

# L'adhésion thérapeutique dans l'hypertension artérielle résistante

## Therapeutic adherence in resistant hypertension

J. Huart <sup>a,b</sup>  
A. Persu <sup>c,d</sup>

<sup>a</sup>Service de néphrologie, Centre Hospitalier Universitaire de Liège (ULg CHU), Université de Liège, avenue de l'Hôpital 1, 4000 Liège, Belgique

<sup>b</sup>Groupe Interdisciplinaire de Génomique Appliquée (GIGA), Sciences Cardiovasculaires, Université de Liège, avenue de l'Hôpital 11, 4000 Liège, Belgique

<sup>c</sup>Service de cardiologie, Département Cardiovasculaire, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique

<sup>d</sup>Pôle de Recherche Cardiovasculaire, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université Catholique de Louvain, avenue Hippocrate 55, 1200 Bruxelles, Belgique

Disponible en ligne sur ScienceDirect le 23 février 2022



J. Huart

## CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

### L'adhésion thérapeutique en général

L'adhésion thérapeutique a été nouvellement redéfinie. Elle correspond au processus par lequel les patients prennent leurs médicaments tels que prescrits. Elle comprend dans un premier temps l'initiation du traitement par le patient, ce qui correspond également à l'acceptation de la prescription par ce dernier. L'adhésion comprend ensuite l'exécution de cette prescription. La qualité de l'exécution est évaluée par la compliance qui peut être définie comme le pourcentage de comprimés réellement pris par le patient par rapport au nombre prescrit. Pour terminer, l'adhésion thérapeutique comprend la (dis)continuation du traitement. La persistance correspond au nombre total de jours qui s'est écoulé entre l'initiation et la discontinuation éventuelle du traitement [1,2]. Ces différents éléments sont illustrés dans la Fig. 1.

Adhésion thérapeutique : processus par lequel les patients prennent leurs médicaments tels que prescrits.

Compliance : pourcentage de comprimés réellement pris.

Persistance : nombre de jours entre l'initiation et la discontinuation éventuelle du traitement.

Deux grands types de problèmes peuvent dès lors se rencontrer lorsque l'adhésion thérapeutique d'un patient est non optimale. On peut de fait se retrouver devant un problème de compliance : le traitement est poursuivi dans le temps mais son exécution est sous-optimale avec un pourcentage insuffisant de comprimés pris ; ou devant un problème de persistance : le traitement est précocement interrompu par le patient (le traitement peut

### Auteur correspondant :

**A. Persu**,  
Service de cardiologie,  
Département Cardiovasculaire,  
Cliniques Universitaires Saint-Luc,  
Université Catholique de Louvain,  
avenue Hippocrate 10, 1200  
Bruxelles, Belgique.  
Adresse e-mail :  
[alexandre.persu@uclouvain.be](mailto:alexandre.persu@uclouvain.be)

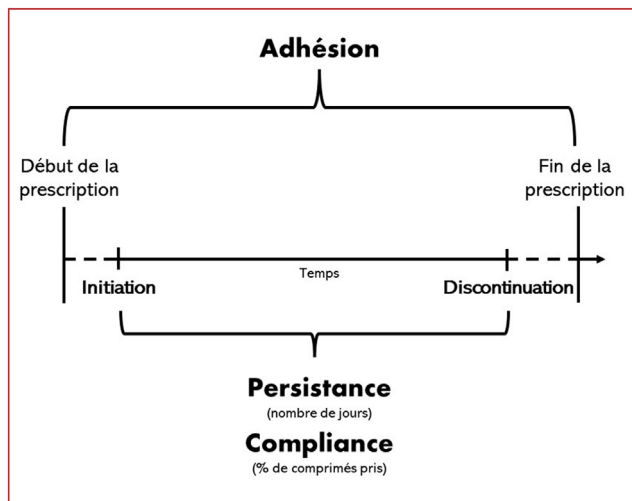


Figure 1. Taxonomie de l'adhésion thérapeutique (inspiré de Vrijens et al. [1]).

également ne jamais être initié ou l'être de manière retardée). Une combinaison de ces deux types de problèmes d'adhésion peut également se rencontrer. L'identification du type de problème est cruciale afin de pouvoir proposer au patient une prise en charge adaptée [1].

