UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n’a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l’utilisation de ce document.

D’autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

2e exemplaire

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE
DE GRENOBLE
MEDECINE ET PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI
LA TRONCHE

ANNEE1989 N° D'ORDRE : 7049

ETUDE DE RATIONALISATION DE PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES HOSPITALIERES DANS LE CADRE D'AFFECTIONS CARDIOVASCULAIRES

THESE

présentée à
l'Université Scientifique et Médicale de Grenoble
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

par

Mlle ODRU Chantal
[Données à caractère personnel]

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE GRENOBLE MÉDECINE-PHARMACIE

Cette thèse sera soutenue publiquement
le 20 Décembre 1989
devant

M. Le Professeur **ROCHAT** Président du Jury

M. Le Professeur **MALLION**

MMmes **DELETRAZ-DELPORTE** Maître de Conférences

MEYLAN Pharmacien Responsable

M. **CADET** Directeur du C.H.R.U de Grenoble

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE
DE GRENOBLE
MEDECINE ET PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI
LA TRONCHE

ANNEE1989 N° D'ORDRE :

ETUDE DE RATIONALISATION DE PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES HOSPITALIERES DANS LE CADRE D'AFFECTIONS CARDIOVASCULAIRES

THESE

présentée à
l'Université Scientifique et Médicale de Grenoble
pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

par

Mlle ODRU Chantal
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement
le 20 Décembre 1989
devant

M. Le Professeur **ROCHAT** Président du Jury

M. Le Professeur **MALLION**

MMmes **DELETRAZ-DELPORTE** Maître de Conférences

MEYLAN Pharmacien Responsable

M. **CADET** Directeur du C.H.R.U de Grenoble

La Science a-t-elle promis le bonheur ?
Je ne le crois pas . Elle a promis la vérité , et la question est de savoir si l'on fera jamais du bonheur avec la vérité .

E.ZOLA

La Santé n'est pas un état absolu qu'on obtient sans effort ; elle doit être cultivée et protégée en permanence .

H.SAN MARTIN , 1981

Peut-on vraiment admettre que ce coeur , cet organe le plus beau de la vie , est faible parce qu'il lui arrive de battre fort , de battre la chamade ou de faire une pause ?
N'est-il pas plus probable que le coeur se contente de nous mettre en garde contre notre propre âme , notre âme faible qui prend la vie au sérieux là où elle ne l'est pas , et à la légère là où elle est amère ?

GRODDECK (NASAMECU)

A mes parents ,

Pour m´avoir permis de progresser dans la vie , pour le soutien de tous les moments qu´ils m´apportent ,

Qu´ils trouvent ici le gage de mon affection .

A ma famille ,

En témoignage de mon affection .

A Monsieur le Professeur ROCHAT ,

Nous le remercions d'avoir accepté de présider le jury de notre thèse

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect

A NOTRE MAITRE DE THESE ,
Madame DELETRAZ-DELPORTE ,

Qui a toujours su nous accueillir avec une grande disponibilité lorsque nous venions solliciter ses conseils

Nous la remercions de l'aide qu'elle nous a apportée au cours de l'élaboration de notre travail

Qu'elle trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueux dévouement

A Monsieur le Professeur MALLION ,

Qui nous a fait l'honneur de nous confier le sujet de notre thèse

Qui nous a permis d'apprécier au sein de son service la qualité des soins apportés au malade

Qui a su nous éclairer lors de notre stage sur la démarche diagnostique du médecin

Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect

A Madame MEYLAN ,

Qui nous a fait l'honneur de juger notre travail ,

Qui a toujours su avec une grande disponibilité nous prodiguer ses conseils et guider avec bienveillance nos premiers pas face à nos nouvelles responsabilités

Qu'elle accepte ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre respectueux dévouement

A Monsieur le Directeur ,
Monsieur CADET ,

Qui nous a fait l'honneur de faire partie de notre jury

Nous le remercions de sa présence et le prions d'accepter le témoignage de notre profond respect

Avertissement au lecteur

Que celui qui s'apprête à parcourir notre travail le conçoive comme une **analyse ponctuelle** de la thérapeutique actuelle en matière de Cardiologie . Qu'il ne s'attende pas à un exposé statique , l'esprit dans lequel notre thèse a été effectuée ne s'attachant pas à l'exhaustivité , mais préconisant au contraire l'ouverture vers de nouveaux médicaments .

Nous espérons en effet que la recherche future permettra de moduler nos remarques et de remettre en question nos choix , que d'autres approches de **pharmacie clinique** viendront compléter notre travail .

Notre analyse ne trouve donc **sa justification** que dans le moment présent , en fonction des possibilités offertes au corps médical , et selon les textes en vigueur . Elle ne saurait en aucun cas être transposée à une autre discipline , ou généralisée à l'ensemble des molécules disponibles , et sans que ne soit prise en compte la valeur que peut lui accorder notre subjectivité .

Abréviations

A.B.F	: Antigen Binding Fragments
A.D.H	: Hormone Anti-Diurétique
A.H.T.A	: Antihypertenseur(s) , Antihypertensive(s)
A.L.D	: Affection(s) Longue Durée
A.M.M	: Autorisation de Mise sur le Marché
A.M.P	: Adénosine Monophosphate
A.T.P	: Adénosine Triphosphate
A.V.C	: Accident(s) Vasculaire(s) Cérébral(aux)
A.V.P	: Arginine Vasopressine
B.A.V	: Bloc(s) Auriculo-Ventriculaire(s)
C.M.F	: Consommation Médicale Finale
C.P.A.M	: Caisse Primaire d'Assurance Maladie
C.R.A.M	: Caisse Régionale d'Assurance Maladie
D.C	: Débit Cardiaque
E.C.G	: Electrocardiogramme(s)
E.D.R.F	: Endothelium Derived Relaxing Factor
E.S	: Extrasystole(s)
F.A	: Fibrillation Auriculaire
G-SH	: Glutathion-SH
H.D.L	: High Density Lipoprotein
H.T.A	: Hypertension(s) artérielle(s)
I.C	: Insuffisance(s) Cardiaque(s)
I.Ca	: Inhibiteur(s) des Canaux Calciques
I.D.M	: Infarctus Du Myocarde
I.E.C	: Inhibiteur(s) de l'Enzyme de Conversion
I.S.D.N	: Isosorbide Dinitrate
I.S.2-M.N	: Isosorbide 2-Mononitrate
I.S.5-M.N	: Isosorbide 5-Mononitrate
I.M	: Intra Musculaire
I.V	: Intra Veineux(se)
L.D.L	: Low Density Lipoprotein
L.P	: Libération Prolongée
M.V.O_2	: Masse Volumique en Oxygène
N.P.S	: Nitroprussiate de Sodium
O.A.P	: Oedème Aigu du Poumon
O.M.S	: Organisation Mondiale de la Santé
P.A	: Pression(s) Artérielle(s)
P.G	: Prostaglandine(s)
P.I.B	: Produit Intérieur Brut
R.A.A	: Rhumatisme Articulaire Aigu
R.Ph	: Résistances Périphériques
S.I.N 1	: Linsidomine
S.R.A.A	: Système Rénine Angiotensine Aldostérone
T.A	: Tension Artérielle
T.A.P.A.M	: Tableau(x) Prévisionnel(s) de l'Activité et des Moyens
T.S.A.P	: Tableau(x) Statistique(s) de l'Activité des Praticiens
V.O.C	: Voltage Operated channels

ETUDE DE RATIONALISATION DE PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES HOSPITALIERES DANS LE CADRE D'AFFECTIONS CARDIOVASCULAIRES

INTRODUCTION

Le sujet , les buts , les moyens

PARTIE 1 : ECONOMIE DE SANTE

1. NOTION D'ECONOMIE DE LA SANTE

A/ Définition
B/ Contexte actuel

2. PRATIQUE DE L'ECONOMIE DE LA SANTE

A/ En ambulatoire

* Organismes de remboursement
* Statut des médecins :

** Convention des médecins en matière de prescription
** En pratique : conflits et difficultés
** T.S.A.P et fiches de transparence

* Prescriptions médicamenteuses : le cas des génériques (dangers et fascinations)

B/ En milieu hospitalier

* Financement de l'hôpital : le budget global
* Organismes de remboursement
* Statut des médecins : à propos de liberté de prescription
* Gestion de la pharmacie et place du service à l'hôpital

3. BASES NATIONALES

A/ Facteurs de croissance des dépenses en matière de Santé
B/ Place des pathologies cardiovasculaires
C/ Médecins en France : les données actuelles
D/ Une spécialité en particulier : la Cardiologie

PARTIE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

1. PRESENTATION DE NOTRE TRAVAIL EN CARDIOLOGIE C

Introduction

2. PHYSIOPATHOLOGIE CARDIAQUE

* Insuffisance cardiaque

** Définition
** Mécanismes
** Degrés d'évolution
** Buts thérapeutiques
** Moyens thérapeutiques
** Un cas particulier : l'oedème aigu du poumon

* Insuffisance coronarienne

** Définition
** Mécanismes
** Degrés d'évolution
** Buts thérapeutiques
** Moyens thérapeutiques

* Infarctus du myocarde

** Définition
** Mécanismes
** Degrés d'évolution
** Buts thérapeutiques
** Moyens thérapeutiques

* Troubles du rythme

** Définition
** Mécanismes
** Buts thérapeutiques
** Moyens thérapeutiques

* Hypertension artérielle

** Définition
** Incidence de l'H.T.A
** Degrés d'évolution
** De la nécessité du traitement de l'H.T.A
** Mécanismes
** Buts thérapetiques
** Moyens thérapeutiques

Notes sur l'association des pathologies

* Angine de poitrine et I.C
* I.D.M compliqué d'une I.C aiguë
* Troubles du rythme et mort subite au cours de l'I.C
* Hypertrophie ventriculaire gauche et H.T.A
* Angine de poitrine et I.D.M
* Troubles du rythme et angine de poitrine
* Syndrome angineux et H.T.A
* I.D.M et troubles du rythme
* I.D.M et H.T.A
* H.T.A : ne pas oublier les troubles du rythme

---

3. MOYENS THERAPEUTIQUES

Introduction

3.1. LES DIURETIQUES

A/ Eléments de pharmacocinétique

* Diurétiques de l'anse
* Thiazidiques et apparentés
* Diurétiques distaux

B/ Efficacité relative
C/ Maniabilité
D/ Choix d'un sel de potassium
E/ Coût relatif des spécialités
F/ Spécialités médicamenteuses retenues
G/ Remarques

3.2. LES DIGITALIQUES

A/ Définition et place actuelle
B/ Propriétés pharmacodynamiques

* Action sur le myocarde

** Augmentation de l'inotropisme
** Induction des effets chronotrope et dromotrope négatifs
Mécanisme de l'effet bathmotrope positif
** Action sur la consommation d'oxygène myocardique

* Effets sur l'hémodynamique
* Autres effets

C/ Eléments pharmacocinétiques
D/ Efficacité relative
E/ Maniabilité
F/ Agonistes dopaminergiques en tant que substances inotropes
G/ Coût relatif
H/ Spécialités retenues
I/ Remarques

3.3. LES VASODILATATEURS

A/ Définition et classification
B/ Efficacité relative
C/ Maniabilité
D/ Coût relatif
E/ Spécialités retenues
F/ Remarques

3.4. LES BETA-BLOQUANTS

Introduction

A/ Caractéristiques pharmacologiques
B/ Indications
C/ Eléments de pharmacocinétique
D/ Efficacité relative
E/ Maniabilité
F/ Nouvelles molécules
G/ Bradycardisants non béta-bloquants : la place de l'amiodarone
H/ Un alpha-béta bloquant en particulier : le labétalol
I/ Coût relatif
J/ Spécialités retenues

3.5. LES DERIVES NITRES

Introduction

A/ Mécanismes d'action
B/ Eléments de pharmacocinétique
C/ Efficacité relative
D/ Maniabilité
E/ De l'accoutumance aux dérivés nitrés
F/ Coût relatif des spécialités
G/ Spécialités retenues
H/ Remarques

3.6. LES INHIBITEURS CALCIQUES

Introduction

A/ Définition
B/ Propriétés pharmacologiques
C/ Mécanismes d'action
D/ Eléments de pharmacocinétique
E/ Efficacité relative
F/ Maniabilité
G/ Coût relatif
H/ Spécialités retenues
I/ Associations : danger et surveillance
J/ Remarques

3.7. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

Introduction

A/ Mécanismes de la cardioprotection
B/ Efficacité relative et éléments de pharmacocinétique
C/ Maniabilité
D/ Coût relatif
E/ Spécialités retenues
F/ Remarques

3.8. L'ASPIRINE

Introduction

A/ Eléments pharmacologiques
B/ Efficacité relative des formes commercialisées
C/ Maniabilité
D/ Coût relatif
E/ Spécialités retenues
F/ Remarques

PARTIE 3 : ANALYSES ET CONCLUSIONS

NOTES ET ANALYSES

PRESCRIPTIONS OPTIMALES

A/ Insuffisance cardiaque

* I.C chronique de bas débit
* I.C chronique gauche congestive à débit élevé

B/ Insuffisance cardiaque couplée à une autre pathologie cardio-vasculaire

* I.C et H.T.A sous-jacente
* I.C compliquée de troubles de la conduction myocardique
* I.C couplée à une insuffisance coronarienne

C/ Prophylaxie des crises d'angine de poitrine

* Angor d'effort exlusif chez les 40-60 ans
* Angine de poitrine du sujet âgé de plus de 70 ans
* Angor d'effort intriqué à angor de repos
* Traitement de l'angor instable
* Traitement de l'angor de Prinzmetal
* Le coronarien asymptomatique ou le convalescent d'I.D.M sans angor résiduel

D/ Angine de poitrine associée à une autre pathologie cardio-vasculaire

* Syndrome de menace et H.T.A
* Angor et arythmies ventriculaires

E/ Prévention des récidives d'I.D.M

F/ Traitement A.H.T.A

* Chez l'hypertendu jeune
* Chez l'hypertendu plus âgé
* Hypertension qui sort de l'ordinaire : H.T.A réfractaire

NOTE SUR LES TRAITEMENTS DE SORTIE

NOTE SUR L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE

ADAPTATION DES PRESCRIPTIONS HOSPITALIERES :

Description de l'échantillonnage et exposé des critères d'exclusion

Tableaux de coût de la prescription : à propos de traitements instaurés en milieu hospitalier

CONCLUSION

Références bibliographiques

Compléments bibliopgraphiques

Serment des apothicaires

Introduction

Le rôle de l'industrie pharmaceutique est de rechercher et de promouvoir des médicaments nouveaux aussi bons , voire meilleurs que ceux qui existent déjà sur le marché .

Le but des experts auprès du Ministère est de distinguer parmi ces nouveautés celles qui font l'objet d'un réel progrès scientifique .

Enfin , l'objectif de la Sécurité Sociale est de permettre , compte tenu des éléments relevés par la Commission de Transparence , l'accession au remboursement de certains de ces médicaments .

Le médecin , au milieu de cette lutte d'intérêts complexes , n'a d'autre raison que la santé de ses patients , grâce à une prescription médicamenteuse la plus efficace , ainsi que la mieux tolérée . A ceci rajoutons ses préoccupations en matière d'économie , à savoir prescrire au moindre coût pour la société .

Mais , si la mise en place d'une thérapeutique s'avère dans la majorité des cas indispensable , son ordonnance est le plus souvent " passive " , basée sur des critères de choix pas toujours dans le sens de la logique thérapeutique , ni dans celui d'une moindre dépense . Le praticien remarquablement bien formé en matière diagnostique , mais peu informé quant aux différences significatives existantes entre les médicaments , éprouve en effet fréquemment des difficultés à concrétiser cette connaissance par une prescription qui prolongera sa compétence au delà de son cabinet médical .

C'est pourquoi , il nous apparaît justifié de tenter de déterminer , dans un esprit de concision , quelles sont les substances médicamenteuses qui , parmi la foison du marché actuel , répondent le mieux à cette attente , en privilégiant l'efficacité et la maniabilité du médicament , tout en ne négligeant pas l'aspect économique . Dans le respect de ce principe , nous nous efforcerons d'émettre une sorte de " liste de médicaments cohérente " , par définition non exhaustive , puisque notamment en fonction des nouveautés qui dans l'avenir apparaîtront sur le marché , le médecin l' "agrandira ou la diminuera , mais toujours de manière prudente et réfléchie ".

Notre étude portera sur les spécialités utilisées dans le traitement des pathologies cardio-vasculaires , en particulier celles rencontrées dans le service de Médecine Interne et Cardiologie , ainsi que lors des consultations d'hypertension artérielle au Centre Hospitalier Régional et Universitaire Albert Michallon de Grenoble .

Notre analyse sera documentée par les prescriptions actuelles et s'efforcera de préciser l'intérêt de certaines classes thérapeutiques , tout en évaluant la dépense relative à leur emploi , de façon à ne retenir finalement , par groupe de pathologies , que les spécialités qui offriront au malade le moindre risque au meilleur rapport bénéfice / coût .

PARTIE 1 : ECONOMIE DE LA SANTE

1. NOTION D'ECONOMIE DE LA SANTE

A/ Définition

Selon l'O.M.S , la santé est une composante essentielle du bien-être , physique , mental et social . En fait , elle constitue pleinement un droit défini et garanti par des dispositions législatives et réglementaires tant au niveau national qu'international .

Par voie de conséquence , le droit aux soins fait partie , au même titre que la Liberté ou l'Egalité , des grands principes qui régissent la collectivité , et constitue une obligation pour les gouvernements[A] . Dans les faits , ce principe trouve une application de plus en plus large , même si les coûts relatifs aux soins médicaux ne cessent de s'accroître[1] .

A un certain degré même , ces coûts entrent en contradiction avec le droit que soulignent les textes . En effet , la santé a une incidence économique qui peut être appréciée à différents niveaux[2] .

Les coûts directs[B] , correspondant aux dépenses d'acquisition des produits pharmaceutiques , des services médicaux ambulatoires[C] ou des possibilités d'hospitalisation en constituent la majeure partie .

Contribuent aussi à définir le champ d'application de l'économie de la santé un ensemble de frais d'ordre divers , lesquels sont imposés aux ménages , ou à la société : les dommages occasionnés à un tiers , le préjudice moral ou esthétique , les dépenses annexes , comme celles inhérentes aux déplacements ou à l'utilisation du téléphone etc .

Sont enfin rajoutés les indemnités journalières pour les cas d'incapacité provisoire de travail , ainsi que le versement de pensions d'invalidité (maladie) ou d'une rente permanente (accident du travail) si l'incapacité est durable .

C'est pourquoi l'économie de la santé a pour finalité la gestion de la production et de la consommation de biens et de services médicaux , tout en préservant le progrès scientifique et en répondant aux apparentes ambiguïtés possibles entre exigences sociales et contraintes économiques .

B/ Le contexte actuel : place et importance de l'économie de santé pour le système socio-économique et pour le malade

Une meilleure connaissance de l'économie du médicament peut aider les pouvoirs publics à fixer leur politique en matière de santé , compte tenu des objectifs macro-économiques[D] de développement de la recherche par l'industrie pharmaceutique , jouissant d'une autonomie de gestion , et des objectifs à court terme en matière de maîtrise des dépenses de santé .

A l'heure de l'ouverture des marchés à un échelon européen , l'idée que " la santé n'a pas de prix " reste fortement ancrée dans les esprits : consulter son médecin , être hospitalisé , ou acheter un médicament apparaissent moins comme des activités économiques que comme des nécessités lorsque frappe la maladie[E] .

A l'horizon 2000 , santé et bien-être en général représenteront à eux seuls 19,3% des dépenses des ménages[17] , contre 14% aujourd'hui[F] . Ainsi , limiter le paradoxe entre la nécessité grandissante des soins et l'importance des dépenses qui en découlent , dépend du choix de la politique sanitaire d'un état , mais également de la sensibilisation de tous les partenaires , tant l'industrie pharmaceutique que l'ensemble du corps médical .

L'économie de la santé semble répondre à ces exigences , en permettant de ne pas tomber dans la tentation du gaspillage , de façon à être présent sur un plan sanitaire , pour ce qui demeure une priorité : le soin au malade .

2. PRATIQUE DE L'ECONOMIE DE LA SANTE

Concrètement , les besoins se placent à différents niveaux , mettant en jeu à la fois l'économie médicale , l'économie pharmaceutique et l'économie hospitalière . Les mécanismes qui les régissent concernent en effet des biens variés , pouvant être regroupés en services médicaux , en biens pharmaceutiques , et en prestations hospitalières .

Le soin au malade peut s'effectuer soit à son domicile même , et c'est la médecine ambulatoire , soit en milieu hospitalier spécialisé .

A chacun de ces cas correspondent des " biens[G] " et des situations économiques spécifiques .

A/ En ambulatoire

La maladie occasionne un coût direct correspondant aux dépenses engagées , d'une part pour l'acquisition , et d'autre part pour le remboursement des biens pharmaceutiques et des services médicaux .

* Organismes de remboursement

Les organismes de protection sociale constituent les principaux interlocuteurs du malade en matière de dépenses de santé .

La Sécurité Sociale fut crée en 1945[H] pour répondre à un besoin de la collectivité[3] . L'objectif était alors la mise en place d'un régime général unique destiné " à garantir les travailleurs et leur famille contre les risques de toute nature susceptibles de réduire ou de supprimer leur capacité de gain ". Mais très rapidement , il y eut non pas un organisme , mais un très grand nombre de régimes autonomes , correspondant à diverses catégories socio-professionnelles . L'affiliation à l'un ou à l'autre de ces régimes est obligatoire pour toute personne exerçant une activité professionnelle (et donc pour ses ayants-droit) .

En ce qui concerne " les prix et les marges des produits pharmaceutiques , ainsi que les prix des prestations de santé pris en charge par le régime obligatoire de Sécurité Sociale " , ceux-ci sont fixés par décret du Ministre des Affaires Sociales et de la Solidarité[I] .

Actuellement , la Sécurité Sociale assure un remboursement , selon les produits , à 100% (produits irremplaçables et particulièrement coûteux réservés à des Affections Longue Durée , ou A.L.D) , à 70% , pour le plus grand nombre de spécialités et de produits pharmaceutiques , ou enfin à 40% pour les médicaments à vignette bleue dits " de confort[J] ".

Les frais engagés lors de l'acquisition des biens pharmaceutiques sont généralement à la charge de l'assuré , et remboursés en différé ; cependant , tout affilié social a la possibilité de ne faire l'avance que de la partie non prise en charge par la Sécurité Sociale ou ticket modérateur : c'est ce que l'on appelle le Tiers Payant .

Parallèlement , l'Aide Sociale[4] intervient dans des situations que ne couvre pas la Sécurité Sociale , ou encore pour compléter ses prestations , lorsqu'elles s'avèrent insuffisantes[K] . Néanmoins , l'octroi de cette action complémentaire est subordonné à l'existence d'une insuffisance des moyens de subsistance de l'intéressé , et non au versement de cotisations .

Enfin , la Mutualité , qui résulte d'une volonté de solidarité et d'entraide répond au même désir de prévoyance qui est à l'origine de la Sécurité Sociale , mais elle s'est retranchée , au fur et à mesure que se développait les organismes de Sécurité Sociale , dans un rôle de complément des régimes légaux , exception faite en ce qui concerne le régime agricole et celui des professions libérales , pour lesquels elle joue encore un rôle essentiel[L] .

* Statut des médecins :

** Convention des médecins en matière de prescription[M]

Les médecins possèdent la liberté de prescrire la spécialité qu'ils jugent la plus adéquate , et sous la forme la mieux adaptée au cas de leur patient[N] . La convention nationale des médecins précise qu'ils " s'engagent à faire bénéficier leurs malades de soins consciencieux , éclairés , attentifs et prudents , conformes aux données acquises de la science ". Toutefois , il leur est recommandé d' " observer dans toutes leurs prescriptions , et dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur , la plus stricte économie compatible avec l'efficacité du traitement[5] ".

De la maîtrise de l'évolution des dépenses d'assurance maladie dépend "une médecine de qualité et un haut niveau de remboursement ".

** En pratique : conflits et difficultés

Pour répondre à ces exigences en matière de prescription , les médecins se laissent guider par leur connaissance des molécules actives et leur expérience , ainsi que par les informations qui leur sont fournies , notamment en ce qui concerne les nouveautés thérapeutiques , par les représentants des laboratoires et par la presse scientifique .

Néanmoins , s'il leur est facilement donné d'apprécier la justesse de leur diagnostic et du traitement instauré , l'analyse objective de l'incidence économique de leur prescription demeure irrationnelle , tout en suggérant la nécessité d'une nouvelle prise de conscience de leur part .

** T.S.A.P et fiches de transparence

Les Tableaux Statistiques d'Activité des Praticiens ou T.S.A.P , mis en place depuis 1971 , sont des tableaux statistiques codés faisant apparaître la nature et le nombre d'actes réalisés , ainsi que la nature et le coût des prescriptions remboursées .

Edités par les caisses primaires de Sécurité sociale , les T.S.A.P constituent par conséquent une analyse quantitative de l'activité du praticien , permettant aux organismes de remboursement de déterminer le " profil médical " du médecin . Ces données sont adressées par les caisses à chaque prescripteur au moins deux fois par an , couvertes par le secret professionnel , et peuvent faire l'objet d'une mise en garde adressée au praticien (la procédure de non-respect des règles conventionnelles pouvant entraîner jusqu'à la mise hors convention du praticien)[O] .

A long terme , leur objectif est une amélioration de la qualité des soins , passant par le respect d'un bon rapport efficacité / coût de la prescription . En cela , ils peuvent permettre le développement des copies de spécialités médicamenteuses , mais pour ne pas cautionner une tendance à la prescription anarchique , il convient de sensibiliser les médecins sur leur rôle en matière d'évolution de l'économie de la santé tout en leur permettant d'effectuer une analyse objective .

Quant aux fiches de transparence , élaborées par une commission rattachée au Ministère de la Santé[P] , elles possèdent essentiellement un but d'information sur tout ce qui constitue le médicament , tant d'un point de vue scientifique (classe thérapeutique , toxicité relative , principe(s) actif(s) , pharmacocinétique , dosage , posologie moyenne) qu'à un niveau purement technique (nom du laboratoire , forme galénique , nombre d'unité(s) par conditionnement , coût par 24 heures de traitement à la posologie moyenne) . Elles peuvent aider le praticien à participer à la maîtrise des dépenses de santé , et au respect de son " profil médical " .

Sur ces fiches de transparence figurent parfois bon nombre de spécialités , lesquelles ne sont pas toujours bio-équivalentes , mais sont constituées , pour une action pharmacologique identique , de principes actifs ayant la même pharmacocinétique . Parmi celles-ci se trouvent les molécules originelles , mais également des copies communément appelées " génériques " .

* Prescriptions médicamenteuses : le cas des génériques (dangers et fascinations)

L'article L.511 du Code de la Santé Publique[Q] , qui donne la définition du médicament , ne distingue pas les génériques de façon explicite , si bien que les professions et les organismes concernés par leur développement ont été amenés à prendre position , en dehors de toute disposition légale.

Sont nommées ainsi toutes copies d'un médicament originel , dont la production et la consommation sont rendues possibles par l'expiration de la durée de protection légale assurée par le ou les brevets (notamment matières premières et procédés de fabrication) couvrant le médicament .

Le développement des génériques suscite diverses réactions contraires : si certains redoutent la banalisation des soins médicaux , et la perte d'une constance de qualité des produits pharmaceutiques , d'autres argumentent la possibilité d'une évolution vers une économie substantielle pour la Sécurité Sociale.

De plus , les partisans de leur développement à grande échelle soulèvent l'intérêt d'une garantie à long terme de l'importance de la part laissée à la recherche , tout en prônant par ailleurs les bienfaits d'une certaine concurrence entre les laboratoires . En fait cette dernière , essentiellement basée sur la liberté des prix , suggère davantage que les génériques s'opposent à la libre concurrence , la seule motivation valable consistant alors en une remise en question des médicaments " leaders " .

Les principaux intéressés sont les pouvoirs publics confrontés aux problèmes économiques et au déficit croissant des dépenses sociales , ainsi que les laboratoires qui ne peuvent pas assumer une recherche scientifique très onéreuse[R.R'].

Ils constituent en effet une copie fidèle du médicament , tant sur un plan scientifique - son(ses) principe(s) actif(s) , sa toxicité relative , sa pharmacocinétique , son(ses) indications - que sur un plan purement technique (sa formulation galénique , son conditionnement , son mode d'utilisation , son dosage) et présentent l'avantage d'être moins coûteux à la production , et par conséquent en bout de chaîne pour le consommateur .

Selon les récentes directives de la C.E.E , le médicament générique correspond à une spécialité " essentiellement similaire " à un produit déjà existant sur le marché , par sa forme galénique , son dosage et son usage[6] .

La spécialité ainsi visée est dispensée pour sa commercialisation des expertises pharmacologiques et cliniques , ainsi que parfois des essais toxicologiques , ce que reprend exactement l'article R.5133 du Code de la Santé Publique , confirmant cette nouvelle appellation du générique , dont l'A.M.M est accordée sans porter préjudice au droit relatif à la protection de la propriété industrielle .

D'autre part , les nouvelles Directives Européennes demandent la mise en évidence de la bio-équivalence , et précisent que l'avantage d'un moindre coût par rapport à la spécialité originelle ne doit pas masquer l'intérêt thérapeutique du médicament[7] .

L'accession de tels médicaments au remboursement ne devrait donc pas être exclusivement subordonnée à leur moindre coût , ce qui ne présenterait aucun intérêt sur un plan strictement médical , mais plutôt à la présentation par le laboratoire d'une innovation , portant en pratique plus souvent sur une meilleure tolérance que sur la garantie d'une efficacité supérieure .

Toute modification concernant non seulement la formulation galénique de la molécule chimique , mais également les procédés de sa fabrication ou encore sa présentation et ses indications thérapeutiques , amène en effet la Commission d'A.M.M à considérer le produit présenté comme un médicament " nouveau[B] ".

L'analyse des marchés européens et la perception de leurs tendances peuvent servir de guide aux laboratoires pharmaceutiques , notamment dans la perspective des échanges intercommunautaires , à partir de 1992 .

Or , force est de constater la place parfois majoritaire qu'occupent les génériques[R] . En 1980 , alors que l'Europe n'existait encore qu'à l'état d'ébauche , la place prise par les génériques en milieu hospitalier (représentatif pour ce qui concerne l'adoption d'une spécialité) , pour les médicaments administrés à des patients souffrant d'une pathologie cardiaque , était alors de 24% , soit près d'un quart des spécialités mises à la disposition des praticiens .

Finalement , ces précisions amènent à considérer le médicament générique comme un équivalent pharmaceutique , mais aussi thérapeutique de la " spécialité leader " , la notion de bio-équivalence faisant jour dans les nouvelles dispositions (expliquant les essais de biodisponibilité dans le dossier d'A.M.M) .

Face à l'apparition sur le marché actuel de produits génériques renfermant les nombreuses molécules actives découvertes avant les années 1970 , justifiée semble-t-il par des considérations économiques non négligeables , et qui a tendance à s'étendre en s'accentuant à l'Europe entière , il n'est pas superflu de rappeler l'exigence d'une qualité de la matière première , garantie par l'octroi d'une l'A.M.M .

B/ En milieu hospitalier

L'hôpital est un lieu limité dans l'espace où se côtoient les différents partenaires du médicament . Actuellement , les frais engagés pour une hospitalisation représentent en rapport la participation majoritaire de la Sécurité Sociale , soit environ 50% de la Consommation Médicale Finale[8] .

*** Financement de l'hôpital : le budget global**

La loi de 1983 a instauré comme mode de financement de l'hôpital la formule du budget global , déjà expérimentée depuis 1978 dans certains établissements .

Il s'agit d'un système caractérisé par le versement d'une dotation globale de fonctionnement et par une participation active de tous les responsables hospitaliers dans la procédure budgétaire . En effet , la part consacrée aux dépenses sanitaires par les pouvoirs publics allant croissante , et le mode de financement des hôpitaux jusqu'alors basé sur les prix de journée s'avérant insuffisant , il devenait urgent d'instaurer un système impliquant une prise de conscience de la part des secteurs responsables .

La dotation globale constitue à cet égard une initiative intéressante , représentant actuellement pour les pouvoirs publics le meilleur outil pour atteindre l'objectif de maîtrise des dépenses[9] .

Elle est fixée en fonction des autorisations de dépenses accordées par le gouvernement , qui doivent permettre à l'établissement de " remplir les missions du service public , compte tenu des objectifs médicaux et de ses prévisions d'activités ".

Couvrant une grande partie des moyens de fonctionnement de l'hôpital , dont les recettes se trouvent stabilisées par des versements réguliers , elle est versée par douzième chaque mois à l'hôpital par la " caisse pivot " de la Sécurité Sociale , seul interlocuteur de l'établissement .

La dotation globale est donc non seulement fonction du taux directeur[T] (taux moyen d'évolution , dépendant en particulier des prévisions de prix et de salaires) , mais aussi des prévisions d'activité de l'établissement . Les textes soulignent par ailleurs le caractère limitatif de l'enveloppe allouée en début d'exercice . En effet , le budget ne pourra être majoré en cours d'année qu'en cas de modification importante de l'activité médicale ou des conditions économiques générales .

La dotation globale constitue également un outil de gestion qui associe tous les responsables à la fois à la prévision des moyens à mettre en oeuvre pour assurer l'activité de l'établissement , au suivi des crédits affectés , et à l'analyse des écarts entre prévisions et réalisations . La concertation des différents partenaires , au vu de l'importance de l'enveloppe allouée en début d'exercice , les conduit parfois à remettre en question leurs projets immédiats .

Dans le cadre de l'affectation des résultats , s'il existe un déficit comptable , les nouvelles dispositions offrent la possibilité d'intégrer ce dernier progressivement sur trois ans , en puisant pour une partie dans le compte de réserve destiné à être utilisé dans cette éventualité . La constatation d'un excédent comptable en fin d'exercice peut être interprété comme le signe d'une mauvaise gestion interne .

Pour favoriser une meilleure répartition des possibilités en fonction de l'activité , les textes prévoient le découpage de l'hôpital en centres de responsabilité , englobant chacun une ou plusieurs activités placées sous une autorité unique , investie d'un pouvoir décisionnel[U] . Ils constituent des unités homogènes , cohérentes , et coordonnées de l'hôpital mises en oeuvre pour assurer l'accomplissement des fonctions d'un service public[10] .

L'activité de chaque centre de responsabilité est estimée et contrôlée par l'analyse des tableaux prévisionnels d'activité et de moyens ou T.A.P.A.M , qui représentent en fait , pour les responsables des centres comme pour le directeur de l'hôpital , un instrument de négociation privilégié pour l'association des responsables à la gestion .

Le système dans son ensemble se veut être une réforme budgétaire " transparente " , grâce à une décentralisation des responsabilités , et demande donc de la part de tous les partenaires une prise de conscience et une volonté de concertation , et par conséquent l'intégration dans leur pratique quotidienne de considérations économico-financières .

* Organismes de remboursement

Le budget prévisionnel rédigé et approuvé par le Conseil d'administration ainsi que les propositions de dotation globale et de tarifs de prestations sont transmis avant le 1er novembre de l'année n-1 (pour le budget de l'année n) à l'autorité de tutelle d'une part , et à la Caisse Régionale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés d'autre part , laquelle tient les documents budgétaires à la disposition des organismes gérant les autres régimes d'assurance maladie .

Dans le mois suivant la réception de la proposition , la C.R.A.M prépare un avis de synthèse adressé simultanément à l'hôpital et à l'autorité de tutelle . Après approbation , l'état notifie la dotation globale et les tarifs de prestations à l'établissement hospitalier , à la Caisse d'Assurance Maladie et à la caisse chargée du versement mensuel de la dotation globale .

Cette procédure budgétaire fait de la Sécurité Sociale un partenaire de la gestion des hôpitaux[11] . En effet , cette dotation correspond à la part des dépenses prise en charge par les régimes d'assurance maladie , notamment par le Régime Général des Travailleurs Salariés , qui en est l'interlocuteur privilégié .

Selon les actes médicaux , la prise en charge sera comprise entre 80% (pendant les 30 premiers jours dans un service de soins , ou lors d'une intervention chirurgicale ne relevant pas d'un K supérieur à 50) , et 100% (pour toute hospitalisation d'une durée supérieure à 30 jours - la différence s'effectuant à partir du 31ème jour - , ou pour un acte chirurgical important , ou encore dans un service de maternité pendant 12 jours , ou encore lorsque l'hospitalisation suit un accident du travail) .

Ainsi , le prix de journée englobe les frais relatifs à l'hébergement , au personnel , aux soins médicaux (médicaments , pansements) ou inhérents à la disposition des salles d'opération et des laboratoires d'analyse médicale . Seuls les honoraires médicaux ne sont pas inclus . Dans les services de médecine , les consultations réalisées par des praticiens hospitaliers sont à la charge du malade (ou de la Sécurité Sociale) sous forme d'un forfait journalier .

Toutefois , une facturation à la journée continue d'être nécessaire pour tous les débiteurs qui ne participent pas au financement global , c'est à dire en particulier l'Aide médicale , l'Aide sociale , les mutuelles , les étrangers et d'une manière générale , les particuliers non assurés sociaux .

Un état mensuel des malades sortis et pris en charge par un régime obligatoire est transmis à la Caisse Primaire d'Assurance Maladie pour la gestion des dossiers individuels des assurés .

* Statut des médecins : à propos de liberté de prescription

Si à l'hôpital comme en ambulatoire , le principe en vigueur est celui du paiement à l'acte[V] , les praticiens hospitaliers ne sont cependant pas rémunérés en fonction de leur activité réelle (nombre et nature de leurs actes) . Les honoraires perçus par l'établissement sont reversés secondairement au corps médical sous forme d'émoluments mensuels : il s'agit par conséquent d'une médecine exclusivement salariée .

Le montant des honoraires publics (valeur du K , du B ou du Z) est toujours inférieur à celui caractérisant l'acte libéral , la différenciation se justifiant d'une certaine façon par le fait que les médecins qui exercent au titre de la médecine libérale assument l'ensemble des charges afférentes à leur activité , les frais de gestion courante et d'équipement de l'hôpital étant au contraire supportés dans leur ensemble par le budget global .

Cependant , les centres de responsabilité récemment mis en place ont pour but de leur faire prendre conscience du coût de leur activité , et de l'importance de leur rôle dans la limitation des dépenses de santé , même s'il n'existe pas de dispositions pouvant les " contraindre " à maîtriser les frais relatifs à leur exercice[W] .

Chaque praticien habilité à prescrire des médicaments ou des produits pharmaceutiques relevant de la réglementation des substances vénéneuses , et détenus à la pharmacie hospitalière , est tenu d'apposer sa signature sur une liste gardée à la pharmacie , de manière à ce que la délivrance soit en rapport avec l'innocuité de la prescription.

La concertation existante entre les médecins chefs de service , leurs assistants et les pharmaciens hospitaliers , permet de définir au mieux les classes thérapeutiques indispensables au maintien même des services de soins . Chaque prescripteur doit avoir la possibilité d'administrer à son malade la molécule adaptée à son cas , et au moment qu'il juge le plus opportun . La liberté de prescription à l'hôpital est inhérente au respect de cette volonté .

* Gestion de la pharmacie et place du service à l'hôpital

La pharmacie constitue une unité particulière au sein de l'hôpital . Véritable gestionnaire , le pharmacien responsable possède un budget qui correspond aux spécialités et aux produits pharmaceutiques placés à la disposition de l'ensemble du corps médical de l'établissement .

L'approvisionnement en produits pharmaceutiques est assuré par le biais d'appel d'offre , ou selon la technique du gré à gré ; une telle politique d'achat semble favorable aux génériques .

Néanmoins , le pharmacien doit tenir compte des " habitudes de prescription " des médecins de l'hôpital , même si le corps médical se doit d'être avant tout ouvert aux nouveautés et possibilités thérapeutiques offertes par le progrès scientifique . Les prescripteurs attachent pour la plupart davantage d'importance au principe actif , plutôt qu'à la marque , ce qui laisse au pharmacien une assez grande liberté d'action .

L'édition annuelle de listes positives , regroupant l'ensemble des spécialités et produits pharmaceutiques immédiatement disponibles à la pharmacie hospitalière , permet au pharmacien et au médecin de maintenir leur accord en vue d'assurer au malade le suivi de son traitement . Ainsi , la liberté de prescription qui appartient aux praticiens n'exclut nullement le fait de connaître les spécialités présentes à la pharmacie , et de s'y soumettre dans la mesure du possible .

Mais là n'est pas la seule difficulté que doit contourner le pharmacien responsable . En effet , il lui incombe de contracter des marchés avec les laboratoires ; or , il ne va pas porter son choix sur un laboratoire pour chaque forme d'une même molécule , mais sur celui qui , à prix équivalents , lui apporte l'assurance d'une continuité dans la livraison ainsi que les délais de livraison les meilleurs . Ainsi , un laboratoire peu important bénéficie a priori d'autant de chances qu'un grand laboratoire , mais dans les faits , ce sont souvent les mêmes qui sont retenus dans les marchés , pour la qualité de leurs services .

Outre ces considérations pratiques , le pharmacien ne doit pas s'éloigner de sa préoccupation primordiale , à savoir la santé du malade , ni négliger ce qui reste son premier devoir : permettre à ce dernier de disposer en toute sécurité du meilleur médicament .

3. BASES NATIONALES

A/ Facteurs de croissance des dépenses en matière de Santé

La totalité des pays développés a connu jusqu'aux premières années de 1970 une expansion considérable des dépenses de Santé . Cette période correspondait à un fort progrès économique et social .

Actuellement , il convient , non pas de tenter de réduire la production de biens et de services médicaux , mais de la maîtriser . Cette expansion se caractérise en effet par l'incidence sans cesse accrue de facteurs variés , tels que l'application du progrès scientifique , conduisant à un surdéploiement technologique , ou l'accroissement des effectifs médicaux , l'élargissement du champ d'application des soins , avec apparition de la notion de gratuité - ce qui fait parler de " socialisation de la santé " - enfin l'explosion démographique et l'évolution de la structure par âge , dans le sens d'un vieillissement de la population .

En matière de biens médicaux , la pharmacie conserve une place prépondérante[X] . Cependant , le marché du médicament , même s'il obéit aux rouages classiques de la micro-économie , à savoir l'offre et la demande , ne ressemble à aucun autre , car la consommation d'un médicament ne réunit pas les mêmes caractéristiques que celles qui entourent habituellement un bien marchand . En effet , elle ne répond pas nécessairement aux préférences du consommateur , mais relève de la décision prise par le prescripteur , lequel a pour objectif , soit de prévenir la maladie , de la guérir , soit d'améliorer la qualité de vie de son patient , ou encore d'influencer un processus biologique .

Si l'on veut chiffrer l'importance du phénomène , on s'aperçoit que la part globale des dépenses de Santé dans le Produit Intérieur Brut ou P.I.B[Y] des principaux pays développés se situe entre 6% et 10% . Celle prise par la seule hospitalisation dépasse généralement la barre des 50% de la Consommation Médicale Finale , tandis que la consommation pharmaceutique tend à se stabiliser autour des 20% de la C.M.F[11] .

B/ Place des pathologies cardio-vasculaires

A une échelle mondiale , les maladies cardio-vasculaires sont l'une des trois principales causes de décès , et leur incidence dans les pays industrialisés demeure la plus élevée . Elles constituent la première cause de mortalité en France (plus de 200 000 décès chaque année)[12] , prédominant avec 37,1% - dont 25% de causes ischémiques - suivi des tumeurs malignes dans 23% des cas[13] . Ceci étant , ces maladies sont encore moins fréquentes en France qu'aux Etats-Unis , ou même dans d'autres pays européens[14] .

Ainsi , elles occupent indiscutablement une lourde place parmi les problèmes de santé de notre époque : responsables de 32,6% de la mortalité chez les hommes et 41% chez les femmes , elles figurent par ailleurs parmi les premières causes de morbidité , tant en médecine libérale (plus de 20% des consultations) qu'hospitalière .

Le marché des médicaments cardio-vasculaires est en conséquence le premier , se plaçant au premier rang en représentant 20% du marché mondial . Ce mouvement se confirme dans notre décennie par une progression régulière de 8% à 10% par an .

Si l'on considère les consommations en médicaments , les thérapeutiques cardio-vasculaires représentent 16,5% des unités de vente en ville , soit 25,7% des dépenses . A l'hôpital , il s'agit de la deuxième classe consommée , avec en moyenne 19% des dépenses[14] .

Mais si faire face à l'expansion croissante de ce type de pathologies passe par le progrès en matière de substances médicamenteuses actives , leur prévention sous-entend la prise en considération de facteurs épidémiologiques . En effet , contrairement à une idée commune , elles ne sont pas une conséquence du vieillissement : 25% à 40% de jeunes adultes succombent à une pathologie cardio-vasculaire[11] . En France , de même qu'au niveau mondial , elles atteignent plus les hommes que les femmes , avec une tendance à la diminution des différences due à l'égalisation des facteurs de risques pour les deux sexes .

La prévalence de la maladie ischémique commence à augmenter environ 10 ans après l'apparition de lésions des coronaires ; autour de la quarantaine , le processus athérosclérotique s'avère être dans les sociétés industrialisées relativement avancé avec lésions ischémiques du myocarde .

La cardiopathie ischémique commence à se développer lorsque le taux moyen de cholestérol dans le sang est supérieur à 200 mg / dl , l'augmentation de ce chiffre n'étant d'ailleurs plus considérée comme un " facteur de risque " , mais bien comme un " facteur causal " des maladies coronariennes .

Il existe une corrélation positive entre la mortalité par maladie cardio-vasculaire et la ration totale de calories , la consommation excessive de graisses et d'acides gras saturés , ou de saccharose ; or , ces dernières sont par ailleurs le plus souvent couplées à l'augmentation du revenu national , qui caractérise les pays riches .

Les facteurs de risque en pathologie cardio-vasculaire , également le fait de nos sociétés , sont de mieux en mieux précisés et peuvent aujourd'hui être identifiés rapidement par l'interrogatoire , l'examen clinique et quelques évaluations complémentaires simples .

Ce sont essentiellement : le tabac , l'hypertension artérielle , l'importance relative du LDL-cholestérol , le diabète sucré , une hypertrophie ventriculaire gauche à l'E.C.G , la sédentarité , les antécédents de maladies cardio-vasculaires , l'alcool , l'hyperuricémie , une alimentation trop copieuse - notamment en graisses saturées et en sucres raffinés - , l'existence chez un proche d'un accident coronarien avant 50 ans (ascendants directs , collatéraux , descendants) , et enfin certains facteurs environnementaux , tels que les différences climatiques , la dureté et traces de métal dans l'eau potable , les facteurs psychiques et psychosociaux (stress , type de personnalité ...) etc .

La survenue d'une maladie cardiaque ischémique s'avère plus fréquente en présence de l'un , et a fortiori de plusieurs facteurs de risques indépendants les uns les autres , comme le taux de cholestérol sanguin , la pression artérielle systolique , la sévérité du diabète , la consommation de cigarettes , ou une anomalie de l'E.C.G .

De ce fait , la prévention passe par le contrôle des chiffres tensionnels et le dépistage précoce d'une anomalie , ainsi que le cas échéant , par l'observance du traitement instauré , le maintien d'une dépense énergétique totale adéquate en fonction de l'âge , le sexe , le poids , la taille et l'activité professionnelle , l'examen régulier de la cholestérolémie , la modération dans la consommation d'alcool et de tabac , et enfin l'élimination de toute surcharge pondérale[13] .

C/ Médecins en France : données actuelles

L'Ordre des médecins comptait au 31/12/1987 environ 150 000 médecins inscrits dont 55% généralistes[15] . Depuis le début des années 80 , le nombre de médecins a augmenté en France de 28% , malgré une nette tendance au ralentissement de cette progression , le rythme annuel moyen étant de 3,1% en ce qui concerne les omnipraticiens , et de 4,4% pour les spécialistes[16] .

Les études démographiques permettent de les répertorier en plusieurs catégories , dont les plus importantes sont le libéralisme et le salariat . L 'exercice libéral de la médecine est , sans nul doute , la pratique la plus largement répandue dans notre pays , puisque près de 70%[4] des médecins ont opté pour ce mode d'exercice de la profession ; mais si elle est numériquement majoritaire , la part des praticiens libéraux dans l'ensemble du corps médical va en décroissant . Cette évolution est la conséquence du développement des établissements de soins et actuellement , le ratio de médecins salariés est de 110 pour 100 000 habitants .

Ces chiffres montrent que la population française est médicalement couverte , grâce à une certaine facilité de recours à des soins médicaux , puisqu'avec une densité de 278 praticiens pour 100 000 habitants , la France est l'un des pays d'Europe les mieux représentés .

D/ Une spécialité en particulier : la Cardiologie

Si l'on prescrit en France une moyenne de 2,4 produits par ordonnance toutes spécialités confondues , 22% des prescriptions émanent de cardiologues , et entre 56% et 83% des consultations , selon l'âge des patients , sont suivies de prescriptions pharmaceutiques .

Près d'un tiers de la population est amené à consulter à un moment ou à un autre de son existence pour une symptomatologie cardiaque , 80% d'entre eux se dirigeant d'abord vers leur médecin généraliste , avant d'être éventuellement orientés vers un spécialiste .

Presque la moitié seulement de consultations en cabinet cardiologique aboutissant à une prescription médicamenteuse , alors que d'autres spécialités , comme la Rhumatologie ou la Pédiatrie voient chacun de leurs actes suivi d'une prescription pharmaceutique , est-ce à dire que la Cardiologie est plus une affaire de moyens thérapeutiques plus sophistiqués que la simple prise de médicaments ?

Si cela ne faisait aucun doute il y a quelques années , car le praticien pouvait accéder facilement aux soins auxiliaires , il n'en reste pas moins que semble actuellement clairement se dessiner une tendance contraire . En effet , la recherche et la production de nouvelles classes thérapeutiques touchant directement à la Cardiologie s'affirme depuis le début des années 1970 , et se concrétise aujourd'hui par l'arrivée sur le marché de drogues particulièrement dignes d'intérêt .

Ainsi , si dans l'avenir le poids des maladies cardio-vasculaires pourrait bien décroître , il n'en reste pas moins qu'au niveau des dépenses de santé leur place est susceptible de varier considérablement selon les stratégies adoptées .

Une meilleure prise en charge de certaines catégories de la population (hypertendus) et une amélioration du dépistage des pathologies silencieuses (ischémie , infarctus du myocarde) entraîneraient en effet une augmentation des dépenses .

Au contraire , une plus grande précision dans les indications (hypertension artérielle) et le développement des campagnes de prévention (tabac , nutrition) ... peuvent suggérer une diminution de l'incidence de ces pathologies et un allégement des thérapeutiques .

Seul l'avenir apportera les réponses à ces questions , l'expérience montrant que les divers paramètres n'évoluent pas toujours irrémédiablement dans un même sens .

Notes

A. Le Préambule de la Constitution de 1946 , auquel la Constitution de 1958 proclame son attachement mentionne en effet que " la nation se doit d'assurer à l'individu et à la famille les conditions nécessaires à leur développement . Elle garantit à tous , notamment à l'enfant , à la mère et aux vieux travailleurs la protection de la santé , la sécurité matérielle , le repos et les loisirs ." Dans le même esprit , l'Art.25 de la Déclaration des Droits de l'Homme précise que " toute personne a droit à un niveau de vie suffisant pour assurer sa santé , son bien-être et ceux de sa famille , notamment pour l'alimentation , l'habillement , le logement , les soins médicaux , ainsi que les services sociaux nécessaires ; elle a droit à la Sécurité en cas de chômage , de maladie , d'invalidité , de veuvage , de vieillesse ou dans les autres cas de perte de ses moyens de subsistance par suite de circonstances indépendantes de sa volonté ".

B. Les coûts directs correspondent aux dépenses engagées pour l'acquisition des biens et des services médicaux en général .

C. Les dépenses engagées par les caisses de Sécurité Sociale pour le remboursement des transports sanitaires s'élèvent à plus de 10 millions de francs chaque année .

D. Les grands équilibres macro-économiques sont actuellement remis en question par le problème que pose le financement des dépenses de santé . Ils se distinguent des aspects micro-économiques , c'est à dire , en fait , des réactions des différents agents individuels impliqués dans le système de santé car ils concernent non pas l'usager , le médecin ou même la libre variation des prix , mais surtout , à une plus grande échelle , les gestionnaires publics , le secteur de fourniture des soins , ou les possibilités des producteurs et notamment de l'industrie pharmaceutique .

E. La C.E.E s'intéresse particulièrement à ces divers aspects du concept Santé , à travers le programme mis en place pour l'échéance 1992 . Interview du Dr Petit , spécialiste de Santé Publique et Haut Fonctionnaire de la Communauté européenne[47] .

F. Compte tenu de ce que nous savons de la situation économique , et de ce que représente déjà la croissance des dépenses de Santé par rapport au P.I.B , cette prévision aura a priori deux conséquences majeures , à savoir le creusement de l'écart entre le coût des prestations et le montant de leur remboursement , ainsi que le développement inéluctable de l'assurance maladie complémentaire . C'est pourquoi la prise de conscience actuelle tend à provoquer dans les années à venir une avancée sociale plus " responsabilisante "[128] .

G. Un bien est un objet tangible , matériel . A l'inverse , un service se caractérise par son aspect immatériel , c'est à dire par la notion de " service rendu ". Les biens médicaux regroupent la pharmacie , l'optique , les prothèses et l'appareillage .

H. Une ordonnance du 4 octobre 1945 jetait les bases du Régime Général de la Sécurité Sociale .

I. L'Art. L.162-38 du Code de la Sécurité Sociale permet en effet aux Ministres concernés de fixer par décret " les prix et les marges des produits et les prix des prestations de Santé pris en charge par le régime obligatoire de Sécurité Sociale " en l'absence de convention .

J. Un décret et un arrêté du 7 septembre 1988 ont modifié les modalités d'exonération du ticket modérateur , précédemment aménagées par le plan Seguin , en faveur des personnes atteintes d'affections dites de longue durée (nécessitant des soins continus pendant une période au moins égale à six mois) . Les nouvelles dispositions ont été appliquées à partir du 03 octobre 1988 .

K. La complexité de la législation pourrait être admise si elle constituait le prix à payer pour un droit aux soins effectifs pour tous . Or , bien que l'on n'en connaisse pas le nombre exact , les exclus de la protection sociale sont nombreux[55] .

L. Les risques sociaux sont couverts par les sociétés mutualistes , lesquelles sont invitées lorsqu'il y a lieu à collaborer avec la Sécurité Sociale (Loi du 10 mars 1947) .

M. La loi du 3 juillet 1971 établit un texte de Convention Nationale , signé par les Caisses Nationales d'Assurance Maladie et les organisations syndicales nationales représentatives du corps médical . Le système conventionnel s'applique à tous les praticiens , ces derniers ayant toutefois la possibilité de se dégager individuellement par une notification aux caisses . Avant 1971 , les médecins pouvaient se conventionner s'ils le désiraient , ce qui correspondait à une attitude inverse .

N. Le médecin est libre de ses prescriptions (Art.L.162-2 du Code de la Sécurité Sociale , Art.9 du Code déontologique) dans la mesure où celles-ci sont compatibles avec la plus stricte nécessité (Art.L.162-4 du Code de la Sécurité Sociale , Art.9 du Code déontologique) .

O. La troisième Convention Nationale des Médecins (du 29 mai 1980) prévoit que désormais les T.S.A.P seront adressés à l'ensemble du corps médical libéral (Titre II - Section 1 - Article 9) .

P. La Commission de Transparence s'intéresse aux conditionnements , aux posologies et à la durée des traitements , ce qui lui permet d'établir le prix moyen d'utilisation d'un produit . Elle juge de l'effort de recherche qui a été développé par le fabricant . D'autre part , c'est elle qui , à la demande du Ministère des Affaires Sociales , donne son avis concernant l'intérêt éventuel d'un nouveau médicament par rapport aux produits déjà existants (amélioration du service médical ou économie dans le coût de la Santé) . Enfin , la Commission de Transparence est chargée de proposer aux autorités concernées , après études , un prix et un taux de remboursement du médicament (100% , 70% , ou 40%) .

Q. Les médicaments sont soumis à une législation complexe qui s'explique avant tout par sa spécificité . L'Art. L.511 du Code de la Santé Publique donne une définition précise du médicament : " on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales , ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal , en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer , corriger ou modifier leurs fonctions organiques ".

R. La place des génériques au sein du marché du médicament varie en effet d'un pays à un autre , la situation de nations comme la R.F.A , la Suisse ou les Pays-Bas étant particulière , puisqu'en Allemagne de l'Ouest ces médicaments représentent 15% du marché , qu'en Suisse l'accès au remboursement est basé sur le moindre prix de la spécialité , et qu'aux Pays-Bas existe depuis le 1er janvier 1988 la notion de prix fixe unitaire du médicament , le remboursement du malade étant relatif à ce dernier (l'équivalent de 35 Francs en Nov.1988) . Il est vrai qu'ils occupent une place grandissante sur les marchés de tous les Etats membres de la Communauté , du fait de l'échéance de nombreux brevets pharmaceutiques . Les institutions de Sécurité sociale ont d'ailleurs tendance à profiter de cette situation pour tenter de réduire les dépenses pharmaceutiques . Par contre , si le problème des génériques commence à se préciser davantage en France et au Royaume-Uni , l'Italie et l'Espagne ne semblent pas encore réellement confrontées à leur extension (IPHARMEX LYON NOV.1988).

R'. La Commission des Communautés Européennes n'a apparemment l'intention ni de favoriser ni de défavoriser la commercialisation des médicaments génériques . Ces derniers ne supportent pas les frais de recherche que supportent les médicaments innovateurs , mais leur prix de vente inclut des frais de publicité comparables . Les copies de médicaments originaux bénéficient , après un certain délai , et dans les conditions prévues par la directive européenne 87/21 (voir J.O N°L15 du 17.01.87) , de certaines exemptions quant aux essais pharmacotoxicologiques et cliniques à fournir à l'appui d'une demande d'A.M.M . Néanmoins , les génériques doivent répondre en théorie aux mêmes exigences de qualité , de sécurité et d'efficacité que les autres médicaments[128] .

S. L'hospitalisation représente le premier poste des dépenses , mais c'est aussi à ce niveau que le progrès médical est le plus performant[128] .

T. Le taux directeur des budgets hospitaliers pour 1989 a ainsi été fixé à 3% par le Ministère de la Santé contre 2,7% en 1988 (Impact Médecin - Oct. 1988) .

U." Le fonctionnement médical de chaque service est placé sous la direction technique du médecin , chirurgien ou spécialiste chef du service . L'ensemble du personnel secondaire du service est , pour l'administration des soins au malade , placé sous son autorité ... ". Telles sont les dispositions de l'Art.106 du décret du 17 avril 1943 relatif à l'autorité des directeurs d'hôpitaux , qui doit être assurée dans le respect de la déontologie médicale , des responsabilités qu'elle comporte pour l'administration des soins , et de l'indépendance professionnelle du praticien dans l'exercice de son art[133] .

V. Le système français présente en effet l'originalité du maintien du paiement à l'acte (symbole du libéralisme médical puisqu'il assure au médecin un certain degré de liberté économique) , et du paiement direct (lequel préserve l'indépendance des praticiens vis-à-vis des caisses de Sécurité sociale) .

W. C'est en effet par le biais de l'incidence économique de la Santé que des changements d'attitude peuvent survenir : sur ce plan , tous les médecins sont concernés , mais par leur situation particulière , les médecins salariés sont et seront à l'hôpital les premiers confrontés aux difficultés de rationalisation de leur prescription[127] .

X. La consommation médicamenteuse en France est importante , puisque 42% de la population sont concernés par la prise régulière ou temporaire d'un ou de plusieurs médicaments dans la semaine précédant l'enquête . Parmi les médicaments les plus consommés , ceux à visée cardio-vasculaire se placent en troisième position (19,4% - chiffre enquête) , après les psychotropes (26,5%) et les antalgiques (20,9%)[58] .

Y. P.I.B : Somme des valeurs ajoutées des unités françaises de production .

Z. Pour 319 millions d'habitants dans la C.E.E , on dénombrerait 900 000 médecins , soit une moyenne de 282 praticiens pour 100 000 habitants . Cette densité a triplé en un demi siècle[18] .

PARTIE 2 :
PHYSIOPATHOLOGIE & THERAPEUTIQUE

1. PRESENTATION DE NOTRE TRAVAIL EN CARDIOLOGIE C

Introduction

Avant d'énoncer les critères proprement dits du choix thérapeutique , que nous envisagerons pour chacune des affections cardio-vasculaires rencontrées en Cardiologie C , il nous paraît une nécessité de définir et de situer chacune d'entre elles dans son contexte actuel , ainsi que d'en préciser les mécanismes .

En effet , autant pour comprendre notre choix que pour le justifier , cette approche soulignera les objectifs de la thérapeutique , et en révèlera les difficultés et les limites , notamment en envisageant globalement les différentes possibilités offertes à ce jour au corps médical .

Enfin , les prescriptions recensées dans le service pendant la période d'étude viendront documenter notre travail , en permettant de situer chaque spécialité médicamenteuse utilisée comme partie intégrante de l'une des familles thérapeutiques considérées au cours de notre étude , et de l'y rattacher de par son indication .

Il ne sera pas fait d'analyse détaillée des traitements hospitaliers , ceux-ci ne servant pas de base à notre réflexion , mais de document , qu'il sera éventuellement intéressant d'exploiter davantage lors pourquoi pas , d'un travail complémentaire au notre . En effet , il n'est pas dans notre objectif de considérer la prescription hospitalière actuelle dans son détail afin d'en retirer des données statistiques , mais de la rationaliser sur les bases d'un rapport optimisé de l'efficacité et de la maniabilité des drogues au moindre coût pour l'hôpital et pour la société .

Classification par groupe de pathologie

Le terme de " maladies cardio-vasculaires " regroupe stricto sensu toute affection ayant attrait au coeur et aux vaisseaux . Ainsi , nous aborderons dans notre étude non seulement l'insuffisance cardiaque chronique et l'angine de poitrine , les cardiopathies ischémiques (crise angineuse , infarctus du myocarde) et les troubles du rythme , mais également la pathologie hypertensive essentielle ou secondaire .

Nous écarterons volontairement les situations rencontrées chez l'artériel (rupture d'anévrysme) , ou chez le valvulaire (souffle cardiaque) , car elles ne justifient généralement pas un traitement médical , mais plutôt chirurgical . L'atteinte du péricarde sera également sciemment ignorée pour la même raison .

* L'insuffisance cardiaque

** Définition

L'Insuffisance Cardiaque (I.C) est à l'heure actuelle l'une des causes majeures de morbidité et de mortalité : en France , 2% de la population en souffre , et on peut estimer à 100 000 le nombre de nouveaux cas chaque année . Le pronostic de l'I.C est sévère , puisqu'en moyenne un décès sur deux est subit .

L'I.C est une entité physiopathologique complexe , qui combine une défaillance myocardique à divers mécanismes compensateurs , intracardiaques ou extracardiaques , dont l'objectif est le maintien d'un débit suffisant pour subvenir aux besoins métaboliques de l'organisme .

Quelque soit son étiologie , elle traduit une inaptitude de la pompe cardiaque , soit à assurer un débit circulatoire suffisant pour répondre à la demande périphérique , et il s'agit d'une insuffisance cardiaque gauche , soit à l'éjection du sang veineux systémique dans la circulation pulmonaire , qui qualifie l'insuffisance cardiaque droite[18] .

Cette incapacité du coeur à assurer un débit et des conditions circulatoires adaptées aux demandes métaboliques et énergétiques va finalement aboutir à une diminution de la valeur contractile du myocarde .

**** Mécanismes**

Dans les formes chroniques , au début , un certain nombre de mécanismes compensateurs sont mis en place de façon à maintenir un Débit Cardiaque (D.C) proche de la normale : l'I.C est dite " compensée " .

Progressivement , l'anomalie hémodynamique est révélée par des troubles patents , souvent dyspnéiques[O] , s'exprimant tout d'abord à l'effort , puis au repos : il y a alors " décompensation " de l'I.C .

Les recherches effectuées ces dernières années montrent en fait qu'il existe un autoentretien dû aux mécanismes compensateurs , lesquels finissent par dépasser leur objectif physiologique devenant pathologiques , en instaurant un véritable cercle vicieux qui aggrave la situation , tant sur le plan symptomatique que pronostique[1Θ] .

Les mécanismes de l'I.C sont à la fois cardiaques et périphériques . Au niveau du coeur , c'est une altération de la contractilité[Y] qui constitue la raison majeure de l'I.C .

Sous l'effet de l'augmentation du retour veineux , secondaire à une diminution du volume d'éjection systolique , les fibres ventriculaires vont s'étirer selon le principe de Starling , ce qui augmente leur force contractile compensatrice . Mais ce mécanisme , s'il est efficace dans l'I.C aiguë , est par ailleurs très limité , car le seuil de contractilité est vite dépassé .

Lui succède généralement , au stade de l'I.C chronique , une hypertrophie myocardique , avec augmentation des fibres en épaisseur , représentant un mécanisme d'adaptation à plus long terme . Enfin , dans une situation comme dans l'autre , les lois de l'hémodynamique , ou adaptation extrinsèque , sont également le fait d'une stimulation du système sympathique béta-adrénergique , qui exerce une action mixte inotrope et chronotrope positive et qui a pour effet une élévation du D.C .

Au niveau périphérique , la baisse du D.C provoque une vasoconstriction artériolaire et veineuse , avec le dérèglement des facteurs neuro-humoraux , qui associe la stimulation réflexe du système nerveux sympathique , l'activation du Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone , ou S.R.A.A , et la libération d'Arginine-VasoPressine (l'Hormone AntiDiurétique , A.D.H ou A.V.P) . Or , la vasoconstriction artériolaire augmente fortement les résistances périphériques (R.Ph) , et donc la post-charge , tandis que l'élévation du tonus veineux accroît le retour sanguin , et par là même la pré-charge .

La contribution de chacun de ces système à l'édification du mécanisme de l'I.C est inégale et variable dans le temps . Enfin , citons les prostaglandines notamment PGI_2 et PGE_2 , lesquelles interviennent au départ , en s'opposant à l'action vasomotrice des systèmes compensateurs .

**** Degrés d'évolution**

Ainsi dans l'I.C avancée , il y a à la fois diminution de la vidange systolique , augmentation du remplissage , baisse de la fraction d'éjection systolique , et diminution de l'élévation du D.C à l'effort .

Les conséquences en sont une rétention hydrosodée (par diminution du débit artériel efficace au niveau rénal , avec stimulation du S.R.A.A et majoration de l'effet vasoconstricteur) , l'apparition d'oedèmes périphériques et pulmonaire - à son caractère de gravité maximale avec l'embolie pulmonaire , au décours d'une I.C droite aiguë - ainsi qu'une congestion viscérale (" foie cardiaque ") par augmentation de la pression veineuse , et enfin une tachycardie sinusale (essentiellement par stimulation du système nerveux béta-sympathique) , avec augmentation de la contractilité du myocarde .

L'augmentation de la post-charge du ventricule droit , et l'hypertrophie qui en résulte , favoriseraient la survenue de nécrose ventriculaire droite . Ceci suggère que l'hypertrophie du ventricule droit prédispose à la nécrose de ce ventricule , lors d'un infarctus indépendant de la localisation et de l'étendue des lésions coronariennes[28] .

**** Les buts thérapeutiques**

La thérapeutique de l'I.C doit viser à suppléer le coeur dans ses fonctions , rejoignant par là un concept bien classique , à savoir que le travail se trouve toujours amélioré , soit en augmentant la force motrice (activité contractile) , soit en diminuant la charge qui le freine (en l'occurrence la pré- ou la post-charge) , ou encore en agissant sur les deux possibilités à la fois .

**** Les moyens thérapeutiques**

Ceci explique donc bien que les conceptions du traitement de cette affection aient été modifiées . En effet , les signes prédominants étant une diminution de la contractilité du muscle myocardique , on comprend parfaitement le principe du traitement traditionnel " digitalo-diurétique[18] " , qui fait appel à la fois aux **hétérosides cardiotoniques** , lesquels agissent en augmentant la contractilité et le D.C , et en diminuant la fréquence cardiaque et la demande en oxygène du myocarde , et aux **diurétiques** , qui diminuent pour leur part la rétention hydrosodée , et par conséquent améliorent la pré-charge en agissant directement à différents niveaux du tubule rénal .

Apparus plus récemment , vers les années 1970 , les **vasodilatateurs** sont devenus peu à peu des thérapeutiques essentielles de l'I.C sévère : **les dérivés nitrés** demeurent encore la clef de voûte du traitement[20] . D'autre part , la recherche a permis le développement d'**agents inotropes** capables , à courte échéance et uniquement par voie IntraVeineuse (I.V) , de stimuler le coeur défaillant : ce sont la dopamine et la dobutamine qui restent le traitement d'urgence des 72 premières heures .

Cependant , l'analyse fine des mécanismes compensateurs démontre un phénomène d'auto-aggravation du syndrome , et il semble que l'instauration précoce du traitement vasodilatateur , et en particulier par **les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion** , ou I.E.C , avant la déchéance myocardique irréversible , soit probablement actuellement le meilleur moyen de prolonger la survie[18] .

En association à ces principes thérapeutiques , le traitement doit comporter sans les négliger des règles hygiéno-diététiques , lesquelles sont toujours indiquées , et visent à restreindre au mieux le travail cardiaque grâce au repos , à la suppression des facteurs de risque majeurs (tabac , surcharge pondérale , hypertension artérielle ...) , tout en étant plus ou moins strictes selon le degré de l'I.C et l'âge du patient .

Enfin , citons pour mémoire les autres moyens thérapeutiques , comme la ponction des séreuses ou la saignée , ou encore ceux relevant de la chirurgie cardiaque (traitant la cause même de l'I.C)[18] .

**** Un cas particulier : l'oedème aigu du poumon**

L'Oedème Aigu du Poumon , ou O.A.P , ne donnera pas lieu à un développement ultérieur de sa thérapeutique , car il fait partie des urgences cardiologiques , n'entrant pas dans le cadre de notre sujet .

L'O.A.P est la manifestation habituelle de l'insuffisance ventriculaire gauche aiguë , dont le traitement parfaitement codifié doit être de préférence suivi en unité de soins intensifs .

Il associe généralement une oxygénothérapie et l'administration par voie I.V d'**un diurétique** à action rapide (le plus souvent le furosémide - LASILIX - à la dose de 40 à 60 mg) . Une saignée de 500 ml donne des résultats spectaculaires , lorsqu'il n'existe pas de choc cardiogénique , qui naturellement la fait contre-indiquer . **Les vasodilatateurs** à tropisme veineux en perfusion (**dérivés nitrés**) sont très fréquemment associés en cas de Tension Artérielle (T.A) normale ou diminuée[18] . L'utilisation de **digitaliques** promptement efficaces est fonction de l'étiologie . Enfin , l'assistance ventilatoire est nécessaire en l'absence d'une amélioration clinique rapide , ou dans les formes les plus sévères .

* L'Insuffisance coronarienne

** Définition

L'insuffisance coronarienne , dont la manifestation clinique va de l'" angine de poitrine " à l'Infarctus Du Myocarde (I.D.M) , signe l'existence d'un déséquilibre entre les besoins et les apports en oxygène du myocarde[21] .

Les besoins dépendent de la contractilité du myocarde[A] , de sa fréquence (adaptation à l'effort) , et de la tension pariétale[X] , elle-même fonction de la pression intra-cavitaire , du volume ventriculaire et de la masse myocardique .

Par ailleurs , les apports en oxygène sont essentiellement le fait du débit sanguin coronarien[Z] , lequel correspond à une certaine valeur de la pression aortique et des Résistances Périphériques ou R.Ph.[B] (post-charge) .

Les circonstances de survenue sont le plus souvent dues à une baisse de l'apport en oxygène : l'athérome est l'étiologie habituelle , et est dans 90% des cas responsable d'une sténose[18] .

**** Mécanismes**

L'angine de poitrine est la manifestation la plus fréquente de l'insuffisance coronarienne ; elle traduit la souffrance du muscle cardiaque qui manque d'oxygène . Ce déficit d'apport est secondaire à la diminution du calibre de ses artères nourricières les coronaires , soit à cause d'une plaque athéromateuse , soit à cause d'un spasme , soit les deux intriqués . Au repos , le myocarde extrait en effet déjà l'oxygène quasiment au maximum de ses capacités ; par conséquent , la seule réponse possible à une demande accrue en oxygène est la vasodilatation des coronaires .

La manifestation clinique est généralement l'angor d'effort , par augmentation des besoins du myocarde en oxygène , non satisfaits par un accroissement concomitant du flux sanguin coronarien . Cette situation correspond à l'existence d'une athérosclérose coronarienne , créant volontiers une résistance importante au débit artériel .

Au repos , ce débit est habituellement peu affecté , et la diminution progressive des résistances distales selon un mécanisme d'auto-régulation protège le myocarde contre l'ischémie : l'angor est asymptomatique .

A l'effort , en revanche , l'augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde[W] , ou MVO_2 - qui chez un individu sain représente à elle seule environ 12% de la consommation totale de l'organisme - , engendre une vasodilatation artériolaire rapidement maximale ; mais la résistance proximale offerte par la sténose étant fixe et immuable , le débit ne peut plus s'accroître malgré l'augmentation des besoins[23] .

Le débit coronarien dépend alors directement de la pression de perfusion efficace[a] , à laquelle s'oppose l'augmentation de la pression systolique du ventricule gauche - conséquence de l'élévation de la pression artérielle (post-charge) lors de l'exercice musculaire , qui provoque une élévation de la résistance à l'éjection systolique - , créant ainsi un second obstacle (de nature extravasculaire) à la progression du flux coronarien .

Toutefois l'angor exclusivement d'effort ne représente pas la majorité des insuffisances coronariennes[22] : même dans les formes les plus pures , un interrogatoire soigneux retrouve souvent l'existence de quelques crises spontanées , manifestations d'un syndrome de menace inavoué[C] .

L'angor de repos - encore nommé angor instable , angor spontané , ou syndrome de menace - correspond à la situation de loin moins fréquente que la précédente , caractérisée par une diminution des apports , mais sans augmentation des besoins . En effet , contrairement à l'angor d'effort , il ne se produit dans ce cas aucune modification des déterminants de la MVO_2 avant la survenue de la douleur angineuse .

La diminution brutale des apports est liée ici à un spasme vasculaire , qui réduit considérablement et de façon transitoire la lumière artérielle .

Longtemps contreversées , la réalité et l'importance physiopathologique du spasme artériel coronarien[D] sont actuellement solidement établies[21] (grâce notamment à la coronarographie) , et expliquent clairement la survenue d'un angor chez un sujet dont les coronaires sont angiographiquement saines[22] , exemptes de lésions athéromateuses .

En fait , il se surajoute également souvent à une sténose athéromateuse préexistante , ce qui majore la sévérité de l'atteinte coronarienne .

Enfin , parmi les différents tableaux cliniques réalisés par la survenue d'un spasme , le plus typique est l'angor de Prinzmetal (environ 10% des cas) , qui se caractérise par des crises spontanées au repos , et volontiers nocturnes[E] . Cette forme d'angor , qui entre parfaitement dans les cadres nosologiques de la pathologie , a uniquement pour origine le spasme , au moment de la douleur , de l'une ou de plusieurs artères coronaires .

Si l'origine de la plaque d'athérome est parfaitement définie comme étant la conséquence de l'effet synergique de facteurs de risque[M] , tels que le tabac , l'obésité , le diabète , ou surtout une augmentation des triglycérides sanguins et du rapport LDL cholestérol / cholestérol total[24] , les mécanismes déclenchants du spasme sont encore imprécis , et seraient le fait , sous l'effet de stimuli variés , d'un déséquilibre des facteurs neuro-humoraux qui régissent l'activité cardiaque .

** Degrés d'évolution

L'insuffisance coronarienne est un terme global , puisque , nous l'avons vu , elle revêt des formes diverses , chacune ayant ses particularités et ses facteurs responsables propres .

Ainsi , même si un patient présentant les symptômes d'un angor d'effort cache souvent un angor de repos latent , il n'en reste pas moins que l'évolution de la pathologie est fréquemment imprévisible et capricieuse[F] .

Toutefois , lorsqu'il y a décompensation par dépassement des mécanismes physiologiques compensateurs , et si aucun traitement visant à améliorer les conditions d'oxygénation du coeur n'est instauré rapidement , il existe alors un risque de formation d'une thrombose au niveau des lésions de l'artère coronaire : c'est l'I.D.M . Nous envisagerons ce cas un peu plus loin dans notre étude .

**** Les buts thérapeutiques**

Les objectifs de la thérapeutique sont à la fois améliorer l'état du malade en abolissant la douleur , et diminuer à plus ou moins long terme les risques d'I.D.M[21] .

Les médicaments anti-angineux ont pour finalité de réduire le déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène du myocarde , déséquilibre conditionnant l'apparition de la symptomatologie angineuse .

Or , le rétablissement de l'équilibre peut se concevoir schématiquement de trois manières différentes , à savoir la réduction des besoins en oxygène du myocarde , l'augmentation des apports par diminution des résistances à l'écoulement dans le réseau coronarien[b] , ou encore la répartition intra-myocardique du flux artériel au profit des zones ischémiées[23] .

**** Les moyens thérapeutiques**

Les déterminants majeurs de la consommation en oxygène du coeur sont l'état contractile du myocarde (inotropisme) , la fréquence cardiaque et la tension myocardique .

Chacun de ces paramètres est susceptible d'être favorablement influencé par les anti-angineux : **les béta-bloquants** et **certains inhibiteurs des canaux calciques** (I.Ca) exercent un effet inotrope négatif par action directe sur la fibre myocardique .

