculaires: Tachycardie - Palpitations - Douleurs dans la poitrine - Battements des vaisseaux Sensations syncopales - Extra-systoles.	0 1 2 3 4
Symptômes respiratoires: Oppression, douleur dans la poitrine - Sensations de blocage, d'étouffement - Soupirs – Respiration rapide au repos.	0 1 2 3 4
Symptômes gastro-intestinaux: Difficultés pour avaler - Douleurs avant ou après les repas, sensations de brûlure, ballonnement, reflux, nausées, vomissements, creux à l'estomac, "Coliques" abdominales Borborygmes - Diarrhée - Constipation.	0 1 2 3 4
Symptômes génito-urinaires: Règles douloureuses ou anormales - Troubles sexuels (impuissance, frigidité) - Mictions fréquentes, urgentes, ou douloureuses.	0 1 2 3 4
Symptômes du système nerveux autonome: Bouche sèche - Accès de rougeur -Pâleur -Sueur - Vertiges -Maux de tête -	0 1 2 3 4
Comportement lors de l'entretien: Général : Mal à l'aise - Agitation nerveuse - Tremblement des mains -Front plissé - Faciès tendu - Augmentation du tonus musculaire, Physiologique : Avale sa salive - Eructations - Palpitations au repos – Accélération respiratoire - Réflexe tendineux vifs -Dilatation pupillaire - Battements des paupières.	0 1 2 3 4
TOTAL: (Le seuil admis en général pour une anxiété significative est de 20 sur 56). N'hésitez pas à en discuter avec votre médecin.	

(Ref: Hamilton MC .(1959), «Hamilton nxiety rating scale -HAM A-»).

Parmi les quatorze propositions suivantes, déterminez celles qui correspondent le mieux à votre état en affectant à chaque groupe de symptômes une note entre 0 et 4:

0: Abscent, 1: Léger, 2: Moyen, 3: Fort, 4: Maximal.

Annexe 2 : Le Penn state worry questionnaire

Instructions: Rate each of the following statements on a scale of 1 ("not at all typical of me") to 5 ("very typical of me"). Please do not leave any items blank.

	Not at all typical of me					Very typical of me				
1. If I do not have enough time to do everything, I do not worry about it.	1	2	3	4	5					
2. My worries overwhelm me.	1	2	3	4	5					
3. I do not tend to worry about things.	1	2	3	4	5					
4. Many situations make me worry.	1	2	3	4	5					
5. I know I should not worry about things, but I just cannot help it.	1	2	3	4	5					
6. When I am under pressure I worry a lot.	1	2	3	4	5					
7. I am always worrying about something.	1	2	3	4	5					
8. I find it easy to dismiss worrisome thoughts.	1	2	3	4	5					
9. As soon as I finish one task, I start to worry about everything else I have to do.	1	2	3	4	5					
10. I never worry about anything.	1	2	3	4	5					
11. When there is nothing more I can do about a concern, I do not worry about it any more.	1	2	3	4	5					
12. I have been a worrier all my life.	1	2	3	4	5					
13. I notice that I have been worrying about things.	1	2	3	4	5					
14. Once I start worrying, I cannot stop.	1	2	3	4	5					
15. I worry all the time.	1	2	3	4	5					
16. I worry about projects until they are all done.	1	2	3	4	5					

Annexe 3 : Le Generalized Anxiety Disorder-7

Au cours des 14 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous été dérangé(e) par les problèmes suivants?	Jamais	Plusieurs jours	Plus de la moitié des jours	Presque tous les jours
<i>(Utilisez un « ✓ » pour indiquer votre réponse)</i>				
1. Sentiment de nervosité, d'anxiété ou de tension	0	1	2	3
2. Incapable d'arrêter de vous inquiéter ou de contrôler vos inquiétudes	0	1	2	3
3. Inquiétudes excessives à propos de tout et de rien	0	1	2	3
4. Difficulté à se détendre	0	1	2	3
5. Agitation telle qu'il est difficile de rester tranquille	0	1	2	3
6. Devenir facilement contrarié(e) ou irritable	0	1	2	3
7. Avoir peur que quelque chose d'épouvantable puisse arriver	0	1	2	3

(For office coding: Total Score T_____ = _____ + _____ + _____)

Annexe 4 : Fiche d'automesure sur 3 jours



Automesure sur 3 jours

Nom :