L'évaluation de l'adhésion d'un patient à la thérapeutique qui lui a été prescrite repose sur différentes techniques. Certaines sont qualifiées de « directes », les autres d'« indirectes ». Ces différentes techniques ainsi que leurs avantages et inconvénients respectifs sont repris dans le [Tableau 1](#). Par ordre croissant de précision, les méthodes indirectes comprennent les entretiens du personnel médical avec le patient (il a

d'ailleurs été démontré que la perception du praticien quant à l'adhésion thérapeutique de son patient n'avait pas plus de valeur que de jouer à pile ou face), la tenue de cahiers journaliers par le patient, l'utilisation de questionnaires adaptés, le suivi du renouvellement des ordonnances, le comptage des comprimés et, le gold standard parmi les mesures indirectes, l'utilisation de piluliers électroniques. Ces derniers enregistrent la date et l'heure de chaque ouverture du pilulier et donnent ainsi des informations dynamiques sur la prise médicamenteuse. Toutefois, les méthodes indirectes quelles qu'elles soient ne garantissent pas la prise correcte du médicament par le patient et ont dès lors tendance à surestimer l'adhésion thérapeutique. Elles ne sont dès lors que de peu d'utilité en cas de non-adhésion intentionnelle à un traitement [3,4].

Les méthodes directes, en évitant cet écueil, sont donc les seules réellement utiles en cas de non-adhésion intentionnelle. Il en existe essentiellement deux : la thérapie directement observée, qui est la technique la plus précise pour mesurer l'adhésion thérapeutique et les dosages biologiques des médicaments dans les urines ou le sang (en général par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse). L'usage de la thérapie directement observée est réservé en pratique courante à certaines pathologies comme la tuberculose en raison de son coût élevé en personnel [5]. Les dosages biologiques des médicaments ont le désavantage de ne renseigner que sur l'adhésion récente au traitement (possibilité de méconnaître une adhésion « blouse blanche » à l'approche d'une consultation ou une prise médicamenteuse irrégulière) et d'être également potentiellement coûteux lors d'une utilisation sur le long terme. Contrairement aux dosages urinaires, les dosages sanguins permettent également de mesurer la concentration du médicament, ce qui permet d'estimer la compliance récente au traitement en se basant sur des courbes mais leur interprétation est complexe [3,4].

Tableau 1. Méthodes de mesure de l'adhésion thérapeutique (inspiré de Eskås et al. [3]).

	Avantages	Inconvénients
<b>Méthodes indirectes</b>		
Entretiens avec le patient	Facile, peu coûteux	Peu d'utilité, surestimation de l'adhésion
Cahiers journaliers	Facile, peu coûteux, informations dynamiques	Surestimation de l'adhésion
Questionnaires	Facile, peu coûteux, identification des causes de la non-adhésion	Surestimation de l'adhésion
Suivi des ordonnances	Facile, peu coûteux	Surestimation de l'adhésion
Comptage des pilules	Facile, peu coûteux	Surestimation de l'adhésion
Monitoring électronique	Facile, précision élevée, informations dynamiques, outil d'amélioration de l'adhésion	Coût élevé, surestimation de l'adhésion
<b>Méthodes directes</b>		
Thérapie directement observée	Fiable	Coût élevé, difficile à mettre en pratique
Dosages urinaires	Fiable	Accès limité, adhésion récente uniquement, essentiellement qualitatif
Dosages sanguins	Fiable, quantification possible	Accès limité, adhésion récente uniquement, invasif