Cet effet inotrope négatif est généralement , aux posologies usuelles , d'amplitude modérée , comme on l'observe pour le diltiazem (**TILDIEM**) et le vérapamil (**ISOPTINE**) , alors que les effets de la nifédipine (**ADALATE**) sur la force contractile du ventricule gauche sont plus complexes .

D'une part , comme toutes les dihydropyridines , **la nifédipine** possède une action directe sur la myocarde , responsable de l'effet inotrope négatif , mais d'autre part , essentiellement du fait de la mise en jeu du baro-réflexe , elle augmente l'activité du système sympathique , ce qui tend vers la stimulation de la contractilité du myocarde .

Finalement , la résultante fait que cette molécule n'induit pas d'effet dépresseur significatif , en tous cas aux doses usuelles .

La fréquence cardiaque est diminuée par **les béta-bloquants** ainsi que par certains des **I.Ca** , tels que le vérapamil (**ISOPTINE**) et le diltiazem (**TILDIEM**) .

La plupart de ces médicaments produisent une bradycardie de repos modérée . **Les béta-bloquants** antagonisent sélectivement l'élévation de la fréquence cardiaque consécutive à l'augmentation d'activité du système nerveux sympathique adrénergique[c] et notamment la tachycardie d'effort .

Certains d'entre eux , dotés d'un effet sympathomimétique intrinsèque , ne provoquent pas de bradycardie de repos ; ils peuvent parfois même induire une très légère tachycardie . Par contre , comme toutes les molécules appartenant à cette famille thérapeutique , ils inhibent la tachycardie déclenchée par l'exercice musculaire .

La réduction de la tension myocardique , consécutive à la diminution de la pression télédiastolique du ventricule gauche , représente l'un des mécanismes essentiels de l'effet anti-angineux des dérivés nitrés et de **la molsidomine** (**CORVASAL**)[33] .

Une diminution de la pression artérielle systolique tend à abaisser la tension myocardique , et contribue également à une réduction des besoins en oxygène du myocarde[21] . Les trois principales familles d'anti-angineux , à savoir **les béta-bloquants** , **les I.Ca** , **les dérivés nitrés** (et **la molsidomine**) diminuent la pression artérielle systolique .

La réduction des besoins en oxygène du myocarde contribue dans toutes les situations cliniques à atténuer le déséquilibre énergétique responsable de l'apparition de la symptomatologie angineuse .

La diminution des besoins en oxygène du myocarde constitue la modalité thérapeutique la plus logique , surtout lorsque l'angor est lié à une augmentation des besoins du coeur (angor d'effort notamment) . Par contre lorsque le déséquilibre provient plus particulièrement d'une insuffisance d'apport (la majorité des formes cliniques de repos) , d'autres moyens thérapeutiques doivent être envisagés[21] .

Face à une réduction du débit coronaire consécutive à l'existence de sténose athéromateuse , la modalité thérapeutique pouvant sembler en première analyse la plus logique est la vasodilatation coronaire[23] .

En fait l'évaluation de ces **vasodilatateurs** doit être extrêmement précautionneuse , car une substance à visée vasodilatatrice coronaire n'est potentiellement efficace que s'il persiste au niveau de la zone sténosée un certain degré de vasomotricité (effet de spasme) .

En effet , un segment artériel athéromateux sténosé , calcifié , immuablement rigide n'est guère susceptible d'être influencé par un vasodilatateur , aussi puissant puisse-t-il être .

En fait , la physiologie ne semble pas se laisser modifier par le développement du phénomène pathologique , puisque même au niveau des sténoses athéromateuses très sévères , une certaine vasomotricité est souvent conservée[d] .

Par ailleurs , l´absence de spécificité de certaines molécules est responsable de la vasodilatation de territoires artériels et artériolaires , ce qui , par le biais d´un mécanisme de " vol coronaire " , aggrave le déficit énergétique du myocarde[H] .

Enfin , la dernière possibilité évoquée concerne la modification de la répartition transmyocardique du flux coronaire . Du fait de leurs conditions de perfusion (existence de contraintes mécaniques n´autorisant qu´une perfusion diastolique) , les couches sous-endocardiques du myocarde sont particulièrement vulnérables à l´ischémie et sont soit les seules , soit en tous cas les premières à souffrir lors de la crise angineuse .

En effet , les artères du sous-endocarde sont physiologiquement plus vasodilatées que celles du sous-épicarde , ce qui signifie en quelque sorte que leur réserve en capacité est déjà entamée au repos . Une redistribution du débit sanguin coronaire au profit du sous-endocarde représente donc une modalité thérapeutique intéressante de l´angine de poitrine .

Les dérivés nitrés , en diminuant la pression télédiastolique du ventricule gauche , facilitent la perfusion coronaire diastolique et par conséquent améliorent la perfusion de la région sous-endocardique .

Certains **béta-bloquants** , notamment ceux qui ne sont pas cardiosélectifs , provoquent également l´apport du flux coronarien vers les zones myocardiques ischémiées .

Cependant , si bon nombre d´angines de poitrine sont contrôlées de façon satisfaisante par une monothérapie , dans le tiers à la moitié des cas , il persiste des crises , par exemple au cours de circonstances inhabituelles[21] . Il paraît alors logique de rechercher un résultat thérapeutique aussi complet que possible , afin de mettre le malade à l´abri des conséquences dangereuses de l´ischémie myocardique .

Certaines raisons théoriques sont également en faveur d´une association thérapeutique , en particulier celle des **béta-bloquants** (largement utilisés pour leur efficacité et leur effet cardioprotecteur) et de médicaments actifs sur le spasme coronarien , comme **les dérivés nitrés , les I.Ca** ou **la molsidomine** .

Encore convient-il d´optimiser ces traitements associés en utilisant le minimum de prises médicamenteuses , et en évitant au maximum les effets secondaires , dont le risque est toujours accru par les associations thérapeutiques .

L'association béta-bloquant-dérivé nitré est comme nous venons de le voir tout à fait synergique . Mais en pratique , l'incidence des effets secondaires des dérivés nitrés , surtout lorsqu'ils sont administrés à forte dose et sous forme retard , peut constituer dans certains cas une limite à son application . Leur substituer alors **la molsidomine** apportegénéralement l'avantage d'une meilleure tolérance , et de faibles variations interindivuduelles dans la réponse thérapeutique . Cependant , elle nécessite souvent plusieurs prises quotidiennes ce qui peut constituer de ce fait un inconvénient en traitement chronique .

Seule **la nifédipine** parmi les I.Ca , grâce à sa pharmacocinétique particulière , peut être utilisée sans inconvénient notamment associée aux béta-bloquants . Une surveillance hémodynamique du degré de tolérance sera nécessaire en début de traitement , avant d'obtenir une efficacité optimale de l'action recherchée .

L'association des **dérivés nitrés** (ou de **la molsidomine**) avec **un I.Ca** est généralement préconisée en particulier où les béta-bloquants sont contre-indiqués , le seul risque théorique étant l'apparition brutale d'une hypotension artérielle franche . Le même risque est envisageable lors d'une trithérapie , qui reste une solution particulièrement efficace dans les formes d'angor les plus sévères . Ceci concerne en partique la majorité des cas d'angors instables , difficiles à juguler par une ou même deux molécules actives . Bien tolérée , cette prescription doit toutefois faire appel à des notions de chronobiologie et d'alternance des prises médicamenteuses , d'autant plus s'il existe un a priori d'hypotension orthostatique .

Dans tous les cas , le choix des molécules et des posologies se doit d'être aussi rationnel que possible , et devrait en toutes circonstances se baser sur les données hémodynamiques propres au malade , fournies par les différents tests possibles .

Enfin , la stratégie thérapeutique de l'angine de poitrine ne serait pas complète si l'on n'envisageait pas de conseiller au malade un certain mode de vie[I.N] .

L'angor étant avant tout un syndrome d'effort , les médecins , et les malades eux-mêmes , ont longtemps considéré l'angineux comme un invalide . Cette manière de voir serait néanmoins doublement injustifiée .

En effet , la qualité de la thérapeutique actuelle permet dans la grande majorité des cas d'améliorer les capacités à l'effort , et de les élever à un niveau compatible avec une vie tout à fait normale , ce dont en témoigne au mieux la normalisation de l'E.C.G d'effort .

D'autre part , l'activité physique est un élément thérapeutique en soi . Ainsi a-t-on montré que l'entraînement physique régulier permet une diminution de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle à tous les niveaux de travail , une augmentation du rapport artério-veineux en oxygène , et permet à l'organisme d'améliorer sa capacité physique pour un travail donné[21] .

En fait , l'intérêt majeur est souvent également d'ordre psychique : il donne au malade la possibilité de retrouver la confiance en soi , et en outre d'évaluer et de connaître ses performances physiques . L'objectif du maintien d'une vie normale est donc atteint .

Notons qu'un traitement chirurgical ne sera envisagé qu'après coronarographie et pour les malades présentant , soit une atteinte multilésionnelle sévère (c'est à dire intéressant plus de 70% de la surface vasculaire) , soit dans le cas de sténose du tronc commun de la coronaire gauche[18] .

* L'infarctus du myocarde

** Définition

L'Infarctus Du Myocarde (I.D.M) est la complication majeure de l'insuffisance coronarienne . Ses conséquences hémodynamiques et / ou rythmologiques et(ou) mécaniques en font toute la gravité et justifient le développement des unités de soins intensifs .

Son pronostic demeure encore redoutable , puisqu'il est responsable de plus de la moitié des décès de causes cardio-vasculaires , et de 20% à 30% des causes de mortalité globale[18] . Il y a 200 000 nouveaux cas déclarés en France chaque année , dont 50 000 morts .

** Mécanismes

L'obstruction complète de la lumière d'une artère coronaire par une thrombose amène à la situation de l'I.D.M , qui correspond à la suppression brutale et définitive des apports en oxygène au niveau de la zone habituellement vascularisée .

La formation d'un caillot se détachant de la lésion artérielle est responsable de l'obstruction brutale de la coronaire . Mais dans la grande majorité des cas (80%) , la thrombose se développe progressivement sur une plaque d'athérome préexistante[24] .

Le développement d'un thrombus au contact d'une plaque d'athérome est toujours susceptible d'en majorer transitoirement le degré de sévérité pouvant , dans un premier temps , aggraver un angor d'effort ou déclencher un angor instable .

La constitution d'une telle ulcération peut ne pas s'accompagner d'un I.D.M , soit parce que le thrombus n'est alors pas occlusif , soit parce que l'occlusion est suppléée par une importante circulation collatérale , qui a pu se développer antérieurement à partir des territoires adjacents , permettant éventuellement de diminuer la taille de la zone ischémiée .

En effet , l'occlusion appelle le plus souvent des modifications notables dans l'hémodynamique coronarienne , concrétisées par le développement de circulations annexes , auparavant quasi-virtuelles ; les artérioles se dilatent et on observe une rupture de la limitante élastique interne . Puis le réseau collatéral s'organise en une structure histologique proche de celle d'une coronaire saine .

Mais si elle parvient à assurer au repos un débit sanguin alors normal au niveau de la zone myocardique située en aval de l'occlusion artérielle , la circulation collatérale n'est généralement pas assez rapidement capable de faire face aux besoins accrus en oxygène du coeur lors d'un effort musculaire .

De plus , ce phénomène échappatoire se développe inconstamment d'un sujet à l'autre , tant en intensité qu'en rapidité , et seulement en cas de sténose progressive . Il n'en reste pas moins qu'il constitue une alternative , transitoire mais non négligeable , dans la limitation de l'étendue de l'I.D.M .

Au cours de l'I.D.M en voie de constitution , la persistance de la douleur thoracique inaugurale peut , à elle seule , constituer un stress suffisamment sévère pour déclencher l'intervention de l'axe neuro-humoral .

La prolongation d'une douleur intense provoque la libération des catécholamines , laquelle favorise l'apparition d'arythmies ventriculaires parfois très graves . Parallèlement , le S.R.A.A peut être tout aussi intensément sollicité : l'augmentation d'angiotensine II qui en résulte induit ou majore la vasoconstriction périphérique[J].

D'autre part , il est aujourd'hui reconnu que l'activation du S.R.A.A et du système sympathique permet la libération de médiateurs neuro-humoraux qui exercent un effet cytotoxique et vasculotoxique direct , particulièrement redoutable au niveau du myocarde[1a] .

Enfin , il est plus rare que l'I.D.M soit la conséquence d'un spasme prolongé , qui constitue un facteur favorisant local , sur lequel s'est développée une thrombose coronarienne .

**** Degrés d'évolution**

Ainsi , si l'I.D.M constitue la complication majeure d'une insuffisance coronarienne , il peut s'accompagner , du fait de la mise au repos obligatoire de la zone myocardique ischémiée , soit d'une I.C , résultant d'une incapacité du coeur à exercer convenablement son travail , soit de troubles du rythme , si cet infarctus siège sur une voie de l'influx nerveux cardiaque , qui au niveau du myocarde commande les contractions du coeur .

**** Les buts thérapeutiques**

Le premier objectif est le maintien en vie . Pour l'atteindre , l'hospitalisation doit avoir lieu dès les premiers symptômes : une douleur intense , persistante , siégeant au niveau de la poitrine , constrictive , avec une sensation de serrement comme dans un étau , la pâleur du malade , par ailleurs couvert de sueur , ou encore son silence consécutif à une profonde angoisse . Plus de 80% des sujets survivent immédiatement après un accident ischémique grâce à leur admission rapide dans un centre de soins intensifs .

Le traitement **anticoagulant** est systématique à la phase aiguë , pour prévenir les accidents thromboemboliques possibles , et éventuellement limiter l'extension d'une thrombose coronarienne .

L'action des **dérivés nitrés** , en perfusion I.V , outre leurs effets anti-angineux , se situe au niveau hémodynamique , en diminuant la pré-charge ventriculaire . Parfois associés aux **I.Ca** , ils font disparaître le syndrome douloureux en 24-48 heures .

Quant aux **béta-bloquants** , leur intérêt en phase aiguë est très discuté ; ils peuvent être utilisés pour limiter un I.D.M récent[21] . **Les fibrinolytiques** utilisés en phase aiguë par voie systémique ou directement in situ trouvent leur indication dans des formes particulières - nécrose de quatre heures - et nécessitent une structure hospitalière adaptée .

D'autre part , **l'intérêt des I.E.C** dans la phase post-infarctus tient du fait de l'importance de la reperfusion coronaire , phénomène complexe à la fois bénéfique et délétère . Ainsi , si elle peut réduire la taille de l'I.D.M , améliorer la fonction cardiaque et réduire la mortalité au cours du syndrome aigu , le tissu viable " rescapé " présente alors des anomalies de la contractilité qui peuvent durer plusieurs jours , voire des lésions irréversibles du myocyte .

Ces troubles post-ischémiques ont été attribués à la production de radicaux libres au moment de la reperfusion[25] . L'administration des I.E.C , dont on a décrit des propriétés anti-radicaux libres dès lors que la molécule renferme un groupe sulfhydrile (-SH) , permet la réduction de la taille de l'I.D.M , une augmentation du flux sanguin coronaire et une diminution de la dilatation ventriculaire gauche précoce et tardive .

**** Les moyens thérapeutiques**

Les patients sont placés sous surveillance permanente des constantes hémodynamiques (pouls , tension artérielle) et électrocardiographiques . Le repos au lit permet de limiter les besoins en oxygène du myocarde .

Ainsi immobilisé pour un repos complet de cinq à sept jours , le malade peut bénéficier d'une perfusion I.V , dans l'immédiat mixte , associant une **héparinothérapie** aux doses efficaces et l'administration de **dérivés nitrés** .

Leur seront substitués progressivement d'une part la **calciparine** en injections bi- ou tri-quotidiennes et d'autre part , soit un **I.Ca** , soit un dérivé nitré , administré par voie orale , l'association de ces traitements pouvant être conduite en ambulatoire . Un suivi régulier du patient permettra de limiter les risques , notamment majorés au cours de la première année post-infarctus .

Plus récemment , la tendance va de plus à l'administration **d'un I.E.C** immédiatement après la nécrose , de manière à d'une part limiter son extension , et d'autre part à réduire les risques de complications arythmiques par modification de la conduction myocardique . Cette stratégie thérapeutique semble se justifier lorsque l'I.D.M se complique au cours de sa phase aiguë d'une insuffisance cardiaque précoce , caractérisée autant par la gravité de son pronostic que par les difficultés de son traitement .

En effet , les I.E.C méritent d'être utilisés , car leur mécanisme inactivateur du S.R.A.A permet d'améliorer la pré-charge et la post-charge soulageant ainsi le myocarde défaillant[18] .

Enfin , des tentatives thérapeutiques modernes proposent à la phase aiguë de l'I.D.M , et dans le cas où le traitement anticoagulant s'avère trop inefficace , la désobstruction par lyse du caillot (**thrombolyse**)[24,25] .

En effet , ces techniques , en permettant une revascularisation du myocarde , limitent l'étendue de la nécrose , l'atteinte de la fonction ventriculaire gauche et la mortalité au stade précoce et à long terme . Mais , ces médicaments thrombolytiques , plus ou moins spécifiques de la fibrine du thrombus , présentent le danger de provoquer une fibrinolyse systémique .

D'autre part , leur administration ne paraît justifiée que dans les six premières heures suivant la phase initiale de l'ischémie , ce qui limite considérablement leur champ d'application en pratique . Cependant , leur extrême efficacité (70% de reperméabilisation et réduction de 50% de la mortalité dans la première heure) et leur facilité d'emploi (par voie I.V spécifique) justifient leur indication lors de l'existence de certaines complications mécaniques de l'I.D.M .

Par ailleurs , le recours à un geste chirurgical en urgence demeure une éventualité , notamment en présence de ruptures septales et d'insuffisances myocardiques ischémiques[18] .

Enfin , la prévention de l'I.D.M fait appel aux mêmes considérations qui entourent celle des pathologies cardio-vasculaires en général ; il s'agit en effet , s'il existe des causes immuables (sexe , âge , hérédité) déterminant une certaine prédisposition , de diminuer l'incidence des facteurs de risque modulables , à savoir pour les causes essentielles , l'hypertension artérielle , la sédentarité , surtout si elle est associée à une alimentation trop riche[24] , et le tabac , qui exerce son rôle néfaste à plusieurs niveaux : d'une part la nicotine provoque une augmentation de la tension artérielle , avec une élévation de la fréquence cardiaque , de la MVO_2 , d'autre part l'oxyde de carbone vise à réduire considérablement l'oxygénation du sang , et à restreindre les capacités d'élasticité des parois vasculaires .

La réadaptation après I.D.M est également devenue une pièce maîtresse du traitement[21] . Ainsi , l'activité physique peut être contrôlée dans un premier temps sur bicyclette ergométrique[22] (en programmes de réentraînement de huit semaines par exemple) , puis par la suite menée à bien par le patient lui-même , et ce grâce à un entraînement régulier . Le sport est particulièrement recommandé[28] , notamment au malade pour lequel il fait partie intégrante de la vie , à l'exception peut-être de sports jugés trop " violents " comme le tennis ou le ski en altitude par grands froids ; la bicyclette et la marche à pied , mettant en jeu une certaine endurance , sont par contre vivement conseillés .

Possible dans 80% à 90% des cas , la réadaptation vise à faciliter la réinsertion socio-professionnelle du cardiaque , en lui permettant de reprendre une activité d'un niveau comparable à celle antérieure à sa crise .

Rappelons simplement à ce propos que l'O.M.S définit cette réadaptation comme " l'ensemble des activités nécessaires pour assurer aux handicapés cardiaques une condition physique , mentale et sociale optimale leur permettant d'occuper par leurs moyens propres une place aussi normale que possible dans la société ".[32]

* Les troubles du rythme

** Définition

Les troubles du rythme sont la conséquence d'une anomalie du point de départ , du mode de formation , de la régularité et(ou) de la propagation de l'excitation cardiaque .

Il en résulte une désorganisation plus ou moins conséquente de la séquence normale de dépolarisation des oreillettes , puis des ventricules avec retentissement hémodynamique parfois sévère[18] .

** Mécanismes

Extrêmement fréquents en pratique quotidienne , les troubles du rythme , notamment les extrasystoles , possèdent des expressions cliniques polymorphes : souvent bien tolérés , ils ne donnent pas matière à consultation , mais néanmoins inquiétants , ils peuvent aboutir à la mort subite .

En pratique , si l'examen clinique peut suggérer l'anomalie en cause , seul l'E.C.G permet d'établir un diagnostic différentiel . Devant toute symptomatologie incertaine (lipothymies , palpitations , asthénie inexpliquée ...) , il convient de rechercher une décompensation d'une cardiopathie sous-jacente .

Les troubles du rythme sont le fait d'anomalies , soit de l'excitation cardiaque (extrasystoles , tachycardie supra-ventriculaire) soit de la conduction (bloc de branche , bloc auriculo-ventriculaire) , soit des deux intriqués (fibrillation auriculaire) . Ils sont fréquemment associés à une autre pathologie cardiaque , et le cas échéant , il conviendra de traiter l'ensemble du syndrome cardiaque .

Parmi **les troubles de l'excitabilité cardiaque** , ceux à point de départ sinusal se traduisent généralement par une tachycardie ou par une bradycardie de caractère bénin ; par contre , les autres troubles du rythme supra-ventriculaires , auriculaires (extrasystoles auriculaires isolées , tachycardie atriale , flutter et fibrillation auriculaires) ou jonctionnels (tachycardie paroxystique) , ainsi que ventriculaires (tachycardie ventriculaire) donnent davantage matière à préoccupation .

Les extrasystoles (E.S) - excitations ectopiques et / ou prématurées de tout ou partie du coeur - sont , selon leur origine , plus ou moins bien tolérées . Elles se traduisent à l'auscultation par une irrégularité intermittente sur fond de rythme régulier . Elles peuvent être " physiologiques " chez le sportif , pathologiques ou iatrogènes , notamment en cas d'hypokaliémie ou d'intoxication digitalique[18] .

La fibrillation auriculaire , ou F.A , correspond à une perte de toute activité cohérente au sein des oreillettes , ce qui aboutit à une totale inefficacité de la pompe auriculaire . L'activité ventriculaire est plus ou moins protégée , mais reste irrégulière : c'est pourquoi on utilise aussi le terme de tachyarythmie par fibrillation auriculaire .

Le rythme cardiaque est rapide et irrégulier en permanence . L'étiologie peut être cardiaque , mais aussi extra-cardiaque : une hypertension artérielle , une insuffisance coronarienne , ou un I.D.M (20% des I.D.M en phase aiguë)[18] peuvent en être la cause , tout comme l'hyperthermie , surtout chez le sujet âgé , ou une électrocution . De même les F.A idiopathiques sont assez fréquentes , puisque dans 10% des cas aucune cause ne peut être incriminée[P] .

Le flutter auriculaire , beaucoup plus rare que la F.A , est une activité régulière mais très rapide (250 à 350 contractions / minute) des oreillettes , avec rythme ventriculaire variable selon la perméabilité de la jonction auriculo-ventriculaire (association d'un trouble de la conduction) .

Il se manifeste essentiellement par une tachycardie autour de 150 pulsations / minute . S'il est fréquemment inexplicable (25% des cas) , le flutter auriculaire est quasi-constant dans toutes les cardiopathies intéressant les oreillettes , et se voit dans 3% des I.D.M .

La tachysystolie - ou encore **tachycardie atriale** - qui touche la partie supra-ventriculaire du coeur est essentiellement due à la dépolarisation rapide d'un foyer ectopique , siégeant en un point quelconque du myocarde auriculaire .

La fréquence des oreillettes est alors de 150 à 250 cycles / minute , avec une conduction auriculo-ventriculaire fonction du filtre nodal . La tachycardie observée avoisine les 100 pulsations / minute . Si elle est le plus souvent spontanée , évoluant vers la chronicité , la tachycardie supra-ventriculaire est également rencontrée dans les cas d'imprégnation digitalique ou , tout comme le flutter auriculaire , dans 3% des I.D.M[18,22] .

Si l'on quitte maintenant la zone myocardique supra-ventriculaire laquelle donne lieu à de nombreuses applications en pathologie cardiaque , on arrive à envisager deux possibilités , selon le point de départ du **trouble de l'excitabilité** : la première ou **tachycardie jonctionnelle paroxystique** , ou encore appelée **maladie de Bouveret** , se distingue comme étant une tachycardie régulière et rapide (200 cycles / minute) , à initialisation et fin brutales , prenant pour point d'origine , comme sa dénomination l'indique , la jonction auriculo-ventriculaire . Sur coeur sain , le cas le plus fréquent , elle est la simple traduction d'un éréthisme cardiaque .

Enfin , **la tachycardie ventriculaire** est une succession rapide et régulière de complexes , dont le point de départ se situe au-dessous de la bifurcation hissienne , ayant la morphologie d'E.S ventriculaires , et s'accompagnant d'une dissociation auriculo-ventriculaire .

Elle se voit chez le sujet jeune sans cause apparemment définie - bien que d'un point de vue strictement anatomo-pathologique , la tachycardie ventriculaire dite idiopathique n'existe probablement pas[22] - et est alors en général bien tolérée , mais elle peut évoluer vers une récidive .

Cependant , sur coeur pathologique , elle est de mauvais pronostic car signe une déchéance myocardique sévère . La tachycardie ventriculaire accompagne également 5% des I.D.M en phase aiguë , et peut être le témoin d'une intoxication digitalique .

Les troubles de la conduction trouvent leur expression clinique dans des syndromes que l'on regroupe sous les termes de blocs de branche ou de blocs auriculo-ventriculaires (B.A.V) .

Les blocs de branche se caractérisent par une interruption partielle ou totale , temporaire ou permanente de la conduction de l'influx nerveux dans l'une ou plusieurs branches de division du faisceau de His . Ils traduisent une fibro-dégénérescence primitive (au delà de la cinquantaine) , ou encore se voient dans l'I.D.M .

Le B.A.V se définit , quant à lui , comme un ralentissement ou une interruption de la conduction entre oreillette et ventricule , allant du simple retard de conduction à la dissociation auriculo-ventriculaire complète . Il y a donc bradycardie , plus ou moins importante , selon qu'il s'agit d'un B.A.V dit du premier , du second ou encore du troisième degré .

L'étiologie en est extrêmement variée ; ainsi, parmi les B.A.V symptomatiques , les B.A.V chroniques relèvent d'une façon générale de myocardiopathies , tandis que les B.A.V aigus sont davantage le fait d'atteintes cardiaques rencontrées dans des affections aussi diverses que la diphtérie , le R.A.A , l'endocardite bactérienne , ou dans les formes antérieures de l'I.D.M .

Les B.A.V iatrogènes sont en ce qui les concerne suffisamment fréquents pour être cités : les médicaments , tels que les digitaliques , certains anti-arythmiques , les béta-bloquants peuvent être incriminés , les dyskaliémies trop importantes , ou encore au décours de la chirurgie cardiaque .

Le mécanisme d'action des médicaments anti-arythmiques devra tenir compte de l'ensemble de ces différents facteurs . En effet , la contraction auriculaire est due essentiellement à l'activation automatique physiologique et régulière d'un groupe de cellules situées à la partie haute de l'oreillette droite , ou noeud sinusal .

L'influx se propage ainsi de proche en proche , d'abord au niveau de la paroi auriculaire , puis après un certain délai , dans les ventricules , par le biais de la jonction auriculo-ventriculaire , puis du faisceau de His , et finalement celui du fin réseau de Purkinje . A ce niveau , il y a connexion entre ces cellules conduisant l'influx et les cellules myocardiques contractiles .

Les troubles du rythme vont apparaître lorsque l'automatisme s'emballe (troubles de l'excitabilité cardiaque) , ou que se crée un phénomène de réentrée selon lequel l'influx parcourt le muscle dans le sens rétrograde à celui qu'il suit de manière physiologique (bloc unidirectionnel par troubles de la conduction) .

**** Les buts thérapeutiques**

Les médicaments anti-arythmiques auront pour finalité de faire disparaître l'hyperautomatisme en place , caractérisé par l'augmentation de la pente de dépolarisation diastolique lente (intoxication digitalique) , ou par la diminution du potentiel diastolique maximal , ou encore par l'abaissement du seuil de déclenchement de la réponse propagée (calcium extracellulaire) .

Ils visent par conséquent à " aplatir " la zone 4 (correspondant à la dépolarisation diastolique spontanée) , à diminuer l'intensité des oscillations de potentiels résiduels supraliminaires , ou encore à augmenter le potentiel diastolique maximal .

Toutes ces possibilités conduisent finalement à une diminution de l'excitabilité myocardique , soit par le biais d'un allongement de la diastole , soit par hyperpolarisation membranaire , ou élévation du seuil de propagation du stimulus membranaire .

Le second groupe est caractérisé par le blocage du rythme circulaire signant les troubles de la conduction . Le phénomène de réentrée n'aboutit à une décharge que dans le cas où il est initialisé après une période réfractaire . Ainsi , dans un intervalle de temps donné , lequel ne comprend physiologiquement que deux potentiels efficaces , un troisième entraîne une propagation supplémentaire de l'influx .

Le but de la thérapeutique est donc de diminuer la vitesse de l'influx , et par là même d'augmenter la durée de la période réfractaire : la réentrée se place alors en pleine période réfractaire , et le cercle vicieux est interrompu .

**** Les moyens thérapeutiques**

Bien que le nombre de spécialités soit relativement conséquent , la médication **anti-arythmique** idéale n'existe pas , tellement sont à la fois complexes et imprévisibles les mécanismes des troubles du rythme .

Ce médicament théorique doit en effet être efficace dans l'anomalie considérée , avoir une action constante dans le temps , être au possible dénué d'effets secondaires , notamment hémodynamiques , être bien toléré par l'organisme , tout en offrant la possibilité d'être associé à d'autres thérapeutiques[18] . En pratique , le thérapeute fera son choix en fonction du trouble du rythme en cause , des effets secondaires du médicament et de la classe de l'anti-arythmique (en cas d'association) .

Pour l'aider dans son choix , de nombreuses classifications ont été proposées , chacune ayant ses propres avantages et inconvénients . Les plus connues , et aussi les plus faciles d'accès , sont celle de Vaughan - Williams (1970)[K] , et plus récemment celle de Touboul (1980) .

La première est fondée sur des données électrophysiologiques expérimentalement obtenues sur coeur sain , et à des concentrations en produit souvent élevées ; elle constitue la classification de référence , car relève du mécanisme d'action des **anti-arythmiques** au niveau intime cellulaire (potentiels d'action et courants ioniques transmembranaires) , mais elle s'adapte mal à la pratique courante du fait qu'elle ne prend pas en compte le trouble du rythme en cause : une même substance peut avoir - et ceci correspond au cas le plus fréquemment rencontré - plusieurs points d'impact , et par conséquent être utilisée dans différentes indications .

Cependant , elle présente en pratique l'avantage d'orienter le médecin vers les paramètres électrocardiographiques qu'il doit privilégier et plus particulièrement surveiller , et permet , après l'échec d'un premier **anti-arythmique** , d'en choisir un autre au sein d'une autre classe thérapeutique , car on évite de prescrire deux médicaments agissant principalement par le même biais .

La classification de Touboul repose quant à elle sur les effets des médicaments au niveau des voies de conduction si bien qu'elle s'utilise à partir des observations cliniques . Par contre , les posologies de base ne prennent pas en compte les doses itératives telles qu'elles sont administrées à long terme en traitement de fond .

Dans l'une comme dans l'autre , les molécules qui seront utilisées pour leurs propriétés anti-arythmiques appartiennent schématiquement à quatre familles thérapeutiques : **les anesthésiques de membrane , les digitaliques , les béta-bloquants** , et **les I.Ca** , auxquels on rajoute les médicaments qui prolongent la période réfractaire , que l'on pourrait nommer " **réducteurs du courant potassique sortant** " .

* L'hypertension artérielle

** Définition

Définir l'HyperTension Artérielle , ou H.T.A , n'est pas chose facile . Le paradoxe est à son comble , lorsque l'on connaît combien sont grands les efforts faits par la recherche dans ce domaine , et que l'on se penche sur la foison de médicaments antihypertenseurs (A.H.T.A) présents sur le marché .

Mais peut-être ceci explique-t-il cela , sans toutefois nous éclairer sur la question . Aussi , paraît-il plus justifié de prendre pour base les valeurs de référence des chiffres tensionnels chez l'homme , et de définir l' H.T.A comme " un état consécutif à la présence d'une Tension Artérielle (T.A) supérieure à la normale ".

** Incidence de l'H.T.A

L'intérêt porté aux études épidémiologiques[27] est non moins expliqué par la proportion considérable de sujets concernés par cette affection , que par les inconnues dont elle est l'objet . En 1987 , la prévalence de l'H.T.A en France était estimée à 10% dans la tranche d'âge 20-65 ans , à 40% dans la population de plus de 65 ans , ce qui globalement concernerait plus de quatre millions de français[27] .

L'analyse des valeurs de la Pression Artérielle (P.A) dans la population donnée met en évidence une répartition gaussienne : la distribution des chiffres tensionnels se fait de façon progressive , de la normalité au pathologique , sans hiatus vrai permettant de séparer deux sous-groupes , l'un normotendu , l'autre hypertendu[28] .

Mais qu'entend-on par " normale " en matière de T.A ? La notion de normalité de la T.A suscite , à elle seule , de nombreuses contreverses et fait l'objet encore actuellement d'études multicentriques répétées , chacune aboutissant à ses propres chiffres , quelquefois assez variables , selon les critères de choix entourant l'analyse[30] .

Toutefois , dans l'attente de normes " épidémiologiques " complètes (morbi-mortalité par niveaux de P.A enregistrées sur tout le nycthémère) , il est possible de définir arbitrairement des valeurs de référence pour chaque classe d'âge et de sexe[35] .

Par convention , est considéré comme normotendu , tout adulte (répondant aux conditions standards) dont la P.A systolique au repos est inférieure à 140 mm Hg , et la P.A diastolique inférieure à 90 mm Hg .

A l'inverse , le terme d'hypertendu correspond à des normes estimées constituer une augmentation du risque lié à une élévation tensionnelle , soit une P.A systolique supérieure à 160 mm Hg et(ou) une P.A diastolique supérieure à 95 mm Hg . Entre les deux , on utilise le terme d'" H.T.A limite "[28] .

Dans la population des hypertendus , un groupe particulier de patients porteurs d'une H.T.A dite " légère " à " modérée " , retient plus précisément l'attention . En effet , l'ensemble des sujets ayant une P.A diastolique comprise entre 90 et 104 mm Hg constitue la proportion des hypertendus de loin la plus importante , puisqu'elle en représente environ 80% des cas[28] . Cette forme d'H.T.A concernerait plus du quart de la population adulte , et si l'on décidait de la traiter systématiquement , la dépense qui en découlerait serait considérable .

Cette prévisible inflation des coûts de la santé , due à un type d'H.T.A a priori dénué de risques , en tous cas à court terme , a justifié l'importance des études multicentriques consacrées à l'H.T.A modérée depuis quelques années[27] .

Ces études avaient pour but d'évaluer l'efficacité des différents traitements proposés , non seulement sur un plan tensionnel , mais aussi sur la réduction de la morbidité et de la mortalité liées à l'H.T.A et aux pathologies vasculaires cardiaques et cérébrales qui lui sont associées .

Or le coût indirect de l'H.T.A non traitée - c'est à dire le coût relatif à ses complications (insuffisance coronarienne , A.V.C , I.D.M , I.C) - semble bien supérieur au prix du traitement de l'H.T.A elle-même .

Mais ceci étant posé , le malade porteur d'une H.T.A modérée trouve-t-il un bénéfice à être traité ? La mortalité globale à 5 ans de patients traités efficacement , et pour lesquels n'était encore décelé au moment de l'instauration du traitement aucun retentissement organique notable de leur H.T.A , est réduite de 28,6% par rapport à celle de sujets non traités[28] .

Pour les malades possédant une H.T.A caractérisée par une P.A diastolique comprise entre 90 et 94 mm Hg , la mortalité est abaissée de plus d'un tiers (34%) . Par ailleurs l'existence de complications cardiaques probables fait augmenter la mortalité à 5 ans d'un chiffre de 4% à 15,6% , ce qui souligne la nécessité d'un traitement efficace et précoce de cette H.T.A , visant essentiellement à prévenir le développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche . Quant à l'incidence des A.V.C , celle-ci s'en trouve significativement (près de 45%) abaissée[28,30] .

Est-il besoin de le rappeler ? Le gain porte surtout sur l'économie de vies , ce qui représente , rapportée à la France , une réduction de la morbi-mortalité d'environ 37% sur 20 ans , et pas moins de 600 000 accidents cardio-vasculaires évités . Avec un recul supérieur , on peut s'attendre à des résultats encourageants .

Mais , face à ces données spectaculaires par leur étonnante signification , le médecin retrouve son patient lequel est le plus souvent asymptomatique , et par conséquent ne voit pas d'intérêt à s'astreindre à la prise journalière d'un traitement .

Cette réaction ne porte nullement à blâme , d'autant plus que certains chiffres ne viennent pas la contredire : 15% à 20% des patients non traités assistent à la normalisation de leur T.A spontanément , et le plus souvent dans les trois mois[27] . Néanmoins , le risque de développer une H.T.A sévère s'élève à 12% .

Il s'avère par conséquent primordial de bien poser son diagnostic grâce à l'examen répété dans le temps des chiffres tensionnels , tout en privilégiant , en cas d'" H.T.A limite " , l'approche hygiéno-diététique de règle , plutôt que l'instauration immédiate d'un traitement médicamenteux .

Ce dernier devient par contre une nécessité une fois l'H.T.A confirmée , et en cas d'échec des méthodes non médicamenteuses .

Le coût du traitement présente un aspect non négligeable , d'une part pour les pouvoirs publics et les organismes de remboursement , d'autre part pour les particuliers . En effet , si la participation de l'assuré en matière de dépenses en biens pharmaceutiques est en France relativement faible , voire nulle , grâce à la partie prise en charge par la Sécurité Sociale , il n'en est pas toujours de même . Aux Etats-Unis par exemple , la généralisation du système d'assurance volontaire privée en fait un problème de tout premier ordre .

Dans un cas comme dans l'autre , l'inflation des dépenses de santé constitue l'une des préoccupations majeures de la collectivité . Dans le cadre de l'H.T.A modérée , le patient doit prendre quotidiennement un médicament , dont une partie au moins est à sa charge , et ce alors qu'il ne se sent pas malade . Ceci amène à aborder le problème de l'économie du traitement A.H.T.A sous l'angle du rapport coût / efficacité .

Les critères retenus sont l'efficacité du contrôle tensionnel , mais aussi et surtout le bénéfice en terme de qualité et de durée de vie du patient ; l'unité choisie pour l'exprimer est donc le franc ou le dollar par année de vie " de bonne qualité " .

Ainsi , si traiter les " H.T.A modérées " , et a fortiori les " H.T.A limites " ne représente pas un bénéfice à court terme en regard des H.T.A dites " sévères " , en réalité , étant donnée l'importance numérique relative des diverses populations concernées (moins de 12,5% de formes dites " sévères " parmi les H.T.A)[27] , l'économie en termes de qualité et de durée de vie est cependant indiscutable .

**** Degrés d'évolution**

L'évolution de la pathologie est explicitement objectivée par la mesure de la P.A , comme les différentes études faites sur le sujet ont déjà pu le démontrer[27,30] . On parlera d'" H.T.A limite " ou d'" H.T.A légère " puis d'" H.T.A modérée " , et enfin d'" H.T.A sévère " , selon que les chiffres tensionnels recueillis enregistrent une P.A diastolique comprise respectivement dans les tranches expérimentales de 90 à 94 mm Hg , 95 à 104 mm Hg , et supérieurs à 105 mm Hg .

Dans une population d'hypertendus , dont l'H.T.A est qualifiée de modérée , si l'on administre à la moitié de ces sujets un traitement diurétique ou béta-bloquant efficace , tandis que le second groupe reçoit parallèlement un placebo , on s'aperçoit que 12% des patients présentant une H.T.A modérée non traitée évoluent vers une forme grave d'H.T.A , contre 0,7% dans le groupe traité[28] .

L'incidence du traitement sur le risque de survenue d'accidents cardio-vasculaires ne constitue que l'un des paramètres à envisager , car il faut prendre en compte la progression de la maladie athéromateuse[29] . Le type de traitement instauré possède également une importance de tout premier ordre sur l'évolution de la pathologie : son efficacité permet de réduire la mortalité d'un facteur 2,3 .

**** De la nécessité du traitement de l'H.T.A**

Les premiers A.H.T.A actifs sont apparus sur le marché au début des années 1950 , et les études entreprises dans les dix années qui ont suivi ont largement démontré l'intérêt de traitement des H.T.A sévères , et notamment l'amélioration de l'espérance de vie qui en découle . Néanmoins , ce n'est qu'à partir de 1979 que sont publiées les premières études mettant en évidence une augmentation de la durée de vie des patients présentant une H.T.A modérée traitée[28,30] .

Dix ans plus tard , la nécessité de l'instauration d'un traitement efficace de l'H.T.A , même à un stade d'évolution modéré , ne fait plus aucun doute , et ce quelque soit l'âge du malade : une H.T.A modérée chez un sujet jeune est un facteur favorisant l'évolution vers la formation d'une plaque d'athérome , même s'il faut des années pour en avoir la preuve sous forme d'une manifestation clinique parfois fâcheuse . L'objectif pour ces patients est une baisse de leur P.A diastolique (alors comprise entre 90 et 100 mm Hg) d'au moins 10 mm Hg[30] .

L'H.T.A limite pose davantage le problème de la nécessité du traitement , et sur ce point les médecins ont des attitudes potentiellement différentes , selon qu'il existe ou pas d'autres facteurs de risque vasculaire et une expression clinique objective de l'H.T.A[30] .

Il n'y a toutefois pas d'équivoque concernant la réduction de la mortalité , évaluée à 34% sous traitement dans ce groupe précis , ce qui laisse suggérer que l'H.T.A en cause , même dans ses limites , reste indissociable des H.T.A modérées .

Mais l'évolution d'une H.T.A labile n'est pas toujours une H.T.A permanente (deux fois sur dix) , et la mise en place systématique d'un traitement médicamenteux dès la première consultation - près d'un tiers des cas - peut paraître abusif , et impose la situation suivante : 20% de la population serait traitée sans nécessité apparente , ce qui implique des dépenses de santé considérables[30] . C'est dire l'intérêt des mesures ambulatoires bien conduites , et surtout itératives .

Le traitement A.H.T.A ne paraît pas constituer pour le malade une contrainte excessive , puisque plus de 70% d'entre eux disent suivre correctement la prescription médicale .

Toutefois , l'ajustement thérapeutique comprend également un conditionnement psychologique[27] .

En effet , l'observance correcte du traitement est fondamentale et passe par l'information du malade sur les modalités de son traitement : en particulier , qu'il s'agit d'un traitement à prendre quotidiennement , et régulièrement , et ce même et surtout si les chiffres tensionnels reviennent à la normale sous traitement[87] .

Ainsi chez les patients peu ou pas symptomatiques , l'incidence de l'arrêt spontané du traitement est particulièrement élevée concernant 20% des sujets jeunes , âgés de moins de 50 ans , tandis que la proportion de ceux prenant de manière irrégulière leur traitement est difficilement chiffrable[28] .

Le motif invoqué est pour près de la moitié des cas le sentiment d'être guéri . D'autre part , la multiplicité des produits prescrits , l'âge avancé , et la plus grande incidence des effets secondaires sont les principaux facteurs associés à une moindre observance .

**** Mécanismes**

Selon la relation simplifiée de Poiseuille , une élévation de la P.A peut être due à une augmentation du D.C et(ou) des R.Ph . Jusqu'alors l'augmentation des R.Ph était considérée comme la perturbation hémodynamique primordiale de pratiquement tous les types d'H.T.A .

En réalité , le profil hémodynamique s'avère beaucoup plus complexe , et l'incidence d'une élévation du D.C s'en trouve plus souvent confirmée . La pression de remplissage du système cardio-vasculaire est en effet significativement élevée chez l'hypertendu[27] .

Or , elle constitue l'un des principaux déterminants du D.C , et est elle-même fonction du volume intra-cavitaire et de la capacitance du système circulatoire . Le volume sanguin étant diminué aux dépens du secteur vasculaire périphérique , la compliance artérielle est réduite , ce qui permet le maintien d'une pression de remplissage adéquate , et un volume cardio-pulmonaire normal .

Ces conditions assurent un remplissage diastolique (et donc un D.C) adapté , malgré la réduction du volume sanguin et une augmentation de la post-charge . Au plan cardiaque , le muscle répond à une élévation durable de la post-charge en s'hypertrophiant de façon précoce et réversible ce qui entraîne une altération de la compliance myocardique , laquelle contribue à la diminution du D.C .

De plus , ces perturbations interfèrent avec la régulation du bilan sodé . En effet , on peut opposer les formes d'H.T.A avec hyperactivité du S.R.A.A (chez le jeune en général) , soumises par conséquent à une action vasoconstrictrice dominante , et les types ayant au contraire une activité rénine plasmatique réduite , dont la pathologie est censée être davantage volume-dépendante .

En fait , dans l'H.T.A essentielle , la balance sodée est normale en dépit de l'hypovolémie induite , et malgré l'existence d'un trouble hémodynamique intra-rénal favorable à la rétention hydrosodée . Les flux sanguin et plasmatique sont en effet abaissés , alors que la filtration glomérulaire reste normale .

L'accroissement de la réabsorption d'eau et de sodium qu'on pourrait attendre de ce dérèglement rénal ne se produit pas , et qui plus est , une charge hydrosodée entraîne une réponse natriurétique accrue . Les anomalies au niveau du système vasculaire , et l'augmentation de la pression oncotique post-glomérulaire en seraient les responsables .

La modification de la compliance vasculaire participerait donc au mécanisme d'adaptation visant à l'homéostasie du volume extracellulaire , et au maintien d'un D.C normal[30] . Le système nerveux sympathique ayant une influence directe sur la fonction veineuse , pourrait également jouer un rôle ; cependant , sa participation semble se limiter au cas d'H.T.A labile (D.C élevé , R.Ph normales) , car l'hyperactivité sympathique n'est pas retrouvée dans l'H.T.A permanente .

L'origine de l'élévation du D.C tient essentiellement à deux facteurs : d'une part l'augmentation du retour veineux et d'autre part de la contractilité myocardique , ces deux mécanismes laissant suggérer un dysfonctionnement du système nerveux autonome , responsable de l'hyperdébit .

Ces observations permettent donc de suspecter l'intervention de mécanismes différents selon le type d'H.T.A : labile ou permanente . En fait , plus le niveau tensionnel augmente , plus l'influence du volume sanguin prend la pas sur la participation neurogénique - via la fréquence cardiaque - dans le contrôle du D.C , ce qui signifie que l'H.T.A permanente constitue une forme de pérennisation de l'H.T.A labile .

Enfin , existerait au niveau de l'organisme tout entier , et en particulier au niveau cardiaque , un mécanisme dit d'" autorégulation " , qui serait à l'origine des H.T.A essentielles . Le D.C jouerait un rôle initiateur au début de la maladie , en augmentant au delà des besoins métaboliques réels des tissus .

Secondairement surviendrait une augmentation des R.Ph , permettant le retour du D.C à une valeur normale , adaptée aux besoins , et expliquant le maintien d'une P.A élevée (H.T.A permanente) . Ce schéma physiopathologique ne constitue cependant pas une séquence constante et obligatoire , la preuve en est l'existence , encore mal expliquée , d'H.T.A essentielles permanentes avec D.C élevé .

**** Les buts thérapeutiques**

Le but du traitement A.H.T.A est triple , à savoir la normalisation de la T.A , la restriction des risques de complications cardio-vasculaires et l'assurance d'une qualité de vie pour le patient .

Il est utile non seulement de diminuer les chiffres tensionnels , mais encore de les normaliser . Pour cela , l'O.M.S tient compte de la P.A diastolique , en recommandant de l'abaisser au-dessous de 90 mm Hg , ce qui correspond à une P.A physiologique[30] .

Plus récemment , certains préconisent plus précisément une fourchette étroite de normalité comprise entre 85 et 90 mm Hg , puisqu'une augmentation de la fréquence des accidents ischémiques serait corrélée non seulement aux augmentations de la P.A diastolique au delà de 90 mm Hg , mais aussi en deçà de 85 mm Hg .

La diminution de l'apparition de complications cardiaques (I.C par hypertrophie ventriculaire gauche , insuffisance coronarienne par apparition d'un thrombus facilité par la vasoconstriction induite) et vasculaires (accidents ischémiques ou hémorragiques) constitue en fait l'objectif principal recherché . La mise en place d'un traitement précoce , efficace et adapté aux risques potentiels (analyse des autres facteurs favorisants) en est la seule alternative à l'heure actuelle[28] .

L'assurance d'une qualité de vie au moins comparable à la sienne avant l'instauration du traitement , correspond pour le patient à l'optimisation de sa cohabitation avec le traitement .

Elle passe par l'administration de médicaments bien tolérés (l'apparition d'effets secondaires est l'une des raisons majeures de l'arrêt spontané du traitement) , et par une posologie réduite au minimum (préférence donnée aux formes galéniques " retard ") . Ces garanties pour le malade constituent la condition sine qua non d'une bonne observance , et donc d'une pleine efficacité .

**** Les moyens thérapeutiques**

Si le choix est vaste , la thérapeutique A.H.T.A - notamment pour le traitement de première intention - repose essentiellement sur quatre familles médicamenteuses , à savoir **les diurétiques , les béta-bloquants , les I.Ca** , et **les I.E.C**[28,U] .

Leur efficacité en monothérapie semble tout à fait comparable , et ils seront particulièrement indiqués dans les cas d'H.T.A modérées .

Toutefois , le traitement A.H.T.A varie en fonction du type de pathologie , de la sévérité de l'H.T.A à traiter , ainsi que des facteurs de risque associés , lesquels alourdissent le pronostic à long terme . Par conséquent , la stratégie thérapeutique se doit d'être normalisée et rigoureuse .

Selon qu'est privilégiée une augmentation du volume circulant , ou plutôt une élévation de l'Activité Rénine Plasmatique (A.R.P) , avec excès de vasoconstriction , le choix du traitement portera respectivement sur **les diurétiques** ou **les I.Ca** , ou bien davantage sur **les I.E.C** ou **les béta-bloquants**[30,V] .

La nature du traitement dépend également de la sévérité de l'H.T.A . L'approche traditionnelle " par paliers successifs " semble plus appropriée au traitement des formes graves qu'à celui des H.T.A modérées .

En effet , la polythérapie est justifiée dans les cas d'H.T.A sévère , pour lesquels une monothérapie réussit à faire baisser la P.A , sans néanmoins la normaliser[30] . Par contre , pour les 80% des sujets hypertendus concernés par une H.T.A modérée , un seul médicament est de règle , lorsque les mesures thérapeutiques hygiéno-diététiques se sont avérées inefficaces . Si le premier médicament instauré mène à un échec , il faut changer de classe thérapeutique .

Pour compléter les possibilités thérapeutiques , citons également **les vasodilatateurs , les alpha-bloquants** et **les médicaments d'action centrale** qui seront plus volontiers envisagés dans les cas d'H.T.A réfractaires au traitement " classique ".

En terme de moyens , **les diurétiques** apparaissent comme le premier traitement prescrit dans l'H.T.A , qu'ils soient associés ou non . Les malades reçoivent en effet un diurétique dans près de 50% des cas , suivis des **béta-bloquants** et des **I.E.C** .

Sur le plan de l'efficacité , les diurétiques et les béta-bloquants semblent donner des résultats équivalents sur les chiffres tensionnels : plus de 90% des patients sont améliorés sous monothérapie par un diurétique ou par un béta-bloquant .

Cependant , le traitement diurétique seul , lorsqu'il s'avère suffisant , est celui qui , entre les deux , détient le taux le plus bas d'effets indésirables (9%) . Ces données confirment aujourd'hui , dans l'attente d'un recul suffisant permettant de les juger et de les mettre en balance , que les classes thérapeutiques les plus nouvelles n'ont pas détrôné l'efficacité et la tolérance des plus anciennes , avec et sur lesquelles il faut par conséquent encore compter .

La posologie optimale du traitement d'entretien repose sur l'analyse par le médecin du cas précis de son patient : 30% des tentatives de diminution des doses dans les mois qui suivent l'instauration du traitement se soldent par un échec , imposant le retour à la posologie initiale , voire à une complète " réinitialisation ".

L'échappement à une bithérapie est moindre , mais dans tous les cas il paraît parfaitement licite de tenter de déterminer la dose minimale efficace dans un délai de 12 à 24 mois après le début du traitement .

Enfin , un abord hygiéno-diététique du traitement de l'H.T.A s'impose comme n'étant pas négligeable , puisqu'il constitue la toute première approche - non médicamenteuse - de la thérapeutique A.H.T.A . En effet , lorsque le rapport bénéfices / risques liés au traitement est trop faible , ou que l'H.T.A est limite , ces règles de vie peuvent parfois suffire à juguler une H.T.A commençante[N] .

D'autre part , elles demeurent indispensables , dès lors qu'un traitement s'avère nécessaire - et en dépit de celui-ci - pour le maintien d'une bonne hygiène de vie de l'hypertendu[28] .

Tous les médecins le soutiendront , le premier traitement de l'H.T.A chez l'obèse (50% de la population hypertendue) consiste en une réduction pondérale (l'effet hypotenseur existant même sans restriction sodée) , grâce à un régime alimentaire hypocalorique éliminant graisses saturées et sucres raffinés , ne serait-ce que pour protéger le coeur contre l'apparition ou l'expansion d'une thrombose des coronaires .

Ajoutée à celle-ci est généralement de règle , et dans tous les cas , une réduction de la consommation de sel , tel qu'on le conçoit dans notre alimentation ; toutefois , un régime désodé strict présente les inconvénients d'être difficile à suivre , tout en n'étant pas pleinement efficace à long terme - puisqu'il entraîne secondairement une stimulation du S.R.A.A et du système nerveux sympathique .

C'est pourquoi , il est plutôt conseillé de respecter un régime hyposodé (70 à 100 mmol / jour , i.e environ 2 grammes / jour de sodium , soit 5 grammes de sel) .

Cependant , même si cette mesure diététique fait partie des plus ancestrales , la réactivité des patients varie d'un groupe à l'autre , ce qui amène à la notion de sujets dits " sodium-résistants " ou " sodium-sensibles ".

Cette différence est basée sur des particularités génétiques , une certaine habituation de l'organisme au sel instaurée dès l'enfance , ou une modification du goût pour le salé survenant avec l'âge .

Une supplémentation potassique est plus ou moins justifiée selon le degré de la réponse de l'organisme à la diminution de l'apport en sodium qui lui est imposée . En pratique , facilement objectivé sur ionogramme sanguin , tout déficit potassique doit être corrigé .

Mais pour les sujets normokaliémiques , le régime hyposodé est généralement suffisant d'autant plus qu'en absence de traitement diurétique hypokaliémant associé , les sels de régime à base de potassium peuvent remplacer avantageusement l'administration de sels de potassium sous forme de comprimés .

La consommation excessive d'alcool est fortement déconseillée - le sevrage des éthyliques entre dans le cadre des recommandations O.M.S en adjuvant au traitement médicamenteux de l'H.T.A - car elle est fréquemment associée à une élévation des chiffres tensionnels[30] : la P.A systolique augmente régulièrement avec la consommation d'alcool , tandis qu'en ce qui concerne la P.A diastolique , il existe un seuil à partir de 40 ml / jour .

A quantité d'alcool pur équivalente , la bière est la boisson alcoolisée associée à la plus importante élévation tensionnelle (deux fois plus que le vin) , alors que les alcools forts ne semblent pas élever la P.A systolique , et ne sont la cause que d'une augmentation modérée de la P.A diastolique .

Quant à la prévention de l'H.T.A , une place tout à fait particulière doit être faite , outre les règles hygiéno-diététiques , au dépistage systématique .

En effet , si " le geste élémentaire et presque automatique de prendre la tension n'a pas cent ans "[T] , la mesure manométrique de la T.A , telle qu'on la conçoit aujourd'hui[30] , n'en reste pas moins , en regard de l'appréciation tangible des facteurs de risque ou de l'atteinte cardio-vasculaire , le seul critère objectif des modalités de la prise en charge d'un sujet hypertendu .

Elle permet en effet à la fois " l'affirmation du diagnostic , la décision d'un traitement et son suivi , ainsi que l'appréciation du pronostic "[35] .

Notes sur l'association des pathologies

*** Angine de poitrine et I.C**

La coexistence d'une angine de poitrine avec une insuffisance ventriculaire gauche est fréquente et modifie considérablement la stratégie thérapeutique . Il s'agit en effet de traiter chacune de ces deux pathologies sans jamais nuire à la seconde .

En ce qui concerne le traitement de l'insuffisance coronarienne , **les béta-bloquants** sont déconseillés du fait de l'altération sous-jacente de la fonction ventriculaire gauche . Il faut souligner cependant qu'une insuffisance ventriculaire gauche parfaitement compensée ne représente pas une contre-indication absolue à l'utilisation des **béta-bloquants** , à condition de les introduire prudemment , à posologie lentement progressive et sous couvert d'une surveillance clinique renforcée en début de traitement (nécessité d'une hospitalisation le plus souvent) .

L'existence d'une altération plus sévère de la fonction ventriculaire , avec signes de décompensation , représente naturellement une contre-indication formelle . **Les béta-bloquants** dotés d'un fort niveau d'activité sympathomimétique intrinsèque comme le pindolol , seraient particulièrement utiles chez ces sujets .

Les dérivés nitrés et **la molsidomine** (**CORVASAL**) occupent une place de premier ordre dans le traitement des angors intriqués à l'I.C ; en effet , la diminution des pressions de remplissage du ventricule gauche , consécutive à leur action vasodilatatrice contribue aussi bien à diminuer les besoins en oxygène du myocarde qu'à soulager les signes congestifs .

Parmi **les I.Ca** , **la nifédipine** (**ADALATE**) occupe une place préférentielle , grâce à la prédominance de ses effets vasodilatateurs artériels facilitant la fonction d'éjection systolique du ventricule gauche défaillant .

L'usage systématique des **digitaliques** soulève des contreverses , car leur effet inotrope positif , réel mais d'amplitude modérée , ne réussit pas à contrebalancer le risque d'aggravation d'une arythmie ventriculaire sous-jacente . Par contre en cas de fibrillation auriculaire à cadence ventriculaire rapide , leur utilisation reste parfaitement justifiée . Enfin , **les vasodilatateurs** artériels ou veineux que l'on peut utiliser dans le traitement de l'I.C possèdent également pour la plupart des propriétés anti-ischémiques exploitables[21] .

*** L'I.D.M compliqué d'une I.C aiguë**

Le pronostic de l'I.D.M est avant tout conditionné par l'importance de la masse nécrosée , ainsi que par l'existence ou non d'une hypertrophie ventriculaire gauche . En effet , lorsque la fraction d'éjection systolique est inférieure à 30% , la mortalité est de l'ordre de 50% dans les 12 mois qui suivent l'I.D.M[25] . Le taux de récidive à un an varie de 24% à 12% selon que les patients présentent une hypertrophie ventriculaire gauche ou pas[26] .

De multiples mécanismes physiopathologiques conditionnent l'extension de la nécrose myocardique ; et à cet égard , l'activation précoce du S.R.A.A mérite d'être pris en compte .

Au cours de l'I.D.M en voie de constitution , l'insuffisance ventriculaire aiguë , tout comme d'ailleurs le stress , de sévères troubles du rythme ou la seule douleur thoracique , sont autant de facteurs pouvant déclencher l'intervention de l'axe neuro-humoral . En effet , celui-ci exerce au niveau du myocarde , et par le biais de ses médiateurs , une action cytotoxique et vasculotoxique directe particulièrement redoutable , ce qui secondairement augmente la MVO_2 , et donc majore l'I.C .

Parallèlement , le S.R.A.A est tout aussi intensément stimulé , induisant une vasoconstriction périphérique (par production d'angiotensine II) , augmentant la post-charge et le travail du ventricule gauche dans une situation hémodynamique volontiers défavorable , et où l'objectif inverse est recherché[18] .

A ces effets délétères purement hémodynamiques , s'ajoute une rétention hydrosodée , laquelle augmente la pré-charge , et liée à la fois à la stimulation de la production d'aldostérone , aux effets propres du S.R.A.A et du système sympathique sur le rein , ainsi qu'à ceux de l'angiotensine II sur le rein .

Par conséquent , il est légitime de penser qu'une inactivation du S.R.A.A permette d'améliorer la pré-charge et la post-charge soulageant considérablement le myocarde défaillant . En effet , la vasodilatation , la diminution des R.Ph et de la MVO_2 , l'élévation de l'index cardiaque avec baisse significative de la fréquence sont autant d'éléments limitant l'extension de la nécrose .

D'autre part , une amélioration fonctionnelle rapide marquée par l'atténuation , voire la disparition des signes de congestion pulmonaire , accompagnerait davantage le bénéfice hémodynamique du traitement par le captopril (12,5 mg par voie orale) que celui induit par **les dérivés nitrés** en monothérapie (dinitrate d'isosorbide en perfusion) .

Ainsi il semble que **les I.E.C** , et en particulier le captopril , méritent d'être utilisés (à condition que la P.A ne soit pas trop basse) lorsque l'I.D.M se complique au cours de sa phase aiguë d'une I.C précoce caractérisée autant par la gravité de son pronostic que par la difficulté de son traitement .

*** Troubles du rythme et mort subite au cours de l'I.C**

L'importance du phénomène n'est pas moins liée à l'aspect irrémédiable de ses conséquences , qu'à sa seule prévalence : 70% à 80% des malades en I.C[1a] , que celle-ci soit d'origine ischémique ou non , ont des troubles du rythme ventriculaires dits " complexes " .

Outre les épisodes de tachycardie ventriculaire , volontiers concomitants des poussées d'I.C aiguë auxquelles ils confèrent un caractère de gravité redoutable , il existe des troubles du rythme , certes moins spectaculaires par leur retentissement hémodynamique , mais néanmoins inquiétants par leur structure et leur fréquence (extrasystoles précoces , troubles auriculaires ou jonctionnels) .

L'imputation aux troubles du rythme des morts subites constatées chez l'insuffisant cardiaque est cependant difficile , même s'il est indéniable que leur existence , à un degré de gravité et de fréquence tel , y prédispose très certainement . En effet , la fréquence des arythmies ventriculaires infra-cliniques peut atteindre 80% dans les études les plus pessimistes , si bien qu'il est raisonnable de considérer qu'a priori un malade sur deux est concerné par ce problème .

Ainsi , si l'on admet que les troubles du rythme ventriculaire contribuent à la mortalité dans l'I.C chronique , quelle que soit son étiologie , il est légitime d'espérer quelque bénéfice du traitement anti-arythmique , notamment dans la prévention de la mort subite . Cependant , les tentatives d'instauration d'un traitement anti-arythmique , si elles ont participé efficacement à l'espacement des troubles paroxystiques , n'ont jusqu'alors pas apporté le résultat escompté .

D'autre part , l'impact des médicaments utilisés dans l'I.C reste à définir . Toutefois , il est maintenant clairement établi que **les I.E.C** tendent à améliorer le pronostic vital et fonctionnel des formes sévères de l'I.C .

Leur rôle quant à la diminution des morts subites n'est pourtant pas encore démonstratif . A ce jour , la seule classe pharmacologique qui ait fait la preuve de son efficacité dans la prévention de la mort subite , est celle des **béta-bloquants** .

Cependant , leur administration s'entoure de précautions , justifiées par leurs contre-indications, et ne devant pas entamer le rapport bénéfice / risque lié à leur administration dans l'I.C .

En pratique , il semble que la stratégie thérapeutique préconisée associe le traitement de la cardiopathie de fond et **les anti-arythmiques** de la classe I de Vaughan - Williams et(ou) **l'amiodarone** (**CORDARONE**) avec la possibilité du recours aux **béta-bloquants** lesquels , à posologie adéquate , potentialisent les anti-arythmiques de classe I .

Les essais effectués dans ce sens , dans le cadre d'une I.C compliquée de troubles du rythme à type de tachycardies ventriculaires réfractaires , objectivent à court terme une réduction moyenne de la fréquence cardiaque au repos de 15% tout en soulignant qu'aucune bradycardie éventuellement constatée n'a nécessité la pose d'un pacemaker .

A long terme , moins de 10% de récidives ont été constatées[28] . Reste désormais à confirmer cet élan prometteur en matière de prévention des morts subites chez l'insuffisant cardiaque .

* Hypertrophie ventriculaire gauche et H.T.A

L'hypertrophie ventriculaire gauche est connue , depuis les premières enquêtes épidémiologiques sur le sujet , comme étant un facteur de mortalité cardio-vasculaire , venant s'additionner aux autres risques , et notamment fréquemment à une H.T.A sous-jacente[26] .

En effet , l'H.T.A est associée dans 75% des I.C[27] . Cependant , seule une faible partie des hypertendus présente les signes auscultatoires d'une hypertrophie cardiaque susceptible d'évoluer vers la décompensation .

Cette complication de l'H.T.A demeure imprévisible , et les éléments déterminants en sont encore mal définis[28] . Néanmoins , le retentissement cardiaque de l'H.T.A survenant à un stade infra-clinique et conditionnant en grande partie le pronostic vital de l'hypertendu , l'instauration d'un traitement A.H.T.A de manière précoce chez les jeunes , ou encore chez des patients âgés de plus de 60 ans , semble constituer , quant à la survenue d'une I.C , une mesure préventive associée en l'occurrence à un bénéfice certain .

Le traitement doit tendre vers la normalisation des chiffres tensionnels , tout en concourant à contrôler les signes d'I.C , ou pour le moins ne pas les majorer .

Les I.E.C , du fait de leur action spécifique sur le S.R.A.A , constituent dans ce cadre une possibilité thérapeutique intéressante . En effet , en bloquant la chaîne de réactions conduisant à la synthèse du plus puissant vasoconstricteur actuellement connu (l'angiotensine) , et à la stimulation de la production d'aldostérone , ils induisent pour l'essentiel une diminution des R.Ph - par conséquent une augmentation des débits régionaux - , et une réduction précoce de la rétention hydrosodée - et donc des signes congestifs .

Cliniquement , cette action se traduit par la diminution de l'asthénie et de la dyspnée , ainsi que par la limitation précoce des oedèmes périphériques . Il apparaît par ailleurs que **les I.E.C** augmentent de manière significative (30%) la capacité d'effort chez l'insuffisant cardiaque .

*** Angine de poitrine et I.D.M**

L'étendue des lésions coronariennes conditionne l'importance de la partie nécrosée lors d'un I.D.M[88] . En effet , la vasoconstriction (notamment induite par la mise en jeu du S.R.A.A) entraîne une diminution importante du débit coronarien , de sorte que la masse ischémiée risque encore d'augmenter[21] .

Le danger tient à ce qu'au cours du développement de l'angine de poitrine , pathologie insidieuse s'il en est , la prévalence de l'I.D.M chez les malades asymptomatiques varie de 2,5% à 10%[24.26.L] .

C'est pourquoi , là encore , un bénéfice hémodynamique et une amélioration de la symptomatologie peuvent être obtenus grâce à **l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine** chez les malades qui présentent un syndrome angineux . Les I.E.C semblent en effet assurer une prévention efficace des complications survenant en post-infarctus[19] .

L'avantage thérapeutique tient également compte de l'augmentation de la circulation coronarienne , notamment collatérale[25] . En effet , il existerait une corrélation négative entre le degré de collatéralisation et l'étendue de la nécrose myocardique chez des patients dont la sténose coronarienne parvenue à un stade critique (réduction du diamètre luminal de plus de 70%) a par ailleurs progressivement induit le développement du réseau collatéral compensateur[22] .

*** Troubles du rythme et angine de poitrine**

Les coronariens sont exposés à la mort subite autant qu'à la survenue d'un I.D.M[22] . Sur le myocarde ischémique se développe en effet une instabilité électrique source de fibrillation ventriculaire primaire .

La fréquence des arythmies ventriculaires latentes augmente la valeur péjorative du pronostic de l'angor[19] . Il semble donc logique de traiter ces malades par des **anti-arythmiques** efficaces dans l'espoir de réduire l'incidence de la mort subite . Cependant , ces derniers s'avèrent rarement suffisants en monothérapie car leur action arythmogène paradoxale provoque , alors que l'effet thérapeutique s'exerce sur un certain nombre d'arythmies , l'apparition de troubles du rythme nouveaux dans d'autres zones ischémiques . Seuls **les béta-bloquants** auraient un effet favorable , grâce à une diminution de la fréquence des arythmies objectivable à 85% .

*** Le syndrome angineux et l'H.T.A**

La coexistence d'une insuffisance coronarienne et d'une H.T.A est une éventualité extrêmement fréquente (première cause de mortalité cardio-vasculaire)[28,30] . Toutefois , il n'a pas encore été formellement établi que le contrôle parfait de l'H.T.A diminuait l'évolution de la maladie coronarienne[28] .

La prévention coronarienne , en particulier lorsque les facteurs de risque sont associés , est actuellement le premier objectif de la recherche pharmaceutique[30] .

L'attitude prudente consiste donc , comme un impératif thérapeutique , en un maintien des chiffres tensionnels , dans la mesure où une H.T.A , même modeste , augmente considérablement les besoins en oxygène du myocarde et peut de ce fait compromettre un bon contrôle médicamenteux de l'angine de poitrine[27] .

Par ailleurs , il est solidement démontré que la normalisation de la P.A réduit significativement l'incidence d'autres syndromes , tels les A.V.C , l'insuffisance ventriculaire gauche et l'insuffisance rénale[28] .

Pour le coronarien , les trois principaux facteurs de risque vasculaire sont le tabac , l'H.T.A et l'hypercholestérolémie ; ainsi , le fait de fumer 40 cigarettes / jour ou d'avoir une P.A diastolique de 120 mm Hg (H.T.A sévère) , ou encore une cholestérolémie de 9 mmol / l (3,48 grammes / l) est associé au même risque[28,30] .

L'efficacité du traitement A.H.T.A à prévenir la pathologie coronarienne ne serait objectivable que dans les cas où les artères sont coronarographiquement saines en début du traitement[27] , ce qui conduit selon les études à des résultats extrêmement divers et par conséquent peu exploitables (différences des critères d'inclusion) .

Lorsque l'H.T.A est correctement traitée , l'incidence de l'insuffisance coronarienne est réduite , selon les études , de 6% à 38% .

L'innocuité du traitement ne fait dans tous les cas aucun doute , notamment chez les sujets jeunes dont l'H.T.A représente le seul facteur de risque[28] , la réduction tensionnelle étant insuffisante à elle seule pour enrayer la progression du processus athéromateux[27] .

L'utilisation des **béta-bloquants** est particulièrement souhaitable chez le coronarien hypertendu , en particulier chez le sujet jeune , pour lequel n'existent en général pas les contre-indications habituelles[21] .

En effet , cette classe pharmacologique possède à la fois une efficacité en tant qu'A.H.T.A , et une action anti-ischémique . **Les I.Ca** , du fait de leur effet vasodilatateur artériel , exercent également une double action anti-angineuse et A.H.T.A . **La nifédipine** (**ADALATE**) en représente actuellement le choix logique , surtout en association avec **un béta-bloquant** .

Par contre , **les vasodilatateurs** artériels type hydralazine , qui peuvent être utilisés dans le traitement de l'H.T.A , sont à proscrire parce que responsables d'une hypertonie sympathique réflexe susceptible d'une part , par le biais de la tachycardie induite , d'augmenter la MVO_2 , et d'autre part , de favoriser la survenue de troubles du rythme ventriculaires .

Seule l'administration d'**un béta-bloquant** - utilisé à une posologie induisant un blocage effectif des béta-1 récepteurs myocardiques - chez l'hypertendu traité par ailleurs par une dihydralazine , permet éventuellement dans un premier temps de neutraliser l'action du vasodilatateur , mais ne saurait à long terme être justifiée , comme relevant du type agoniste-antagoniste .

Le contrôle de l'H.T.A par **les diurétiques** demeure une possibilité , notamment associés aux **béta-bloquants** ; néanmoins il convient d'être particulièrement vigilant sur les risques de déplétion potassique iatrogène pouvant favoriser une hyperexcitabilité ventriculaire toujours envisageable chez l'insuffisant coronarien .

Chaque fois que leur utilisation n'est pas contre-indiquée , **les béta-bloquants** représentent le traitement encore le plus adapté de l'H.T.A de l'insuffisant coronarien ; si leur utilisation isolée ne suffit pas à normaliser les chiffres tensionnels , la polythérapie est possible , moyennant toutefois une surveillance accrue , quant à la survenue d'effets secondaires synergiques .

* I.D.M et troubles du rythme

Tous deux constituent des risques venant conforter le caractère péjoratif de toute affection cardiaque sous-jacente , qu'il s'agisse d'une I.C ou d'une insuffisance coronarienne[22] .

Si **les I.E.C** constituent une alternative intéressante de par leur action arythmogène[25] , il semble cependant que les troubles du rythme ventriculaire représentent un facteur pronostique indépendant des autres , et en particulier , des perturbations hémodynamiques et de la fonction d'éjection ventriculaire gauche .

*** I.D.M et H.T.A**

Les diverses études concernant l'incidence du traitement A.H.T.A sur la survenue d'I.D.M chez des sujets souffrant d'une H.T.A sévère , voire modérée , montrent sans équivoque une diminution des décès (de 30%) secondaires à l'I.D.M[28] .

Ces observations sont d'autant plus significatives qu'il n'y a pas de facteurs de risque associés (tabac en particulier) , et que le traitement est efficace (**béta-bloquants** par exemple)[27] .

L'importance d'un traitement également adapté et efficace est soulignée par la constatation irréfutable que l'H.T.A constitue le seul facteur prédictif d'éventuels accidents cardio- et(ou) cérébro-vasculaires indépendamment de la cholestérolémie , de la glycémie , ou même du poids ou de l'âge .

L'effet cardioprotecteur des **béta-bloquants** chez l'hypertendu conduit ainsi à une réduction de la mortalité globale de 58% , tandis qu'un traitement **diurétique** apporte un bénéfice de 48% , avec une majorité de cardiopathie ischémique et d'A.V.C évités sous **béta-bloquant**[22] .

*** H.T.A : ne pas oublier les troubles du rythme**

Il existe , dans le cadre d'une H.T.A confirmée , une incidence particulière des troubles du rythme . Des analyses variées ont déjà pu démontrer cette association , le risque d'arythmie ventriculaire étant nettement plus élevé chez les hypertendus , notamment avec hypertrophie ventriculaire gauche (50% des sujets) , que chez les hypertendus sans hypertrophie ventriculaire gauche , et a fortiori chez les normotendus .

Le risque d'arythmie dans l'H.T.A , bien qu'il paraisse s'expliquer par une prédisposition du coeur porteur d'une hypertrophie ventriculaire gauche , n'est toutefois pas uniquement la conséquence de cette hypertrophie . De nombreux autres facteurs y concourent , comme l'hypertonie du système sympathique ou l'ischémie sous-endocardique .

Les troubles du rythme rencontrés sont de type supraventriculaire regroupant 16,3% de la population hypertendue , ou bien ventriculaire , dans environ 46% des cas - allant des extrasystoles ventriculaires isolées à de véritables épisodes de tachycardie ventriculaire - . En effet , si l'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche est indéniablement liée à une plus forte prévalence de ces troubles , il n'en reste pas moins que l'H.T.A seule constitue un facteur arythmogène .

Un traitement **béta-bloquant** aux propriétés anti-arythmiques semble apporter une amélioration dans 53% des cas[22] . La considération de bases nouvelles concernant les molécules actives devrait à court terme fournir aux praticiens des arguments thérapeutiques différents en matière de rythmologie .

Notes

A. L'état contractile du myocarde correspond en fait au pouvoir contractile des fibres myocardiques , c'est à dire à leur vitesse de contraction .

B. Les résistances périphériques dépendent essentiellement du calibre des artères coronaires : c'est la postcharge .

C. Dans ce cas , l'apparition du déséquilibre énergétique myocardique n'est pas " mathématiquement " liée au degré de sténose athéromateuse organique .

D. Le spasme coronaire se définit comme une réduction brutale du calibre d'une artère coronaire . L'angine de poitrine consécutive au spasme est liée à une diminution soudaine et transitoire du débit coronaire et non , comme dans l'angor d'effort , à une augmentation des besoins en oxygène du myocarde .

E. Un dysfonctionnement du système nerveux autonome local est l'explication la plus souvent proposée . En effet , les agents alpha-stimulants sont susceptibles de déclencher le spasme . Certains réflexes à médiation adrénergique (cold pressor test) peuvent déclencher le spasme , également facilité par l'hypertonie parasympathique comme en témoigne l'horaire de prédilection de la survenue du spasme coronaire , entre quatre et cinq heures du matin , lorsque le tonus parasympathique est maximal .

F. " L'insuffisance coronarienne peut durer de 30 secondes à 30 ans ". GALLAVERDIN

G. Lorsqu'il existe un angor vasospastique dûment authentifié , l'utilisation de vasodilatateurs agissant directement sur la fibre lisse musculaire (nitrés , molsidomine ou certains inhibiteurs calciques) empêchant l'extériorisation du spasme , semble pleinement justifiée et efficace .

H. Certains vasodilatateurs (que l'on qualifie de " malins ") peuvent paradoxalement aggraver l'ischémie myocardique en détournant le débit coronarien des zones ischémiques vers les zones saines , réalisant un vol coronaire . Ce phénomène se produit lorsque sont réunies certaines conditions bien précises , et notamment l'existence d'une circulation collatérale et d'une sténose critique entrainant dans les conditions basales une vasodilatation maximale du lit aval . De plus , il est favorisé lorsque la molécule vasodilatatrice possède une action propre sur les artérioles , à régulation métabolique[21] .