Prénom :

Date :

Médicament(s) ☐ Oui ☐ Non



Protocole

- Position assise, sans croiser les jambes ni parler
- Ne pas avoir fumé 30 minutes avant
- Réaliser 3 mesures de suite en position assise
- Attendre 1 minute maximum entre chaque mesure
- Garder le brassard sur le même bras

MÉTHODE AUTOMATIQUE

- Télécharger l'application **suivi**
- Suivre l'aide pour la mesure de tension sur 3 jours
- Calcul automatique sur 12 mesures
- Conseil personnalisé* par algorithmes validés



MÉTHODE MANUELLE

À chaque mesure, reporter les chiffres inscrits à l'écran du tensiomètre dans le tableau :

	JOUR 1		JOUR 2		JOUR 3	
	Le / /		Le / /		Le / /	
MATIN	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						
SOIR	SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
Mesure 1						
Mesure 2						
Mesure 3						

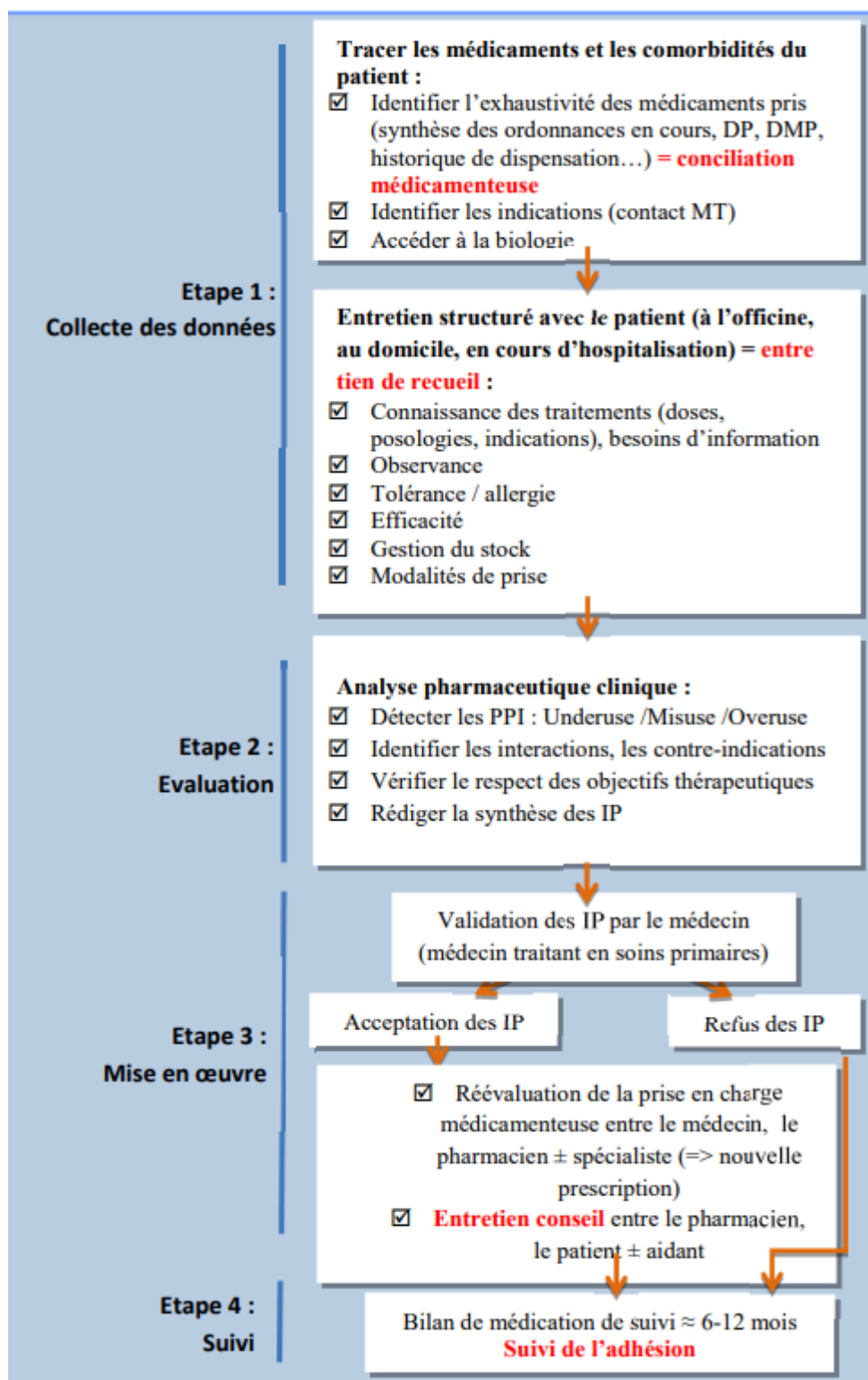
INTERPRÉTATION DE L'AUTOMESURE SUR 3 JOURS