## L'adhésion thérapeutique dans le domaine de l'hypertension

L'adhésion thérapeutique aux traitements anti-hypertenseurs est largement insuffisante. Une étude menée par Vrijens et al. [6] basée sur l'utilisation de piluliers électroniques a montré que le problème d'adhésion principal rencontré chez les patients hypertendus était un manque de persistance avec 50 % des patients ayant interrompu leur traitement anti-hypertenseur à un an. La compliance des patients persistants laissait également à désirer avec en moyenne 10 % des comprimés non pris. La moitié de ces patients réalisait de plus au moins une fois par an une interruption de traitement de plusieurs jours (« drug holidays »). La non-persistance au traitement était inversement corrélée dans cette étude à la compliance lors de la prise du traitement [6]. Il a également été montré que seuls 10 à 15 % des patients demeuraient persistants au traitement anti-hypertenseur après 5 ans [7]. Une autre étude basée sur les dosages des médicaments dans le sang et les urines a montré un taux de non-adhésion aux médicaments anti-hypertenseurs de 41 % dans la population du Royaume-Unis [8]. Il a également été montré que 12 % des patients auxquels des médicaments anti-hypertenseurs étaient prescrits n'initiaient jamais leur traitement [9]. Enfin, une étude récente a montré que les praticiens spécialisés dans le domaine de l'hypertension artérielle ne mettaient en place que peu de moyens pour évaluer et améliorer l'adhésion thérapeutique de leurs patients [10]. Il est dès lors important de s'interroger sur l'adhésion thérapeutique d'un patient si l'on ne constate pas de diminution suffisante de sa pression artérielle suite à l'ajout d'un traitement anti-hypertenseur et de mettre en place des méthodes efficaces pour évaluer et améliorer son adhésion thérapeutique.

Les freins à la bonne prise des médicaments anti-hypertenseurs sont nombreux : le caractère asymptomatique et permanent de l'hypertension, les effets secondaires des traitements, une mauvaise connaissance de la maladie, certaines croyances ou craintes, la complexité des traitements et leurs coûts, un manque de confiance envers le personnel médical... Plusieurs facteurs de risque de non-adhésion au traitement anti-hypertenseur ont été identifiés tels que la classe thérapeutique (diurétiques), le nombre de médicaments prescrits et le nombre de prises journalières. Une étude a d'ailleurs montré que l'adhésion thérapeutique s'améliorait progressivement si l'on utilisait une monothérapie autre qu'un diurétique, une bithérapie avec un diurétique et une bithérapie sans diurétique par rapport à la prise d'une monothérapie comprenant un diurétique [11]. La précarité, la présence de comorbidités, les assuétudes, les troubles cognitifs, la dépression, l'isolement social, un suivi médical insuffisant ou la polymédication ont également été impliqués dans la non-adhésion thérapeutique [8,9].

Plusieurs types d'intervention ont montré un bénéfice afin de pouvoir améliorer l'adhésion thérapeutique :

- l'éducation et le conseil du patient afin d'améliorer sa motivation et de dissiper ses craintes éventuelles, l'implication de membres de sa famille et l'optimisation de son suivi médical ;
- la simplification du traitement avec l'utilisation de combinaisons médicamenteuses au sein d'un seul comprimé, l'utilisation de plaquettes de comprimés mentionnant les jours de la semaine, l'emploi de molécules permettant une prise

unique par jour ainsi que la synchronisation du renouvellement des ordonnances à la pharmacie ;

- la mise en place de systèmes permettant d'éviter les oublis tels que les rappels sur le téléphone, l'utilisation de pilulier, le couplage de la prise médicamenteuse avec des activités quotidiennes, l'utilisation de médicaments en réserve sur le lieu de travail ;
- un meilleur remboursement et une meilleure accessibilité aux médicaments de la part des systèmes de santé.
- La réalisation d'automesures tensionnelles a également montré un effet favorable sur l'adhésion thérapeutique [9,12,13].

## L'ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE DANS LE CADRE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE RÉSISTANTE

### Fréquence, diagnostic et gestion du problème

L'adhésion thérapeutique est un élément important à considérer devant tout patient hypertendu qui ne répond pas aux thérapeutiques mises en place. Cet aspect de la prise en charge du patient hypertendu devient néanmoins particulièrement crucial quand ce dernier présente une hypertension dite « apparemment résistante » avec des cibles tensionnelles non atteintes malgré l'application des mesures hygiéno-diététiques et la prescription de trois anti-hypertenseurs à dose optimale tolérée dont un diurétique. Il est en effet capital à ce stade de la prise en charge de questionner l'adhésion thérapeutique du patient avant de s'engager dans un bilan coûteux et parfois invasif de recherche d'hypertension secondaire et/ou d'instaurer des traitements anti-hypertenseurs complexes et potentiellement dangereux [5,7,12,14,15].