I. Les facteurs de risque de l'athérome sont bien connus , grace aux nombreuses études épidémiologiques faites aux Etats-Unis , en Europe ou plus précisément en France (les maladies cardio-vasculaires sont la principale cause de décès dans les pays " développés ") . Ainsi , on a pu démontrer que le cumul de plusieurs facteurs de risque n'est pas additif vis à vis de l'incidence des cardiopathies ischémiques , il est multiplicatif selon une courbe exponentielle[18] .

J. L'angiotensine II entraîne une vasoconstriction coronarienne et diminue le débit sanguin coronaire , de sorte que la masse nécrosée risque d'augmenter .

K. La classification de Vaughan-Williams reprend le mécanisme d'action des médicaments anti-arythmiques à un niveau cellulaire ; elle constitue la classification électrophysiologique de référence . On regroupe dans la classe I toutes les substances " quinidine - quinidine-like " ainsi que tous " **les anesthésiques de membrane** " , **certains béta-bloquants** formant la classe II , **l'amiodarone** prolongeant le potentiel d'action fait quant à elle partie de la classe III , et enfin **les inhibiteurs des canaux calciques** constituent la classe IV (TILDIEM , CORDIUM , ISOPTINE) . Le premier groupe rassemble des molécules agissant sur la phase 0 du potentiel d'action , ce qui implique un ralentissement , voire un blocage (avec les anesthésiants membranaires) de la vitesse de conduction (par allongement de la période réfractaire) , ce qui les fait indiquer plus spécifiquement dans les crises de tachycardie paroxystique supraventriculaire et les troubles du rythme ventriculaire . **Les béta-bloquants** sont aussi des anti-arythmiques : ils agissent en diminuant la phase 4 au niveau des phénomènes électriques myocardiques . Le troisième groupe est uniquement constitué de **l'amiodarone** , qui possède un effet bradycardisant important , et possède la propriété d'allonger la période réfractaire . Enfin , parmi **les inhibiteurs calciques** , certains exercent un effet antiarythmique en diminuant l'entrée de calcium ionisé lors du plateau du potentiel , et par conséquent en diminuant l'automatisme sinusal[125] .

L. Actuellement , on tend à dissocier les infarctus survenant au décours de l'angine de poitrine des phénomènes d'ischémie myocardique silencieuse (ou I.M.S) , ce qui renforce la complexité de la physiopathologie et du traitement de la maladie coronarienne . Entité nouvelle , l'I.M.S ne doit cependant pas être assimilée à la maladie coronarienne asymptomatique , car elle accompagne le plus souvent d'authentiques crises d'angor , plus communément comparées à la partie visible d'un iceberg , dont la face cachée n'est autre que l'I.M.S elle-même et ses complications potentielles[89] .

M. La majoration du risque coronarien ne trouve cependant pas toujours une explication parmi les nombreux facteurs de risque bien connus : d'autres facteurs moins évidents peuvent constituer un risque supplémentaire . Des études ont été faites sur l'incidence de la mortalité par complications cardio-vasculaires chez des sujets de classe sociale différente . Les informations portant sur l'association entre activité professionnelle et affection coronarienne sont souvent contradictoires . Néanmoins , il ressort de ces analyses que le risque de décès d'origine coronarienne est inférieur de 30% chez les employés de bureau , différence significative par rapport aux travailleurs manuels . Il existe par ailleurs une corrélation négative entre l'activité physique , le contrôle pondéral et le statut professionnel avec la mortalité d'origine coronarienne . Après correction pour ces paramètres des autres facteurs éventuels (classiques) , le risque relatif pouvait être chiffré à 0,70 en moyenne[24] .

N. L'observation des peuples méditerranéens , gros mangeurs d'huile d'olive et par conséquent de graisses monoinsaturées , mais aussi relativement épargnés par les cardiopathies et l'H.T.A , conduit à penser qu'il existerait une corrélation inverse entre la consommation de graisses monoinsaturées , notamment l'acide oléique , et la pression artérielle systolique et diastolique . Cette notion confirme l'importance du régime alimentaire dans la réduction des chiffres tensionnels et de l'incidence de cardiopathies athéromateuses[24,124,126] .

O. La dyspnée est le premier signe de l'insuffisance cardiaque gauche , quelqu'en soit l'étiologie . La dyspnée d'effort est rangée selon la classification de la New York Heart Association en fonction de l'intensité du symptôme en groupes I (pas de limitation de l'activité physique) , II (pour efforts importants) , III (génant l'activité physique habituelle) et IV (déclenchée au moindre effort avec dyspnée permanente au repos) .

P. La fréquence des F.A idiopathiques , pour lesquelles des facteurs comme le stress ou une forte émotion ont pu être incriminés , s'accroît avec l'âge et peut atteindre 30% au-delà de 80 ans .

Q. La survenue d'une H.T.A ne peut être réellement objectivée que par la mesure manométrique ambulatoire , dont la réalisation doit être rigoureuse de manière à disposer de paramètres reproductibles et fiables , rendant possible une interprétation des résultats . Ainsi , pour affirmer la présence d'une H.T.A , il faut en pratique mesurer des chiffres élevés , soit une zone de pression supérieure à 140 / 90 , la T.A étant prise au repos depuis dix minutes , en décubitus , puis en position debout depuis une minute , et au niveau des deux bras . Une H.T.A devra être retrouvée deux fois au cours de la même consultation médicale , et / ou lors d'au moins deux consultations successives , tout en écartant les causes d'erreur et d'interprétation , comme l'émotion ou la position du sujet et du bras .

R. Le traitement consiste donc ici surtout à éviter les rechutes , en utilisant si besoin est , les anti-arythmiques de classe I en première intention , puis l'amiodarone , et en dernier lieu l'association des deux . Les béta-bloquants peuvent également être utilisés , car ils potentialisent les anti-arythmiques de classe I .

S. " Indapamide appears to be unique among diuretics because of an absence of lipid effects . It may therefore qualify as prefered diuretic for the treatment of hypertension " Ames (L'indapamide se distingue parmi les diurétiques par une absence d'effets sur le métabolisme des lipides . Il peut être qualifié de diurétique le mieux adapté au tratement de l'H.T.A).

T. Comme le notait Charles Coury dans " Histoire de la Cardiologie et des affections cardio-vasculaires ".

U. Les ganglioplégiques et les bloquants des neurones adrénergiques sont actuellement considérés comme obsolètes[28] .

V. Selon le concept de Buhler , les quatre principales classes A.H.T.A utilisées en thérapeutique entrent dans un schéma faisant apparaître d'une part l'activité rénine plasmatique (A.R.P) , et d'autre part l'âge du patient comme paramètres décisifs pour le choix du médicament . En effet , les hypertendus jeunes , présentant une H.T.A diastolique par excès de vasoconstriction avec une A.R.P intense , répondront mieux aux I.E.C et aux béta-bloquants . A l'inverse , on préfèrera chez le patient hypertendu âgé avec A.R.P basse , des médicaments tels que les diurétiques ou les I.Ca .

W. La consommation d'oxygène du myocarde est appelée MVO_2 (M:Myocarde , VO_2:terminologie utilisée conventionnellement pour désigner la consommation d'oxygène) . Elle est le reflet des besoins du coeur en oxygène . Par rapport aux autres organes , le coeur est un gros consommateur d'oxygène ; en effet , sa consommation se chiffre à environ 12% de la consommation totale de l'organisme , alors qu'il ne représente que 0,5% du poids du corps . La MVO_2 est sujette à de grandes variations . Ainsi , elle dépend étroitement du travail cardiaque et augmente parallèlement avec lui .

X. La tension pariétale myocardique correspond à la force qui s'exerce sur la paroi du ventricule . Au moment de la systole , elle est très coûteuse en oxygène . La notion de tension doit être précisée : tension et pression ne sont pas synonymes . En effet , la pression est la force qui comprime les molécules du contenu ; elle s'applique donc au sang . La tension est la force qui s'exerce sur les éléments du contenant , en l'occurrence les parois du coeur et des vaisseaux . Elle augmente avec la pression intraventriculaire systolique (dépendante de la post-charge) , ainsi qu'avec le volume intracavitaire ventriculaire (déterminé par le volume télédiastolique , composant essentiel de la pré-charge) .

Y. La contractilité myocardique correspond à la force et à la vitesse de contraction des fibres musculaires cardiaques ; toute intervention favorisant la performance contractile du myocarde augmente la MVO_2 .

Z. Le débit coronarien correspond à la quantité de sang que les artères coronaires apportent au myocarde par minute . Au repos et chez un sujet normal , il est approximativement de 100 ml / mn ; il est donc particulièrement élevé puisqu'il équivaut à 5% du débit cardiaque (D.C) , alors que le poids du coeur ne représente que 0,5% du poids total de l'organisme .

3.1. LES DIURETIQUES

A/ Eléments de pharmacocinétique

Les diurétiques sont actifs en augmentant la natriurèse ainsi que le volume de la diurèse . Cependant , leur action n'est pas spécifique , ce qui a pour conséquence la perturbation des échanges de substances , telles que le potassium , le chlore ou les bicarbonates , mais aussi le glucose (car ils peuvent être responsables de la décompensation d'un état prédiabétique latent) , le calcium ou l'acide urique (possibilité de l'induction d'une hypocalcémie et d'une hyperuricémie) .

Il convient par conséquent d'exercer une surveillance de ces différents paramètres qui sont autant d'effets secondaires à leur utilisation prolongée .

Leur action principale consiste à freiner la réabsorption de sodium à différents niveaux du tubule rénal . Ces disparités concernant leur point d'impact permet de les ranger dans trois groupes distinctifs , à savoir : les diurétiques de l'Anse , les thiazidiques et apparentés , et les diurétiques distaux[18] .

* Les diurétiques de l'Anse

Ce groupe renferme les molécules les plus puissantes , entraînant un effet rapide (dans les cinq minutes suivant leur administration I.V , ou dans l'heure lors d'une administration orale) , intense , et de durée limitée entre 3 et 8 heures selon la voie d'administration .

L'élimination digestive (par les voies biliaires) est majoritaire (de l'ordre de 60%) et renforcée en cas d'insuffisance rénale (fréquente chez l'hypertendu) , si bien qu'il n'existe pas de risque d'accumulation toxique[30] .

Leur action salidiurétique s'exerce à tous les niveaux du néphron mais de façon préférentielle sur le segment large de la branche ascendante de l'Anse de Henlé , où ils induisent une diminution de la réabsorption du chlore , et par voie de conséquence du sodium : l'urine concentrée au niveau de la branche descendante de l'Anse ne subit donc pas de dilution secondaire .

D'autre part , ces molécules augmentent le flux sanguin rénal au profit de la zone corticale néphrotique , propriété qui présente un intérêt en cas d'association avec les béta-bloquants , qui possèdent l'effet inverse[30] . L'augmentation de leur action est dose-dépendante . Il semble par ailleurs que les diurétiques de l'Anse soient actifs directement au niveau vasculaire , en réduisant la charge sodée des parois capillaires .

*** Les thiazidiques et apparentés[n]**

Ce sont des molécules possédant un effet peu intense , variable dans sa durée , mais en général prolongé (entre 6 heures et 50 heures) , autorisant une seule prise quotidienne (moyenne de la durée de vie : 18 heures) , ceci grâce à une fixation protidique et tissulaire[43] . Leur élimination est à 60% rénale , ce qui les fait contre-indiquer en cas d'insuffisance rénale .

Leur action se situe au niveau du segment cortical de dilution , où ils diminuent la réabsorption du sodium , du chlore et des bicarbonates en échange de la sécrétion de potassium et de protons - en cas d'acidose , les protons beaucoup plus disponibles sont aisément échangés contre le sodium , ce qui accentue la sécrétion active de ce dernier .

Leur action pharmacologique concernant la diminution de la réabsorption sodée , n'est pas majorée , contrairement à leur effet diurétique , lorsque les doses sont augmentées . Cette constatation autorise donc l'administration à une posologie faible : un dosage minimal associé à une seule prise / jour .

*** Les diurétiques distaux**

Comme leur nom l'indique , leur action se situe essentiellement au niveau du tube contourné distal , où s'effectue notamment une dernière réabsorption d'eau sous influence hormonale , de manière à ce que l'urine définitive soit très concentrée .

En effet , l'aldostérone active les échanges ioniques , augmentant la perméabilité tubulaire , facilitant la réabsorption de sodium et d'eau liée .

Possédant un effet modérément natriurétique , et essentiellement épargneurs potassiques , on les englobe en deux sous-groupes , l'un renfermant des **antagonistes spécifiques de l'aldostérone** , de par leur analogie de structure chimique avec l'hormone , qui agissent autant sur le lieu d'action de cette dernière , à savoir au niveau rénal , par inhibition compétitive , qu'au niveau périphérique , notamment par arrêt de la synthèse surrénalienne de l'aldostérone .

Cependant , la structure chimique minéralocorticoïde de ces substances suppose des effets secondaires à incidence hormonale , tels qu'un hyperaldostéronisme , la dysménorrhée chez la femme , ou la gynécomastie chez l'homme[43] .

L'autre groupe concerne des diurétiques dits " **pseudo-antialdostérone** " - car leur action est totalement indépendante de la présence ou non d'aldostérone - , efficaces par inhibition de la fonction distale d'échanges ioniques du néphron , réduisant ainsi fortement l'excrétion de potassium , tout en augmentant la sécrétion de sodium , du chlore , des protons et des bicarbonates .

Leur temps de demi-vie[h] varie de 6 à 24 heures , selon leur mécanisme d'action propre (la compétition avec l'hormone demandant un délai supplémentaire) , et leur effet natriurétique faible peut se prolonger jusqu'à 48 heures .

B/ Efficacité relative

Il apparaît donc , de par la simple analyse de ces différents caractères pharmacocinétiques , que **les thiazidiques et apparentés** s'avèrent particulièrement intéressants lorsqu'une action durable , mais limitée , est recherchée , notamment en traitement de première intention de l'H.T.A modérée[28] .

Cependant , ils présentent l'inconvénient majeur de déclencher une hypokaliémie , à laquelle il est possible de remédier grâce à leur association , soit à un sel de potassium , soit avec un diurétique distal davantage épargnant potassique[30] .

D'autre part , leur utilisation , lorsqu'existent d'autres facteurs favorisant une hyperlipidémie , est déconseillée , car il a été démontré pour ces molécules une augmentation des taux plasmatiques de triglycérides et de cholestérol total chez des patients traités pour une H.T.A modérée[28] .

Par ailleurs , un traitement au long cours peut entraîner une élévation dans des proportions non négligeables des lipoprotéines de faible densité ou L.D.L (Low Density Lipoprotein) dont on sait désormais qu'elles constituent la fraction du cholestérol sérique potentiellement athérogène .

Une restriction est également de règle en ce qui concerne **l'acide tiénilique** , ou **DIFLUREX** , pour lequel la pharmacovigilance enregistre des effets délétères importants , et notamment des hépatites cytolytiques non rares déclarées sous traitement d'une H.T.A , par l'acide tiénilique seul , ou renforcée par son association - potentiellement fréquente - avec d'autres médicaments hépatotoxiques tels que , pour ne citer qu'eux , les dérivés oestrogéniques ou la méthyldopa .

Leur utilisation dans l'I.C ne présente qu'un intérêt relatif , du fait de la nécessité d'un traitement intensément efficace , et surtout de la possibilité d'avoir préférentiellement recours aux **diurétiques de l'Anse** , conduisant à aussi peu d'effets secondaires et présentant de plus l'avantage de pouvoir être administrés chez l'insuffisant cardiaque hypertendu avec une fonction rénale limite .

Les effets secondaires des **diurétiques distaux** antagonistes spécifiques de l'aldostérone (**spironolactone** ou **ALDACTONE**[38] , **canrénone** ou **PHANURANE**) , loin d'être négligeables , justifient notre réserve à leur égard , ainsi que notre préférence donnée aux molécules plus récentes du même sous-groupe , à savoir les " **pseudo-antialdostérone** " , présentant l'avantage de posséder une efficacité tout à fait comparable , notamment une fuite sodée associée à une rétention potassique renforcée , sans en avoir les inconvénients .

Restent à être envisagés **les diurétiques de l'Anse** , qui demeurent le traitement de première intention dans l'I.C , ainsi que celui de choix dans l'H.T.A modérée à sévère (une association avec d'autres A.H.T.A pouvant être justifiée dans ce dernier cas)[30] .

Est à écarter **l'acide étacrynique** (**EDECRINE**) , du fait de l'importance des effets secondaires marqués associés à son administration : le risque hépatique est renforcé , et des troubles gastro-intestinaux fréquents , à type de diarrhées acqueuses importantes , ou de gastralgies , voire d'hémorragies digestives ont pu être rapportés .

Le bumétanide (**BURINEX**) paraît a priori intéressant[38] , car il semble posséder une efficacité tout à fait comparable à celle du furosémide voire même nettement supérieure puisque son effet salidiurétique serait 40 fois celui du **LASILIX**[42] .

Cependant , le défaut de maniabilité de cette molécule en pratique (marge thérapeutique étroite , intérêt restreint à certaines indications) et par ailleurs les propriétés hémodynamiques particulières du **furosémide** , favorisant la compliance artérielle , diminuant la charge sodée des vaisseaux et rendant ainsi la paroi artérielle plus hermétique à l'agression de l'angiotensine II , tout en augmentant la capacité du lit vasculaire , représentent autant de facteurs renforçant davantage l'action de ce dernier , notamment dans l'H.T.A .

C/ Maniabilité

En ce qui concerne **les thiazidiques** , la demi-vie importante permet une administration quotidienne unique , ce qui a pour mérite de faciliter l'observance surtout chez des sujets peu ou pas symptomatiques .

Cependant , les molécules à élimination trop tardive sont à déconseiller de par leur faible amplitude d'action (chlortalidone ou **HYGROTON**) .

Parmi les molécules envisageables (polythiazide , indapamide , hydrochlorothiazide) , la seule relevant d'une justification de sa prescription en monothérapie , du fait en particulier de son action mixte au niveau vasculaire[10] , tout en présentant une demi-vie tout à fait moyenne en ce qui concerne ce groupe , est **l'indapamide** ou **FLUDEX** , les autres n'étant optimisées qu'en association .

En effet , l'indapamide respecte la qualité de vie du patient , et fait l'objet d'une très bonne tolérance (95% de satisfaits) , à une dose faible (2,5 mg / jour) mais suffisante pour le traitement de l'H.T.A modérée : un délai dans la normalisation des chiffres tensionnels , quelque soit la maladie hypertensive initiale , suggère une association avec une molécule de mécanisme différent , et non pas une augmentation de la posologie[28] .

L'absence d'une hyperlipidémie , classiquement induite par les diurétiques en général , et par les molécules du groupe en particulier , son action visant à une relaxation artérielle , - et donc à restituer une propriété mécanique physiologique déficiente chez l'hypertendu - , ainsi que la stimulation des prostaglandines vasodilatatrices , auraient par conséquent tendance à faire considérer cette molécule comme la mieux adaptée actuellement parmi les thérapies A.H.T.A[s] .

D'autre part , son action favorable quant à la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche chez le malade hypertendu insuffisant cardiaque , peut laisser également suggérer son administration dans cette indication[41] .

L'intérêt des **diurétiques distaux** analogues structuraux de l'aldostérone réside essentiellement en l'épargne potassique induite , notamment en urgence , lors d'I.C aiguë associée à des troubles du rythme : dans ce cas précis le canrénoate potassique injectable , ou **SOLUDACTONE** est particulièrement efficace pour corriger rapidement l'hypokaliémie .

Les formes orales des diurétiques à point d'impact distal seront de préférence celles renfermant un " **pseudo-antialdostérone** " (amiloride , triamtérène) , seul ou en association avec un thiazidique[27] , car à efficacité par ailleurs identique , ces diurétiques distaux ne possèdent pas une structure stéroïdienne , toujours à éviter .

Il est à noter qu'à molécules potentiellement équivalentes (appartenant généralement toutes deux à une classe pharmacologique identique) , la tolérance à long terme est souvent associée à un moindre dosage , ce qui correspond pour chaque molécule à la recherche d'une optimisation du rapport efficacité relative / dosage .

En pratique , alors que la thérapeutique envisagée dans notre étude se veut être de longue haleine (de façon à garantir une pleine efficacité) , cette règle nous fait privilégier , parmi les diurétiques agissant au niveau du tube contourné distal , en particulier **l'amiloride** au **triamtérène** (rapport de 20 à 1) : en matière d'associations intéressantes et à même dosage en thiazidique , en l'occurrence l'hydrochlorothiazide , **MODURETIC** est préférable à **PRESTOLE** .

En matière de maniabilité , aucun diurétique ne vient concurrencer **le furosémide** : maniabilité pour le médecin , de par sa faible durée d'action , ce qui facilite l'ajustement thérapeutique , de par également l'accessibilité à un suivi thérapeutique simple , les effets secondaires étant parfaitement contrôlables sur analyse sanguine ; maniabilité pour le patient , grâce à la faible incidence de ses effets indésirables (les désordres électrolytiques étant parfaitement objectivables) , et à l'intensité de son action (ce qui autorise une seule prise quotidienne) .

Ce médicament trouve son indication[2] , tant dans le traitement de l'H.T.A modérée que dans celui de l'I.C chronique congestive avec oedèmes qualifiés également de " modérés " - siégeant le plus souvent au niveau des membres inférieurs .

On administrera alors **LASILIX FAIBLE** dosé à 20 mg , en une prise quotidienne unique et de préférence le matin - car a un effet diurétique à court terme : l'objectif étant le confort du malade - ou éventuellement en deux prises , matin et midi) , ainsi que plus particulièrement dans le traitement de l'H.T.A sévère , ou dans le but de réduire des oedèmes importants au cours de l'I.C chronique , **LASILIX** , dosé à 40 mg ou **LASILIX RETARD** à 60 mg , en une seule prise journalière le matin après le petit déjeuner voire deux prises , celle du soir - plutôt que le midi du fait de la demi-vie du produit - n'étant justifiable que pour la forme retard[30] .

Cette stratégie thérapeutique générale demande toutefois à être complétée , dans la mesure ou d'autres A.H.T.A peuvent être associés , par la possibilité d'une administration , tout d'abord d'un faible dosage (à savoir 20 mg / jour) , et par la suite , dans l'éventualité d'une absence de compensation possible , d'une augmentation de la posologie en diurétique - l'action étant dose-dépendante , jusqu'à un seuil de 160 mg / jour par voie orale dans cette indication .

D'autre part ce médicament , qui se présente à la fois sous forme injectable et sous forme orale , permet ainsi son utilisation dans les urgences : **LASILIX 20MG injectable** I.V ou intramusculaire (I.M) , particulièrement utile dans les formes aiguës d'I.C , à raison de 2 , 3 voire 4 injections quotidiennes .

Enfin , **LASILIX SPECIAL injectable** dosé à 250 mg , et **LASILIX SPECIAL comprimé** dosé à 500 mg , tous deux formes hospitalières , sont administrés en soins intensifs , notamment dans les cas d'O.A.P , pour lesquels une posologie de 500 , voire 1000 mg par voie injectable peut être préconisée en cas de nécessité.

D/ Choix d'un sel de potassium

La prescription d'un diurétique non épargneur potassique doit toujours s'accompagner , sous surveillance biologique , de celle d'**un sel de potassium** . Mais si elle constitue un geste banal , le choix de la spécialité et de la dose suppose une réflexion préalable en deux étapes .

La première aboutit à la décision de prescrire ou non un médicament à base de potassium . L'indication ne se discute pas chaque fois qu'il existe une hypokaliémie nette , objectivée en pratique par une kaliémie inférieure à 3 mmoles / litre , ou bien symptomatique (troubles cardiaques notamment) .

Les choses sont plus complexes lorsque le déficit potassique est moindre (compris entre 3 et 3,5 mmoles / litre) et sans expression clinique . Enfin , la difficulté est à son comble quand il s'agit de chercher à prévenir l'apparition d'une hypokaliémie consécutive à la prescription de diurétiques n'induisant pas d'épargne potassique .

Le défaut en ion potassium est réel en particulier à chaque fois qu'est administré à un sujet un diurétique de l'Anse ou un thiazidique , étant bien entendu que l'un comme l'autre n'est pas associé à un diurétique distal . Une alimentation riche en potassium , un régime hyposodé , ainsi que l'utilisation de sels de substitut (**DIASAL , XAL , SEL DIETETIQUE BOUILLET** : une cuillère à café correspondant respectivement à 50 mEq ; 39,5 mEq ; et à 31 mEq de potassium) ne sont alors pas suffisants pour compenser cette perte potassique .

Par conséquent , le recours aux médicaments est dans ce cas actuellement préconisé systématiquement , tant l'efficacité des produits allant grandissante , les désordres électrolytiques associés sont plus fréquents .

Il existe des différences parmi **les spécialités disponibles** , permettant leur classement selon la nature du sel de potassium (tartrate ou chlorure) , et suivant la forme galénique (solutés , comprimés , gélules) .

Ce sont là des éléments essentiels de choix (choix du sel guidé par le contexte clinique , et choix de la forme galénique en fonction de la tolérance digestive) , car il n'existe pas à ce jour d'études comparatives permettant l'évaluation de l'efficacité (et de la tolérance) respective des diverses présentations de potassium .

Le choix du sel a sa logique , deux possibilités étant à la disposition du corps médical : **le chlorure de potassium** (**KALEORID LEO , DIFFU-K , POTASSIUM RICHARD**) et les sels dits " neutres " , en fait alcalins , à savoir **les gluconates** (**POTASSIUM EGIC**) , **glucoheptonates** (**POTASSION** soluté buvable) et **tartrates** (**NATI-K**)[8] .

Chaque fois que l'hypokaliémie s'accompagne d'une alcalose métabolique , la prescription de chlorure s'avère indispensable : seul ce sel corrige l'alcalose et l'hypochlorémie associée[8] . Ces situations sont de loin les plus fréquentes en pratique courante , toute perte rénale de potassium s'accompagnant d'alcalose , mis à part le cas exceptionnel d'acidose tubulaire distale .

Les autres spécialités étant réservées aux cas de défaut potassique d'origine intestinale - sans alcalose métabolique puisqu'il y a fuite associée de bicarbonates - , consécutif à une diarrhée aiguë du nourrisson (prescription de formes liquides , telles que **POTASSIUM EGIC** ou **POTASSION** buvable) , ou à l'usage abusif de laxatifs chez la personne âgée (indication de **NATI-K**) , le second critère différentiel , à savoir **la tolérance digestive** , va permettre d'orienter davantage notre choix .

En effet , **la tolérance digestive dite " subjective "** (apparition de nausées ou de troubles du transit) est souvent considérée comme médiocre pour les spécialités liquides (dont le goût n'est pas agréable) , alors que celle des comprimés est jugée satisfaisante . C'est ainsi que l'on préfèrera **NATI-K** chez l'adulte , tandis que les solutés seront strictement réservés dans le cas où existe une impossibilité d'administration (très jeunes enfants , certains sujets âgés) .

La tolérance " épidémiologique " (selon laquelle sont recensés les effets secondaires relevant de la pharmacovigilance) condamne à juste titre les formes comprimées à délitement rapide (**POTASSION , POTASSION LOGEAIS**) , le risque d'accident digestif étant significativement moindre avec les formes à dissolution intestinale lente ou progressive (**DIFFU-K , KALEORID**) , évitant que soit réalisée une concentration trop importante en chlorure de potassium en un point donné de l'intestin grêle , cause probable des perforations digestives .

Enfin , les études faites in situ , qui définissent **la tolérance " endoscopique "** démontrent qu'il n'est pas rare de constater l'existence de lésions muqueuses bénignes (ulcérations notamment gastriques) , d'autant plus importantes que la dose totale administrée est plus grande , et que la forme galénique choisie est plus condensée (comprimés , davantage que sirop)[8] .

La prescription d'une spécialité renfermant un sel de potassium expose à **deux types d'effets indésirables** : les accidents digestifs , quelquefois graves , et une hyperkaliémie .

Les premiers sont minimisés en préférant une forme liquide (mais en général mal tolérée) ou gélulifiée , plutôt que comprimée : à dose sensiblement égale (7,7 mmoles pour **KALEORID LEO** , 8 mmoles pour **DIFFU-K**) la tolérance globale de **DIFFU-K** présenté sous forme de gélules renfermant du chlorure de potassium micro-encapsulé , associée à une dispersion lente (dix heures) du principe actif immédiatement solubilisé , nous autorise à lui accorder notre préférence dès lors que la prescription de potassium se fait ressentir .

Ces particularités n'imposent pas une administration au cours du repas , mais l'absorption du médicament n'étant aucunement influencée par la prise concomitante de nourriture , nous la préconisons néanmoins , de manière à renforcer la sécurité d'emploi .

Par ailleurs , le chlorure de potassium étant a priori susceptible d'ulcérer l'oesophage , la prise devra se faire avec un demi-verre d'eau (pour que la coque cellulosique de la gélule n'adhère pas à la paroi digestive) , et en position assise ou debout , le décubitus étant déconseillé même dans l'intervalle de temps suivant immédiatement la prise du médicament .

Chez les malades alités , les accidents digestifs sont favorisés d'autant plus volontiers que le transit intestinal est dans ces cas perturbé , le ralentissement du péristaltisme augmentant le temps de contact du principe actif avec la muqueuse . Cette remarque suggère de porter une attention toute particulière à ce problème , bien que le risque de perforation dans ces conditions est en fait très faible .

Minimiser le danger d'**une hyperkaliémie** , favorisée par un surdosage mais aussi par l'existence d'une insuffisance rénale , sous-entend une surveillance régulière du ionogramme sanguin , tout en s'attachant à un contrôle de la fonction rénale , car l'insuffisance constitue , à partir d'un certain degré de sévérité (selon le contexte clinique) , une contre-indication à la prescription de potassium . Par ailleurs , les diabétiques , davantage porteurs d'un hypo-aldostéronisme secondaire , semblent plus sensibles aux dyskaliémies , le dépistage de celles-ci passant aussi par celui d'un état prédiabétique .

Enfin , il ne faut pas négliger les étiologies médicamenteuses , **les interactions** étant nombreuses : une hyperkaliémie potentiellement létale peut être induite par la coprescription d'un sel de potassium et d'un diurétique épargnant potassique , et en particulier chez l'insuffisant rénal , ou encore son association aux I.E.C , celle-ci étant fortement déconseillée , exception faite de l'existence au préalable d'une hypokaliémie (mais alors dans l'attente de la normalisation de la kaliémie et de la substitution du diurétique hypokaliémant par l'I.E.C) .

En conclusion , retenons que dans la plupart des situations cliniques , c'est **le chlorure de potassium** qu'il faut prescrire , de préférence sous forme de gélules à microdiffusion prolongée dans le temps (**DIFFU-K**) , la posologie préventive (en association avec un diurétique entraînant une fuite potassique) se situant dans la plupart des cas autour de 20 mmoles de potassium par jour , soit 2 à 3 gélules quotidiennes , en une à deux prises . L'administration se fera de manière idéale en deux prises , le matin au cours du petit-déjeuner et préférentiellement à midi pendant le déjeuner , le soir étant évité notamment si le repas est pris peu de temps avant le coucher .

Le choix de la posologie repose essentiellement sur des bases empiriques , les écarts préconisés allant de 9,5 mmoles à 77 mmoles par jour ! Cependant , il semble qu'en pratique une posologie inférieure à 60 mmoles par jour soit suffisante pour prévenir une hypokaliémie chez 80% des sujets traités[8] .

Concrètement , on s'efforcera de commencer par une dose moyenne , et d'éviter en toutes circonstances l'inflation des posologies , notamment chez les patients à risque hypokaliémique , une dose de charge jusqu'à 6 à 12 gélules par jour demeurant possible .

E/ Coût relatif des spécialités

En ce qui concerne maintenant le coût relatif à l'administration de l'une ou de l'autre de ces spécialités , nous envisagerons chacune des possibilités - ayant déjà par ailleurs mérité notre attention - dans son contexte actuel de dépense associée à sa prescription , étant entendu que la notion d'économie du médicament constitue un facteur non négligeable , mais subordonné , et non pas substitutif , aux critères d'efficacité et de maniabilité entrant dans la détermination de notre choix .

Ainsi , notre choix reposant essentiellement , en ce qui concerne la famille thérapeutique des diurétiques , sur les données d'efficacité et de maniabilité relatives , le coût n'interviendra ici que dans une moindre mesure .

En effet , on peut constater sans aucune difficulté que **le furosémide** (**LASILIX**) possède de moindres effets secondaires que l'acide étacrynique (**EDECRINE**) et qu'il est incontestablement plus maniable que le bumétanide (**BURINEX**) .

Par ailleurs , on peut noter que **l'indapamide** (**FLUDEX**) est , selon les différentes études effectuées , dix fois plus efficace que l'hydrochlorothiazide (**ESIDREX**) et l'incidence de ses effets indésirables demeure actuellement moindre que celle recensée pour le polythiazide (**RENESE**) , lequel est pourvu d'une structure benzothiazidique pure , source d'une moins bonne tolérance[28] .

Enfin , il est indéniable que **l'amiloride** (**MODAMIDE**) constitue la molécule de son groupe - les diurétiques distaux - à privilégier , son efficacité par rapport au triamtérène (**TERIAM**) objectivant un rapport de 1 pour 20 .

Les antialdostérones dits " vrais " , ou inhibiteurs compétitifs de l'hormone , sont à écarter du fait de l'importance de leurs effets délétères . La seule restriction concerne **SOLUDACTONE** (canrénoate de potassium) , qui peut trouver une indication intéressante en urgence[43] (I.C avec hypokaliémie marquée , rendant l'administration de **LASILIX** strictement impossible) .

En ce qui concerne les associations , l'amiloride est donc - si l'on considère les particularités de cette molécule - le diurétique de choix , qu'il faut administrer conjointement à un thiazidique , ou plutôt un apparenté : la seule spécialité commercialisée qui regroupe à la fois l'amiloride et un non épargneur potassique est **MODURETIC** , le furosémide , l'indapamide ou le polythiazide , lesquels comptent parmi les molécules concernées les plus intéressantes , n'existant pas sous forme complexée .

La spécialité **PRESTOLE** associe également l'hydrochrothiazide , mais avec le triamtérène , autre diurétique distal , la dose en thiazidique étant deux fois moindre , tandis que celle en triamtérène (beaucoup moins efficace que l'amiloride) demande à être plus importante .

L'administration conjointe de deux formes spécialisées , telles que **MODAMIDE** et **FLUDEX** , satisfaisante pour l'esprit (car correspond au choix des molécules optimales) , privilégie l'efficacité au détriment du confort du malade , lequel doit prendre deux médicaments à la place d'un seul , et possède un coût journalier passant de 1.46 franc pour **MODURETIC** à 2.94 francs , soit une dépense deux fois supérieure .

D'autre part , l'amiloride existe également associé à la fois à l'hydrochlorothiazide , mais aussi au timolol , béta-bloquant non cardio-sélectif et dépourvu d'une activité mimétique intrinsèque (**MODUCREN**) .

Cependant , nous ne retiendrons pas particulièrement cette spécialité , du fait de l'absence de maniabilité liée à l'association de trois principes actifs en une seule formulation , ainsi que le peu d'intérêt que peut susciter ce béta-bloquant notamment en matière de pathologie cardio-vasculaire[27] (son indication principale étant , prescrit sous forme de collyre , le glaucome chronique à angle ouvert) .

L'ensemble de ces considérations nous mènent par conséquent à retenir **MODAMIDE** , comme diurétique distal épargnant potassique , ou bien **LASILIX** , qui reste le diurétique à privilégier notamment en cas de fonctionnement rénal limite . Par ailleurs , lorsque la prescription d'une association se fait ressentir , il est bon de préconiser **MODURETIC** qui remplit toutes les conditions optimales recherchées .

La dépense inhérente à la prescription de **MODAMIDE** , considérée pour une posologie moyenne qui correspond à deux comprimés par jour , soit 10 mg d'amiloride administré le matin de préférence est approximativement de 1.30 franc en ambulatoire .

Celle de **LASILIX** , selon les formes , avoisine les 0.45 franc pour un comprimé de **LASILIX FAIBLE** à 2.86 francs avec quatre comprimés de **LASILIX** par jour , ces chiffres correspondant à une utilisation ambulatoire - et pour une T.V.A de 5,5% . En effet , ne disposant pas du prix relatif à l'unité pour chacune des spécialités , car d'une part toutes ne sont pas pour l'heure disponibles à la pharmacie hospitalière , et parce que d'autre part le marché du médicament en milieu hospitalier est très fluctuant en fonction des opportunités et des offres du moment , il nous est impossible dans le cadre de notre sujet d'effectuer une analyse détaillée du coût exclusivement à l'hôpital .

Ceci étant , il nous paraît intéressant de formuler le coût du traitement journalier pour chacune de nos possibilités , le rapport prix d'achat à l'hôpital avec le prix de revient de la spécialité délivrée en officine de ville pouvant être considéré a priori comme linéaire . Cependant , il convient de rapporter les comparaisons faites à celles que l'on pourrait effectuer avec des données ponctuelles exclusivement hospitalières , et de se référer le cas échéant aux exemples choisis parmi les prescriptions recensées en Cardiologie et documentant notre analyse .

Notons pour terminer que le coût du traitement diurétique par **LASILIX** , comme celui par **FLUDEX** (2,29 francs par jour avec un seul comprimé le matin) , qui peut être intéressant par ailleurs , doit comprendre en particulier l'ordonnance obligatoire d'un sel de potassium , nécessaire pour pallier au déficit potassique iatrogène .

Si l'on considère le sel choisi (**DIFFU-K**) , la dépense s'élève alors réellement en moyenne à 1,65 franc par jour (un **LASILIX FAIBLE** , soit 20 mg de furosémide actif , et deux unités de prise du sel de potassium , correspondant à 16 mEq / l) , et au maximum à 4,46 francs (avec quatre **LASILIX 40** et 24 mEq / l de potassium) , voire 3,09 francs (un comprimé de **FLUDEX** et deux unités de prise du sel potassique , soit 16 mEq / l) à 3,89 francs - avec 80 fois 4 mEq / l de potassium élément associé à un **FLUDEX** .

Enfin , **MODURETIC** entraîne une dépense de 1,46 franc par jour , la posologie quotidienne suffisante étant le plus souvent un seul comprimé en prise unique le matin .

Si l'on fait la moyenne pondérale de l'ensemble de ces données , on s'aperçoit d'une part que celle-ci , soit 2,64 francs par jour est faible , relativement à l'ensemble des autres éventualités thérapeutiques , et que d'autre part , les prescriptions " économiques " de diurétiques - soit celles qui restent inférieures à cette moyenne - comprennent essentiellement **LASILIX** et le sel de potassium associé , ou **MODURETIC** si besoin est .

Le critère économique non négligeable , associé au fait que les diurétiques demeurent une classe intéressante de par leurs particularités propres , confère au traitement bien mené une certaine originalité qui confirme la tendance actuelle à les prescrire largement dans leurs indications , seuls ou en association .

F/ Spécialités médicamenteuses retenues

LASILIX constitue dans ses différents dosages la spécialité restant de prescription en première intention , tant dans le traitement de l'H.T.A légère à modérée , voire en association de l'H.T.A sévère , que dans celui de l'I.C congestive et a fortiori chez l'hypertendu insuffisant cardiaque .

Elle ne peut en aucun cas être concurrencée par d'autres spécialités du fait de la qualité des contrôles dont elle a fait l'objet , ainsi que par l'extrême facilité de son emploi (le laboratoire commercialise des formes très différentes , permettant l'ajustement de la posologie et le choix de la voie d'administration) .

L'amiloride (**MODAMIDE**) représente la molécule à action distale la plus optimale (efficace à un moindre dosage et la mieux tolérée) , mais son emploi seul demeure peu intéressant , car les diurétiques distaux possèdent un effet natriurétique très modérément intense , rarement suffisant , dès lors que la nécessité d'un traitement se fait ressentir .

Par contre , son association à tout autre antihypertenseur (appartenant à un groupe pharmacologique différent) , ou bien même à un thiazidique , comme dans la spécialité **MODURETIC** , est particulièrement digne d'attention , notamment dans la thérapeutique A.H.T.A .

En effet , elle permet de renforcer l'activité (et par conséquent l'efficacité) tout en conciliant épargne potassique et monoprise quotidienne (par conséquent un confort plus important pour le patient , l'administration concomitante d'un sel de potassium n'étant en particulier pas indispensable) . Là encore , seule cette spécialité associe thiazidique et amiloride à des doses optimales .

Enfin , **l'indapamide** ou **FLUDEX** paraît intéressant comme étant le thiazidique à prescrire , notamment dans les formes d'H.T.A asymptomatiques demandant une efficacité relative , tout en permettant une monoprise quotidienne , laquelle facilite l'observance[41] .

Néanmoins , si son indication dans les H.T.A légères à modérées est parfaitement justifiée , bien que sa maniabilité soit limitée , tout comme celle des diurétiques de l'Anse , par la fréquence d'une nécessité de l'administration d'un sel potassique en association , son emploi dans l'I.C semble beaucoup moins indiqué , tout au moins dans l'immédiat .

D'autre part , son coût plus important par rapport à celui du **LASILIX** , contribue à son rejet quasi-systématique , sauf dans le cas d'une meilleure tolérance et efficacité .

Enfin nous retiendrons également , dans I.C comme dans l'H.T.A , qui sont les deux indications des diurétiques dans le domaine des pathologies cardio-vasculaires , certaines associations conjugant une efficacité optimale (molécules actives) avec à la fois un risque moindre (plus grande maniabilité pour le médecin) , de rares effets secondaires (soit une plus grande tolérance , donc maniabilité pour le patient) , une prise unique journalière (maniabilité pour le patient) , et une dépense pour l'hôpital tout à fait compétitive .

L'ensemble de ces conditions concernent globalement , lors de l'administration d'un diurétique seul (ou conjointement administré à une autre famille thérapeutique) **LASILIX** en priorité , prescrit à la posologie la plus adéquate selon la sévérité de la pathologie , souvent à 20 mg au départ , puis éventuellement augmentée suivant la clinique .

Dans les cas d'une intolérance particulière , on s'attachera à prescrire **MODAMIDE** ou **FLUDEX** , ces deux spécialités se différenciant notamment par l'absence de la nécessité d'une supplémentation potassique pour la première , alors que la seconde demande à être systématiquement associée (ce qui augmente d'autant le coût journalier du traitement , et en restreint la maniabilité) en particulier à **DIFFU-K** , dont le nombre de prises quotidiennes moyen devra être adapté au rapport kaliémie sur natrémie .

En seconde intention , notamment dans l'H.T.A , la combinaison de l'hydrochlorothiazide et de l'amiloride ou **MODURETIC** constitue un traitement renforçant l'activité , et évitant la prise de potassium en association .

G/ Remarques

* Le dossier de **l'indapamide** ou **FLUDEX** mentionnait lors de la mise sur le marché du médicament l'absence d'effet hypokaliémique marqué , justifiant l'abstention pour les praticiens d'administrer à leurs patients de sels de potassium en association .

Cependant le recul actuel , ainsi que la fréquence et la sévérité des accidents cardiaques constatés , secondaires à cette hypokaliémie , nous invitent pour l'avenir à préconiser une supplémentation potassique quasi-systématique - cas particuliers à reconsidérer - , sous réserve de contrôles sanguins ultérieurs réguliers autorisant une réadaptation licite du traitement à la réponse individuelle du malade .

Cet exemple ne saurait trop confirmer l'incidence des désordres électrolytiques iatrogènes sous traitement diurétique , et particulièrement lorsqu'un thiazidique , au mécanisme d'action bien connu , est présenté comme évitant l'effet délétère prépondérant inhérent à son appartenance pharmacologique et chimique ...

* **Le xipamide** (**LUMITENS 20MG**) est un diurétique de structure sulfamide proche des thiazidiques (mais de sites et de mécanismes d'action différents) , considéré comme " un apparenté " d'un point de vue pharmacocinétique (délai et durée d'action comparables) , pouvant être prescrit comme A.H.T.A à la posologie efficace de 20 mg par jour .

Ce médicament possède des propriétés propres à son appartenance chimique , mais ne semblant pas apporter d'éléments décisifs en sa faveur . En effet , le xipamide ne se distingue ni sur le plan de l'efficacité antihypertensive ni sur celui de la tolérance[40] .

Proposé également dans le traitement des oedèmes (à une posologie supérieure , allant jusqu'à 4 comprimés , soit 80 mg par jour) son dossier clinique est cependant très limité , voire insuffisant dans cette indication . Par ailleurs , dans l'I.C , 40 mg de xipamide ne semble pas montrer davantage d'efficacité que 25 mg de furosémide (**LASILIX**) .

La diurèse totale induite par 40 mg de xipamide est assimilable à celle provoquée par la même dose de furosémide , mais de manière plus étalée sur les 24 heures suivant la prise[40] .

En fait , si dans certaines études , il est possible de noter une différence en sa faveur , le xipamide (soit 1 comprimé de **LUMITENS 20MG**) paraissant avoir un effet A.H.T.A équivalent à 2,5 mg d'indapamide (soit 1 comprimé de **FLUDEX**) , à 40 mg de furosémide (**LASILIX**) ou à 25 mg d'hydrochlorothiazide (1 comprimé d'**ESIDREX**) , la différence n'est généralement pas significative et ne nous permet pas de lui reconnaître un avantage par rapport aux molécules dont nous disposons déjà par ailleurs .

* **Le bumétanide** (**BURINEX**) , de structure proche de celle des thiazidiques , retient l'attention par un mode d'action diurétique bien différent . Il agit en effet sur la branche ascendante de l'Anse de Henlé - ce qui le fait ranger parmi les diurétiques de l'Anse , comme le furosémide - mais possède la particularité d'une durée d'action plus courte encore , une relation dose-effet plus linéaire et une action sali-diurétique plus puissante , cette dernière concernant essentiellement le système protéique de cotransport du sodium , du potassium et du chlore .

Son intérêt dans l'I.C , et notamment les formes aiguës d'O.A.P par voie injectable (actif en dix minutes) peut le substituer dans les mêmes indications au **LASILIX** , les résultats obtenus dans le cadre de son emploi dans ce domaine , comme en ambulatoire demeurant conformes aux données actuelles de la littérature .

Les différences résident en la nature et surtout la posologie du diurétique utilisé , les effets secondaires (fréquents du fait de l'extrême efficacité du produit , 40 fois supérieure à celle du furosémide mais qui détermine par là-même une maniabilité toute relative) , à savoir les vertiges , les nausées , une mauvaise tolérance digestive et une perturbation du métabolisme glucidique devant être minimisés au possible , grâce à la recherche de la dose minimale efficace , qui demande à être précisée lors de prochaines études comparatives versus **LASILIX** , menées de préférence en double aveugle et de grande envergure ...

3.2 LES DIGITALIQUES

A/ Définition et place actuelle

La digitaline a plus de deux cents ans , et pourtant elle constitue encore aujourd'hui la base du traitement " classique " digitalo-diurétique de l'I.C .

La place actuelle occupée par **les hétérosides cardiotoniques** dans le domaine cardio-vasculaire relève des multiples intérêts qu'offrent au corps médical les données les plus récentes concernant cette famille médicamenteuse .

En effet , la découverte des **digitaliques endogènes** se liant aux récepteurs des digitaliques laisse entrevoir de nouvelles ouvertures possibles en matière de stratégie thérapeutique . La propriété essentielle de ces composés consiste en une inhibition enzymatique , celle de l'ATPase sodium-potassium dépendante , avec une activité supérieure à celle de l'ouabaïne , qui aurait pour effet principal une élévation de la P.A . Cependant , leur rôle physiopathologique demeure encore mal connu .

Par ailleurs , les F.A.B ou A.B.F permettent le déplacement du **glucoside cardiotonique** de ses sites membranaires , entraînant sa neutralisation et son excrétion urinaire . Ils sont par conséquent indiqués dans les cas d'intoxication digitalique , laquelle est liée à un blocage réversible de l'ATPase membranaire sans lésion cellulaire directe .

B/ Propriétés hémodynamiques

Les hétérosides cardiotoniques forment un groupe homogène , tant par leur origine commune végétale - extraits des digitales (digitalis purpurea et lanata) , des strophanthus (kombe , gratus et hispidus) ou de la scille (urginea scilla) - qui détermine une structure chimique particulière responsable de leur activité (partie osidique et cycle lactonique aglycone hydroxylé) , que par leur pharmacologie ou leur action thérapeutique[36] .

Les seules différences que l'on peut relever concernent leur pharmacocinétique déterminant un ensemble de caractéristiques particulières qui conditionnent le choix et les modalités d'emploi de ces molécules .

Les propriétés pharmacodynamiques des glucosides cardiotoniques correspondent à une action à tropisme à la fois cardiaque , hémodynamique et extra-cardiaque .

* Action sur le myocarde

Au niveau cardiaque , l'effet des digitaliques s'exerce directement sur la fibre musculaire lisse , avec pour action principale l'augmentation de l'inotropisme , accompagnée d'un double effet chronotrope et dromotrope négatif et d'une activité bathmotrope positive[18] .

** Augmentation de l'inotropisme

Ces molécules accroissent , sans distinction pour la présence d'un caractère insuffisant cardiaque ou pas , la force et la vitesse de la contraction myocardique .

Cet effet sur **l'inotropisme** résulte pour une partie d'une action au niveau de " la pompe à sodium " ou ATPase sodium-potassium dépendante , déterminant le transport actif du sodium vers le milieu extracellulaire , parallèlement à celui du potassium allant dans le sens inverse .

D'autre part , ce point d'impact s'avérant seul insuffisant pour tenter d'expliquer l'importance de l'inotropisme induit par ces molécules , il existe également un phénomène d'augmentation du taux intracellulaire en calcium ionisé . C'est aussi par ce biais que les digitaliques exercent leur toxicité , lorsqu'ils se trouvent en trop grande quantité dans l'organisme .

Le blocage dose-dépendant de la pompe à sodium sous traitement provoque une accumulation du sodium dans la cellule , lequel est alors échangé avec du calcium extracellulaire : l'apport important de calcium induit un déplacement du calcium stocké au niveau des granulations intracellulaires et une augmentation de la portion libre dans la cellule .

Une autre conséquence de cette inhibition est la diminution de la concentration potassique intracellulaire , ce qui correspond à une augmentation du risque arythmique[36] . A ce mécanisme est couplée une stimulation des catécholamines , elles-mêmes impliquant une entrée massive de calcium ionisé dans la cellule .

** Induction des effets chronotrope et dromotrope négatifs Mécanisme de l'effet bathmotrope positif

Le double effet **chronotrope** (fréquence) et **dromotrope** (conduction) **négatif** des glucosides cardiotoniques est également utilisé en thérapeutique . Cette activité mixte s'exerce à la fois par un mécanisme indirect , à savoir une hyperactivité vagale - à un niveau essentiellement auriculaire où le système parasympathique prédomine - , et par un mécanisme direct sur les cellules du tissu conducteur , par l'intermédiaire des échanges ioniques .

Le chronotropisme négatif correspond à une diminution de l'automaticité au niveau du noeud sinusal ; son intensité , contrairement à l'effet précédent , dépend du degré de sévérité de l'atteinte cardiaque : de nulle sur coeur sain , elle varie jusqu'à être maximale en cas de souffrance myocardique importante (vraisemblablement par mise en jeu indirecte du système parasympathique , car cette action est inhibée par l'atropine) .

L'effet dromotrope négatif consiste quant à lui en un ralentissement de la conduction jonctionnelle sino-auriculo-ventriculaire , par prolongation de la période réfractaire .

Ce double effet implique une réorganisation de la conduction électrique au niveau du faisceau de His et du réseau de Purkinje . La vitesse de dépolarisation diastolique est augmentée , l'amplitude des potentiels d'action et la durée de la période réfractaire sont diminuées : ces modifications peuvent aboutir à une hyperexcitabilité cardiaque (**action bathmotrope positive**) , avec pour conséquence la possibilité de troubles rythmiques ventriculaires .

** Action sur la consommation d'oxygène myocardique

Sur le coeur normal , avec une tension pariétale ventriculaire peu élevée , les digitaliques induisent une augmentation de la MVO_2 , en accroissant la contractilité myocardique et en renforçant la post-charge .

En revanche , chez le patient insuffisant cardiaque dont l'état contractile du myocarde est réduit - avec une hypertrophie ventriculaire et une hypertonie sympathique - le travail cardiaque est fortement augmenté , par accroissement de la post-charge ; les glucosides entraînent une diminution du volume intra-ventriculaire et de la pression de remplissage , ainsi qu'une contre-stimulation du tonus sympathique , visant finalement à réduire la MVO_2 , et à améliorer le rendement cardiaque[36] .

*** Effets sur l'hémodynamique**

Par conséquent , chez un sujet exempt de toute cardiopathie , les hétérosides cardiotoniques renforcent la performance contractile du myocarde , mais ne provoquent pas d'augmentation du D.C , car ils induisent dans le même temps une élévation des résistances artériolaires et une diminution du retour veineux .

Au contraire dans l'I.C , du fait de la faiblesse préalable de la contractilité myocardique , il existe une augmentation réflexe de l'effet sympathomimétique , responsable de la constriction veineuse et artériolaire systémique . Les digitaliques , en augmentant le D.C , avec une amélioration du retour veineux , font céder la vasoconstriction , ce qui conduit à une diminution - indirecte - des résistances périphériques et à une atténuation du travail cardiaque .

*** Autres effets**

A doses thérapeutiques , les glucosides cardiotoniques provoquent une diminution du tonus sympathique , avec un effet parasympathomimétique renforcé , dont on a vu l'intérêt dans le contrôle de l'I.C .

Mais cette action biphasique est inversée à doses plus élevées , augmentant la prévalence d'arythmies ventriculaires , ce qui souligne toute l'importance d'une posologie minimale efficace .

L'action sur le système nerveux autonome est complétée par une activité centrale avec notamment une stimulation du centre du vomissement , ce qui tend à expliquer les effets secondaires d'ordre digestif recensés chez certains sujets sensibles .

Enfin , les digitaliques sont pourvus d'effets diurétiques , recherchés dans l'I.C congestive , grâce à leur action sur l'hémodynamique rénale visant à augmenter la filtration glomérulaire , associée à une activité intimement cellulaire sur l'ATPase sodium-potassium dépendante locale[38] .

C/ Eléments pharmacocinétiques

La connaissance des paramètres pharmacocinétiques autorise une plus grande sécurité d'emploi , en permettant de maîtriser les difficultés liées à l'existence d'une faible amplitude d'action pour ces molécules .

Les radicaux hydroxyles (-OH) des génines représentent autant de pôles hydrophiles déterminants majeurs de l'activité cardiotonique .

En effet , plus ces ligands sont nombreux , moins grand est le caractère lipophile de la molécule , conditionnant des facteurs tels que l'absorption par la muqueuse digestive (favorisée par la lipophilie de la molécule) , la liaison aux protéines plasmatiques (d'autant plus grande que la substance est plus hydrophile) , ou encore le catabolisme hépatique et l'élimination rénale sous forme active (le premier étant renforcé en présence de digitaliques plus lipophiles , contrairement à la seconde plus importante pour une molécule à caractère hydrophile) .

La digitoxine (un seul groupement -OH) est rapidement résorbée per os , et de façon complète (à 97%) , du fait de sa liposolubilité . C'est l'hétéroside cardiotonique le plus lié aux protéines plasmatiques (à 95%) , surtout à l'albumine . Sa diffusion est excellente et concerne essentiellement les organes les mieux irrigués , mis à part le cerveau , car elle passe mal la barrière hémato-méningée[38] .

Le myocarde constitue l'un de ses tropismes privilégiés , et la fraction liée au coeur est très lentement libérée . La pharmacologie de **la digitoxine** est caractérisée par l'existence d'un cycle entéro-hépatique , lequel est en partie responsable de la lenteur de l'élimination : sa demi-vie est de l'ordre de 4-6 jours . Une concentration efficace peut être obtenue en 12-24 heures , mais l'équilibre seulement au bout de 16-24 heures , cette durée pouvant être fortement réduite grâce à un traitement d'attaque .

L'acétyldigitoxine est une prodrogue de **la digitoxine** , puisque sa métabolisation hépatique , presqu'aussi importante , conduit à la formation de cette dernière , éliminée par le rein , à raison de 16-31% de la dose administrée .

Son absorption est rapide (concentration sanguine apparaissant entre 30 minutes et 1 heure après l'administration) et complète . Sa liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 80% , et le temps de demi-vie moyen est de 8-12 jours ; la concentration optimale est obtenue entre 6-10 heures , et à l'arrêt du traitement , son effet s'épuise après 9 à 15 jours .

La digoxine (deux groupements -OH) est moins bien résorbée par voie orale (80%) , avec un pic sanguin atteint en une heure . Elle est également beaucoup moins liée aux transporteurs plasmatiques (20-30%) , mais présente une affinité particulière pour les protéines tissulaires , notamment cardiaques et rénales .

Solidement fixée au niveau myocardique , elle est peu métabolisée et est éliminée à 80% sous forme active par le rein . Sa demi-vie varie selon les individus entre 1 et 5 jours (en moyenne de 36 heures) . Une dose de charge permet d'obtenir un effet plus rapide avec une concentration plasmatique efficace en huit heures environ .

L'ouabaïne ou **la G-strophantine** (cinq groupements -OH) possède une très mauvaise résorption per os , quasiment nulle , est très peu liée aux protéines plasmatiques , et n'est pas métabolisée au niveau hépatique . Eliminée à 98% sous forme intacte par les urines , elle possède une demi-vie d'action de 0,9 jour .

Le lanatoside C est un dérivé digitalique particulier montrant , lors d'une administration par voie orale , deux pics sanguins successifs (avec une latence d'action respectivement de une heure et de cinq heures) car la résorption se déroule en deux étapes : 60% de la dose administrée est absorbée très rapidement après hydrolyse acide gastro-duodénale , le reste étant résorbé à un niveau plus distal , et selon un processus , non plus chimique , mais biologique (hydrolyse bactérienne intestinale) . Les principes ainsi formés , à savoir l'acétyl-digoxine et la digoxine , sont actifs et aptes à passer la barrière digestive . L'élimination se fait essentiellement par voie rénale .

Enfin , **la proscillaridine** possède une faible résorption digestive (35%) , et d'autant plus qu'elle est majoritairement inactivée par le suc gastrique acide . Son administration se fera donc sous forme de dragées gastro-résistantes . Sa métabolisation est très importante , et nécessite un cycle entéro-hépatique . La concentration d'équilibre peut être obtenue en 3-4 jours , grâce à un traitement d'attaque par des doses de charge .

D/ Efficacité relative

Sur un plan thérapeutique , prescrits notamment dans l'I.C à bas débit (alors généralement en association avec des diurétiques) , **les hétérosides cardiotoniques** agissent principalement en augmentant , grâce à un effet direct sur le myocarde , la contractilité cardiaque . Certaines arythmies peuvent également en constituer l'indication , à savoir notamment les troubles du rythme supra-ventriculaire à type de fibrillation auriculaire .

D'un point de vue efficacité , tous possèdent une action d'intensité comparable , avec cependant des différences qui reposent sur la pharmacocinétique .

En pratique clinique , **le lanatoside C** et **l'ouabaïne** ne doivent en effet pas être administrés per os en raison de la biodisponibilité[f] faible et irrégulière de la voie digestive . Seule la voie injectable I.V est recommandée ; elle permet une action rapide .

A l'inverse , **la digitoxine** est utilisée exclusivement per os ; cette voie présente l'avantage d'une excellente résorption , et permet d'obtenir des taux plasmatiques remarquablement stables en raison de la longue demi-vie de la drogue (5 à 8 jours) . Elle est le tonicardiaque de choix dans les traitements au long cours .

Enfin , **la digoxine** est maniable aussi bien par voie I.V que par voie orale . Sa biodisponibilité orale est un peu moindre que celle de la digitoxine , mais constante et régulière . Sa demi-vie également plus courte (36 heures) détermine des taux plasmatiques stables et rend moins grave le risque de surdosage . Elle est éliminée presque exclusivement par voie urinaire[36] .

Dans tous les cas la prescription d'un dérivé digitalique par voie orale (**acétyldigitoxine** , **digitoxine** , **digoxine** , **lanatoside C** , **proscillaridine**) ou par voie injectable (**digitoxine** , **digoxine** , **ouabaïne** ou **lanatoside C**) se doit de considérer leur pharmacocinétique , seul caractère tangible au sein de cette famille thérapeutique par ailleurs parfaitement homogène .

Ainsi , les taux sériques en **ouabaïne** sont très rapidement et inexplicablement augmentés , sans élévation parallèle de la demi-vie . De même , pour une efficacité par ailleurs identique , la dose nécessaire en **proscillaridine** ou en **lanatoside C** par voie orale (d'autre part peu objectivable) se situe entre 1 et 2 mg hebdomadaires en traitement d'entretien , alors que la posologie relative en **digitoxine** varie de 0,4 à 0,8 mg , soit près de 20% moindre , et que celle de **l'acétyldigitoxine** est comprise entre 0,8 et 1,4 mg par semaine .

Ces observations semblent confirmées par la pratique médicale courante , qui utilise parce que plus maniables à la fois pour le médecin et pour le malade , d'une part **la digoxine** , d'autre part **la digitoxine** .

Cette dernière pourra davantage être préconisée en cas d'insuffisance rénale , bien que la forme comprimés sécables nous autorise à utiliser **la digoxine** également dans ce cas , celle-ci constituant la molécule de choix lorsqu'un ajustement thérapeutique rapide est souhaité .

L'administration de composés digitaliques par voie injectable , dont seuls relèvent avec quelque intérêt (sans inconnue comme c'est le cas pour **l'ouabaïne**) **le lanatoside C** , ou mieux (taux mesurables) **la digitoxine** ou **la digoxine** , semble actuellement être supplantée dans ses indications en urgence (et notamment O.A.P) par celle de dérivés d'appartenance thérapeutique différente , en particulier à cause de l'importance des effets secondaires inhérents à l'emploi de digitaliques par cette voie .

Ces considérations nous mènent à retenir , en terme d'efficacité relative et dans la mesure où elles présentent un intérêt supplémentaire dû à leur comportement pharmacodynamique , **la digoxine** (**DIGOXINE NATIVELLE** , **CORAGOXINE**) ainsi que **la digitoxine** (**DIGITALINE NATIVELLE**) , chacune ayant ses propres avantages selon les situations .

L'emploi des **digitaliques** est subordonné à l'absence de facteurs de risque associés , en particulier une dyskaliémie sous-jacente (une hypokaliémie favorisant l'intoxication digitalique , une hyperkaliémie en diminuant l'efficacité) , également une insuffisance rénale sévère , laquelle en renforce l'accumulation toxique , une hypercalcémie par hypervitaminose D ou bien , faisant l'objet de contre-indications relatives selon les cas , l'existence de troubles rythmiques importants à type de B.A.V , de bradycardies excessives ou de flutter auriculaire .

L'effet arythmogène est renforcé (synergie additive) en cas d'association avec des molécules comme le vérapamil , la lidocaïne , les sympathomimétiques , les réserpiniques , mais aussi les béta-bloquants , dont l'administration conjointe non contrôlée - par exemple en milieu spécialisé - peut entraîner une bradycardie importante et sévère .

Enfin , leur utilisation simultanée avec d'autres substances médicamenteuses à visée cardiaque requiert certaines précautions d'emploi , non plus seulement par potentialisation de leur effets secondaires (avec les anti-arythmiques) mais aussi à cause d'interactions d'ordre pharmacocinétique .

Ainsi la spironolactone induit-elle davantage la dégradation de **la digitoxine** tout en diminuant , comme le triamtérène , l'élimination rénale de **la digoxine** (par inhibition de la sécrétion distale) ; la prise de diurétiques non épargneurs potassiques ou de laxatifs implique une modification des échanges ioniques (hypokaliémie iatrogène) ; le diltiazem provoque une augmentation de 50 à 70% du taux sérique en digitalique : il convient par conséquent de surveiller la digoxinémie et d'adapter en fonction la posologie[36] .

L'intoxication , secondaire essentiellement à une accumulation de digitaliques dans l'organisme , soulève la notion de surdosage lors d'une utilisation au long cours , situation fréquente puisqu'il s'agit principalement de traiter des cardiopathies chroniques . D'autre part , la nécessité d'une dose de charge ne fait aucun doute , de façon à obtenir une action efficace au plus vite .

Il convient donc d'instaurer le traitement selon un schéma standardisé , lequel va procéder à une " imprégnation digitalique " qu'il sera temps de corriger par la suite . La dose initiale totale nécessaire pour réaliser une " digitalisation " d'attaque optimale varie en fonction du poids du patient de 0,8 à 1,2 mg (**digitoxine**) , ou de 0,5 à 1 mg (**digoxine**) répartis en 2 à 4 jours .

Ainsi , seront administrés dans un premier temps 8 à 12 comprimés dosés à 0,1 mg en **digitoxine** (**DIGITALINE NATIVELLE**) , ou 2 à 4 comprimés dosés à 0,25 mg en **digoxine** (**DIGOXINE NATIVELLE**) , ou encore 4 à 8 comprimés **digoxine** sous le nom de spécialité **CORAGOXINE** dosés à 0,125 mg ou encore 1 à 2 ampoules en injection I.V lente de **digoxine** en un seul jour .

Secondairement est institué le traitement d'entretien , dès 8 à 12 heures après la dernière prise selon la molécule (respectivement digoxine et digitoxine) à raison d'un tiers de la dose starter quotidienne administrée , à renouveler par la suite selon le protocole choisi (soit 1 comprimé de **DIGITALINE NATIVELLE** , 1 comprimé et un quart de **CORAGOXINE** ou environ 1 comprimé de **DIGOXINE NATIVELLE**) .

Pour limiter la survenue de manifestations toxiques , et outre le contrôle des concentrations plasmatiques associé à une surveillance clinique , il convient d'opérer des " fenêtres thérapeutiques " de doses efficaces d'entretien .

Ainsi , on parlera de posologie non plus quotidienne , mais hebdomadaire , le schéma classique étant en ce qui concerne **la digitoxine** une administration trois fois par semaine (Lu.Me.Ve ou Ma.Je.Sa) ou bien cinq jours consécutifs (sauf le week-end) . Quant à **la digoxine** , une prise un jour sur deux (jours pairs - impairs) permet généralement d'assurer une pause thérapeutique plus courte , la demi-vie étant plus faible .

La dose d'entretien hebdomadaire efficace reste à déterminer selon la réponse du patient , pouvant en moyenne être comprise entre 0,4 et 0,8 mg (soit 4 à 8 comprimés) pour **la digitoxine** , et environ 1 à 1,75 mg pour **la digoxine** (soit 4 à 7 comprimés , ou 8 à 14 comprimés selon la spécialité choisie) .

La voie orale assure en général le relais de la voie injectable , lorsque cette dernière a été utilisée en traitement d'attaque . Néanmoins , la dose d'entretien en **digoxine** peut correspondre également à 2 à 3 ampoules hebdomadaires de **DIGOXINE NATIVELLE injectable** , à raison d'une demie à une unité de prise trois fois par semaine .

Ces protocoles thérapeutiques font actuellement l'objet de reconsidérations , notamment en ce qui concerne **la digoxine** . En effet , certains auteurs auraient tendance à préconiser cette dernière sept jours sur sept (à raison de 1 comprimé tous les jours) , argumentant la demi-vie courte (36 heures) et la garantie d'une meilleure observance médicamenteuse[1] .

S'il est indéniable qu'une telle stratégie peut s'avérer plaisante pour l'esprit , elle doit être en pratique confirmée grâce à l'examen de la digoxinémie (effectuée dans les conditions standards) , de manière à personnaliser au mieux le traitement digitalique en fonction de la réponse du patient .

E/ Maniabilité

La maniabilité relative à la prescription de **digitaliques** passe avant tout pour le praticien par la possibilité d'un recours au dosage de la molécule active dans le sang , lui permettant à la fois un ajustement thérapeutique en fonction du taux plasmatique relevé chez son patient (révélateur de sa réponse propre au phénomène de " digitalisation ") , ainsi que l'usage d'" une drogue d'une telle efficacité qu'elle pourrait être rejetée comme étant dangereuse à maîtriser " , constatation que l'on associe aujourd'hui à l'existence d'une marge thérapeutique étroite .

En effet , à condition d'être toujours replacé dans le contexte clinique , ce dosage sanguin constitue un examen fiable et de grande valeur en pratique cardiologique .

Il est globalement effectué dans six circonstances : une inefficacité du traitement , la surveillance de l'adhérence d'un patient à son traitement , la survenue d'une asthénie inexpliquée et / ou de troubles visuels ou digestifs pouvant être liés à un surdosage , l'apparition d'anomalies cardiaques d'ordre rythmique , la nécessité d'un ajustement posologique lorsqu'il existe un facteur susceptible de modifier le métabolisme , et par conséquent les effets **des digitaliques** (interférence médicamenteuse , insuffisance rénale ou hépatique , personne âgée[38]) , et enfin , au cours d'intoxications aiguës volontaires ou accidentelles .

Bien qu'il soit entendu que la relation entre les taux sanguins et l'effet thérapeutique ou toxique dépend dans une certaine mesure des sensibilités individuelles , il n'en reste pas moins que les dosages plasmatiques en molécules actives demeurent représentatifs , et constituent un élément d'orientation non négligeable pour le thérapeute .

Pour être pleinement exploitable , ce dosage doit s'effectuer sur un prélèvement de sang huit heures après la dernière administration . Le médecin se basera sur une fourchette de normalité de concentrations plasmatiques à l'équilibre , allant de 0,8 à 2 ng / ml (ou µg / l) , le seuil toxique étant atteint à partir de 2,5 ng / ml , voire 3,0 ng / ml selon les sources en ce qui concerne **la digoxine** , et de 15 à 25 ng / ml , la zone toxique commençant à 35 ng / ml en **digitoxine** .

Les modalités du traitement digitalique sont à la fois simples et rigoureuses , bien que l'une des questions qui se posent fréquemment au praticien est de savoir s'il est logique de prescrire un médicament digitalique à un patient en rythme sinusal .

Le sujet fait l'objet de contreverses , mettant en balance les bénéfices et les risques inhérents à cette ordonnance . Toutefois , une telle attitude de prescription paraît a priori justifiée , dans la mesure où chaque malade possède une pathologie qui lui est propre , et que ses particularités sont analysées par le médecin , non seulement au préalable , mais de manière régulière et suivie , tout en ayant conscience que la difficulté tient au fait qu'il n'existe pas de parallélisme entre les signes fonctionnels et les variables hémodynamiques .

Les éléments pharmacocinétiques variables d'un dérivé à un autre permettent d'en définir les caractéristiques propres , et d'en optimiser l'emploi . Ainsi , **la digitoxine** et **la digoxine** constituent les molécules les plus utilisées par voie orale , grâce à la connaissance de leur pharmacologie , **l'acétyldigitoxine** , promédicament de **la digitoxine** par métabolisation hépatique se donne aussi per os , tandis que **l'ouabaïne** , molécule extrêmement puissante , ne peut être utilisée que par voie I.V .

Enfin , **le lanatoside C** qui possède l'originalité d'une action biphasique pourra être administré par l'une ou par l'autre voie . D'autre part , l'inactivation extrêmement rapide (50% de la dose administrée en une heure) de **la proscillaridine** confère à cette molécule une certaine sécurité d'emploi .

L'ouabaïne , le lanatoside C (**CEDILANIDE**) et **la proscillaridine** (**TALUSIN**) représentent par conséquent des options envisageables dans le traitement des pathologies dont l'indication relève de l'utilisation de digitaliques .

Néanmoins , leur action ne peut pas être objectivée par la recherche d'une concentration plasmatique , alors qu'en ce qui concerne cette classe thérapeutique la relation dose-effet est si peu constante (mais au contraire extrêmement variable selon les individus) .

D'autre part , la possibilité d'un surdosage demeure toujours envisageable (marge thérapeutique étroite) , et l'existence de doses efficaces trop élevées pour une même activité globale , associée à un éventail commercial peu large nous autorisent à ne pas retenir ces molécules . Leur manque de maniabilité , autant pour le médecin que pour le patient , comme l'absence d'une efficacité supérieure confirment cette tendance à leur préférer **la digitoxine** ou **la digoxine** .

Le cas particulier de **l'acétyldigitoxine** (**ACYLANIDE**) mériterait que nous nous y attachions , si sa condition de prodrogue de **la digitoxine** pouvait apporter tous les avantages qui justifient généralement l'administration de promédicament .

Cependant , aucun caractère pharmacocinétique n'est amélioré (en particulier l'absorption de **la digitoxine** se faisant déjà de manière rapide et complète) et de plus , sa demi-vie plus importante (8-12 jours) lui confère un caractère peu maniable , augmentant les risques d'une accumulation toxique .

La présence d'une insuffisance rénale , assez fréquente chez les personnes concernées , constitue davantage l'indication **de digitoxine** , ou encore la prescription de **digoxine** à des demi-doses . **La digitoxine** en effet , du fait de sa métabolisation essentiellement hépatique et de sa faible élimination sous forme active par le rein , semble alors plus indiquée .

Toutefois **la digoxine** , étant peu fixée aux protéines plasmatiques , présente l'avantage d'exister en proportion plus importante sous forme libre dans le sang , ce qui lui confère une rapidité d'action non négligeable (début de l'activité en une à deux heures per os) .

La digitoxine (**DIGITALINE NATIVELLE**) se présente sous forme de comprimés non sécables dosés à 0,1 mg , de soluté buvable pédiatrique à 1 pour mille (0,1 mg correspondent à cinq gouttes) ou de soluté injectable en ampoules de 0,2 mg / 1 ml .

La seule forme que nous pouvons considérer comme étant celle que l'on peut administrer à large échelle sont les comprimés dont le dosage , le délitement dans l'organisme (conditionnant la pharmacocinétique de la molécule) et la maniabilité sont satisfaisants .

Toutefois , il ne faut pas négliger le soluté buvable , lequel constitue une forme intéressante dans certaines circonstances , mais qui dépassent le cadre de notre étude de par la moyenne d'âge des patients hospitalisés dans le service envisagé .

La digitoxine pourra être en effet prescrite sous cette forme chez les très jeunes enfants , et éventuellement chez les personnes âgées , bien que la petite taille des comprimés peut alors autoriser leur administration . Quant à la forme injectable , elle ne présente à notre avis qu'un intérêt très relatif , car la pharmacocinétique de **la digoxine** par cette voie paraît plus appropriée à répondre aux impératifs de l'urgence .

La digoxine est commercialisée sous forme de comprimés dosés à 0,125 mg pour **CORAGOXINE** , ou bien à 0,250 mg en ce qui concerne **DIGOXINE NATIVELLE** . L'établissement d'une posologie efficace demandant comme nous l'avons vu 1 à 1,75 mg hebdomadaires en **digoxine** , avec de préférence une pause thérapeutique (compte tenu de la demi-vie de la molécule) , le nombre d'unités de prise varie ainsi respectivement selon la spécialité de 8-14 à 4-7 comprimés , ce qui justifie notre préférence pour **DIGOXINE NATIVELLE** , son administration étant associée à une plus grande facilité d'emploi pour le malade .

La seule justification d'un si faible dosage (**CORAGOXINE**) serait les sujets à traiter , extrêmement sensibles , et pour lesquels une diminution de la dose initiale s'avère nécessaire pour pouvoir poursuivre le traitement . Cependant , la forme comprimés sécables de **DIGOXINE NATIVELLE** permet également une adaptation de la posologie à chaque fois que se présentent ces cas particuliers .

La forme injectable de **DIGOXINE NATIVELLE** constitue la seule spécialité donnant à cette voie tout son intérêt . En effet , **la digoxine** possède en I.V une action dès la dixième minute (à la trentième) , ce qui représente les meilleurs délais obtenus , associés à une sécurité d'emploi suffisante .

D'un maintien et d'une administration qui se justifient par une certaine rapidité d'action , **la digoxine** permet donc une digitalisation d'attaque en un seul jour , ainsi que la pérennisation d'une efficacité , adaptée à la réponse du patient et nécessaire à son contexte cardiaque .

F/ Les agonistes dopaminergiques en tant que substances inotropes

La base théorique du traitement par **les agents inotropes** repose sur l'observation selon laquelle la contractilité myocardique peut être améliorée , renforçant ainsi la performance du travail cardiaque[24] .

En raison du potentiel inotrope limité dans l'urgence , et de leur faible rapport entre efficacité thérapeutique et effets toxiques , **les glucosides cardiotoniques** représentent une alternative peu satisfaisante dans le traitement de la phase aiguë de l'I.C .

L'agent inotrope idéal devrait par conséquent à la fois améliorer la contractilité du myocarde , augmenter l'apport tissulaire en oxygène , redistribuer favorablement les débits sanguins régionaux et diminuer la surcharge pulmonaire , sans entraîner dans le même temps une accélération inconsidérée de la fréquence cardiaque , des troubles du rythme , ou bien une augmentation de la MVO_2 . Ce médicament serait actif par voie orale et par voie I.V , pourrait procurer une efficacité à court et à moyen terme , et exposerait le patient à un nombre réduit d'effets secondaires extra-cardiaques .

La plupart des molécules actuellement disponibles exercent leur action , au moins en partie , en augmentant la proportion de calcium intracellulaire libre et par conséquent disponible pour réagir avec les protéines contractiles , de manière à renforcer la puissance de la contraction myocardique .

Les catécholamines en particulier (**dopamine** , **dobutamine**) produisent leur effet inotrope par stimulation des béta-1 récepteurs , ce qui renforce l'activité de l'adénylate cyclase membranaire et de l'AMP cyclique intracellulaire . L'augmentation du taux en AMP cyclique a pour conséquence une élévation du flux calcique entrant lent , alimentant le pool libre de calcium ionisé cytoplasmique , potentialisant l'interaction actine-myosine , et finalement la force contractile du muscle cardiaque .

De récents travaux ont apporté la démonstration de l'intérêt des catécholamines , dont l'effet serait par ailleurs couplé à une action vasodilatatrice , par mimétisme direct au sein des récepteurs béta-2 et alpha-1 . Cette propriété serait en effet prépondérante au niveau cardiaque où les béta-1 récepteurs subissent des mécanismes régulateurs diminuant leur influence (" down-regulation ") .