Moyenne des tensions SYS : DIA :

SYS à 141 et plus ou DIA à 91 et plus	Hypertension
SYS de 121 à 140 ou DIA de 81 à 90	Tension artérielle élevée
SYS de 90 à 120 et DIA de 60 à 80	Tension satisfaisante
SYS à 89 et moins	Hypotension

* Selon les Recommandations ESC Guidelines 2024.

Ne pas modifier ni arrêter un traitement sans l'avis d'un professionnel de santé.



Abréviations :

DMP : Dossier Médical Partagé

DP : Dossier pharmaceutique

IP : Interventions pharmaceutiques

PPI : Prescriptions potentiellement inappropriées.

Annexe 6 : Les sujets à aborder pour chaque tranche d'âge lors du bilan de prévention

	18-25 ans	45-50 ans	60-65 ans	70-75 ans
Antécédents médicaux personnels et familiaux	X	X	X	X
Comportements et habitudes de vie (alimentation, activité physique et sédentarité, addictions et usages à risque, exposition IST, risque de grossesse non désirée...)	X	X	X	X
	X	X	X	X
Bien-être mental et social (bien-être mental et sommeil, enfants, vie affective et amicale, statut d'aidant, conditions de travail, repérage des situations de violences/maltraitances...)	X	X	X	X
Environnement (exposition aux produits chimiques, perturbateurs endocriniens, aération, moisissures, bruit/audition, radon, monoxyde de carbone, pollution, pesticides, espèces nuisibles...)	X	X	X	X
PARCOURS DE SANTÉ				
Coordonnées du médecin traitant et suivi médical à jour	X	X	X	X
Vaccinations à jour	X	X	X	X
Dépistage IST/VIH à jour	X	X	X	X
Suivi bucco-dentaire régulier	X	X	X	X
Polymédication, automédication, traitements psychoactifs	X	X	X	X
Se plaint de ne pas bien voir/entendre			X	X
Problèmes de mémoire/d'orientation			X	X
Perte d'appétit/perte de poids involontaire	X	X	X	X
PRÉVENTION ET REPÉRAGE DES MALADIES CHRONIQUES				
Règles abondantes et/ou douloureuses (endométriose)	X			
Dépistage du cancer du col de l'utérus à jour	X	X	X	
Dépistage organisé du cancer du sein à jour		X	X	X
Symptômes de ménopause (incontinence urinaire, bouffées de chaleur, sécheresses vaginales...)		X	X	X
Infections urinaires fréquentes²	X	X	X	X
Incontinence urinaire à l'effort		X	X	X
Dépistage cancer colorectal à jour		X	X	X
Suivi pour hypertension, dyslipidémie	X	X	X	X
Insuffisance rénale chronique	X	X	X	X
Suivi pour diabète	X	X	X	X
Ostéoporose			X	X
Symptômes évoquant la BPCO (toux quotidienne, crachats, essoufflement...)		X	X	X
Syndrome d'apnée du sommeil		X	X	X
Troubles du comportement alimentaire (anorexie mentale...)	X			
Addictions (alcool, tabac, autres drogues...)	X	X	X	X
DMLA			X	X
PRÉVENTION DE LA PERTE D'AUTONOMIE				
Chutes (antécédents)			X	X

Annexe 7 : L'échelle d'évaluation spécifique de la dépression de l'adolescent (ADRS)

Cochez « vrai » si cela correspond à ce que vous vivez en ce moment, « faux » si cela ne correspond pas :