Comme dit plus haut, plus le nombre de comprimés est élevé, plus l'adhésion thérapeutique est mauvaise. Une étude a montré qu'à partir de trois médicaments prescrits pour l'hypertension artérielle, l'adhésion thérapeutique chutait à 45 %. À partir de 7 et au-delà, l'adhésion thérapeutique devenait quasiment nulle [16]. Une faible adhésion thérapeutique est dès lors une cause fréquente d'hypertension artérielle pseudo-résistante. On la retrouve chez 23 à 70 % des patients considérés comme résistants selon les études (cette proportion varie en fonction de la méthode utilisée pour évaluer l'adhésion thérapeutique et est en général plus élevée avec les méthodes directes) [15,17]. Ce phénomène a notamment été mis en exergue lors des études évaluant l'efficacité de la dénervation rénale chez les patients avec une hypertension artérielle résistante. Ces études ont également montré le caractère dynamique et mouvant de l'adhésion thérapeutique des patients [15].

L'évaluation de l'adhésion thérapeutique chez les patients avec une hypertension artérielle pseudo-résistante n'est malheureusement encore que très peu réalisée dans la pratique clinique, en tout cas de manière directe. L'impression du médecin quant à l'adhésion thérapeutique de son patient manque très nettement de sensibilité et l'emploi d'autres méthodes indirectes telles qu'exposées plus haut surestime malheureusement en général l'adhésion thérapeutique. De plus, ces méthodes ne permettent pas de repérer les patients dont la non-adhésion thérapeutique est intentionnelle. Il est dès lors primordial de développer dans la pratique clinique courante des méthodes directes pour détecter la non-

adhésion thérapeutique et, idéalement, de les combiner aux méthodes indirectes. La thérapie directement observée n'est pas facile à mettre en place et son coût est non négligeable. Elle nécessite en effet l'hospitalisation de jour du patient et le monitoring rigoureux de sa pression artérielle dans les heures suivant la prise du traitement, des cas d'hypotension artérielle sévère étant possible chez les patients non adhérents. Cette technique est dès lors en général réservée pour les cas complexes d'hypertension artérielle résistante [3–5,7,9,18].

Le dosage des anti-hypertenseurs dans le sang ou les urines apparaît dès lors comme la méthode directe idéale à utiliser chez le patient présentant une hypertension artérielle apparemment résistante. Cette approche a notamment montré sa supériorité par rapport aux questionnaires, vraisemblablement en raison d'un taux élevé de non-adhésion intentionnelle dans cette population de patients [17,19]. En termes de coût, cette méthode s'avère particulièrement rentable lorsqu'elle est mise en balance avec le coût des explorations complémentaires et le coût des traitements additionnels qui seraient inutilement mis en œuvre si le problème de non-adhésion thérapeutique n'était pas mis en évidence. Cette technique n'est cependant guère utilisée par la plupart des praticiens, le plus souvent par ignorance de sa disponibilité. Le dosage de la plupart des anti-hypertenseurs est pourtant techniquement réalisable en routine [3,4,9,18]. Une étude menée dans une population de patients avec une hypertension artérielle apparemment résistante a montré que, le fait d'informer un patient non-adhérent de l'absence de trace de son traitement dans son sang ou ses urines et de le conseiller afin d'améliorer son adhésion thérapeutique, entraînait par la suite une bonne amélioration de ses paramètres tensionnels sans intensification du traitement, au moins à court terme [18]. Le même phénomène a été retrouvé plus récemment chez le patient hypertendu en général [20]. Il faut néanmoins garder à l'esprit la possibilité d'un effet blouse blanche sur l'adhésion thérapeutique amenant également à une surestimation de l'adhésion entre deux consultations. Cet effet blouse blanche est davantage présent si le patient est informé à l'avance qu'un dosage va avoir lieu et peut donc être prévenu soit par un délai court entre cette information et la réalisation du test, soit par des dosages réalisés de manière aléatoire (le patient sait que son adhésion peut être contrôlée dans ses prélèvements mais il ignore quand). Quoi qu'il en soit, il convient toujours d'informer le patient au préalable et d'obtenir son consentement pour la réalisation des dosages [4,15]. Différentes études ont montré que les patients ne refusaient en règle générale pas la réalisation de ces tests [16].