A la différence des digitaliques , **les agents adrénergiques** sont tous plus ou moins tachycardisants , ce qui explique l'augmentation secondaire néfaste du travail cardiaque ainsi que la survenue d'éventuels troubles du rythme .

Parmi l'isoprénaline , la noradrénaline , la dobutamine et la dopamine , seules **la dopamine** et **la dobutamine** (**DOBUTREX**) à faibles doses accroissent la contractilité sans effet chronotrope positif marqué .

La dopamine exerce un effet inotrope grâce à une action directe sur les béta-1 récepteurs et / ou une facilitation de la libération locale de norépinéphrine . De plus , elle possède une action vasodilatatrice (due à un effet combiné sur les récepteurs dopaminergiques locaux) notamment au niveau de la circulation rénale , ce qui provoque en l'occurrence une diurèse selon une courbe dose-effet parfaitement linéaire , mais inversée .

Cette notion de dose administrée est déterminante , et pourrait expliquer l'échec thérapeutique observé dans certains cas : à doses trop importantes , **la dopamine** exerce un effet vasoconstricteur délétère , pouvant conduire à une détérioration de la condition ventriculaire .

La dobutamine (**DOBUTREX**) quant à elle possède un effet inotrope extrêmement puissant , mais ne constitue pas un stimulus suffisant pour les récepteurs dopaminergiques rénaux , ce qui lui vaut d'être associée à **la dopamine** lorsque la congestion cardio-pulmonaire nécessite une action diurétique intense .

L'administration de **la dobutamine** se fait par voie I.V , et jamais de manière prolongée , car aucun bénéfice démontré n'a jamais été tiré de ce schéma thérapeutique , bien qu'il soit possible de la préconiser en traitement au long cours en ambulatoire , ou encore de manière intermittente et répétée .

Finalement , en raison des effets hémodynamiques hautement favorables observés dans l'I.C aiguë lors de la perfusion mixte de **dopamine** et de **dobutamine** se résumant en une amélioration de l'index cardiaque , de nouvelles voies de recherche se développent actuellement dans le sens d'une optimisation du rapport bénéfice / risque appliqué à ces médicaments .

Mais nombreuses sont les questions inhérentes à leur emploi , et notamment si les nouvelles molécules parviendront à limiter les effets secondaires (arythmogènes et paradoxalement ischémiques) des amines sympathomimétiques (**dopamine , dobutamine**) , qui restent actuellement la base du traitement des I.C à leur phase aiguë .

G/ Coût relatif

Au vu des paramètres pharmacocinétiques de chacune des molécules envisageables par voie orale , ainsi que leur maniabilité et tolérance relative , il nous appartient maintenant d'évaluer la dépense engendrée par la prescription soit de **DIGOXINE NATIVELLE** , soit de **CORAGOXINE** , ou encore éventuellement de **DIGITALINE NATIVELLE** ou d'**ACYLANIDE** .

Le mode d'administration avec pause thérapeutique adopté pour ces molécules explique notre approche , davantage sur une base hebdomadaire , pour n'extrapoler qu'ensuite à une échelle quotidienne . Ainsi , à raison de 4 à 6 comprimés par semaine pour **DIGOXINE NATIVELLE** , le coût du traitement hebdomadaire varie de 1,68 à 2,52 francs , soit de 0,24 à 0,36 franc par jour en ambulatoire .

La prescription de **CORAGOXINE** sur les mêmes bases d'efficacité , soit 8 à 12 comprimés hebdomadaires (les cas d'insuffisance rénale et / ou de patients âgés nécessitant une diminution de posologie n'étant pas ici envisagés directement) entraîne une dépense respectivement de 6,88 à 10,32 francs par semaine , ou encore 0,98 à 1,47 franc par jour . L'intérêt de **CORAGOXINE** se limitant par conséquent à des cas particuliers , pour lesquels une posologie faible est recommandée , nous retiendrons de préférence **DIGOXINE NATIVELLE** , lorsque la prescription de digoxine se fait ressentir .

D'autre part , la plus grande demi-vie de **la digitoxine** autorise également une fenêtre thérapeutique , selon un schéma de 4 à 8 comprimés par semaine recommandé en entretien , sous une surveillance très active de la digitoxinémie (peu maniable) . En fait , la molécule administrée à une dose efficace (0,1 mg par unité de prise) persiste dans l'organisme suivant une durée variable d'un individu à un autre de 4 à 6 jours , ce qui peut laisser envisager une administration plus espacée dans le temps .

Ainsi le coût du traitement hebdomadaire par **DIGITALINE NATIVELLE** peut aller de 0,80 à 3,20 francs , pour une dépense journalière de 0,11 à 0,45 franc . Il est certain que sur un plan purement économique , cette spécialité est aussi intéressante , s'inscrivant dans la même catégorie que **DIGOXINE NATIVELLE** , prise désormais comme référence , puisque le coût moyen journalier de leur prescription est respectivement de 0,28 francs pour **DIGITALINE NATIVELLE** , et de 0,30 francs pour **DIGOXINE NATIVELLE** .

Enfin , si l'on considère la spécialité renfermant le métabolite de la digitoxine soit l'acétyldigitoxine pour principe actif (**ACYLANIDE**) son coût relatif est peu important avec 1,96 francs par semaine , soit 0,28 franc pour un comprimé administré quotidiennement , ce qui là encore entre dans les normes fixées par le marché des digitaliques . Son peu d'intérêt en pratique , du fait d'une tolérance et d'une maniabilité moins bonnes , ne contredit pas le fait que la dépense inhérente à sa prescription n'apporte aucun avantage notable .

H/ Spécialités retenues

Parmi les spécialités renfermant un digitalique , celles comprenant des associations avec d'autres molécules actives ne possèdent pas d'indication supplémentaire qui pourrait justifier l'ajout de principes médicamenteux , si bien qu'il nous paraît inutile , dans ces conditions , de " polymédiquer " des patients souffrant d'I.C chronique avec des spécialités qui de plus n'augmentent pas significativement leur confort .

Dans les indications habituelles des **glucosides cardiotoniques** , tenant compte de leurs propriétés à tropisme essentiellement cardiaque , nous retiendrons de préférence **DIGOXINE NATIVELLE** comprimés sécables dosés à 0,25 mg , spécialité qui allie les avantages d'une efficacité reconnue à une posologie faible et d'une grande maniabilité , autant pour le médecin (demi-doses) que pour le patient (forme comprimés de petite taille , tous les jours de la semaine ou avec une pause thérapeutique ménagée selon le taux objectivable de la digoxinémie) , avec une dépense justifiée et rapportée au traitement relativement peu importante .

De plus , la spécialité se complète par la possibilité du recours à **la voie injectable chez l'adulte** (en I.V lente) , dès lors qu'une digitalisation rapide est nécessaire . Cependant , le traitement d'attaque éventuellement , puis d'entretien , sera , dans la majorité des cas , préférentiellement conduit à l'aide de la forme orale .

Dans l'I.C aiguë , la grande efficacité de l'association en perfusion I.V de **la dopamine** et de **la dobutamine** (**DOBUTREX**) justifie sans aucune restriction leur administration conjointe à court terme , tout en ne négligeant pas la probabilité de la survenue d'effets indésirables arythmiques et ischémiques , limités grâce à une utilisation exclusive en milieu spécialisé et sous surveillance orientée , de manière à avoir la possibilité de peser à tout moment le bénéfice en regard des risques encourus .

I/ Remarques

* **La toxicité digitalique** peut se manifester dans deux circonstances différentes : le surdosage thérapeutique et l'intoxication massive . En effet , au cours d'un traitement par digoxine , l'apparition de signes cliniques de surdosage pourrait survenir en moyenne dans 22% des cas .

Cependant , cette incidence a nettement régressé depuis les 30 dernières années en raison d'une diminution des doses utilisées , d'une meilleure connaissance de la molécule , et de la possibilité du recours au dosage digitalique . Il n'en reste pas moins que la pratique des dosages sériques systématiques a pu révéler des taux dits toxiques chez 23% des patients hospitalisés .

Par ailleurs , l'intoxication massive accidentelle ou volontaire n'est pas rare , étant donné l'utilisation très répandue des digitaliques . Dans tous les cas , la mesure des concentrations plasmatiques se révèle très précieuse : des taux situés dans la zone toxique (plus de 3,1 ng / ml pour la digoxine , et plus de 45 ng / ml pour la digitaline) permettent d'affirmer l'intoxication récente .

Le surdosage et l'accumulation de molécules actives par diminution de leur élimination sont deux effets le plus souvent combinés , en particulier chez la personne âgée : le seuil thérapeutique est rapidement dépassé , la toxicité considérablement augmentée à cause d'une élimination moins importante (présence d'une insuffisance rénale) , et d'une masse musculaire de diffusion réduite , ce qui conduit à l'élévation des concentrations plasmatiques .

Ce phénomène est d'autant plus rencontré qu'il existe une hypokaliémie préexistante ou conjointe à l'utilisation des digitaliques , à cause d'une alimentation déséquilibrée , d'une H.T.A associée et de la prise de diurétiques non épargneurs potassiques , ou de l'usage abusif de laxatifs . Dans tous ces cas cliniques , la posologie devra être adaptée , la dose initiale diminuée de moitié puis ajustée suivant la créatinémie et la digoxinémie pratiquées régulièrement par la suite .

* **La notion d'intoxication digitalique** nous mène à considérer brièvement ces substances endogènes qui miment l'action de médicaments d'origine végétale utilisés de longue date en clinique . Ainsi , la présence sur l'ATPase Na+ - K+ membranaire de sites d'attache qui ont une forte affinité pour les glucosides cardiotoniques a suggéré la présence possible dans l'organisme de " digitaliques endogènes " , que les chercheurs ont aujourd'hui mis en évidence à partir d'études menées sur l'excrétion urinaire du sodium : il existe chez l'homme des composés de structure digitalique , qui se lient aux récepteurs des substances médicamenteuses , et provoquent certains de leurs effets .

La propriété essentielle de ces composés est d'inhiber l'ATPase Na+ - K+ avec une activité supérieure de celle de l'ouabaïne ; ils empêchent les digitaliques exogènes de se fixer sur leur site ; ils déplacent l'ouabaïne de ses pôles d'activité membranaire .

Ils présentent de plus une réaction croisée avec les anticorps antidigoxine , et possèdent enfin une action natriurétique , mais diffèrent d'autres facteurs natriurétiques endogènes comme notamment les puissants facteurs natriurétiques qui n'inhibent pas l'ATPase Na+ - K+ dépendante[36] .

3.3. LES VASODILATATEURS

A/ Définition et classification

Le terme de " vasodilatateurs " renferme globalement toutes les molécules capables de diminuer la congestion myocardique en réduisant la pré-charge , et d'améliorer la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche tout en augmentant le D.C grâce à leur action sur la post-charge[23] .

Ils ont pour rôle de modifier l'environnement au sein duquel travaille le muscle cardiaque , et n'ont généralement aucune action propre directe sur la contractilité[18] .

Ils sont indiqués particulièrement dans le traitement des I.C , pour lesquelles le ventricule gauche , hypertrophié , est très sensible aux variations de la post-charge (I.C chronique , insuffisance ventriculaire aiguë) .

Chez l'hypertendu , l'augmentation des résistances artérielles alors que le volume d'éjection systolique est normal , peut engendrer une défaillance cardiaque . Lorsque l'I.C se développe , les différences de P.A ne sont plus directement liées aux résistances artérielles , car le volume de l'ondée systolique varie en sens inverse des résistances , pouvant conduire à une P.A stabilisée , malgré les variations de débit et de résistances .

Les règles générales de leur prescription peuvent se résumer en la nécessité au préalable d'une P.A systolique de 100 mm Hg , une surveillance de cette pression sous traitement , l'abstention en cas de pré-charge réduite dans de grandes proportions , et au contraire leur préférer les dérivés nitrés si celle-ci est a priori élevée .

Avec un objectif commun , la vasodilatation pharmacologique , les vasodilatateurs diffèrent entre eux , outre par leur mécanisme d'action (alpha-lytique , directe sur la fibre lisse) et leurs propriétés pharmacocinétiques (selon la voie d'administration , le délai d'action , la demi-vie plasmatique) , de par leur site d'action , ce qui permet de les classer en **vasodilatateurs à action artérielle prédominante** , en **vasodilatateurs à action veineuse prédominante** ou enfin en **vasodilatateurs à action mixte** .

Les vasodilatateurs artériels font chuter la post-charge , c'est à dire qu'ils améliorent à la fois les signes congestifs et le bas débit en aval , d'autant que l'augmentation de la performance ventriculaire gauche est souvent accompagnée d'une baisse de la MVO_2 , ce qui est particulièrement avantageux dans les cardiopathies ischémiques[23] .

L'augmentation chronique du tonus artériolaire compense la chute de la P.A de l'I.C , et redistribue le flux sanguin limité . Cependant , elle engendre également une augmentation de la post-charge , laquelle compromet la fonction ventriculaire .

Le traitement vasodilatateur artériel consiste en une réduction élective et contrôlée de la post-charge . Grâce aux vasodilatateurs de ce type , la fraction d'éjection systolique est augmentée , et le D.C s'accroît , malgré une contractilité inchangée , car il est plus facile pour le ventricule d'assurer sa vidange lorsque les résistances sont amoindries . Si le volume éjectionnel n'augmentait pas , il y aurait une déplétion du volume artériel central et la pression sanguine chuterait , entraînant syncope et choc .

Ainsi donc , les signes de bas débit sont améliorés , mais également les signes congestifs , car le volume télédiastolique (lequel dépend de l'inotropisme et de la pression télédiastolique , elle-même fonction des propriétés physiques du réseau artériel , à savoir la post-charge) diminue .

Le traitement vasodilatateur artériel est par conséquent particulièrement avantageux chez des patients souffrant d'I.C congestive .

Les principaux agents vasodilatateurs artériels sont actuellement essentiellement représentés par **la dihydralazine** (**NEPRESSOL**) , alors que **l'hydralazine** , laquelle provoquait une relaxation directe du muscle lisse vasculaire , ainsi que **la phénoxybenzamine** , alpha-bloquant sélectif des vaisseaux artériels réfractaires , et enfin **la phentolamine** , alpha-bloquant qui a été largement utilisé en I.V dans le cadre des urgences hypertensives , ne sont plus utilisées du fait notamment de l'importance de leurs effets secondaires , ayant justifié leur abandon .

Citons également **le minoxidil** (**LONOTEN**) , lequel peut être administré per os dans le traitement des H.T.A réfractaires , après échec d'une autre thérapeutique antihypertensive associant au moins deux A.H.T.A dont un diurétique . Cependant , bien que (et parce que) possédant une action vasculaire directe - mais aussi d'importants effets secondaires - , il est actuellement préconisé en usage externe dans le traitement des alopécies[3] .

Une place particulière doit être faite pour **les vasodilatateurs coronariens** destinés à augmenter le flux sanguin parvenant au coeur , et donc les apports en oxygène .

Cependant , il existe un certain nombre de restrictions à leur utilisation : les coronaires , lorsqu´elles sont saines , sont déjà dilatées au maximum , et d´autre part , les artères trop profondément sténosées sont insensibles à leur effet vasodilatateur . Ceci démontre que ces molécules ne sont véritablement efficaces que lorsqu´il existe un spasme , qu´elles réussissent à lever .

En outre , la possibilité d´un hémodétournement est toujours envisageable : le flux est augmenté dans les zones saines du myocarde , au détriment des parties ischémiées , où le débit sanguin est au contraire diminué . Par ailleurs , ils agissent essentiellement au niveau des régions épicardiques : il se crée un phénomène de " vol endocardique " .

Enfin , il n´existe pas vraiment des vasodilatateurs coronariens spécifiques ; tous entraînent une vasodilatation dans d´autres territoires artériels , avec le risque de baisse de la P.A , et d´une augmentation compensatrice du rythme cardiaque et de la MVO_2 .

L´action vasodilatatrice du **dipyridamole** se situe au niveau cellulaire , et est le fait d´une augmentation des concentrations en adénosine et en AMP cyclique , tandis que les autres molécules se rattachant à ce groupe sont **le carbocromène** et **la lidoflazine** , cette dernière ayant la particularité de posséder un effet également I.Ca .

Les vasodilatateurs veineux agissent quant à eux en augmentant la capacité de stockage sanguin et par conséquent en réduisant la pré-charge . Sur le myocarde défaillant , cette action implique une amélioration des symptômes congestifs . Le stockage veineux correspond au résultat recherché lorsque l´on pratique une saignée : la pré-charge étant diminuée , le volume télédiastolique ventriculaire diminue également[23] .

Comme le coeur en insuffisance est déjà très dilaté , la chute du volume entraîne une importante baisse de pression . Parallèlement , le D.C est (faiblement) diminué . Cependant , l´utilisation abusive de ces vasodilatateurs - tout comme celle de diurétiques , ou d´un régime désodé strict - peut conduire à des signes de bas débit , en réduisant de manière excessive la pré-charge .

Les principales drogues veinodilatatrices sont constituées par la famille des **dérivés nitrés** (que nous aborderons plus en détail) , et **la molsidomine** (**CORVASAL**)[21] .

Les vasodilatateurs mixtes combinent les effets des deux autres types de vasodilatateurs , en dilatant à la fois les veines et les artères diminuant la pré-charge et la post-charge[23] .

Si la fonction cardiaque est normale ou légèrement altérée , la réduction de la pré-charge a davantage d'effet que la baisse d'impédance[x] , et l'effet résultant consiste en une petite réduction du D.C . En présence d'une I.C plus sévère , l'action exercée sur les résistances périphériques (artérielles) devient prépondérant et le D.C s'accroît . Agissent par ce biais , outre **le nitroprussiate** (**NIPRIDE**) , qui n'existe que par voie I.V et dont l'effet est quasi-instantané et rapidement réversible à l'arrêt de l'administration , **la prazosine** (**MINIPRESS , ALPRESS**) , alpha-bloquant , et enfin **les I.E.C** . Nous reviendrons sur ces derniers un peu plus loin .

Le rôle prépondérant joué par la vasoconstriction périphérique dans la physiopathologie cardiaque a conduit à utiliser les vasodilatateurs comme thérapeutique .

A court terme , les études montrent que quelque soit le type de vasodilatateur , une amélioration de la symptomatologie et de l'hémodynamique est observée ; mais ceci n'est malheureusement pas reproductible à long terme . Il s'agit donc d'utiliser le médicament adapté au cas précis à traiter . Cependant , tous ne possèdent pas une efficacité identique et certains mêmes ne seront pas utilisés en pratique .

De leur mode d'action particulier résultent leurs indications , variables selon le type . Plus précisément , on peut dissocier la prophylaxie de la crise angineuse due principalement à un spasme , à l'exception toutefois de l'angor sévère et réfractaire à toute autre thérapeutique , ce dernier constituant précisément la seconde indication regroupant toutes les formes d'angor sévère rebelle aux traitements habituels instaurés à des posologies usuelles .

D'autre part , certaines molécules sont plus particulièrement actives , seules ou en association , dans l'I.C congestive sévère chronique à bas débit , secondaire ou pas à un I.D.M[125] .

Enfin , cette famille thérapeutique fait également partie des possibilités thérapeutiques antihypertensives , que ce soit dans l'H.T.A légère , modérée ou encore réfractaire) .

B/ Efficacité relative

La dihydralazine (**NEPRESSOL**) présentée sous forme de comprimés sécables dosés à 25 mg , possède une action prédominante artérielle , par relaxation de la fibre musculaire lisse , améliorant nettement le D.C , ainsi que la perfusion rénale , alors que les pressions de remplissage diminuent peu , car son effet se fait essentiellement sentir à un niveau artériolaire .

La tachycardie réflexe notée chez le sujet sans I.C n'est pratiquement pas observée chez l'insuffisant cardiaque . La posologie usuelle varie entre 25 mg (dans l'H.T.A) et 300 mg / jour (dans l'I.C), en quatre prises réparties dans la journée . Elle a moins d'effets secondaires que son chef de file l'hydralazine , et peut être associée aux dérivés nitrés dans l'I.C .

Les coronarodilatateurs augmentent le débit par dilatation des artérioles du réseau coronarien , au contraire des dérivés nitrés qui agissent essentiellement sur les vaisseaux de gros calibre .

S'ils ont pour avantage de posséder relativement peu d'effets secondaires et peu de contre-indications , leur efficacité reste discutée : ces vasodilatateurs artériolaires sont parfois qualifiés de " malins " .

En effet , agissant directement sur les résistances distales , ces molécules provoquent une redistribution du débit coronaire vers les zones saines aux dépens des territoires irrigués par une artère sténosée . Il se produit donc une diminution du débit dans les zones ischémiques .

Les spécialités commercialisées qui renferment une molécule relevant de ce mode d'action sont à ce jour nombreuses . Elles sont toutes préconisées comme traitement d'appoint de la maladie coronarienne , et peuvent se présenter aussi bien sous forme de comprimés que de préparation injectable .

Cependant , nous ne les développerons pas davantage , bien que ne possédant que peu d'effets secondaires et de contre-indications , car leur efficacité reste toute relative en matière de protection cardiaque , et a fortiori lorsqu'existe une thrombose artérielle en formation , comme c'est fréquemment le cas chez l'angineux .

Bien au contraire , l'existence du phénomène de " vol coronaire " en fait des produits paradoxalement pro-angineux . La seule indication qui pourrait les concerner à savoir l'angor de spasme , n'est pas suffisamment exempte de tout stimulus athéromateux local pour en justifier l'emploi , d'autant que l'existence de médications nouvelles associant une action anti-angineuse dans le syndrome de menace par sténose coronaire ,ainsi que sur la composante vaso-spastique de l'angor de repos , permet un traitement préventif de la crise angineuse sous toutes ses formes .

Aussi nous paraît-il préférable d'éviter leur prescription , dans l'attente d'une preuve de l'efficacité à long terme de ces molécules dans la prophylaxie de l'angor[21,27] .

Les vasodilatateurs veineux n'agissent pas sur les résistances distales , et diminuent la MVO_2 , ce qui provoque une vasoconstriction réflexe dans les zones saines mais pas dans les parties ischémiques du fait de l'hypoxie tissulaire persistante en aval de la sténose[21] .

Cependant , ils diminuent la pression anormale qui s'exerce sur les couches sous-endocardiques en état d'hypoxie cellulaire (lesquelles représentent en proportion les 2/3 du myocarde) , améliorant ainsi leur perfusion . Il en résulte une redistribution du flux coronarien des territoires sains vers les parties ischémiques (contrairement aux vasodilatateurs artériels) , et préférentiellement vers l'endocarde , zone dont nous avons vu qu'elle était particulièrement exposée à l'ischémie .

Ainsi agit **la molsidomine** ou **CORVASAL** , première substance représentant un nouveau groupe d'anti-angineux : les sydnonimines . Son absorption intestinale est rapide et quasi-complète (90%) , et lors de son passage hépatique , la molécule est transformée en métabolites actifs , eux-mêmes inactivés dans un second temps . Il existe une relation linéaire entre les concentrations plasmatiques et l'effet pharmacologique . La fixation protéique de **la molsidomine** est très faible , de l'ordre de 10% (contre 25% pour les dérivés nitrés) et son élimination , ainsi que celle de ses métabolites , se fait à 90% par voie rénale , et ce dès les 24 premières heures[125] .

En ce qui concerne les modalités de son action pharmacologique et clinique , cette molécule peut être comparée aux **dérivés nitrés** par nombre de ses propriétés hémodynamiques , à savoir celles des vasodilatateurs à tropisme préférentiellement veineux , se traduisant en particulier par une redistribution du flux sanguin coronaire vers les territoires ischémiques , une amélioration de la cinétique segmentaire pariétale , tandis que la fréquence cardiaque , l'état inotrope du myocarde et les résistances artériolaires systémiques ne sont pas modifiés : **la molsidomine** prévient ainsi les manifestations de l'insuffisance coronarienne observées notamment à l'effort[54] .

D'autre part , **la molsidomine** provoque tout comme les dérivés nitrés , la relaxation du muscle lisse artériel , ce qui correspond à la dilatation des gros troncs coronaires épicardiques , justifiant son indication dans la levée du spasme coronaire .

En outre , son mode d'action cellulaire comprend essentiellement un effet sur le système biologique des prostaglandines , avec l'induction de la production par l'endothélium vasculaire de prostacycline , ou PGI_2 , laquelle possède un effet relaxant sur la musculature lisse des vaisseaux , ainsi que des propriétés anti-agrégantes et thrombolytiques , allant de pair avec la diminution de la synthèse de thromboxane A_2 , vasoconstricteur et pro-agrégant plaquettaire[125] .

La contre-indication formelle à son emploi , laquelle découle directement de son efficacité au niveau vasculaire systémique , est l'hypotension marquée avec état de choc , et dans le même sens , les précautions liées à son administration concernent les patients sensibles à une hypotension , en particulier les sujets âgés et(ou) hypovolémiques , ainsi que les malades par ailleurs déjà traités par un vasodilatateur .

Dans le groupe des **vasodilatateurs mixtes** à effet direct , **le nitroprussiate** (**NIPRIDE**) par voie I.V est une molécule puissante , qui agit rapidement sur les artérioles et les veines , avec une action brève .

Il entraîne une vasodilatation artérielle systémique et pulmonaire , mais aussi une dilatation veineuse d'intensité plus modérée . Le débit de perfusion doit être soigneusement contrôlé en fonction de la P.A .

L'effet veineux , de séquestration liquidienne , peut nécessiter un remplissage vasculaire , notamment lorsqu'il n'y a pas d'I.C patente . Il peut être utilisé dans les situations d'urgence en soins intensifs , à des doses progressives , comprises entre 0,5 à 10 microgrammes / kg / minute et 500 microgrammes / kg / minute , la dilution employée pouvant être 50 mg pour 50 ml de soluté glucosé à 5% (isotonique) , soit une concentration de 1000 microgrammes / ml .

La prazosine présente un intérêt particulier de par son mécanisme d'action : alpha-1 bloquant prédominant , elle exerce un antagonisme de type compétitif et électif sur les récepteurs alpha post-synaptiques , inhibant la vasoconstriction à médiation cholinergique , et donc la post-charge , indifféremment au niveau périphérique , en agissant surtout sur les résistances artérielles et artériolaires , mais aussi au niveau veineux ce qui lui vaut également la dénomination de **vasodilatateur mixte**[20,27,3] .

Absorbée rapidement à 90% par le tractus digestif , elle révèle un pic de concentration en deux heures environ , et est éliminée à 80% par les voies biliaires (sa biodisponibilité est réduite à 50% par un effet de premier passage hépatique important). Disponible par voie orale , son action pharmacologique persiste huit à dix heures , si bien qu'elle est préconisée à la posologie généralement efficace de 10 (voire 20 mg) par jour en trois prises , à atteindre progressivement .

Son catabolisme essentiellement hépatique la fait indiquer en particulier chez les patients à la fois hypertendus - potentiellement insuffisants rénaux - et insuffisants cardiaques . Son efficacité dans le cadre de l'association d'une H.T.A et d'un syndrome de Raynaud a été également démontrée . Lorsqu'est présente une insuffisance coronarienne , les béta-bloquants lui seront associés avec bénéfice . Il n'existe aucune contre-indication absolue à son emploi , en dehors d'antécédents allergiques au médicament toujours possibles .

La notion de dose minimale efficace pour ce médicament , si elle garde un caractère imprévisible d'un individu à un autre , reste néanmoins fortement dépendante de son indication .

En effet , si elle est effectivement préconisée à la posologie de 10 à 20 mg chez l'insuffisant cardiaque , la relation dose-effet de **la prazosine** montre que dans un cas sur deux un effet A.H.T.A satisfaisant est obtenu pour une posologie inférieure à 7,5 mg / jour .

Le traitement devra donc être commencé à l'aide de doses faibles (0,5 mg au coucher) , lesquelles seront augmentées très progressivement , par paliers de 0,5 puis de 1 mg par semaine , pouvant atteindre , dans les H.T.A sévères , une posologie comprise entre 20 à 30 mg / jour .

C/ Maniabilité

La dihydralazine (**NEPRESSOL**) , en tant que vasodilatateur artériel prépondérant , s'avère être d'un intérêt restreint , de par tout d'abord l'absence d'une activité dilatatrice systémique exercée sur le réseau veineux , mais aussi surtout en rapport de l'efficacité observée pour les autres types de vasodilatateurs , et dans des indications qu'elle ne couvre pas toujours .

Contre-indiquée chez les angineux , du fait qu'elle accroît le D.C et possède un effet tachycardisant , et peu recommandée chez l'insuffisant cardiaque à débit élevé , car la diminution de P.A qu'elle induit ne peut alors être compensée que par une élévation de la fréquence cardiaque , **la dihydralazine** ne trouve véritablement la justification de son emploi que dans l'H.T.A .

Cependant , là encore son utilisation est limitée aux formes hypertensives sans insuffisance rénale et(ou) dans le cas d'I.C congestive à très bas débit , indications pour lesquelles ses effets secondaires et sa faible amplitude d'emploi lui font néanmoins préférer les nouvelles molécules A.H.T.A disponibles , ou d'autres vasodilatateurs relevant de contre-indications moins importantes .

Quant aux données pharmacocinétiques concernant **la molsidomine** (**CORVASAL**) , elles objectivent d'ores et déjà une certaine rapidité d'action (des taux sériques détectables sont obtenus entre la cinquième et la dixième minute qui suivent son administration) , conjuguée à une longue durée de son efficacité (catabolisme hépatique en deux temps) .

Sa très faible fixation protéique sous-entend une incidence peu élevée de risques d'interaction , tandis que l'excrétion biliaire extrêmement peu élevée correspond à l'absence d'accumulation tissulaire ou plasmatique lors d'une administration répétée , et par conséquent relève d'une grande sécurité d'emploi . Cependant , bien qu'aucun accident n'ait été recensé jusqu'à ce jour , **la molsidomine** devra par principe être évitée chez les insuffisants rénaux (dans l'attente d'un recul suffisant pour en apprécier la toxicité) .

Dénué de tout effet dépresseur myocardique , le **CORVASAL** peut être associé aux béta-bloquants , et par voie de conséquence être administré aux angineux insuffisants cardiaques (ce qui n'est pas le cas pour la dihydralazine) .

Aucune interaction notable n'a été recensée à ce jour avec les autres médicaments habituellement utilisés en Cardiologie , si bien que son association avec la trinitrine , les I.Ca , les hétérosides cardiotoniques et les diurétiques reste envisageable , tandis qu'une substitution par **la molsidomine** plutôt que son association aux dérivés nitrés " retard " est plus logique , en raison d'une action commune sur la pré-charge .

Les effets indésirables semblent peu nombreux , mais dans ce domaine comme dans les autres , un recul suffisant reste nécessaire pour obtenir confirmation . Seules ont pu être recensées quelques céphalées modérées , liées à son action vasodilatatrice , ainsi qu'une légère baisse tensionnelle en début de traitement , lesquelles régressent en général spontanément en quelques jours . Ces effets peuvent être majorés par la prise simultanée d'autres substances vasodilatatrices , mais une posologie progressive permet d'en réduire la fréquence .

CORVASAL est commercialisé sous forme de comprimés dosés à 2 mg ou à 4 mg et plus récemment sous forme de préparation injectable par voie intra-coronaire .

En ce qui concerne la voie orale , ces présentations offrent au médecin la possibilité d'un ajustement thérapeutique tout en lui donnant , comme à son patient , l'assurance de la prise d'une dose adéquate , adaptée à la sévérité de la pathologie angineuse .

Son temps de demi-vie (1 à 2 heures rallongée à 4 à 5 heures , grâce à la formation de ses métabolites actifs) requiert dans le cas d'un angor d'effort , une administration de un demi à un comprimé (dosé à deux milligrammes) quatre fois par jour , en prises réparties dans la journée (7 heures - Midi - 17 heures - 21 heures) , voire de un comprimé (dosé à quatre mg) quatre fois par jour , la dernière prise se faisant au coucher et le plus tard possible , notamment lorqu'existe une composante vaso-spastique connue ou sous-jacente à l'angor .

Traiter de la maniabilité relative à la prescription de **CORVASAL** sans envisager la notion d'" échappement thérapeutique " serait ne pas être complet en ce qui concerne cette spécialité .

La synthèse de molécules nouvelles suggère en effet l'apport d'un progrès en matière de science thérapeutique , et la recherche d'une absence d'accoutumance de l'organisme à une molécule donnée (en particulier vasodilatatrice) fait partie des tendances actuelles dans ce domaine .

La molsidomine semble en constituer un exemple intéressant , en tous cas en regard des dérivés nitrés , auxquels elle est comparée .

Les mécanismes de tolérance d'un organisme à l'administration itérative d'une substance médicamenteuse demeurent encore aujourd'hui inconnus[18] . Par contre , la diminution ou la disparition de la capacité de réponse des cellules habituellement sollicitées par cette substance constitue quelque chose de tout à fait tangible .

En règle générale , cet état s'accompagne également d'une réduction de l'incidence des effets secondaires du médicament (céphalées dans le cas des **dérivés nitrés** par exemple ; nous y reviendrons dans le chapitre les concernant) .

Ainsi le phénomène d'échappement pharmacodynamique , fréquemment constaté avec **les dérivés nitrés** , n'existerait pas pour **la molsidomine** . En effet , la formation du SIN-1 (principal métabolite actif de la molécule) n'utilise pas les mêmes voies métaboliques , ce qui modifie la réceptivité de l'organisme à l'action de la molécule .

Notamment l'étape de réduction hépatique , qui active **les dérivés nitrés** en nécessitant la présence d'un groupement sulfhydrile (-SH) , lui-même provenant de la réserve intracellulaire en radicaux thiols , n'est pas sollicitée .

On comprend alors aisément que c'est précisément l'épuisement cellulaire en ces substrats qui est responsable d'une carence d'apport pouvant être à l'origine du phénomène d'échappement thérapeutique observé fréquemment lors d'une thérapeutique au long cours par un nitré .

En effet , si cet épuisement peut être pour un temps prévenu par le facteur physiologique endothélial de relaxation (Endothelium Derived Relaxing Factor , ou E.D.R.F) correspondant au NO , lequel constitue le ligand actif naturel des dérivés nitrés , ou bien par des agents formant spontanément du NO , comme le nitroprussiate de sodium (N.P.S) - que l'on utilise en thérapeutique pour ses propriétés vasodilatatrices vasculaires mixtes , le phénomène est relativement vite dépassé (selon les sujets traités et la conduite du traitement) , pour aboutir finalement à l'échappement thérapeutique[30] .

En accord avec ces observations , aucune tachyphylaxie n'a été constatée au cours des traitements prolongés par **la molsidomine** . Dans le traitement des coronaropathies , cette substance médicamenteuse peut en effet remplacer un E.D.R.F par son métabolite SIN-1 , agissant alors comme un donneur exogène en substrat nécessaire à l'activité myorelaxante .

Quant au **nitroprussiate** (**NIPRIDE**) , utilisé seulement en perfusion , s'avère être de nécessité absolue en urgence dans le traitement des crises hypertensives[20] . Cependant , nous ne nous étendrons pas davantage sur le sujet , car les indications envisagées ici dépassent le cadre de notre étude .

Certains auteurs ont pu constater , lors de traitements au long cours par **la prazosine** (**MINIPRESS , ALPRESS**) un certain épuisement de l'effet artériel , dû semble-t-il à son mode d'action particulier antagoniste des récepteurs alpha-1-adrénergiques , par stimulation continue à des doses trop élevées . Cet inconvénient peut être réduit grâce à l'instauration d'une posologie progressive , et permettant d'obtenir la dose minimale efficace .

D'autre part , les plus marquants parmi ses effets secondaires sont l'effet de première dose associé à l'hypotension orthostatique . En effet , chez certains malades , lors de la première administration de **prazosine** , on observe dès la deuxième à la troisième heure après la prise une grave hypotension orthostatique , et éventuellement des malaises syncopaux , notamment plus fréquents chez la personne âgée .

On administrera donc en début de traitement de très faibles doses de l'ordre de 0,5 à 1 mg , de manière à apprécier l'intensité de la réponse du patient lequel devra alors rester alité[20] . Par ailleurs , la tachycardie parfois observée (pouvant aggraver un angor et la rétention hydrosodée) semble davantage due à la mise en jeu d'un réflexe tensionnel qu'à un blocage des alpha-2 récepteurs , et là encore , la prévention repose sur une posologie initiale faible et progressive .

La présentation de **MINIPRESS** sous forme de comprimés sécables dosés d'une part à 1 mg , d'autre part à 5 mg , confère à sa manipulation une certaine maniabilité pour le médecin - apte à instaurer une posologie efficace grâce à un ajustement idéal . Quant à **ALPRESS** , plus récent , il est commercialisé également sous deux dosages , mais à 2,5 mg d'une part (paliers plus importants) et à 5 mg d'autre part (pour faciliter comme avec la précédente une posologie d'entretien) .

D/ Coût relatif

Les notions d'efficacité et de maniabilité relatives à l'emploi des molécules envisagées ci-avant parmi le groupe pharmacologique des vasodilatateurs ont d'ores et déjà permis un choix . Le critère économique n'est par conséquent qu'exclusivement secondaire , même s'il demeure indispensable d'en tenir compte de manière constante lors de la rédaction de l'ordonnance .

En effet , ce n'est pas dans notre intention d'exposer ici l'ensemble des dépenses respectives accompagnant la prescription de chacun des vasodilatateurs disponibles : au contraire , faisant volontairement abstraction de la majorité d'entre eux , d'une efficacité et a fortiori d'une maniabilité le plus souvent peu substantielles , nous nous attacherons simplement à attirer l'attention sur le retentissement au niveau économique du choix de prescription de certaines substances , dont l'indication ou le mode d'action n'autorisent pas actuellement de concurrence véritable .

C'est ainsi qu'il est important de constater que la prescription de **CORVASAL** s'accompagne d'une dépense variable selon la posologie et la spécialité , allant de 1,69 francs (**CORVASAL BOITE DE 30**) à 8,11 francs (**CORVASAL 4MG**) , en passant par 3,12 francs (1 comprimé dosé à 2 mg en molsidomine 3 fois par jour , de préférence avant les repas - l'alimentation retarde de 1 heure l'absorption , mais ne modifie pas la quantité absorbée)[54] et 5,13 francs (pour 1 comprimé dosé à 4 mg administré 3 fois par jour) . Ces diverses dépenses ne permettent pas de comparaison susceptible de déboucher sur une possibilité d'interprétation des résultats .

De même , prescrire **MINIPRESS** occasionne une dépense extrêmement différente , d'autant plus que la dose minimale efficace (comprise entre 4 et 20 mg par jour) est le fait de sensibilités interindividuelles . Cependant , pour une posologie moyenne de 15 mg quotidiens (majorité des cas) , le coût relatif est de 14,75 francs avec cette spécialité , de 14,11 francs avec **ALPRESS 5MG** . L'analyse de ces chiffres nous pousse à confiner ce choix thérapeutique à des indications bien précises .

E/ Spécialités retenues

Ces molécules ont par définition une action vasodilatatrice , qui s'exerce sur le muscle lisse artériolaire : leur prescription est limitée par leurs effets secondaires (diminution de la T.A entraînant une stimulation des barorécepteurs avec une augmentation du tonus sympathique , d'où élévation de la fréquence cardiaque et du D.C , augmentation du pool de noradrénaline , provoquant une rétention hydrosodée par activation du S.R.A.A) . Ce ne sont par conséquent pas des produits à utiliser en première intention . Ainsi , toute ordonnance d'un vasodilatateur nécessite de poser avec certitude son indication , en rapport direct avec sa pharmacodynamique propre . Les vasodilatateurs relèvent généralement de trois indications principales : la prophylaxie de la crise angineuse , l'I.C à composante congestive , et éventuellement l'H.T.A essentielle .

Nous retiendrons dans la première indication essentiellement **CORVASAL** , qui possède une certaine efficacité justifiant à elle seule son indication . Le choix de la dose et de l'horaire d'administration du médicament permet d'adapter exactement le traitement à la gravité de l'angor , ainsi qu'au rythme d'activité du patient . Ainsi , la posologie minimale efficace peut varier de un demi comprimé dosé à 2 mg administré trois fois par jour , à trois comprimés de 4 mg aux repas du matin , midi et soir .

D'une manière générale , un angor d'effort " strict " requiert un demi à un comprimé de 2 mg trois fois par jour , un angor de repos ou d'effort plus sévère , un comprimé (2 mg) quatre fois par jour , alors que pour traiter une angine de poitrine sévère , trois prises de 4 mg chacune aux repas est souvent nécessaire . Un quatrième comprimé (à 4 mg) peut s'avérer utile dans les angors instables rebelles .

L'I.C sévère à bas débit peut faire appel , lorsqu'un traitement par voie orale s'impose (entrent également dans ce groupe tout convalescent d'un I.D.M) à un vasodilatateur d'action mixte , tel que **MINIPRESS** , qui demeure dans cette indication un recours intéressant . Rappelons simplement que son utilisation sous-entend une indication bien pesée (ou un échec à d'autres thérapeutiques) , ainsi qu'une surveillance permanente des paramètres hémodynamiques notamment en début de traitement .

Enfin , si cette spécialité peut aussi théoriquement constituer une alternative au traitement A.H.T.A , en pratique on évitera son administration dans cette indication seulement , du fait essentiellement de l'importance du monitoring devant accompagner sa prescription , ainsi qu'à cause de son coût élevé .

Notons pour finir que **les I.E.C** possèdent également une indication intéressante dans l'I.C congestive , et que d'autre part **les nitrés** peuvent être indiqués dans les I.C à débit élevé ou normal , puisqu'ils sont capables d'abaisser le D.C , tandis que **la molsidomine** , fréquemment comparée à ces derniers , ne le modifie pas (pas d'indication dans l'I.C) . Tous les autres vasodilatateurs augmentent le D.C , de façon plus ou moins intense mais constante , et relèvent donc plus particulièrement de l'I.C à bas débit .

F/ Remarques

* **Le diazoxide** (**HYPERSTAT** , voie injectable) est à opposer au **nitroprussiate** , de par non pas son site d'action essentiellement artériolaire , mais de par son indication partielle , à savoir les crises hypertensives ; ce dérivé sulfamide exerce en effet à la fois une relaxation des muscles lisses , par inhibition directe des contractions , une action antidiurétique , et surtout hyperglycémiante , propriété qui est utilisée en milieu hospitalier dans le traitement des hypoglycémies néonatales, ou chez l'adulte celles qui sont secondaires à certaines tumeurs (sous forme de **PROGLICEM** , voie orale) .

Cependant , du fait de sa structure chimique qui conditionne son mode d'action , ses indications sont restreintes aux seules poussées hypertensives sans s'étendre aux I.C aiguës (il ne possède aucun effet sur la pré-charge et n'épargne pas le D.C , augmenté lors de l'administration de **diazoxide**) .

De plus , sa composante hyperglycémiante constitue une contre-indication absolue chez le patient diabétique , élément qui rajouté aux caractéristiques précédentes font du **diazoxide** une molécule semblant d'une part mal s'adapter aux situations d'urgence dont relève **le nitroprussiate** et d'autre part s'avérer peu intéressante quant à la dose nécessaire pour obtenir une action efficace : jusqu'à 7,5 mg / kg contre 1,2 mg / kg pour **le nitroprussiate** , considération loin d'être négligeable lorsque sont associés une telle différence dans l'efficacité relative , et la gravité des signes de surdosage de ce type de produit .

* A l'heure où l'on assiste au développement considérable des formes à libération prolongée , et notamment en ce qui concerne les molécules à biodisponibilité réduite (telles que les dérivés nitrés) , il serait relativement intéressant de mettre à la disposition du corps médical l'une d'entre elles renfermant **la prazosine** , molécule dont l'efficacité thérapeutique reste encore limitée par son catabolisme hépatique important (biodisponibilité à 50%) .

* Dans le même ordre d'idée , nous ne pouvons que regretter l'absence sur le marché actuel , faisant défaut au corps médical , de formes galéniques assurant une pérennité d'action plus importante à **la molsidomine** , autorisant d'une part une réduction de la posologie à une seule prise journalière , améliorant par là le confort du malade , tant dans le cadre du traitement d'un angor sensible aux doses habituelles du produit (soit 4 mg à 8 mg / jour) , que dans celui du traitement d'un angor sévère , ne répondant qu'à un dosage plus élevé (8 mg à 10 mg quotidiens) , et permettant par ailleurs une augmentation significative de la biodisponibilité du produit , actuellement limitée par un effet de premier passage hépatique de 60% .

* L'injection intracoronarienne de substances vasodilatatrices offre suffisamment de pôles d'intérêt pour justifier cet aparté . Sur un plan pharmacologique , l'injection intracoronarienne de substances vasodilatatrices permet de retarder leur action périphérique , ainsi que leur éventuelle action indirecte sur le myocarde , pour privilégier leur efficacité in situ , c'est à dire l'augmentation du flux coronaire .

Sur un plan thérapeutique , cette voie d'administration particulière , réservée au milieu hospitalier , présente le double intérêt de la libération immédiate du spasme artériel coronarien , offrant une garantie de succès très importante et par conséquent une sécurité accrue , et l'assurance d'une cardioprotection , grâce à la prévention d'une récidive de la sténose coronaire .

Divers produits commencent à se développer actuellement dans le marché du médicament , concernant des molécules telles le SIN-1 ou **linsidomine** (chlorhydrate) , métabolite actif de **la molsidomine** , venant compléter les possibilités de recours aux familles thérapeutiques , comme les dérivés nitrés ou les I.Ca .

3.4. LES BETA-BLOQUANTS

Introduction

L'expérience clinique des béta-bloquants de plus de 25 ans (avec **le propranolol**[K]) a pu confirmer leur caractère prépondérant dans le traitement notamment de l'H.T.A et de l'angor stable , et par ailleurs renforcer leur efficacité dans la prévention des récidives de l'I.D.M[22] .

Près de trente spécialités sont actuellement commercialisées , correspondant à environ vingt molécules différentes . Toutes ont en commun l'inhibition de l'action des catécholamines sur les récepteurs béta-adrénergiques , les différences entre eux portant principalement d'une part sur la conservation d'une activité sympathomimétique intrinsèque , d'autre part sur la présence d'une certaine cardiosélectivité[21,1] .

A/ Caractéristiques pharmacologiques

L'inhibition des récepteurs béta-adrénergiques , ainsi que l'induction d'une lipolyse secondaire , constituent les propriétés communes des béta-bloquants .

Il s'agit d'un antagonisme compétitif , abolissant le tonus sympathique des organes , les mettant ainsi à l'abri des décharges de catécholamines , observées en particulier au cours de l'effort , du stress ou des émotions[18] . L'affinité pour le récepteur varie selon les produits , mais les doses par unité de prise sont déterminées pour assurer un effet béta-bloquant comparable en efficacité .

L'action stabilisante de membrane (anesthésique locale , ou encore quinidine-like) caractérise quelques molécules seulement (telles que **le propranolol** , **l'alprénolol** ou **l'oxprénolol**[28]) , et est de peu d'importance pratique , car elle s'exerce à des doses supérieures aux doses thérapeutiques utilisées en clinique .

Dans certains cas limites d'I.C , ou de troubles de conduction auriculo-ventriculaire , il n'est pas exclu que cette propriété puisse jouer un rôle défavorable (du type arythmogène secondaire) , notamment favorisé par des variabilités interindividuelles importantes .

L'effet sympathomimétique intrinsèque (ou agoniste partiel) correspond à l'existence d'une parenté de structure entre les béta-bloqueurs et l'isoprénaline : les récepteurs béta sont protégés de l'action des catécholamines libérées dans la circulation sanguine , mais sont soumis dans le même temps à une stimulation sympathique constante , laquelle est le fait d'un nombre important de molécules fixées .

L'incidence clinique de l'effet intrinsèque reste contreversée . Cependant , les patients traités par ces béta-bloquants n'objectivent que peu ou pas de bradycardie au repos , alors que l'inhibition de la tachycardie liée à l'effort ou aux émotions persiste .

Par conséquent , ce type de produit semble intéressant dans les situations limites , associant une minimisation des effets secondaires[28] à l'efficacité béta-bloquante , en particulier en ce qui concerne l'I.C ou l'H.T.A du sujet âgé[27] . Cependant , cette tolérance n'autorise pas leur prescription en cas de contre-indication clinique .

Il est certain par contre que cette propriété restreint l'action anti-angineuse des béta-bloquants : il existe une corrélation positive entre l'efficacité de la molécule dans l'angor et l'induction d'une bradycardie de repos[21] .

La cardiosélectivité enfin représente l'inhibition spécifique des récepteurs béta-1 adrénergiques . Les molécules qui répondent à ce mode d'action (**acébutolol , aténolol , métoprolol , bétaxolol**) exposent moins à la survenue des effets secondaires[30] dont le support est essentiellement la stimulation béta-2 sympathique , à savoir principalement une vasoconstriction périphérique et bronchique , des troubles de la glycorégulation et du métabolisme lipidique[28] . Cette notion n'est toutefois pas absolue , la cardiosélectivité disparaissant en grande partie aux posologies élevées .

De ces propriétés pharmacologiques découlent les indications courantes des béta-bloquants . Ces molécules font depuis toujours l'objet de prescription dans l'H.T.A . Actuellement , l'apparition de familles thérapeutiques nouvelles , également efficaces et d'un emploi - jusqu'à recul suffisant - relativement simple , ciblent davantage les béta-bloquants sur des cas particuliers , bien que le bénéfice obtenu les maintienne au rang des traitements de première intention dès lors qu'une H.T.A est confirmée .

Les dernières molécules apparues sur le marché se caractérisent généralement par une bradycardie marquée , l'absence de modification du profil lipidique et une bonne tolérance chez le diabétique . La prudence reste néanmoins de règle pour l'asthmatique et le bronchitique chronique .

Chez le sujet âgé notamment , l'existence fréquente de contre-indications d'ordre cardiaque (I.C de bas débit), ou plus généralement bronchique (asthme , bronchopneumopathies obstructives) doit faire privilégier d'autres possibilités thérapeutiques , avec de moindres effets indésirables systémiques .

Les schémas thérapeutiques sont nombreux , mais présentent tous l'inconvénient de mal s'adapter à la clinique , dont on sait combien elle est importante , notamment en matière de traitement A.H.T.A .

Les béta-bloquants restent par ailleurs indiqués dans la prophylaxie des crises angineuses de l'angor stable . De par leur action en effet , on observe une diminution du nombre de crises de plus de moitié dans 70% des cas , et à l'épreuve d'effort , une amélioration significative des capacités cardiaques[11] .

Les conditions nécessaires à l'obtention de tels résultats favorables sont a priori une posologie associant un dosage efficace , c'est à dire permettant un blocage complet des béta-récepteurs (correspondant à 160 mg par jour de **propranolol**) , et un nombre de prises adapté à la demi-vie de la molécule , de manière à maintenir des taux stables durant tout le nycthémère[55] .

Une monothérapie peut s'avérer suffisante au contrôle de l'angor stable ; toutefois si tel n'est pas le cas , une association thérapeutique reste toujours possible (et en particulier avec la molsidomine) .

Dans le syndrome de menace , quelque soit la part réelle du spasme dans le développement de la pathologie , les béta-bloquants notamment cardiosélectifs sont partie intégrante d'une polythérapie associant leurs effets synergiques à ceux des dérivés nitrés et(ou) de la molsidomine et(ou) des I.Ca .

Dans les formes les plus sévères de l'angor instable , il est envisageable de les préconiser conjointement avec les autres principaux anti-angineux , à savoir la trinitrine par voie I.V et les I.Ca[21] .

Leur administration dans l'angor de Prinzmetal est par contre au mieux inefficace , au pire dangereuse , tandis que leur indication préventive en période post-infarctus objective 30 à 35% de réduction de la mortalité (essentiellement par complications angineuse ou rythmique à type de mort subite) , mais fait actuellement l'objet de contreverses[125] .

Enfin , un autre usage préventif rattaché à la prescription de béta-bloquants serait celui des tachyarythmies ventriculaires , fonctionnelles , avec rythme ventriculaire élevé[53] , et des fibrillations et flutters auriculaires[R] . En effet , de par leur effet anesthésique de membrane dépressiogène au niveau de la conduction auriculo-ventriculaire , ils sont capables de rallonger le temps de perfusion efficace du myocarde .

Néanmoins , leur utilisation dans cette indication doit prêter à une surveillance accrue , et ne jamais concerner que les molécules à activité béta-mimétique intrinsèque prescrites à doses très progressives , telles que par exemple **l'oxprénolol , le pindolol ou l'acébutolol** .

B/ Eléments de pharmacocinétique

L'absorption par voie orale des béta-bloquants est rapide et quasi-complète , sauf pour **l'acébutolol , l'aténolol et le nadolol** . La concentration sanguine maximale est atteinte en moyenne en 30 à 60 minutes avec une intensité du pic extrêmement variable d'une molécule à une autre .

Ils se retrouvent dans le courant sanguin sous forme libre , pharmacologiquement active et sous forme liée aux protéines plasmatiques . La proportion respective de chacune de ces deux fractions est source de variations selon les béta-bloquants .

Une trop importante fixation aux transporteurs protéiques sanguins constitue un facteur défavorable , facilitant les interactions médicamenteuses et entraînant plus rapidement la molécule vers le foie où elle est inactivée . Elle représente donc une limite à une bonne biodisponibilité , et correspond généralement aux molécules les plus lipophiles .

L'élimination , tout comme la métabolisation , dépend de la structure chimique plus ou moins hydrophile de la molécule , la voie rénale étant privilégiée pour un caractère important d'hydrosolubilité ; tels sont éliminés préférentiellement par cette voie **le sotalol , le nadolol , le penbutolol , l'aténolol** et **le bétaxolol** , lesquels possèdent en conséquence une demi-vie plutôt longue .

Quant aux **métoprolol , propranolol , alprénolol , oxprénolol** et **labétalol** , facilement liposolubles , ils sont rapidement métabolisés par le foie , et éliminés par les voies biliaires , possédant par ailleurs un temps de demi-vie plus court .

Enfin d'autres molécules sont intermédiaires ne relevant d'aucune voie prépondérante : ainsi **le timolol , le pindolol** et **l'acébutolol** .

Ces particularités sont à connaître , de manière à orienter le choix thérapeutique vers la molécule , non seulement caractérisée par une bonne biodisponibilité digestive , mais aussi celle paraissant la mieux adaptée en fonction de la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique .

C/ Efficacité relative

Les béta-bloquants s'opposent électivement à l'élévation de la MVO_2 que provoque la mise en jeu du système nerveux autonome sympathique , sous l'influence de stimuli aussi divers que l'effort , les grands froids , ou les " émotions fortes " .

Cette réduction de la MVO_2 s'explique par la diminution du double produit fréquence cardiaque - P.A - contractilité myocardique , tout en étant essentiellement le fait de la baisse de la fréquence cardiaque , et à un moindre degré , de celle de la P.A et de la contractilité .

Le D.C au repos n'est significativement abaissé que par les béta-bloquants dépourvus d'une activité intrinsèque , mais chez un sujet correctement traité , on note parallèlement une augmentation du rendement cardiaque à l'effort , ainsi qu'une diminution de la P.A de 10 à 20% lors d'une épreuve d'effort maximal .

Contrairement aux dérivés nitrés , les béta-bloquants ne provoquent pas une élévation de l'apport d'oxygène au myocarde , mais réduisent le flux coronaire , en augmentant les résistances artérielles , ceci allant de pair avec l'induction d'une bradycardie . La diminution du débit coronaire se fait néanmoins dans une moindre mesure que celle de la consommation d'oxygène , ce qui est synonyme de bénéfice thérapeutique . Sur ce plan , il est important de remarquer que l'usage du tabac diminue de manière significative l'action des béta-bloquants , ce qui relativise leur intérêt chez les malades fumeurs[29] .

Par conséquent , c'est essentiellement le spasme coronarien qui n'est pas limité , lequel pourrait même être favorisé par les béta-bloquants , alors qu'un retour à l'intégrité coronarienne est recherché .

Les béta-bloquants sans activité bétamimétique intrinsèque mais possédant un " effet quinidine-like " , tels que notamment **le propranolol** , **l'alprénolol** et **l'oxprénolol** , ne constituent pas des molécules particulièrement dignes d'un intérêt thérapeutique , puisqu'en regard des autres produits , elles associent l'inconvénient d'une action sans partage et de troubles potentiels d'ordre rythmique .

Quant aux produits possédant l'effet agoniste partiel , ils sont suffisamment nombreux pour devoir les différencier selon l'intensité de cette action , directement proportionnelle à la biodisponibilité relative des produits , importante pour **le pindolol** , notable pour **l'alprénolol** et **l'oxprénolol** , discrète pour **l'acébutolol** ou **le pinbutolol** .

D'autre part , les molécules agissant plus sélectivement sur les récepteurs béta cardiaques , telles que **l'acébutolol** , **l'aténolol** , **le métoprolol** ou encore **le bétaxolol** , présentent l'avantage à posologie peu élevée de limiter les effets délétères périphériques .

A l'inverse , certains béta-bloquants (**propranolol** , **nadolol**) , étant fortement béta-2 bloqueurs , exposent davantage aux manifestations indésirables extra-cardiaques , délaissant l'action bénéfique recherchée sur le myocarde .

A la limite , ces produits seraient plus efficaces , comme cela a pu déjà être montré , dans des indications extérieures au domaine de la Cardiologie , à savoir les migraines , ou encore les tremblements essentiels (**propranolol**) , dont le support est vraisemblablement béta-2 adrénergique .

Enfin , des propriétés particulières caractérisent certains béta-bloquants : **le nadolol** améliore le flux sanguin rénal , **le labétolol** est doté de propriétés alpha-inhibitrices associées , **le sotalol** augmente la durée du potentiel d'action , tout comme le fait l'amiodarone[21] , particularité qui constitue l'une des bases du traitement anti-arythmique .

D/ Maniabilité

Si l'on stimule les récepteurs béta-1 adrénergiques , on obtient des effets cardiaques , mais aussi métaboliques , cependant que la sollicitation des sites cellulaires béta-2 sympathiques (parallèle , voire majoritaire) entraîne une activité d'ordre essentiellement périphérique .

De ce fait , il en résulte que la distinction des béta-bloquants entre eux peut être basée sur l'importance relative de leur action béta-antagoniste[27] .

L'effet commun béta-bloqueur permet de lutter contre une augmentation du travail cardiaque à tous les niveaux , grâce à une diminution de la fréquence cardiaque , de la force contractile et de la MVO_2 .

La réduction de l'excitabilité myocardique correspond à un effet stabilisant de membrane , donc anti-arythmique , mais des troubles de la conduction , notamment auriculo-ventriculaire , peuvent apparaître avec des molécules comme **le propranolol** , **l'alprénolol** , ou **l'oxprénolol** , qu'il est préférable de ne pas employer . Par prudence , l'association d'anti-arythmiques de type quinidinique (à point d'impact ventriculaire) fait l'objet d'une contre-indication .

Les molécules possédant une action mimétique intrinsèque sont intéressantes , notamment dans les cas où existe un D.C faible ou limite , puisqu'elles n'accentuent pas la bradycardie : **acébutolol** , **alprénolol** , **pindolol** , **oxprénolol** , et **penbutolol** , utilisés à doses minimales efficaces , respectent en effet le bas débit au repos , et n'induisent une bradycardie qu'en la seule présence d'une tachycardie . Ces produits semblent constituer un choix logique en renforçant la sécurité de l'emploi de béta-bloquants .

Enfin , les particularités pharmacocinétiques permettent d'orienter davantage le choix thérapeutique , en fonction de la durée de la demi-vie (préférence donnée aux molécules hydrophiles à élimination urinaire ou mixte) , de l'importance relative de l'effet de premier passage hépatique (limitant la biodisponibilité de la molécule) , ou de la voie d'élimination principale (une élimination hépatique étant à éviter en cas d'insuffisance , l'élimination mixte étant préférée à une élimination exclusivement rénale en cas d'atteinte glomérulaire) . Ces facteurs conditionnent en effet la prise du médicament , son efficacité , et les contre-indications relatives à son emploi .

Le choix d'un béta-bloquant doit s'attacher à ne pas être systématiquement dicté par sa cardiosélectivité , d'une part parce qu'il s'agit d'une notion toute relative , et d'autre part parce que tous les béta-bloquants sont probablement efficaces , mais au contraire privilégier la notion de biodisponibilité et de taux plasmatiques stables .

En ce qui concerne la demi-vie plasmatique , force est de constater que celle des médicaments appartenant à cette classe thérapeutique est généralement assez courte (en moyenne 7,5 heures) , ce qui n'autorise une posologie guère mieux représentée que par deux à trois prises quotidiennes .

Toutefois , la durée d'action étant d'autant plus longue que le caractère hydrophile de la molécule est plus marqué , nous accorderons davantage de crédit à des substances actives comme à l'extrême **le pinbutolol** (demi-vie 26 heures) ou **le bétaxolol** (demi-vie 19 heures) ou plus concrètement **l'aténolol** et **l'acébutolol** (demi-vie 9 heures , soit 50 à 60% plus importante que celle des molécules lipophiles) .

L'effet de premier passage hépatique constitue une limite à la biodisponibilité des béta-bloquants , en inactivant rapidement la grande majorité d'entre eux . Là encore , la lipophilie de la molécule conditionne ce facteur , en facilitant sa transformation hépatique en dérivés trop peu actifs pour que la thérapeutique puisse les utiliser .

La conséquence directe en est l'orientation de notre choix vers **le pindolol** , **l'aténolol** , **le penbutolol** ou **le bétaxolol** , qui semblent constituer les béta-bloquants les moins tributaires d'un passage au niveau hépatique lors d'une administration par voie orale .

L'élimination des produits actifs , représentant l'étape terminale de leur métabolisation , se fait tout logiquement selon la voie prioritaire de cette dernière : ainsi , les béta-bloquants les plus liposolubles se fixent en grande partie sur les protéines plasmatiques - qui en constituent la forme de transport dans le courant sanguin - , sont métabolisés principalement par le foie , et éliminés secondairement par les voies biliaires .

Leur faible biodisponibilité et leur forte liaison protéique , responsables d'un défaut en substances actives au niveau des récepteurs tissulaires , et par conséquent d'une moindre efficacité pharmacologique à doses identiques , nous invitent à les délaisser en faveur de molécules plus hydrophiles , en l'occurrence **l'aténolol , le penbutolol** et **le bétaxolol** .

Cependant , une insuffisance rénale peut constituer une contre-indication à l'administration de ces molécules , du fait précisément de leur élimination préférentielle par les voies urinaires .

Mais la faible proportion de principes actifs retrouvés dans les urines définitives , ainsi que l'incidence plus fâcheuse pour le myocarde d'une administration de substances certes plus lipophiles , mais également moins efficaces , voire d'une abstention thérapeutique , relativisent cette contre-indication au degré plus ou moins sévère de l'insuffisance rénale cliniquement observée . Elle se traduit alors par le maintien d'une posologie normale pour une créatinémie supérieure à une valeur seuil de 10 ml par minute .

La prescription doit donc se référer à l'une ou à l'autre de ces molécules , en fonction des caractères particuliers de la pathologie , mais également de la présence ou non de facteurs annexes comme une insuffisance rénale et(ou) une atteinte hépatique .

D'autre part , l'analyse des paramètres pharmacocinétiques permet d'affiner davantage notre choix , pour retenir comme étant dignes d'intérêt notamment l'acébutolol (**SECTRAL 200** , **SECTRAL 400**) , et le pindolol (**VISKEN** , **VISKEN QUINZE**) , ou éventuellement l'aténolol (**TENORMINE**) , le métoprolol (**SELOKEN** , **LOPRESSOR**)[51] ou le bétaxolol (**KERLONE 20**) .

La comparaison des spécialités commercialisées , et renfermant le même principe actif , nous conduit pour l'heure à accorder notre préférence à **SECTRAL 400** - la posologie usuellement efficace dans l'H.T.A , et a fortiori dans la prophylaxie de l'angor et des tachyarythmies , étant davantage de 400 mg par jour , voire plus .

La présentation sous forme de comprimés sécables autorisant néanmoins un éventuel ajustement thérapeutique , nous pouvons également retenir **VISKEN QUINZE** - l'usage empirique montrant que cinq milligrammes ne sont pas suffisants dans la majorité des cas - et enfin **SELOKEN 200** , la forme comprimés à libération prolongée assurant une meilleure répartition de l'action dans le temps selon une courbe étalée , sans pic plasmatique .

Il est important quelque soit la molécule choisie de respecter les règles d'une posologie progressive , tout en s'abstenant dès lors qu'existent des contre-indications impératives , et en s'attachant toujours à privilégier la prudence lorsque le rapport bénéfice thérapeutique au risque est ambigu[49] .

E/ Les nouvelles molécules

Le bisoprolol (**SOPROL** , **DETENSIEL 10**) est une molécule dotée d'une puissante activité antagoniste des récepteurs béta-adrénergiques , avec une certaine cardiosélectivité[30,48] , tout en étant dépourvue d'une activité bétamimétique intrinsèque , ou encore stabilisatrice de membrane .

Une demi-vie longue (11 heures) , une biodisponibilité importante (88%) en raison d'une forte absorption digestive (supérieure à 90%) , une liaison aux protéines plasmatiques faible (30%) facilitant sa diffusion au niveau tissulaire , ainsi qu'un effet de premier passage hépatique des moins importants (14%) et une élimination mixte caractérisent **le bisoprolol** sur un plan pharmacocinétique[26,48] .

Son activité dans la prophylaxie des crises angineuses semble maintenue pendant une durée de 24 heures , après une prise de 10 mg matin et soir , de préférence au moment des repas (risques mineurs de gastralgies) .

Le bisoprolol est également préconisé dans le traitement A.H.T.A à raison d'une seule prise quotidienne de 10 mg le matin , notamment justifiée dans le cas d'une association avec une autre médication A.H.T.A .

D'autre part , sa tolérance apparaît bonne avec en particulier une faible incidence de l'augmentation des lipolyse et glycolyse - effets secondaires métaboliques caractéristiques des béta-bloquants .

L'ensemble de ces particularités rapprochent **le bisoprolol** de **l'aténolol** , avec des différences portant sur le temps de demi-vie et l'élimination (essentiellement rénale pour **l'aténolol**) , variations qui nous font accorder notre préférence au **bisoprolol** .

Le céliprolol (**CELECTOL**) présente les mêmes caractéristiques générales que **le bisoprolol**[m] , mais avec l'inconvénient d'une moindre efficacité , obtenue à l'aide de 200 mg quotidiens (contre 10 à 20 mg pour le bisoprolol) , dosage des plus importants parmi les nouvelles molécules et qui peut être source d'effets secondaires plus fréquents , à type de paresthésies importantes pouvant nécessiter l'arrêt du traitement (cas recensé lors de la pratique officinale - Octobre 1989) .

Autre molécule béta-bloquante récente , **le tertatolol** ou **ARTEX 5MG** se présente également sous forme de comprimés , mais en l'occurrence dosés à cinq milligrammes . Son absorption est là encore particulièrement remarquable , puisqu'elle concerne plus de 85% de la dose administrée .

L'effet de premier passage hépatique est faible , et la biodisponibilité s'élève à 60% . Sa liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 95% et **le tertatolol** est biotransformé de façon importante , aboutissant à la formation originale d'un métabolite doué d'une activité béta-bloquante de puissance égale à celle du **tertatolol** .

L'élimination se fait essentiellement par voie rénale , mais seulement 1% sous forme inchangée . La durée d'action pharmacodynamique ne dépend pas de la demi-vie d'élimination plasmatique , assez faible (3 heures) , du fait de la production par le foie d'un métabolite actif : la dose de 5 mg tous les matins au petit déjeuner semble assurer une activité béta-bloquante d'une durée au moins égale à 24 heures , efficace en monothérapie dans 70% des cas .

Les indications thérapeutiques du **tertatolol** semblent se limiter à l'H.T.A , bien qu'a priori aucun élément en défaveur de son emploi dans le traitement préventif de la crise angineuse n'existe actuellement . Les précautions relatives à son administration relèvent de celles concernant la classe thérapeutique dans sa généralité .

En tant que traitement A.H.T.A , et grâce à l'induction d'une vasodilatation de l'artériole afférente du glomérule associée à son action béta-bloquante plus classique , cette molécule présente un intérêt particulier : les résistances vasculaires rénales diminuent , avec augmentation in situ du flux plasmatique et du débit de filtration glomérulaire . Son action objective une baisse de 20% de la créatinémie lorsqu'elle est élevée[30] .

Ainsi , **ARTEX 5MG** améliorerait la fonction rénale de l'hypertendu quand elle est altérée , et protègerait le rein quand il est normal , ce qui peut le faire privilégier dans le traitement de l'H.T.A limite .

Son originalité , notamment l'existence d'un métabolite actif rallongeant la durée d'action de la molécule initiale , tout en maintenant une seule prise quotidienne , associée à un effet de premier passage hépatique faible et à une protection à long terme de la fonction rénale , combinant une biodisponibilité excellente à l'assurance de taux plasmatiques efficaces stables au cours du nycthémère , confèrent au **tertatolol** un caractère particulier qui en fait une molécule méritant , dans le cadre de la thérapeutique antihypertensive , d'être comparée au **bisoprolol** .

Le chlorhydrate de cartéolol (**MIKELAN**) est également un nouveau béta-bloquant préconisé par voie orale dans le traitement de l'H.T.A , particulier de par son action sur l'endothélium artériel[23] stimulatrice de la libération de facteurs endothéliaux , visant à la relaxation de la paroi vasculaire , tout en augmentant la production de prostacycline vasodilatatrice , et en inhibant la constriction musculaire lisse[30,48] .

Cette action multidirectionnelle au niveau du réseau vasculaire présente les avantages d'une augmentation de la compliance artérielle et d'une diminution des résistances périphériques , tout en maintenant une certaine efficacité béta-bloquante . Son indication en monothérapie dans le traitement de l'H.T.A semble apporter 80% de réponses favorables[45] . Ainsi , l'artéritique hypertendu devrait y trouver son intérêt[30] .

D'autre part , **le cartéolol** n'entraîne pas de bradycardie au repos - de par son activité sympathomimétique intrinsèque d'une intensité voisine de celle du pindolol , chef de file de ce groupe - , mais conserve à l'effort un effet antitachycardisant puissant . Il respecte la fonction rénale ainsi que la fonction cardiaque , et ne modifie pas le métabolisme lipidique[45] .

Par ailleurs cette molécule , très hydrosoluble et éliminée sous forme inactivée par le rein , est active à des doses faibles (20 mg par jour) et en une seule prise , posologie qui objective une bonne tolérance tant clinique que biologique[47] .

Il est intéressant de noter à propos du **chlorhydrate de cartéolol** qu'il existe une forme collyre (**CARTEOL**) venant concurrencer à la fois **le timolol** (**TIMOPTOL**) et **le métipranolol** (**BETANOL**) , destinés également au traitement des glaucomes à angle ouvert (glaucome chronique) . Il apparaîtrait que dans cette indication , cette molécule n'apporte rien de significativement essentiel , permettant de la préconiser plutôt qu'une autre[52] .

F/ Les bradycardisants non béta-bloquants : la place de l'amiodarone

La prénylamine (**SEGONTINE**) diminue la fréquence cardiaque , tout en n'agissant pas selon le mécanisme habituel des béta-bloquants , mais essentiellement en provoquant une imperméabilisation des granules de stockage de l'adrénaline et de la noradrénaline , inhibant ainsi leur libération .

Cette propriété lui confère une place particulière parmi ce groupe de molécules , mais explique par la même occasion son effet sédatif (par action sur les récepteurs centraux) , qui la fait utiliser notamment pour des patients sensibles à une stimulation d'ordre émotionnel . Cette molécule se révèle par ailleurs vasodilatatrice coronarienne (de par un effet au niveau des canaux calciques) , mais peut par là-même provoquer des troubles du rythme cardiaque .

Ces observations lui font préférer **l'amiodarone** (**CORBIONAX** , **CORDARONE** , **RYTHMARONE**) , molécule anti-arythmisante par augmentation de la durée de la période réfractaire , qui possède par ailleurs la propriété d'induire une bradycardie au repos et à l'effort , assimilable à celle observée lors de l'administration de béta-bloquants[21] .

Molécule utilisée depuis 1967 en France dans le traitement de l'angine de poitrine , cette particularité en fait une indication de choix dans la prévention de troubles du rythme chez l'insuffisant coronarien , lorsque toutefois il n'existe pas un trop bas débit au préalable[21,25] .

L'amiodarone diminue en effet légèrement la fréquence cardiaque , notamment à l'effort , et modérément les résistances périphériques , abaissant ainsi la MVO_2 . Son action n'influence pas le débit coronaire : c'est un antagoniste non spécifique des récepteurs alpha et béta adrénergiques[18] .

Les différentes modalités d'administration de **l'amiodarone** tendent néanmoins toutes à s'expliquer par sa pharmacocinétique particulière . En effet , c'est une molécule à transit lent et à affinité tissulaire marquée : sa demi-vie est de 28 jours[21] .

Le risque d'une accumulation excessive et toxique , notamment aux niveaux adipeux et musculaire , est d'autant plus conséquent que cette molécule de structure diiodée libère alors son iode . Néanmoins , le stock tissulaire nécessaire à l'activité n'augmente pas lorsque les apports sont adaptés[44] .

Une dose de charge , préconisée à 600 mg quotidiens pendant sept jours , s'avère donc à la fois nécessaire pour atteindre plus rapidement un état d'équilibre , et dangereuse , impliquant l'instauration à court terme d'un traitement d'entretien ménageant des " fenêtres thérapeutiques[22] ".

Aux doses d'entretien habituellement proposées (soit 1000 à 1400 mg hebdomadaires en cumulé) , l'effet anti-angineux reste négligeable , tandis qu'à doses élevées (soit 400 mg 5 à 7 jours par semaine) , **l'amiodarone** est un anti-angoreux efficace , qui , si ce n'était les effets secondaires encore plus nombreux à cette posologie , pourrait être utilisé dans certains angors rebelles . Cependant , la survenue de dépôts épithéliaux intra-cornéens fréquents (mais sans conséquence clinique constante) , d'érythèmes solaires (lucites) dans environ 5% des cas , de tremblements ou de dysfonctions thyroïdiennes iatrogènes limitent son emploi et imposent un compromis entre bénéfice thérapeutique et risques .

Ainsi , après stabilisation , la posologie recommandée est de un demi à un comprimé par jour , avec un arrêt de la prise deux jours consécutifs par semaine (par exemple le week-end) ce qui assure généralement une imprégnation efficace mais non toxique , grâce à l'existence de la rémanence de l'effet thérapeutique . L'efficacité pourra être objectivée par le résultat clinique , ainsi que par l'enregistrement électrocardiographique .

On utilisera de préférence la voie orale (comprimés sécables dosés à 200 mg) , avec l'objectif de réduire au possible la latence d'action existant entre la prise du produit et le début de son activité .

Toutefois , l'administration de doses trop fortes (soit en moyenne 30 mg par kilo de poids corporel per os en une seule fois) objective des complications rythmiques , à type d'épisodes tout à fait évocateurs de torsades de pointe dégénérant en fibrillation ventriculaire , ce qui confirme par ailleurs l'importance d'un monitorage de l'E.C.G .

Une présentation sous forme de soluté injectable , dosé à 150 mg en **amiodarone** pour une ampoule de 3 ml (**CORDARONE** , **CORBIONAX**) peut être intéressante notamment dans l'indication de troubles rythmiques sévères , et permet une action quasi-immédiate après l'administration de deux ou trois ampoules (selon une posologie de 5 mg / kg) en I.V directe lente . D'un point de vue pharmacocinétique , **l'amiodarone** administrée par cette voie est rapidement fixée par les tissus , mais cette imprégnation est labile , et n'est maintenue que par perfusions .

C'est pourquoi le relais sera assuré par une perfusion efficace , associant 300 mg d'amiodarone à 250 ml de sérum glucosé passés par périodes de vingt minutes à deux heures , renouvelables deux à trois fois par 24 heures . Dès que possible sera instauré le traitement par la voie orale , la posologie étant adaptée en fonction du cas clinique et des doses préalablement administrées .

L'association **amiodarone-béta-bloquant**[18] semble en particulier efficace lorsque les tachycardies ventriculaires réfractaires posent un problème thérapeutique difficilement soluble .

En effet , un essai d'administration conjointe d'une dose de charge d'amiodarone (1,2 g par jour pendant quatre jours , soit une dose totale de 4,8 g) et de faibles doses quotidiennes de béta-bloquant , variables selon la molécule choisie (acébutolol : 100 mg , pindolol : 1,25 à 2,5 mg bétaxolol : 5 à 10 mg , tertatolol : 2,5 mg) a permis d'obtenir une réduction moyenne de la fréquence cardiaque au repos de 15% , sans aucune induction de bradycardie excessive .

A doses équivalentes employées , tous les béta-bloquants se sont révélés efficaces dans cette indication et selon des modalités d'emploi , d'efficacité et de tolérance identiques .

L'amiodarone peut être associée par ailleurs avec bénéfice aux dérivés nitrés , mais son administration conjointe avec le vérapamil , le diltiazem ou le bépridil , potentiellement arythmogènes , doit être circonspecte . Il en demeure de même avec les béta-bloquants , notamment lorsqu'une action anti-arythmique n'est pas précisément recherchée , et tant que de plus amples études sur le sujet n'apportent pas en particulier la preuve d'un bénéfice thérapeutique .

G/ Un alpha-béta-bloquant en particulier : le labétalol

Le labétalol (**TRANDATE**) est un béta-bloquant particulier , puisqu'il agit également au niveau des récepteurs alpha-1 postsynaptiques . Cependant , son action béta-bloquante , 40 à 80% plus importante selon les individus , prédomine pour déterminer un effet aspécifique sur les récepteurs béta-1 et béta-2 adrénergiques , ainsi que potentiellement stabilisatrice de membrane , mais sans activité bétamimétique intrinsèque .