- | | |
|---|---|
| 1. Je n'ai pas d'énergie pour l'école, pour le travail. | 6. Au fond, quand c'est comme ça, j'ai envie de mourir. |
| 2. J'ai du mal à réfléchir. | 7. Je ne supporte pas grand-chose. |
| 3. Je sens que la tristesse, le cafard me débordent en ce moment. | 8. Je me sens découragé(e). |
| 4. Il n'y a rien qui m'intéresse, plus rien qui m'amuse. | 9. Je dors très mal. |
| 5. Ce que je fais ne sert à rien. | 10. À l'école, au boulot, je n'y arrive pas. |

Calcul :

Score de 0 à 10 : nombre de réponses cochées à « Vrai »

Interprétation :

Score 0 à 3 : absence de souffrance psychologique

Score ≥ 4 : état de souffrance psychologique

Score ≥ 7 : état de dépression

Annexe 8 : L'échelle *Hospital Anxiety and Depression scale*

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- La plupart du temps 3
- Souvent 2
- De temps en temps 1
- Jamais 0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- Oui, très nettement 3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
- Pas du tout 0

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- Autant que par le passé 0
- Plus autant qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2
- Plus du tout 3

5. Je me fais du souci

- Très souvent 3
- Assez souvent 2
- Occasionnellement 1
- Très occasionnellement 0

6. Je suis de bonne humeur

- Jamais 3
- Rarement 2
- Assez souvent 1
- La plupart du temps 0

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- Oui, quoi qu'il arrive 0
- Oui, en général 1
- Rarement 2
- Jamais 3

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- Presque toujours 3
- Très souvent 2
- Parfois 1
- Jamais 0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- Plus du tout 3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
- J'y prête autant d'attention que par le passé 0

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Un peu 2
- Pas tellement 1
- Pas du tout 0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- Autant qu'avant 0
- Un peu moins qu'avant 1
- Bien moins qu'avant 2
- Presque jamais 3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2
- Pas très souvent 1
- Jamais 0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision

- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

Scores

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = _____

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = _____

Interprétation

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie

- 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.

Selon les résultats, il sera peut-être nécessaire de demander un avis spécialisé.

Annexe 9: Le questionnaire GAD-2

Au cours des deux dernières semaines, à quelle fréquence les problèmes suivants vous ont-ils inquiétés?

Cochez la case appropriée.

1. Nerveux, anxieux ou à nerfs vifs?

- ☐ Pas du tout
- ☐ Plusieurs jours
- ☐ Plus que la demi des jours
- ☐ Presque tous les jours

2. Incapable d'arrêter ou de contrôler son doute

- ☐ Pas du tout
- ☐ Plusieurs jours
- ☐ Plus que la demi des jours
- ☐ Presque tous les jours

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : HUVENNE

Prénom : Céline

Titre de la thèse : Le rôle du pharmacien d'officine dans la gestion de l'hypertension induite et/ou majorée par le trouble anxieux généralisé

Mots-clés : Trouble anxieux généralisé, hypertension artérielle, pharmacien d'officine, éducation thérapeutique

Résumé : Le trouble anxieux généralisé et l'hypertension artérielle sont liés par une interaction complexe, documentée dans la littérature. Cette interaction peut compliquer la prise en charge, altérer l'adhésion thérapeutique et favoriser les risques liés aux interactions médicamenteuses ou à l'automédication.

L'analyse de la littérature a permis d'explorer les mécanismes physiopathologiques de cette comorbidité et d'évaluer les stratégies de prise en charge.

Dans ce contexte, le pharmacien d'officine, en tant qu'acteur de premier recours, occupe une place stratégique dans le dépistage, l'éducation thérapeutique et l'accompagnement des patients. Ses interventions reposent sur l'utilisation d'outils spécifiques et de méthodologies adaptées.

Ainsi, l'officine se positionne comme un acteur central dans la gestion de l'hypertension induite et/ou majorée par le trouble anxieux généralisé, contribuant à l'optimisation du pronostic clinique et à l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Membres du jury :

Président : Pr Dine Thierry, Professeur de pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacie clinique, Université de Lille – Praticien hospitalier au Groupe hospitalier Loos Haubourdin

Assesseurs :

Directeur, conseiller de thèse : Pr Cuvelier Elodie, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier – CHU de Lille, Faculté de pharmacie, Université de Lille

Pr Amad Ali, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier – CHU de Lille, Faculté de médecine, Université de Lille

Membre extérieur : Docteur DELEHONTE Virginie, Pharmacien titulaire de la Pharmacie du Manoir à Halluin