Une standardisation de ces dosages et de leur interprétation est également nécessaire. En effet, des paramètres autres que l'adhésion thérapeutique peuvent influencer les dosages tels que les fonctions rénales ou hépatiques, le poids, les interactions médicamenteuses ou alimentaires, la malabsorption, l'accélération du transit intestinal, la présence d'un troisième secteur ou encore la présence de polymorphismes au sein d'enzymes responsables du métabolisme ou de la distribution de certains médicaments tels que les cytochromes. Des erreurs pré-analytiques peuvent également se rencontrer (sensibilité à la lumière, adsorption sur le tube, ...). Tous ces éléments doivent dès lors être exclus avant de pouvoir confirmer la non-adhésion thérapeutique [4,15]. Si la non-adhésion thérapeutique est confirmée, il est recommandé de présenter les faits au patient avec bienveillance et empathie afin d'établir une relation de confiance avec ce dernier, prérequis essentiel à l'amélioration de son adhésion thérapeutique [15]. Une étude

menée par Pucci et al. chez les hypertendus non contrôlés a montré que 36 % des patients refusaient d'admettre leur problème d'adhésion thérapeutique lors de l'annonce des résultats des tests urinaires. Néanmoins, ces patients acceptaient la suggestion de recommencer un traitement anti-hypertenseur ne comprenant qu'un seul médicament [16].

Les facteurs, parfois multiples, à l'origine de cette non-adhésion thérapeutique doivent être recherchés par le praticien. L'étude de Pucci et al. [16] a montré que lorsque l'on demande aux patients non adhérents d'en expliquer la raison, ils évoquent le plus souvent les effets secondaires du traitement (ce qui explique sans doute la plus faible adhésion pour les diurétiques et la spironolactone retrouvée dans cette étude) ou des oublis. Le coût des traitements, une mauvaise compréhension des instructions, l'apathie ou encore le fait d'être à court de médicaments étaient d'autres raisons invoquées [16]. La non-adhésion thérapeutique peut être considérée comme non-intentionnelle ou intentionnelle. La non-adhésion non-intentionnelle correspond à un processus passif dans lequel le patient oublie ou néglige de prendre correctement son traitement (distraction, négligence, mauvaise compréhension, troubles cognitifs, ...). La non-adhésion intentionnelle correspond à un processus actif par lequel le patient omet sciemment de prendre correctement son traitement, ce qui échappe donc aux méthodes indirectes d'évaluation de l'adhésion thérapeutique. Un continuum entre les deux peut être présent avec la non-adhésion non-intentionnelle précédant la non-adhésion intentionnelle [5].

La prise en charge de la non-adhésion thérapeutique intentionnelle demeure plus compliquée que celle de la non-adhésion thérapeutique non-intentionnelle. Un dialogue de confiance doit absolument être établi avec le patient afin de pouvoir identifier les raisons qu'a ce dernier de ne pas prendre adéquatement son traitement de manière délibérée, tout en le dissimulant au praticien. Une prise en charge psychologique semble de plus indispensable pour aider ces patients. Enfin, dans les cas où l'adhésion ne peut être renforcée malgré la mise en place des moyens classiques, la réalisation d'interventions telles que la dénervation rénale (pour laquelle les patients non adhérents sont classiquement récusés) sera à discuter dans le futur afin de limiter la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire associée à une hypertension artérielle non contrôlée [5,7].

### Aspects psychologiques

Une étude pilote récente analysant l'adhésion thérapeutique et les caractéristiques psychologiques des patients avec une hypertension artérielle apparemment résistante a montré que les prédicteurs indépendants d'une mauvaise adhésion au traitement anti-hypertenseur (40 % de patients partiellement adhérents et 31 % de patients totalement non adhérents dans la population étudiée) étaient une admission récente en urgence pour hypertension artérielle ainsi que des difficultés à mettre les choses en perspective lors d'événements négatifs et une tendance plus élevée à la somatisation. Un plus grand recours aux stratégies consistant à blâmer les autres et soi-même a par contre été retrouvé comme prédicteur indépendant d'une « vraie » résistance aux traitements anti-hypertenseurs [21].