Son type d'action mixte le fait prescrire chez le coronarien hypertendu , pour lequel il aurait éventuellement une indication particulière , alors qu'il ne convient pas au traitement de l'I.C (de par son activité béta-bloquante)[27] .

Ses caractéristiques pharmacocinétiques regroupent une absorption per os rapide , une métabolisation précoce aux niveaux à la fois de la barrière digestive et hépatique , tout en objectivant une fixation tissulaire sur les récepteurs associée à une action pharmacologique pratiquement dès son administration . Son élimination est essentiellement rénale , et ne montre aucune accumulation du produit dans les voies urinaires[56] .

La posologie usuelle quotidienne du **labétalol** per os varie de 400 à 800 mg (soit deux à quatre comprimés de **TRANDATE**) , la relation dose-effet demeurant linéaire jusqu'à une dose de 1600 mg par jour . Cependant , à doses élevées apparaissent les effets secondaires de façon plus marquée , et notamment une hypotension orthostatique , traduisant alors un blocage alpha plus développé qu'aux doses inférieures .

Ce médicament a pu montrer une certaine efficacité en monothérapie[57] à la posologie de 400 mg par jour , en deux prises matin et soir , dans le traitement de l'H.T.A essentielle (66% des cas) . Néanmoins , appartenant à cette famille à part entière , **le labétalol** partage entièrement les contre-indications et les précautions d'emploi des béta-bloquants , ce qui limite sa prescription .

D'autre part , présenté par le laboratoire fabricant comme particulièrement utile dans le traitement de l'H.T.A de par l'existence de sa double propriété , **TRANDATE** semble au contraire pourvu d'une composante alpha-bloquante souvent inutile . Un essai croisé a en effet démontré que dans 60% des cas , l'administration d'un produit mixte , c'est à dire cumulant les effets alpha et béta négatifs n'est pas nécessaire à la normalisation des chiffres tensionnels[58] .

Si l'on tient compte par ailleurs du fait que le traitement par **le labétalol** est la cause d'effets secondaires surajoutés par rapport à un traitement béta-bloquant plus " classique " , on se trouve alors en présence d'un nouvel argument contre l'usage systématique des médicaments associant des effets différents , que ces effets soient portés par une seule molécule ou par une association dans la même spécialité : " plus séduisant " n'est pas synonyme de " plus efficace " ou de " plus adapté " , car la science thérapeutique est souvent l'affaire de petits pas ...

H/ Coût relatif

Parmi les molécules relevant d'un mécanisme béta-bloquant faisant preuve d'un intérêt , nous pouvons distinguer deux groupes : l'un renfermant les molécules en question , que nous estimons devoir retenir , mais qui sont commercialisées sous différents noms de spécialités et l'autre rassemblant entre elles les principes actifs eux-mêmes tout à fait comparables , tant sur un plan d'efficacité relative (examen de leur biodisponibilité , mécanismes d'action associés éventuellement) que sur celui de la maniabilité (les critères de choix étant peut-être davantage en ce qui concerne les béta-bloquants basés essentiellement sur la pharmacocinétique) .

C'est ainsi que nous envisagerons dans un premier temps **le bisoprolol** (SOPROL , DETENSIEL 10) ainsi que **l'amiodarone** (CORBIONAX , CORDARONE , RYTHMARONE) , pour lesquels plusieurs spécialités existent sur le marché , puis deux à deux , selon les indications , plus précisément **le bisoprolol** (SOPROL ou DETENSIEL) et **le pindolol** (VISKEN QUINZE) , **le cartéolol** (MIKELAN) et **le tertatolol** (ARTEX 5MG) .

Efficace à la posologie de un comprimé matin et soir dans le traitement préventif de l'angine de poitrine , ou en monoprise de un comprimé par jour dans l'H.T.A (notamment en association) , la dépense inhérente à la prescription de bisoprolol peut varier de 2,94 francs à 5,89 francs ou de 3,01 francs à 6,01 francs , selon que l'on utilise respectivement **SOPROL** (A.M.M 1988) ou **DETENSIEL** (A.M.M 1987) .

Prescrire l'amiodarone selon un protocole standardisé , mais remodelable sur les bases des données biologiques et en fonction de la tolérance propre au malade , à raison de 100 à 200 mg (soit un demi à un comprimé) cinq jours par semaine , correspond à un coût variable , selon que l'on choisit **RYTHMARONE** (A.M.M 1981) , **CORBIONAX** (A.M.M 1982) ou **CORDARONE** (A.M.M 1966) .

En effet , la dépense journalière est alors respectivement de 0,52 à 1,04 francs , ou de 0,56 à 1,11 francs , voire de 0,76 à 1,53 francs selon les spécialités . Ainsi , si la différence ne peut pas paraître significative pour **RYTHMARONE** et **CORBIONAX** , au contraire , la prescription du médicament d'origine (**CORDARONE**) entraîne un coût supplémentaire de 70% en moyenne .

En ce qui concerne **VISKEN QUINZE** , la dépense relative à la prescription de 15 mg , soit un comprimé par jour (présentation de la spécialité en plaquettes munies d'un calendrier justifiée pour une telle posologie seulement) est de 2,88 francs . Si l'on compare ce chiffre avec le coût inhérent au traitement en monoprise par **SOPROL** (2,94 francs) ou **DETENSIEL** (3,01 francs) , on s'aperçoit que la différence n'est pas significative : la recherche d'une économie ne constitue pas pour ces spécialités un critère de choix absolu .

Enfin , **MIKELAN** et **ARTEX 5MG** sont deux nouveautés , apportant chacune un intérêt supplémentaire à la thérapeutique par un béta-bloquant . La prescription se base dans les deux cas sur l'administration d'un comprimé en prise matinale , ce qui constitue une dépense respective de 2,32 francs et de 3,23 francs par jour . L'économie porterait ici à préconiser davantage **MIKELAN** que **ARTEX 5MG** .

I/ Spécialités retenues

En réalité , le choix thérapeutique est fait de compromis , et très certainement davantage dans le cas des béta-bloquants , pour lesquels la justification de ce choix est véritablement plurifactorielle .

Ainsi , parmi toutes les molécules béta-bloquantes exerçant a priori la même action sur les récepteurs béta-adrénergiques , et outre les critères d'ordre pharmacocinétique qui ont déjà orienté notre choix , seulement certaines semblent davantage optimiser leur prescription .

Il en est d'une part qui sont pleinement efficaces à la fois en prophylaxie de la crise d'angine de poitrine , qu'en tant qu'A.H.T.A ou comme anti-arythmique , d'autres plus spécifiquement antihypertensives , et enfin des cas particuliers concernant essentiellement le traitement des tachyarythmies réfractaires notamment ventriculaires .

Dans le traitement des différentes H.T.A , deux molécules ont particulièrement retenu notre attention , à savoir **le cartéolol** (**MIKELAN**) et **le tertatolol** (**ARTEX 5MG**) , toutes deux présentant l'originalité d'une action mixte synergique dans le sens d'une normalisation de chiffres tensionnels .

Mais **le cartéolol** (**MIKELAN**) paraît actuellement la molécule la plus intéressante , de par son action combinée à un effet sur l'endothélium vasculaire , ainsi que sous le double rapport efficacité , maniabilité et moindre coût .

Sa prescription , à la dose quotidienne unique de 20 mg sera préconisée le matin de préférence , le plus souvent en monothérapie , voire en association avec un autre médicament A.H.T.A (notamment les diurétiques et(ou) les I.Ca) . Il est à noter que la dose de 20 mg pourra être , en fonction de la clinique , d'une part minorée à 10 mg (comprimés sécables) en particulier en présence d'une insuffisance rénale - la cinétique restant linéaire et n'étant pas modifiée par l'âge dans les limites thérapeutiques (10 à 40 mg) , la prescription quotidienne de 20 mg (et non pas 10 mg) chez l'hypertendu âgé est davantage préconisée pour obtenir une action suffisamment efficace .

D'autre part , cette posologie pourra être majorée chez certains malades . La dose maximale est de 40 mg par jour , soit deux comprimés , en une prise (durée d'action 24 heures) .

En cas d'association , on préfère administrer le diurétique le matin et le béta-bloquant le soir , pour des raisons de confort pour le malade , en veillant à obtenir progressivement la dose efficace en béta-bloquant (par demi-comprimé) , tandis que la co-prescription de **MIKELAN** et d'un I.Ca ne requiert aucune attention particulière en ce qui concerne l'adaptation posologique (nous préconisons alors le béta-bloquant en prise matinale et l'I.Ca le soir) .

En prophylaxie des récidives de crises dans l'angor , quelque soit le type , nous nous arrêterons volontiers sur **le bisoprolol** , pour lequel existe une efficacité comparable , si ce n'est supérieure , à celle des molécules plus " classiques " , mais surtout une action prolongée dans le temps autorisant une réduction importante de la posologie , tant dans le nombre de prises que dans la dose minimale à administrer .

Ces particularités constituent un progrès thérapeutique que nous tenons à souligner , en préconisant dans cette indication l'administration de un comprimé dosé à 10 mg en **bisoprolol** le matin au lever , et le soir au repas (la prise concomitante de nourriture n'influençant pas la pharmacocinétique de la molécule) . Nous laissons le choix de la spécialité (**DETENSIEL** ou **SOPROL**) au médecin prescripteur , aucune différence significative n'apparaissant dans les dossiers de l'une ou de l'autre , si ce n'est peut-être une économie en faveur de **SOPROL** .

Enfin , **l'amiodarone** conserve sa place prépondérante en tant que traitement préventif des crises d'angine de poitrine , en particulier lorsqu'existent des complications cardio-vasculaires sous-jacentes à type d'arythmies ventriculaires associées ou pas (éventuellement secondaires) à une H.T.A , que le risque arythmique ait été objectivé par des éléments cliniques , ou qu'il soit virtuel ou encore pressenti de par l'analyse des données électrocardiographiques .

Nous rappellerons simplement ici que cette prescription , aussi justifiée soit-elle , nécessite un monitorage basé tant sur la clinique (efficacité , absence de contre-indications) que sur les critères électriques (efficacité , surveillance de la survenue d'éventuels effets secondaires) . **L'amiodarone** pourra être préconisée par voie injectable , administrée selon la posologie de dose de charge utilisée habituellement , ou de préférence par voie orale , cette dernière pouvant également prendre le relais de la précédente dès que possible .

La nécessité de pouvoir bénéficier d'une forme injectable , ainsi que le choix logique pour une simplification de la prescription (et pour une économie) d'une même spécialité disponible à la fois par voie orale et par voie injectable , nous conduisent à rejeter **RYTHMARONE** , qui n'existe que sous forme de comprimés à 200 mg , et à accorder notre préférence à **CORBIONAX** .

Ce choix peut néanmoins être discuté , si l'on considère que cette spécialité bénéficie des avantages accordés à **CORDARONE** quelques vingt années plus tôt . Cependant , la possibilité de disposer de formes aussi intéressantes , et surtout , pour une efficacité par ailleurs équivalente , la réalisation d'une économie importante concourent à justifier notre choix porté sur **CORBIONAX** .

Il semble par ailleurs que dans le traitement des tachyarythmies ventriculaires sévères , **l'association** sous surveillance accrue d'une dose de charge en amiodarone **avec de faibles doses de béta-bloquant** , de préférence sans activité bétamimétique intrinsèque (bisoprolol) constitue un traitement très prometteur . Il reste à l'avenir à nous le prouver à nouveau , pour le bien du malade dont l'état pathologique justifie d'un traitement béta-bloquant .

J/ Remarques

* Immédiatement peut venir à l'esprit une question , à savoir pourquoi ne pas préconiser **le bisoprolol** dans le traitement A.H.T.A , puisque l'A.M.M pour cette molécule a été obtenue à la fois pour le traitement préventif de la crise angineuse , et pour l'H.T.A ?

S'il est vrai que cette notion nous a effleuré , essentiellement dans un but de simplification du marché , notre souci de recherche du confort du malade , notamment pour faciliter l'observance , nous a préférentiellement orienté vers **MIKELAN** , grâce notamment à son activité prolongée dans le temps autorisant une monoprise quotidienne à la place de deux .

D'autre part , chaque molécule possède son propre devenir dans l'organisme , et même pour un mode d'action a priori identique sur les récepteurs béta-adrénergiques , **le cartéolol** a un tropisme particulier qui justifie à notre avis pleinement son indication dans le traitement de l'H.T.A . Reste à savoir si ce n'est pas précisément ce mode d'action particulier qui l'empêche d'être indiqué à bon escient dans la prophylaxie de l'angor (pas d'A.M.M) ... Raison pour laquelle nous maintenons notre choix du bisoprolol (**SOPROL** ou **DETENSIEL**) pour ces cas , et ainsi la boucle est bouclée ...

* Il semble que récemment se développe un regain d'intérêt pour le chef de file , le **propranolol** , dont les propriétés hémodynamiques se complètent davantage par une action vasomotrice à tropisme coronarien non négligeable[55] . Cette activité serait d'autant plus intense , et par conséquent tout autant bénéfique lors d'une administration intra-coronaire d'un mg du principe actif , déterminant rapidement in situ la réduction de la sténose artérielle : en réduisant les besoins myocardiques en oxygène , le propranolol diminuerait ainsi le débit sanguin régional et du même coup le gradient de pression trans-sténotique .

D'autre part , on peut évoquer la mise en jeu de l'inhibition des récepteurs béta-adrénergiques locaux , entraînant l'extériorisation du tonus alpha-adrénergique et donc , une élévation de la pression post-sténotique , suffisante pour favoriser une distension de la sténose .

Enfin , pourrait intervenir l'effet anesthésique local de la molécule , débouchant sur une inhibition du flux calcique entrant dans les fibres musculaires lisses de la paroi vasculaire . Il est à noter que le schéma d'administration du médicament , par voie intra-coronaire et à faibles doses , réduit considérablement les effets systémiques éventuels .

Ces mécanismes hypothétiques , dont l'intérêt pharmacologique et thérapeutique est évident , compte tenu des inconnues que recèle encore la vasomotricité coronarienne , demandent à être confirmés et exploités pour une utilisation optimale du **propranolol**[25] .

Comme par ailleurs il semble que **le propranolol** en particulier , mais aussi certaines molécules de la première génération (**métoprolol** par exemple) permettent d'étendre les indications des béta-bloquants à des domaines tout à fait variables[42] tels que le traitement de fond de la migraine[54,56] , le tremblement , ou la prévention des hémorragies digestives notamment chez le cirrhotique (par hypertension portale)[50] , il nous paraît évident que les béta-bloquants demeurent encore une classe pharmacologique pourvue de qualités largement exploitées aujourd'hui , et dans la mesure où les hypothèses auront été confirmées par plusieurs études comparatives , également une source de progrès pour l'avenir ...

3.5. LES DERIVES NITRES

Introduction

Le nitrite d'amyle et le trinitrate de glycéryle (plus communément appelé nitroglycérine ou trinitrine) furent les premiers dérivés nitrés introduits en thérapeutique . Leur synthèse et leur première utilisation dans le traitement de l'angine de poitrine remontent à la fin du siècle dernier[21] .

Cependant , malgré la preuve de leur efficacité , leur emploi resta longtemps limité par leur faible durée d'action , due à leur administration essentiellement par voie sublinguale[23] .

Ce n'est qu'en 1969 que la première publication sur l'emploi de la trinitrine en I.V a permis l'essor de cette famille thérapeutique , ainsi que l'élargissement de ses indications notamment à l'I.C congestive .

A/ Mécanismes d'action

Les dérivés nitrés sont des vasodilatateurs veineux , possédant également à doses plus importantes une action cardio-vasculaire mixte non spécifique , systémique et myocardique , résultant de leurs effets sur la fibre musculaire lisse .

Leur action principale résulte de leur structure chimique , laquelle autorise , grâce à l'intervention de la glutathion-réductase , la libération de radicaux NO (appelés " nitrates endogènes "[85]) au niveau même de la fibre musculaire lisse du vaisseau . A la suite de réactions enzymatiques en chaîne , se déroulant in situ , se produit la relaxation vasculaire .

Le substrat moléculaire du processus , à savoir G-SH , provient directement du métabolisme protidique et cette particularité peut expliquer l'apparition fréquente d'un phénomène dit d'" accoutumance " au traitement par les dérivés nitrés essentiellement dû à un déficit en cystéine[23] .

L'action préférentielle se fait , non pas directement sur la contractilité myocardique , mais à un niveau périphérique , modifiant l'hémodynamique vasculaire , et notamment la pré-charge[21] : en l'absence de défaillance cardiaque gauche , la vasodilatation veineuse induite provoque une augmentation du pool veineux périphérique , diminuant le retour sanguin (ce qui majore une hypotension orthostatique) , abaissant la pression télédiastolique du ventricule gauche - d'environ 23% - et celle de la tension pariétale - de près de 15%[23] .

Il en résulte , dans le cas d'I.C gauche , une amélioration importante de la congestion pulmonaire et donc de la dyspnée , laquelle en constitue le symptôme constant .

Cette baisse de la pré-charge s'accompagne (à doses plus importantes) d'une diminution de la post-charge , due à une vasodilatation artérielle , permettant l'augmentation - jusqu'à 30% selon les doses et la molécule utilisée[23] - de la fraction d'éjection systolique (le volume de l'ondée systolique étant moins abaissé que le volume télédiastolique) , et contribuant à une diminution de la MVO_2 ; la conséquence en est une réduction globale du travail cardiaque[18,21,125] .

L'activité des dérivés nitrés varie selon les niveaux , et prédomine en particulier à la partie supérieure du corps (face , cou , nuque , poitrine) , rendant possibles des bouffées vasomotrices , d'éventuels épisodes tachycardisants , ainsi qu'au niveau méningé , des céphalées pulsatiles souvent intenses .

Elle est également inégale selon les vaisseaux , vasodilatant les artères de gros calibre , délaissant les artérioles et les sphincters précapillaires ; l'effet dilatateur direct des dérivés nitrés sur les vaisseaux coronaires a pour conséquence un abaissement de l'impédance des artères coronariennes de gros et de petit calibres , avec un effet prépondérant semble-t-il au niveau des sténoses coronaires[21,23] . L'effet vasodilatateur se limite aux gros troncs épicardiques , et reste sans action sur les artérioles intra-myocardiques , évitant ainsi tout phénomène de " vol coronaire " .

L'amélioration de la capacité d'effort chez le coronarien est par conséquent davantage le fait d'une augmentation du flux sanguin (apportant l'oxygène nécessaire au myocarde) , qu'à une baisse de la demande cardiaque en oxygène .

Enfin , leur mécanisme intime implique également la participation de la voie du métabolisme de la cyclooxygénase : ils inhibent la synthèse du thromboxane A_2 (vasoconstricteur) , orientant préférentiellement la voie métabolique vers la production accrue de prostacycline vasodilatatrice ou PGI_2 . Cependant , ce mécanisme reste simplement complémentaire du précédent , venant néanmoins renforcer le pouvoir vasodilatateur des dérivés nitrés[23] .

B/ Eléments de pharmacocinétique

La cinétique d'absorption des dérivés nitrés , et en particulier de leur chef de file la trinitrine , a déjà fait l'objet de larges études . Elle permet de comprendre comment le maintien d'un taux plasmatique stable et efficace reste possible lors de la formulation de nouvelles formes galéniques qui sont apparues ou apparaissent depuis peu sur le marché .

Rapidement résorbés par la muqueuse buccale (en moins d'une minute) , ce qui constitue la voie d'administration préférentielle , ou pénétrant facilement par la peau (formes percutanées : gel ou patch) , les dérivés nitrés se répartissent dans le lit vasculaire , tout en se caractérisant par une clearance plasmatique extrêmement élevée : leur absorption est quasi-totale (on estime la quantité de la molécule active administrée retrouvée dans le plasma à guère plus que 1%) . Leur distribution au niveau tissulaire est très importante , et leur action au niveau cellulaire musculaire lisse est dose-dépendante .

Administrés par voie orale , ils subissent un effet de premier passage hépatique , d'importance variable selon les sujets , aboutissant par dénitration à la formation de métabolites actifs , lesquels possèdent une biodisponibilité et une concentration sanguine souvent supérieures à celles de la molécule mère , permettant dans tous les cas une augmentation de la durée d'action initiale : la demi-vie passe ainsi de 30 à 40 minutes à 4 à 6 heures[87] .

Les délais , intensités et durées d'action sont variables selon le principe actif et surtout selon la voie d'administration . La trinitrine exerce un effet rapide mais bref (I.V ou sublinguale) , relativement rapide et de durée moyenne (voie percutanée) , ou encore franchement lent à apparaître , de faible intensité et bref (par voie orale : formes fortement dosées et à libération prolongée)[125] ; le DiNitrate d'IsoSorbide (I.S.D.N) , qui aurait par ailleurs davantage un profil d'action mixte , possède un effet regroupant les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques , avec cependant une composante plus durable (demi-vie 1 heure à 1,3 heure , et durée d'action voisine de 3-4 heures)[83] ; le tétranitrate de pentaérythrityle et le tétranitrate d'érythrityle ont , quant à eux , une activité peu prolongée et de délai d'apparition rapide[21] .

Lors de traitements au long cours , on assiste à une augmentation de la demi-vie , du fait d'une absorption plus lente , et / ou d'un relargage tissulaire de la drogue - en excès - vers le lit vasculaire .

L'élimination est essentiellement hépatique , si bien qu'il n'existe pas chez l'insuffisant rénal de phénomène toxique qui serait dû à une accumulation de la molécule mère , ou encore de ses métabolites actifs (I.S.2-M.N et surtout I.S.5-M.N)[23] .

C/ Efficacité relative

Les dérivés nitrés ont depuis longtemps fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de la poussée d'I.C aiguë[21] . Leur intérêt dans le traitement de l'I.C congestive , comme dans celui de l'insuffisance coronarienne (angor d'effort , angor instable , angor de Prinzmetal)[73] , notamment à titre prophylactique , n'est justifié que par l'instauration d'une stratégie thérapeutique visant à contourner l'inconvénient majeur de leur pharmacocinétique : leur rapide métabolisation (c'est à dire leur inactivation par le foie) .

Pour autoriser une pleine activité des dérivés nitrés , plusieurs possibilités s'offrent à la recherche pharmaceutique : tout d'abord , **une voie d'administration évitant un effet de premier passage hépatique trop important** (voie perlinguale , voie percutanée) , ou encore un essai de saturation des mécanismes enzymatiques du métabolisme inactivateur de ces molécules , solution parfaitement irréalisable du fait de la capacité et de la large activité de ces systèmes .

Une troisième possibilité consiste à **apporter ces principes actifs de manière prolongée dans le temps** , et en quantité suffisante à chaque instant , au fur et à mesure que l'organisme les catabolise (c'est l'objectif atteint par la perfusion I.V , les formes orales à libération prolongée , ainsi que par certaines formulations transdermiques) .

Enfin , la dernière solution préconise **le recours aux métabolites actifs** plus durablement efficaces , administrés directement à l'organisme , et non plus sous forme de prodrogue : c'est le cas de l'utilisation de l'I.S.5-M.N (métabolite à demi-vie longue - 5 heures - , par opposition à l'I.S.2-M.N à demi-vie courte - 1 heure 30) . Cependant , **les formes dites " conventionnelles "** , sans artifice de formulation , seront d'un emploi fréquent à chaque fois que le besoin d'un ajustement thérapeutique se fera sentir .

Les spécialités relevant d'une résorption rapide perlinguale restent les médicaments de la crise angineuse , et pour cette raison sont en permanence maintenus à proximité immédiate du patient (par ailleurs stabilisé par un traitement de fond)[21] .

En effet , la trinitrine (pour la majorité) doit être utilisée à chaque crise , et également de manière préventive 2 à 3 minutes avant les efforts anginogènes ou bien les situations susceptibles de provoquer les crises , circonstances que les malades connaissent bien .

Dans les angors plus sévères , la crise pouvant se prolonger , la prise de plusieurs comprimés à quelques minutes d'intervalle est parfois nécessaire . Fait essentiel , et mal connu des patients angineux qui ont plutôt tendance à " économiser " les prises , il n'existe pas d'accoutumance ou de perte d'efficacité au long cours pour cette voie d'administration .

Les spécialités commercialisées renferment toutes soit la trinitrine , qui possède une action extrêmement rapide par cette voie , et concernent alors **NATIROSE** (comprimés dosés à 0,75 mg) , **TRINITRINE SIMPLE LALEUF** (pilules à 0,15 mg) , ou plus récemment **NATISPRAY** (forme spray assurant des doses unitaires de 0,15 mg) et **NATISPRAY FORT** (unités de prises dosées à 0,40 mg) , soit l'I.S.D.N (dosé à 5 mg) soit **RISORDAN 5** ou encore **SORBITRATE 5** .

L'action thérapeutique de la trinitrine par voie perlinguale apparaît en moins d'une minute[21] , et lorsque la forme et le dosage de la spécialité en assurent un taux plasmatique suffisant (ce qui n'est pas le cas pour **TRINITRINE SIMPLE LALEUF**) , elle permet de soulager le myocarde dès les prodromes de la crise d'angine de poitrine .

Quant à l'I.S.D.N (**RISORDAN 5 ou SORBITRATE 5**) , cette molécule sous cette forme d'absorption sublinguale , possède un pic plasmatique efficace en moyenne 15,6 minutes après l'administration , ce qui s'avère peu intéressant , dès lors que la prise du comprimé se réalise trop tardivement par rapport à l'apparition des premiers symptômes . L'ensemble de ces données semble confirmer la place de choix occupée par la trinitrine dans le traitement des crises d'angor .

La voie percutanée permet quant à elle une diffusion active du principe actif sans présenter l'inconvénient d'une administration orale . Elle est préconisée en traitement d'entretien , en relais de la voie injectable , ou pour un usage préventif des crises angineuses .

La seule spécialité commercialisée est **LENITRAL PERCUTANE** , chacune des monodoses renfermant 15 mg de trinitrine assurant une action dans des délais brefs , dès la quinzième minute , et maintenue pendant près de huit heures . La posologie usuelle est par conséquent de trois applications quotidiennes , au moyen de tampons applicateurs au niveau de la partie supérieure du thorax[v] .

La voie injectable est par constitution , et peut-être davantage de par la cinétique des dérivés nitrés , la voie d'urgence , et sa transposition en ambulatoire possède moins d'intérêt .

L'action doit être rapide , intense et de courte durée , particularités que possède le chef de file de la famille , la trinitrine , commercialisée sous le nom de spécialité **LENITRAL injectable** , possédant par cette voie une demi-vie de 10 à 30 secondes .

Ce médicament sera prescrit en perfusion I.V dans tous les cas d'I.C aiguë , en particulier au stade de l'I.D.M , mais aussi d'O.A.P ou de crise angineuse sévère , à la posologie moyenne de 20 à 50 microgrammes / minute , posologie obtenue progressivement par paliers de 10 microgrammes toutes les 5 minutes . L'administration associe en général 30 mg dans 500 ml de sérum glucosé isotonique[125] .

La trinitrine injectable peut ainsi être utilisée pour des nécroses myocardiques datant de moins de 12 heures , ou si persistent lors de l'admission du malade en urgence des signes de douleurs coronariennes importantes . La nécessité de sa présence à la pharmacie hospitalière ne laisse aucun doute .

Les formes à libération prolongée ont fait l'objet d'un grand développement ces 20 dernières années , et demeurent actuellement la modalité de prescription préférentielle en matière de traitement par des dérivés nitrés , car elles sont , de par leurs caractéristiques biogaléniques , compatibles avec l'obtention d'un effet prolongé : leur profil pharmacocinétique est très étalé , montrant une vitesse de passage nettement réduite par rapport à celle de formes " conventionnelles " (le " pic " plasmatique survient au bout de 5 heures) , tout en étant accompagnée d'une intensité de passage tout à fait satisfaisante (biodisponibilité de 85% en moyenne) .

Elles représentent en effet un moyen logique d'assurer à l'organisme une concentration plasmatique , mais surtout tissulaire , efficace , en déchargeant en continu la quantité adéquate et suffisante pour pallier à un catabolisme trop rapide , tout en satisfaisant à deux prises quotidiennes espacées de douze heures , garanties d'une bonne adhérence du malade à son traitement .

Compte tenu de la très faible durée d'action de la trinitrine , **c'est essentiellement l'I.S.D.N qui est utilisé** , car il constitue , dans le cadre d'un traitement d'entretien , le dérivé nitré de choix associant les caractéristiques de la trinitrine , tout en possédant une action plus durable . Les formes " retard " d'I.S.D.N actuellement sur le marché sont dosées soit à 20 mg , soit à 40 mg , et dans ces conditions , l'I.S.D.N s'avère actif lorsque 20 mg LP (Libération Prolongée) sont administrés à raison de 2 ou 3 prises quotidiennes , réparties dans la journée[79,81] .

Dans un second temps seulement , pour les cas pathologiques plus sévères , et(ou) selon la réponse individuelle - soumise par ailleurs à de grandes variabilités lors d'un traitement par des dérivés nitrés - une prise de 40 mg LP toutes les huit à douze heures pourra être envisagée[71] .

Chacun de ces deux dosages (20 mg et 40 mg) est commercialisé sous les noms de spécialité **RISORDAN LP** (comprimés) ou **DISORLON LP** (gélules) .

Les doses journalières usuellement préconisées pour l'I.S.D.N par voie orale vont de 40 mg à 160 mg , les doses moyennes employées lors de l'I.C congestive étant généralement plus élevées (100 à 160 mg / jour) .

Toutefois dans certains pays comme les Etats-Unis ou l'Allemagne, il n'est pas rare de prescrire des doses plus importantes , de l'ordre de 120 à 200 mg / jour voire 300 mg , et ce de façon chronique , avec une efficacité démontrée et une tolérance jugée bonne .

La comparaison des deux formes semble quant à leur bioéquivalence faire privilégier **DISORLON LP** à **RISORDAN LP** , si l'on en croit une étude réalisée , concernant l'administration biquotidienne de la forme retard 20 mg , avec des prises espacées de douze heures (8 heures - 20 heures) soit d'une gélule (traitement A) , soit d'un comprimé (traitement B) .

En effet , le délai d'apparition de l'état d'équilibre apparent pour **DISORLON LP** (A) est de 24 heures , contre 72 heures pour **RISORDAN LP** (B) . La concentration sanguine d'I.S.D.N est 23% plus élevée , et ce dès le second jour de traitement A , tout en maintenant par la suite un palier à cette valeur , alors que l'état d'équilibre observé pour le traitement B est constaté pour un taux plasmatique inférieur .

En conséquence , la quantité d'I.S.5-M.N actif formé après administration de A est également plus importante . Les demi-vies de l'I.S.D.N et de l'I.S.2-M.N sont plus longues pour le produit A , celle de l'I.S.5-M.N est plus grande pour le produit B .

L'analyse de ces diverses données apporte des précisions sur la manière dont se font l'absorption et l'élimination des deux produits à l'état d'équilibre . Les deux formes sont à cet égard bioéquivalentes , ce qui autorise , lorsque l'efficacité est jugée davantage satisfaisante par les médecins et par les patients pour des doses moyennes de 80 mg / jour , à augmenter la posologie quotidienne , dès la prise ultérieure , au dosage adéquat (comprimés ou gélules LP 40 mg selon) , à raison d'une prise matin et soir .

D'autre part selon les différents enregistrements des paramètres pharmacocinétiques au cours de la journée , toute possibilité d'adaptation posologique ne correspond pas systématiquement au schéma thérapeutique idéal .

Il existe en effet un phénomène d'accoutumance , pouvant conduire à l'échappement thérapeutique[24] , synonyme d'une diminution de l'efficacité attendue du traitement , qui n'est observé que lorsque les taux plasmatiques du principal métabolite actif des dérivés nitrés , à savoir l'I.S.5-M.N , ne peuvent rester inférieurs à une valeur seuil pendant plusieurs heures par jour , situation qui peut être évitée précisément avec une posologie de deux prises quotidiennes (d'un dosage limité) , espacées de 12 heures de formes à libération prolongée[22] .

C'est ainsi qu'une accoutumance est observée pour trois prises espacées de huit heures de 60 mg chacune d'I.S.D.N , ou pour deux prises quotidiennes espacées de 12 heures de 80 mg d'I.S.D.N à libération prolongée (dose cumulée pour 24 heures : 160 mg) , alors que l'activité persiste pour des posologies de 3 fois 20 mg d'I.S.D.N " conventionnel " par jour , ou pour quatre prises de 40 mg chacune[23] (valeur seuil à un moment t donné non dépassée : pas de " pic " sanguin) , ou encore pour deux prises quotidiennes de 80 mg d'I.S.D.N à libération prolongée , mais espacées de 6 heures (avec le risque d'une absence de couverture thérapeutique pendant environ dix heures)[22] .

Cette étude présente certes l'inconvénient de ne pas respecter les impératifs liés au traitement , à savoir en particulier une protection myocardique continue au cours du nycthémère , mais elle permet de formuler quelques restrictions quant à l'usage intempestif de posologies et de formes galéniques récentes .

Néanmoins , il nous semble prématuré de préconiser le recours à des solutions palliatives (tels que des traitements discontinus assurant un wash-out thérapeutique quotidien) sans en avoir auparavant pesé toutes les conséquences .

La mise au point récente de systèmes d'**administration transdermique** , permettant une diffusion régulière du principe actif et l'obtention de taux plasmatiques stables , représente un apport intéressant tant en raison des avantages pharmacologiques de la voie cutanée , que pour le confort du malade[78,80] .

En effet , cette innovation est particulièrement appréciable pour la trinitrine , du fait de ses caractéristiques pharmacocinétiques (demi-vie d'élimination de deux à trois minutes) , et de l'effet de premier passage hépatique[78] .

L'innocuité du traitement par un dérivé nitré administré par cette voie est désormais bien établie , mais si ce progrès biogalénique évite les désagréments associés à la prise orale , l'efficacité du traitement reste cependant limitée par les inconvénients inhérents à toute médication nitrée .

Quelque soit la voie d'accès , la survenue des effets secondaires ainsi que d'une certaine accoutumance est constante - bien qu'une tolérance de l'organisme , pour le moins en ce qui concerne les critères cliniques d'appréciation de l'action anti-angineuse des dérivés nitrés , n'ait pas été notée lors de l'administration en continu du médicament pendant une durée de six mois . Toutefois , cette restriction ne met pas en balance les avantages tirés de cette forme galénique originale .

Le traitement de l'angine de poitrine peut enfin être le fait de **l'administration du métabolite principal** , l'I.S.5-M.N de biodisponibilité et de demi-vie (5 heures) plus importantes[23] .

En ce qui concerne les effets anti-angineux de l'I.S.5-M.N , plusieurs études menées tendent à montrer une efficacité au moins égale à l'I.S.D.N , voire supérieure .

Ces résultats ont motivé la commercialisation , dès 1986 , de plusieurs spécialités associant le principe actif avec , pour certaines , une forme galénique originale (microgranules Ph-dépendants) permettant une diffusion régulière et prolongée : c'est le cas de **MONICOR LP 20MG** et plus récemment , de **MONICOR LP 40MG**[86,88] .

En effet , **MONICOR LP** assure une libération lente du principe actif selon les caractéristiques propres à la libération prolongée (latence à l'administration , courbe en fonction du temps aplatie , pic plasmatique inexistant) avec une durée d'action de 16 heures couvrant ainsi une grande partie du nycthémère , et permettant d'éviter les grandes variations interindividuelles observées par ailleurs (dues notamment aux différences de la participation du métabolisme enzymatique hépatique inactivateur d'une partie de la dose administrée) .

Spécialité intéressante , elle est indiquée dans le traitement prophylactique de l'angine de poitrine , ainsi que dans le traitement adjuvant de l'I.C gauche sévère .

Le peu d'intérêt que nous portons ici à **MONOSORB 20MG** (comprimés sécables) relève du fait que cette spécialité ne constitue pas une forme à libération prolongée comme les formes précédentes , se superposant ainsi parfaitement aux " formes conventionnelles " .

D/ Maniabilité

Parmi **les spécialités à résorption sublinguale** commercialisées , **NATISPRAY FORT** correspond à un dosage et à une forme galénique particulièrement intéressants , qui le feront préconiser pour tout patient adulte , dont le traitement de fond est stabilisé , possédant une vie et une activité physique normales , et n'ayant pas par ailleurs un traitement associé par des vasodilatateurs et(ou) des A.H.T.A[54] .

Dans tous les autres cas où une administration perlinguale peut s'avérer nécessaire , on préfèrera **NATISPRAY** (0,15 mg) , à savoir lors de l'association éventuelle à un début de traitement annexe par des dérivés nitrés (retards par exemple) et(ou) par des autres vasodilatateurs , lors de la présence préalable d'A.H.T.A , ou enfin chez la personne âgée et(ou) sédentaire polymédiquée par ailleurs .

La présentation des médicaments à absorption perlinguale sous forme de comprimés à placer sous la langue présente un avantage chez les personnes âgées handicapées , étant dans l'incapacité d'actionner le système de libération du principe actif du flacon pressurisé , ou lorsque le patient a une préférence personnelle pour les comprimés (encombrement jugé trop important de la forme spray en particulier) .

L'appréhension de ces particularités individuelles assurera une pérennité de l'efficacité du traitement d'entretien , en écartant déjà a priori un futur obstacle à une bonne observance .

La justification du choix de la spécialité , - ce dernier étant davantage porté sur **NATIROSE** que sur **RISORDAN 5** ou **SORBITRATE 5** - , en dehors de toute considération d'efficacité relative , repose sur la constatation que **RISORDAN 5** et **SORBITRATE 5** , se présentant sous forme de comprimés à la fois sublinguaux et à avaler , peuvent susciter des confusions quant aux modalités d'administration prescrites , notamment chez des personnes polymédiquées .

D'autre part , dans le cadre d'une administration perlinguale en période de crise , le fait que cette molécule assure une action efficace à plus long terme n'est ni recherché ni souhaité : une administration trop fréquemment réitérée chez des patients particulièrement anxieux peut tromper le médecin dans son jugement quant à l'innocuité du traitement de fond instauré , en augmentant indirectement la posologie initiale de ce dernier , et en sollicitant - bien que de façon minime semble-t-il - davantage les mécanismes de tolérance de l'organisme .

En ce qui concerne **les formes percutanées** , lesquelles présentent l'avantage majeur d'éviter une administration per os (notamment chez les sujets polymédiqués) , plusieurs restrictions sont à formuler , à savoir la présence d'un excipient médicamenteux gras (peu confortable pour le patient) , ainsi qu'une sécurité d'emploi insuffisante . En effet , l'incertitude quant à la dose administrée , notamment en ambulatoire , associée à la difficulté qu'éprouvent certains patients (en particulier les personnes âgées) à la pose du médicament (limite de prescription) et par ailleurs l'existence d'une astreinte non négligeable à trois administrations quotidiennes , nécessitant par conséquent une certaine disponibilité (notion de maniabilité pour le patient) confèrent à cette forme galénique un caractère peu maniable .

D'autre part , l'utilisation des **formes à libération prolongée** permet une absorption digestive et une diffusion " contrôlée " dans le temps du principe actif . Au caractère pratique de ces formes galéniques est en effet associée l'efficacité d'une protection prolongée du myocarde couvrant tout le nycthémère .

Plusieurs laboratoires ont commercialisé l'I.S.D.N sous forme de comprimés à libération prolongée à différents dosages , ce qui permet une plus grande maniabilité : toutes les possibilités apportent cet avantage indispensable à la bonne conduite de la stratégie thérapeutique .

En effet , la posologie devra être dans tous les cas progressive afin d'éviter les effets secondaires à type de bouffées vasomotrices , d'hypotension orthostatique et(ou) de céphalées pulsatiles , lesquelles sont quasi-constantes lors de l'instauration d'un traitement par un dérivé nitré et initialement d'autant plus importantes que les doses administrées sont plus élevées[23] .

Grâce à deux prises quotidiennes , ces formes galéniques LP permettent de contourner l'inconvénient mixte d'une contrainte pour le patient de prises médicamenteuses répétées dans la journée et de la survenue brutale de pics plasmatiques[71] .

Ainsi , chaque prise visant au maintien du plateau sérique pendant une durée moyenne de douze heures (dix heures pour la molécule mère rallongée à douze heures avec la formation des dérivés mononitrés) , elles préviennent davantage l'apparition des effets indésirables (à type d'hypotension orthostatique , céphalées transitoires - 15% des cas - ou tenaces - 5% des sujets traités - , nausées et vertiges - 1,5% des cas[71]) classiquement observés lors de l'administration de formes à libération rapide . De plus , elles peuvent constituer une alternative intéressante à la voie parentérale .

Elles représentent en particulier un progrès certain dans la diminution de l'incidence d'épisodes d'ischémie silencieuse , fréquents chez le coronarien (75% des cas)[85] , et dont la survenue est considérée comme un marqueur de mauvais pronostic de l'angor instable[70] , alors que cet aspect de la pathologie cardiaque quelquefois fatal ne forme pas une entité réelle donnant lieu à une symptomatologie[27,88] .

La voie transdermique connait actuellement un regain d'intérêt avec l'administration de " patchs " , lesquels constituent une forme galénique particulière , grâce à la simplification posologique que ces systèmes autorisent , à raison d'une application quotidienne sur peau saine (confort pour le patient) , indifféremment le matin ou le soir , mais de préférence après la toilette .

La consommation de trinitrine est par suite de leur utilisation régulière considérablement réduite (de 62,5%) - du fait d'une diminution de l'incidence des crises , objectivée à plus de 50% dès le premier mois[71] - ce qui représente un progrès pour la qualité de vie du patient (restriction de la gène dans les activités courantes)[80] .

Le dérivé nitré pourra , comme pour chaque forme d'administration être associé avec bénéfice aux béta-bloquants et(ou) aux I.Ca , tandis que sa prescription concomitante avec d'autres vasodilatateurs , des diurétiques ou des médicaments A.H.T.A est à éviter[74] , du fait de la majoration probable de l'hypotension observée notamment chez les personnes âgées[80] .

La tolérance sera d'ailleurs meilleure , grâce à l'instauration progressive d'une posologie efficace , comme cela est de règle lors de la mise en place d'un tel traitement , associée à un apprentissage des modalités d'administration , de façon à limiter les signes d'une intolérance générale et(ou) locale , source de plus de 20% des arrêts prématurés[80] .

L'efficacité de **NITRIDERM TTS** (A.M.M 1984) , de **DIAFUSOR TTS** (A.M.M 1987) ou encore plus récemment de **CORDIPATCH** , tous trois dosés à **5MG/24H** dans le traitement prophylactique des crises d'angine de poitrine s'avère être dans certains cas incomplète , pouvant justifier , dans une seconde intention , la prescription de ces mêmes spécialités , mais dosées à **10MG/24H** , formes qui associent l'avantage d'un dosage plus important et toujours d'une seule administration quotidienne .

La gamme **MONICOR** (I.S.5-M.N) se veut d'une grande maniabilité , autant pour le patient que pour le médecin . Cependant , une prise quotidienne ne couvrant qu'une partie du nycthémère (16 heures) , il paraît justifié de préconiser une seconde prise , en les répartissant au mieux , de façon à assurer une couverture efficace .

De plus , elle permet une adaptation posologique en fonction de la situation clinique , et ce grâce à la possibilité pour le thérapeute de disposer de deux dosages , tout en ayant la certitude d'une meilleure biodisponibilité pour son patient[71] .

La tolérance de l'organisme aux nitrés semblant liée au plus grand caractère lipophile des molécules (trinitrine , I.S.D.N) , on pourrait s'attendre à une moindre importance du phénomène avec un traitement au long cours par un dérivé mononitré .

Les formes dites " conventionnelles " administrées par voie orale existant sous forme de comprimés ou de gélules ne concernent pas la trinitrine , trop rapidement catabolisée . L'I.S.5-M.N (**MONOSORB**) est présenté sur le marché uniquement dosé à 20 mg , ce qui constitue un obstacle quant à sa maniabilité d'une part pour le médecin , lors d'un ajustement thérapeutique (faible dosage) , d'autre part pour le patient , puisque la demi-vie étant faible , le nombre de prises devra être beaucoup trop important .

On lui préférera donc l'I.S.D.N , lequel est commercialisé , selon son dosage , sous les noms de spécialité **RISORDAN 5** , **SORBITRATE 5** , **RISORDAN 10** , **SORBITRATE 10** , **RISORDAN 20** , **SORBITRATE 20** , **LANGORAN 20** , **LANGORAN 40** . A priori , seul **RISORDAN** offre une panoplie complète de trois dosages possibles (maniabilité pour le médecin) .

E/ De l'accoutumance aux dérivés nitrés

La question de l'accoutumance aux dérivés nitrés se pose peut-être davantage quant au bénéfice tiré de l'instauration d'un traitement de fond préventif en continu , qu'à seulement celui associé aux traitements curatifs des crises .

Cependant , elle se justifie d'elle même , lorsque l'on envisage simplement que les causes de l'I.C , tout comme celles de l'insuffisance coronarienne étant rarement réversibles , le traitement devra être poursuivi indéfiniment[22,82] .

Puissants vasodilatateurs , ces produits entraînent , même à faible dose , une diminution du retour veineux par un phénomène de stockage périphérique[22] . Si l'effet vasodilatateur artériel est moindre à un niveau systémique , en revanche l'action sur la circulation coronaire est particulièrement intéressante , puisque ces produits favorisent la circulation collatérale vers les zones ischémiées , diminuent les spasmes sur les artères saines , et de plus semblent agir directement sur les parties sténosées .

La complexité de leur action sur les différents systèmes cardio-vasculaires est très certainement le reflet des résultats parfois contradictoires obtenus sur l'éventuelle tolérance de l'organisme aux effets hémodynamiques de ces produits[75,76] .

Pourtant , l'expérience clinique quotidienne révèle fréquemment l'espacement et l'atténuation , voire la disparition des effets secondaires fréquents et parfois importants[21] , qui apparaîssent en début de traitement (céphalées dans 20 à 30% des cas , hypotension orthostatique , vertiges , nausées) dès lors que celui-ci est poursuivi , et aux mêmes doses[22] .

Les plus récentes analyses tendraient à prouver qu'une accoutumance aux dérivés nitrés peut se développer dans certaines circonstances : en dépit de grandes variations interindividuelles , ce phénomène pourrait être induit très rapidement , en moins de 24 heures de traitement , et être totalement réversible à l'arrêt de ce dernier .

De plus , il semble être plus fréquent et plus marqué avec les plus forts dosages ainsi qu'avec les présentations assurant l'imprégnation la plus régulière (voie transdermique) .

Cet effet serait par ailleurs plus rencontré chez le patient angineux que chez l'insuffisant cardiaque[22] .

En ce qui concerne l'accoutumance aux effets anti-angoreux des dérivés nitrés , lesquels représentent la finalité véritable de leur action dans la majorité des cas , force est de constater que là encore aucune réponse précise ne peut être apportée .

Les constatations tirées des études faites sur le sujet témoignent d'une grande disparité , et n'offrent par conséquent pas la possibilité de les exploiter , si bien que leur conclusion ne s'appuie que sur des données partielles .

Très curieusement , il apparaîtrait que ce soit les traitements les plus courts (de durée inférieure à 15 jours) qui révèlent la plus grande accoutumance , alors que les traitements de plus d'un mois aboutissent à des résultats inverses .

Les différences de variations enregistrées selon les modalités thérapeutiques ne sont pas davantage significatives : rien ne permet de confirmer la tendance d'une tolérance supérieure à la trinitrine qu'aux dérivés nitrés organiques , ni celle d'une dépendance plus importante à une posologie croissante .

Il s'avère par conséquent que la notion d'accoutumance aux dérivés nitrés soit particulièrement confuse , et surtout tributaire de facteurs à la fois individuels (cinétique d'absorption , mécanismes de biotransformation ...) et thérapeutiques (forme galénique utilisée , doses administrées , espacement des prises ...) si bien qu'il est actuellement impossible de la quantifier ni même de la définir[23] .

F/ Coût relatif des spécialités

En ce qui concerne en tout premier lieu les formes retard de dérivés nitrés , qui sont les formes de plus large prescription car sans doute les plus globalement intéressantes , nous nous attacherons plus volontiers à **DISORLON** ou à **RISORDAN** , lesquels présentent des résultats similaires en administration chronique .

Cependant , le coût relatif à la prescription de l'une ou de l'autre de ces formes est variable . Une administration biquotidienne de **DISORLON LD 20** revient quotidiennement à 1,13 franc , contre 1,49 franc avec **RISORDAN LP 20** .

D'autre part , si la dépense est identique avec deux **RISORDAN LP 40** par jour qu'avec deux **RISORDAN LP 20** soit 1,49 franc , celle inhérente à la prise de deux **DISORLON LD 40** revient encore moins cher avec 1,47 franc .

Certes la différence n'est pas hautement significative , notamment en ce qui concerne les formes dosées à 40 mg chacune . Cependant elle n'est pas négligeable lorsque l'on considère une administration au long cours , et dès lors que le coût vient contribuer au choix de la spécialité .

La dernière forme retard intéressante de par ses efficacité et maniabilité relatives est constituée par **MONICOR** , spécialité de métabolite actif qui existe désormais sous trois formes différentes , à savoir LP 20 , LP 40 et LP 60 , et par conséquent avec un dosage supplémentaire par rapport aux précédentes . A une posologie efficace à raison d'une prise toutes les 12 heures , soit de deux fois 20 mg (1,59 franc) , de deux fois 40 mg (3,17 francs) , voire de deux fois 60 mg (3,99 francs) , tous les schémas thérapeutiques intermédiaires pouvant être envisagés (une prise de 40 mg le matin , et une prise de 20 mg le soir par exemple) , il apparaît néanmoins que cette spécialité occasionne une dépense supérieure au bénéfice tiré de son administration .

Par ailleurs , la trinitrine est également absorbée de façon satisfaisante par la peau (voie transcutanée) , et peut être prescrite en pommade (**LENITRAL PERCUTANE**) , ou plus récemment sous forme de patch transdermique (**NITRIDERM TTS , DIAFUSOR TTS , CORDIPATCH**) .

Si l'on se base sur l'administration d'une dose de 15 mg en produit actif équivalent , la dépense inhérente à l'utilisation de **LENITRAL PERCUTANE** est de 0,49 franc ; la pose d'un patch de 10 mg ou voire de 5 mg (la notion de dose efficace en trinitrine ne dépassant en réalité pas les 10 mg / 24 heures) revient quant à elle respectivement à 4,37 francs (**NITRIDERM TTS 5MG/24H , DIAFUSOR TTS 5MG/24H**) , à 4,39 francs (**CORDIPATCH 5MG/24H**) ou à 4,76 francs (**NITRIDERM TTS 10MG/24H , DIAFUSOR TTS 10MG/24H**) , ou 4,78 francs (**CORDIPATCH 10MG/24H**) . Il est par conséquent certain que la prescription des patchs prête à davantage de dépenses (soit 10 fois plus) que celle de la forme pommade .

En ce qui concerne les formes dites plus " conventionnelles " , nombreuses sont les spécialités commercialisées , qui assurent une administration soit de 10 mg (**RISORDAN 10** , **SORBITRATE 10**) , soit de 20 mg (**RISORDAN 20** , **LANGORAN 20** , **SORBITRATE 20**) , ou encore de 40 mg de produit actif (**LANGORAN 40**) .

Toutes équivalentes sur un plan de doses efficaces , ces formes ne le sont cependant pas quant à leur coût relatif . Ainsi , dans un esprit d'économie , mieux vaut préconiser **SORBITRATE 10** que **RISORDAN 10** (0,30 franc l'unité de prise contre 0,36 franc) , **SORBITRATE 20** (0,40 franc) que **RISORDAN 20** (0,61 franc) , ou même que **LANGORAN 20** (0,51 franc) .

D'autre part , en dehors de toute considération autre que celle du coût du traitement journalier , si l'on considère qu'une posologie moyenne de 4 comprimés dosés à 10 mg (soit 40 mg) revient de 1,20 franc à 1,44 franc par jour , ou encore que l'administration de 80 mg en 4 prises de 20 mg occasionne une dépense de 1,60 franc à 2,44 francs (selon les spécialités) , ou lorsque 120 mg sont nécessaires , sous forme d'une prise de **LANGORAN 40** toutes les huit heures , à 2,73 francs chaque jour , il nous paraît préférable de préconiser l'administration des formes retard , lesquelles du fait de leur durée d'action prolongée , permettent une moindre dépense .

La voie sublinguale a donné naissance également à des nouveautés sous forme pressurisée (**NATISPRAY et NATISPRAY FORT**) , venant compléter la gamme des spécialités plus anciennes , à savoir **LENITRAL SPRAY** - qui exploitait déjà cette présentation - ou encore **NATIROSE** , **RISORDAN 5 ou SORBITRATE 5** , comprimés à délitement sublingual[w] .

Si l'on compare les trois premières citées , on s'aperçoit que ces spécialités assurent une dose soit de 0,40 ml de trinitrine pour un coût relatif de 0,154 franc (**NATISPRAY FORT**) , ou de 0,158 franc (**LENITRAL SPRAY**) , soit de 0,15 ml en principe actif pour 0,156 franc (**NATISPRAY**) , ce qui est parfaitement similaire .

En ce qui concerne les formes comprimées entre elles , l'administration d'un comprimé de **NATIROSE** occasionne une dépense de 0,21 franc , tandis que celle d'un **RISORDAN 5** revient à 0,73 franc , et celle de **SORBITRATE 5** à 0,26 franc . En rapport de coût , on préfèrera donc **NATIROSE** pour la forme comprimée .

G/ Spécialités retenues

Il apparaît donc que notamment en ce qui concerne les formes à libération prolongée , le rapport efficacité-maniabilité au coût relatif reste équivalent pour chacune des spécialités actuellement disponibles .

Cependant , si l'efficacité relative est sensiblement identique pour les unes et pour les autres , la présentation de **DISORLON** sous forme de gélules faciles à administrer et à délitement progressif dans l'organisme , ainsi que l'existence , rappelons-le , d'une bioéquivalence entre les formes , nous autorise à accorder notre préférence à cette dernière spécialité . Par ailleurs , notre choix se confirme lorsque l'on se place sur un plan purement économique .

Un autre médicament paraît digne de retenir notre attention : **MONICOR** existe en effet actuellement sous plusieurs dosages , ce qui permet un ajustement de la posologie en fonction des besoins , adaptation jusqu'alors interdite - avec une maniabilité suffisante - par la seule forme 20 LP . Cependant , son administration demandant pour une couverture nycthémérale satisfaisante deux prises par jour , son prix de revient s'avère alors trop élevé en rapport avec l'avantage de l'utilisation d'un métabolite actif du dinitrate d'isosorbide .

L'apparition sur le marché de formes transdermiques , à savoir des patchs non gras et posés une seule fois par jour au niveau de l'hémithorax supérieur permet une efficacité thérapeutique , et surtout une maniabilité plus importante pour le patient , en évitant tous les inconvénients jusqu'alors inhérents à l'application répétée , désagréable , tout en étant peu reproductible (lorsque la spécialité était appliquée par le malade lui-même) de la forme pommade . Cependant , le rapport de 1 sur 10 de la dépense consécutive à la prescription des patchs (toutes spécialités confondues) nous autorise à recommander en milieu spécialisé l'usage du **LENITRAL PERCUTANE** , tant que le malade nécessite des soins et(ou) une surveillance intensive .

Néanmoins les multiples avantages des patchs , et notamment pour assurer le relais en ambulatoire , ne sauraient que faire recommander l'apprentissage du malade à la pose de ces formes particulières (à horaires réguliers , sur peau saine et sèche , au niveau de l'hémithorax supérieur gauche) par le personnel qualifié hospitalier 24 à 48 heures avant la sortie prévue du patient , et ce de manière à faciliter une bonne observance en période post-hospitalière . C'est pourquoi , en accord avec la pharmacie et avec le corps médical soignant du service spécialisé , il serait bon de pouvoir bénéficier des deux formes à l'hôpital , à savoir **LENITRAL PERCUTANE** (tube de 80 grammes assurant 106 doses de 15 mg de trinitrine) et de préférence **NITRIDERM TTS 5MG/24H ET 10MG/24H** (boites de 15 patchs , soit de 5 mg , soit de 10 mg) .

Enfin , la voie sublinguale , particulièrement intéressante dès l'apparition des prodromes en traitement préventif de la crise angineuse , peut utiliser des formes pressurisées de biogalénique plus recherchée , ou bien des comprimés à délitement sublingual à sucer .

En ce qui concerne les formes plus récentes , le malade peut bénéficier d'une présentation facile à manipuler (forme spray) et de résorption extrêmement rapide . Le dosage optimal semblant être celui de **NATISPRAY FORT** , sauf cas exceptionnel , nous préconiserons par conséquent cette dernière spécialité , autant en usage hospitalier qu'ambulatoire .

D'autre part , nous retiendrons volontiers **NATIROSE** , dont l'administration sera réservée aux sujets ayant déjà utilisé ce médicament (dans les semaines précédant leur hospitalisation) , ou à ceux habitués à toute autre spécialité se présentant sous forme de comprimés sublinguaux , et à qui la forme pressurisée ne convient pas .

Dans tous les cas , la trinitrine doit être maintenue à l'abri de l'air et de la lumière[21] (précaution renforcée par la forme spray) . Il convient de remarquer ici que nous ne retenons pas toute autre forme de comprimés , non seulement du fait de la dépense alors supérieure , mais surtout parce que la trinitrine demeure de par son mécanisme d'action la molécule la plus rapidement absorbée et donc la plus efficace à un moindre délai .

Enfin , une forme injectable est nécessaire dans tous les cas d'urgence , et là encore , nous accorderons notre préférence à **LENITRAL INJECTABLE** qui concilie tous les avantages d'une spécialité efficace et maniable , aucune concurrence à l'heure actuelle sur la marché venant relativiser son coût .

H/ Remarques

* Une innovation intéressante concernerait la voie transdermique assurant la libération progressive et régulière d'une dose efficace d'un principe actif d'action plus durable encore que la trinitrine (par exemple l'I.S.D.N ou l'I.S.5-M.N) , de façon à davantage restreindre la contrainte inhérente à la pose quotidienne du patch , en la reportant à une durée plus longue (exemple , tous les deux jours) .

Dans ce cas seulement , un conditionnement renfermant 15 systèmes serait justifié . Pour l'heure , il serait plus astucieux peut-être de réaliser des conditionnements de 30 , voire de 31 unités de prise , de manière à compenser à la fois les mois impairs , et l'éventualité toujours possible de la perte (ou du décollement) d'un système .

* De récentes études ont démontré l'intérêt tout particulier que réservent les malades concernés par la prise multiples de médicaments à la forme gélulifiée , beaucoup mieux tolérée par l'organisme que la forme comprimée (si l'on se contente d'utiliser des substances colorantes non allergènes , comme c'est le cas actuellement) .

Mieux encore , les gélules semblent davantage acceptées en tant que médicament (moindre astreinte) que toute autre forme orale . Cette remarque peut donner à réfléchir aux spécialistes de bioformulation galénique ...

3.6. LES INHIBITEURS CALCIQUES

Introduction

L'ion calcium joue un rôle clé dans la transmission intracellulaire et transmembranaire des signaux biologiques . Les canaux calciques , notamment ceux du type V.O.C (Voltage Operated Channels) , ou canaux voltage-dépendants ont une densité pouvant varier d'un tissu à l'autre , conditionnant la réponse aux antagonistes du calcium .

Le mécanisme d'action des principes actifs relève en effet de la possibilité d'une inhibition pharmacologique du canal calcique entrant lent avec comme corollaire l'inhibition du couplage excitation-contraction , tant au niveau cardiaque que vasculaire , d'où le terme d'inhibiteurs calciques (I.Ca) pour ces médicaments .

Les I.Ca constituent une famille thérapeutique hétérogène si bien que schématiquement , selon leur tropisme cardiaque et(ou) vasculaire , il est possible de distinguer les antagonistes du calcium " vérapamil-like " (phényl-alkylamines) , " diltiazem-like " (benzothiazépines) , et les 1,4-dihydropyridines (à savoir nifédipine , nicardipine , nitrendipine , nimodipine)[68] .

Cette classe pharmacologique dans son ensemble reproduit l'épopée des béta-bloquants : après avoir été largement utilisés dans l'angine de poitrine[21] (**le vérapamil** a été le premier I.Ca utilisé en thérapeutique , dès 1962 en Allemagne , et disponible en 1969 sur le marché français[40]) ainsi que , pour certains d'entre eux , indiqués dans les troubles du rythme , ils ont conquis maintenant le domaine de l'H.T.A[30] .

Par ailleurs , leur intérêt thérapeutique semble d'ores et déjà dépasser la sphère cardio-vasculaire , complétant le tableau de leur activité par une action régressive de la plaque d'athérome , pour concerner également le tractus digestif (ils constituent un traitement de choix des spasme du cardia) ainsi que , plus récemment mis en évidence , le système nerveux (canaux calciques de type N) .

A/ Définition

Antagonistes calciques , anti-calciques , calcium-bloqueurs , **inhibiteurs des canaux lents** , tous ces termes sont employés indifféremment pour désigner des substances qui possèdent la propriété de bloquer la perméabilité au calcium de certains canaux de la membrane cellulaire , même si pour certaines d'entre elles , d'autres actions sont associées .

Cependant , la dernière appellation est plus précise car l'inhibition des effets intracellulaires du calcium pourrait également se produire à un autre niveau à l'intérieur de la cellule , par exemple par interaction avec certaines protéines qui ont une forte affinité pour le calcium , comme la calmoduline[23] .

Les conséquences de ce blocage sont à la fois hémodynamiques et électrophysiologiques , et l'importance de ces phénomènes est objectivée par le rôle prépondérant de l'ion calcium dans les processus cellulaires .

D'un point de vue médicamenteux , est considérée comme active " toute substance dont l'effet prédominant est d'inhiber le courant calcique entrant lent (du milieu extra- vers le milieu intracellulaire) de façon proportionnelle à la dose , et dont l'action est réversible en présence de calcium " (données expérimentales)[68] .

L'hétérogénéité de cette famille thérapeutique est tout d'abord chimique , la classe des **dihydropyridines** étant la plus prolifique[57] . En effet , à côté de la molécule de référence que constitue **la nifédipine** , existent de nombreux autres principes actifs (**nicardipine , nitrendipine , nimodipine**) dont certains sont encore en développement . Notons également les dérivés de **la papavérine** (**le vérapamil**) , ou **des benzothiazépines** , avec notamment **le diltiazem** . Enfin , sont à rapprocher des I.Ca des substances qui possèdent d'autres propriétés fondamentales , comme celle d'**inhiber le canal sodique sortant rapide** : ce sont **le bépridil** , ou **la lidoflazine**[21] .

En fait , les principales raisons de l'hétérogénéité de la classe des I.Ca reposent principalement sur leurs caractéristiques hémodynamiques et électrophysiologiques , conséquences de points d'impact tissulaires différents .

B/ Propriétés pharmacologiques

Dans tous les tissus musculaires , l'augmentation du calcium libre intracellulaire (" calcium activateur ") est la condition sine qua non au développement de phénomènes contractiles[21,27] .

Au niveau cellulaire , d'une part la fixation du calcium disponible sur une protéine , la troponine C , permettant à l'actine d'interagir avec la myosine , et d'autre part un apport en ATP également dépendant de l'ion calcium , aboutissent à la contraction musculaire , notamment myocardique .

La dépolarisation enregistrée au niveau du potentiel d'action est le fait de l'entrée du sodium par le canal sodique rapide , alors que son maintien en plateau correspond à l'augmentation du calcium libre intracellulaire .

L'activité de deux groupes cellulaires du tissu musculaire cardiaque dépend entièrement de la mise en jeu du calcium dans la cellule : il s'agit des cellules du noeud sinusal , pour lesquelles l'augmentation du calcium renforce la pente de dépolarisation diastolique lente , ce qui a pour conséquence une élévation de la fréquence cardiaque , ainsi que des cellules du noeud auriculo-ventriculaire , au niveau duquel la conduction de l'influx est un mécanisme tributaire d'une certaine disponibilité en ion calcium .

Ces cellules étant totalement dépourvues de canaux sodiques entrants , les potentiels d'action sont à leur niveau (jonctionnel) purement calcium-dépendants .

L'ion calcium intervient donc finalement de manière prépondérante dans le couplage excitation - contraction de la fibre myocardique .

C/ Mécanismes d'action

Les effets hémodynamiques des médicaments agissant à ce niveau sont **extrêmement différents** , ceci étant essentiellement lié au fait que certains d'entre eux inhibent de façon préférentielle les canaux calciques du myocarde , et d'autres ceux du muscle vasculaire lisse .

Ces derniers provoquent la mise en jeu , par le biais du baroréflexe , d'une hypertonie sympathique qui va masquer les effets myocardiques directs . Ainsi , bien que possédant une action chronotrope et inotrope négative , **les dihydropyridines** tendent à augmenter (au moins en administration aiguë) le débit et la contractilité cardiaques[88] .

A l'opposé , **le vérapamil** est capable d'induire soit une bradycardie , soit aucune modification du D.C , tout en diminuant la force contractile , mais dans une mesure telle qu'elle n'est en général pas perceptible pour la performance cardiaque . **Le diltiazem** possède un profil intermédiaire[18] .

Une vasodilatation et une augmentation des débits systémiques se traduisent par une diminution des résistances périphériques totales , ainsi que de la P.A , d'autant plus importante que le niveau de pression est au préalable plus élevé[88] .

Tous les I.Ca augmentent le débit cérébral et coronarien , tandis que **la nifédipine et ses dérivés** semblent être les molécules actuellement les plus vasodilatatrices , cette propriété portant davantage sur les vaisseaux artériels et artériolaires que sur le réseau veineux[88] . L'effet relaxant des muscles lisses - corollaire d'une action d'autant plus efficace que la concentration en calcium est alors plus importante - est **plus significatif** chez l'hypertendu , lequel constitue par conséquent un sujet particulièrement réceptif aux I.Ca (un avantage par rapport aux vasodilatateurs type nitroprussiate qui induisent la même augmentation de débit chez le sujet normotendu) .

Cette sensibilité peut également expliquer que pour ces patients la baisse tensionnelle induite par les I.Ca est notable par rapport à celle qu'ils pourraient provoquer chez le sujet n'objectivant aucune H.T.A[88] .

De plus , la réduction des chiffres tensionnels est directement proportionnelle **au niveau initial de la T.A** , ainsi que des résistances périphériques ; une telle relation n'existe pas pour d'autres A.H.T.A , tels que les béta-bloquants ou encore les I.E.C .

Au niveau des gros troncs artériels , les I.Ca ont une action particulière sur le spasme coronarien , certains comme **le diltiazem** étant sur ce point particulièrement intéressants (par augmentation du diamètre artériel , associée à celle de la vélocité sanguine et par conséquent du débit du réseau artériel périphérique)[88] .

Les dihydropyrines développent le maximum de vasodilatation artérielle . Il en résulte une réduction marquée de la post-charge et , en partie par stimulation du baroréflexe , une augmentation de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche . Les effets directs sur l'inotropisme (dépresseurs) sont ainsi masqués et même initialement inversés dans le sens d'une augmentation de la contractilité myocardique .

Pour cette raison également existe une tachycardie , laquelle tend à disparaître lors de traitements au long cours . Cette diminution de la sensibilité serait le fait d'une baisse de la participation du baroréflexe (**diltiazem**) .

Le vérapamil est , comme les dihydropyridines , un puissant vasodilatateur , mais ses propriétés inotrope et chronotrope négatives sont plus marquées . Les complications les plus sévères sont d'ailleurs liées à cet effet mixte au niveau cardiaque , à type de trouble auriculo-ventriculaire ou de décompensation cardiaque . Elles surviennent généralement chez des patients présentant une pathologie cardiaque , c'est pourquoi **le vérapamil** est contre-indiqué en cas de B.A.V , et chez l'insuffisant cardiaque[40] . L'activation sympathique peut limiter la diminution de l'inotropisme induite par la molécule , sans modification du D.C ou de la fraction d'éjection systolique .

Néanmoins , il est fréquemment observé une réduction de l'index de la contractilité myocardique et une augmentation des pressions de remplissage ventriculaire . Ainsi , **le vérapamil** exerce un effet réel de dépression sur ces performances cardiaques , ce qui justifie qu'il doive être administré avec précaution (ou plutôt évité) chez des patients souffrant d'une I.C congestive . Les effets hémodynamiques du **diltiazem** sont assez comparables à ceux du **vérapamil** , à la seule différence près qu'une action bradycardisante est plus fréquemment observée .

La relaxation de la fibre musculaire lisse coronaire provoquée par les I.Ca se traduit par une vasodilatation et une augmentation du débit coronarien , et en cas de spasme , par une levée de celui-ci . En fait , si ce dernier effet " spasmolytique " peut être rencontré avec l'ensemble des I.Ca , l'augmentation du débit artériel n'est observée qu'avec **les dihydropyridines** . Ceci démontre que l'action anti-angineuse des I.Ca n'est pas directement liée , en dehors du cas particulier de l'angor de spasme pur , à un effet vasculaire , mais plutôt à une réduction de la MVO_2 (par abaissement de la post-charge et éventuellement un double effet chronotrope et inotrope négatif)[18] .

Les effets électrophysiologiques dépendent à la fois d'une action directe dépressive s'exerçant sur certaines zones du tissu nodal (les mêmes qui sont sensibles à la stimulation ou au blocage béta-adrénergique) dont le rôle dans l'automaticité et la conduction dépend du calcium . Au niveau de ces parties de " fibres lentes " , la phase initiale du potentiel d'action , telle qu'elle se déroule aux autres niveaux du tissu nodal , n'existe pas .

Les I.Ca entraînent une réduction de la pente de dépolarisation diastolique lente des cellules du noeud sinusal . A doses égales , les effets du **vérapamil** et de **la nifédipine** sur ce plan sont équivalents . Mais lors de l'administration au long cours en systémique de **nifédipine** , l'activation sympathique réflexe est supérieure à l'action directe du produit sur le noeud sinusal , ce qui tend à expliquer au moins en partie , son effet tachycardisant . En cas de maladie de sinus , **diltiazem** et **vérapamil** provoquent une prolongation marquée du temps de récupération d'où possibilité de pause sinusale .

Les I.Ca ralentissent la conduction auriculo-ventriculaire , de façon notable en ce qui concerne **le vérapamil** , plus discrète pour **le diltiazem** . **La nifédipine** peut à l'opposé faciliter la conduction auriculo-ventriculaire du fait de l'hypertonie sympathique qu'elle induit indirectement . La conduction hissienne n'est pas affectée , de même que la conduction intra-auriculaire (" fibres rapides ") , à l'exception lors de l'administration de **bépridil** qui a un effet non seulement sur le canal lent calcico-sodique mais également sur le canal rapide .

D/ Eléments de pharmacocinétique

Les I.Ca sont tous caractérisés par **une absorption digestive** quasi-complète , un **effet de premier passage hépatique** marqué , en particulier pour **le vérapamil** (80%) , aboutissant à une réduction de la biodisponibilité après administration orale . Cet effet est variable d'un individu à l'autre , et pour un même individu selon la dose . Ainsi , à posologies égales , des concentrations actives très différentes peuvent être obtenues .

La latence d'action pour atteindre **un pic de concentration** est variable d'une molécule à une autre , et pour une même substance selon la voie d'administration ou la forme galénique . **La liaison aux protéines plasmatiques** est généralement importante , bien qu'aucune interaction significative par défixation protéique des I.Ca n'ait été relevée .

Leur demi-vie relativement courte (à l'exception du **bépridil**) , allant de pair avec **leur élimination** , est le fait d'**une biotransformation** principalement hépatique puis d'une excrétion urinaire extrêmement rapides (à l'exception des métabolites du **diltiazem** , lesquels sont tout au moins en partie excrétés par voie biliaire) .

La possibilité d'**accumulation** en cas de pathologie hépatique sous-jacente n'est pas à écarter , cette dernière entraînant une réduction des phénomènes de premier passage hépatique , et par conséquent une augmentation de la biodisponibilité , et une réduction de la clearance d'élimination . Par contre , l'insuffisance rénale ne modifie pas la pharmacocinétique .

En ce qui concerne **l'effet anti-angineux** du **diltiazem** , les concentrations quatre heures après une prise orale sont considérées comme actives lorsqu'elles sont supérieures à 100 ng / ml , ce qui correspond au taux limite entre le groupe des " non-répondeurs " et celui des " sujets sensibles "[88] .

L'allongement de **la conduction auriculo-ventriculaire** est corrélé avec une concentration plasmatique élevée , avec alors une augmentation de l'incidence de blocs .

La baisse tensionnelle est dose-dépendante (de fortes doses en nifédipine induisent une réduction de la T.A plus grande) , et est d'autant plus importante que le niveau initial de P.A est élevé .

Il existe également une bonne relation entre le logarithme du taux plasmatique de **nifédipine** et l'accélération de **la fréquence cardiaque** induite par différentes doses sublinguales de cet I.Ca .

En fait , il apparaît difficile de déterminer des " fourchettes " thérapeutiques , la réponse clinique étant source de grandes fluctuations interindividuelles .

E/ Efficacité relative

Lorsque l'on envisage l'efficacité relative des différentes molécules de cette famille thérapeutique hétérogène , il convient d'analyser tour à tour leurs différentes indications , chacune retenant , de par ses éléments physiopathologiques , plus particulièrement l'un ou l'autre des I.Ca .

Leur activité A.H.T.A a d'abord été rapportée dans les années 1977-78 dans divers pays , avec **la nifédipine** et **le vérapamil** , l'utilisation de ce dernier comme A.H.T.A ayant été officiellement reconnue en France à partir de 1985[40] . A par la suite été confirmée leur propriété originale , à savoir l'induction d'une baisse tensionnelle chez l'hypertendu , alors que la P.A du normotendu ne change pratiquement pas .

Leur efficacité en monothérapie est objectivée par un résultat jugé satisfaisant dans 50 à 60% des cas d'H.T.A modérée , comme peut-être avec d'autres classes médicamenteuses , mais en y associant une certaine cardioprotection[17,64,1] .

La nifédipine , administrée sous forme de capsules sublinguales , induit une baisse tensionnelle 5 minutes après son administration , et après 20 minutes lors d'une prise orale , avec une effet maximal une demi-heure plus tard[66] . La réduction tensionnelle s'accompagne par ailleurs d'une élévation significative de la fréquence cardiaque[21] .

La réponse tensionnelle est la même pour **le vérapamil** , mais elle est à la fois plus longue à s'installer (3 heures) et plus prolongée . D'autre part , le D.C n'est pas modifié . L'activité rénine-angiotensine-aldostérone ainsi que la volémie restent inchangées avec ces deux I.Ca .

Le diltiazem exerce également une action A.H.T.A : 60 mg provoquent une diminution de la P.A de 155-103 mm Hg à 142-90 mm Hg en moyenne 3 heures après son administration . La fréquence cardiaque n'est pas modifiée à cette dose , mais commence à être significative dès la prise par voie orale de 90 mg[68] . L'activité du S.R.A.A demeure inchangée avec **le diltiazem** , comme avec les deux précédentes molécules[28] .

La nicardipine administrée per os induit une baisse de la T.A raide , en une demi-heure à une heure et demi après la prise , et toujours nette trois heures plus tard[57] . Une légère tachycardie peut accompagner une posologie importante .

La nitrendipine commence à agir quinze à trente minutes après une dose unique de 10 mg , l'effet maximal étant obtenu entre 60 et 90 minutes et la durée de l'effet de 6 à 8 heures . La fréquence cardiaque est légèrement augmentée . Il semble par conséquent que cette molécule possède un profil pharmacocinétique parfaitement adapté au traitement de l'H.T.A chronique[66] .

La félodipine , qui possède une demi-vie d'élimination d'environ 10 heures , a un effet objectivable sur la P.A en une à deux heures , maximal en trois à quatre heures et se prolongeant au minimum 12 heures (au moins à l'état d'équilibre du traitement) .

Le tiapamil semble également avoir un effet durable sur la P.A (de 10-12 heures) , sans entraîner de modification de la fréquence cardiaque , mais à une posologie efficace comprise entre 300 et 1200 mg (élevée) .

Dans aucun cas à doses thérapeutiques , la baisse tensionnelle ne s'accompagne d'hypotension orthostatique ou de modification de la volémie .

Lors de traitements au long cours , tous les I.Ca ont un effet A.H.T.A , et de même amplitude que les autres molécules antihypertensives (diurétiques , béta-bloquants) . L'effet de **la nifédipine** comprimé (2 fois 20 mg) est légèrement inférieur à celui du **vérapamil** (160 mg 3 fois par jour) , tandis que **la nifédipine** (30-60 mg) et **le diltiazem** (180-270 mg) ont une action A.H.T.A comparable .

On peut donc considérer que tous les I.Ca possèdent la même activité dans les H.T.A moyennes et modérées[27] . Les sites d'action de ces molécules étant différents , un patient résistant à un I.Ca peut donc a priori être répondeur à un autre .

Cependant , pour obtenir un contrôle satisfaisant des chiffres tensionnels , notamment dans les H.T.A plus sévères , l'association des **dihydropyridines** avec **les béta-bloquants** peut s'avérer efficace et bien tolérée[88] . Par contre , celle du **vérapamil** avec **un béta-bloquant** doit être évitée - même si elle peut se justifier dans quelques cas d'insuffisance coronarienne à fonction cardiaque normale - , les deux substances déprimant la contractilité myocardique et ralentissant la conduction jonctionnelle .

Certains ont émis l'idée que la déplétion sodée induite par les diurétiques pouvait être à l'origine d'une baisse du calcium intracellulaire , et que l'efficacité des I.Ca pouvait être alors de ce fait réduite voire supprimée[88] . En réalité , l'administration conjointe d'**une dihydropyridine** et d'**un thiazidique** se révèle possible et bénéfique dans le traitement de l'H.T.A .

D'autre part , I.Ca et **I.E.C** possèdent un effet additif . Il n'est pas observé de tachycardie lorsqu'un I.Ca est introduit chez un patient par ailleurs déjà traité par **un I.E.C** . Cette association efficace dans certaines H.T.A " réfractaires " permettrait de réduire le risque d'oedèmes sous traitement utilisant **la nifédipine** .

Enfin , une trithérapie associant **béta-bloquant** , **diurétique** et **I.Ca** démontre une efficacité A.H.T.A supérieure à celle de chacun des constituants pris séparément . Le remplacement de **l'hydralazine** par la **nifédipine** s'avère particulièrement ingénieuse pour stabiliser une H.T.A " résistante " .

La seconde indication possible des I.Ca est **l'insuffisance coronaire** : ils possèdent la faculté de supprimer ou de prévenir le spasme artériel et de produire une vasodilatation périphérique , ce qui en fait des médicaments anti-angineux précieux , surtout lorsqu'il existe une composante vasospastique (angor primaire)[21,68] .

La relaxation vasculaire induite se complète par ailleurs par une économie du travail cardiaque , du fait de la vasodilatation périphérique , et éventuellement du ralentissement cardiaque et de la réduction de la contractilité , conduisant à une diminution de la post-charge et par voie de conséquence , à une diminution de la MVO_2 .

Ce dernier mécanisme est utile dans l'angor d'effort sur sténoses athéromateuses où existe un besoin myocardique en oxygène supérieur aux possibilités d'augmentation des apports (angor secondaire) .

Tous les I.Ca sont actifs dans l'angor d'effort stable , mais **le vérapamil** (360 mg / 24 heures) ou mieux **le diltiazem** (90 à 240 mg / 24 heures) constituent un traitement de choix , avec une tolérance , dans cette indication , meilleure que celle des béta-bloquants[68] .

Les dihydropyridines beaucoup plus vasodilatatrices , trouveront une place de choix dans l'angor d'effort , à une posologie de 30 à 90 mg / 24 heures , lorsqu'elles sont associées aux **béta-bloquants** : cette association objective une réduction de 70% en moyenne du nombre de crises angineuses et une augmentation de 30% de la tolérance à l'effort[26,68] .

Le bépridil , à raison de 300 mg / 24 heures a de plus une action anti-arythmique (effet sur le canal sodique rapide) , mais celle-ci peut dans certaines circonstances donner lieu à un effet paradoxal arythmogène qui ne fait prescrire cette molécule que dans des cas particuliers .

Enfin , les I.Ca possèdent d'autres indications cardiaques et vasculaires[17,68] , dont la plus importante est la prévention et le traitement des **tachycardies paroxystiques supraventriculaires** , et de certains **troubles du rythme ventriculaire** .

En effet , **le vérapamil** et **le diltiazem** constituent la classe IV des anti-arythmiques dans la classification de Vaughan-Williams , le bépridil étant un intermédiaire entre ce groupe et la classe I , à cause de ses propriétés associées sur le canal sodique . L'activité anti-arythmique répond de l'action dépressive sur le noeud sinusal et surtout le noeud auriculo-ventriculaire[68] .

F/ Maniabilité

La baisse tensionnelle est dose-dépendante et est d'autant plus importante que le niveau initial de P.A est élevé . La forme comprimé de **nifédipine** (**ADALATE LP 20MG**) induit une baisse tensionnelle plus longue (7 heures en moyenne pour une dose de 20 mg , 12 heures pour 60 mg) que la forme capsules (**ADALATE 10MG**) . La forme libération prolongée du **vérapamil** (**ISOPTINE LP 240MG**) autorise deux , voire une seule prise quotidienne : c'est actuellement la seule forme commercialisée d'un I.Ca préconisé en une seule prise quotidienne dans le traitement de l'H.T.A[40] .

Quant à **la nicardipine** , la présentation " retard " **LOXEN LP 50MG** peut remplacer **LOXEN 20MG** dans les cas d' H.T.A plus sévère , justifiant d'une augmentation de posologie en **LOXEN**[61]. En effet , cette spécialité assure une libération en deux temps du principe actif , immédiate au niveau gastrique pour 25% de la dose , saturant l'effet de premier passage hépatique , et différée pour 75% en milieu basique intestinal[62,63] . Cette performance biogalénique permet l'administration de 100 mg de **nicardipine** , soit deux gélules par jour , sans induire une potentialisation trop importante (en rapport avec la dose administrée) des effets secondaires .

A ce sujet , on ne saurait trop recommander une posologie progressive , à raison de un demi comprimé de **LOXEN 20MG** tous les soirs pendant une semaine , de façon à atteindre un palier d'une dose minimale efficace de 40 mg / jour en deux prises espacées de douze heures d'intervalle , à prendre de préférence avant les repas , et avant d'envisager l'administration éventuelle de deux gélules de **LOXEN LP 50MG** : la survenue d'effets indésirables en début de traitement (tachycardies , flushes cutanés , oedèmes des membres inférieurs) est fréquemment le fait d'une adaptation posologique trop rapide[21] .

L'angor d'effort constitue la forme d'insuffisance coronaire qui permet le mieux un ajustement thérapeutique en fonction de la clinique . En effet , selon que le sujet est tachycarde ou pas , hypertendu ou pas , différentes possibilités sont envisageables .

Ainsi , en ce qui concerne les patients à la fois **tachycardes et hypertendus** , ou encore **tachycardes ou hypertendus** , considéré tout ce qui a été développé plus avant , nous préconisons l'usage des dihydropyridines à savoir **la nifédipine** à la dose quotidienne de 10 à 30 mg , pouvant aller jusqu'à 60 mg , en trois prises d'**ADALATE** présenté sous forme de **capsules** (meilleurs délais d'action dans cette indication) ou bien **la nicardipine** (**LOXEN 20MG**) administrée à raison de trois fois 20 mg par jour . Pour les sujets ne présentant , outre leur symptomatologie d'angor d'effort , aucune tachycardie ou H.T.A , nous préférons **le diltiazem** (**TILDIEM**) administré à raison de un à deux comprimés matin et soir , à horaires réguliers[17,68] .

En ce qui concerne le traitement de **l'angor spontané** , 70% de succès sont observés avec **le vérapamil** (**ISOPTINE**) à la dose de 120 à 480 mg / jour soit une gélule d'**ISOPTINE 120MG** à un comprimé d'**ISOPTINE LP 240MG** matin et soir) . Peuvent également et éventuellement être utilisées dans cette indication les dihydropyridines (nifédipine , nicardipine , nitrendipine) , mais surtout **le diltiazem** qui trouve là son indication de choix , administré à raison de un à trois comprimés de **TILDIEM** répartis dans la journée , au début des repas .

Enfin **dans l'angor instable** , les I.Ca possédant comme indication majeure l'angor avec angiospasme , constituent le traitement de choix de l'angor de Prinzmetal[21] .

L'action antiangineuse préventive recherchée semble en effet assurée , notamment dans les formes sévères et dont le mécanisme ne peut être précisé , avec l'administration de **nifédipine** (**ADALATE 10MG**) à la dose de 4 capsules en quatre prises réparties dans la journée (dont une le soir au coucher) et d'**un béta-bloquant** , l'association aux dérivés nitrés pouvant être bénéfique dans cette indication mais également sujette à provoquer des effets secondaires à type hypotension orthostatique (en particulier chez le sujet âgé)[27] .

Par ailleurs , lorsqu'existe une composante arythmique on préfère l'association d'**amiodarone** et d'**une dihydropyridine** à l'administration unique de **bépridil** , notamment parce que ce dernier est sujet à provoquer aisément des torsades de pointe , et parce que **la nifédipine** , **la nicardipine** , ou plus récemment **la nitrendipine** , ont dans cette indication un effet de synergie additive avec **l'amiodarone**[68] .

Une monothérapie par **le diltiazem** peut également être préconisée dans ces cas , à la dose de 60 à 90 mg / 24 heures , soit en pratique en général un à deux comprimés de **TILDIEM** par jour . Cependant **le diltiazem** semble constituer une administration rigoureusement logique lorsqu'est associée une insuffisance coronaire .

Finalement **les I.Ca** constituent une thérapeutique très maniable possédant certaines indications privilégiées , en ce qui concerne l'H.T.A notamment chez les sujets hypertendus souffrant par ailleurs d'une coronaropathie , d'une artérite , d'un syndrome de Raynaud[r] ou pour les patients asthmatiques[7] (**dihydropyridines**) . Devant des troubles du rythme paroxystiques associés , le recours plus spécifique à certains d'entre eux peut être la garantie d'un succès (**diltiazem** , **vérapamil**) .

Egalement pour les sujets âgés , leur co-prescription avec diverses substances n'entraîne généralement pas d'effets délétères par interaction médicamenteuse dans la mesure où la posologie systématiquement réduite de moitié (en tous cas au départ) permet de limiter les effets secondaires[40,66] . Chez les diabétiques hypertendus , les I.Ca auraient enfin une action thérapeutique préventive intéressante , notamment de la microangiopathie diabétique[64] .

G/ Coût relatif

Le traitement de l'H.T.A peut faire appel à toutes les dihydropyridines , et en particulier aux formes retard permettant une réduction optimale de la posologie . Ainsi , une efficacité satisfaisante est obtenue avec l'administration d'un comprimé aux repas matin et soir , soit d'**ADALATE LP 20MG** , soit de **LOXEN 20MG** , ou encore de **LOXEN LP 50MG** . Quant à **BAYPRESS 10MG** ou **20MG** , une seule administration quotidienne suffit pour couvrir le nycthémère .

A la lumière de ces données , basées sur la pharmacocinétique des molécules , il est possible d'établir une comparaison des coûts relatifs du traitement journalier A.H.T.A . Ainsi , la prescription de un comprimé d'**ADALATE LP 20MG** matin et soir occasionne une dépense quotidienne de 4,46 francs , celle de **LOXEN 20MG** à la même posologie , de 3,19 francs , et enfin de **LOXEN LP 50MG** , de 5,02 francs . Prescrire **BAYPRESS 20MG** à raison de un comprimé en monoprise correspond à un coût de 5,91 francs .

Traiter une H.T.A par un I.Ca pleinement efficace , tout en conservant un bon rapport maniabilité et tolérance / coût fait par conséquent davantage appel à **LOXEN 20MG** qu'à **BAYPRESS 20MG** .

L'insuffisance coronarienne nécessite selon les cas l'un ou l'autre des I.Ca , avec une préférence pour certains d'entre eux . Traiter rationnellement un angor d'effort associé à une H.T.A ou à une H.T.A requiert l'administration de une à trois capsules d'**ADALATE** , soit un coût journalier de 1,12 (**ADALATE CAPSULES BOITE DE 30**) à 2,98 francs (**ADALATE CAPSULES BOITE DE 90**) . Dans la même indication un comprimé de **LOXEN 20MG** renouvelé trois fois par jour occasionne une dépense de 4,78 francs .

Dans d'autres cas , l'administration de **TILDIEM** peut être envisagée , à la posologie usuelle de un à trois comprimés par jour , soit pour une dépense moyenne liée au traitement de 1,93 à 5,78 francs . Dans les formes sévères , cette posologie peut être portée à 4 (7,71 francs) , voire 6 comprimés par jour (11,6 francs) . Cette dépense peut être comparée à celle inhérente à la prescription d'**ISOPTINE 120MG** , à raison de deux (3,52 francs) à trois gélules par jour (5,28 francs) , laquelle est par conséquent sensiblement équivalente .

H/ Spécialités retenues

L'importance de la prescription des I.Ca dans le traitement de l'angor est principalement le fait d'une grande efficacité de ces molécules dans cette indication . Néanmoins , certaines présentent peut-être des inconvénients pouvant masquer leur intérêt , ce qui justifie notre choix de n'utiliser que quelques représentants de cette famille thérapeutique .

Ainsi , l'administration d'**ADALATE CAPSULES** dans ses indications - angor d'effort associé à une H.T.A et(ou) avec tachycardie , angor de spasme , angor instable - nous apparaît comme étant parmi les plus rationnelles . En effet , l'avantage d'un délai d'action peu important , d'une forme galénique intéressante (la capsule pouvant être percée avec une aiguille , ou ouverte avec les dents pour faciliter la diffusion du produit , notamment dans les urgences hypertensives)[64] , associés au fait que la spécialité est d'un coût souvent inférieur à des équivalents dans la même indication sont autant d'éléments venant conforter notre argumentation exposée précédemment .

D'autre part , **ADALATE CAPSULES** peut aussi avec bénéfice relever d'une utilisation préventive chez l'hypertendu susceptible de faire des crises angineuses - du fait de facteurs de risque associés , de signes électrocardiographiques , angiographiques et(ou) cliniques - ou bien chez le patient ayant déjà souffert d'épisodes angineux aigus avec tachycardie associée . La posologie usuelle est de 3 capsules par jour , à avaler sans croquer aux repas , voire de 4 par jour dans l'angor de Prinzmetal , la dernière prise devant se faire le plus tard possible avant le coucher .

Par ailleurs , à chaque fois que l'on est en présence d'un angor de type spontané , ou qu'existe une possibilité d'arythmie , et(ou) que l'angor d'effort est associé à une absence de tachycardie , la prescription de **TILDIEM** se justifie[58] . La posologie , ainsi que l'éventualité d'une association sont variables selon les cas .

En effet , si un seul comprimé par jour peut théoriquement être efficace , cette dose (soit 60 mg en **diltiazem**) est en pratique fréquemment insuffisante , notamment pour traiter les cas de troubles du rythme ou d'angor spontané relevant de l'utilisation de cette spécialité .

C'est pourquoi une posologie journalière de 2 à 3 comprimés de **TILDIEM** , bien toléré à moyen et à long terme[60] , à prendre au début des repas , est préconisée systématiquement dans les angors spontanés (plutôt que l'administration de **vérapamil** prêtant à davantage d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses) , et progressivement dans les troubles rythmiques , en première intention ou en substitution d'un traitement mixte par **amiodarone** et **nifédipine** (**ADALATE capsules**) .

Le choix d'un I.Ca comme A.H.T.A doit être le fait de compromis . En effet , si a priori **BAYPRESS** constitue un réel progrès thérapeutique dans le sens d'une amélioration de l'adhérence du patient à son traitement (grâce à une seule prise journalière) , son coût de presque 50% supérieur à celui des autres n'en justifie pas l'emploi , en tous cas dans l'état actuel des possibilités offertes sur le marché .

C'est pourquoi , nous préconiserons davantage **LOXEN 20MG** à la posologie de un comprimé matin et soir avant les repas , de manière à concilier efficacité thérapeutique (au demeurant très satisfaisante) , maniabilité pour le patient et moindre coût .

Cependant , si pour des raisons de marché particulier , il s'avère financièrement plus intéressant de disposer d'**ADALATE LP 20MG** (car **ADALATE CAPSULES** reste indispensable[s]) plutôt que de tout autre I.Ca , le recours à cette spécialité constitue une alternative parfaitement envisageable . La posologie est alors de un comprimé à avaler sans croquer au petit-déjeuner et au dîner .

Notons par ailleurs que l'administration de **LOXEN LP 50MG** est à éviter du fait de l'importance des effets secondaires observés à ce dosage (notamment flushes cutanés importants) , l'association de **LOXEN 20MG** avec un autre A.H.T.A , ou encore la substitution de **LOXEN 20MG** par **ADALATE LP 20MG** lui étant préférables .

I/ Associations : dangers et surveillance

La prescription des I.Ca s'accroît toujours davantage (20% des malades hospitalisés en service de Cardiologie sont à leur entrée sous traitement I.Ca) , et leurs indications se multiplient , ce qui nécessite d'optimiser davantage leur emploi en thérapeutique , grâce notamment à la connaissance des interférences médicamenteuses et des contre-indications .

Ainsi , la prudence s'impose lors de l'administration conjointe des **I.Ca** avec diverses drogues également utilisées en Cardiologie , et notamment **les béta-bloquants** , leur association faisant l'objet d'une contre-indication lorsqu'il existe une altération du ventricule gauche (avec une fraction d'éjection systolique inférieure à 30%) ou encore des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire . Cependant , lorsqu'elle est possible , cette association est particulièrement efficace et pourvue d'une sécurité hémodynamique qui a pu être démontrée[88] , notamment dans le traitement de l'angor (dans une moindre mesure dans l'H.T.A) , car elle diminue le refroidissement des extrémités , effet secondaire fréquent des béta-bloquants .

Les I.Ca augmentent les taux sériques en **digoxine**[t] et en **prazosine**[11] , l'association , lorsque la précaution de diminuer les doses est prise , restant possible . D'une façon générale , il ne faut pas ajouter des drogues inotropes négatives (comme par exemple les anesthésiques généraux) sans préalablement exercer une surveillance hémodynamique renforcée . **Le vérapamil** majore la théophyllinémie , avec un risque accru de tachycardie et de troubles digestifs . Inversement , les I.Ca diminuent les taux sanguins du **lithium** .

La cimétidine , en ralentissant le flux hépatique , augmente la biodisponibilité , et donc l'action pharmacologique des I.Ca : elle pourra être remplacée par exemple par **la ranitidine** qui n'a pas le même effet . **Le diazépam** réduit les concentrations circulantes de **diltiazem** .

Remarquons que **le tabac** entraîne une accélération du débit cardiaque ainsi qu'une augmentation de la MVO_2 , ce qui implique l'administration de doses plus importantes chez le fumeur , pour obtenir une même efficacité . Par ailleurs , la prise inconsidérée d'**alcool** peut être source , assez rapidement , d'incidents sévères .

Enfin , l'association avec les anticonvulsivants et **TEGRETOL** en particulier constitue une contre-indication absolue (manifestations graves pouvant aller jusqu'à la mort)[18] . De même , les I.Ca ne devront pas être conjointement administrés avec des molécules comme **le sotalol** (risque majoré d'hypotension) et d'une manière générale avec **les antiarythmiques de type quinidinique** (à cause de risque accru de torsades de pointe et d'induction de troubles de l'automatisme et de la conduction) . Notons que le risque de pause sinusale et d'hypotension lié à la prise de **diltiazem** est augmenté par la prise concomitante d'**amiodarone** (à associer avec bénéfice avec les seules dihydropyridines) .

J/ Remarques

* **Le vérapamil** est maintenant disponible en une prise par jour pour le traitement de l'H.T.A . Un petit nombre de patients peut en bénéficier (ce qui contribue à justifier que notre choix ne se soit pas porté sur cette nouvelle spécialité) .

La large utilisation de ce principe actif depuis plus de 25 ans offre une bonne connaissance de ses effets indésirables (au demeurant relativement nombreux) , la tolérance d'**ISOPTINE LP 240G** paraissant cependant correcte à condition d'éviter de le prescrire dans certaines situations cliniques à risques et de ne pas l'associer à certains médicaments notamment béta-bloquants . Il est néanmoins regrettable de ne pas disposer d'études suffisamment étayées , confirmant notre tendance à ne pas faire actuellement de ce nouveau médicament un A.H.T.A de première intention[40] .

* **La nimodipine** (**NIMOTOP**) appartient comme la nifédipine à la famille chimique des dihydropyridines . Des études de pharmacologie expérimentale ont montré que **la nimodipine** possède une action sur les vaisseaux cérébraux , plus sélective que celle d'autres I.Ca . Ces propriétés vasodilatatrices plus spécifiquement cérébrales ont également été retrouvées chez des patients présentant certaines affections cérébrales vasculaires (la substance active augmente alors préférentiellement le débit sanguin régional) .

Cette spécialité constitue donc le premier médicament qui ait fait la preuve d'une certaine efficacité clinique dans la prévention des complications par vasospasme consécutives aux hémorragies méningées . On attend avec intérêt la confirmation des premières études , et le développement d'essais cliniques . La stratégie de prise en charge , y compris à domicile , des " accidents vasculaires cérébraux " pourrait peut-être en être transformée[58] .

* Pour chaque fois qu'est possible (recommandée) l'utilisation d'une association I.Ca et béta-bloquant[88] (particulièrement utile dans les H.T.A) , et notamment d'une dihydropyridine et d'un béta-bloquant cardiosélectif , existent des spécialités comme **BETA-ADALATE** ou **TENORDATE** , qui en l'occurrence allient l'action de la nifédipine (20 mg) et celle de l'aténolol (50 mg) . Mais les indications restreintes ainsi que le défaut de maniabilité théorique propre à tous ces types d'associations sont autant de limites à leur implantation en milieu hospitalier .

Par contre en médecine ambulatoire , les médecins possèdent avec ces associations une alternative thérapeutique qui conjugue souvent efficacité , tolérance , confort et facilité de prescription . De plus , elles apportent une garantie supplémentaire d'un suivi thérapeutique satisfaisant grâce à la diminution de la contrainte chez leur patient (une seule prise au lieu de deux) . Aux laboratoires désormais grands créateurs et géniteurs de ces médicaments de les rendre attractifs et intéressants , en regroupant de manière idéale les molécules les plus efficaces , aux dosages les plus faibles , et pour un coût digne de la concurrence .

* La réduction de la taille de l'infarctus consécutif à une ischémie myocardique par le biais des **I.Ca** constitue un domaine de la recherche actuelle , complexe et hétérogène[85] .

En effet , cette classe thérapeutique semble donner la possibilité de retarder l'apparition de lésions nécrotiques irréversibles , offrant ainsi un délai précieux , qui doit être mis à profit pour instaurer le traitement de l'ischémie myocardique , à savoir la reperfusion coronaire par l'angioplastie ou la thrombolyse[17] .

Cependant , toutes les molécules ne sont pas efficaces , et si un bénéfice thérapeutique peut être envisagé avec **le vérapamil** , en ce qui concerne d'autre part les résultats obtenus avec **la nifédipine** , tous les travaux convergent dans le sens d'une absence de potentialité prophylactique de cette substance sur l'extension de l'I.D.M[85,88] . Reste **le diltiazem** , pour lequel on a pu à plusieurs reprises constater une régression jugée significative des nécroses[88] , notamment lorsque parallèlement a été objectivée l'existence d'un angor en période post-infarctus (accompagnée d'une probabilité élevée de récidive d'I.D.M et(ou) de mort - 33% des cas) .

Ainsi la tâche du futur consistera-t-elle à positionner **les I.Ca** par rapport aux traitements existant par ailleurs (en l'occurrence : fibrinolyse et thrombolyse) , et à étudier le devenir pharmacodynamique , ainsi que l'action chimique et pharmacologique de ces produits dans les phases précoces de l'I.D.M en particulier[125] , et plus globalement dans leur différentes indications ...

3.7. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

Introduction

L'arrivée des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion , ou I.E.C , dans l'arsenal thérapeutique a , outre le progrès apporté dans le traitement de l'H.T.A , permis d'envisager d'un oeil nouveau la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance coronarienne , et surtout de l'I.C .

En effet , leur mode d'action qui permet d'agir au sein même du cercle vicieux participant à l'auto-entretien de l'I.C congestive , leur confère un rôle non seulement en terme d'amélioration des symptômes , mais aussi en terme d'allongement de la survie à courte et moyenne échéance[118] .

A/ Mécanismes de la cardioprotection[1]

Le rôle majeur des mécanismes de contrôle neurohumoraux dans la physiologie du dysfonctionnement ventriculaire gauche et de l'ischémie myocardique est connu depuis longtemps[81] . Les facteurs neurohumoraux ayant l'impact le plus net sont l'augmentation du système sympathique et l'activation du S.R.A.A , auxquels il faut ajouter en second lieu la vasopressine , les prostaglandines[118] , la bradykinine , ou bien encore la dopamine[80] .

Il semble en effet tout à fait démontré à l'heure actuelle que les modifications tant humorales qu'hémodynamiques et morphologiques sont profondément intriquées[18] .

L'indication de choix des I.E.C , et leur toute première depuis la mise sur le marché du captopril (en 1982) chef de file de cette famille thérapeutique , est **le traitement de l'H.T.A** , quels que soient son degré et sa sévérité , y compris dans les formes résistantes - une efficacité du traitement est constatée chez 54 à 66% des malades[80] .

En effet , l'action antihypertensive des I.E.C résulte principalement de l'inhibition qu'ils exercent au niveau du S.R.A.A[107] , et plus particulièrement sur le mécanisme enzymatique responsable de la biotransformation de l'angiotensine I inactive en angiotensine II , laquelle constitue un puissant vasoconstricteur endogène[19,80] .

En conséquence , la sécrétion de l'aldostérone au niveau du cortex surrénal , dépendante de la formation d'angiotensine active , est fortement ralentie , ce qui minimise la rétention de sodium et d'eau liée , et majore la fuite de potassium[111] .

L'administration des I.E.C aboutit donc à la fois à une **diminution des résistances périphériques et de la rétention hydrosaline** , ce qui correspond à une baisse des chiffres tensionnels[102] .

D'autre part , l'enzyme de conversion de l'angiotensine I étant également celle de **la dégradation de la bradykinine** hormone vasodilatatrice et natriurétique[80] , il en résulte une accumulation en amont du système enzymatique de bradykinine , ce qui renforce l'action des I.E.C sur les vaisseaux périphériques[105] .

Enfin , l'activité A.H.T.A des I.E.C se complète par un effet au niveau du **système des prostaglandines** , favorisant dans certains cas la synthèse de principes vasodilatateurs[108,118] .

Ces deux dernières propriétés accentuent l'action des I.E.C , et pourraient expliquer le fait que l'activité antihypertensive puisse également se manifester (mais dans une moindre mesure) dans les H.T.A à rénine basse[107] .

Cette classe médicamenteuse semble en effet particulièrement active dans l'H.T.A modérée[22,80] - nécessitant une prise médicamenteuse - **avec activité rénine plasmatique élevée** - et réfractaire à une monothérapie par un diurétique (seconde intention) .

Ces molécules épargnent davantage la fonction rénale que les autres A.H.T.A , notamment les béta-bloquants et les diurétiques[102] . De plus , de récentes études suggèrent que ces produits pourraient corriger une anomalie préexistante de la réponse tissulaire à l'angiotensine II , responsable d'une H.T.A chez des sujets à activité rénine normale[28,80] .

Les I.E.C respectent la qualité de vie de **l'hypertendu actif** , et en particulier sa capacité d'adaptation à l'effort (contrairement aux béta-bloquants)[111] .

Pour l'avenir , ces molécules sont bien adaptées pour **réellement prévenir les complications cardio-vasculaires** : elles améliorent la compliance artérielle , c'est à dire la distansibilité des gros troncs artériels habituellement diminuée chez l'hypertendu comme chez l'angineux , et ceci au bénéfice du travail myocardique et des artères . Enfin , elles n'altèrent pas le métabolisme lipidique[111] (avantage pour le malade , peu de surveillance biologique de la part du médecin) , dont la perturbation est un facteur de risque des maladies cardio-vasculaires .

L'H.T.A systolique isolée , comme l'H.T.A diastolique , sont associées à une augmentation de la morbidité et de la mortalité[111] , ce qui justifie d'un traitement A.H.T.A chez les sujets âgés de plus de 65 ans[80] .

La prise en charge de l'**hypertendu âgé** doit répondre à certaines particularités , lesquelles correspondent à des paramètres variables propres à cet âge , notamment pharmacocinétiques . L'absorption des médicaments peut être perturbée ou retardée , leur métabolisme peut être réduit du fait d'une fonction hépatique altérée et leur demi-vie peut être prolongée par une insuffisance rénale[80,110] .

En outre l'observance thérapeutique est souvent médiocre , particulièrement lorsque le traitement est complexe[111] . Des troubles mnésiques , visuels ou auditifs peuvent de plus conduire à des erreurs posologiques : ces conditions , inhérentes à l'âge avancé du patient , imposent la prescription d'un traitement simple et bien toléré , notamment au niveau des fonctions cérébrales (respect du flux sanguin cérébral)[28] .

D'autre part , les I.E.C respectent , voire améliorent **le mode de vie de l'hypertendu** : cette constatation est primordiale , lorsqu'on réalise qu'elle se situe dans le cadre d'une réflexion actuelle , qui porte sur les traitements au long cours des maladies chroniques[80] , et en particulier celui des formes modérés d'H.T.A , dont le risque cardio-vasculaire est certes présent mais ne peut en rien justifier d'imposer à un patient pendant des dizaines d'années la prise d'un médicament qui risque d'altérer sa qualité de vie[111] .

Par ailleurs , un bénéfice hémodynamique et une amélioration de la symptomatologie peuvent être obtenus grâce à l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine chez les malades présentant une I.C congestive évoluée . Une amélioration de la survie a également été démontrée chez ces patients[25] .

En effet , ces mécanismes sont directement impliqués dans la décompensation cardiaque de **l'I.C congestive** , où il existe une activation des systèmes concourant à la vasoconstriction et à la rétention sodée . En particulier , la baisse du débit cardiaque conduit à une activation du S.R.A.A[108] , de façon à assurer le maintien de la P.A[80] .

L'hyperproduction d'angiotensine II provoque alors une augmentation des résistances systémiques , et la rétention hydrosodée entraîne un surcroît de travail pour le muscle cardiaque[108] .

Des phénomènes identiques sont observés au cours de **l'I.C compensée** , et notamment dans **l'I.C légère**[25] , ce qui peut paraître de prime abord insolite , mais peut être expliqué de deux façons .

Ainsi , même si les taux circulants de rénine , d'angiotensine et de catécholamines sont normaux au repos , ces systèmes sont activés et potentialisés à l'effort .

D'autre part , il est désormais acquis non seulement que les I.E.C agissent au niveau du S.R.A.A plasmatique , mais aussi qu'il existe **des mécanismes tissulaires** exerçant une action primordiale dans le contrôle à long terme des résistances vasculaires et de la rétention sodée apparaissant au cours de l'I.C : ainsi , le coeur , les vaisseaux et le rein sont capables de produire localement de l'angiotensine II[25] .

Cette dernière action détermine l'efficacité A.H.T.A des I.E.C lorsque l'activité rénine plasmatique est normale ou basse . Elle explique également l'action prolongée de ces médicaments , et ce même lorsque leur taux plasmatique est faible .

Dans l'I.C , les I.E.C entraînent non seulement une baisse des résistances artérielles , mais aussi une réduction des résistances veineuses , visant ainsi à la diminution et de la pré-charge , et de la post-charge . La chute du taux circulant en aldostérone antidiurétique se traduit par une fuite hydrosodée et **un renforcement de l'effet des diurétiques**[81] : le rendement cardiaque s'en trouve facilité , et l'index cardiaque est augmenté[80] .

L'administration des I.E.C chez l'insuffisant cardiaque présente par ailleurs l'intérêt d'exercer **une action favorable sur les troubles du rythme** : devant une I.C compliquée d'arythmies ventriculaires sévères , il semble actuellement logique de recourir à l'association d'un I.E.C et d'un béta-bloquant , un anti-arythmique de la classe I de Vaughan-Williams pouvant s'imposer en plus devant la persistance des troubles du rythme[18] .

Par ailleurs , ces S.R.A tissulaires et le S.R.A.A circulant peuvent également jouer un rôle dans la physiopathologie de **l'ischémie coronarienne** , dont la prévention constitue donc la seconde indication des I.E.C[111] .

La forte incidence de **la maladie coronarienne** est un fait bien connu . Le risque thérapeutique essentiel est l'aggravation de la symptomatologie angineuse sous forme d'une tachycardie réflexe et d'une vasodilatation non spécifique des coronaires , et donc le phénomène de vol artériel que provoquent certains médicaments[80] .

Les I.E.C , en assurant l'inhibition de l'activation de la production d'angiotensine II - laquelle peut augmenter le tonus vasculaire coronaire et contribuer à l'altération du métabolisme myocardique au cours de l'ischémie et de la reperfusion[80] - tout en n'entraînant pas de tachycardie réflexe , permettent une protection du myocarde .

Toutes les substances incriminées n'exercent cependant pas des effets similaires sur le système circulatoire : certaines ne respectent pas l'inotropisme cardiaque , ou encore la MVO_2 ; d'autres aggravent la symptomatologie angineuse par une tachycardie réflexe , ou par la vasodilatation non spécifique des coronaires[80] .

Les I.E.C provoquent une vasodilatation , une diminution du travail ventriculaire , une réduction de la taille de l'infarctus[115] expérimental et une amélioration du métabolisme myocardique[80,103,104] . Ils préviennent la fibrillation ventriculaire et les troubles de la contractilité associés aux lésions de reperfusion après ischémie myocardique .

La reperfusion coronaire est un phénomène complexe , à la fois bénéfique et délétère[25] . En effet , si elle peut réduire la taille de l'I.D.M et améliorer la fonction cardiaque , le tissu viable non ischémié présente des troubles de la conduction[103,104,115] . Plus encore , la reperfusion peut elle-même provoquer des lésions irréversibles du myocyte . Ces troubles de la contractilité post-ischémiques ont été attribués à la production de radicaux libres au moment de la reperfusion .

L'administration de capteurs de radicaux libres , comme la superoxyde dismutase et la catalase , augmente considérablement la faculté contractile du myocarde , **en phase post-ischémique** . Des effets similaires ont été obtenus avec **le captopril** , dont on a décrit des propriétés anti-radicaux libres vraisemblablement liées à la présence d'un groupe sulfhydrile (-SH)[82,118] , à savoir réduction de la taille de l'I.D.M , augmentation du flux sanguin coronaire , et diminution de la dilatation ventriculaire gauche précoce et tardive[18,111] .

Le concept de lésion de reperfusion , plus encore que celui d'anomalie de l'inotropisme cardiaque , et également attribué à l'action cytotoxique des radicaux libres , demeure encore moins bien connu .

L'intérêt des **I.E.C** dans la prévention du développement de l'insuffisance coronaire , et dans celle de l'extension d'une I.C dans le sens d'un élargissement progressif du ventricule gauche semble actuellement bien fondé[115] , et repose sur la constatation d'un bénéfice sur la fonction du myocarde , sur la morbidité et la mortalité par pathologie cardio-vasculaire chez les patients ayant un terrain pathognomonique cardiaque au préalable significatif[101] .

B/ Efficacité relative et éléments de pharmacocinétique

La découverte du S.R.A.A a permis une meilleure compréhension des mécanismes complexes mis en jeu dans la physiopathologie de l'H.T.A d'une part , et de l'I.C congestive d'autre part[85] , et a par conséquent abouti à mettre à la disposition du corps médical des produits plus électifs de leurs sites d'action , et donc d'activité plus prévisible pour le traitement de ces affections : parmi eux , les I.E.C de l'angiotensine[18] .

Selon leurs propriétés chimiques et(ou) pharmacologiques , il est possible de dissocier les diverses molécules de cette famille thérapeutique en trois générations de produits , la première étant représentée par **le captopril** , la seconde regroupant **l'énalapril** , **le ramipril** et **le perindropil** , et enfin la troisième étant constituée actuellement uniquement par **le lisinopril** .

Après administration orale , **le captopril** (**CAPTOLANE** ou **LOPRIL** comprimés sécables dosés à 25 mg et à 50 mg ,) est rapidement absorbé , et le pic sanguin est atteint en une heure . Le délai d'action thérapeutique par voie orale est d'environ 0,5 heures , tandis que l'absorption minimale moyenne est à peu près de 75% .

La fixation aux protéines plasmatiques est de 30%[87] . La demi-vie du principe actif varie de deux à quatre heures selon les individus , l'élimination se faisant principalement par voie urinaire (à 75%) par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active , essentiellement sous forme inchangée - la métabolisation hépatique ayant conduit à la formation de dérivés inactifs , conjugués avec les composés thiols endogènes , comme par exemple la cystéine .

L'énalapril (**RENITEC** comprimés sécables à 5 mg et à 20 mg) , tout comme **le ramipril** (**TRIATEC**)[34] , ou **le perindopril** (**COVERSYL** comprimés dosés à 2 ou à 4 mg) possèdent quant à eux une absorption également rapide per os , une métabolisation essentiellement hépatique , et la particularité de la formation de métabolites actifs , inhibiteurs de l'enzyme de conversion de longue durée d'action .

La demi-vie d'élimination est de 11 heures pour **l'énalapril** , et d'environ 10-12 heures en ce qui concerne **le ramipril** , tandis que le pouvoir inhibiteur de l'enzyme de conversion des molécules administrées est deux à trois fois supérieur à celui du **captopril** lui-même (blocage de l'enzyme de conversion de 85 à 95%)[80] , celui du métabolite étant jusqu'à sept fois plus important . La liaison aux protéines plasmatiques est de 50% ce qui représente néanmoins une limite à la biodisponibilité de la substance .

Le lisinopril (**PRINIVIL** , **ZESTRIL**) constitue la troisième génération de cette importante catégorie de médicaments , cette molécule possédant des caractéristiques pharmacocinétiques qui permettent notamment son administration en une seule prise quotidienne[86] . Il est donc probable que cet I.E.C soit bien accueilli par les patients hypertendus et(ou) insuffisants cardiaques , en raison de sa maniabilité et de sa bonne tolérance , en particulier chez les sujets âgés .

Le perindopril (**COVERSYL**) représente , après **le captopril** , **l'énalapril** , **le ramipril** et **le lisinopril** , le cinquième I.E.C et le dernier en date mis sur le marché français . Son pouvoir inhibiteur des systèmes enzymatiques dépasse les dix fois de celui du **captopril** , avec un délai d'action thérapeutique tout aussi court (1-2 heures) , pour une posologie quotidienne de 2 mg , ou le plus souvent dans l'H.T.A de 4 mg par jour[88] .

Les I.E.C constituent donc **une classe relativement hétérogène** , leur étude menant à considérer trois groupes de produits , différents de par leur structure chimique et , directement liée à celle-ci leur pharmacocinétique .

La première génération de ces produits se caractérise en effet par la présence d'un ligand thiol , conférant au **captopril** certaines propriétés qui demeurent intéressantes[28] .

Le second groupe , et le seul à ce jour qui renferme plusieurs molécules (**énalapril** , **ramipril** et **perindopril**) présente la particularité de former des métabolites actifs , ce qui assure une pérennité de l'activité (demi-vie rallongée de 2-4 heures - du captopril - à 9,5-12 heures[80] , voire à 24 heures semble-t-il en ce qui concerne le ramipril et le perindopril) , les formes administrées correspondant par conséquent à des prodrogues .

L'intérêt des produits de deuxième génération (apparus au milieu de la décennie 1980) équivaut à celui que l'on pourrait porter à la troisième , actuellement uniquement représentée par **le lisinopril** , lequel a donné un nouvel essor à cette classe pharmacologique[40] . Cette dernière molécule présente en effet l'avantage d'une couverture réellement efficace de tout le nycthémère , grâce à l'administration de doses faibles en une monoprise quotidienne , le matin au lever .

C/ Maniabilité

Le captopril représente la première molécule de cette famille thérapeutique à avoir été utilisée dans le traitement de l'H.T.A associée ou pas à une I.C , ce qui tendrait à expliquer une absence de paramètres pharmacocinétiques particulièrement intéressants quant à la maniabilité du produit .

En effet , sa courte demi-vie n'autorise pas de monoprise journalière , même si cette apparente difficulté semble en partie contournée par la présence sur le marché de formes galéniques permettant deux administrations quotidiennes . La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal peut réduire la biodisponibilité du produit de près de 35% , ce qui fait préconiser une prise matin et soir , au lever et au coucher .

La posologie usuelle dépend de l'indication , **les formes d'H.T.A permanente** nécessitant généralement 50 mg / jour , en deux prises (soit deux comprimés de **LOPRIL 25** ou de **CAPTOLANE 25** en deux fois) , voire 100 mg / jour (une unité de prise de **LOPRIL 50** ou de **CAPTOLANE 50** deux fois par jour) . Une administration de plus de 300 mg / jour ne présente aucun intérêt , l'efficacité du produit ne s'en trouvant plus renforcée , au delà de cette dose , selon une relation dose-effet[113] .

L'insuffisance rénale fréquente chez l'hypertendu , latente ou cliniquement exprimée , ne constitue pas une contre-indication à la prescription de la molécule[110] , mais comme il est de règle dans ce cas pour éviter une accumulation toxique du produit , fait l'objet d'une adaptation de la posologie au degré de cette insuffisance , en fonction du critère objectif que représente la créatinémie (en dessous de 10 ml / minute , la dose journalière ne doit pas dépasser les 40 mg / jour)[112] .

Dans l'I.C congestive la dose initiale doit être faible , surtout si les patients présentent a priori une P.A basse ou normale[80] .

Une posologie de un quart de comprimé dosé à **25 mg** de **CAPTOLANE** ou de **LOPRIL** , soit 6,25 mg est préconisée au départ , associée à une surveillance tensionnelle . Par la suite , une augmentation progressive par paliers de 6,25 mg par 24 à 48 heures permet d'atteindre la dose minimale efficace[118] , correspondant à celle qui n'abaisse pas la P.A systolique en orthostatisme au dessous de la barre de 90 mm Hg[114] .

Ce sera cette dose (jusqu'à un comprimé dosé à 25 mg) qui sera répétée trois fois par jour , en dehors des repas , car là encore une seule administration quotidienne ne peut se justifier .

La monothérapie avec **le captopril** présente donc , au vu de ses caractères pharmacocinétiques , des lacunes , ne couvrant pas l'ensemble du nycthémère ; c'est pourquoi , une bithérapie semble davantage indiquée , notamment en association , soit avec un béta-bloquant ou un diurétique dans le traitement de l'H.T.A (selon les critères de choix inhérents à l'un et à l'autre de ces produits) , soit avec simplement un diurétique dans le traitement de l'I.C congestive . Par ailleurs , dans ce dernier cas , le captopril peut avantageusement être associé à un traitement digitalique ou digitalo-diurétique à dose optimale .

En cas d'insuffisance rénale , le furosémide (LASILIX) constitue le seul diurétique à administrer conjointement si besoin est . Le second médicament sera ainsi préconisé le matin (confort du malade) , l'I.E.C pouvant être pris à midi et(ou) le soir[30] .

Les I.E.C de seconde génération autorisent quant à eux une monoprise journalière dans le traitement de l'H.T.A[94] , notamment en association avec un autre A.H.T.A (tel qu'un diurétique) de manière à renforcer l'action thérapeutique , à raison d'une prise de ce dernier le matin et une prise de l'I.E.C le soir , les deux administrations pouvant se faire avec les repas , la nourriture n'influençant pas négativement l'absorption d'énalapril[22] .

Une prise unique d'**énalapril** en monothérapie n'assure pas une couverture efficace du nycthémère , et à fortiori dans le traitement de l'I.C congestive qui requiert selon le même modèle que celui utilisant le captopril dans la même indication , une posologie strictement progressive - en commençant par un demi comprimé de **RENITEC 5** , et en augmentant par paliers de 2,5 mg toutes les 48 heures , pour atteindre une dose minimale efficace , généralement de 10 à 60 mg / jour en deux prises quotidiennes , matin et soir .

Les avantages liés à la prescription de **perindopril** , nouvelle molécule indiquée dans le traitement de l'H.T.A , ainsi que le progrès thérapeutique qui en découle ne peuvent s'apprécier qu'à l'analyse de son dossier clinique .

En effet , outre ses particularités pharmacologiques , **le perindopril** est tout comme **l'énalapril** un " pro-médicament " biotransformé par le foie en métabolite actif (en ce qui concerne le perindopril en perindoprilate , de demi-vie d'élimination plasmatique de l'ordre de 24 heures) .

Par ailleurs , il a fait l'objet de trois études randomisées en double aveugle le comparant à une autre classe d'A.H.T.A , et il en ressort que le principal intérêt du **perindopril** réside en sa plus grande maniabilité , tandis que son efficacité est jugée équivalente à celle des molécules du même groupe , i.e de la " seconde génération "[99] .

Les I.E.C se montrent dans l'ensemble aussi efficaces que les diurétiques sur un terrain hypertendu chez la personne âgée[30] , ils présentent néanmoins également des effets secondaires[58] , tels que des sensations vertigineuses ou des céphalées , ou surtout de la toux spasmodique[105] (rencontrée avec les I.E.C à une incidence pouvant aller de 3,4% - avec les nouvelles générations - à 5 voire 10%)[97,109] . Ainsi , une posologie progressive est préconisée dans tous les cas , et notamment chez le sujet âgé .

C'est le cas en particulier du **lisinopril** , lequel constitue le seul représentant actuel de la troisième génération d'I.E.C . Cependant , cette molécule , directement active dans l'organisme , semble posséder l'avantage de ne pas induire à moyen et long terme l'inconvénient de l'agueusie , comme les premières molécules de la famille (cet effet délétère serait dû à la présence du groupement sulfhydrile) . De plus , elle a une longue durée d'action : sa demi-vie de 12,6 heures en moyenne autorise une seule prise quotidienne (l'activité se prolongeant par un effet direct sur le S.R.A tissulaire cardiaque , rénal et vasculaire) , tant dans le traitement de l'H.T.A que dans celui de l'I.C[58,92] .

Par ailleurs , les I.E.C représentent une famille thérapeutique intéressante dans certains cas particuliers . Ainsi , l'expérience montre que nombre de médicaments utilisés notamment en tant qu'A.H.T.A doivent être maniés avec prudence **chez le diabétique**[80] .

En effet , thiazidiques et diurétiques de l'Anse peuvent induire une diminution de **la tolérance au glucose**[111] , tandis que les bêta-bloquants sont capables de majorer une hypoglycémie et surtout , d'en masquer les prodromes[102] . De plus , ces derniers sont contre-indiqués en cas d'atteinte artérielle périphérique (artérite des membres inférieurs)[111] , dont l'étiologie est souvent un diabète . Les A.H.T.A centraux enfin peuvent favoriser une hypotension orthostatique induite par une neuropathie diabétique .

Les I.E.C , quant à eux , sont doués d'un effet antiprotéinurique tout en améliorant la tolérance glucidique[110] , et protègent le rein d'une éventuelle néphropathie diabétique , ce qui sous-entend par ailleurs que ces médicaments respectant la fonction rénale , peuvent être préconisés en cas d'insuffisance rénale[88,100] .

D'autre part , les molécules de cette classe thérapeutique ne provoquent **aucune perturbation du métabolisme lipidique** , en n'augmentant - ni ne diminuant - le pool des acides gras libres sanguins[80] . Leur prescription conjointe avec des médicaments hypercholestérolémiants et(ou) hypertriglycéridémiants , ou encore chez des patients porteurs d'une hyperlipidémie de mode quelconque , ne pose donc a priori aucun problème d'effets secondaires surajoutés .

La surveillance biologique du traitement par les I.E.C est par conséquent inexistante , tant en ce qui concerne la kaliémie ou la créatinémie , que la glycémie ou le taux de triglycérides circulants .

Actuellement , on peut dire également que les I.E.C font reculer les indications de la restriction protidique dans les cas d'**insuffisance rénale** avancée .

En dehors de leur effet hémodynamique , ces molécules ont une action sur l'ultrastructure rénale : en réduisant la protéinurie , ils exercent une action favorable sur l'évolution de certaines affections rénales . Sur ce plan , qu'il y ait une hypertension ou bien une I.C sous-jacente , les I.E.C sont mieux tolérés , et leur efficacité est alors tout à fait comparable avec celle des I.Ca .

Enfin , notons que les I.E.C dans leur ensemble peuvent être utilisés chez des patients insuffisants cardiaques et(ou) hypertendus , souffrant par ailleurs d'**insuffisance respiratoire chronique** . En effet , sous traitement , non seulement les médicaments administrés n'interfèrent en aucune manière avec l'hypersensibilité bronchique des asthmatiques , mais ils permettent d'enregistrer une augmentation de la capacité vitale .

Ces données suggèrent que , pour cette catégorie de malades , **les I.E.C** semblent mieux adaptés et tolérés que les I.Ca , qui sont à l'origine de perturbations des échanges gazeux , ou que les béta-bloquants , contre-indiqués dans les syndromes obstructifs sévères , ainsi que chez les asthmatiques .

D/ Coût relatif

Si l'on s'attache principalement au coût relatif du traitement , on peut considérer tout d'abord dans certaines indications **LOPRIL** (A.M.M 1982) , qui existe dosé à 25 mg sous forme de comprimés sécables ou en comprimés également sécables de 50 mg , et le comparer à **CAPTOLANE** (A.M.M 1984) de présentation tout à fait similaire[117] .

Ainsi , l'administration de l'une ou de l'autre de ces spécialités entraîne , à la posologie moyenne de 50 mg / jour , une dépense pouvant osciller entre 4,86 francs et 5,34 francs selon que l'on choisit de prescrire en une seule prise le soir , ou en deux prises séparées de douze heures .

Nous sommes donc ici en présence d'une communauté parfaite des formes , jusqu'au coût du traitement journalier . Ce dernier n'entre donc pas dans le choix de l'une ou de l'autre spécialité , dès lors que se présente le besoin d'administrer du **captopril** à son malade .

Cependant , la comparaison de la dépense engagée peut faire intervenir **l'énalapril** , lequel à une posologie quotidienne moyenne comprise entre 10 et 20 mg en deux prises de 5 à 10 mg peut constituer une alternative au captopril puisque le prix de revient du traitement dans la même indication (I.C congestive) varie de 4,65 francs (**RENITEC 5**) à 6,67 francs (**RENITEC 20**) . Cette spécialité semble par conséquent économiquement plus intéressante que les précédentes .

D'autre part , dès lors que l'on envisage un autre I.E.C que le chef de file , il convient de considérer à leur tour **COVERSYL** , **TRIATEC** , **PRINIVIL** et **ZESTRIL** pris séparément , puis l'un ou l'autre en comparaison avec ses équivalents , tous étant indiqués dans le traitement A.H.T.A .

Prescrire **COVERSYL** (perindropril) à la dose moyenne efficace de 4 mg en une monoprise quotidienne occasionne la dépense journalière de 4,86 francs , tandis qu'administrer préférentiellement **TRIATEC**[34] , soit 2,5 à 5 mg de ramipril , en une seule prise par jour , possède un coût relatif compris selon la posologie entre 4,92 francs et 6,21 francs .

Quant à **ZESTRIL** ou **PRINIVIL** , équivalents thérapeutiques en ce qui concerne la molécule active (lisinopril) et la galénique (comprimés dosés à 5 mg et à 20 mg) , leur administration s'accompagne respectivement d'un prix de revient journalier compris entre 4,31 francs (**ZESTRIL 5MG**) ou 4,44 francs (**PRINIVIL 5MG**) et 6,19 francs (**ZESTRIL 20MG**) ou 6,37 francs (**PRINIVIL 20MG**) .

En matière de coût , notre choix paraît donc comme plus rationnel s'il est porté sur **COVERSYL** plutôt que sur **TRIATEC** , et sur **PRINIVIL** plus que sur **ZESTRIL** . Enfin , toute équivalence des doses faite par ailleurs , mieux vaut pour une économie du médicament orienter sa préférence vers **PRINIVIL** que vers **COVERSYL** .

Enfin , spécifions qu'en matière de coût , les I.E.C comptent parmi les familles d'antihypertenseurs les plus chères , et que parmi eux **COVERSYL** se situe au niveau de prix le plus élevé[88] , mais pour un dosage efficace parmi les plus faibles (excepté **TRIATEC** , d'un rapport qualité / prix cependant encore moins intéressant) .

E/ Spécialités retenues

Toutes ces données sur les I.E.C doivent être compatibles avec les trois critères de choix de l'antihypertenseur idéal , à savoir une efficacité à court et à terme , en prise unique quotidienne et à faibles doses , une bonne tolérance grâce à une posologie adéquate minimisant le risque d'effets indésirables , et un coût réduit pour un traitement qui semble passer en première ligne de la thérapeutique A.H.T.A[34] .

Considérer **le captopril** n'est pas , comme on pourrait a priori le penser face à la kyrielle de nouvelles molécules agrandissant peu à peu la famille des I.E.C , tout à fait obsolète , dans la mesure où cette molécule peut présenter un intérêt particulier (que n'ont pas tous ses dérivés) dans le traitement de l'I.C congestive .

Pris dans cette indication , **le captopril** possède néanmoins l'inconvénient d'une dose efficace (de 50 à 100 mg) en moyenne cinq fois supérieure à celle de **l'énalapril** (actif pour 10 à 20 mg)[80] . Notre préférence est renforcée par un moindre coût à l'unité pour **RENITEC** (**5MG ou 20MG**) , d'autant plus que la recherche s'oriente actuellement pour en révéler les propriétés cachées[80] .

En ce qui concerne les molécules dites " de deuxième ou de troisième génération " - dont fait d'ailleurs partie l'énalapril - elles constituent également une alternative digne d'intérêt dans l'indication d'I.C congestive , administrées seules ou en association notamment avec un diurétique , car elles améliorent la capacité fonctionnelle , allongent la durée de l'effort , et augmentent la fraction d'éjection systolique[92] .

C'est pourquoi , considérant la diminution du nombre de prises nécessaires qu'elle entraîne , avec un dosage efficace plus faible (et une action renforcée) , il nous paraît plus rationnel de préconiser la prescription de **PRINIVIL** (lisinopril) .

La dose efficace est de 5 , voire 20 mg (que l'on prendra soin d'atteindre progressivement , la posologie initiale recommandée étant de 2,5 mg)[83] renouvelée ou associée (à un diurétique) dans la journée , la demi-vie de la molécule apportant un gage supplémentaire de bonne observance avec la garantie d'une couverture complète et efficace pour le malade (et ce même par rapport à **RENITEC**) .

Enfin , parmi les I.E.C administrés en tant qu'A.H.T.A , d'une grande efficacité et d'une bonne tolérance , garantissant par conséquent une plus grande observance grâce à une posologie inférieure à celle nécessaire pour une même activité avec les spécialités leaders citées précédemment , il convient à notre avis de retenir **COVERSYL** (perindopril) qui allie le double intérêt d'un faible dosage (4 mg dans la plupart des cas) et d'une monoprise quotidienne suffisante (temps de demi-vie égal à 24 heures) . Sa condition de prodrogue lui assure en effet une certaine pérennité d'action que ne possèdent pas des molécules comme le lisinopril ou a fortiori l'énalapril ou le captopril .

F/ Remarques

* Il nous reste à regretter que dans le traitement de l'I.C congestive , **RENITEC** n'ait pas pris exemple sur ses concurrents et équivalents en ce qui concerne l'optimisation de sa formulation . S'il est vrai que la pratique confirme dans la majorité des cas un dosage efficace et bien toléré de 20 mg quotidien , la demi-vie du produit (11 heures) implique une administration biquotidienne , soit une posologie répartie en une prise matin et soir de 10 mg . Force est de constater alors que pour bénéficier d'une couverture efficace du nycthémère en monothérapie (non obtenue avec une seule administration quotidienne) , le malade est réduit à utiliser un demi-comprimé dosé à 20 mg ou encore deux comprimés à 5 mg , alors qu'il serait peut-être plus simple et moins contraignant de lui faire bénéficier d'une forme galénique d'**énalapril** dosée à 10 mg ...

* Si un choix doit être fait entre les deux spécialités que nous avons finalement retenues , soit entre **PRINIVIL** et **COVERSYL** , il devra alors tenir compte des indications respectives de ces produits , et assurer la possibilité pour chaque malade de pouvoir ensuite bénéficier du meilleur médicament . Et cela , seul le recul que nous fournira l'avenir pourra nous aider à le définir ...

* **Le captopril** bénéficie actuellement d'un regain d'intérêt , basé sur ses particularités chimiques et pharmacologiques . La promotion de cette molécule semble toutefois injustifiée , car pour l'heure , les inconvénients de sa prescription , qui sont le fait même de son originalité limitent le bénéfice thérapeutique . En particulier , la posologie importante (doses administrées , nombre de prises) constitue un obstacle à une bonne observance (effets secondaires plus nombreux , moindre adhérence au traitement) . Remarquons ici que l'une au moins des " lourdeurs " de la prescription de **captopril** , à savoir la répétition des prises au cours du nycthémère , pourrait certainement être supprimée , grâce à la mise en fabrication d'une forme (très actuelle) LP de captopril .

* Sont apparues récemment sur le marché médicamenteux plusieurs spécialités regroupant chacune un I.E.C et un diurétique , associations de substances actives en une seule spécialité et dont la finalité est d'obtenir une synergie d'action grâce à une optimisation des formes de manière à leur redonner leur place réelle . Ainsi **CO-RENITEC** , **ECAZIDE**^{22,81} ou **CAPTEA** possèdent-ils un intérêt , peut-être estimé en ambulatoire , mais relatif quant on considère la minorité de malades à qui convient l'une ou l'autre de ces récentes présentations .

La synergie de l'association d'un salidiurétique , en l'occurrence **l'hydrochlorothiazide** (25 mg u 12,5 mg) et du **captopril** (50 mg) ou de **l'énalapril** (20 mg) quant à leur efficacité combinée , compense difficilement leur défaut de maniabilité pour le médecin (qui doit interpréter l'échec de sa thérapeutique comme globale) , bien que ces spécialités peuvent constituer dans certains cas un atout majeur pour garantir une bonne observance .

En pratique quotidienne , il convient d'envisager à chaque fois la positivité du rapport bénéfice thérapeutique à l'incidence des effets secondaires (additifs) . Enfin , précisons qu'à choisir entre ces différentes possibilités d'associations , **CO-RENITEC** paraît actuellement le plus intéressant , du fait de la présence de **l'énalapril** pour toutes les raisons que nous avons pu citer plus avant , et du dosage en **hydrochlorothiazide** , optimal dans cette spécialité (voir ses particularités propres dans le chapitre réservé aux diurétiques) .

3.8. L'ASPIRINE

Introduction

L'acide acétylsalicylique , ou aspirine , constitue comme chacun sait un médicament parmi les plus anciens , et représente aujourd'hui encore la molécule pourvue de propriétés thérapeutiques la plus répandue de par le monde[123] : elle fait actuellement l'objet d'une consommation de plus de 100 milliards d'unités , ce qui équivaut à 40 000 tonnes de produit[122] .

L'histoire de l'aspirine remonte à plus de 2400 ans en arrière , au temps d'Hippocrate , époque où l'on utilisait déjà des décoctions de feuilles de saule , réputées alors pour leurs vertus contre la fièvre et les douleurs .

Ces propriétés , ainsi qu'une action anti-rhumatismale , furent retrouvées par la suite dans la reine-des-prés ou spirée . Mais il faudra attendre 1899 pour que l'on reproduise industriellement l'aspirine , constituant actif de ces plantes .

Cependant , si cette substance a été largement étudiée , son utilisation continue à surprendre davantage en révèlant de nouvelles possibilités thérapeutiques , ce qui en fait toute la particularité .

C'est ainsi qu'aux indications habituelles , recherchée pour son action antalgique (77% des cas chez l'adulte)[122] et antipyrétique majeure (surtout chez l'enfant) , ou également pour son effet anti-inflammatoire exercé à une posologie plus élevée , se sont ajoutées celles relevant de son action en tant qu'anti-agrégant plaquettaire[125] , ces propriétés étant actuellement toutes exploitées .

En effet , l'aspirine peut aujourd'hui être préconisée dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux liés à l'athérosclérose , et dans celle de l'I.D.M chez les malades porteurs d'un angor instable , puisqu'elle semble posséder des propriétés anti-thrombotiques[28,120] .

Mais l'aspirine étonne encore , et possèderait d'autres vertus thérapeutiques en retardant l'apparition de cataracte chez la personne âgée tandis que la recherche semble davantage s'orienter vers l'intérêt de son expression au niveau des facteurs entrant en ligne de compte dans le processus de coagulation , qui constitue aussi une voie intéressante , tout particulièrement dans la prévention des accidents cardiaques[123] .

A/ Eléments pharmacologiques

Absorbé par la muqueuse digestive principalement au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle , l'acide acétylsalicylique administré par voie orale est rapidement hydrolysé dans le plasma en acide salicylique : sa demi-vie est courte , en moyenne 15 à 30 minutes .

Le salicylate formé est en grande partie lié aux protéines plasmatiques et le taux maximal sanguin est atteint en 2 à 4 heures , selon que le sujet est à jeun ou non , que le médicament se présente sous forme soluble (sachets , comprimés effervescents) ou pas . La clairance augmente avec le PH urinaire , et la demi-vie du métabolite varie de 3 à 9 heures , et augmente proportionnellement avec la dose administrée .

Les propriétés polyvalentes de l'aspirine sont dues , tout au moins en partie , à son action sur le métabolisme des prostaglandines , substances endogènes sécrétées notamment lors des processus inflammatoires et douloureux . Les prostaglandines ou PG , sont par ailleurs douées de propriétés procoagulantes , ce qui explique l'utilisation de l'aspirine pour diminuer la viscosité sanguine : une coagulation excessive est à l'origine de la thrombogénèse , laquelle est un facteur favorisant la survenue notamment d'un I.D.M .

B/ Efficacité relative des spécialités commercialisées

Alors que les scientifiques se penchent encore aujourd'hui sur l'étude des nouvelles possibilités thérapeutiques du produit , et sur son mécanisme d'action dans diverses situations concrètes , l'industrie pharmaceutique s'attache quant à elle plus particulièrement à donner l'assurance d'une certaine optimisation de l'activité pharmacologique de la molécule .

Le choix d'une aspirine dépend de l'objectif poursuivi : comme antalgique et antipyrétique , les traitements sont de courte durée et l'on donnera la préférence aux formes d'action rapide . Au contraire , en tant qu'anti-inflammatoire , l'aspirine sera administrée souvent de façon prolongée , et à des posologies importantes (de l'ordre de 3 à 6 grammes par jour selon l'indication médicale) .

L'obtention de spécialités médicamenteuses adaptées est le fait de procédés divers de formulation , cette recherche , plus galénique que chimique , pouvant avoir un double objectif : une amélioration de la disponibilité du principe actif et l'augmentation de la tolérance .

Dans le domaine de la prévention cardio-vasculaire , l'aspirine présente un intérêt grâce à ses propriétés anti-agrégantes plaquettaires . Cependant , aucun argument définitif ne semble être avancé à l'heure actuelle en faveur d'une forme plutôt qu'une autre[120] .

Il n'en reste pas moins que les traitements étant de durée prolongée , l'administration d'une forme bien tolérée constitue la garantie d'un suivi thérapeutique satisfaisant , ce qui oriente davantage notre choix sur les spécialités de solubilité contrôlée de manière à éviter au mieux le contact de la molécule avec la muqueuse digestive . En pratique , ces dernières correspondent aux formes à délitement entérique , ou renfermant des micrograins enrobés .

D'autre part , la nécessité d'une action efficace dans le temps ne fait pas précisément jour , ce qui autorise les comprimés d'aspirine enrobés d'une substance , soluble uniquement en milieu alcalin , permettant un délitement intestinal , même si la salicylémie ne demeure à un seuil d'efficacité que pendant 4 à 6 heures au cours du nycthémère .

La notion de dose anti-agrégantes utile est source de recherches toujours actuelles , la prescription d'aspirine chez les malades insuffisants cardiaques ou coronariens relevant jusqu'alors essentiellement de l'empirisme . Néanmoins , les essais cliniques effectués dans ce sens semblent montrer son efficacité à des doses quotidiennes allant de 0,10 g à 1,50 g par jour . Cependant , une posologie de 0,10 g ou même inférieure , serait très certainement suffisante dans la majorité des cas , une activité ex vivo à ces doses ayant déjà été prouvée[123] .

C'est ainsi que les formes actuellement commercialisées , au demeurant peu nombreuses , renfermant le principe actif tout en assurant un délitement intestinal sont essentiellement représentées par **ACTISPIRINE** , **ASPIRINE PH 8** , **ASPIRINE ENTERIQUE SAREIN** ET **RHONAL** .

Le dosage permet de dissocier d'une part **ACTISPIRINE 400MG** , première aspirine de prescription en gélule à libération prolongée assurant une action biphasique , des autres spécialités , toutes surdosées à 500 mg par unité de prise[122] .

Une spécialité à dissolution entérique renfermant la dose minimale efficace désirée , en l'occurrence 0,10 g , faisant défaut , cela nous conduit à considérer par ailleurs des formes plus " conventionnelles " et notamment le conditionnement en sachets solubles , le seul alliant compatibilité avec un régime hyposodé (les formes effervescentes , bien que demeurant intéressantes dans les autres indications de l'aspirine étant dans ce cas déconseillées) et meilleure tolérance digestive (la forme comprimés attaquant davantage la muqueuse digestive) .

En l'absence d'une mention précisant le rôle de l'aspirine en tant qu'anti-agrégant plaquettaire , elles concernent actuellement les formes destinées aux enfants et aux nourrissons (alors notamment comme antipyrétique) , telles **ASPEGIC 0,10** , **JUVEPIRINE** , **CATALGINE 0,10** et **ASPIRINE VIT.B1 C LEURQUIN** . Toutes se présentent en boites de 20 sachets de poudre hydrosoluble à prendre , dans cette indication , en une fois au cours d'un repas .

C/ Maniabilité

L'administration de formes anciennes d'aspirine , alors dite " ordinaire " , ou même d'aspirine sous forme de poudre (en sachets) , soluble en milieu aqueux ne présente qu'un intérêt restreint en regard de formes plus adaptées à un traitement au long cours , à savoir les spécialités rendant possible un délitement entérique et(ou) se présentant sous forme de micrograins enrobés , dispersés au niveau gastrique , mais sans contact direct avec la muqueuse digestive .

Par ailleurs , dans les formes tamponnées ou même pulvérisées et stabilisées , l'aspirine active est souvent associée - de manière à accélérer la solubilisation - à une substance facilement effervescente , et par conséquent contenant le plus souvent du sodium - qui est à éviter dans les régimes hyposodés , préconisés pour limiter le risque cardiaque que représente l'H.T.A .

L'aspirine entérique est constituée sur un plan biogalénique d'un comprimé enrobé par une substance résistant à l'action des sucs acides de l'estomac . Sa dissolution n'est ainsi permise qu'au niveau de l'intestin , lieu d'absorption effective de la molécule .

De plus , outre son avantage concernant une tolérance gastrique significativement plus importante , cette performance galénique assure un effet prolongé dans le temps , ce qui permet d'éviter une concentration plasmatique trop élevée dans l'heure qui suit son administration et de mieux répartir l'action efficace .

Ainsi est constituée **ACTISPIRINE 400MG** , chaque gélule titrant 400 mg d'aspirine , dont - particularité propre à cette spécialité - 200 mg sous forme libre , rapidement disponible , et 200 mg encapsulés sous une pellicule de cellulose gastro-résistante[122] .

La première partie assure par conséquent après un délai d'environ trente minutes un taux plasmatique efficace , avec un pic au bout de trois heures . A partir de la quatrième heure , l'aspirine micro-encapsulée prend le relais de l'aspirine classiquement conditionnée , assurant au malade une concentration sanguine suffisante pour obtenir l'effet recherché anti-agrégant plaquettaire .

La présentation sous forme de gélules (plutôt que des comprimés par exemple) peut , en elle-même , constituer un avantage : outre le fait que la double enveloppe permet d'éviter un contact direct immédiat du principe actif avec la muqueuse digestive , avant son arrivée au niveau de son délitement , une enquête réalisée auprès du public montre que la forme gélulifiée apparaît comme étant la plus appréciée . En effet , elle est considérée telle une unité moderne et pratique , son conditionnement sous blister lui permettant , tout en ayant un caractère hygiénique indéniable , d'être aisément et discrètement transportée[122] .

La tolérance d'**ACTISPIRINE 400MG** reste celle de l'aspirine , avec ses limites quant à ses précautions d'emploi , car si l'incidence des effets secondaires de l'aspirine (notamment de troubles digestifs) présentée sous cette forme est réellement moindre[123] , elle n'en demeure pas moins un dérivé salicylé .

Par conséquent , la possibilité de la survenue d'effets délétères variés , ou de troubles allergiques statistiquement rencontrés chez une fraction de la population , doit faire préconiser une surveillance dans ce sens lors des premières prises , et ce même si les doses administrées sont considérées comme étant a priori très faibles (en regard de celles pouvant être utilisées pour combattre une réaction douloureuse ou inflammatoire) , le processus de l'hypersensibilité n'étant pas dose-dépendant .

Néanmoins , il est possible d'espérer par le biais de ce progrès biogalénique , pouvoir éviter une prise incontrôlée trop souvent répétée du médicament , et ainsi rationaliser la prise de l'aspirine , grâce à notamment , en ce qui concerne son administration en tant qu'anti-agrégant plaquettaire et en association avec le traitement adéquat , une monoprise quotidienne .

D/ Coût relatif

Une efficacité à la dose de 100 mg par jour a pu être mise en évidence dans la prévention des accidents thromboemboliques chez le cardiaque . Ainsi , le prescripteur peut très bien se limiter à préconiser dans cette indication **ASPEGIC NOURRISSONS** ou **CATALGINE 0,10** , à raison d'un sachet par jour , ce qui respectivement correspond à un coût journalier de 0,56 francs ou de 0,53 francs .

Une autre possibilité lui est offerte , à savoir l'ordonnance d'un comprimé de **SOLUPSAN NOURRISSONS-ENFANTS** à solubiliser dans un demi verre d'eau , ce qui revient chaque jour à 0,58 francs , différence en soi peu significative .

Cependant , existent actuellement sur le marché des formes à libération entérique et prolongée qui augmentent considérablement la tolérance : **ACTISPIRINE** occasionne un coût , à la posologie de une gélule tous les jours , voire tous les deux jours (dosée à 400 mg) , variant de 0,195 francs à 0,39 francs ce qui correspond à une économie d'environ 60% .

Si dans la même idée , on considère les formes à délitement entérique , **ASPIRINE PH8** dosée à 500 mg constitue une spécialité également intéressante , sa prescription s'accompagnant d'une dépense de 0,13 francs voire de 0,27 francs , selon la posologie préconisée de un comprimé tous les deux jours , ou de un comprimé par jour .

E/ Spécialités retenues

Il convient donc de retenir parmi les aspirines commercialisées , soit **SOLUPSAN NOURRISSONS-ENFANTS** (comprimés effervescents à 100 mg) , ou **ASPEGIC NOURRISSONS** (sachets de 100 mg) , soit **ACTISPIRINE** (gélules à délitement progressif dosées à 400 mg de principe actif) selon que l'on veut privilégier lors du compromis entre dose minimale efficace (100 mg par jour) et meilleure acceptabilité et tolérance du traitement de la part du patient (forme microencapsulée pour moitié - 200 mg - et présentation sous forme de gélules) les premières ou la dernière de ces spécialités .

Nous justifions notre choix entre **ASPEGIC NOURRISSONS** et **CATALGINE 0,10** par la constatation assez généralisée parmi les patients concernés , que **CATALGINE 0,10** masque avec moins d'efficacité le goût amer de l'aspirine (contre une aromatisation discrète d'**ASPEGIC NOURRISSONS** à la mandarine) , ce qui constitue une limite à l'adhérence du patient cardiaque à son traitement .

D'autre part , les avantages biogaléniques représentés par la spécialité **ACTISPIRINE** , même en rapport avec **ASPIRINE PH8** qui constitue en elle-même déjà un progrès dans la formulation , permettent de confirmer entre les deux notre choix en sa faveur .

En effet , présentée sous forme de gélules (forme pharmaceutique statistiquement la mieux acceptée) , et possédant une action biphasique , **ACTISPIRINE** peut être préconisée tous les jours ou éventuellement son dosage permettant le maintien de l'efficacité , un jour sur deux selon l'intensité de l'action recherchée . Bien que très bien tolérée , cette spécialité est de préférence préconisée en prise unique le soir au repas .

Nous retiendrons cependant également **SOLUPSAN 0,10** , spécialité dont la forme effervescente sans sodium est particulièrement bien appréciée par les patients en général , et par les personnes âgées en particulier (les sachets n'étant pas toujours faciles à manipuler quotidiennement) et dont le dosage permet d'allier une administration journalière davantage compatible avec la faible demi-vie de l'aspirine d'une part (par rapport à une administration un jour sur deux) , et facilitant l'observance d'autre part (pas d'oubli par complication de la posologie) , tout en administrant au patient la dose minimale efficace (limitant les effets secondaires cumulatifs) pour veiller à assurer une protection cardio-vasculaire suffisante en accord avec le traitement .

F/ Remarques

* **Le choix d'une aspirine** relève dans la majorité des cas d'un compromis en faveur , soit d'une meilleure tolérance (formes solubles , ou à délitement entérique) , soit d'un dosage minimal efficace (formes renfermant 100 mg de produit) . Le thérapeute doit cependant avoir conscience que la première découle directement du respect du second .

* **Les formes effervescentes** , comme par exemple **ASPIRINE UPSA** , de prescription courante doivent être évitées , car non seulement elles ne constituent pas des formes optimales quant à leur dosage en principe actif mais encore , elles ne garantissent aucun progrès biogalénique permettant de rallonger la demi-vie de l'aspirine , et au contraire présentent l'inconvénient , s'il est vrai par ailleurs qu'elles assurent un délitement rapide et sans danger pour la muqueuse gastrique (formes tamponnées)[120] , d'apporter à l'organisme du sel qui peut être gênant pour les patients soumis à un régime hyposodé (souvent associé) .

L'effervescence constitue néanmoins une alternative intéressante et en particulier lorsqu'elle utilise , non pas un sel de sodium , traditionnellement présent dans cette forme galénique , mais comme ont pu le réaliser certains travaux récents , **un effervescent sans sodium** par l'intermédiaire du carbamate de lysine . C'est notamment ce que constitue la spécialité **SOLUPSAN NOURRISSONS-ENFANTS** (carbasalate calcique) , qui allie l'avantage d'une forme soluble très bien tolérée par l'organisme en doses répétées et celui d'un dosage suffisant dans l'indication qui nous intéresse . Reste à conditionner le médicament en fonction également de sa nouvelle indication en mettant à la disposition du corps médical une forme renfermant non plus seulement 20 , mais 30 unités de prise (pour un mois de traitement , à raison d'un comprimé par jour)[120] .

* **Si l'association de la vitamine C** à l'aspirine se révèle a priori digne d'intérêt dans notre optique , grâce à son action protectrice vasculaire , il reste néanmoins à regretter que celle-ci ne concerne que des formes de spécialités beaucoup trop riches en sodium pour pouvoir être administrées à des patients pour qui la restriction sodée est de rigueur .

Il serait par conséquent éventuellement intéressant de bénéficier d'une forme qui associerait en une unité de prise de délitement progressif intestinal , à la fois la vitamine C et l'aspirine , à un dosage optimal , notamment à 100 mg en ce qui concerne cette dernière (qui demeure le principe actif) . L'administration conjointe de vitamine B1 constitue un ajout thérapeutique qui ne se justifie pas dans cette indication , ce qui la fait logiquement éliminer de toute nouvelle formulation .

* Aux doses thérapeutiques habituelles , l'aspirine et **le fluriprofène** (**CEBUTID 50**) semblent posséder un effet anti-agrégant plaquettaire sensiblement identique . En effet , mieux que le dipyridamole ou encore que la ticlopidine , **CEBUTID 50** représente un " modificateur de la fonction plaquettaire " digne d'intérêt en pratique cardiologique - ce terme étant sciemment choisi , le rôle principal de ces molécules étant orienté différemment[121] .

L'intérêt de l'aspirine en Cardiologie tient au fait qu'elle constitue une molécule douée de propriétés anti-thrombogènes , mais il se peut qu'à court ou moyen terme soit découverte une substance possédant une action identique ou renforcée , auquel cas cette dernière lui sera tout naturellement préférée , dans la mesure où elle représentera un progrès thérapeutique , avec de moindres effets secondaires et(ou) une efficacité plus grande pour un dosage inférieur .