Des facteurs psychologiques semblent dès lors à la fois impliqués dans l'adhésion thérapeutique et dans la résistance aux traitements anti-hypertenseurs bien que les profils

psychologiques des patients soient distincts. Le profil associé à une faible adhésion thérapeutique pourrait correspondre à une voie comportementale tandis que le profil prédisant l'hypertension artérielle résistante correspondrait à une voie physiologique impliquant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système nerveux autonome. Ces deux profils psychologiques pourraient toutefois s'enraciner dans le terrain de traumatismes psychologiques anciens [21]. Dans une autre étude, la capacité de modifier l'impact émotionnel de situations stressantes a été identifiée comme seul prédicteur indépendant du contrôle tensionnel chez des patients présentant au départ une hypertension artérielle résistante [22]. Une prise en charge psychologique spécifique associée à une prise en charge optimale de la non-adhésion thérapeutique mériteraient dès lors d'être mises en place dans les centres de référence de gestion de l'hypertension artérielle résistante.

### En pratique

La prise en charge de la non-adhésion thérapeutique intentionnelle demeure plus compliquée que celle de la non-adhésion thérapeutique non-intentionnelle.

### Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## RÉFÉRENCES

- [1] Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:691–705.
- [2] Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;52:275–301.
- [3] Eskås PA, Heimark S, Eek Mariampillai J, Larstorp ACK, Fadl Elmula FEM, Høiegggen A. Adherence to medication and drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *Blood Press* 2016;25:199–205.
- [4] Lane D, Lawson A, Burns A, et al. Nonadherence in hypertension: how to develop and implement chemical adherence testing. *Hypertens (Dallas Tex 1979)* 2022;79:12–23.
- [5] Ruzicka M, Hiremath S. Can drugs work in patients who do not take them? The problem of non-adherence in resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:1–8.
- [6] Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336:1114–7.
- [7] Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertens (Dallas Tex 1979)* 2013;62:218–25.
- [8] Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. *Hypertension* 2017;69:1113–20.
- [9] Choudhry NK, Kronish IM, Vongpatanasin W, et al. Medication adherence and blood pressure control: a scientific statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2022;79:e1–4.
- [10] Burnier M, Prejbisz A, Weber T, et al. Hypertension healthcare professional beliefs and behaviour regarding patient medication adherence: a survey conducted among European Society of Hypertension Centres of Excellence. *Blood Press* 2021;30:282–90.
- [11] Corrao G, Parodi A, Zambon A, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28:1584–90.
- [12] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–104.
- [13] Parthan A, Vincze G, Morisky DE, Khan ZM. Strategies to improve adherence with medications in chronic, "silent" diseases representing high cardiovascular risk. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2006;6:325–36.
- [14] Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;29:610–8.
- [15] Berra E, Azizi M, Capron A, et al. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2016;68:297–306.
- [16] Pucci M, Martin U. Detecting non-adherence by urine analysis in patients with uncontrolled hypertension: rates, reasons and reactions. *J Hum Hypertens* 2017;31:253–7.
- [17] Durand H, Hayes P, Morrissey EC, et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017;35:2346–57.
- [18] Brinker S, Pandey A, Ayers C, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:834–5.
- [19] Pandey A, Raza F, Velasco A, et al. Comparison of Morisky Medication Adherence Scale with therapeutic drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2015;9 [420-6.e2].
- [20] Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension* 2017;70:1042–8.
- [21] Petit G, Berra E, Georges CMG, et al. Impact of psychological profile on drug adherence and drug resistance in patients with apparently treatment-resistant hypertension. *Blood Press* 2018;27:358–67.
- [22] Pappaccogli M, Di Monaco S, Georges CMG, et al. Predictors of blood pressure control in patients with resistant hypertension after intensive management in two expert centres: the Brussels-Torino experience. *Blood Press* 2019;28:336–44.