Notes

a. La pression de perfusion correspond à la différence entre la P.A coronarienne et la pression régnant dans le sinus coronaire . Cette dernière étant négligeable , la pression de perfusion peut être assimilée à celle de l'aorte , i.e la P.A systémique . Il est à noter que si cette pression de perfusion joue un rôle évident dans le déterminisme du flux sanguin coronaire , elle n'intervient en revanche que très faiblement dans sa régulation . Il en résulte que le débit coronarien n'est pratiquement pas affecté par les variations physiologiques de la P.A .

b. Les résistances extra-vasculaires sont celles que provoque la tension pariétale myocardique. Elles augmentent donc beaucoup pendant la systole (augmentation de la pression intra-ventriculaire) et en fin de diastole si le volume télédiastolique est anormalement élevé (augmentation du rayon de la cavité ventriculaire) . Les résistances coronaires proprement dites siègent sur les artérioles intra-myocardiques distales . Elles dépendent de la tension pariétale . Leur diminution entraîne une intense vasodilatation du réseau coronaire et s'accompagne immédiatement d'une augmentation du débit sanguin . Les gros troncs épicardiques n'offrent au contraire qu'une faible résistance , et interviennent peu dans la régulation du débit coronaire sauf quand ils deviennent le siège d'une sténose ou d'un spasme .

c. La régulation nerveuse de la circulation coronaire ne concerne que les gros troncs épicardiques , et peut être mise en jeu lors de plusieurs circonstances physiologiques . Ainsi , lors d'un exercice musculaire , il existe une vasoconstriction adrénergique largement contrebalancée par la vasodilatation à régulation métabolique , consécutive à l'augmentation des besoins en oxygène du myocarde . Il y a également vasoconstriction des coronaires à stimulus adrénergique lors de certains réflexes d'adaptation au froid , aux variations de pression ou de position .

d. Les salidiurétiques en monothérapie demeurent le traitement de première intention de l'H.T.A du sujet âgé : ils sont efficaces et considérés comme les produits de référence dans la plupart des études épidémiologiques effectuées . Chez l'hypertendu de plus de 50 ans , ils doivent être prescrits à demi-doses , la posologie pouvant être augmentée par palier de 3 à 4 semaines . Ils auront ainsi une action progressive (thiazidiques) associés à un épargneur potassique , ou à un sel de potassium , ce qui implique une surveillance biologique des variables hydroélectrolytiques tous les quinze jours au début du traitement , puis tous les trois mois . En cas d'altération rénale , on préfèrera la forme **LASILIX RETARD** , d'action plus prolongée dans le temps (sans pic plasmatique) .

e. La déplétion hydrosodée peut être excessive , particulièrement chez le sujet âgé soumis à un régime sans sel strict . Elle peut alors occasionner une asthénie , une hypotension orthostatique , ou une insuffisance rénale fonctionnelle .

f. La biodisponibilité correspond à la fraction de médicament qui atteint plus ou moins rapidement la circulation générale sous forme inchangée . Elle est définie à la fois par la quantité de principe actif libéré dans un milieu défini (lyodisponibilité) et par le temps nécessaire à ce dernier pour atteindre ses cibles , après administration d'une forme pharmaceutique ou médicament (d'après la Commission du Langage de l'Académie Nationale de Pharmacie)[128] .

g. Le volume de distribution est le volume théorique dans lequel se distribue le médicament , de façon homogène et à une concentration égale à tout moment à celle du plasma .

h. On entend par temps de demi-vie d'élimination le temps nécessaire pour que la concentration sanguine en molécule médicamenteuse non transformée diminue de moitié pendant la phase d'élimination .

i. La demi-vie d'élimination de la digoxine (36 heures) par rapport à celle de la digitoxine (4-6 jours) autoriserait sa prescription sept jours sur sept , à raison de 1 comprimé (sauf exception : cas d'insuffisance rénale) dosé à 0,25 mg tous les jours . Cette posologie simple facilite l'observance .

j. Les vasodilatateurs , comme le minoxidil , ne possèdent pas une action cohérente sur la cardiopathie hypertensive dans la mesure où ils ont un effet que l'on qualifie de paradoxal car ils abaissent la P.A tout en élevant fortement la masse du ventricule gauche[28] . Par contre, d'autres molécules , comme la prazosine peuvent être utilisés avec succès semble-t-il dans le traitement de l'H.T.A , notamment par le biais d'une forme galénique originale , une minipompe permettant une diffusion continue et régulière du principe actif[128] . Cependant , si sa formulation présente d'un point de vue biogalénique l'attrait de la nouveauté , il ne faut pas perdre de vue qu'il s'agit du chlorhydrate de prazosine , substance aux propriétés vasodilatatrices intéressantes , mais que l'on doit réserver aux formes graves et (ou) complexées d'une autre pathologie cardio-vasculaire que l'H.T.A .

k. Depuis la commercialisation du propranolol en 1967 , de nombreuses autres molécules sont venues compléter la famille des béta-bloquants . L'évolution de la prescription peut être interprétée comme la conséquence de la modification de l'action pharmacologique . Les molécules dites de " première génération " (1967-1974) regroupent des substances non cardiosélectives , dont le sotalol (**SOTALEX**) doué de propriétés antiarythmiques puissantes (classe III de Vaughan-Williams) qui l'individualisent au sein de ce groupe ; la " seconde génération " (1975-1984) est caractérisée par l'arrivée de la notion de béta-1 cardiosélectivité et le recul de l'activité sympathomimétique intrinsèque . Enfin , la " troisième génération " de béta-bloquants correspond au développement de nouvelles molécules dont l'impact sera plus spécifique , et visant essentiellement le traitement de l'H.T.A[30] .

l. La cardiosélectivité constitue la possibilité de bloquer électivement les récepteurs béta-1 sympathiques , répartis essentiellement au niveau du myocarde et de l'appareil juxtaglomérulaire . Il est à noter cependant que cette notion est relative , et finalement tributaire du dosage utilisé . La cardioprotection est la propriété de prévenir les accidents cardiaques , à savoir l'insuffisance coronarienne , le phénomène de mort subite et l'insuffisance cardiaque . La cardiosélectivité constitue à cet égard une sécurité supplémentaire .

m. Le céliprolol (**CELECTOL**) possède une forte activité sympathomimétique intrinsèque et est caractérisé par l'induction d'une vasodilatation artérielle , laquelle est le fait d'une synergie d'action béta-2 adrénergique , alpha-2 agoniste et papavérine-like .

n. Les thiazidiques sont d'un point de vue chimique tous dérivés du noyau benzothiadiazine dioxyde , d'où leur nom .

o. Les béta-bloquants font en effet partie du groupe II de la classification des antiarythmiques de la classification de Vaughan-Williams . Mais s'ils ont une action antiarythmique , ils ne sont pas , à proprement parler des anti-arythmiques : leur effet antiarythmique n'est que la conséquence de leur propriété anti-ischémique . Néanmoins , cet effet est très intéressant dans les troubles qui dépendent d'un mécanisme hyperadrénergique comme les extrasystoles ventriculaires et certaines tachycardies ventriculaires dites catécholergiques , qui apparaissent lors de circonstances favorisant la décharge de catécholamines .

p. La possibilité de manifestations à type de " rebond " à l'arrêt d'un traitement par béta-bloquant , et donc en rapport avec une bonne conduite posologique , est un phénomène discuté du fait notamment de l'absence d'une explication satisfaisante . Cet effet se manifeste en particulier sur la fréquence cardiaque et la P.A , qui sont susceptibles d'augmenter toutes deux lors du sevrage . Ainsi , selon les molécules et les doses jusqu'alors employées , une cardioaccélération significative peut exister de jour comme de nuit (pindolol) , ou seulement en phase nocturne (acébutolol) . Par contre , d'autres substances semblent n'objectiver aucun phénomène de rebond à l'arrêt de leur administration (cartéolol , sotalol) .

q. L'utilisation de l'**ADALATE** pour réduire en urgence certaines poussées tensionnelles est maintenant très répandue : on dépose sous la langue le contenu d'une capsule à 10 mg (ou l'on demande au sujet de l'ouvrir avec ses dents et de la conserver dans la bouche avant de l'avaler) . En règle générale , c'est un moyen de choix lorsque la P.A atteint 200 à 250 mm Hg et 120 à 150 mm Hg , et que des signes cliniques traduisant une encéphalopathie ou une insuffisance ventriculaire gauche sont présents . Inversement , si une insuffisance coronarienne aiguë menaçante s'associe à ces chiffres tensionnels élevés , il est préférable d'administrer la capsule d'**ADALATE** per os et non par la voie sublinguale , afin d'éviter un risque de vasodilatation intense brutale[64] .

r. Leur action vasodilatatrice périphérique permet de soulager (souvent de manière incomplète) les malades atteints de syndrome de Raynaud . Les doses actives sont celles proposées dans l'insuffisance coronarienne ou l'H.T.A .

s. L'utilisation de **la nicardipine** dans les poussées hypertensives est également possible , grâce à ses caractères pharmacocinétiques propres adaptés à l'urgence par ailleurs renforcés par la voie I.V préconisée . En effet , une action antihypertensive rapide est obtenue après administration I.V directe à la vitesse de 1 mg / minute d'une dose de 2,5 mg de nicardipine (**LOXEN INJECTABLE 5MG / ML**) , éventuellement renouvelable après 10 minutes jusqu'à une dose cumulée de 10 mg . L'action A.H.T.A est observée dès la fin de l'injection , et se maintient 45 minutes . Le relais peut être pris par une perfusion continue , à raison de 8 à 15 mg par heure sur 30 minutes (**LOXEN INJECTABLE 10MG / ML**) , puis progressivement avec une adaptation des doses par paliers de 0,5 mg par heure , à la vitesse de 2 à 4 mg / heure . La voie orale peut ensuite être envisagée avec **LOXEN 20MG** en trois prises quotidiennes , ou éventuellement avec **LOXEN LP 50MG** , en deux prises journalières . L'utilisation de la forme injectable est possible en milieu hospitalier , peu pratique en ambulatoire : elle ne sera préconisée dans son indication (et également en post-opératoire) que dans l'éventualité où le choix de **LOXEN 20MG** exclut pour des raisons de marché celui d'**ADALATE CAPSULES** , d'un accès indéniablement plus facile .

t. Les concentrations d'équilibre de **la digoxine** sont augmentées de 60 à 80% par **le vérapamil**[68] . Cette élévation sensible de la digoxinémie serait liée à une inhibition par cet I.Ca des clairances rénale et extrarénale de la digoxine . L'effet de ces deux substances sur l'inotropisme cardiaque étant opposé , il n'apparaît pas d'action spécifique sur la contractilité myocardique . Les données concernant **la nifédipine** sur le sujet sont contradictoires , tandis que les dihydropyridines en général (**nicardipine** ou **nitrendipine**) provoquent une augmentation parfois non négligeable de la digoxinémie mais sans que , semble-t-il , n'aient été rapportés des signes de toxicité digitalique . Enfin , **le diltiazem** entraînerait une élévation modérée (de l'ordre de 30%) de la digoxinémie , dont il faut néanmoins tenir compte lors d'une association éventuelle .

u. **Le vérapamil** entraîne une augmentation très marquée des taux de **prazosine** , se traduisant par une action hypotensive nettement supérieure (synergique) à celle qui pourrait être escomptée d'une addition des effets des deux médicaments administrés séparément .

v. L'observance correspond à l'état de concordance entre la prescription médicale (médicamenteuse) et la prise effective des médicaments . Dans le traitement de l'H.T.A , elle est variable , avec une moyenne positive de 53% des sujets .

w. La dragée ou le comprimé doivent être croqués (**NATIROSE** , **TRINITRINE**) sucés (**ELBETRINE** , **CARDIWELL** , **RISORDAN 5**) , ou mâchés (**SORBITRATE 5**) , et les fragments ne doivent pas être avalés , mais laissés sous la langue jusqu'à absorption complète . Le spray présente l'avantage de délivrer par voie sublinguale une quantité fixe de trinitrine d'absorption immédiate .

x. Une bonne évaluation de la post-charge est représentée par l'impédance (résistance artérielle) aortique divisée par le débit instantané , ou encore par la somme des compliances des gros vaisseaux de la base , de l'inductance et des résistances périphériques .

y. La trinitrine percutanée a par ailleurs été proposée dans les syndromes de Raynaud dès 1945 . Les rares études effectuées sur le sujet la préconisent à une concentration de 1% , soit moitié moins que la présentation spécialisée **LENITRAL PERCUTANE** . C'est pourquoi , de façon à limiter ses effets secondaires (céphalées) , les médecins peuvent prescrire la trinitrine sous forme de préparation magistrale à raison d'une certaine quantité de **LENITRAL** , associée avec la même quantité en excipient (lanoline , vaseline) . Mais en réalité , l'intérêt de la trinitrine dans cette indication se limite à ces observations , sans que ces dernières ne débouchent réellement sur une utilisation pratique[52] .

z. **Le furosémide** (40 mg , soit un **LASILIX**) se trouve associé à **l'amiloride** (5 mg , soit un **MODAMIDE**) pour constituer une toute nouvelle spécialité nommée **LOGIRENE** , dans une nouvelle indication : les oedèmes de l'insuffisance cardiaque . Ainsi , la présence de l'amiloride minimise ou supprime l'hypokaliémie induite par l'administration de furosémide . La prévention médicamenteuse d'un déficit potassique iatrogène (par le biais de la co-administration au thiazidique soit d'un sel de potassium , soit d'un diurétique épargnant potassique) doit être en effet systématique , si ce n'est chez l'hypertendu à coeur sain sous diurétique de l'Anse , en tous cas chez l'insuffisant cardiaque (indication du **LOGIRENE**) exposé au risque de troubles du rythme , notamment lorsqu'est associé un traitement digitalique . Ce médicament demande donc à préciser sa place dans un traitement au long cours , d'autant plus qu'il reste à le comparer avec d'autres associations de diurétiques , la recherche devant aller dans le sens d'une optimisation de la prescription , tant en ce qui concerne les molécules , que les dosages utilisés[124] .

PARTIE 3 : ANALYSES & CONCLUSIONS

NOTES ET ANALYSES

Au terme de cette étude , alors que nous avons défini les pathologies rencontrées , que nous en avons précisé la thérapeutique , soit dans un premier temps les classes pharmacologiques , puis les molécules et enfin les spécialités médicamenteuses intéressantes pour chacune d'entre elles , il nous importe maintenant d'envisager globalement les différentes possibilités qui s'offrent à nous , dans chaque indication , et selon les mêmes critères de choix logique retenus jusqu'ici , à savoir par ordre de priorité l'efficacité du traitement instauré - désormais concrètement toutes familles thérapeutiques confondues - , sa maniabilité , tant pour le patient que pour le médecin , et le coût qui en découle pour la société .

Il ne s'agit pas de vouloir se substituer au médecin , seul apte à établir un diagnostic , ni même au thérapeute , lequel choisit pour son patient le traitement qu'il juge le plus adéquat , mais d'établir des schémas thérapeutiques que l'un et l'autre seront en droit de considérer comme des protocoles optimisés de traitement , pour chacune des indications cardio-vasculaires dont relèvent les médicaments en question , et qui concernent le patient dont l'état nécessite un traitement approprié .

La pathologie cardiaque constitue un tout , et l'on s'efforcera d'adapter la thérapeutique en fonction des besoins , que l'organisme exprime par une souffrance myocardique .

Le traitement de l'I.C fait appel à l'association classique **digitalo-diurétique** , mais aussi aux **dérivés nitrés** ou à la molsidomine (**CORVASAL**) . Selon qu'est intriquée une H.T.A , une insuffisance coronarienne , ou que l'I.C se complique de troubles du rythme ou d'un I.D.M , nous orienterons notre choix thérapeutique respectivement davantage vers **les diurétiques** - et(ou) **les I.E.C - les dérivés nitrés** ou **la molsidomine** (plus ou moins **les I.Ca**) , ou encore vers **les digitaliques** et **l'amiodarone** (**CORDARONE** ou **CORBIONAX**) , ou enfin plutôt en faveur des **dérivés nitrés** ou de **la molsidomine** (avec ou sans **les I.Ca**) .

De la même façon , il est différentes médications anti-angineuses comme **les béta-bloquants** ou **les I.Ca** , et **les nitrés** ou **la molsidomine** . Un angor intriqué à une H.T.A fera néanmoins plus logiquement appel aux **béta-bloquants** , associés ou non aux **I.Ca** , ou encore , selon la clinique et l'anamnèse du patient (âge , contre-indications) , uniquement à ces derniers .

Par contre , lorsqu'il existe un angor compliqué de troubles rythmiques importants , l'association **béta-bloquant** et **amiodarone** semble donner de bons résultats , à condition que soit évalué au préalable le rapport bénéfices / risques .

Par ailleurs , si le syndrome de menace pré-existant trouve son expression dans l'I.D.M , on administrera préférentiellement **des dérivés nitrés** ou **la molsidomine** (cette dernière pouvant prendre le relais des premiers) , avec ou sans conjointement **un I.Ca** .

Enfin , si l'on envisage les derniers cas , il reste possible de rencontrer associés une H.T.A et des troubles du rythme , auquel cas est particulièrement indiquée la bithérapie **béta-bloquant** et **amiodarone** , en association ou pas avec **les I.E.C** ; une H.T.A compliquée d'un I.D.M , son traitement de fond faisant appel aux **diurétiques** et aux **I.Ca** ou aux **I.E.C** ; ou encore , un I.D.M avec troubles du rythme , **les I.E.C** paraissant alors se montrer les plus efficaces .

A priori , la pathologie cardiaque exclut la possibilité qui ne regroupe pas plusieurs insuffisances intriquées les unes avec les autres , à l'exception peut-être de **l'H.T.A** , de plus en plus fréquemment découverte fortuitement , à l'occasion d'un check-up médical , l'objectif étant précisément l'instauration d'un traitement précoce , visant à diminuer les risques de complications secondaires , notamment cardiaques .

Dans ce cas , on s'attachera davantage à normaliser les chiffres tensionnels , plus en prévention que pour soulager le malade , souvent jeune et encore sans handicap inhérent à son H.T.A , grâce à l'administration de l'un ou l'autre des A.H.T.A , lesquels comme nous l'avons déjà montré , possèdent chacun sa particularité qui les font notamment indiquer pour ce patient plutôt que pour celui-ci .

L'I.C congestive fait appel aux diurétiques , et plus particulièrement aux **diurétiques de l'Anse** , dont le furosémide (LASILIX) est le représentant , tant par voie injectable en urgence , que per os par la suite . **L'hétéroside cardiotonique** à associer en traitement d'entretien est la digitoxine (DIGITALINE NATIVELLE) , alors qu'en phase aiguë , outre l'administration d'**agents inotropes** tels que la dopamine , avec ou sans dobutamine (DOBUTREX) , la digoxine (DIGOXINE NATIVELLE) peut être recommandée .

Les dérivés nitrés demeurent dans cette indication une médication de choix , en perfusion I.V de doses de charge , ou sous forme de comprimés pour assurer un traitement de fond .

Jamais la performance biogalénique n'est allée aussi loin en matière de monitorage d'une pathologie qu'en ce qui concerne cette famille thérapeutique , ce qui contribue à conférer à ces molécules le caractère particulier d'un traitement adapté et dépourvu de contraintes , qui ne peut s'évanouir que devant l'intérêt nouveau porté désormais à une nouvelle classe de vasodilatateurs de même valeur , **les sydnonimines** , et notamment à la molsidomine (CORVASAL) .

C'est ainsi que le relais de la voie injectable (toujours d'un nitré , et en particulier nous porterons notre choix sur la trinitrine , soit LENITRAL injectable) pourra s'effectuer par l'administration de CORVASAL , au dosage le plus adéquat .

Cependant , le bénéfice tiré de cette option thérapeutique - alors que la seule indication dont elle relève est constituée par la prophylaxie de la crise angineuse - demande à se confirmer dans les années à venir , notamment dans l'éventualité de l'apparition sur le marché d'une forme injectable (I.V , et pas seulement intra-coronaire beaucoup plus spécialisée) , voire une libération prolongée de molsidomine qui autoriserait une monoprise quotidienne .

Dans cette attente , sans en rejeter l'intérêt , nous avons tendance à lui préférer l'I.S.D.N (DISORLON) pour un traitement au long cours , celui-ci pouvant - surtout dans le traitement préventif de la crise d'angine de poitrine - dans la mesure où elle est bien tolérée par le patient , être substitué par la trinitrine transdermique (NITRIDERM) , l'un comme l'autre à une posologie demandant à être finement adaptée .

Parallèlement , **les I.E.C** ont fait aussi leurs preuves dans le traitement de l'I.C , notamment lorsque celle-ci est couplée à une H.T.A , le S.R.A.A étant impliqué dans la genèse de ces deux expressions pathologiques . Le captopril , ou mieux le lisinopril (PRINIVIL) pourront alors être préconisés , en association ou non avec un diurétique , dont ils renforcent l'activité .

Quant aux **I.Ca** , particulièrement intéressants dans l'I.C congestive seule , ou couplée à une insuffisance coronarienne , ou encore à des troubles rythmiques , ils pourront faire avantageusement partie d'une bithérapie notamment en association avec les dérivés nitrés , ou de la molsidomine .

Selon qu'une action anti-angineuse est recherchée , ou bien qu'il s'agit de réduire des anomalies du rythme cardiaque , l'orientation thérapeutique pourra se faire vers la nifédipine (alors prescrite sous forme d'ADALATE capsules) ou , dans le second cas , en faveur du diltiazem (TILDIEM) , ce dernier étant davantage pourvu d'un effet sur les troubles de la conduction myocardique (classe IV de Vaughan-Williams) .

Enfin , ne négligeons pas **l'aspirine** (ASPEGIC) à de faibles dosages , laquelle possède également un intérêt dans l'I.C .

Par ailleurs , en ce qui concerne **les béta-bloquants** prescrits dans **l'insuffisance coronarienne** pour leur efficacité et leur effet cardioprotecteur , le bisoprolol semble être la molécule qui concilie avantageusement efficacité , monoprise quotidienne et confort pour le malade , à un moindre coût , en particulier lorsque l'on considère la spécialité SOPROL , actuellement disponible sous forme de comprimés renfermant 10 mg de principe actif par unité de prise .

L'association synergique des **béta-bloquants** en général , et du bisoprolol en particulier , soit aux dérivés nitrés ou à la molsidomine (préconisés pour leur action sur le spasme coronarien) , soit aux I.Ca (également spasmolytiques) , ou encore à l'amiodarone (anti-arythmique) selon qu'un effet anti-angineux plus puissant (dans les angors non contrôlés par une monothérapie , dans 30% à 50% des cas) , une action sur la composante vasospastique de l'angor , ou un effet sur la conduction cardiaque est recherché , permet un ajustement thérapeutique rationnel , en fonction de la gravité et des paramètres déterminants de la pathologie angineuse .

La possibilité d'une bithérapie , voire dans les angors d'effort les plus sévères , et dans la grande majorité des cas d'angor instable , d'un traitement maximal , à savoir d'**une trithérapie - béta-bloquant + I.Ca + dérivé nitré retard ou molsidomine** - renforce parallèlement l'incidence des effets secondaires : dans les angines de poitrine avec I.C , un risque théorique de dépression cardiaque , du fait de l'effet inhibiteur calcique démasqué par le béta-bloquant doit susciter une surveillance plus particulière de la tolérance hémodynamique , tout au moins au début de l'association .

En fait , la survenue d'une poussée d'I.C iatrogène reste exceptionnelle , tout comme celle d'une hypotension orthostatique persistante après plusieurs mois de traitement , si toutefois on prend la précaution de répartir les prises (notamment des vasodilatateurs) dans la journée .

Les derniers cas à envisager concernent **l'I.D.M** , complication d'une H.T.A permanente , ou encore associé à des troubles du rythme paroxystiques . En dehors du traitement d'attaque , effectué en urgence , selon les composantes hémodynamiques en présence , et alliant **diurétiques** à fortes doses (LASILIX) , héparinothérapie , anti-arythmique par voie injectable (SOLUDACTONE) , et éventuellement dérivés nitrés en perfusion I.V , l'administration de diurétiques constitue la base du traitement en période post-infarctus , en monothérapie ou le plus souvent associés aux **I.E.C** , et en particulier **au captopril** (LOPRIL , CAPTOLANE) , lequel semble montrer une pleine efficacité dans cette indication , en réduisant la prévalence des récidives ischémiques .

Les I.Ca , et notamment **le diltiazem** (TILDIEM) , seront prescrits lorsqu'existe un risque d'arythmie ventriculaire important , en association avec le captopril , les deux molécules possédant un effet additif sur la réduction des oedèmes secondaires .

Quant aux **béta-bloquants** , en particulier les molécules dépourvues d'une activité béta-mimétique intrinsèque , leur administration en période post-infarctus fait l'objet actuellement d'un regain d'intérêt , car les risques encourus semblent extrêmement faibles , à condition toutefois de respecter les contre-indications classiques , tandis que le bénéfice serait celui d'une réduction de la mortalité dans l'année qui suit l'I.D.M avoisinant les 25% .

La prazosine (**MINIPRESS**) , vasodilatateur qui possède un effet mixte sur les artères et sur les veines , présente la particularité de constituer un alpha-1 bloquant sélectif , indiqué dans tous les cas d'I.C congestive de bas débit , ses effets se substituant (ou s'additionnant) ainsi à ceux des digitaliques .

Elle peut avantageusement , tout comme les hétérosides cardiotoniques , être associée aux diurétiques , et son efficacité dans l'I.C congestive de l'I.D.M la fait préconiser pour constituer une polythérapie efficace , notamment lorsqu'existe une atteinte myocardique sévère .

Cependant , la survenue fréquente d'effets secondaires (hypotension orthostatique , oedèmes , instabilité cochléo-vestibulaire) sollicite une surveillance accrue lors de son administration , et explique qu'elle ne soit pas indiquée dans l'I.C légère ou modérée .

Enfin , là encore **l'aspirine** est largement préconisée , à la posologie de 100 mg prise régulièrement quotidiennement , de manière à renforcer l'activité anti-agrégante plaquettaire physiologique et thérapeutique , les rechutes étant en partie tributaires de la formation d'un thrombus artériel .

PRESCRIPTIONS OPTIMALES

Pour une indication donnée , il est donc possible d'établir des " ordonnances types " qui regroupent les spécialités retenues précédemment au cours de notre analyse . Il est indéniable néanmoins que le médecin adaptera sa prescription d'une part à la symptomatologie de son malade , et d'autre part en fonction des résultats cliniques obtenus pour chaque cas particulier . C'est ainsi que tous les axes thérapeutiques représentés par les classes pharmacologiques ne sont pas systématiquement nécessaires pour soulager et améliorer le malade , même si pour des raisons évidentes de simplification nous avons recensé de manière schématique et par pathologie l'ensemble des possibilités offertes , toujours dans le sens d'une recherche de la rationalisation de la prescription médicamenteuse .

A/ Insuffisance cardiaque

* I.C congestive chronique de bas débit

LASILIX FAIBLE : un comprimé à prendre tous les matins , ou
LASILIX : un comprimé tous les matins , ou encore
LASILIX RETARD : une gélule tous les jours au petit-déjeuner selon l'intensité de la congestion broncho-cardiaque

DIFFU-K : une gélule matin et une gélule midi , au cours des repas , jusqu'à deux gélules trois fois par jour , à prendre de préférence pendant les repas

DIGITALINE NATIVELLE : un comprimé tous les jours , sauf le week-end

ASPEGIC 0,10 ou **SOLUPSAN NOURRISSONS** : un sachet ou un comprimé (selon la spécialité) à diluer dans un demi-verre d'eau , à prendre après le repas du soir , ou encore **ACTISPIRINE** , une gélule un jour sur deux (si l'on peut s'assurer qu'il n'y aura pas oubli de la part du patient . A éviter chez las personnes âgées , pour cette raison)

Surveillance biologique de la kaliémie , de la chlorémie , de la concentration plasmatique en digitoxine .

En présence d'une atteinte cardiaque sévère , le traitement digitalo-diurétique peut être renforcé par l'administration de

PRINIVIL 5MG , voire **PRINIVIL 20MG** : un comprimé à midi avant le déjeuner et(ou) de

MINIPRESS 5MG : un comprimé deux à trois fois par jour , une posologie de 10 à 20 mg étant généralement souhaitée , atteinte très progressivement par paliers de 0,5 à 1 mg par semaine (un demi à un comprimé de **MINIPRESS 1MG**) , en commençant par de faibles doses préconisées au coucher .

Dans ce dernier cas , un ajustement de la posologie en **DIFFU-K** s'avère nécessaire , l'I.E.C possédant un effet épargneur potassique : réduire dans un premier temps le nombre de prise et la dose administrée de moitié (une à deux gélules / jour , à raison de une le matin et(ou) une à midi) sous surveillance étroite de la kaliémie ,pour finalement , si le traitement convient éviter l'administration conjointe du sel de potassium , d'autant plus qu'il s'agit là d'une indication de digitaliques .

*** I.C chronique gauche congestive à débit élevé**

LASILIX FAIBLE : un comprimé tous les matins , ou
LASILIX : un comprimé à prendre tous les matins , ou encore
LASILIX RETARD : une gélule tous les matins au petit-déjeuner

DIFFU-K : une gélule deux fois par jour , matin et midi , à avaler avec un demi-verre d'eau au cours des repas , et jusqu'à 6 gélules à prendre en trois fois pendant les repas

DISORLON 20MG : une gélule matin et soir (8 heures - 20 heures) ou **DISORLON 40MG** : une gélule deux fois par jour à 12 heures d'intervalle (posologie à atteindre progressivement) .

ASPEGIC 0,10 ou **SOLUPSAN NOURRISSONS** : un sachet ou un comprimé à diluer dans un demi-verre d'eau au cours du repas le soir , ou **ACTISPIRINE** , une gélule les jours pairs

B/ Insuffisance cardiaque couplée à une autre pathologie cardio-vasculaire

*** I.C et H.T.A sous-jacente**

Même traitement que dans le cas d'une I.C congestive chronique , avec une dose minimale efficace en diurétique atteinte progressivement et suffisante pour normaliser les chiffres tensionnels , ou

PRINIVIL 5MG , voire dans une seconde étape **PRINIVIL 20MG** : un comprimé avant le déjeuner

LASILIX FAIBLE , ou **LASILIX** , ou encore **LASILIX RETARD** : un comprimé le matin au petit-déjeuner

ASPEGIC 0,10 ou **SOLUPSAN NOURRISSONS** : un sachet au cours du repas du soir , ou encore **ACTISPIRINE** , une gélule à prendre un jour sur deux

Surveillance attentive de la kaliémie , l'effet hypokaliémiant du furosémide étant contreversé par l'induction d'une hyperkaliémie par le lisinopril . Procéder éventuellement à une supplémentation potassique modérée sous forme d'une administration quotidienne , à midi au cours du repas de une à deux gélules de **DIFFU-K** .

*** I.C compliquée de troubles de la conduction myocardique**

LASILIX FAIBLE , ou **LASILIX** : un comprimé à prendre tous les matins , après le petit-déjeuner , ou encore
LASILIX RETARD : une gélule après le petit-déjeuner

TILDIEM : un comprimé avant chacun des trois repas (posologie à atteindre progressivement)

DISORLON 20MG , voire ensuite **DISORLON 40MG** : une gélule , à 8 heures et une gélule à 20 heures (après le dîner)

DIFFU-K : une gélule deux fois par jour , à adapter selon la kaliémie

ASPEGIC 0,10 ou **SOLUPSAN NOURRISSONS** : un sachet ou un comprimé au cours du repas du soir , ou **ACTISPIRINE** , une gélule les jours pairs

*** I.C couplée à une insuffisance coronarienne**

LASILIX FAIBLE , **LASILIX** ou **LASILIX RETARD** : une prise le matin

ADALATE 10MG : une capsule quatre fois par jour , à avaler sans croquer , réparties dans la journée , à chacun des trois repas et le soir au coucher

DIFFU-K : une à trois gélules par jour en une à deux prises au cours des repas

NITRIDERM TTS 5MG , voire par la suite **10MG** : un patch à appliquer tous les matins après la toilette sur peau saine au niveau de l'hémithorax supérieur gauche

ASPEGIC 0,10 ou **SOLUPSAN NOURRISSONS** : un sachet ou un comprimé à prendre le soir à la fin du dîner , ou **ACTISPIRINE** , une gélule un jour sur deux

C/ Prophylaxie des crises d'angine de poitrine

*** Angor d'effort exclusif chez les 40-60 ans , en l'absence des contre-indications usuelles à l'administration des béta-bloquants**

SOPROL (10MG) : un comprimé le matin au lever , posologie pouvant être portée par la suite à un comprimé matin et soir

ASPEGIC 0,10 ou **SOLUPSAN NOURRISSONS** : un sachet ou selon , un comprimé à diluer dans un demi-verre d'eau au cours du repas du soir , ou **ACTIPIRINE 400** , une gélule tous les jours pairs

NATISPRAY : une pulvérisation sublinguale , renouvelable 2 à 3 minutes plus tard en cas de prodromes de la crise angineuse

Si les crises persistent , maintenir la posologie initiale et ajouter

CORVASAL 2MG : un demi à un comprimé en trois prises au cours des repas , la posologie devant être augmentée très progressivement , voire par la suite **CORVASAL 4MG** à raison de un demi à un comprimé trois fois par jour ou

DISORLON 20MG : une gélule matin et soir , voire **DISORLON 40MG** : une gélule 8 heures - 20 heures (la dose minimale efficace devant être atteinte progressivement) et éventuellement

ADALATE 10MG : une capsule avant chacun des trois repas à avaler sans croquer (posologie efficace atteinte progressivement)

Remplacer alors **NATISPRAY** par

NATISPRAY FORT : une pulvérisation sublinguale , à ne pas inhaler à renouveler dès les prodromes de la crise angineuse

Maintenir **ASPEGIC 0,10** ou **SOLUPSAN NOURRISSONS** : un sachet ou un comprimé à la fin du repas du soir , ouencore **ACTISPIRINE** , une unité de prise un jour sur deux

*** L´angine de poitrine du sujet âgé de plus de 70 ans**

Les posologies usuelles doivent systématiquement être réduites de moitié , et davantage en cas d´insuffisance rénale importante .

Le même choix thérapeutique peut être fait , mais seulement après avoir soigneusement vérifié par la clinique , la radiologie thoracique et l´E.C.G , l´absence de contre-indications cardiaques (I.C débutante , troubles de la conduction) en dehors des contre-indications en rapport avec l´âge du patient (bronchopneumopathie chronique obstructive , asthme , syndrome de Raynaud) .

Toutefois , lorsque les béta-bloquants paraissent dangereux , le traitement de première intention devient celui mettant en jeu les I.Ca et(ou) la molsidomine . Dans la majorité des cas , une association s´avère nécessaire pour réduire l´incidence des crises .

*** Angor d´effort intriqué à l´angor de repos**

SOPROL : un comprimé par jour , tous les matins au lever , voire 10 mg deux fois par jour à 11 heures d´intervalle (de manière à ramener la fréquence cardiaque de repos aux alentours de 55 par minute , et à antagoniser la tachycardie induite par l´exercice)

ADALATE (10MG) : une capsule à avaler sans croquer à chacun des trois repas , et une le soir au coucher

Si ceci n´est pas suffisant , ajouter **CORVASAL 2 MG** , voire par la suite 4 mg : un demi à un comprimé en quatre prises réparties dans la journée , à 7 heures-Midi-17 heures-21 heures , les horaires pouvant être modifiés de façon à ce que la dernière administration le soir se fasse au coucher ou

DISORLON 20MG , puis éventuellement **DISORLON 40MG** : un comprimé matin et soir à 12 heures d´intervalle ou

NITRIDERM 5MG , voire ensuite **10MG** : un patch à apposer sur peau saine le matin après la toilette

Dans tous les cas , **NATISPRAY** , puis en cas d´angor sévère **NATISPRAY FORT** : une pulvérisation sous la langue dès les prodromes de la crise , à renouveler si besoin 2 à 3 minutes après

ASPEGIC 0,10 ou **SOLUPSAN NOURRISSONS** : un sachet ou un comprimé à diluer dans un demi-verre d´eau le soir au milieu du repas , ou une gélule d´**ACTISPIRINE** , à prendre un jour sur deux

*** Traitement de l'angor instable**

Lorsque la situation clinique s'améliore , le relais de la trinitrine par voie I.V peut se faire soit par l'administration de

DISORLON 20MG : une gélule matin et soir , à 12 heures d'intervalle , voire ensuite **DISORLON 40MG** , selon le même protocole posologique

NATISPRAY FORT : une pulvérisation sublinguale dès les prodromes de la crise angineuse , renouvelable 2 à 3 minutes après si nécessaire

ASPEGIC 0,10 ou **SOLUPSAN NOURRISSONS** : un sachet ou un comprimé au cours du repas du soir , ou **ACTISPIRINE** , un jour sur deux

Dans les formes les plus sévères , il est souvent indispensable d'ajouter

SOPROL : un comprimé tous les matins , voire un matin et un soir

et dans les formes rebelles

ADALATE : une capsule trois à quatre fois par jour , aux repas et éventuellement le soir au coucher

*** Traitement de l'angor de Prinzmetal**

NITRIDERM 5MG , et le plus souvent **NITRIDERM 10MG** : un patch à appliquer le matin sur une surface cutanée saine après la toilette ou

CORVASAL 2MG éventuellement **4MG** dans les formes plus sévères : un demi à un comprimé trois à quatre fois par jour , matin , midi et soir et coucher

ADALATE CAPSULES : une prise trois à quatre fois par jour aux repas et le soir au coucher (si la molsidomine n'est pas administrée au coucher) , ou

TILDIEM : un comprimé trois à quatre fois par jour , à avaler sans croquer , et le plus souvent jusqu'à six comprimés répartis dans la journée sont nécessaires

NATISPRAY 0,15MG voire **NATISPRAY FORT (0,40MG)** par la suite : une pulvérisation sous la langue renouvelable si besoin est

* **Le coronarien asymptomatique ou le convalescent d'I.D.M sans angor résiduel**

SOPROL : un comprimé tous les matins au lever

ASPEGIC 0,10 ou **SOLUPSAN NOURRISSONS** : un sachet ou un comprimé à diluer dans un demi-verre d'eau au cours du repas du soir , ou **ACTIPIRINE** , un jour sur deux

D/ Angine de poitrine associée à une autre pathologie cardio-vasculaire

* **Syndrome de menace et H.T.A**

ARTEX 5MG ou **MIKELAN** : un comprimé tous les matins au lever , plus ou moins associé à

ADALATE 10MG : une capsule à avaler sans croquer à chacun des trois repas ; peut être remplacé à l'équilibre par

ADALATE 20 LP : un comprimé matin et soir à avaler sans croquer aux repas , et éventuellement si nécessaire

LASILIX FAIBLE : un comprimé le matin après le petit déjeuner

DIFFU-F : une à trois gélules par jour , réparties aux repas du matin et de midi

ASPEGIC 0,10 ou **SOLUPSAN NOURRISSONS** : un sachet ou un comprimé au repas du soir , ou **ACTISPIRINE** les jours pairs

* **Angor et arythmies ventriculaires**

CORDARONE ou **CORBIONAX** : un comprimé cinq jours sur sept , soit tous les matins sauf le week-end

SOPROL : un comprimé tous les matins au lever

ASPEGIC 0,10 ou **SOLUPSAN NOURRISSONS** : un sachet ou un comprimé à diluer dans un peu d'eau le soir au repas , ou **ACTISPIRINE** , une gélule un jour sur deux

E/ Prévention des récidives d'I.D.M

LASILIX FAIBLE , ou **LASILIX** , plus rarement **LASILIX RETARD** : une unité de prise le matin au petit déjeuner

LOPRIL 25MG : un comprimé matin et soir , en dehors des repas ,

ASPEGIC 0,10 ou **SOLUPSAN NOURRISSONS** : un sachet ou un comprimé à prendre au cours du repas du soir , ou **ACTISPIRINE** , un jour sur deux

Lorsqu'existe un risque arythmique , on préconise également

TILDIEM : un comprimé à chacun des trois repas

Enfin , dans l'éventualité d'une absence de contre-indications à sa prescription , les spécialités précédentes sont administrées conjointement avec

SOPROL : un comprimé tous les matins au lever

F/ Le traitement A.H.T.A

* **Chez l'hypertendu jeune (à activité rénine plasmatique élevée)**

** H.T.A légère à modérée : **ARTEX 5MG** ou **MIKELAN** un comprimé le matin au lever , ou encore **MODURETIC** : un comprimé tous les matins , si échec de la monothérapie après environ deux mois de traitement ,

** H.T.A modérée : les deux spécialités précédentes en bithérapie

** H.T.A sévère : en l'absence d'une normalisation tensionnelle , la prescription ci-dessus est complétée par **COVERSYL** ou **PRINIVIL 5MG** dans un premier temps , puis éventuellement par **PRINIVIL 20MG** : un comprimé à midi , associé à **MIKELAN** ou à **ARTEX 5MG** : deux comprimés par jour , à raison de un comprimé matin et soir

* **Chez l'hypertendu plus âgé (présentant une H.T.A davantage volume-dépendante)**

** Première intention : **MODURETIC** un comprimé le matin

** Deuxième intention : **ADALATE LP 20MG** ou bien **LOXEN 20MG** , l'un ou l'autre étant administré à raison de un comprimé matin et soir (à posologie progressive)

** Troisième intention , dans l'H.T.A modérée à sévère : l'association des deux molécules ci-avant à la même posologie ;

Si cela n'est pas suffisant pour régulariser la T.A , on administrera alors en plus à doses faibles un I.E.C dont l'action est synergique avec l'I.Ca , et en particulier **COVERSYL** , un comprimé à midi . La trithérapie impose une surveillance accrue des paramètres ioniques , avec notamment la maîtrise d'une hyperkaliémie débutante

*** L'hypertension qui sort de l'ordinaire : H.T.A réfractaire**

La normalisation des chiffres devra s'opérer , peut-être davantage dans ce cas , de manière extrêmement progressive , afin de permettre l'autorégulation du débit cérébral et rénal , et ainsi éviter la survenue d'une ischémie cérébrale et(ou) d'une poussée d'insuffisance rénale aiguë .

** Poussée d'H.T.A sévère non compliquée : administration d'une capsule d'**ADALATE** , à croquer et à conserver dans la cavité buccale avant d'avaler . Surveiller les chiffres tensionnels , renouveler la prise si nécessaire quelques minutes plus tard . Si la P.A n'atteint pas rapidement une valeur plus satisfaisante , l'administration de **LOXEN** , à la posologie de 1 mg / minute par la voie I.V , sous forme d'un soluté injectable dilué dans du glucosé à 5% , ou bien directement 2,5 mg de produit (soit une demi ampoule à 5 mg / ml) permet généralement le retour à la normale .

** Le traitement de l'H.T.A réfractaire reprend les bases précédemment décrites , avec la possibilité d'un recours aux A.H.T.A d'action centrale , et notamment au **CATAPRESSAN** , lequel pourra être administré conjointement aux diverses médications , à raison de un demi à un comprimé le soir au coucher (la dose maximale en clonidine est de 4 comprimés par jour , la monoprise étant toujours préconisée du fait de la longue demi-vie de la molécule et surtout de son effet secondaire induisant une somnolence diurne lorsqu'elle est administrée dans la journée - action sédative non négligeable pour le confort du patient) .

NOTE SUR LES TRAITEMENTS DE SORTIE

Le traitement instauré en milieu hospitalier se doit d'être poursuivi en ambulatoire , sous surveillance médicale . Des consultations ultérieures , soit du médecin traitant , soit - ou également , d'un cardiologue - permettra les adaptations thérapeutiques et posologiques nécessaires , selon la clinique et la tolérance du patient .

D'une façon générale , toutes les spécialités prescrites lors des dernières journées d'hospitalisation sont commercialisées , et peuvent être retrouvées " en ville " . Dans tous les cas , le médecin hospitalier s'efforcera d'en indiquer clairement les dénominations , et éventuellement d'en préciser le dosage , particulièrement lorsqu'existent plusieurs formes commercialisées (exemple : LASILIX FAIBLE correspond à LASILIX 20MG , tandis que LASILIX est deux fois plus dosé , et que LASILIX RETARD l'est trois fois plus) .

La posologie doit également faire l'objet d'une attention particulière , dans la mesure où l'ajustement tient principalement compte de l'activité pharmacologique de la molécule chez le patient : la répartition des prises semble pouvoir concilier à la fois efficacité au cours du nycthémère et confort du malade .

Finalement , le monitorage du traitement représente la condition essentielle pour que soit rendue possible l'observance thérapeutique. En effet , la compréhension de son traitement et la sensibilisation du patient quant à l'importance d'une régularité dans le temps constituent les bases d'une bonne gestion médicamenteuse , et garantissent son efficacité à long terme .

NOTE SUR L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE

Deux tiers seulement de la population française achètent la totalité des médicaments prescrits , 40% déclarent ne pas toujours prendre un médicament acheté , et 50% interrompent leur traitement dès lors qu'existe une amélioration : l'inobservance thérapeutique constitue actuellement un constat qui fait l'unanimité .

Elle se traduit par l'irrespect du traitement médical prescrit , que celui-ci soit strictement médical , ou qu'il englobe également certaines modalités d'hygiène de vie (en particulier régime et règles diététiques) .

L'observance thérapeutique dépend de plusieurs paramètres , dont principalement l'existence d'un interlocuteur pour le malade . Le corps médical , notamment le médecin , ainsi que de manière complémentaire le pharmacien , représente l'unique possibilité de dialogue pour le malade .

La complexité de l'ordonnance et la survenue inopinée d'effets secondaires sont les raisons prioritaires d'un mauvais suivi thérapeutique et au pire de l'interruption du traitement . On s'accorde généralement pour reconnaître qu'au delà de trois médicaments quotidiens , l'observance du traitement devient presque toujours très mauvaise , et d'autant plus que la pathologie est chronique et concerne une population (hypertendus , insuffisants respiratoires ...) pour laquelle les systèmes d'éducation sanitaire ne sont pas encore complètement mis en place .

Mais l'observance thérapeutique correspond aussi à la compréhension de son traitement , la majorité des patients ne semblant pas suffisamment sensibilisés à l'importance d'une régularité , tant dans la prise médicamenteuse , qu'en ce qui concerne le suivi d'une hygiène de vie préconisée par le médecin . 47% des hypertendus traités commettent des erreurs lors de l'administration de médicaments , alors que la sévérité de leur pathologie ne paraît pas influencer les sujets souffrant d'une atteinte cardiaque .

Paradoxalement , l'importance accordée à la prescription dans l'absolu ne se retrouve pas dans ce qui est fait en pratique : 94% des sujets pensent qu'il est primordial de suivre strictement le traitement prescrit dans le cadre d'une H.T.A , l'observance étant alors d'environ 35% (pour une durée moyenne de 3,2 ans) . Quelque soit la pathologie , plus d'un tiers ressent le besoin d'acquérir davantage d'informations et d'explications de la part du corps médical . Enfin , l'adhésion au traitement est significativement abaissée lors de traitements de fond , tels que celui de l'H.T.A , la difficulté résidant en l'absence souvent rencontrée d'une souffrance cliniquement exprimée .

Notons que la cause majeure d'un arrêt du traitement en cours est une posologie mal adaptée , mettant en jeu également le confort du malade , et surtout son intégration en tant que tel dans son entourage (horaires de l'administration des médicaments , de préférence le soir - 32,5% des personnes - ou bien le matin - 26,11% des cas ; le nombre de prises , une observance de 93% étant possible pour un seul médicament prescrit , tandis qu'elle est réduite à 70% pour deux spécialités , à 40% pour trois , et enfin à 30% seulement lorsque quatre spécialités sont prescrites conjointement .

Les fiches d'observance - ou documents nominatifs simples et pratiques remis par le médecin prescripteur à son malade lors de la consultation médicale - auraient pour objectif de remédier aux insuffisances existantes , mais la véritable solution consiste sans nul doute à renforcer la relation du médecin , en ce qui concerne le diagnostic et du pharmacien , quant à la thérapeutique , avec le patient concerné .

ADAPTATION DES PRESCRIPTIONS HOSPITALIERES
Définition de l'échantillonnage
Enoncé des critères d'exclusion

L'analyse des prescriptions effectuées dans le service pour trente et un patients hospitalisés pendant la période d'étude , peut permettre de mettre en évidence à un moment précis de cette hospitalisation qu'elles sont les spécialités alors utilisées , en fonction de l'évolution de la pathologie , ainsi que la posologie , et notamment également le coût de telles ordonnances pour l'hôpital .

Après exclusion des malades entrés avant le 1er juillet 1988 et ceux ayant déjà été hospitalisés dans le service dans une période excédant les 4 mois avant leur réhospitalisation (récidives datant de plus de 4 mois) , notre étude a donc porté sur 31 patients relevant de motifs d'hospitalisation représentatifs des principales pathologies cardio-vasculaires , à savoir (par groupes non détaillés d'un point de vue physiopathologique) l'I.C , l'angine de poitrine , l'I.D.M , les troubles arythmiques paroxystiques , et le bilan d'H.T.A .

Les malades , classés par groupe de pathologie , seront définis selon leur âge , sexe , la durée de leur séjour dans le service , le type de la prescription médicamenteuse mise en place ainsi que par le coût moyen inhérent à cette dernière , et enfin la dépense totale engagée sur un plan exclusivement médicamenteux , de manière quotidienne puis globalement pour toute l'hospitalisation .

Les malades inclus dans l'étude sont âgés de 25 à 92 ans avec une moyenne de 73,2 ans ; la durée de l'hospitalisation est globalement de 649 jours , avec 20,9 jours par malade en moyenne , occasionnant un coût , sur le plan du traitement médicamenteux institué à l'hôpital exclusivement , (les frais totaux d'hospitalisation ne faisant pas partie de notre sujet) en moyenne de 62,73 francs par malade et par jour , soit une dépense générale pour une hospitalisation , toutes pathologies confondues (en ce qui concerne les médicaments seulement , rappelons-le) de 330,27 francs .

Les patients ont été classés selon la pathologie ayant motivé leur hospitalisation , et à l'intérieur même de chaque groupe , nous avons déterminé l'âge moyen , la répartition des sexes , la moyenne de la durée d'hospitalisation , ainsi que le coût moyen relatif à l'hospitalisation , global (pour la pathologie considérée) et journalier .

L'âge moyen des 16 patients hospitalisés pour I.C (soit 52% de l'échantillon) est de 70 ans , avec 69% de femmes , 31% d'hommes , pendant une durée moyenne de 14,3 jours . Deux des malades sont décédés dans les 6 jours ayant suivi leur hospitalisation (l'un 4 jours après , l'autre 6 jours) , ce qui peut corriger cette moyenne de durée de prise en charge de l'I.C à 16,5 jours par malade .

Les 6 malades hospitalisés pour crise angineuse (soit 19%) sont en moyenne âgés de 62 ans , sont autant de femmes que d'hommes (50%) et sont restés hospitalisés pendant 13,3 jours en moyenne .

Les troubles du rythme paroxystiques ont motivé 29% des hospitalisations pendant la période considérée , soit 9 malades âgés en moyenne de 79 ans , pour 56% des femmes ayant bénéficié d'un traitement et d'une surveillance en milieu hospitalier pendant une durée moyenne de 12,9 jours , ou plus exactement de 14 jours , si l'on écarte un cas de décès par fibrillation auriculaire survenu au 4ème jour de l'hospitalisation .

Parmi les personnes hospitalisées , 19% des malades ont été admis en urgence pour épisode aigu d'I.D.M , dont 67% de femmes , d'âge moyen 89 ans . Ces malades ont bénéficié de la prise en charge la plus importante par l'équipe médicale , soit 17,7 jours , ou plus précisément , si l'on ne considère pas les deux décès survenus dans les premiers jours de l'hospitalisation , de 24 jours en moyenne .

Enfin , la réalisation d'un bilan d'H.T.A sous surveillance médicale continue concerne 23% des entrées pendant la période définie , 29% des malades étant de sexe féminin , avec une moyenne d'âge générale pour ces malades de 66 ans . La durée de séjour dans le service a été par patient de 17 jours en moyenne . Notons en ce qui concerne l'H.T.A que ne sont pas considérées ici l'ensemble des consultations réalisées au rez-de-chaussée haut de l'établissement hospitalier , les patients hospitalisés relevant d'une H.T.A sévère , réfractaire aux traitements institués , et le plus souvent ancienne , nécessitant par conséquent une synthèse de plusieurs jours .

Nous joignons ici les résultats de nos investigations et analyses de dossiers sous forme de tableaux synthétisant pour un malade donné (MR étant mis pour " Monsieur " , MDE pour " Madame ") et à un jour J de son hospitalisation (J2 , J7 etc.) , la prescription des médicaments désignés et leur coût à l'hôpital par unité , puis le total Hors Taxe (HT) dépensé pour le nombre d'unités utilisées (correspondant à " Qté ") , chaque unité de prise correspondant selon les spécialités à un comprimé , une gélule , une capsule , un sachet ou une ampoule injectable . Nous donnons enfin le total TTC (Toute Taxe Comprise) , par médicament prescrit , et pour l'intégralité de l'ordonnance . La TVA en vigueur , et celle utilisée pour effectuer ces calculs est de 5,5% .

Pour chacun des patients hospitalisés , que nous désignons dans le glossaire de référence ci-après par des lettres codées , une certaine évolution de la prescription peut être constatée , puisque nous avons réalisé un suivi médicamenteux , plus ou moins long selon la durée totale de l'hospitalisation , permettant de mettre en évidence les éventuelles modifications apportées à la prescription , en fonction de la clinique et du devenir des symptômes pathologiques .

Ainsi , pour certains des malades considérés , la prescription à t donné (soit " J2 " mis pour " deuxième jour de l'hospitalisation " , soit à tout autre moment jusqu'à sa " Sortie S ") fait état de plusieurs médicaments utilisés le plus souvent en urgence dans un premier temps , et pour lesquels un relais est pris à t+1 par des substances médicamenteuses qui pourront être préconisées lors de la sortie de l'hôpital .

Par discrétion , nous avons désigné chacun des patients par une lettre accompagnée de son numéro d'ordre d'entrée à l'hôpital (allant de 1 à 31) , chacun présentant alors une pathologie cardio-vasculaire , caractérisée par une unique appellation globale (I.C , insuffisance coronarienne , troubles du rythme , I.D.M ou H.T.A sévère) ou plusieurs insuffisances pouvant être intriquées entre elles . C'est ainsi que l'on peut considérer comme motif d'hospitalisation pour les patients recensés :

- soit l'I.C : N°1,2,6,9,11,12,14,16,17,18,21,22,26,27,28 & 31 .
- soit l'Insuffisance Coronarienne : N°3,4,5,8,10 & 20
- soit les Troubles arythmiques paroxystiques : N°7,13,16,23,24, 26,27,29 & 30
- soit l'I.D.M : N°12,15,21,22 & 25
- soit , enfin , une H.T.A sévère : N°5,7,14,19,24,28 & 31

Nous insisterons sur le fait que ces données , telles qu'elles ont été exploitées , n'ont pas la prétention d'entrer dans un document d'ordre statistique . En effet , l'analyse statistique demande une rigueur dans sa réalisation , et en particulier un échantillonnage représentatif (avec un nombre de sujets nécessaires beaucoup plus grand , une répartition plus homogène , ou encore des critères d'exclusion parfaitement analysés) dont nous ne disposons pas ici . En effet , ces résultats concernent les malades entrés dans le service pendant une période définie , sans que n'ait été opéré d'autre choix que celui des cas les plus représentatifs .

Le lecteur prendra donc les documents fournis comme étant le résultat d'une analyse partielle , faite dans le cadre de notre sujet à titre d'information complémentaire , et sollicitant sa réflexion personnelle .

- T A B L E A U N ° I -

MR B1 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
DOBUTREX 250	45,4	4	181,8	9,997	191,8
ASPEGIC 250	0,21	3	0,615	0,034	0,649
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
LASILIX FAIBLE	0,23	4	0,908	0,05	0,958
XYLOCAINE 400	4,43	2	8,856	0,487	9,343
	0	0	0	0	0
T O T A L			198,2	10,9	209,1

- T A B L E A U N ° II -

MR B1 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	1	4,5	0,248	4,748
CAPTOLANE 25	1,41	1	1,405	0,077	1,482
MODURETIC CP	0,5	1	0,495	0,027	0,522
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
ACYLANIDE CP	0,16	0,43	0,068	0,004	0,072
	0	0	0	0	0
T O T A L			7,077	0,389	7,466

- T A B L E A U N ° III -

MR B1 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CAPTOLANE 25	1,41	1	1,405	0,077	1,482
ACYLANIDE CP	0,16	0,04	0,007	4E-04	0,007
MODURETIC CP	0,5	1	0,495	0,027	0,522
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
	0	0	0	0	0
T O T A L			2,516	0,138	2,654

- T A B L E A U N ° IV -

MR M2 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX INJ 20	1,8	4	7,216	0,397	7,613
DOBUTREX 250	45,4	4	181,8	9,997	191,8
LENITRAL INJ	2,49	1	2,493	0,137	2,63
	0	0	0	0	0
T O T A L			191,5	10,53	202

- T A B L E A U N ° V -

MR M2 * J6

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX INJ 20	1,8	1	1,804	0,099	1,903
DOBUTREX 250	45,4	4	181,8	9,997	191,8
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
DIGOXINE CP	0,23	1	0,225	0,012	0,237
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
CAPTOLANE 25	1,41	1	1,405	0,077	1,482
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
DIFFU-K	0,12	4	0,48	0,026	0,506
	0	0	0	0	0
T O T A L			191,9	10,55	202,4

- T A B L E A U N ° VI -

MR M2 * J15

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
DIGOXINE CP	0,23	1,5	0,338	0,019	0,356
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
CAPTOLANE 25	1,41	2	2,81	0,155	2,965
LASILIX 40	0,37	2	0,734	0,04	0,774
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
	0	0	0	0	0
T O T A L			13,12	0,722	13,85

- T A B L E A U N ° VII -

MR M2 * J22

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
ACYLANIDE CP	0,16	1	0,158	0,009	0,167
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
CAPTOLANE 25	1,41	2	2,81	0,155	2,965
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
DIFFU-K	0,12	1	0,12	0,007	0,127
PREVISCAN CP	0,33	1	0,334	0,018	0,352
	0	0	0	0	0
T O T A L			12,79	0,704	13,49

- T A B L E A U N ° VIII -

MR M2 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
ACYLANIDE CP	0,16	1	0,158	0,009	0,167
CAPTOLANE 25	1,41	2	2,81	0,155	2,965
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
DIFFU-K	0,12	1	0,12	0,007	0,127
PREVISCAN CP	0,33	1	0,334	0,018	0,352
	0	0	0	0	0
T O T A L			3,791	0,209	4

- T A B L E A U N ° IX -

MDE D3 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LASILIX INJ 20	1,8	2	3,608	0,198	3,806
CORBIONAX CP	0,74	2	1,48	0,081	1,561
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
DOBUTREX 250	45,4	2	90,88	4,998	95,88
LENITRAL INJ	2,49	1	2,493	0,137	2,63
	0	0	0	0	0
T O T A L			104,6	5,75	110,3

- T A B L E A U N ° X -

MDE D3 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
TILDIEM CP	0,85	4	3,384	0,186	3,57
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
ADALATE CAPS	0,6	4	2,384	0,131	2,515
	0	0	0	0	0
T O T A L			12,23	0,673	12,9

- T A B L E A U N ° XI -

MDE D3 * J15

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
TILDIEM CP	0,85	4	3,384	0,186	3,57
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
ADALATE CAPS	0,6	4	2,384	0,131	2,515
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
	0	0	0	0	0
T O T A L			12,75	0,701	13,45

- T A B L E A U N ° XII -

MDE D3 * J18

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
ADALATE LP	1,27	3	3,819	0,21	4,029
	0	0	0	0	0
T O T A L			13,95	0,767	14,72

- T A B L E A U N ° XIII -

MDE D3 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
ADALATE LP	1,27	3	3,819	0,21	4,029
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
	0	0	0	0	0
T O T A L			13,59	0,747	14,33

- T A B L E A U N ° XIV -

MR T4 * J2 = J6

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
DISORLON LD 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
ADALATE CAPS	0,6	4	2,384	0,131	2,515
TENORMINE CP	1,83	0,5	0,916	0,05	0,966
	0	0	0	0	0
T O T A L			12,51	0,688	13,2

- T A B L E A U N ° XV -

MR T4 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
RENORMINE CP	1,83	0,5	0,916	0,05	0,966
ADALATE CAPS	0,6	4	2,384	0,131	2,515
DISORLON LD 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
	0	0	0	0	0
T O T A L			3,515	0,193	3,708

- T A B L E A U N ° XVI -

MR R5 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
MODURETIC CP	0,5	0,5	0,248	0,014	0,261
CATAPRESSAN CP	0,43	1	0,429	0,024	0,453
ADALATE CAPS	0,6	4	2,384	0,131	2,515
TENORMINE CP	1,83	1	1,831	0,101	1,932
LENITRAL INJ	2,49	1	2,493	0,137	2,63
	0	0	0	0	0
T O T A L			13,23	0,728	13,96

- T A B L E A U N ° XVII -

MR R5 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
MODURETIC CP	0,5	0,5	0,248	0,014	0,261
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
ADALATE CAPS	0,6	4	2,384	0,131	2,515
TENORMINE CP	1,83	1	1,831	0,101	1,932
KALEORID CP	0,18	1	0,183	0,01	0,193
CATAPRESSAN CP	0,43	0,5	0,215	0,012	0,226
	0	0	0	0	0
T O T A L			13,86	0,762	14,62

- T A B L E A U N ° XVIII -

MR R5 * J15

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
MODURETIC CP	0,5	0,5	0,248	0,014	0,261
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
ADALATE CAPS	0,6	4	2,384	0,131	2,515
TENORMINE CP	1,83	1	1,831	0,101	1,932
KALEAORID CP	0,18	1	0,183	0,01	0,193
	0	0	0	0	0
T O T A L			13,65	0,751	14,4

- T A B L E A U N ° XIX -

MR R5 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
MODURETIC CP	0,5	0,5	0,248	0,014	0,261
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
ADALATE CAPS	0,6	4	2,384	0,131	2,515
TENORMINE CP	1,83	1	1,831	0,101	1,932
KALEORID CP	0,18	1	0,183	0,01	0,193
	0	0	0	0	0
T O T A L			13,65	0,751	14,4

- T A B L E A U N ° XX -

MR R5 * J2'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
LASILIX RETARD	0,65	1	0,647	0,036	0,683
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
ADALATE CAPS	0,6	4	2,384	0,131	2,515
TENORMINE CP	1,83	1	1,831	0,101	1,932
KALEAORID CP	0,18	1	0,183	0,01	0,193
	0	0	0	0	0
T O T A L			14,05	0,773	14,82

- T A B L E A U N ° XXI -

MR R5 * J8'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
LASILIX RETARD	0,65	1	0,647	0,036	0,683
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
ADALATE CAPS	0,6	4	2,384	0,131	2,515
TENORMINE CP	1,83	1	1,831	0,101	1,932
KALEORID CP	0,18	3	0,549	0,03	0,579
SINTROM CP	0,26	1	0,259	0,014	0,273
	0	0	0	0	0
T O T A L			14,67	0,807	15,48

- T A B L E A U N ° XXII -

MR R5 * S'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LOXEN 20	0,68	1	0,678	0,037	0,715
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
KALEORID CP	0,18	1	0,183	0,01	0,193
RISORDAN 10	0,03	2	0,06	0,003	0,063
	0	0	0	0	0
T O T A L			7,138	0,393	7,531

- T A B L E A U N ° XXIII -

MDE F6 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LOXEN 20	0,68	1	0,678	0,037	0,715
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
KALEORID CP	0,18	1	0,183	0,01	0,193
RISORDAN 10	0,03	2	0,06	0,003	0,063
	0	0	0	0	0
T O T A L			7,138	0,393	7,531

- T A B L E A U N ° XXIV -

MDE F6 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LOXEN 20	0,68	1	0,678	0,037	0,715
LASILIX FAIBLE	0,23	1	0,227	0,012	0,239
KALEORID CP	0,18	1	0,183	0,01	0,193
RISORDAN 10	0,03	2	0,06	0,003	0,063
	0	0	0	0	0
T O T A L			6,998	0,385	7,383

- T A B L E A U N ° XXV -

MDE F6 * J14 = S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
LOXEN 20	0,68	1	0,678	0,037	0,715
LASILIX FAIBLE	0,23	1	0,227	0,012	0,239
KALEORID CP	0,18	1	0,183	0,01	0,193
RISORDAN 10	0,03	2	0,06	0,003	0,063
	0	0	0	0	0
T O T A L			10,15	0,558	10,71

- T A B L E A U N ° XXVI -

MDE B7 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LASILIX 40	0,37	2	0,734	0,04	0,774
DIFFU-K	0,12	4	0,48	0,026	0,506
	0	0	0	0	0
T O T A L			7,064	0,389	7,453

- T A B L E A U N ° XXVII -

MDE B7 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
LASILIX FAIBLE	0,23	1	0,227	0,012	0,239
DIFFU-K	0,12	6	0,72	0,04	0,76
DIGOXINE CP	0,23	0,43	0,097	0,005	0,102
	0	0	0	0	0
T O T A L			10,04	0,552	10,6

- T A B L E A U N ° XXVIII -

MDE B7 * J11

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
LASILIX FAIBLE	0,23	1	0,227	0,012	0,239
DIFFU-K	0,12	6	0,72	0,04	0,76
DIGOXINE CP	0,23	0,36	0,081	0,004	0,085
	0	0	0	0	0
T O T A L			10,03	0,552	10,58

- T A B L E A U N ° XXIX -

MDE B7 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	1	4,5	0,248	4,748
LASILIX FAIBLE	0,23	1	0,227	0,012	0,239
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
DIGOXINE CP	0,23	0,36	0,081	0,004	0,085
	0	0	0	0	0
T O T A L			5,048	0,278	5,326

- T A B L E A U N ° XXX -

MR M8 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
KERLONE 20 CP	1,79	1	1,785	0,098	1,883
ADALATE LP	1,27	3	3,819	0,21	4,029
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
LENITRAL INJ	2,49	1	2,493	0,137	2,63
	0	0	0	0	0
T O T A L			14,16	0,779	14,94

- T A B L E A U N ° XXXI -

MR M8 * J4

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
KERLONE 20 CP	1,79	1	1,785	0,098	1,883
ADALATE LP	1,27	3	3,819	0,21	4,029
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
	0	0	0	0	0
T O T A L			5,817	0,32	6,137

- T A B L E A U N ° XXXII -

MR M8 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
KERLONE 20 CP	1,79	1	1,785	0,098	1,883
ADALATE LP	1,27	3	3,819	0,21	4,029
	0	0	0	0	0
T O T A L			5,606	0,308	5,914

- T A B L E A U N ° XXXIII -

MDE G9 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LASILIX 40	0,37	2	0,734	0,04	0,774
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
ADALATE LP	1,27	2	2,546	0,14	2,686
RYTHMODAN LP	1,38	1	1,381	0,076	1,457
ASPEGIC 500	0,21	2	0,426	0,023	0,449
	0	0	0	0	0
T O T A L			10,94	0,602	11,54

- T A B L E A U N ° XXXIV -

MDE G9 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
LASILIX 40	0,37	4	1,468	0,081	1,549
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
ADALATE LP	1,27	2	2,546	0,14	2,686
RYTHMODAN LP	1,38	1	1,381	0,076	1,457
ASPEGIC 500	0,21	6	1,278	0,07	1,348
	0	0	0	0	0
T O T A L			15,68	0,862	16,54

- T A B L E A U N ° XXXV -

MDE G9 * J12 = S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
ADALATE LP	1,27	2	2,546	0,14	2,686
ARYTHMODAN LP	1,38	1	1,381	0,076	1,457
ASPEGIC 500	0,21	3	0,639	0,035	0,674
DIFFU-K	0,12	3	0,36	0,02	0,38
	0	0	0	0	0
T O T A L			14,3	0,786	15,08

- T A B L E A U N ° XXXVI -

MDE P10 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
SOLUDACTONE 200	10,3	3	30,84	1,696	32,54
TILDIEM CP	0,85	3	2,538	0,14	2,678
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
LENITRAL INJ	2,49	2	4,986	0,274	5,26
	0	0	0	0	0
T O T A L			44,43	2,444	46,87

- T A B L E A U N ° XXXVII -

MDE P10 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
DISORLON LD 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
TILDIEM CP	0,85	3	2,538	0,14	2,678
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
	0	0	0	0	0
T O T A L			11,75	0,646	12,4

- T A B L E A U N ° XXXVIII -

MDE P10 * J9 = S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CAICIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
DISORLON LD 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
TILDIEM CP	0,85	3	2,538	0,14	2,678
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
LIPANTHYL 300	1,29	1	1,294	0,071	1,365
	0	0	0	0	0
T O T A L			13,05	0,718	13,77

- T A B L E A U N ° XXXIX -

MDE P10 * J3'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
DISORLON LD 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
TILDIEM CP	0,85	3	2,538	0,14	2,678
ASPEGIC 500	0,21	2	0,426	0,023	0,449
LIPANTHYL 300	1,29	1	1,294	0,071	1,365
ADALATE CAPS	0,6	5	2,98	0,164	3,144
AVLOCARDYL CP	0,3	1	0,297	0,016	0,313
LENITRAL INJ	2,49	2	4,986	0,274	5,26
	0	0	0	0	0
T O T A L			18,37	1,011	19,38

- T A B L E A U N ° XL -

MDE P10 * J7'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
AVLOCARDYL CP	0,3	1,5	0,446	0,025	0,47
LENITRAL INJ	2,49	2	4,986	0,274	5,26
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
LIPANTHYL 300	1,29	1	1,294	0,071	1,365
ADALATE CAPS	0,6	6	3,576	0,197	3,773
	0	0	0	0	0
T O T A L			16,36	0,9	17,26

- T A B L E A U N ° XLI -

MDE P10 * J12'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
DISORLON LD 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
TILDIEM CP	0,85	3	2,538	0,14	2,678
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
LIPANTHYL 300	1,29	1	1,294	0,071	1,365
	0	0	0	0	0
T O T A L			13,05	0,718	13,77

- T A B L E A U N ° XLII -

MDE P10 * S'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CORVASAL CP	0,61	3	1,836	0,101	1,937
LIPANTHYL 300	1,29	1	1,294	0,071	1,365
TILDIEM CP	0,85	3	2,538	0,14	2,678
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
	0	0	0	0	0
T O T A L			5,881	0,323	6,204

- T A B L E A U N ° XLIII -

MDE C11 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX INJ 20	1,8	3	5,412	0,298	5,71
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
CALCIPARINE 0,5	4,5	1	4,5	0,248	4,748
LENNITRAL INJ	2,49	3	7,479	0,411	7,89
	0	0	0	0	0
T O T A L			23,24	1,278	24,52

- T A B L E A U N ° XLIV -

MDE C11 * J5

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	1	4,5	0,248	4,748
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
ALDACTONE 50	0,55	1	0,55	0,03	0,58
DISORLON LD 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
	0	0	0	0	0
T O T A L			5,419	0,298	5,717

- T A B L E A U N ° XLV -

MDE C11 * J6

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	1	4,5	0,248	4,748
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
DISORLON LD 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
	0	0	0	0	0
T O T A L			4,869	0,268	5,137

- T A B L E A U N ° XLVI -

MDE C11 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
KALEORID CP	0,18	1	0,183	0,01	0,193
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
DISORLON LD 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
	0	0	0	0	0
T O T A L			0,552	0,03	0,582

- T A B L E A U N ° XLVII -

MDE M12 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
SOLUDACTONE 200	10,3	3	30,84	1,696	32,54
TILDIEM CP	0,85	3	2,538	0,14	2,678
LASILIX 40	0,37	3	1,101	0,061	1,162
KALEORID CP	0,18	1	0,183	0,01	0,193
DISORLON LD 20	0,01	3	0,03	0,002	0,032
	0	0	0	0	0
T O T A L			40,55	2,23	42,77

- T A B L E A U N ° XLVIII -

MDE M12 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
URICOZYME FLC	22,4	1	22,38	1,231	23,61
TILDIEM CP	0,85	3	2,538	0,14	2,678
LASILIX 40	0,37	2	0,734	0,04	0,774
KALEORID CP	0,18	2	0,366	0,02	0,386
DISORLON LD 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
ASPEGIC 250	0,21	1	0,205	0,011	0,216
	0	0	0	0	0
T O T A L			35,23	1,937	37,16

- T A B L E A U N ° XLIX -

MDE M12 * J15

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
DISORLON LD 20	0,01	1	0,01	6E-04	0,011
TILDIEM CP	0,85	3	2,538	0,14	2,678
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
KALEORID CP	0,18	2	0,366	0,02	0,386
ASPEGIC 250	0,21	1	0,205	0,011	0,216
	0	0	0	0	0
T O T A L			12,49	0,687	13,17

- T A B L E A U N ° L -

MDE M12 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
DISORLON LD 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
TILDIEM CP	0,85	3	2,538	0,14	2,678
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
KALEORID CP	0,18	1	0,183	0,01	0,193
ASPEGIC 250	0,21	1	0,205	0,011	0,216
	0	0	0	0	0
T O T A L			12,3	0,676	12,97

- T A B L E A U N ° LI -

MR D13 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
SOLUDACTONE 200	10,3	3	30,84	1,696	32,54
AVLOCARDYL CP	0,3	1,5	0,446	0,025	0,47
ADALATE CAPS	0,6	6	3,576	0,197	3,773
ASPEGIC 250	0,21	1	0,213	0,012	0,225
LENITRAL INJ	2,49	1	2,493	0,137	2,63
	0	0	0	0	0
T O T A L			43,42	2,388	45,81

- T A B L E A U N ° LII -

MR D13 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
ADALATE LP	1,27	2	2,546	0,14	2,686
KERLONE 20 CP	1,79	1	1,785	0,098	1,883
CORVASAL CP	0,61	3	1,836	0,101	1,937
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
	0	0	0	0	0
T O T A L			15,38	0,846	16,23

- T A B L E A U N ° LIII -

MR D13 * J15

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
ADALATE LP	1,27	3	3,819	0,21	4,029
KERLONE 20 CP	1,79	1	1,785	0,098	1,883
CORVASAL CP	0,61	3	1,836	0,101	1,937
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
LIPANTHYL 300	1,29	1	1,294	0,071	1,365
	0	0	0	0	0
T O T A L			17,95	0,987	18,93

- T A B L E A U N ° LIV -

MR D13 * J18

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
ADALATE LP	1,27	3	3,819	0,21	4,029
KERLONE 20 CP	1,79	1	1,785	0,098	1,883
VASAL CP	0,61	3	1,836	0,101	1,937
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
LIPANTHYL 300	1,29	1	1,294	0,071	1,365
	0	0	0	0	0
T O T A L			14,8	0,814	15,61

- T A B L E A U N ° LV -

MR D13 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LIPANTHYL 300	1,29	1	1,294	0,071	1,365
ADALATE LP	1,27	3	3,819	0,21	4,029
KERLONE 20 CP	1,79	1	1,785	0,098	1,883
CORVASAL CP	0,61	3	1,836	0,101	1,937
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
	0	0	0	0	0
T O T A L			8,947	0,492	9,439

- T A B L E A U N ° LVI -

MR L14 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
ADALATE LP	1,27	2	2,546	0,14	2,686
DIGOXINE CP	0,23	0,57	0,128	0,007	0,135
MINIPRESS 5	2,84	3	8,529	0,469	8,998
KALEORID CP	0,18	2	0,366	0,02	0,386
LASILIX INJ SPE 84	3,6	1	3,6	0,198	3,798
DOBUTREX 250	45,4	4	181,8	9,997	191,8
LENITRAL INJ	2,49	2	4,986	0,274	5,26
	0	0	0	0	0
T O T A L			207,8	11,43	219,2

- T A B L E A U N ° LVII -

MR L14 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
ADALATE LP	1,27	2	2,546	0,14	2,686
DIGOXINE	0,23	0,57	0,128	0,007	0,135
MINIPRESS 5	2,84	3	8,529	0,469	8,998
KALEORID	0,18	2	0,366	0,02	0,386
LASILIX CP 500	4,06	0,5	2,03	0,112	2,141
DOBUTREX 250	45,4	3	136,3	7,498	143,8
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
	0	0	0	0	0
T O T A L			156,3	8,596	164,9

- T A B L E A U N ° LVIII -

MR L14 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
SINTROM CP	0,26	0,5	0,13	0,007	0,137
ADALATE LP	1,27	2	2,546	0,14	2,686
DIGOXINE CP	0,23	0,36	0,081	0,004	0,085
MINIPRESS 5	2,84	3	8,529	0,469	8,998
LASILIX 40	0,37	4	1,468	0,081	1,549
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
	0	0	0	0	0
T O T A L			13,28	0,73	14,01

- T A B L E A U N ° LIX -

MR L14 * J2'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX CP 500	4,06	0,5	2,03	0,112	2,141
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
ADALATE LP	1,27	2	2,546	0,14	2,686
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
LENITRAL INJ	2,49	2	4,986	0,274	5,26
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
DOBUTREX 250	45,4	4	181,8	9,997	191,8
	0	0	0	0	0
T O T A L			200,8	11,05	211,9

- T A B L E A U N ° LX -

MR L14 * J6'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX CP 500	4,06	0,5	2,03	0,112	2,142
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
ADALATE LP	1,27	2	2,546	0,14	2,686
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
SINTROM CP	0,26	1	0,259	0,014	0,273
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
MINIPRESS 5	2,84	1,42	4,037	0,222	4,259
	0	0	0	0	0
T O T A L			18,4	1,012	19,41

- T A B L E A U N ° LXI -

MR L14 * J9'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX CP 500	4,06	0,5	2,03	0,112	2,141
MINIPRESS 5	2,84	2,83	8,046	0,443	8,488
ADALATE LP	1,27	2	2,546	0,14	2,686
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
SINTROM CP	0,26	0,75	0,194	0,011	0,205
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
	0	0	0	0	0
T O T A L			13,34	0,734	14,08

- T A B L E A U N ° LXII -

MR L14 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX CP 500	4,06	0,5	2,03	0,112	2,141
MINIPRESS 5	2,84	3	8,529	0,469	8,998
ADALATE LP	1,27	2	2,546	0,14	2,686
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
SINTROM CP	0,26	0,63	0,163	0,009	0,172
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
	0	0	0	0	0
T O T A L			13,8	0,759	14,55

- T A B L E A U N ° LXIII -

MR C15 * J6

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
SOLUDACTONE 200	10,3	3	30,84	1,696	32,54
LASILIX 40	0,37	2	0,734	0,04	0,774
DIFFU-K	0,12	4	0,48	0,026	0,506
LENITRAL INJ	2,49	2	4,98	0,274	5,254
	0	0	0	0	0
T O T A L			42,89	2,359	45,25

- T A B L E A U N ° LXIV -

MR C15 * J6

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
CORVASAL CP	0,61	3	1,836	0,101	1,937
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
DIFFU-K	0,12	4	0,48	0,026	0,506
	0	0	0	0	0
T O T A L			11,68	0,643	12,33

- T A B L E A U N ° LXV -

MR C15 * J9

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
CORVASAL CP	0,61	3	1,836	0,101	1,937
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
ADALATE CAPS	0,6	3	1,788	0,098	1,886
ASPEGIC 250	0,21	1	0,205	0,011	0,216
	0	0	0	0	0
T O T A L			13,44	0,739	14,17

- T A B L E A U N ° LXVI -

MR C15 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
KALEORID CP	0,18	1	0,183	0,01	0,193
CORVASAL CP	0,61	3	1,836	0,101	1,937
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
ASPEGIC 250	0,21	1	0,205	0,011	0,216
ADALATE CAPS	0,6	3	1,788	0,098	1,886
	0	0	0	0	0
T O T A L			4,379	0,241	4,62

- T A B L E A U N ° LXVII -

MDE F16 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX INJ 20	1,8	6	10,82	0,595	11,42
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
CEDILANIDE INJ	0,94	1	0,943	0,052	0,995
DIFFU-K	0,12	4	0,48	0,026	0,506
DOBUTREX 250	45,4	6	272,6	15	287,6
LASILIX INJ SPE	3,68	3	11,05	0,608	11,66
DOPAMINE INJ 50	1,75	10	17,52	0,964	18,48
	0	0	0	0	0
T O T A L			319,3	17,56	336,9

- T A B L E A U N ° LXVIII -

MDE F16 * J4 = S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX INJ 20	1,8	6	10,82	0,595	11,42
CORBIONAX CP	0,74	2	1,48	0,081	1,561
DOBUTREX 250	45,4	8	363,5	19,99	383,5
DOPAMINE INJ 50	1,75	10	17,52	0,964	18,48
	0	0	0	0	0
T O T A L			393,3	21,63	415

- T A B L E A U N ° LXIX -

MDE L17 * J1

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX INJ 20	1,8	3	5,412	0,298	5,71
DIFFU-K	0,12	4	0,48	0,026	0,506
LENITRAL INJ	2,49	4	9,972	0,548	10,52
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
	0	0	0	0	0
T O T A L			21,71	1,194	22,91

- T A B L E A U N ° LXX -

MDE L17 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX INJ 20	1,8	3	5,412	0,298	5,71
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
LENITRAL INJ	2,49	4	9,972	0,548	10,52
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
	0	0	0	0	0
T O T A L			21,47	1,181	22,66

- T A B L E A U N ° LXXI -

MDE L17 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
DOBUTREX 250	45,4	4	181,8	9,997	191,8
LASILIX INJ 20	1,8	12	21,65	1,191	22,84
CORBIONAX CP	0,74	2	1,48	0,081	1,561
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
DOPAMINE INJ 50	1,75	10	17,52	0,964	18,48
LENITRAL INJ	2,49	2	4,986	0,274	5,26
	0	0	0	0	0
T O T A L			233,2	12,83	246,1

- T A B L E A U N ° LXXII -

MDE L17 * J15

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
AHEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LASILIX CP 500	4,06	1	4,059	0,223	4,282
CAPTOLANE 25	1,41	1	1,405	0,077	1,482
ACYLANIDE CP	0,16	0,5	0,079	0,004	0,083
DIFFU-K	0,12	4	0,48	0,026	0,506
CORBIONAX CP	0,74	2	1,48	0,081	1,561
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
DOBUTREX 250	45,4	3	136,3	7,498	143,8
DOPAMINE INJ 50	1,75	10	17,52	0,964	18,48
	0	0	0	0	0
T O T A L			167,2	9,196	176,4

- T A B L E A U N ° LXXIII -

MDE L17 * J18 = J21 = J28

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
ACYLANIDE CP	0,16	0,5	0,079	0,004	0,083
DIFFU-K	0,12	4	0,48	0,026	0,506
CORBIONAX CP	0,74	1	0,74	0,041	0,781
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
LASILIX CP 500	4,06	1	4,059	0,223	4,282
CAPTOLANE 25	1,41	2	2,81	0,155	2,965
	0	0	0	0	0
T O T A L			17,17	0,944	18,12

- T A B L E A U N ° LXXIV -

MDE L17 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
ACYLANIDE CP	0,16	0,43	0,068	0,004	0,072
DIFFU-K	0,12	4	0,48	0,026	0,506
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
LASILIX CP 500	4,06	1	4,059	0,223	4,282
CAPTOLANE 25	1,41	2	2,81	0,155	2,965
	0	0	0	0	0
T O T A L			16,94	0,932	17,88

- T A B L E A U N ° LXXV -

MR C18 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX INJ 20	1,8	4	7,216	0,397	7,613
CAPTOLANE 25	1,41	1	1,405	0,077	1,482
DOBUTREX 250	45,4	4	181,8	9,997	191,8
DOPAMINE INJ 50	1,75	10	17,52	0,964	18,48
	0	0	0	0	0
T O T A L			207,9	11,43	219,3

- T A B L E A U N ° LXXVI -

MR C18 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
SOLUDACTONE 200	10,3	3	30,84	1,696	32,54
DIGOXINE CP	0,23	0,67	0,151	0,008	0,159
CORBIONAX CP	0,74	4	2,96	0,163	3,123
CAPTOLANE 25	1,41	1	1,405	0,077	1,482
LASILIX 40	0,37	2	0,734	0,04	0,774
DOPAMINE INJ 50	1,75	10	17,52	0,964	18,48
DOBUTREX 250	45,4	4	181,8	9,997	191,8
	0	0	0	0	0
T O T A L			235,4	12,95	248,3

- T A B L E A U N ° LXXVII -

MR C18 * J14

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
ALDACTONE 50	0,55	1	0,55	0,03	0,58
DIGOXINE CP	0,23	0,67	0,151	0,008	0,159
DOBUTREX 250	45,4	3	136,3	7,498	143,8
CAPTOLANE 25	1,41	1	1,405	0,077	1,482
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
DOPAMINE INJ	1,75	10	17,52	0,964	18,48
	0	0	0	0	0
T O T A L			156,3	8,597	164,9

- T A B L E A U N ° LXXVIII -

MR C18 * J21 = S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
ALDACTONE 50	0,55	1	0,55	0,03	0,58
DIGOXINE CP	0,23	0,5	0,113	0,006	0,119
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
	0	0	0	0	0
T O T A L			1,032	0,057	1,088

- T A B L E A U N ° LXXIX -

MDE B19 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	3	13,5	0,743	14,24
URICOZYME FLC	22,4	1	22,38	1,231	23,61
SOLUDACTONE 200	10,3	1	10,28	0,565	10,85
CORBIONAX CP	0,74	4	2,96	0,163	3,123
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
DIFFU-K	0,12	6	0,72	0,04	0,76
LENITRAL PERCUTANE	26,9	1	26,92	1,48	28,4
DOBUTREX 250	45,4	8	363,5	19,99	383,5
	0	0	0	0	0
T O T A L			440,6	24,24	464,9

- T A B L E A U N ° LXXX -

MDE B19 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	3	13,5	0,743	14,24
LASILIX 40	4,06	0,5	2,03	0,112	2,141
DIFFU-K	0,12	6	0,72	0,04	0,76
CORBIONAX CP	0,74	2	1,48	0,081	1,561
LENITRAL PERCUTANE	26,9	1	26,92	1,48	28,4
DOBUTREX 250	45,4	6	272,6	15	287,6
DOPAMINE INJ 50	1,75	10	17,52	0,964	18,48
	0	0	0	0	0
T O T A L			334,8	18,41	353,2

- T A B L E A U N ° LXXXI -

MDE B19 * J13

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
LASILIX 40	4,06	0,5	2,03	0,112	2,141
DIFFU-K	0,12	6	0,72	0,04	0,76
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
LENITRAL PERCUTANE	26,9	1	26,92	1,48	28,4
DOPAMINE INJ 50	1,75	10	17,52	0,964	18,48
	0	0	0	0	0
T O T A L			56,71	3,119	59,83

- T A B L E A U N ° LXXXII -

MDE B19 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
CORVASAL CP	0,61	3	1,836	0,101	1,937
RISORDAN 10	0,03	3	0,09	0,005	0,095
	0	0	0	0	0
T O T A L			2,451	0,135	2,586

- T A B L E A U N ° LXXXIII -

MR D20 * J1

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
CORVASAL CP	0,61	3	1,836	0,101	1,937
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
	0	0	0	0	0
T O T A L			8,211	0,452	8,663

- T A B L E A U N ° LXXXIV -

MR D20 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
CORVASAL CP	0,61	3	1,836	0,101	1,937
	0	0	0	0	0
T O T A L			2,361	0,13	2,491

- T A B L E A U N ° LXXXV -

MR D20 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
CORVASAL CP	0,61	3	1,836	0,101	1,937
TILDIEM CP	0,85	3	2,538	0,14	2,678
DOBUTREX 250	45,4	4	181,8	9,997	191,8
DOPAMINE INJ 50	1,75	10	17,52	0,964	18,48
	0	0	0	0	0
T O T A L			209,5	11,52	221

- T A B L E A U N ° LXXXVI -

MDE G21 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
CORVASAL CP	0,61	3	1,836	0,101	1,937
TILDIEM CP	0,85	3	2,538	0,14	2,678
DOBUTREX 250	45,4	8	363,5	19,99	383,5
DOPAMINE INJ 50	1,75	10	17,52	0,964	18,48
DIFFU-K	0,12	6	0,72	0,04	0,76
LASILIX INJ 20	1,8	12	21,65	1,191	22,84
	0	0	0	0	0
T O T A L			413,6	22,75	436,4

- T A B L E A U N ° LXXXVII -

MDE G21 * J7 = S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
SOLUDACTONE 200	10,3	3	30,84	1,696	32,54
TILDIEM CP	0,85	4	3,384	0,186	3,57
LASILIX 40	0,37	3	1,101	0,061	1,162
DISORLON LD 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
DIFFU-K	0,12	3	0,36	0,02	0,38
	0	0	0	0	0
T O T A L			41,54	2,285	43,83

- T A B L E A U N ° LXXXVIII -

MDE M22 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
TILDIEM CP	0,85	4	3,384	0,186	3,57
LASILIX 40	0,37	3	1,101	0,061	1,162
DISORLON LD 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
DOBUTREX 250	45,4	4	181,8	9,997	191,8
	0	0	0	0	0
T O T A L			195,2	10,74	206

- T A B L E A U N ° LXXXIX -

MDE M22 * J8

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
TILDIEM CP	0,85	4	3,384	0,186	3,57
LASILIX 40	0,37	3	1,101	0,061	1,162
DISORLON LD 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
	0	0	0	0	0
T O T A L			14,01	0,771	14,78

- T A B L E A U N ° XC -

MDE M22 * J15 = J16 = J18

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
TILDIEM CP	0,85	4	3,384	0,186	3,57
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
DISORLON LD 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
	0	0	0	0	0
T O T A L			4,279	0,235	4,515

- T A B L E A U N ° XCI -

MDE M22 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
TILDIEM CP	0,85	2	1,692	0,093	1,785
LASILIX INJ 20	1,8	3	5,412	0,298	5,71
ADALATE CAPS	0,6	4	2,384	0,131	2,515
DIGOXINE CP	0,23	0,5	0,113	0,006	0,119
DOBUTREX 250	45,4	4	181,8	9,997	191,8
LENITRAL INJ	2,49	2	4,986	0,274	5,26
	0	0	0	0	0
T O T A L			202,2	11,12	213,3

- T A B L E A U N ° XCII -

MDE M22 * J2'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
TILDIEM CP	0,85	3	2,538	0,14	2,678
DOBUTREX 250	45,4	6	272,6	15	287,6
DOPAMINE INJ 50	1,75	10	17,52	0,964	18,48
DIGOXINE CP	0,23	0,5	0,113	0,006	0,119
	0	0	0	0	0
T O T A L			298,7	16,43	315,1

- T A B L E A U N ° XCIII -

MDE M22 * J7'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
TILDIEM CP	0,85	3	2,538	0,14	2,678
DOBUTREX 250	45,4	4	181,8	9,997	191,8
DOPAMINE INJ 50	1,75	10	17,52	0,964	18,48
DIGOXINE CP	0,23	0,5	0,113	0,006	0,119
	0	0	0	0	0
T O T A L			207,8	11,43	219,2

- T A B L E A U N ° XCIV -

MDE M22 * J11'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LASILIX INJ 20	1,8	3	5,412	0,298	5,71
DOBUTREX 250	45,4	4	181,8	9,997	191,8
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
URICOZYME FLC	22,4	2	44,76	2,462	47,22
	0	0	0	0	0
T O T A L			237,8	13,08	250,9

- T A B L E A U N ° XCXV -

MDE M22 * J13'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LASILIX INJ 20	1,8	3	5,412	0,298	5,71
DOBUTREX 250	45,4	4	181,8	9,997	191,8
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
	0	0	0	0	0
T O T A L			193	10,62	203,6

- T A B L E A U N ° XCVI -

MDE M22 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LASILIX INJ 20	1,8	3	5,412	0,298	5,71
CORBIONAX CP	0,74	2	1,48	0,081	1,561
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
	0	0	0	0	0
T O T A L			12,74	0,701	13,44

- T A B L E A U N ° XCVII -

MR P23 * J1

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
CORBIONAX CP	0,74	2	1,48	0,081	1,561
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
	0	0	0	0	0
T O T A L			7,699	0,423	8,122

- T A B L E A U N ° XCVIII -

MR P23 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
CORBIONAX CP	0,74	1	0,74	0,041	0,781
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
DIGOXINE CP	0,23	0,5	0,113	0,006	0,119
	0	0	0	0	0
T O T A L			7,072	0,389	7,46

- T A B L E A U N ° XCIX -

MR P23 * J3

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
LONGACOR GEL	0,71	2	1,414	0,078	1,492
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
DIGOXINE CP	0,23	0,5	0,113	0,006	0,119
	0	0	0	0	0
T O T A L			10,9	0,599	11,49

- T A B L E A U N ° C -

MR P23 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
LONGACOR GEL	0,71	2	1,414	0,078	1,492
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
DIGOXINE CP	0,23	0,5	0,113	0,006	0,119
DIFFU-K	0,12	1	0,12	0,007	0,127
	0	0	0	0	0
T O T A L			11,02	0,606	11,62

- T A B L E A U N °CI -

MR P23 * J9

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CACIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
LASILIX 40	0,37	2	0,734	0,04	0,774
LONGACOR GEL	0,71	2	1,414	0,078	1,492
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
DIGOXINE CP	0,23	0,5	0,113	0,006	0,119
KALEORID CP	0,18	1	0,183	0,01	0,193
	0	0	0	0	0
T O T A L			11,45	0,63	12,08

- T A B L E A U N ° CII -

MR P23 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LASILIX INJ 20	1,8	3	5,412	0,298	5,71
CORBIONAX CP	0,74	1	0,74	0,041	0,781
LENITRAL INJ	2,49	2	4,986	0,274	5,26
	0	0	0	0	0
T O T A L			16,99	0,934	17,92

- T A B L E A U N ° CIII -

MR P23 * J1'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LASILIX INJ 20	1,8	3	5,412	0,298	5,71
CORBIONAX CP	0,74	1	0,74	0,041	0,781
LENITRAL INJ	2,49	2	4,986	0,274	5,26
DOBUTREX 250	45,4	2	90,88	4,998	95,88
URICOZYME FLC	22,4	1	22,38	1,231	23,61
	0	0	0	0	0
T O T A L			130,2	7,164	137,4

- T A B L E A U N ° CIV -

MR P23 * J2'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
LASILIX 40	0,37	2	0,734	0,04	0,774
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
DOBUTREX 250	45,4	4	181,8	9,997	191,8
DOPAMINE INJ 50	1,75	10	17,52	0,964	18,48
	0	0	0	0	0
T O T A L			209,5	11,52	221,1

- T A B L E A U N ° CV -

MR P23 * J7'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LASILIX INJ 20	1,8	6	10,82	0,595	11,42
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
CAPTOLANE 25	1,41	1	1,405	0,077	1,482
DOBUTREX 250	45,4	5	227,2	12,5	239,7
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
DIGOXINE CP	0,23	0,5	0,113	0,006	0,119
DOPAMINE INJ 50	1,75	10	17,52	0,964	18,48
	0	0	0	0	0
T O T A L			263,4	14,49	277,9

- T A B L E A U N ° CVI -

MR P23 * J16'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LASILIX CP 500	4,06	1	4,059	0,223	4,282
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
CAPTOLANE 25	1,41	2	2,81	0,155	2,965
DOBUTREX 250	45,4	2	90,88	4,998	95,88
DIGOXINE CP	0,23	0,36	0,081	0,004	0,085
DOPAMINE INJ 50	1,75	10	17,52	0,964	18,48
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
	0	0	0	0	0
T O T A L			121,7	6,695	128,4

- T A B L E A U N ° CVII -

MR P23 * J21'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
PREVISCAN CP	0,33	1	0,334	0,018	0,352
LASILIX CP	4,06	1	4,059	0,223	4,282
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
CAPTOLANE 25	1,41	2	2,81	0,155	2,965
DIGOXINE CP	0,23	0,36	0,081	0,004	0,085
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
	0	0	0	0	0
T O T A L			7,811	0,43	8,241

- T A B L E A U N ° CVIII -

MR P23 * J27'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
PREVISCAN CP	0,33	0,5	0,167	0,009	0,176
LASILIX 40	4,06	1	4,059	0,223	4,282
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
CAPTOLANE 25	1,41	2	2,81	0,155	2,965
DIGOXINE CP	0,23	0,36	0,081	0,004	0,085
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
	0	0	0	0	0
T O T A L			7,644	0,42	8,065

- T A B L E A U N ° CIX -

MR P23 * S´

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
RENITEC 5	1,11	1	1,107	0,061	1,168
ADALATE CAPS	0,6	3	1,788	0,098	1,886
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
LASILIX FAIBLE	0,23	1	0,227	0,012	0,239
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
XYLOCAINE 400	4,43	2	8,856	0,487	9,343
	0	0	0	0	0
T O T A L			12,19	0,671	12,86

- T A B L E A U N ° CX -

MR C24 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
RENITEC 5	1,11	1	1,107	0,061	1,168
ADALATE CAPS	0,6	3	1,788	0,098	1,886
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
LASILIX FAIBLE	0,23	1	0,227	0,012	0,239
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
	0	0	0	0	0
T O T A L			12,13	0,667	12,79

- T A B L E A U N ° CXI -

MR C24 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
RENITEC 5	1,11	1	1,107	0,061	1,168
ADALATE CAPS	0,6	3	1,788	0,098	1,886
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
	0	0	0	0	0
T O T A L			12,27	0,675	12,94

- T A B L E A U N ° CXII -

MR C24 * J16 = S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
RENITEC 5	1,11	1	1,107	0,061	1,168
ADALATE CAPS	0,6	3	1,788	0,098	1,886
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
	0	0	0	0	0
T O T A L			3,478	0,191	3,669

- T A B L E A U N ° CXIII -

MR C24 * J2'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
RENITEC 5	1,11	1	1,107	0,061	1,168
ADALATE CAPS	0,6	3	1,788	0,098	1,886
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
	0	0	0	0	0
T O T A L			3,79	0,208	3,999

- T A B L E A U N ° CXIV -

MR C24 * J7'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
RENITEC 5	1,11	1	1,107	0,061	1,168
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
	0	0	0	0	0
T O T A L			1,477	0,081	1,558

- T A B L E A U N ° CXV -

MR C24 * J13'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
RENITEC 5	1,11	1	1,107	0,061	1,168
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
ADALATE CAPS	0,6	3	1,788	0,098	1,886
RYTHMODAN LP	1,38	2	2,762	0,152	2,914
KALEORID CP	0,18	0,5	0,092	0,005	0,097
	0	0	0	0	0
T O T A L			6,118	0,336	6,454

- T A B L E A U N ° CXVI -

MR C24 * S'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
SOLUDACTONE 200	10,3	3	30,84	1,696	32,54
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LASILIX INJ 20	1,8	3	5,412	0,298	5,71
LENITRAL INJ	2,49	2	4,986	0,274	5,26
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
	0	0	0	0	0
T O T A L			47,3	2,602	49,91

- T A B L E A U N ° CXVII -

MDE T25 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
TILDIEM CP	0,85	2	1,692	0,093	1,785
CORVASAL CP	0,61	4	2,448	0,135	2,583
LASILIX 40	0,37	2	0,734	0,04	0,774
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
	0	0	0	0	0
T O T A L			14,33	0,788	15,11

- T A B L E A U N ° CXVIII -

MDE T25 * J9

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
DIFFU-K	0,12	1	0,12	0,007	0,127
TILDIEM CP	0,85	3	2,538	0,14	2,678
CORVASAL CP	0,61	3	1,836	0,101	1,937
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
	0	0	0	0	0
T O T A L			5,074	0,279	5,353

- T A B L E A U N ° CXIX -

MDE T25 * J15

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
KALEORID CP	0,18	1	0,183	0,01	0,193
TILDIEM CP	0,85	3	2,538	0,14	2,678
CORVASAL CP	0,61	3	1,836	0,101	1,937
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
	0	0	0	0	0
T O T A L			5,137	0,283	5,42

- T A B L E A U N ° CXX -

MDE T25 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
DIGOXINE CP	0,23	0,71	0,16	0,009	0,169
CORBIONAX CP	0,74	2	1,48	0,081	1,561
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
DOBUTREX 250	45,4	4	181,8	9,997	191,8
	0	0	0	0	0
T O T A L			192,6	10,6	203,2

- T A B L E A U N ° CXXI -

MDE G26 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
DIGOXINE CP	0,23	0,71	0,16	0,009	0,169
CORBIONAX CP	0,74	2	1,48	0,081	1,561
DIFFU-K	0,12	3	0,36	0,02	0,38
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
	0	0	0	0	0
T O T A L			11	0,605	11,61

- T A B L E A U N ° CXXII -

MDE G26 * J6 = J9

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
ASPEGIC 500	0,21	2	0,41	0,023	0,433
DIGOXINE CP	0,23	0,5	0,113	0,006	0,119
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
	0	0	0	0	0
T O T A L			1,048	0,058	1,106

- T A B L E A U N °CXXIII -

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX INJ 20	1,8	3	5,412	0,298	5,71
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
CORBIONAX CP	0,74	1,42	1,051	0,058	1,109
DIFFU-K	0,12	6	0,72	0,04	0,76
DIGOXINE CP	0,23	0,36	0,081	0,004	0,085
LENITRAL INJ	2,49	2	4,986	0,274	5,26
	0	0	0	0	0
T O T A L			21,25	1,169	22,42

- T A B L E A U N ° CXXIV -
MDE V27 * J2
****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX 40	0,37	2	0,734	0,04	0,774
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
DIFFU-K	0,12	6	0,72	0,04	0,76
DIGOXINE CP	0,23	0,36	0,081	0,004	0,085
LANGORAN 40	0,01	2	0,02	0,001	0,021
	0	0	0	0	0
T O T A L			11,08	0,609	11,69

- T A B L E A U N ° CXXV -

MDE V27 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
LANGORAN 40	0,01	3	0,03	0,002	0,032
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
ACYLANIDE CP	0,16	0,5	0,079	0,004	0,083
	0	0	0	0	0
T O T A L			9,716	0,534	10,25

- T A B L E A U N ° CXXVI -

MDE V27 * J14

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
ACYLANIDE CP	0,16	0,43	0,068	0,004	0,072
LANGORAN 40	0,01	3	0,03	0,002	0,032
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
	0	0	0	0	0
T O T A L			0,705	0,039	0,744

- T A B L E A U N ° CXXVII -

MDE V27 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
DOBUTREX 250	45,4	2	90,88	4,998	95,88
LENITRAL INJ	2,49	4	9,972	0,548	10,52
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
LASILIX INJ	1,8	3	5,412	0,298	5,71
	0	0	0	0	0
T O T A L			112,1	6,166	118,3

- T A B L E A U N ° CXXVIII -

MR E28 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CAPTOLANE 25	1,41	2	2,81	0,155	2,965
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
DIFFU-K	0,12	1	0,12	0,007	0,127
SINTROM CP	0,26	1	0,259	0,014	0,273
	0	0	0	0	0
T O T A L			12,56	0,691	13,25

- T A B L E A U N ° CXXIX -

MR E28 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CAPTOLANE 25	1,41	2	2,81	0,155	2,965
SINTROM CP	0,26	1	0,259	0,014	0,273
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
DIFFU-K	0,12	1	0,12	0,007	0,127
	0	0	0	0	0
T O T A L			3,558	0,196	3,754

- T A B L E A U N ° CXXX -

MR E28 * J12

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CAPTOLANE 25	1,41	2	2,81	0,155	2,965
SINTROM CP	0,26	1	0,259	0,014	0,273
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
LASILIX FAIBLE	0,23	1	0,227	0,012	0,239
DIFFU-K	0,12	1	0,12	0,007	0,127
LIPANTHYL 300	1,29	1	1,294	0,071	1,365
	0	0	0	0	0
T O T A L			4,712	0,259	4,971

- T A B L E A U N ° CXXXI -

MR E28 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX 40	0,37	3	1,101	0,061	1,162
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
CORBIONAX CP	0,74	2	1,48	0,081	1,561
LANGORAN 40	0,01	4	0,04	0,002	0,042
DIFFU-K	0,12	6	0,72	0,04	0,76
ADALATE CAPS	0,6	2	1,192	0,066	1,258
	0	0	0	0	0
T O T A L			10,38	0,571	10,95

- T A B L E A U N ° CXXXII -

MDE G29 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
ADALATE LP	1,27	2	2,546	0,14	2,686
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
LANGORAN 40	0,01	4	0,04	0,002	0,042
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
DIGOXINE CP	0,23	0,43	0,097	0,005	0,102
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
	0	0	0	0	0
T O T A L			4,028	0,222	4,25

- T A B L E A U N ° CXXXIII -

MDE G29 * J7 = S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX 40	0,37	1	0,367	0,02	0,387
ADALATE LP	1,27	2	2,546	0,14	2,686
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
LANGORAN 40	0,01	3	0,03	0,002	0,032
KALEORID CP	0,18	1	0,183	0,01	0,193
DIGOXINE CP	0,23	0,43	0,097	0,005	0,102
ASPEGIC 500	0,21	1	0,213	0,012	0,225
	0	0	0	0	0
T O T A L			3,961	0,218	4,179

- T A B L E A U N ° CXXXIV -

MR B30 * J1

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
SERECOR GEL	0,74	2	1,484	0,082	1,566
SOLUDACTONE 200	10,3	1	10,28	0,565	10,85
CEDILANIDE INJ	0,94	1	0,943	0,052	0,995
	0	0	0	0	0
T O T A L			18,56	1,021	19,58

- T A B L E A U N ° CXXXV -

MR B30 * J5 = S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
SERECOR GEL	0,74	2	1,484	0,082	1,566
ALDACTONE 50	0,55	1	0,55	0,03	0,58
	0	0	0	0	0
T O T A L			11,03	0,607	11,64

- T A B L E A U N ° CXXXVI -

MR B30 * J2'

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
SERECOR GEL	0,74	2	1,484	0,082	1,566
	0	0	0	0	0
T O T A L			2,009	0,111	2,12

- T A B L E A U N ° CXXXVII -

MR B30 * J6´ = S´

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
	0	0	0	0	0
T O T A L			0,525	0,029	0,554

- T A B L E A U N ° CXXXVIII -

LR B31 * J2

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX INJ 20	1,8	4	7,216	0,397	7,613
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
LENITRAL INJ	2,49	2	4,986	0,274	5,26
DOBUTREX 250	45,4	6	272,6	15	287,6
	0	0	0	0	0
T O T A L			297	16,34	313,4

- T A B L E A U N ° CXXXIX -

MR B31 * J7

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX 40	0,37	2	0,734	0,04	0,774
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
KALEORID CP	0,18	4	0,732	0,04	0,772
DIGOXINE CP	0,23	0,71	0,16	0,009	0,169
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
	0	0	0	0	0
T O T A L			13,8	0,759	14,56

- T A B L E A U N ° CXL -

MR B31 * J15

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CORBIONAX CP	0,74	1	0,74	0,041	0,781
DIGOXINE CP	0,23	0,71	0,16	0,009	0,169
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
LASILIX 40	0,37	2	0,734	0,04	0,774
KALEORID CP	0,18	4	0,732	0,04	0,772
SINTROM CP	0,26	1,5	0,389	0,021	0,41
	0	0	0	0	0
T O T A L			5,932	0,326	6,259

- T A B L E A U N ° CXLI -

MR B31 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
DIGOXINE CP	0,23	0,71	0,16	0,009	0,169
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
LASILIX 40	0,37	2	0,734	0,04	0,774
KALEORID CP	0,18	2	0,366	0,02	0,386
SINTROM CP	0,26	1,5	0,389	0,021	0,41
	0	0	0	0	0
T O T A L			5,352	0,294	5,646

- T A B L E A U N ° CXLII -

MR B31 * S

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
DIGOXINE CP	0,23	0,71	0,16	0,009	0,169
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
LASILIX 40	0,37	2	0,734	0,04	0,774
KALEORID CP	0,18	2	0,366	0,02	0,386
SINTROM CP	0,26	1,5	0,389	0,021	0,41
	0	0	0	0	0
T O T A L			5,352	0,294	5,646

- T A B L E A U N ° CXLIII -

MR B31 * J2´

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX 40	0,37	4	1,468	0,081	1,549
DIGOXINE CP	0,23	0,71	0,16	0,009	0,169
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
SINTROM CP	0,26	1,25	0,324	0,018	0,342
KALEORID CP	0,18	3	0,549	0,03	0,579
DOBUTREX 250	45,4	2	90,88	4,998	95,88
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
	0	0	0	0	0
T O T A L			97,08	5,34	102,4

- T A B L E A U N ° CXLIV -

MR B31 * J6´

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX 40	0,37	4	1,468	0,081	1,549
ACYLANIDE CP	0,16	0,71	0,112	0,006	0,118
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
SINTROM CP	0,26	1	0,259	0,014	0,273
KALEORID CP	0,18	3	0,549	0,03	0,579
	0	0	0	0	0
T O T A L			5,566	0,306	5,872

- T A B L E A U N ° CXLV -

MR B31 * S´

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX 40	0,37	4	1,468	0,081	1,549
ACYLANIDE CP	0,16	0,71	0,112	0,006	0,118
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
SINTROM CP	0,26	1	0,259	0,014	0,273
KALEORID CP	0,18	2	0,366	0,02	0,386
	0	0	0	0	0
T O T A L			5,383	0,296	5,679

- T A B L E A U N ° CXLVI -

MR B31 * J2´´

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX 40	0,37	3	1,101	0,061	1,162
ACYLANIDE CP	0,16	0,71	0,112	0,006	0,118
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
SINTROM CP	0,26	1	0,259	0,014	0,273
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
	0	0	0	0	0
T O T A L			4,89	0,269	5,159

- T A B L E A U N ° CXLVII -

MR B31 * J3''

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX 40	0,37	3	1,101	0,061	1,162
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
LENITRAL INJ	2,49	2	4,986	0,274	5,26
ADALATE CAPS	0,6	3	1,788	0,098	1,886
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
	0	0	0	0	0
T O T A L			17,14	0,943	18,08

- T A B L E A U N ° CXLVIII -

MR B31 * J8''

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX 40	0,37	3	1,101	0,061	1,162
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
ADALATE CAPS	0,6	3	1,788	0,098	1,886
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
	0	0	0	0	0
T O T A L			15,31	0,842	16,15

- T A B L E A U N ° CXLIX -

MR B31 * J15´´ = S´´

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
LASILIX 40	0,37	3	1,101	0,061	1,162
DIFFU-K	0,12	2	0,24	0,013	0,253
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
RISORDAN LP 20	0	2	0,002	1E-04	0,002
ADALATE CAPS	0,6	3	1,788	0,098	1,886
	0	0	0	0	0
T O T A L			6,307	0,347	6,654

- T A B L E A U N ° CL -

MR B31 * J2´´´

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
DIGOXINE CP	0,23	0,29	0,065	0,004	0,069
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
ADALATE CAPS	0,6	3	1,788	0,098	1,886
LASILIX 40	0,37	4	1,468	0,081	1,549
DIFFU-K	0,12	3	0,36	0,02	0,38
URICOZYME FLC	22,4	1	22,38	1,231	23,61
	0	0	0	0	0
T O T A L			38,24	2,103	40,34

- T A B L E A U N ° CLI -
MR B31 * J2''' (Bis)
****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
CALCIPARINE 0,5	4,5	2	9	0,495	9,495
DIGOXINE CP	0,23	0,29	0,065	0,004	0,069
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
ADALATE CAPS	0,6	3	1,788	0,098	1,886
LASILIX 40	0,37	4	1,468	0,081	1,549
DIFFU-K	0,12	3	0,36	0,02	0,38
	0	0	0	0	0
T O T A L			15,86	0,872	16,73

- T A B L E A U N ° CLII -
MR B31 * J5'''
****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
HEPARINE 5 ML	5,85	1	5,85	0,322	6,172
DIGOXINE CP	0,23	0,29	0,065	0,004	0,069
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
ADALATE CAPS	0,6	3	1,788	0,098	1,886
LASILIX 40	0,37	4	1,468	0,081	1,549
DIFFU-K	0,12	3	0,36	0,02	0,38
	0	0	0	0	0
T O T A L			12,71	0,699	13,41

- T A B L E A U N ° CLIII -

MR B31 * J16´´´

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
SINTROM CP	0,26	1	0,259	0,014	0,273
DIGOXINE CP	0,23	0,29	0,065	0,004	0,069
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
ADALATE CAPS	0,6	3	1,788	0,098	1,886
LASILIX 40	0,37	4	1,468	0,081	1,549
DIFFU-K	0,12	3	0,36	0,02	0,38
	0	0	0	0	0
T O T A L			7,119	0,382	7,511

- T A B L E A U N ° CLIV -

MR B31 * S´´´

****

DESIGNATION	PU HT	Qte	TOTAL HT	TOTAL TVA	TOTAL TTC
SINTROM CP	0,26	1	0,259	0,014	0,273
DIGOXINE CP	0,23	0,36	0,081	0,004	0,085
RENITEC 20	3,18	1	3,176	0,175	3,351
RISORDAN LP 20	0	3	0,003	2E-04	0,003
ADALATE CAPS	0,6	3	1,788	0,098	1,886
LASILIX 40	0,37	2	0,734	0,04	0,774
KAMEORID CP	0,18	3	0,549	0,03	0,579
CORBIONAX CP	0,74	0,71	0,525	0,029	0,554
	0	0	0	0	0
T O T A L			7,115	0,391	7,507

Conclusion

L'analyse des paramètres pharmacologiques et biogaléniques des molécules , déterminants de leur pharmacodynamie propre au sein de l'organisme , permet de définir de manière plus objective les spécialités médicamenteuses qui dans le domaine de la pathologie cardio-vasculaire et à l'heure actuelle sont à même de constituer les clefs de voûte du traitement en Cardiologie .

En effet , les économistes mettent en avant le caractère urgent d'une prise de conscience des parties responsables de l'Economie de Santé , tandis que dans le même temps les laboratoires développent des molécules de plus en plus complexes , synthétisées et exploitées selon des méthodes et avec des moyens plus sophistiqués chaque jour davantage .

La recherche de l'optimisation de la prescription comprend en réalité en priorité à la fois la nécessité d'**une pleine efficacité** à court et à moyen terme et la volonté d'**une certaine maniabilité** , sous-entendant une monoprise quotidienne éventuelle (par ailleurs la garantie d'une certaine sécurité d'emploi) active à faibles doses avec une relation dose-effet plus étendue , et caractérisée par l'existence d'une bioéquivalence entre les formes .

Doit ensuite être prise en compte **une bonne tolérance** , obtenue en s'attachant à obtenir une posologie minimale efficace limitant les risques d'apparition d'effets secondaires délétères , et grâce à l'absence d'interférences sur des pathologies associées (hyperlipidémies , diabète sucré etc.) .

Enfin , l'adaptation posologique , menée avec de faibles dosages de produit doit autoriser **une diminution de la dépense occasionnée par le traitement** , critère de choix de grande importance dans ce groupe de pathologies , dont on sait qu'elles sont au tout premier rang des causes de morbi-mortalité de par le monde , et pour lesquelles les classes médicamenteuses correspondantes passent peu à peu en première ligne des préoccupations en matière d'économie de la santé .

Face à la complexité de la situation , les Pouvoirs publics , les Systèmes de protection sociale et les Acteurs de la Santé , Médecins , Pharmaciens , ont la possibilité d'envisager ensemble , en partenaires , la sensibilisation de chacun d'entre nous , comme nous avons pu l'être , pour renforcer la prise de conscience collective , de manière à tendre davantage vers le bien-être définissant la Santé , ce grâce à un marché et à **une utilisation rationnelle du médicament** .

Références bibliographiques

1. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
La Santé est-elle malade ?
Février 1988 - N°4025 : 9

2. LE PANORAMA DU MEDECIN
Economie & Santé : les effets micro-économiques du financement des dépenses de santé
Décembre 1987 - N°2642 : 5

3. LE PANORAMA DU MEDECIN
Prise en charge du risque maladie et solidarité
Février 1988 - N°2690 : 3

4. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Démographie médicale , 4
Plus d'un million " d'exclus de la Santé " en France , 6-7
Comment réduire le nombre de morts par maladie cardio-vasculaire , 13
Février 1988 - N°4017

5. LA CONVENTION NATIONALE DES MEDECINS
Des tableaux statistiques d'activité des praticiens
Titre II , Section 1 , Art.12
Du bon usage des soins
Titre II , Section 1 , Art.19
De la maîtrise concertée de l'évolution des dépenses
Titre II , Section 2 , Art.20

6. DELETRAZ-DELPORTE M.
Les Produits génériques : droit comparé et analyse du droit français
1983 - Th.Pharm. - Paris Sud

7. LE PANORAMA DU MEDECIN
Les questions posées sur le marché commun médical , 19
Inhibiteurs calciques et hypertension , 22
Octobre 1988 - N°2824

8. LA REVUE PRESCRIRE
Médicaments à base de potassium , 12-15
Dénominations communes ou noms de marque ? Ou comment prescrire , à l'hôpital et en ambulatoire , 35-37
Janvier 1986 - Tome 6 - N°51

9. DUSART E.
Le budget global à l'hôpital
1987 - Ed.ESF - Paris

10. LE JOURNAL OFFICIEL
Loi N° 87-575 du 24 Juillet - Art.20-3 & Art.20-4 - relative aux établissements d'hospitalisation et à l'équipement sanitaire
25 Juillet 1987

11. LE PANORAMA DU MEDECIN
MAPHY : un béta-bloquant réduit le risque coronarien dans l'H.T.A , 18
Frais d'hospitalisation : la prise en charge , 57
Avril 1988 - N°2740

12. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Comment réduire le nombre de morts par maladie cardio-vasculaire ?
Février 1988 - N°401 : 13

13. SAN MARTIN H.
La crise mondiale de la Santé
1982 - Ed. Karpos - Madrid

14. LE MONITEUR DES PHARMACIES ET DES LABORATOIRES
Le prix de la Santé , 54
Assurance Maladie en 1988 , 68
Journées de l'ADHIF : maladies cardio-vasculaires , 80-83
Février 1989 - N°1833

15. LE PANORAMA DU MEDECIN
En 1992 , un médecin sur trois sera une femme
Février 1988 - N°2686

16. LE GENERALISTE
Calcibloqueurs : il faut éviter certaines associations , 44
Démographie médicale dans les pays de la C.E.E , 58
Médecins : la vérité sur l'augmentation du nombre de praticiens , 61
Septembre 1988 - N°1022

17. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Le capital investit la Santé , 6-7
Les inhibiteurs calciques et la protection du myocarde , 12-13
Janvier 1988 - N°4005

18. LEGUERRIER A. & SCORDIA P.
Cardiologie quotidienne :
du signe au diagnostic et du diagnostic au traitement
C.H.U de Rennes

19. ABSTRACT CARDIO (SUPPL.)
Mécanismes neuro-humoraux dans l'insuffisance cardiaque , 6-10
Intérêt de l'inhibition du S.R.A.A dans le post-infarctus , 10-14
Troubles du rythme et mort subite dans l'insuffisance cardiaque : incidence des traitements de l'insuffisance cardiaque , 14-17
Les nouveaux inotropes , 19-21
Expérience du captopril et place dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisance cardiaque modérée , 21-26
Novembre 1987 - N°28

20. LYON MEDICAL
Aspects actuels des alpha-bloquants
Récepteurs adrénergiques et pharmacologie des alpha-bloquants , 5-13
Les vasodilatateurs dans l'insuffisance cardiaque , 15-17
Place des béta-bloquants dans la thérapeutique de l'H.T.A , 19-22
Effets comparés de la nitroglycérine et de la nicergoline sur la compliance artérielle de l'hypertendu , 23-24
Intérêt des vasodilatateurs dans le traitement de la défaillance cardiaque aiguë post-opératoire , 37-41
1983 - Tome 249 - N° Hors série

21. WITCHITZ S. & WEBER S.
Le traitement médical de l'angine de poitrine
Novembre 1984

22. ABSTRACT CARDIO
Evolution clinique 5 ans après une tentative d'angioplastie coronaire 7-9
La circulation collatérale coronaire a-t-elle un effet protecteur ? 15-16
Enalapril et H.T.A légère à modérée , 17
Choix de la dérivation et mesure de l'intervalle QT , 22
Quand l'hypertendu tringue , 32
I.D.M après épreuve d'effort maximale , 35
Dose de charge d'amiodarone : prudence , 37
Du rythme sans blues , 39-44
Accoutumance aux nitrés ? Mise au point et interrogations , 47-51
H.T.A : ne pas oublier les troubles du rythme , 55
Aux antihypertenseurrs associés , 55
La rythmologie à l'honneur , 55
H.T.A et canaux potassiques , 56
Juin 1988 - N°35

23. ROUGIER J.J.
Les nitrés dans l'insuffisance cardiaque chronique . A propos d'un nouveau dérivé : l'isosorbide 5 mononitrate
Janvier 1986 - Th.Med. - Grenoble

24. JAMA (SUPPL.)
Ischémie myocardique asymptomatique chez les malades coronariens , 16-18
Les graisses monoinsaturées pourraient avoir un effet bénéfique sur la pression artérielle , 18-20
Abaissement de la pression artérielle sous traitement calcique , 21
De nouveaux agents inotropes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque , 39-44
Cholestérol sanguin , facteur de risque coronarien , 54
Une synergie thérapeutique dans le traitement de l'H.T.A , 54
La thrombolyse dans l'infarctus du myocarde à sa phase aiguë , 55
Cholestérol et infarctus : peut-on augmenter l'espérance de vie ? , 55
Lorsqu'un coronarien échappe au traitement , 56
30 Janvier 1988 - Vol.13 - N°155

25. ABSTRACT CARDIO
Propranolol et vasomotricité coronarienne , 6
Thrombolyse et thrombose de prothèse valvulaire , 22
H.T.A secondaire , 34
Un nouvel agent thrombolytique , 36
Amiodarone et fonction sinusale chez les patients atteints d'une maladie du sinus , 37
I.E.C et cardioprotection , 39-41
Traitement de la dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique après infarctus du myocarde , 43-49
Avril 1988 - N°33

26. ABSTRACT CARDIO
Angor instable , métoprolol et nifédipine , 7
Troubles du rythme ventriculaire , hypertrophie ventriculaire gauche et H.T.A , 12-13
Pour un traitement diététique de l'hypertension , 13-14
Hypertrophie ventriculaire droite , infarctus du ventricule droit et nécrose du ventricule gauche , 14-15
Association amiodarone / faibles doses de béta-bloquant , dans les tachycardies ventriculaires réfractaires , 17
Infarctus et hypertrophie ventriculaire gauche , 27-28
La thrombolyse par pro-urokinase , 28
Un béta-bloquant ciblé , 34
L'aspirine , un sang toujours neuf , 34
Mars 1988 - N°32

27. LA PRATIQUE MEDICALE QUOTIDIENNE
Le traitement de l'hypertension artérielle :
Qui traiter et pourquoi ? 12-14
Approche physiopathologique du traitement de l'H.T.A , 17-19
Le choix des armes , 21-31
La stratégie , 33-35
H.T.A du sujet âgé : caractéristiques et choix thérapeutiques , 41-46
Novembre 1987 - Suppl.N°630 (37)

28. COEUR ET SANTE
La Maladie Hypertensive : Traitement et Qualité de vie
Faut-il traiter l'H.T.A modérée ? Faits et arguments , 6-13
Nouvelles perspectives sur les traitements antihypertenseurs , 14-19
Le traitement médicamenteux de l'H.T.A modérée : stratégie , attitude et orientations thérapeutiques , 20-25
La qualité de vie de l'hypertendu : l'assurance d'un haut pourcentage de succès , 28-37
Octobre 1988 - N° spécial

29. LA REVUE DU PRATICIEN
Les enseignements des grands essais thérapeutiques dans l'H.T.A
Novembre 1988 - N°42 : 34-37

30. L'HYPERTENSION
Valeur pronostique de la créatininémie chez l'hypertendu traité , 5
Béta-bloquants et système nerveux central chez l'hypertendu , 5
Suivi de l'H.T.A et récidive d'A.V.C dans une population , 5-6
Relation entre le niveau de P.A et les différents types de boissons alcooliques , 6
Le diagnostic de l'H.T.A est quelquefois surestimé , 6
Effets du vieillissement et de l'H.T.A sur l'endothélium , 6
Critères de choix d'un traitement antihypertenseur , 9-15
S'y retrouver dans les nouveaux béta-bloquants , 17-18
La ciclétanine , 20-25
Valeurs de référence de la Tension Artérielle ambulatoire : les résultats d'une étude multicentrique , 27-28
Janvier 1989 - Act.Med.Int - N°1

31. LE MONITEUR DES PHARMACIES ET DES LABORATOIRES
Rubrique Pharmacoscope : Son nom est Y
Octobre 1989 - N°1865 : 21

32. LA REVUE PRESCRIRE
Réentraînement après infarctus du myocarde : un intérêt discuté
Octobre 1989 - Tome 9 - N°89 : 401-403

33. CARDIOLOGIE PRATIQUE
Insuffisance coronarienne : Actualités biologiques et cliniques
Intérêt des sydnonimines
Novembre 1987 - Suppl. N°47

34. LE MONITEUR DES PHARMACIES ET DES LABORATOIRES
Un noucel I.E.C : à propos du TRIATEC
Octobre 1989 - N°1862 : 51

35. ASMAR R.G., CHAIGNON M., DALLOCHIO M., DEBRU J.L., DE GAUDEMARIS R., GOSSE P., GUEDON J., MALLION J.M., MIMRAN A., MORAND P., PAGNY J.Y., POGGI L., VAISSE B. - Coordinateurs : Pr. MALLION J.M & Pr SAFAR M.
La pression artérielle en ambulatoire : données actuelles
Décembre 1987

36. HAIAT R.
Les Digitaliques
Origine et structure chimique , 31-46
Pharmacocinétique et métabolisme , 54-61
Action sur la contractilité myocardique , 93-106
Les digitaliques endogènes , 117-118
Octobre 1987

37. LA GAZETTE MEDICALE DE FRANCE
Le médecin généraliste face à son hypertendu
Octobre 1988 - Vol.95 - N°35 bis

38. LE PANORAMA DU MEDECIN
Traitement de l'H.T.A par l'ALDACTONE : étude portant sur 182 sujets
Septembre 1987 - N°2596 : 31-33

39. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Burinex : une nouvelle arme contre l'I.C et les oedèmes
Octobre 1988 - N°4159 : 19

40. LA REVUE PRESCRIRE
Ne pas banaliser ISOPTINE LP , 487-488
Décembre 1988 - Tome 8 - N°80 (& 483-484)

41. TEMPO MEDICAL
Fludex : la consécration américaine
Décembre 1987 - N°287 : 37

42. LE PANORAMA DU MEDECIN
Leo : un nouveau diurétique de l'anse de Henlé , 15
Les béta-bloquants semblent efficaces contre l'akathisie , 28
Octobre 1988 - N°2817

43. BOISSON C.
Le pharmacien et l'insuffisant cardiaque
Mai 1983 - Th.Pharm. - Grenoble

44. LA REVUE PRESCRIRE
Le cas de l'amiodarone
Novembre 1985 - Tome 5 - N°49 : 27-28

45. LE PANORAMA DU MEDECIN
Mikelan : un effet de relaxation artérielle original
Septembre 1988 - N°2812 : 16

46. TONUS
Le cartéolol contre l'hypertension
Février 1988 - N°1158 : 12

47. LE PANORAMA DU MEDECIN - Septembre 1988 - N°2805 : 5 & 10

48. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Traitement de l'H.T.A : les promesses du bisoprolol
Février 1988 - N°4015 : 10

49. LE MONITEUR DES PHARMACIES ET DES LABORATOIRES
Bloqué ou pas ?
Avril 1988 - N°1795 : 23

50. LE PANORAMA DU MEDECIN
Le propranolol paraît efficace dans la prévention primaire des hémorragies par hypertension portale
Mai 1988 - N°2754 : 20-21

51. PROFILS MEDICO-SOCIAUX
Comportement de type A = maladies coronariennes . Efficacité du métoprolol sur la P.A
Octobre 1987 - 6

52. LA REVUE PRESCRIRE - Décembre 1985 - Tome 5 - N°50 : 5 , 37 & 38

53. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Béta-bloquants et troubles du rythme : le tonus catécholaminergique
Critère d'efficacité
Septembre 1988 - N°4142 : 16

54. LA REVUE PRESCRIRE
Le métoprolol dans le traitement de la migraine , 9-10
Choix d'un dérivé nitré pour la voie perlinguale , 25-27
Corvasal en 1989 , 13
Janvier 1989 - Tome 9 - N°81

55. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Prévention secondaire de l'infarctus :
le propranolol a ouvert la voie , 11
Exclus des systèmes de soins :
pour une réforme de l'aide médicale , 32
Décembre 1987 - N°3976

56. LA REVUE PRESCRIRE - Octobre 1985 - Tome 5 - N°48 : 33 & 41

57. LE JOURNAL INTERNATIONAL DE MEDECINE - Juin 1987 - Suppl.N°96 : 2-5

58. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Tildiem : l'efficacité à long terme dans l'angor d'effort , 8-9
Age , travail pénible , et soucis ... augmentent la consommation de médicaments , 11
Lisinopril : un inhibiteur de l'enzyme de conversion , 12
Septembre 1988 - N°4139

59. LA REVUE PRESCRIRE - Octobre 1988 - Tome 8 - N°78 : 387 & 394

60. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Captopril : action sur le système kallicréine-kinine et PG , 6-7
Tildiem : une bonne tolérance à moyen et long terme , 22-23
Octobre 1988 - N°4163

61. LE PANORAMA DU MEDECIN
Une nouvelle forme de nicardipine : le LOXEN LP 50MG
Septembre 1988 - N°2808 : 26

62. LA TRIBUNE MEDICALE - Octobre 1988 - N°271 : 51

63. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
LOXEN LP 50MG : une libération en deux temps du principe actif
Septembre 1988 - N°4150 : 20

64. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Inhibiteurs calciques dans l'H.T.A : des indications privilégiées
Octobre 1987 - N°3942 : 32

65. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Inhibiteurs calciques et réduction de taille de l'infarctus : des résultats contradictoires
Janvier 1988 - N°3989 : 12

66. SAFAR M.E & KAPLAN N.M
Large arteries and cardio-vascular morbidity and mortality in hypertension
1985 - J.Cardio-Vascular Pharmacol. - Suppl.2 N°7

67. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Comment améliorer la qualité de vie de l'hypertendu ?
Septembre 1988 - N°4148 : 13

68. TEMPO MEDICAL
Les inhibiteurs calciques
Septembre 1987 - Suppl.N°272

69. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Les inhibiteurs calciques et la protection myocardique
Février 1988 - N°4016 : 8-9

70. ABSTRACT CARDIO
Traitement de l'ischémie myocardique par les dérivés nitrés , données actuelles
Septembre 1988 - N°36

71. LE JOURNAL INTERNATIONAL DE MEDECINE - Mars 1987 - Suppl.N°90 : 21-23

72. COMPTES RENDUS DE THERAPEUTIQUE ET DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Etude clinique multicentrique du RISORDAN LP 20 et du LP 40 dans l'insuffisance coronarienne
Juin 1988 - Tome VI - N°64 : 11-17

73. ABSTRACT CARDIO
Etude des effets ergométriques de l'adjonction de dinitrate d'isosorbide au diltiazem dans l'insuffisance coronarienne
Septembre 1987 - N°26

74. LICHTLEN P.R , ENGEL H.J. , SCHEY A. , SWAN H.J.C.
Nitrates III : cardiovascular effects
effect of Sustained-Release Isosorbide Dinitrate on Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Chronic Cor Pulmonale
1981 - New-York - 310-313

75. THE AMERICAN JOURNAL OF MEDECINE
Hemodynamic Effects of high-Dose Sustained-Action Oral Isosorbide dinitrate in Stable Angina
February 1984 - Volume 76 : 234-240

76. ARCH.MAL.COEUR
Etude hémodynamique pendant 48 heures du dinitrate d'isosorbide à libération prolongée (prise orale répétée) à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance ventriculaire gauche
1984 - 77è année - N°7 : 812-819

77. CHEST
A New Oral slow Release Form of Isosorbide dinitrate : Effect on the Hemodynamics and Exercise Capacity of Patients with Angina
December 1983 - 84 (6) : 707-713

78. ANNALES DE CARDIOLOGIE ET D'ANGIEOLOGIE
Evaluation versus placebo sur épreuve d'effort de l'efficacité de l'administration transdermique de trinitrine dans l'insuffisance coronarienne stable
1987 - 36 (9) : 513-516

79. UOEH J.
Comparative Quality Tests of Two of Sustained-Release Preparation of Isosorbide Dinitrate
1984 - 6 (2) : 141-147

80. LA GAZETTE MEDICALE DE FRANCE
Evaluation au cours d'une administration de longue durée (6 mois) de l'intérêt thérapeutique d'une nouvelle forme d'administration de trinitrine par voie transdermique dans l'angor d'effort
Mars 1987 - Vol.94 - N°8 : 72-78

81. CHEM.PHARM.BULL.
Comparative Studies of theInfluence of Dietary Fat on Plasma Levels of Isosorbide dinditrate from Two Sustained-Release Products
1986 - 34 (7) : 2967-2972

82. COR VASA
Effect of Slow-Release I.S.D.N on Cardiac Function in Patients with Coronary Heart Disease during Bicycle Ergometry
1986 - 28 (4) : 257-265

83. AM.J.CARDIOL.
Antihypertensive Effect of Sustained-Release Isosorbide Dinitrate for Isolated Systolic Systemic hypertension in the Ederly
1987 - N°60 : 99-102

84. BIOPHARMACEUTICS & DRUGS DISPOSITION
Bioequivalence of a Sustained-Release Isosorbide Dinitrate Formulation at Steady-State
1985 - Volume 6 : 119-129

85. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Ischémie myocardique : la nouvelle jeunesse des dérivés nitrés
Octobre 1987 - N°3936

86. LE MONITEUR DES PHARMACIES ET DES LABORATOIRES - 1988 -N°1798 : 77

87. ARZNEIM. FORSCH / DRUG RES. 28 (II) . HEFT 8
Plasma Concentration of Isosorbide Dinitrate after Administration of Increasing Doses of a Sustained-Release Formulation to Human Subjects
1978 - Taylor et Al.

88. LE CONCOURS MEDICAL - Septembre 1988 - N°110 (28) : 2429

89. ABSTRACT CARDIO
Ischémie myocardique silencieuse
Avril 1988 - Suppl.N°33

90. PRESSE MED. - Septembre 1985 - Volume 14 - N°44

91. LE PANORAMA DU MEDECIN
H.T.A : optimiser l'activité antihypertensive des diurétiques (à propos de l'ECAZIDE)
Octobre 1988 - N°2825 : 4

92. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Zestril : une nouvelle étape de l'histoire cardio-vasculaire
Décembre 1987 - N°3973 : 16

93. LE GENERALISTE
Le lisinopril à l'épreuve de la clinique
Septembre 1988 - N°1023 : 43

94. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Zestril 20 mg : un traitement de l'H.T.A prescrit en première intention et en prise unique
Septembre 1988 - N°4140

95. LA TRIBUNE MEDICALE
Lisinopril et insuffisance cardiaque
Octobre 1987 - N°235 : 39

96. LA GAZETTE MEDICALE DE FRANCE
Un nouvel inhibiteur de l'enzyme de conversion
1988 - Vol.95 - N°17 : 55

97. LE MONITEUR DES PHARMACIES ET DES LABORATOIRES
I.E.C nouvelle génération
Novembre 1988 - N°1821 : 48

98. LE PANORAMA DU MEDECIN
L'hypertendu diabétique et le captopril
Décembre 1987 - N°2645 : 10

99. LA REVUE PRESCRIRE - Tome 9 - N°87 : 284

100. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Insuffisance rénale : l'énalapril fait reculer les indications de la restriction protidique
Septembre 1988 - N°4146 : 21

101. LA GAZETTE MEDICALE DE FRANCE
L'énalapril et les insuffisances cardiaques évoluées
1987 - Vol.94 - N°32

102. LE PANORAMA DU MEDECIN
Enalapril et lisinopril : deux I.E.C aux actions étendues
Septembre 1988 - N°2809 : 16

103. LA GAZETTE MEDICALE DE FRANCE
Les I.E.C dans les cardiopathies ischémiques : une voie prometteuse
1988 - Vol.95 - N°33 : 78

104. TONUS
I.E.C contre Infarctus : une prescription justifiée
Octobre 1988 - N°1205 : 18

105. LE MONITEUR DES PHARMACIES ET DES LABORATOIRES
Ils ne toussent plus ...
Janvier 1989 - N°1827 : 23

106. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Captopril et systèmes rénine-angiotensine vasculaires
Octobre 1988 - N°4158 : 6-7

107. LE PANORAMA DU MEDECIN
Les systèmes rénine- angiotensine tissulaires : un point d'impact important pour le captopril
Octobre 1988 - N°2818 : 6-7

108. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Le rôle du système rénine- angiotensine tissulaire
Mai 1988 - N°4083 : 15

109. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Pharmacovigilance : le rôle du médecin généraliste est capital
Novembre 1987 - N°3962 : 8-9

110. TONUS
H.T.A et diabète : le captopril réduit les complications rénales
Janvier1988 - N°1145 : 9

111. MEDECINE CARDIO-VASCULAIRE
Suppl. Le Quotidien du Médecin - Février 1987 - N°3802

112. LE GENERALISTE
Captopril : nouvelles acquisitions
Novembre 1987 - N°954 : 35-37

113. LA REVUE DU PRATICIEN - Janvier 1988 - N°1 : 51

114. LA GAZETTE MEDICALE DE FRANCE
Traitement de l'insuffisance cardiaque du sujet âgé par CAPTOLANE en monothérapie
1987 - Vol.94 - N°29

115. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Le captopril prévient la dilatation du ventricule gauche après un infarctus
Septembre 1988 - N°4152 : 12

116. MEDECINE CARDIO-VASCULAIRE
Le captopril dans le traitement de l'insuffisance cardiaque
Suppl. Le Quotidien du Médecin - Décembre 1987 - N°3967

117. LA REVUE PRESCRIRE - Mars 1985 - Tome 5 - N°43 : 3

118. JAMA
Captopril , groupe SH et prostaglandines vasodilatatrices
Septembre 1988 - N°168

119. LA GAZETTE MEDICALE DE FRANCE
Captopril utilisé à faibles doses dans l'H.T.A essentielle
Février 1983 - Vol.90 - N°6 : 520-522

120. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Aspirine : une meilleure tolérance grâce à l'effervescence
Février 1988 - N°4022 : 14

121. LE PANORAMA DU MEDECIN - Décembre 1987 - N°2648 : 10

122. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
Performance galénique pour un effet optimisé
Septembre 1988 - N°4147 : 2

123. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN
L'aspirine en effervescence
Février 1988 - N°4020 : 20

124. LA REVUE PRESCRIRE - Novembre 1989 - Tome 9 - N°90 : 426 & 455

125. HATCHIKIAN C.
Infarctus du myocarde :
Traitement chimique , diététique et réadaptation du malade
Février 1986 - Th.Pharm. - Grenoble

126. LE MONITEUR DES PHARMACIES ET DES LABORATOIRES
De l'huile d'olive pour le coeur , 21
Inhibition alpha-1 , 70
Novembre 1989 - N°1866

127. LE PANORAMA DU MEDECIN
Vers une nouvelle année médico-sociale
Septembre 1988 - N°2806 : 11

128. LE NOUVEAU PRATICIEN
Les professions de santé et l'échéance européenne de 1992 , 1-2
Avis du Conseil Economique et Social sur l'assurance maladie , 3-5
Un projet de réforme à propos de l'assurance maladie en RFA , 19-23
Octobre 1988 - N°12

129. LE PANORAMA DU MEDECIN - Décembre 1987 - N°2647 : 30

130. LE QUOTIDIEN DU MEDECIN - Décembre 1987 - N°3970 : 3-5

131. LE CONCOURS MEDICAL
Les soins ambulatoires et l'hospitalisation , 2817
L'aménagement du Plan Seguin , 2822
Octobre 1988 - N°110 (32)

132. LE PANORAMA DU MEDECIN - Janvier 1988 - N°2675 : 31

133. LE CONCOURS MEDICAL
Evolution du corps médical français , 4074
Les pouvoirs du chef de service , 4075
Décembre 1987 - N°109 (42)

134. MESSAOUDEN Kh.
Evolution des diurétiques au cours des vingt dernières années
1982 - Th.Pharm. - Grenoble

135. BREMOND A.
L'observance thérapeutique : aspects sanitaires sociaux et économiques
1986 - Th.Pharm. - Grenoble

Compléments bibliographiques

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDECINE
Le paradoxe du système de Santé ,414
Février 1988

EWALD F.
L'Etat-Providence
1987 - Ed.Grasset - Paris

PRICHARD & BROGDEN
Xipamide : a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy
1985 - DRUGS - N°30 : 313-332

SYNTHESE MEDICALE - N°431

LANCET - 1982 - N°1059 & 1983 - N°1077

INSULL W. Jr.
Coronary risk handbook . Estimating risk of coronary heart disease in daily practice
Washington DC - Am. Heart Association - 1973 - 1-35

JAMA - 1974 - N°230 : 702-704

LE BULLETIN THERAPEUTIQUE - Vol.2 - N°20

LES CAHIERS DE L'HYPERTENSION - N°30 : 15-17
Paramètres hémodynamiques au repos après traitement au long cours par FLUDEX dans l'hypertension artérielle essentielle

FROMENT A. et COLL.
Arch.Mal.Coeur - 1988 - Suppl.N°81 : 165-169

TISSEYRE-BERRY M. & SOUCARET J.R
Economie du médicament
1985 - 2ème Ed. - 56-57 & 84

O.M.S - 1974 - Chronique 28 - N°2 , 3 , 4 ; Genève

HOFFMAN A. , KAPPENBERGER L. , JOST M. , BURCKHARDT D.
Effects of amiodarone on sinus mode function in patients with sick sinus syndrome
Clin.Cardiol. - 1987 - N° 10 (8) : 451-452

ARCH.MAL.COEUR - 78ème ANNEE - NOV.1985 - N°SPECIAL
Etude comparée de l'effet A.H.T.A d'une nouvelle forme de nifédipine comparée à un béta-bloqueur en administration chronique , 73-81
Régulation cardio-vasculaire en fonction de l'âge , 83-90

TEMPO MEDICAL - Sept.1989 - N°358B : 15-18

BULLETIN ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE - 1972 - N°156 : 922-940

LE GENERALISTE - Août 1989 - N°1103 : 13

SASSANO P. et Coll.
Treatment of mild to moderate hypertension with or without the converting enzyme inhibitor enalapril .
Results of a six-month double-blind trial .
Am.J.Med. - 1987 - N°83 : 227-235

JAMA - 1988 - N°259
Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension .
Mortality results from the MAPHY study , 1976-1982
Overdose d'I.E.C , 3302 - 3305

DUMONT E. - 1988 - La revue Prescrire - Tome 8 - N°73 : 142-143

LAURENT M.H & BLANIE M.
Influence des systèmes de protection sociale sur l'exercice de la pharmacie sur le marché des médicaments .
Un exemple : le cas des génériques .
Nov.1988 - D'après conférence IPHARMEX , LYON

IMPACT MEDECIN - 1er , 8 & 15 oct.1988

JEFFREY S. , STOFF MD.
Prostaglandins and hypertension
Am.J.Med. - 1986 - Vol.80 (Suppl.1A) - 56-61

CLAUDE K. , LARDINOIS M.D. , SHERRY L. , NEUMANN
Effect of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins
Arch.Intern.Med. - 1988 -N°8 : 1280-1288

LE PANORAMA DU MEDECIN - Nov.1987 - N°2634 : 6

AMES R.P.
The influence of non betablocking drugs on the lipid profile : are diuretics outclassed as initial therapy for hypertension ?
Am.Heart J. - 1987 - N°114 : 998-1006

LA PRATIQUE MEDICALE QUOTIDIENNE - Nov.1987 - N°632 : 7

THE CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP
Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure
New England J. Med. - 1987 - N°316 : 1429-1435

SHARPE D.N , MURPHY J. , COXON R. , HANNAN S.F
Enalapril in patients with chronic heart failure : a placebo-controlled , randomised , double-blind study
Circulation - 1984 - N°70 : 271-278

CAPTOPRIL MULTICENTER RESEARCH GROUP
A placebo - controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure
J.Am.Coll.Cardiol. - 1983 - N°2 : 755-763

LE MONITEUR DES PHARMACIES ET DES LABORATOIRES - Janvier 1989 - N°1828

BEAUFILS M. , GUEDON J. , HANNAERT P. , KANFER A. , RAPOUD C.
H.T.A et Potassium

DAVID P. HAJJAR
Prostaglandins and cyclic nucleotides , modulators of arterials cholesterol metabolism
Biochemical Pharmacology - 1985 - Vol.34 - N°3 : 295-300

TONUS - Nov.1987 - N°1132 : 19

MICHAEL C. , SMITH MD. , MICHAEL J. DUNN MD.
The role of prostaglandins in human hypertension
hypertension and the kidney . Proceedings of a symposium - 1985

WHEELEY M.ST.G. , BOLTON J.C. , CAMPBELL D.B.
Indapamide in hypertension : a study in general practice of new or previously poorly controlled patients
Pharmatherapeutica - N°3 (2) : 143-152

CLEMENTY J. - Les cahiers de l'hypertension - N°31

LE PANORAMA DU MEDECIN - Nov.1987 - N°2628 : 15

GAGLIONE A. et Coll.
Is there coronary vasoconstriction after intracoronary beta-adrenergic blockade in patients with coronary artery disease
J.Am.Coll.Cardiol. - 1987 - N°10 : 299-310

LA PRATIQUE MEDICALE QUOTIDIENNE - Déc.1987 - N°637 : 2

LE PANORAMA DU MEDECIN
VIIIème congrès national des internes et des chefs de clinique - Strasbourg
L'Europe médicale : une communauté de difficultés à résoudre
Sept.1988 - N°2804 : 3-5

LE MONITEUR DES PHARMACIES ET DES LABORATOIRES
Octobre 1989 - N°1865 : 50-51

MUNOZ E. , CHALFIN D. , BIRNBAUM E. , MULLOY K. , JOHNSON H. , WISE L.
" Hospital costs , resource characteristics and the dynamics of death for patients with a primary diagnosis of congestive heart failure "
N.Y. STATE J.Med. - Fév.1989 - N°89 (2) : 60-3

MARMOT M. & THEORELL T.
" Social class and cardiovascular disease : the contribution of work "
Int.J.Health Serv. - 1988 - N° 18 (4) : 659-74

MOSS A.J
Prolonged QT-Interval syndromes
JAMA - 1987 - N°142 : 47-53

MUNOZ E. , CHALFIN D. , BIRNBAUM E. , MULLOY K. , COHEN J. , WISE L.
Hospital costs , resource characteristics , and the dynamics of death for hospitalized patients in cardiology Diagnosis-Related Groups
Heart Lung - Mars 1989 - N°18 (2) : 164-71

RENTROP K.P
Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model
Am.J Cardiol. - 1988 - N°61 : 677

TUZCU E.M
Acute myocardial infarction after normal maximal exercise test and reperfusion by emergency coronary angioplasty
Am. Heart J. - 1988 - N°115 : 1124

BRITISH MEDICAL JOURNAL - Nov. 1988 - N°6658 - Vol.297

STROKE - Nov. 1988 - N°19 : 892-897

CRUICKSHANK J.M.
Benefits and potential harm of lowering high blood pressure
Lancet - 1987 - 582-583

LE BULLETIN THERAPEUTIQUE - 1984 - Vol.2 - N° 20

CLINIQUE PHARMACOLOGIQUE THERAPEUTIQUE - 1983 - N°34 : 576

TONUS - Février 1988 - N°1156 : 12

JAMA - 1987 - N°258 : 493-496
New inotropic drugs for heart failure

KURZROK S. et Coll.
Thrombolytic therapy for prosthetic cardiac valve thrombolysis
J.Am.Coll.Cardiol. - 1987 - 592-598

YOSHIO UEHARA , MASAO ISHII , TOSHIO IKEDA , KEIICHIRO ATARASHI , TADANAO TAKEDA & SATORU MURAO
Plasma levels of 6-keto prostaglandin Fıalpha in normotensive subjects and patients with essential hypertension
Prostaglandin Leukotrienes and Medecine - 1983 - N°10 : 455-464

LA REVUE PRESCRIRE - 1983 - N°28 : 32 & 1984 - N°34 : 13-18

JAMA - 1974 - N°230 : 702-704

KLEIGER R.E
Prevalence and short and long term prognosis of patients with non Q - wave myocardial infarct and left ventricular hypertrophy
60ème American Heart Association - Nov. 1987

LE MONITEUR DES PHARMACIES ET DES LABORATOIRES - Janvier 1989 - N°1830

JAEGER H. & COLL.
Evaluation de la bioéquivalence de DISORLON et d'une autre préparation d'I.S.D.N à libération prolongée

RUDOLPH W., BLASINI R., FROER K.L., BRUEGMANN U., MANNES A. & HALL D.
Effects of Acute chronic administration of Isosorbide dinitrate , Sustained-Release Form , in Patients with Angina Pectoris

LE MONITEUR DES PHARMACIES ET DES LABORATOIRES - Sept.1989 - N°1859

AM.J.CARDIOL.
Effects of Long-Term Treatment with 120 mg of Sustained-Release Isosorbide Dinitrate and 60 mg of Sustained-Release Nifédipine on Myocardical Perfusion
1988 - N°61 : 74E-77E

SILBER S., VOGLER C., SPIEGELSBERGER F., VOGEL M., THEISEN K.
Antiischemic Effects of a Newly Developed capsule containing 120 mg Isosorbide Dinitrate in sustained Release Form

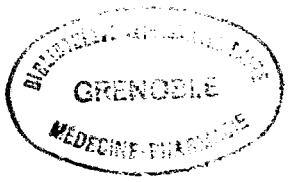
OBJECTIFS MG+ - 5 octobre 1988

LE JOURNAL INTERNATIONAL DE MEDECINE - Octobre 1988

LE MONITEUR DES PHARMACIES ET DES LABORATOIRES - Sept.1988 - N°1813

NUTTENS MC et Coll.
L'infarctus du myocarde dans trois régions françaises : comparaison de l'incidence et de la mortalité en 1985
Rev. Epidem. Santé Publ. - 1988 - N°36 : 335-341

DOUSTE-BLASY P. et Coll.
Facteurs de risque cardio-vasculaire dans la population de deux régions couvertes par les registres MONICA-France : Strasbourg et Toulouse
Rev. Epidém. Santé Publ. - 1988 - N°36 : 342-349



3141

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Le sujet , les buts , les moyens

PARTIE 1 : ECONOMIE DE SANTE

1. NOTION D'ECONOMIE DE LA SANTE ... 3

A/ Définition
B/ Contexte actuel

2. PRATIQUE DE L'ECONOMIE DE LA SANTE ... 5

A/ En ambulatoire

* Organismes de remboursement
* Statut des médecins : ... 6

** Convention des médecins en matière de prescription
** En pratique : conflits et difficultés
** T.S.A.P et fiches de transparence

* Prescriptions médicamenteuses : le cas des génériques .. 8
(dangers et fascinations)

B/ En milieu hospitalier

* Financement de l'hôpital : le budget global ... 10
* Organismes de remboursement ... 12
* Statut des médecins : à propos de liberté de prescription 13
* Gestion de la pharmacie et place du service à l'hôpital . 14

3. BASES NATIONALES ... 15

A/ Facteurs de croissance des dépenses en matière de Santé
B/ Place des pathologies cardiovasculaires
C/ Médecins en France : les données actuelles
D/ Une spécialité en particulier : la Cardiologie

PARTIE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

1. **PRESENTATION DE NOTRE TRAVAIL EN CARDIOLOGIE C** ... 25

Introduction

2. **PHYSIOPATHOLOGIE CARDIAQUE** ... 26

* **Insuffisance cardiaque**

** Définition
** Mécanismes
** Degrés d'évolution
** Buts thérapeutiques
** Moyens thérapeutiques
** Un cas particulier : l'oedème aigu du poumon

* **Insuffisance coronarienne** ... 31

** Définition
** Mécanismes
** Degrés d'évolution
** Buts thérapeutiques
** Moyens thérapeutiques

* **Infarctus du myocarde** ... 39

** Définition
** Mécanismes
** Degrés d'évolution
** Buts thérapeutiques
** Moyens thérapeutiques

* **Troubles du rythme** ... 44

** Définition
** Mécanismes
** Buts thérapeutiques
** Moyens thérapeutiques

* **Hypertension artérielle** ... 50

** Définition
** Incidence de l'H.T.A
** Degrés d'évolution
** De la nécessité du traitement de l'H.T.A
** Mécanismes
** Buts thérapetiques
** Moyens thérapeutiques

Notes sur l'association des pathologies ... 61

* Angine de poitrine et I.C
* I.D.M compliqué d'une I.C aiguë
* Troubles du rythme et mort subite au cours de l'I.C
* Hypertrophie ventriculaire gauche et H.T.A
* Angine de poitrine et I.D.M
* Troubles du rythme et angine de poitrine
* Syndrome angineux et H.T.A
* I.D.M et troubles du rythme
* I.D.M et H.T.A
* H.T.A : ne pas oublier les troubles du rythme

---

3. MOYENS THERAPEUTIQUES ... 73

Introduction

3.1. LES DIURETIQUES

A/ Eléments de pharmacocinétique

* Diurétiques de l'anse
* Thiazidiques et apparentés
* Diurétiques distaux

B/ Efficacité relative
C/ Maniabilité
D/ Choix d'un sel de potassium
E/ Coût relatif des spécialités
F/ Spécialités médicamenteuses retenues
G/ Remarques

3.2. LES DIGITALIQUES ... 92

A/ Définition et place actuelle
B/ Propriétés pharmacodynamiques

* Action sur le myocarde

** Augmentation de l'inotropisme
** Induction des effets chronotrope et dromotrope négatifs
Mécanisme de l'effet bathmotrope positif
** Action sur la consommation d'oxygène myocardique

* Effets sur l'hémodynamique
* Autres effets

C/ Eléments pharmacocinétiques
D/ Efficacité relative
E/ Maniabilité
F/ Agonistes dopaminergiques en tant que substances inotropes
G/ Coût relatif
H/ Spécialités retenues
I/ Remarques

3.3. LES VASODILATATEURS ... 112

A/ Définition et classification
B/ Efficacité relative
C/ Maniabilité
D/ Coût relatif
E/ Spécialités retenues
F/ Remarques

3.4. LES BETA-BLOQUANTS ... 128

Introduction

A/ Caractéristiques pharmacologiques
B/ Indications
C/ Eléments de pharmacocinétique
D/ Efficacité relative
E/ Maniabilité
F/ Nouvelles molécules
G/ Bradycardisants non béta-bloquants : la place de l'amiodarone
H/ Un alpha-béta bloquant en particulier : le labétalol
I/ Coût relatif
J/ Spécialités retenues

3.5. LES DERIVES NITRES ... 151

Introduction

A/ Mécanismes d'action
B/ Eléments de pharmacocinétique
C/ Efficacité relative
D/ Maniabilité
E/ De l'accoutumance aux dérivés nitrés
F/ Coût relatif des spécialités
G/ Spécialités retenues
H/ Remarques

3.6. LES INHIBITEURS CALCIQUES ... 171

Introduction

A/ Définition
B/ Propriétés pharmacologiques
C/ Mécanismes d'action
D/ Eléments de pharmacocinétique
E/ Efficacité relative
F/ Maniabilité
G/ Coût relatif
H/ Spécialités retenues
I/ Associations : danger et surveillance
J/ Remarques

3.7. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION ... 189

Introduction

A/ Mécanismes de la cardioprotection
B/ Efficacité relative et éléments de pharmacocinétique
C/ Maniabilité
D/ Coût relatif
E/ Spécialités retenues
F/ Remarques

3.8. L'ASPIRINE ... 205

Introduction

A/ Eléments pharmacologiques
B/ Efficacité relative des formes commercialisées
C/ Maniabilité
D/ Coût relatif
E/ Spécialités retenues
F/ Remarques

PARTIE 3 : ANALYSES ET CONCLUSIONS

NOTES ET ANALYSES ... 220

PRESCRIPTIONS OPTIMALES ... 225

A/ Insuffisance cardiaque

* I.C chronique de bas débit
* I.C chronique gauche congestive à débit élevé

B/ Insuffisance cardiaque couplée à une autre pathologie cardio-vasculaire ... 227

* I.C et H.T.A sous-jacente
* I.C compliquée de troubles de la conduction myocardique
* I.C couplée à une insuffisance coronarienne

C/ Prophylaxie des crises d'angine de poitrine ... 230

* Angor d'effort exlusif chez les 40-60 ans
* Angine de poitrine du sujet âgé de plus de 70 ans
* Angor d'effort intriqué à angor de repos
* Traitement de l'angor instable
* Traitement de l'angor de Prinzmetal
* Le coronarien asymptomatique ou le convalescent d'I.D.M sans angor résiduel

D/ Angine de poitrine associée à une autre pathologie cardio-vasculaire ... 233

* Syndrome de menace et H.T.A
* Angor et arythmies ventriculaires

E/ Prévention des récidives d'I.D.M ... 234

F/ Traitement A.H.T.A ... 235

* Chez l'hypertendu jeune
* Chez l'hypertendu plus âgé
* Hypertension qui sort de l'ordinaire : H.T.A réfractaire

NOTE SUR LES TRAITEMENTS DE SORTIE ... 237

NOTE SUR L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE ... 238

ADAPTATION DES PRESCRIPTIONS HOSPITALIERES :
Description de l'échantillonnage et exposé des critères d'exclusion
Tableaux de coût de la prescription ... 240

CONCLUSION ... 321

Références bibliographiques ... 322

Compléments bibliographiques ... 335

SERMENT
DES APOTHICAIRES

JE JURE , en présence des Maîtres de la Faculté , des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples ,

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ,

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique , ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur , de la probité et du désintéressement ,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas , je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels .

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque .

AUTORISATION D'IMPRESSION

De la Thèse dont l'intitulé est : ETUDE DE RATIONALISATION DE PRESCRIPTIONS MÉDICAMENTEUSES HOSPITALIÈRES DANS LE CADRE D'AFFECTIONS CARDIOVASCULAIRES

CANDIDAT : Melle ODRU Chantal

VU

GRENOBLE, le 29/11/89

Le Président du Jury

VU

GRENOBLE, le 6/12/89

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine