



**HAL**  
open science

# Observance des malades au traitement par les antihypertenseurs : enquête auprès de 94 patients dans le cadre de l'officine

Pascale Brand

► **To cite this version:**

Pascale Brand. Observance des malades au traitement par les antihypertenseurs : enquête auprès de 94 patients dans le cadre de l'officine. Sciences pharmaceutiques. 1994. dumas-02003963

**HAL Id: dumas-02003963**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02003963>**

Submitted on 1 Feb 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## 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](mailto: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>

2<sup>e</sup> exemplaire



115 015447 5

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE I  
Sciences Technologie Médecine  
UFR DE PHARMACIE  
Domaine de la Merci - 38700 LA TRONCHE

ANNEE1994

N° D'ORDRE

7012

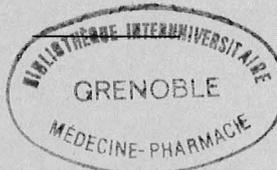
**Observance des malades au traitement par les  
antihypertenseurs : enquête auprès de 94 patients  
dans le cadre de l'officine**

**THESE**

*présentée à*  
**L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE I**

*pour obtenir le grade de*  
**DOCTEUR EN PHARMACIE**

*par*  
**Melle Pascale BRAND**  
[Données à caractère personnel]



*Cette thèse sera soutenue publiquement le 29 mars 1994 devant :*

Monsieur le Professeur	J. CALOP,	Président du Jury
Madame	S. CLEMENT,	Docteur en Pharmacie
Madame le Professeur	M. BOITARD.	medecin

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE I  
Sciences Technologie Médecine  
UFR DE PHARMACIE  
Domaine de la Merci - 38700 LA TRONCHE

ANNEE 1994

N° D'ORDRE 7012

**Observance des malades au traitement par les  
antihypertenseurs : enquête auprès de 94 patients  
dans le cadre de l'officine**

**THESE**

*présentée à*  
**L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE I**

*pour obtenir le grade de*  
**DOCTEUR EN PHARMACIE**

*par*  
**Melle Pascale BRAND**  
[Données à caractère personnel]



*Cette thèse sera soutenue publiquement le 29 mars 1994 devant :*

Monsieur le Professeur	J. CALOP,	Président du Jury
Madame	S. CLEMENT,	Docteur en Pharmacie
Madame le Professeur	M. BOITARD.	<i>Medecin</i>

Je dédie ce travail à mes parents,

en témoignage de toute mon affection et de toute ma reconnaissance.

Je remercie,

Monsieur le Professeur **J. CALOP**, Président Directeur de thèse qui m'a conseillée et guidée dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il trouve ici l'hommage de ma respectueuse gratitude.

Madame **S. CLEMENT**, Docteur en Pharmacie, Maître de stage, pour l'attention qu'elle a bien voulu m'accorder.

Sa contribution m'a permis de réaliser l'enquête dans de bonnes conditions et de mener à bien ce travail.

Qu'elle soit assurée de mon profond respect et de ma parfaite considération.

Madame le Professeur **M. BOITARD**, qui a participé à ma formation pharmaceutique et qui a bien voulu prendre part au Jury de cette thèse.

A Madame M. VOLOSCENKO, Pharmacien,

Avec votre compréhension et votre patience, et grâce à l'aménagement de mon temps de travail, vous m'avez vivement soutenue à l'élaboration de cette thèse.  
Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

Au personnel de la pharmacie des arcades,  
pour toute sa gentillesse.

## SOMMAIRE

- **INTRODUCTION** p. 5 à 6
- **CHAPITRE I : L'HYPERTENSION ARTERIELLE** p. 7 à 19
  - I - Définition p. 8
  - II - Fréquence p. 8
  - III - Régulation p. 9 à 15
    - 1 - Nerveuse
    - 2 - hormonale
    - 3 - contrôle rénal
  - IV - Etiologie p. 15
  - V - Diagnostic p. 16
  - VI - HTA : facteur de risque cardiovasculaire p. 17 à 19
- **CHAPITRE II : TRAITEMENT DE L'HTA** p. 20 à 84
  - I - Objectif p. 21
  - II - Bénéfice p. 21
  - III - Instauration du traitement p. 22
  - IV - Traitement non médicamenteux p. 22 à 24
  - V - Les antihypertenseurs p. 25 à 75
    - 1 - classification pharmacologique
    - 2 - les diurétiques
    - 3 - les béta-bloquants
    - 4 - les antagonistes calciques
    - 5 - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion
    - 6 - les antihypertenseurs centraux
    - 7 - les alpha-bloquants
    - 8 - les vasodilatateurs directs
  - VI - Stratégie thérapeutique p. 76 à 84
- **CHAPITRE III : HTA ET OBSERVANCE** p. 85 à 101
  - I - Introduction p. 86
  - II - Définition et méthodes d'évaluation de l'observance p. 86 à 89
  - III - Facteurs influençant l'observance p. 89 à 94
  - IV - Amélioration de l'observance p. 95 à 101
- **CHAPITRE IV : ENQUETE** p. 102 à 128
  - I - Matériel - Méthodes p. 103 à 106
  - II - Résultats p. 107 à 126
  - III - Discussion p. 127 à 128
- **CONCLUSION** p. 129 à 130

**INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

L'hypertension artérielle est une pathologie fréquente qui atteint plus de 15 % de la population dans les pays industrialisés.

Dans 9 cas sur 10, il s'agit d'HTA essentielle c'est-à-dire sans cause connue ; le traitement est alors permanent.

L'HTA est le plus important facteur de risque cardiovasculaire. Il fait courir à long terme deux risques majeurs : l'accident vasculaire cérébral et les complications cardiaques.

Le traitement antihypertenseur permet de réduire significativement l'incidence de ces complications.

Cependant, près d'un quart des hypertendus traités conserve une pression artérielle anormalement élevée malgré le traitement.

Le défaut d'observance, c'est-à-dire le manque d'adhésion au traitement apparaît alors comme une cause majeure du mauvais contrôle tensionnel.

Beaucoup d'hypertendus ne souffrent d'aucun trouble avant que n'apparaissent les complications et admettent difficilement d'envisager un traitement quotidien à vie.

De plus les effets indésirables des antihypertenseurs et les contraintes liées aux mesures hygiéno-diététiques associées sont généralement mal acceptés.

Tous ces facteurs agissent en faveur d'une mauvaise observance.

Nous avons tenté, à partir d'une enquête réalisée auprès de 94 hypertendus traités, d'évaluer l'observance et de dégager certains facteurs pouvant l'influencer.

## CHAPITRE I

### **L'HYPERTENSION ARTERIELLE**

I - Définition

II - Fréquence

III - Régulation

IV - Etiologie

V - Diagnostic

VI - HTA : Facteur de risque cardiovasculaire

## **I - DEFINITION**

L'OMS a défini l'hypertension artérielle de l'adulte comme :

**1 PAS  $\geq$  160 mm HG**  
et/ou

**1 PAD  $\geq$  95 mm HG**

PAS = pression artérielle systolique.

PAD = pression artérielle diastolique.

### **- Classification :**

. L'HTA est subdivisée en 3 classes selon les valeurs de PAD :

95  $\leq$  PAD  $\leq$  104 mm HG : HTA légère.

105  $\leq$  PAD  $\leq$  115 mm HG : HTA modérée.

PAD  $\geq$  115 mm HG : HTA sévère.

. On parle d'HTA limite quand les chiffres sont compris entre la normotension (PAS  $\leq$  140 mm HG et PAD  $\leq$  90 mm HG) et l'hypertension.

. HTA labile : HTA inconstante qui apparaît généralement sous l'influence d'une émotion. Elle nécessite une surveillance car peut évoluer vers une HTA permanente.

## **II - FREQUENCE**

L'HTA atteint 15 à 20 % des adultes : (14)

- rare jusqu'à 25 ans (1 à 2 %).

- entre 45 et 50 ans : on trouve 13 % d'hypertendus chez les hommes, 8 % chez les femmes.

- après 65 ans : 1 sujet sur 3 est hypertendu (31).

Il s'agit d'HTA légère ou modérée dans plus de 80 % des cas.

### **III - REGULATION DE LA PRESSION ARTERIELLE**

La pression artérielle (PA) est la résultante directe du débit cardiaque (DC) et des résistances périphériques totales (RPT).

$$PA = DC \times RPT$$

↙                      ↘

en relation avec le      en relation avec l'état  
volume circulant      de vasoconstriction

La PA est stable au repos.

Sa régulation fait intervenir des mécanismes agissant sur le volume sanguin et/ou le degré de vasoconstriction artérielle.

Il existe 3 niveaux de régulation : nerveux, hormonal et rénal.

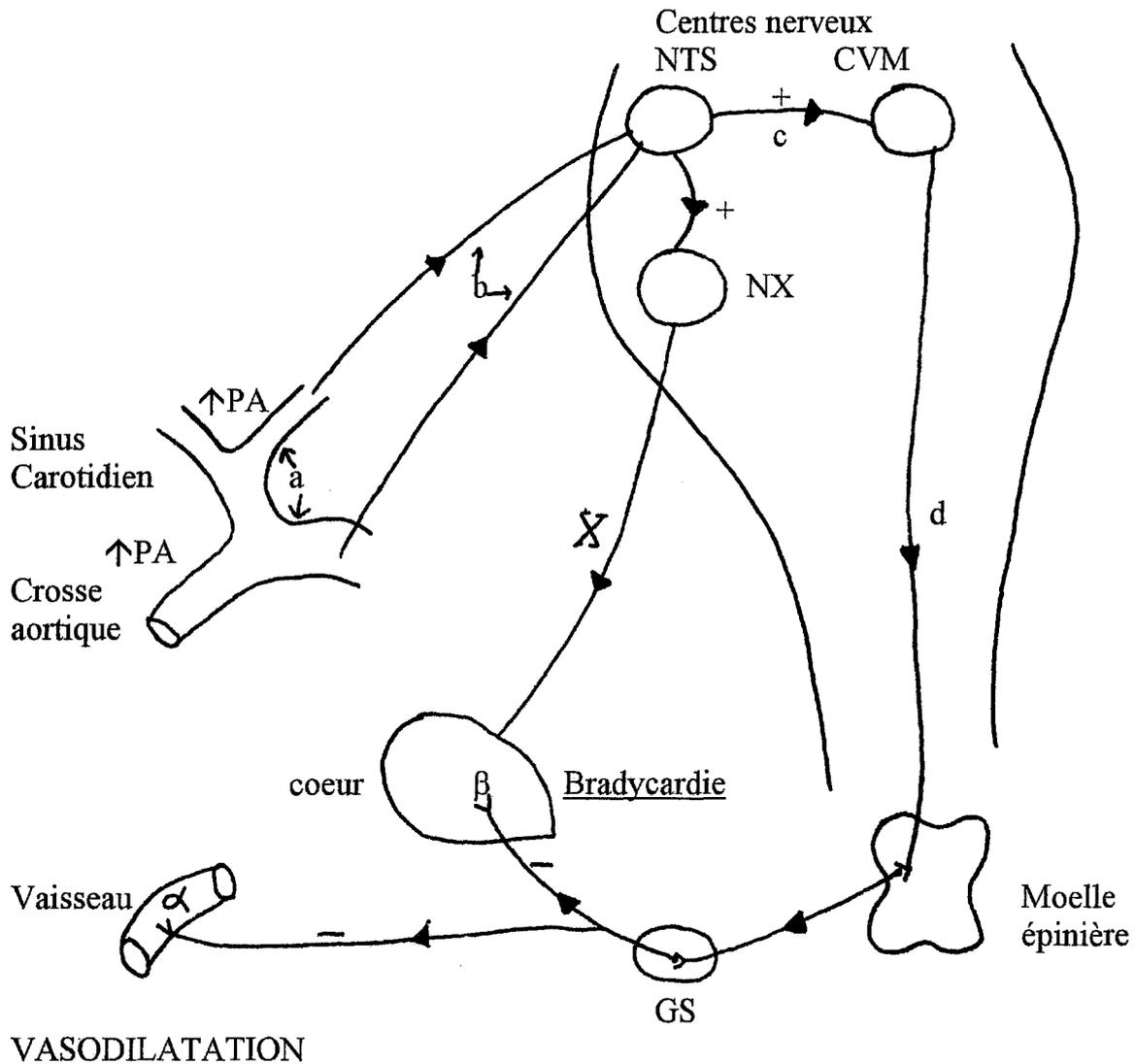
#### **1 - Régulation nerveuse**

Elle est le principal système régulateur et intervient à court terme.  
Elle met en jeu l'arc baroréflexe modulant le tonus vago-sympathique.

Il comporte :

- des **barorécepteurs** : situés au niveau de la crosse aortique et du sinus carotidien et sensibles à la distension des parois.
- des **voies afférentes** : transmettant l'information des barorécepteurs aux centres nerveux.
- des **voies efférentes** : qui sont de 2 types :
  - nerf parasympathique (x, nerf vague) cardiaque (bradycardie),
  - les fibres sympathiques cardiaques (tachycardie) et vasculaires (vasoconstriction).

**Fonctionnement :**



**Schéma du baroréflexe et de son fonctionnement lors d'une élévation de la PA.**

- a - barorécepteurs
- b - voies afférentes
- NTS = Noyau du Tractus Solitaire bulbaire relié au noyau dorsal du vague (NX) et au centre vasomoteur sympathique (CVM).
- c - neurone inhibiteur
- d - fibre sympathique
- GS - ganglion sympathique

En situation normale, l'arc baroréflexe freine en permanence l'activité des centres sympathiques ( $\epsilon$ ). Toute élévation de la PA augmente cette action freinatrice d'où réduction du tonus sympathique. Inversement, en cas de diminution de la PA, les influx inhibiteurs diminuent, d'où augmentation du tonus  $\epsilon$  qui se traduit par une tachycardie et une vasoconstriction d'où remontée de la PA.

L'action de l'arc baroréflexe est immédiate. Il est efficace lors de brusques variations de la PA.

En cas d'hypo ou d'hypertension permanente, les récepteurs s'adaptent.

### **Rappel sur les récepteurs adrénergiques**

La transmission entre neurones et organes effecteurs fait intervenir un neuromédiateur : la noradrénaline (NA), qui agit par l'intermédiaire des récepteurs adrénergiques.

Ils sont de 2 types : Alpha ( $\alpha$ ) et Béta ( $\beta$ ).

#### **. les récepteurs $\alpha$ sont subdivisés en :**

- rec  $\alpha 1$  : postsynaptiques : situés sur les organes effecteurs.

Leur stimulation par des agonistes augmente le tonus  $\epsilon$  par libération de NA d'où vasoconstriction.

A l'inverse leur blocage par les antagonistes est vasodilatateur.

- rec  $\alpha 2$  : → au niveau **central** : leur stimulation diminue l'activité  $\epsilon$  d'où vasodilatation et bradycardie.

→ au niveau **périphérique** : ils sont :

- présynaptiques : leur stimulation abaisse le tonus  $\epsilon$  par diminution de la libération de NA,

- postsynaptiques : leur stimulation provoque une libération de NA donc 1 vasoconstriction.

#### **. les récepteurs $\beta$**

-  $\beta 1$  : présents notamment au niveau du coeur. Leur stimulation produit une augmentation de la fréquence et de la force des contractions cardiaques (effets chronotrope + et inotrope +).

-  $\beta 2$  : localisés au niveau de différents organes, notamment les vaisseaux où la réponse à leur stimulation est vasodilatatrice.

## Conséquences thérapeutiques

Diverses molécules interférant avec le système nerveux adrénergique sont utilisées pour leurs propriétés antihypertensives, notamment :

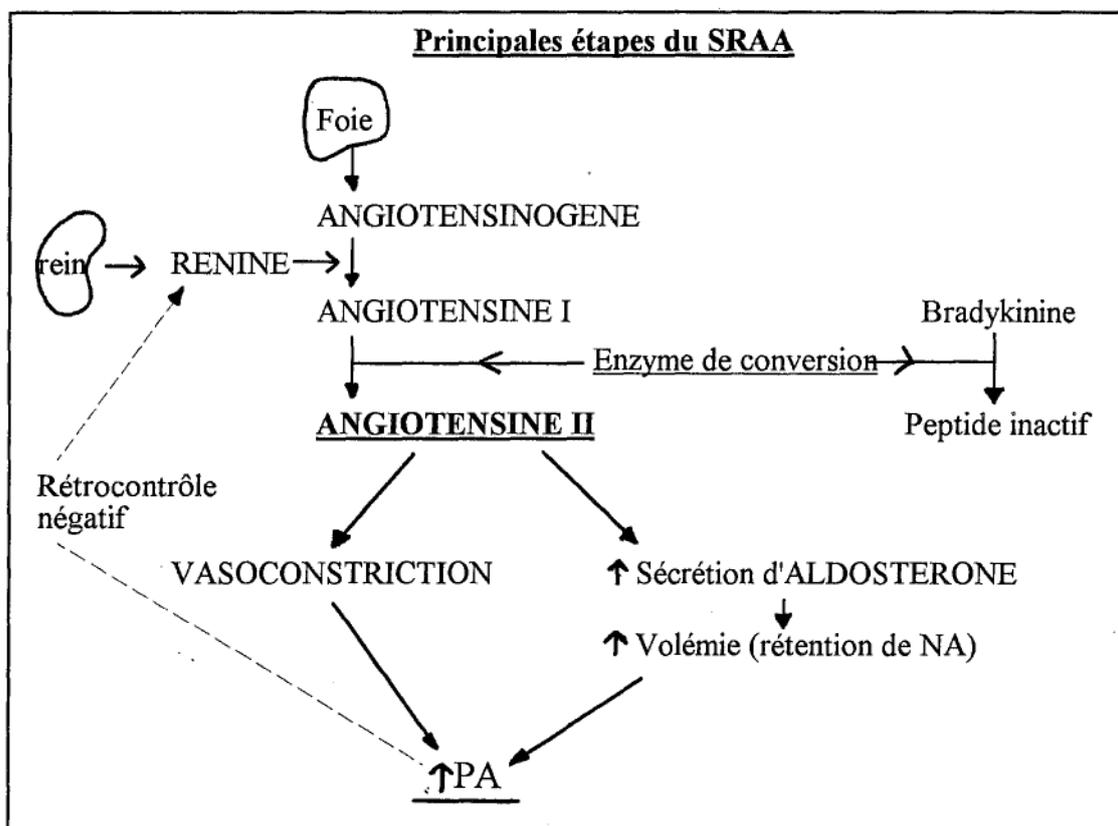
- les antihypertenseurs centraux : agonistes des récepteurs  $\alpha_2$  centraux,
- les  $\alpha$  bloquants : antagonistes des récepteurs  $\alpha_1$  périphériques,
- les  $\beta$  bloquants : antagonistes des récepteurs  $\beta$ , responsables d'une baisse de la PA secondaire à une diminution du DC.

## 2 - Régulation hormonale

### a - Le système Rénine - Angiotensine - Aldostérone (SRAA)

Il intervient à moyen terme (quelques minutes après un changement tensionnel).

Il agit sur les 2 composantes de la PA : le volume circulant (par l'aldostérone) et le tonus vasomoteur (par l'angiotensine).



La majorité des effets du SRAA est due à l'action de l'angiotensine II : elle exerce une puissante action vasoconstrictrice locale et stimule la sécrétion d'aldostérone par les corticosurrénales.

La sécrétion de rénine (enzyme protéolytique d'origine rénale) régule ce système.

Elle est contrôlée par : (5)

- un mécanisme barorécepteur : toute baisse de pression dans l'artériole glomérulaire afférente stimule la libération de rénine. (c'est le cas lors d'hypovolémie).
- un mécanisme chémosensible : toute diminution de la charge en Na au niveau de la macula densa du tube distal stimule la sécrétion de rénine. (c'est le cas lors de l'administration de Diurétiques).
- le système nerveux sympathique : il stimule la libération de rénine par l'intermédiaire des récepteurs  $\beta_1$  adrénergiques.

Certaines variétés d'hypertension comportent une hypersecrétion de rénine : c'est le cas des hypertensions rénovasculaires par sténose de l'artère rénale. Pour la majorité des HTA, l'activité rénine plasmatique est normale.

### Sur le plan thérapeutique

On dispose de divers médicaments capables d'interférer avec le SRAA :

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) qui empêchent la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II. Ils sont efficaces dans les HTA à rénine normale comme dans celles à rénine élevée.
- les  $\beta$  bloquants : ils diminuent la sécrétion de rénine.

#### **b - Le système des bradykinines et des prostaglandines**

Leur rôle dans la régulation de l'HTA n'est pas bien connu.

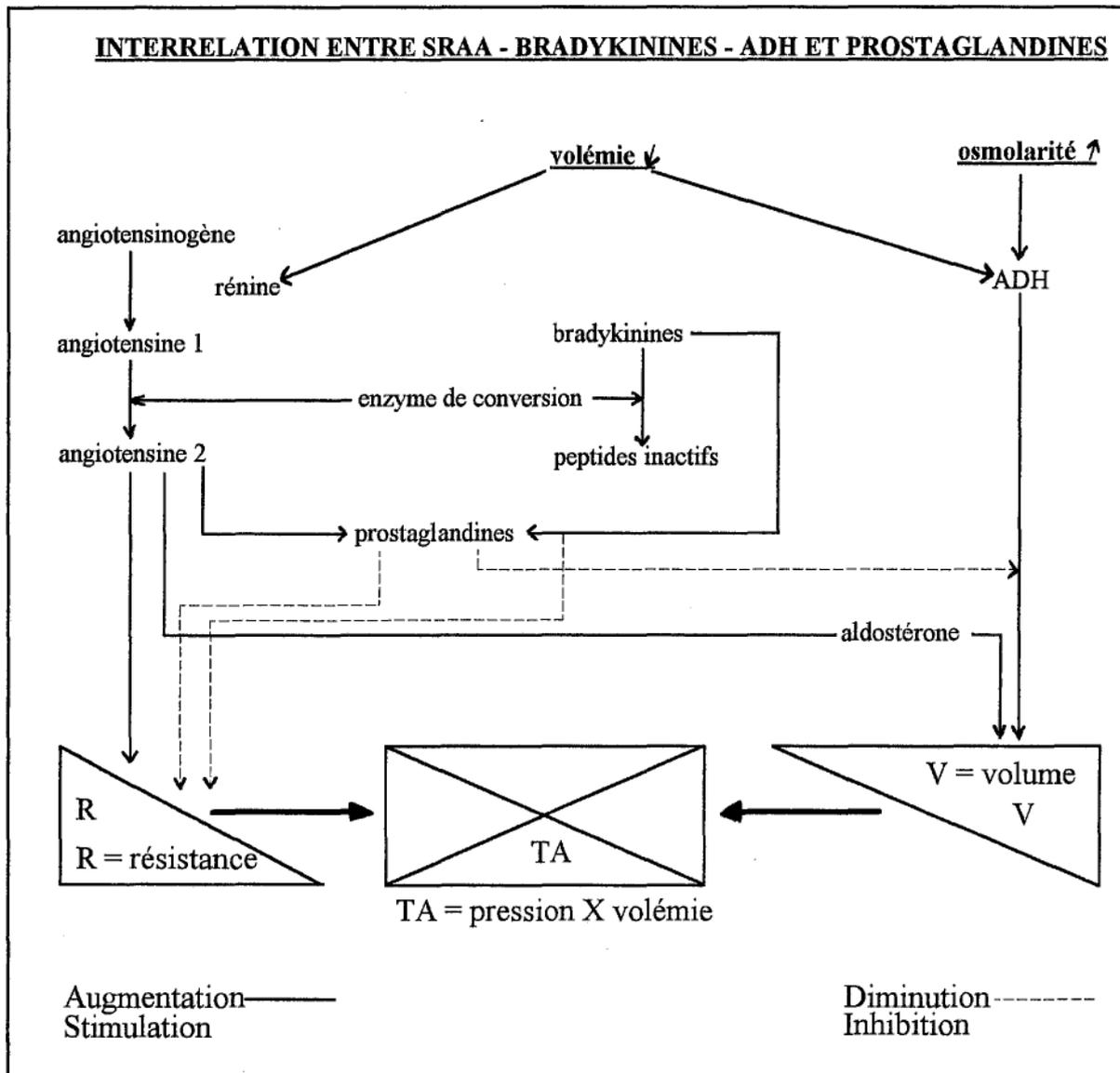
La Bradykinine vasodilatatrice est dégradée en peptide inactif par l'enzyme de conversion.

Les prostaglandines ont une action vasodilatatrice intrarénale.

c - **L'ADH** = hormone antidiurétique  
= vasopressine

Elle règle la réabsorption de l'eau et du Na et renforce l'effet constricteur des catécholamines et de l'angiotensine.

L'ensemble des systèmes hormonaux impliqué dans la régulation de la PA interagissent entre eux :



in DUPONT (16), 1989

### 3 - Contrôle rénal de la PA

Il se fait par le système de rétrocontrôle Pression - Diurèse : toute augmentation tensionnelle est suivie d'une augmentation du Na excrété donc d'une diminution de la volémie.

Le rétrocontrôle peut compenser à long terme toute variation tensionnelle.

Il n'intervient que plusieurs heures voire plusieurs jours après une variation de pression.

## IV - ETIOLOGIE DE L'HTA

- Dans 90 % des cas, l'HTA est dite primaire ou essentielle : c'est-à-dire sans étiologie connue.  
Elle dépend de facteurs génétiques ou individuels liés à l'environnement, au mode de vie.  
Elle pourrait résulter de dérèglements mineurs des mécanismes de régulation de la PA vus précédemment.
- L'HTA secondaire a une étiologie connue.  
Ce peut être :
  - une **sténose** de l'artère rénale responsable d'une hypersécrétion de rénine,
  - une **maladie des surrénales** comme le syndrome de Conn (hyperaldostéronisme Iaire), le phéochromocytome (hypersecrétion de catécholamines) ou le syndrome de Cushing (hypersecrétion de corticoïdes),
  - une **coartation de l'aorte** (→ HTA en amont),
  - l'HTA **gravidique** qui apparaît au cours du troisième trimestre de la grossesse et qui disparaît après l'accouchement,
  - la prise de certains médicaments comme :
    - . les **AINS** : provoquant un déficit de sécrétion des prostaglandines vasodilatatrices,
    - . les **glucocorticoïdes** : provoquant une rétention hydrosodée,
    - . les **contraceptifs** estroprogestatifs : responsables d'une stimulation de la synthèse hépatique de l'angiotensinogène par le composant estrogénique et d'une rétention de Na par le progestatif (moins hypertensif)
    - . l'abus de **vasoconstricteur nasal**,
    - . l'abus de certains aliments : sel, réglisse (glycyrrhizine).

## V - DIAGNOSTIC

### 1 - Circonstances de la découverte

L'HTA est le plus souvent découverte foruitement lors d'une consultation.  
Dans certains cas des signes d'alerte ont motivé la consultation : tels que céphalées, épistaxis, troubles oculaires ou bourdonnements d'oreille.  
Plus rarement des accidents révèlent l'HTA : accidents vasculaires cérébraux (AVC), infarctus, hémorragies.

### 2 - Mesure de la PA

L'OMS recommande au moins 3 mesures à 2 visites successives séparées d'au moins un jour (voire 6 mesures en cas d'HTA légère). (41)  
L'HTA est affirmée lorsque la moyenne des valeurs dépasse les normes physiologiques.

### 3 - Bilan initial

Il comporte un interrogatoire, un examen clinique et un bilan biologique.  
Il permet de déterminer les causes éventuelles d'une HTA secondaire, d'évaluer le retentissement viscéral de l'HTA et de rechercher un traitement spécifique.

#### Exploration de l'HTA : les arguments du dépistage. in PLOUIN (40), 1986

#### L'interrogatoire

##### *Antécédents*

- . Notion d'atteintes vasculaires sous-diaphragmatiques, de maladie uro-néphrologique, de protéinurie ou d'hématurie : *exploration rénale*.
- . Notion de crampes et d'hypokaliémie sous diurétique : *hyperaldostéronisme ?*
- . Prise d'estroprogestatifs, d'anorexigène, de vasoconstricteur (nasal ou oculaire), d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou non, consommation de réglisse, de ginseng, d'alcalins : *HTA iatrogène?*

##### *Symptômes*

- . Symptômes urologiques : *enquête rénale*
- . Céphalées + sueurs + palpitations : *phéochromocytome ?*

#### L'examen

Souffle para-ombilical ou rein palpable : *enquête rénale*

#### Le bilan biologique OMS

(pour mémoire : créatinine, kaliémie, glycémie, uricémie, cholestérol, hémocrite, et recherches d'hématurie ou de protéinurie par les bandelettes réactives)

Créatinine élevée, anomalie urinaire : *enquête rénale*

Hypokaliémie : *hyperaldostéronisme ?*

## **VI - HTA : FACTEUR DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE**

On peut distinguer 3 phases dans l'HTA :

- latence clinique,
- apparition de signes mineurs,
- complications.

Les complications sont dues à 2 phénomènes :

- mécanique : l'élévation de la PA provoque une augmentation de la post-charge et des hémorragies.
- métabolique : la pression anormale qui s'exerce sur la paroi artérielle aboutit progressivement à une sclérose fragilisante, favorise l'athérosclérose (entraînant des ischémies), et peut constituer des anévrismes.

Ces complications touchent principalement le coeur et les artères, le cerveau et les reins :

### **au niveau cardiaque**

- l'insuffisance coronarienne : responsable d'angor et d'infarctus du myocarde ; Directement liée aux plaques d'athérome, c'est la plus fréquente des complications liées à l'HTA,
- pour maintenir un DC normal face à l'augmentation des RP, le coeur s'hypertrophie, aboutissant à l'insuffisance ventriculaire gauche.

### **au niveau cérébral**

- l'HTA peut provoquer :
  - . des hémorragies cérébrales ou méningées (par rupture des microanévrismes de Charcot-Bouchard,
  - . des ramollissements cérébraux consécutifs à une thrombose et responsable d'hémiplégies.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la troisième cause de mortalité en France.

### **au niveau rénal**

néphroangiosclérose qui peut évoluer vers l'insuffisance rénale.

autres complications :

- oculaire : diminution de l'acuité visuelle,
- auditive : bourdonnements et diminution de l'acuité auditive,
- artérite des membres inférieurs.

L'OMS définit 3 stades en fonction de l'importance du retentissement viscéral (1).

**Stade I** : Pas de signe d'atteinte viscérale.

**Stade II** : Présence d'au moins une des atteintes suivantes :

- Hypertrophie Ventriculaire Gauche,
- rétrécissement des artères rétiniennes,
- protéinurie.

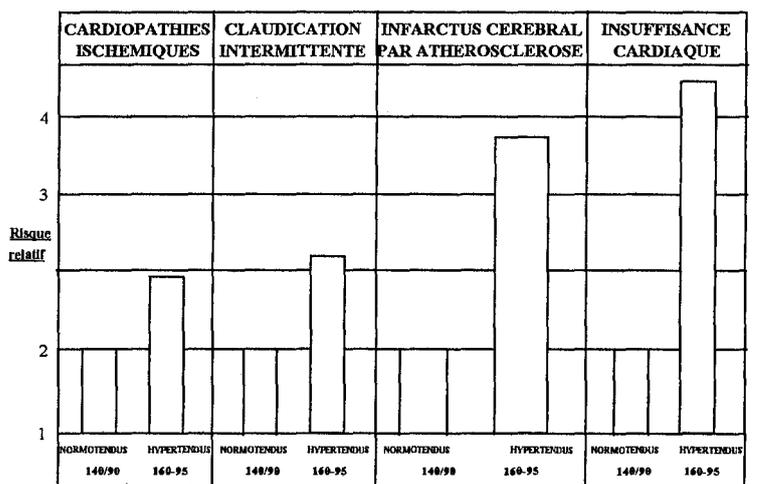
**Stade III** : Manifestations fonctionnelles liées à une atteinte viscérale :

- Insuffisance Ventriculaire Gauche,
- atteinte cérébrale : hémorragie ou encéphalopathie hypertensive,
- hémorragies au fond d'oeil,
- autres complications : angine de poitrine, infarctus, ramollissement cérébral, thromboses artérielles, insuffisance cardiaque.

**Epidémiologie** :

- Des enquêtes épidémiologiques notamment celle de Framingham réalisée aux Etats-Unis dès 1949, ont établi que le taux annuel de mortalité est 2 fois plus élevé chez les hypertendus par rapport aux normotendus. (18)

Le risque de maladies cardiovasculaires est beaucoup plus élevé chez l'hypertendu.

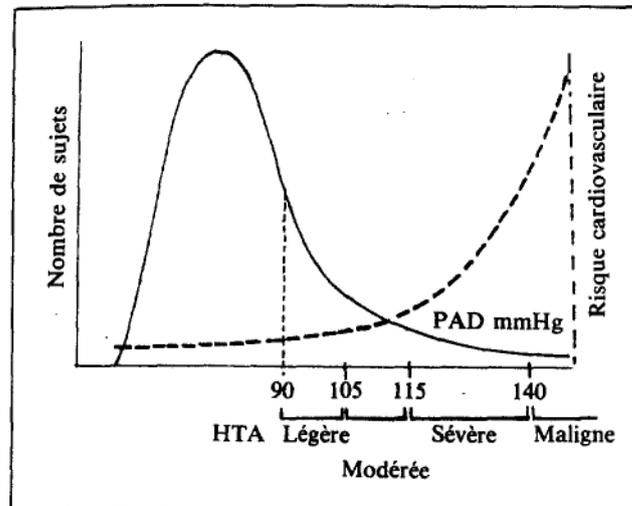


ENQUETE PROSPECTIVE - FRAMINGHAM - ETATS-UNIS - 14 ANS DE SURVEILLANCE  
Risque relatif de quatre complications en rapport avec l'hypertension artérielle.

L'HTA est le facteur de risque principal en ce qui concerne les AVC.

- L'enquête de Framingham a également montré que le risque vasculaire dépend aussi d'autres facteurs associés qui sont : l'hypercholestérolémie, le diabète, le tabac.

- Le risque vasculaire augmente avec le niveau de PA :



in IMBS (25), 1990

(—) Histogramme des fréquences des valeurs de la pression diastolique en mm HG

(---) Exponentielle schématisant l'augmentation du risque cardiovasculaire en fonction des valeurs de la PAD :

- risque majeur en cas d'HTA maligne mais ne touche qu'un très petit nombre de patients,
- risque faible en cas d'HTA légère ou modérée mais concerne une proportion importante de la population.

## **CHAPITRE II**

### **TRAITEMENT DE L'HTA**

- I - Objectif
- II - Bénéfice
- III - Instauration du traitement
- IV - Traitement non médicamenteux
- V - Les antihypertenseurs
- VI - Stratégie thérapeutique

## **I - OBJECTIF**

Le traitement vise à abaisser et maintenir les chiffres tensionnels à des valeurs normales c'est-à-dire < à 140 / 90.

L'objectif étant la prévention des complications cardiovasculaires.

## **II - BENEFICE DU TRAITEMENT**

La première étude ayant montré le bénéfice du traitement antihypertenseur sur la prévention vasculaire est celle de la vétérans administration, réalisée aux Etats-Unis entre 1965 et 1970. (48)

Les résultats de cette enquête ont montré que le traitement réduit significativement la morbidité et la mortalité cardiovasculaire.

Les complications prévenues par le traitement sont essentiellement les hémorragies cérébrales et l'insuffisance cardiaque.

De nombreuses études ont été menées par la suite.

L'efficacité du traitement antihypertenseur est actuellement bien établie :

### **- HTA sévères :**

Le bénéfice du traitement est évident.

Il permet une réduction de : (20)

- 15 % de la mortalité globale,
- 90 % de l'insuffisance cardiaque,
- 30 % des AVC et accidents coronariens.

### **- HTA modérées :**

Le traitement réduit les AVC de 50 %.

Par contre seulement 14 % des accidents coronariens peuvent être prévenus par les antihypertenseurs. Ceci s'expliquerait par un traitement trop tardif de l'HTA, les lésions d'athérosclérose coronariennes étant déjà constituées. (13, 18, 20).

Les bénéfices du traitement sont aussi évidents chez les hypertendus âgés que chez les sujets jeunes ou d'âge moyen (31, 50).

### **III - INSTAURATION DU TRAITEMENT**

C'est le degré d'HTA (légère, modérée ou sévère) qui détermine le délai entre le diagnostic et le début du traitement.

Certaines circonstances peuvent accélérer sa mise en route :

- antécédents familiaux de problèmes cardiovasculaires,
- complications déjà installées,
- présence d'autres facteurs de risque (hypercholestérolémie, tabac, diabète).

<b>HTA</b>	<b>Légère</b>	<b>Modérée</b>	<b>Sévère</b>
Critères tensionnels (mmHg)	> 160 et/ou ≥ 95 / 90 *	> 160 et/ou ≥ 105	160 et/ou ≥ 115
Délai de confirmation de la 1re mesure	mois	semaines	jour(s)
Début du traitement médicamenteux	différé	précoce	immédiat
Tenir compte :	. de l'hérédité cardio-vasculaire . des complications cardio-vasculaires . des autres facteurs de risque		
Objectif du traitement	< 140 / < 90 mmHg		

\* Critère de l'OMS

Quand faut-il commencer le traitement ?

in **RUTISCHAUER (44), 1992**

Le traitement de l'HTA repose sur :

- l'administration d'antihypertenseurs,
- et / ou
- la recommandation de règles hygiéno-diététiques.

### **IV - TRAITEMENT NON MEDICAMENTEUX**

Il comporte des règles hygiéno-diététiques qui ne peuvent être proposées seules qu'en cas d'HTA légère ou labile ; bien suivies elles peuvent alors suffire à normaliser les chiffres tensionnels.

La recommandation de ces mesures vise à contrôler, en même temps que l'élévation tensionnelle, les autres facteurs de risque cardiovasculaire.

### Principales règles hygiéno-diététiques :

#### - Réduction de la consommation sodée

L'apport excessif de sel dans l'alimentation joue un rôle important dans l'entretien de l'HTA.

Des études ont montré qu'une diminution de l'apport sodé à 5 g de NaCl par jour réduit la PA. (19)

Le régime sans sel classique ne paraît actuellement pas justifié.

Conseil au patient : éviter charcuteries, conserves et autres aliments riches en sel, ne pas resaler à table.

#### - Régime hypocalorique

La perte de poids diminue la PA (parallèlement à la volémie) aussi bien chez les hypertendus de poids normaux que chez les obèses.

#### - Suppression de l'alcool

La consommation chronique d'alcool augmente la PA (ceci résulterait d'une sécrétion accrue de catécholamines pendant les périodes de sevrage). (16)

#### - Réduction du tabac et du café

La cigarette et le café ont pour effet immédiat d'augmenter légèrement la PA (la nicotine et la caféine augmenteraient la libération des catécholamines).

A long terme certaines études ont montré que le tabagisme aurait un effet hypotenseur (12) mais en tant que facteur de risque cardiovasculaire majeur, le tabac devrait être supprimé.

#### - L'exercice physique

Une pratique sportive régulière est bénéfique à l'hypertendu (en dehors de toute complication déjà installée).

Elle réduit notamment l'activité sympathique et la fréquence cardiaque (16)

De plus elle aide à la stabilité du poids et contribue à la sensation du bien-être du sujet.

Elle est particulièrement indiquée chez le sujet jeune.

#### - Les techniques de relaxation

Le stress augmente le tonus sympathique et donc le niveau tensionnel : l'HTA est beaucoup plus fréquente dans les sociétés industrialisées par rapport aux sociétés primitives.

D'où l'intérêt des techniques de relaxation.

Traitement non médicamenteux de l'hypertension artérielle	
<b>A combattre</b>	<b>A favoriser</b>
- stress	- relaxation
- excès pondéral	exercice physique
- café, tabac, alcool	- régime équilibré, poids idéal
- ingestion de :	- abstinence
. Na	- ingestion de :
. pb (?)	. K
. Ca (?)	. Mg
	. Ca (?)
<b>Effet prouvé</b>	<b>Effet encore hypothétique</b>
- ↘ poids	- ↘ graisses saturées
- ↗ activité physique	↗ acide linoléique et huiles marines
- ↘ alcool	- ↗ fibres
- préférer le régime ovo-lacto-végétarien	- renoncer au régime omnivore
- ↘ Na + (↗ K+)	- ↗ Mg <sup>++</sup> et ↗ Ca <sup>++</sup>

in DUPONT (16), 1989

Ces règles impliquent des modifications importantes du style de vie, souvent perçues comme contraignantes par le patient.

Elles s'adressent à des sujets motivés, le suivi réel en pratique courante étant difficile.

Leur adhérence à long terme n'est probablement pas meilleure que celle des médicaments. (16)

Pourtant le respect des consignes diététiques, régime amaigrissant et restriction sodée, permet de réduire le traitement médicamenteux, voire de contrôler dans certains cas la PA après arrêt du traitement : c'est ce que suggère une étude réalisée auprès de 189 hypertendus traités (46) :

Ceux-ci ont été divisés en 3 groupes :

- **groupe 1** : les patients arrêtent le traitement et s'astreignent à des mesures diététiques. (réduction du poids, de la consommation de sel et d'alcool),
- **groupe 2** : arrêt du traitement sans mesures diététiques,
- **groupe 3** : poursuite du traitement habituel.

Au bout de 4 ans, 39 % des patients du groupe 1 restent normotendus sans médicaments contre uniquement 5 % dans le groupe 2.

Cependant la mise en oeuvre d'essais thérapeutiques sur ces différentes méthodes se révèle difficile et actuellement aucune n'a montré son aptitude à réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires liées à l'HTA.

## V - LES ANTIHYPERTENSEURS

### 1 - Classification pharmacologique

Point d'impact	Mode d'action	Antihypertenseurs
<b>DEBIT CARDIAQUE</b>	* Réduction de la Volémie	<i>DIURETIQUES</i>
	* Réduction de la Fréquence cardiaque	<i>β BLOQUANTS</i>
<b>RESISTANCES</b>	* Relaxation de la fibre lisse vasculaire - par action directe ----- - par inhibition de l'entrée cellulaire du Ca	<i>VASODILATATEURS DIRECTS</i>  <i>ANTAGONISTES CALCIQUES</i>
	* Réduction du tonus sympathique vasoconstricteur - par action centrale  - par action périphérique	<i>ANTIHYPERTENSEURS CENTRAUX</i>  <i>α BLOQUANTS</i>
<b>PERIPHERIQUES</b>	* Inhibition du SRAA : - par blocage de l'enzyme de conversion	<i>IEC</i>
	- par réduction de la sécrétion de rénine	<i>β BLOQUANTS</i>

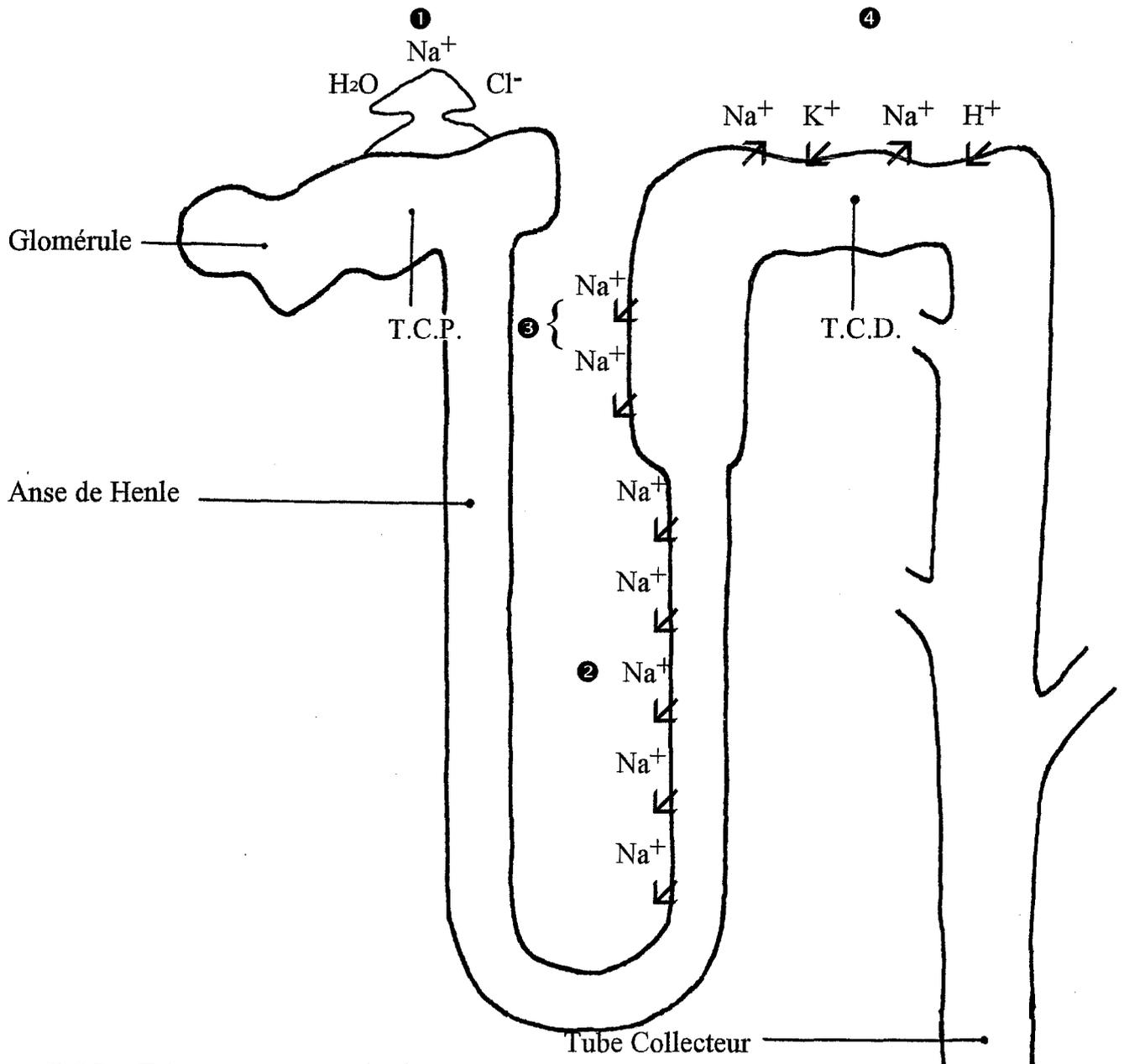
### 2 - Les Diurétiques

Ils ont été les premiers antihypertenseurs utilisés.

Leur efficacité sur la prévention cardiovasculaire est bien établie ; ils gardent une place importante dans le traitement actuel de l'HTA.

#### ➤ Mode d'action

Les diurétiques (D) augmentent la natriurèse en inhibant la réabsorption du Na filtré par le néphron à différents segments du tubule rénal.



T.C.P. : Tube contourné proximal  
T.C.D. : Tube contourné distal

### Sites de réabsorption du sodium et sites d'action des diurétiques usuels.

1. Réabsorption proximale massive de sodium, chlore et eau : les diurétiques usuels n'agissent pas à ce niveau.
2. Réabsorption active du sodium (responsable de la création du gradient corticopillaire) inhibée par le furosémide (Lasilix®).
3. Segment de dilution. La réabsorption sodée y est inhibée par les diurétiques thiazidiques.
4. Ajustement final de l'excrétion sodée. Le sodium, sous l'influence de l'aldostérone, est échangé contre du potassium ou des ions hydrogènes. Ce phénomène est inhibé par les diurétiques du tube distal (triamtèrene et Modamide®) et par les antialdostérone.

On distingue, selon leur site d'action :

- les diurétiques de l'anse,
- les diurétiques thiazidiques,
- les diurétiques distaux.

➤ **Les diurétiques de l'anse**

(furosémide, bumétamide, pirétanide)

- Ce sont des sulfamides (Annexe 1, page 36).
- Leur site d'action = branche ascendante de Henlé : ils inhibent l'ATPase membranaire donc empêchent la réabsorption de Na.
- leur effet est rapide, puissant mais bref donc mal adapté au traitement de l'HTA d'où les formes faiblement dosées (LASILIX FAIBLE®) ou retard (LASILIX RETARD®, EURELIX®LP).
- Ils sont kaliurétiques d'où leur effet hypokaliémiant.
- Ce sont les seuls diurétiques utilisables en cas d'insuffisance rénale (car augmentent le débit sanguin rénal (DSR) et la filtration glomérulaire (FG)).
- **Pharmacocinétique :**

	Biodisponibilité	Délai d'action	Durée d'action	1/2 vie	Pic plasmatique	Posologie
<b>Furosémide LASILIX</b>	50 - 75 %	20'	4 à 6 h	1 h	60'	20 à 80 mg/j
<b>Bumétamide BURINEX</b>	95 %	30'	6 h	1 h 30	30'	1 mg/j
<b>Pirétanide EURELIX</b>	90 %	-	8 h	60'	2 h	6 mg/j

➤ **Les diurétiques thiazidiques et apparentés**

- Ce sont des sulfamides (Annexe 2, page 37).
- Site d'action = segment cortical de dilution.
- Mode d'action = inhibition de l'ATPase entraînant une diminution de la réabsorption du Na.

- Leur effet natriurétique est modéré et progressif, leur durée d'action supérieure, d'où leur intérêt en utilisation chronique.
- Ils ont un effet kaliurétique important.
- Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale (car diminuent le DSR et la FG)
- **Pharmacocinétique des principaux thiazidiques utilisés :**

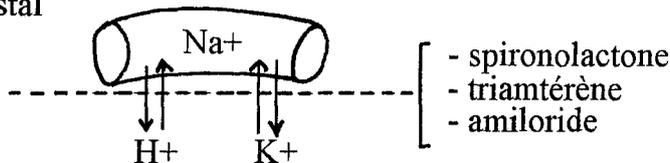
DCI	Biodisponibilité	Pic plasmatique	1/2 vie	Durée d'action	Nom de spécialité
Hydrochlorothiazide	65 %	1 h à 2 h 30	9 - 13 h	12 h	ESIDREX®
Bendrofluméthiazide	90 %	2 h	9 h	24 h	NATURINE®
Indapamide	80 %	1 à 2 h	15 - 18 h	24 - 36 h	FLUDEX®
Clopamide	80 - 90 %	1 à 2 h	6 h	36 h	BRINALDIX®
Xipamide	73 %	45' à 2 h	6 à 8 h	12 h	LUMITENS®
Chlortalidone	50 - 90 %	50 h	50 h	48 - 72 h	HYGROTON®
Ciclétanine*	80 %	30 à 45'	7 h	12 - 24 h	TENSTATEN®

- \* La Ciclétanine (appartenant au groupe des furopyridines) stimule la synthèse de prostacycline. La prostacycline est une prostaglandine libérée par les cellules de l'endothélium vasculaire, qui est vasodilatatrice, natriurétique et antiagrégante plaquettaire.  
La Ciclétanine provoque une baisse significative de la PA avec baisse des résistances périphériques. Elle posséderait une action antiathérogène liée à son effet antiagrégant plaquettaire.

➤ **Les diurétiques distaux**

(= Diurétiques d'épargne potassique)

Tube distal



Les Diurétiques distaux bloquent les échanges cationiques  $\text{Na}^+$  contre  $\text{H}^+$  et/ou  $\text{K}^+$  au niveau du tube contourné distal (TCD).  
Leur action natriurétique est faible.

On distingue :

- Les antialdostérones qui se substituent à l'aldostérone sur son récepteur.
- Les pseudoantialdostérones qui agissent directement au niveau du TCD.  
Leur effet natriurétique est indépendant des taux circulants d'aldostérone.

. Les antialdostérones (spironolactone, canrénone).

- Il s'agit de stéroïdes (Annexe 3, page 38).
- Ils sont d'autant plus actifs que la sécrétion d'aldostérone est importante (donc particulièrement efficace dans l'hyperaldostéronisme).
- Leur durée d'action est longue (mode d'action cellulaire).

. Les pseudoantialdostérones (triamtérène, amiloride).

- Composés hétérocycliques azotés (Annexe 3).
- Leur effet = augmentation modérée de l'élimination sodique et diminution de l'excrétion des ions  $H^+$  et  $K^+$ . Ils sont donc hyperkaliémiants.
- Leur administration est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale.
- Caractéristiques pharmacocinétiques :

DCI	Biodisponibilité	Délai d'action	Pic plasmatique	1/2 vie	Durée d'action
Spironolactone	70 %	-	54' à 2 h	1 à 3 h	24 à 72 h
Amiloride	50 %	2 h	4 h	10 h	24 h
Triamtérène	50 %	1 h	45 à 60'	2 à 4 h	24 h

- Dans l'HTA, les diurétiques distaux sont généralement associés aux thiazidiques, ce qui permet :

- . la potentialisation de leur effet natriurétique,
- . la réduction du risque de dyskaliémie.

➤ Mécanisme de l'action hypotensive

Les diurétiques agissent à plusieurs niveaux :

- \* La fuite rénale du Na entraîne une hypovolémie. Mais phénomène transitoire qui n'explique pas l'effet hypotenseur à long terme.
- \* La baisse de concentration intracellulaire en Na stimule les échanges Na/Ca qui contribuent à éliminer les ions Ca d'où action vasodilatatrice.
- \* Diminution de la réactivité des fibres lisses aux agents vasopresseurs (Noradrénaline, angiotensine).

Rq : Tous les diurétiques augmentent la libération de rénine.

Une stimulation excessive du SRAA peut limiter leur efficacité antihypertensive.

➤ **Effets indésirables**

Les diurétiques sont généralement bien tolérés quand les doses sont faibles.  
On distingue les effets indésirables hydroélectrolytiques et métaboliques.

a - **Troubles électrolytiques**

L'action iatrogénique des diurétiques provient essentiellement de leur action natriurétique : parallèlement à la fuite de Na d'autres électrolytes sont éliminés dans les urines, notamment le k.

. **Hypokaliémie** (k < 3 mmol/l)

Première complication des diurétiques de l'anse et des thiazidiques.  
Certaines circonstances favorisent l'hypokaliémie.

<b>FACTEURS DE RISQUE ADDITIONNELS DE LA DEPLETION POTASSIQUE DES SUJETS HYPERTENDUS TRAITES PAR LES DIURETIQUES.</b>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>. Troubles digestifs comportant vomissements, diarrhée, prise de laxatifs ...</li><li>. Diabète instable.</li><li>. Traitement digitalique.</li><li>. Corticothérapie.</li><li>. Prise de réglisse.</li><li>. Hyperaldostéronisme secondaire (cirrhose, syndrome néphrotique).</li><li>. Néphropathies tubulaires.</li><li>. Alcalose métabolique.</li><li>. Sueurs.</li><li>. Malnutrition.</li></ul> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

in GUILLEVIN (21), 1993

⇒ Principaux signes de l'hypokaliémie :

- Musculaires : crampes, faiblesse des membres inférieurs, hypotonie.
- Cardiaques : troubles du rythme, allongement de l'onde QT à l'ECG.

⇒ L'hypokaliémie est à redouter chez les sujets :

- présentant des anomalies à l'ECG,
- présentant une hypertrophie ventriculaire,
- insuffisants coronariens,
- sous traitement digitalique (l'hypokaliémie favorisant la toxicité des digitaliques).

⇒ La correction de l'hypokaliémie se fait soit par :

- adjonction de sels de k,
- adjonction d'un diurétique d'épargne potassique,
- réduction des doses.

. Perte excessive d'eau et de sel

Elle peut se voir chez des sujets âgés et chez des patients suivant un régime désodé strict. Les symptômes sont ceux d'une deshydratation (asthénie, hypotension orthostatique ...).

. Hyperkaliémie

Elle peut s'observer avec tous les diurétiques d'épargne potassique.

Elle présente un risque cardiaque si la kaliémie dépasse 6 mmol/l.

Elle est favorisée par :

- l'association avec un sel de k ou un IEC,
- l'insuffisance rénale,
- le diabète sucré (hyperaldostéronisme).

**b - Troubles métaboliques**

. L'hyperuricémie

Due à une diminution de la sécrétion tubulaire de l'acide urique et une augmentation de sa résorption.

Elle se rencontre avec les diurétiques thiazidiques et ceux de l'anse après un traitement prolongé.

Elle est traitée si les symptômes de goutte apparaissent et si l'uricémie est très élevée.

. Troubles de la glycorégulation

Les diurétiques thiazidiques et le furosémide peuvent aggraver un diabète sucré.

L'effet hyperglycémiant est dose-dépendant et réversible à l'arrêt du traitement.

Chez un sujet ayant au préalable une glycorégulation normale, le risque est discuté.

La surveillance glycémique en début de traitement est cependant nécessaire chez les sujets à risque (obèses et/ou à hérédité diabétique).

. Troubles du métabolisme lipidique

A cours terme, les thiazidiques augmentent les triglycérides et le cholestérol total.

Cependant des essais ont montré qu'au bout d'un an de traitement les chiffres sont revenus à leur niveau préthérapeutique. (1)

**c - Autres effets indésirables**

- Allergies cutanées (sous thiazidiques), par sensibilisation au groupement sulfamide.
- La spironolactone peut provoquer une gynécomastie chez l'homme, des troubles menstruels chez la femme, pour des posologies allant de 100 à 200 mg/j.
- Des troubles digestifs ont été rapportés avec l'amiloride et le triamtérène.

- \* L'administration de diurétiques nécessite donc des précautions particulières :
- Surveillance de l'équilibre électrolytique en début de traitement (Natrémie, Kaliémie).
  - En cours de traitement surveillance de la kaliémie chez les sujets à risque : cirrhotiques, patients sous digitaliques, corticoïdes, laxatifs stimulants ou antiarythmiques.
  - Surveillance périodique de la glycémie chez le diabétique.
  - Prudence chez les goutteux et les hyperuricémiques.
  - Ils sont contre-indiqués en cas de grossesse et d'allergie aux sulfamides.

\* Le tableau ci-dessous regroupe les principaux effets indésirables des diurétiques et les mesures préventives ou curatives associées.

Diurétiques en cause	Effets secondaires	Mesures préventives ou curatives
Diurétiques hypokaliémants	Déplétion potassique	Eviter cette classe thérapeutique s'il y a des facteurs favorisants associés. Adjonction de sel de potassium. Association d'un diurétique épargneur de potassium.
Diurétiques puissants surtout (mais, potentiellement, tout diurétiques à hautes doses ou longtemps prescrits).	Déplétion hydrosodée. Déshydratation (asthénie, insuffisance rénale fonctionnelle).	Surveillance accrue chez un malade âgé ou sous régime désodé strict.
Diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone, amiloride, triamtérène).	Hyperkaliémie.	Eviter l'association d'un tel diurétique à la prise d'un sel de potassium. Eviter leur prescription en cas d'insuffisance rénale ou de diabète.
Diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse	Hyperuricémie.	Traitement d'une goutte ou d'une hyperuricémie.
Diurétiques thiazidiques, furosémide.	Aggravation d'un diabète.	Surveillance de la glycémie et adaptation du traitement du diabète.
Diurétiques thiazidiques.	Hypercholestérolémie, hyperlipémie, hypertriglycémie.	
Diurétiques thiazidiques.	Allergie cutanée. Cytopénie sanguine.	Remplacement par un autre diurétique
Spironolactones.	Gynécomastie, dysménorrhée.	Remplacement par un autre diurétique si possible.
Amiloride et triamtérène.	Troubles digestifs.	Remplacement par un autre.

in GUILLEVIN (21), 1993

➤ **Utilisation thérapeutique**

- Les diurétiques thiazidiques sont les plus utilisés dans l'HTA (effet natriurétique modéré et progressif).  
Leur efficacité antihypertensive et leur aptitude à réduire la morbidité et mortalité cérébrovasculaires ont été démontrées.
- Les posologies utilisées doivent être faibles.  
L'augmentation des doses n'améliore pas l'effet antihypertenseur mais accroît les risques d'effets indésirables.
- Prise quotidienne unique généralement.
- Les diurétiques doivent toujours être associés à un régime hyposodé.

➤ **Principales interactions médicamenteuses**

⇒ Avec tous les diurétiques :

- Lithium : risque d'accident toxique par diminution de l'élimination rénale du lithium imposant une surveillance stricte et une adaptation posologique.
- AINS : risque d'insuffisance rénale aigue chez le malade deshydraté et diminution de l'effet antihypertenseur des diurétiques.
- Aminosides : augmentation du risque néphro et oto toxique des aminosides.

⇒ Avec les diurétiques hypokaliémants :

- Digitaliques : surveiller la kaliémie et l'ECG.
- Antiarythmiques susceptibles de donner des torsades de pointe : bepridil, sotalol, quinidine, amiodarone. L'hypokaliémie favorise la survenue des torsades de pointe.
- Hypokaliémants : corticoïdes, amphotéricine B (voie IV), laxatifs stimulants.

⇒ Avec les diurétiques hyperkaliémiants :

- Sels de k et IEC.

DIURÉTIQUES (administrables par voie orale)

Produit Date de commercialisation	Principe actif	Présentation	Prix au 1-10-93	Durée d'action	Coût de l'unité de prise
<b>DIURÉTIQUES THIAZIDIQUES ET APPARENTÉS</b>					
BRINALDIX Lab. Sandoz	Cloпамide	20 mg Comprimés	boîte de 25 14,40	36 h	0,57
CHRONEXAN Lab. Sarget	Xipamide	200 mg Comprimés sécables	boîte de 30 33,30	24 h	1,11
ESIDREX Lab. Ciba-Geigy	Hydrochlorothiazide	25 mg Comprimés	boîte de 20 8,90	< 12 h	0,44
EURELIX LP 6 mg Lab. Hoechst	Pirétanide	6 mg Gélules	boîte de 50 53,20	8 h	1,77
FLUDEX Lab. Biopharma	Indapamide	2,5 mg Comprimés dragéifiés	boîte de 30 59,80	12-24 h	1,99
HYGROTON-QUART Lab. Ciba-Geigy	Chlortalidone	25 mg Comprimés	boîte de 30 8,30	72 h	0,27
LUMITENS Lab. Thérapeutique Moderne	Xipamide	20 mg Comprimés sécables	boîte de 30 36,00	24 h	1,20
NATURINE Lab. Léo	Bendrofluméthiazide	5 mg Comprimés	boîte de 24 17,40	12-24 h	0,72
TENSTATEN Lab. Ipsen	Ciclétenine	50 mg Gélules	boîte de 30 94,90	12-24 h	3,16
<b>DIURÉTIQUES DITS DE L'ANSE DE HENLE</b>					
BURINEX 1 mg Lab. Léo	Bumétanide	1 mg Comprimés	boîte de 30 32,90	4-6 h	1,10
BURINEX 5 mg Lab. Léo	Bumétanide	5 mg Comprimés	boîte de 100 RH	4-6 h	Réserve hospitalière
FUROSEMIDE RATIOPHARM 40 mg Lab. Lafon Ratiopharm	Furosémide	40 mg Comprimés	boîte de 20 10,50	4-6 h	0,525
FUROSEMIX FAIBLE Lab. Biogalénique	Furosémide	20 mg Comprimés	boîte de 30 12,20	4-6 h	0,40
FUROSEMIX 40 mg Lab. Biogalénique	Furosémide	40 mg Comprimés	boîte de 20 10,60	4-6 h	0,53
LASILIX FAIBLE Lab. Hoechst	Furosémide	20 mg Comprimés	boîte de 30 15,50	4-6 h	0,51
LASILIX Lab. Hoechst	Furosémide	40 mg Comprimés	boîte de 20 16,20	4-6 h	0,81
LASILIX RETARD Lab. Hoechst	Furosémide	60 mg Gélules	boîte de 30 28,90	12-24 h	0,96
LASILIX 10 mg/ml Lab. Hoechst	Furosémide	10 mg/ml Solution buvable 60 ml avec mesurette	RH	4-6 h	Réserve hospitalière
LASILIX SPECIAL 500 Lab. Hoechst	Furosémide	500 mg Comprimés	boîte de 50 RH	4-6 h	Réserve hospitalière

NB : réservé aux établissements de soins publics ou privés.

DIURÉTIQUES (administrables par voie orale)

Produit Date de commercialisation	Principe actif	Présentation		Prix au 1-10-93	Durée d'action	Coût de l'unité de prise
--------------------------------------	----------------	--------------	--	--------------------	-------------------	--------------------------

DIURÉTIQUES DITS DISTAUX :

- par antagonisme de l'aldostérone

ALDACTONE 50 Lab. Searle	1963	Spironolactone microfine	50 mg	Comprimés	boîte de 20	40,90	24-72 h se prolongeant 2-3 jours après arrêt du traitement.	2,04
ALDACTONE 75 Lab. Searle	1986	Spironolactone microfine	75 mg	Comprimés	boîte de 20	57,50		2,87
PRACTON 50 Lab. Biogalénique	1981	Spironolactone microfine	50 mg	Comprimés	boîte de 20	28,10		1,40
SPIROCTAN MICRONISE 50 Lab. Lipha Santé	1982	Spironolactone microfine	50 mg	Gélules	boîte de 20	24,70		1,23
SPIROCTAN MICRONISE 75 Lab. Lipha Santé	1984	Spironolactone microfine	75 mg	Gélules	boîte de 20	35,10		1,75
SPIRONONE MICROFINE 75 Lab. Pharmafarm (reprise d'exploitation en 1992)		Spironolactone microfine	75 mg	Comprimés	boîte de 20	50,80		2,54
SPIROPHAR 50 Lab. Pharbiol	1993	Spironolactone microfine	50 mg	Comprimés	boîte de 20	26,80		1,34

- d'action directe

MODAMIDE Lab. M.S.D.-Chibret	1973	Amiloride	5 mg	Comprimés	boîte de 30	20,70	24 h	0,69
---------------------------------	------	-----------	------	-----------	-------------	-------	------	------

ASSOCIATION DE DIURÉTIQUES

ALDACTAZINE Lab. Searle	1964	Spironolactone microfine Aftizide	25 mg 15 mg	Comprimés enrobés	boîte de 20	36,10		1,80
PRACTAZIN Lab. Biogalénique	1982	Spironolactone microfine Aftizide	25 mg 15 mg	Comprimés Comprimés enrobés Comprimés	boîte de 15 boîte de 20 boîte de 30	18,90 24,70 27,70		0,92
PRINACTIZIDE Lab. Clin. Midy	1982	Spironolactone microfine Aftizide	25 mg 15 mg	Comprimés	boîte de 20	26,90		1,34
SPIROCTAZINE Lab. Lipha France	1984	Spironolactone microfine Aftizide	25 mg 15 mg	Comprimés enrobés	boîte de 20	16,20		0,81
ALDALIX* Lab. Searle	1993	Spironolactone microfine Furosemide	50 mg 20 mg	gélules	boîte de 30	57,40		1,31
CYCLOTERIAM Lab. Roussel	1976	Cyclothiazide Triamtérène	3 mg 150 mg	Comprimés	boîte de 30	36,10		1,20
ISOBAR Lab. Jacques Logeais	1988	Méthyclothiazide Triamtérène	5 mg 150 mg	Comprimés sécables	boîte de 30	42,10		1,40
LOGIRENE L <sup>ts</sup> . Upjohn	1989	Furosémide Amiloride chlorhydrate	40 mg 5 mg	Comprimés sécables	boîte de 30	39,10		1,30
MODURETIC Lab. M.S.D.-Chibret	1973	Amiloride Hydrochlorothiazide	5 mg 50 mg	Comprimés	boîte de 30	40,00		1,33
PRESTOLE Lab. Smith Kline Beecham	1983	Triamtérène Hydrochlorothiazide	50 mg 25 mg	Gélules	boîte de 30	42,80		1,42

NB : réservé aux établissements de soins publics ou privés.

\* Spécialité préconisée dans l'insuffisance cardiaque.

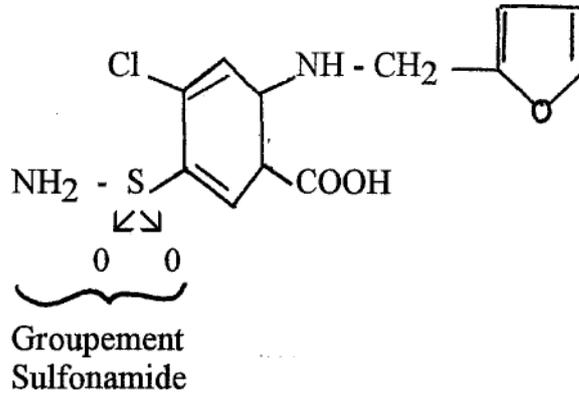
**DIURETIQUES DE L'ANSE**

Annexe 1

(Sulfamides)

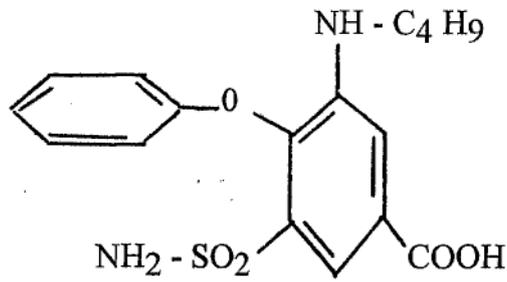
**\* Furosémide**

LASILIX®



**\* Bumétamide**

BURINEX®

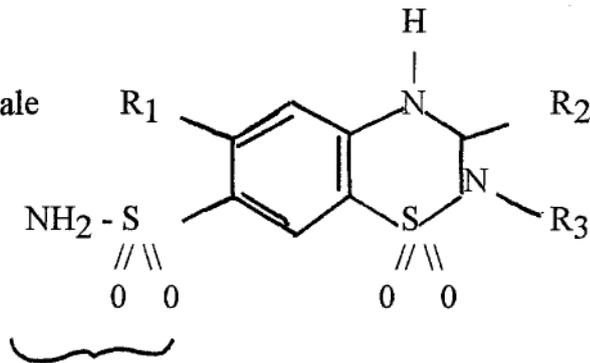


**THIAZIDIQUES**

Annexe 2

(Sulfamides)

Formule générale



Groupement  
Sulfamide

\* Hydrochlorothiazide

ESIDREX®

R<sub>1</sub> = Cl

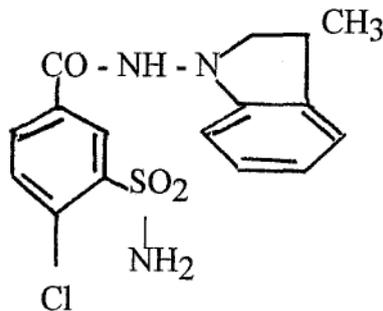
R<sub>2</sub> = H

R<sub>3</sub> = H

**APPARENTES AUX THIAZIDES**

\* Indapamide

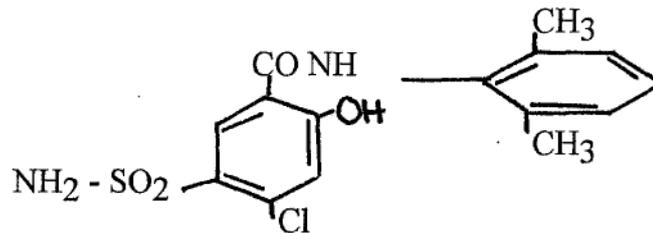
FLUDEX®



\* Xipamide

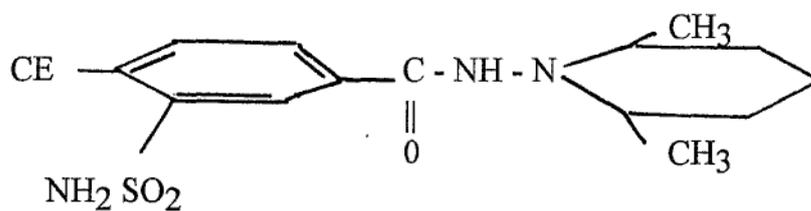
LUMITENS®

CHRONEXAN®



\* Clopamide

BRINALDIX®

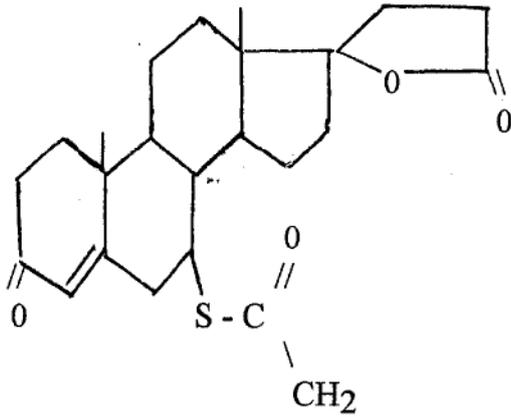


**DIURETIQUES DISTAUX**

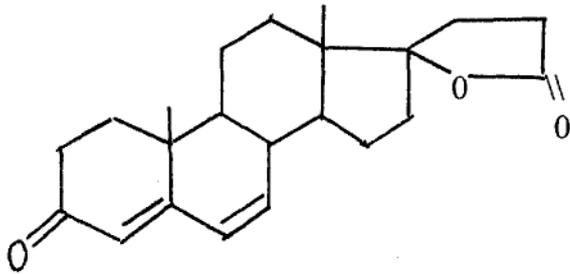
Annexe 3

**- Par antagonisme de l'aldostérone.**

\* **Spirolactone**  
ALDACTONE®

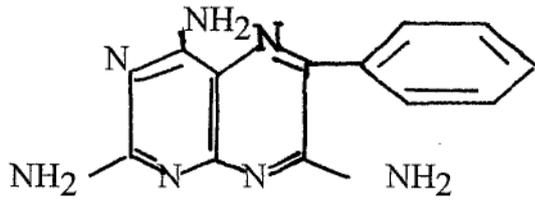


\* **Canrénone**  
PHANURANE®

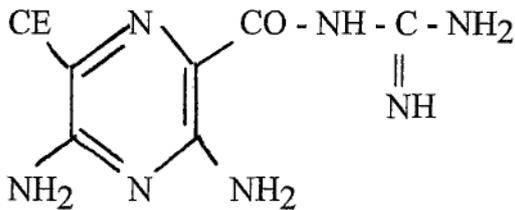


**- D'action directe**

\* **Triamterène**  
in CYCLOTERIAN®  
(+ Cyclothiazide)



\* **Amiloride**  
MODAMIDE®  
in MODURETIC®  
(+ Hydrochlorothiazide)  
in MODUCREN®



### 3 - Les $\beta$ bloquants

Ce sont des antagonistes spécifiques des récepteurs  $\beta$  adrénergiques.

#### a - Structure

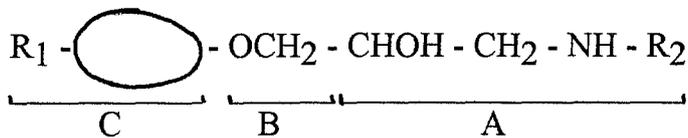
Les  $\beta$  bloquants sont des amines secondaires.

Leur structure dérive de celle de l'isoprénaline.

Formule générale :  $R_1 - \text{CHOH} - \text{CH}_2 - \text{NH} - R_2$

La figure I page 49 regroupe les formules chimiques de quelques  $\beta$  bloquants.

Relation structure - activité :



A : Chaîne aminoalcool : responsable de l'affinité pour les récepteurs  $\beta$ .

B : Fraction oxyméthylène : augmente l'activité. (absente sur le sotalol et le labétalol).

C : Site aromatique qui peut être substitué en ortho (activité augmentée) ou en para (molécule cardiosélective).

#### b - Propriétés pharmacologiques

Les  $\beta$  bloquants diffèrent par l'existence ou non :

- d'une cardiosélectivité,
- d'une activité agoniste partielle = activité sympathomimétique intrinsèque.

##### \* Cardiosélectivité

= Capacité de certains  $\beta$  bloquants d'antagoniser préférentiellement les récepteurs  $\beta_1$ .

Conséquences = moindre bronchoconstriction,  
= respect des récepteurs  $\beta_2$  vasculaires.

Intérêt : le choix se porte sur un  $\beta$  bloquant cardiosélectif lorsque le patient présente des risques liés au blocage des récepteurs  $\beta_2$  (asthme, bronchopathies, artérite périphérique).

Cependant cette cardiosélectivité est relative (n'existe que pour une gamme étroite de posologies) et inversement proportionnelle à la dose.

Molécules cardiosélectives :

Acébutolol, Aténolol, Bétaxolol, Bisoprolol et Métoprolol.

\* Activité sympathominétique intrinsèque (ASI)

Certains  $\beta$  bloquants (Pindolol, Céliprolol, Alprénolol, Penbutolol) peuvent stimuler les récepteurs  $\beta$  (agonistes partiels).

D'où :

- Un effet **inhibiteur moins marqué** sur la fréquence et le débit cardiaque par stimulation des récepteurs  $\beta_1$  cardiaques.
- Un effet **vasodilatateur** par stimulation des récepteurs  $\beta_2$  vasculaires.

L'ASI n'est pas dose dépendante.

Intérêt :

Les  $\beta$  bloquants à ASI seront préférentiellement utilisés :

- lorsqu'une bradycardie excessive doit être évitée,
- en cas de bronchopathie chronique,
- en cas de pathologies vasculaires périphériques.

Par contre, ils devront être évités en cas d'insuffisance coronarienne.

**DCI, noms de spécialité, propriétés pharmacologiques des principaux bêta-bloquants.**

DCI	Spécialité	$\beta_1$ - sélectivité	ASI
Acebutolol	Sectral*	+	+ -
Alprénolol	Aptine*		+
Aténolol	Tenormine*	+	
Betaxolol	Kerlone*	+	
Bisoprolol	Detensiel* Soprol*	+	
Celiprolol X	Celectol*		+
Labetalol XX	Trandate*		
Metoprolol	Lopressor* Seloken*	+	
Nadolol	Corgard*		
Penbutolol	Betapressine*		+
Pindolol	Visken*		++
Propranolol	Avlocardyl*		
Sotalol XXX	Sotalex*		
Tertatolol	Artex*		
Timolol	Timacor*		

X : activité vasodilatatrice directe

ASI : action sympathominétique intrinsèque

XX : effet  $\alpha$  bloquant

XXX : propriété antiarythmique indépendante de l'effet bêta-bloquant.

in ANDREJAK (1), 1991

\* Propriétés pharmacologiques particulières

- Labétalol :

Possède une activité  $\alpha$  bloquante (liée à la présence sur la molécule d'un groupement R<sub>2</sub> volumineux).

. Intérêt :

En cas de troubles de la circulation périphérique.

. Inconvénient :

Expose à l'hypotension orthostatique (mais qui peut être évitée par 3 prises quotidiennes de 200 mg).

C'est le seul  $\beta$  bloquant utilisable dans les urgences hypertensives (grâce à une diminution immédiate des résistances périphériques).

- Céliprolol :

Possède une action vasodilatatrice directe de la fibre musculaire lisse vasculaire qui majore l'effet antihypertenseur.

c - Propriétés pharmacocinétiques

Le degré d'hydro ou de liposolubilité d'un  $\beta$  bloquant conditionne ses caractéristiques pharmacocinétiques :

	<b><math>\beta</math> bloquants liposolubles</b> (propranolol, alprénolol, métoprolol, oxprénolol)	<b><math>\beta</math> bloquants hydrosolubles</b> (sotalol, aténolol, nadolol)
<b>RESORPTION</b>	Bonne résorption digestive. Effet de 1er passage hépatique marqué	Résorption irrégulière. Pas de 1er passage.
<b>DIFFUSION</b>	Fixation protéique élevée. Passage dans le SNC.	Fixation protéique faible. Pas de passage dans le SNC.
<b>ELIMINATION</b>	Hépatique => 1/2 vie courte.	Rénale => 1/2 vie longue.
<b>PATHOLOGIE POUVANT MODIFIER LA PHARMACOCINETIQUE</b>	Insuffisance hépatique.	Insuffisance rénale.

**Conséquences thérapeutiques :**

- En cas d'insuffisance hépatique, on choisit 1  $\beta$  bloquant hydrosoluble.
- En cas d'insuffisance rénale, on choisit 1  $\beta$  bloquant liposoluble.
- Les  $\beta$  bloquants hydrosolubles permettent d'éviter les effets secondaires centraux.
- Pour les  $\beta$  bloquants à 1/2 vie courte, les formes retard permettent de limiter le nombre de prises quotidiennes.

Caractéristiques pharmacocinétiques des principaux  $\beta$  bloquants

**Degré de liposolubilité et caractéristiques pharmacocinétiques des principaux bêta-bloquants.**

	Liposolubilité (*)	Fraction résorbée (%)	Effet de premier passage	Biodisponibilité absolue voie orale (%)	Variations interindividuelles des taux	Fixation protéique	Demi-vie B (h)	Élimination rénale sous forme inchangée (%)
<b>Acebutolol</b>	0,58	80-90	++	30-50	x 4	11-19	2**	7-25
<b>Alprenolol</b>	3,27	90	+++	≈ 10	x 10-20	85	2-3	< 1
<b>Atenolol</b>	0,015	50-60		50	x 4	< 5	6-9	85-100
<b>Betaxolol</b>	0,59	> 90	+	80-89		55	14-22	16
<b>Bisoprolol</b>	4,8	> 90		88		26-33	10	50-60
<b>Butofilol</b>		75	++		x 4	90	4	4
<b>Céliprolol</b>				30-70		25	4-5	11
<b>Labetalol</b>	1,2		++			50	3	< 20
<b>Métoprolol</b>	0,98	> 95		40-50	x 7	12	3-4	3
<b>Nadolol</b>	0,01	30			x 5	30	12-24	70
<b>Oxprenolol</b>	0,43	70-90	++	25-60	x 5	92	2	10
<b>Penbutolol</b>		> 95		≈ 100	x 2	> 95	26	40-50
<b>Pindolol</b>	0,82	> 90		100	x 4	57	3-4	< 5
<b>Propranolol</b>	20,2	> 90	+++	30	x 20	93	2-3	< 1
<b>Sotalol</b>	0,01	> 90		90	x 2	< 1	5-13	
<b>Tertatolol</b>	2,5	85	+	65		> 90		1,5-4,5
<b>Timolol</b>	0,30	75	+	60	x 7	60	4,5	20

\* coefficient de partage octanol/eau ; \*\* Demi-vie du diacetolol à 11-14 heures

in ANDREJAK (1), 1991

**d - Mécanisme de l'action antihypertensive**

Il n'est pas encore connu.

Plusieurs hypothèses sont émises dont :

**- Réduction du débit cardiaque :**

Observée dans un premier temps ; elle ne suffit pas à expliquer la baisse tensionnelle car le DC redevient normal au bout de quelques jours alors que la PA reste abaissée.

**- Diminution de la libération de rénine :**

Par blocage des récepteurs  $\beta$ .

**- Action sur le système nerveux central (SNC) :**

Cependant les produits liposolubles ne sont pas plus efficaces que les produits hydrosolubles qui ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique.

e - Effets indésirables

➤ Liés au blocage des récepteurs  $\beta$ 1.

- Une bradycardie excessive (c'est-à-dire  $FC < 40$  puls/min) peut s'observer sous  $\beta$  bloquants sans ASI dans 1 à 2 % des cas : elle se manifeste par asthénie, malaises et vertiges d'où la nécessité de débiter progressivement le traitement.  
Toute bradycardie préexistante marquée est une contre-indication aux  $\beta$  bloquants.
- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire : exceptionnels.  
Cependant des troubles préexistants peuvent être aggravés et seront donc contre-indiqués à toute thérapeutique  $\beta$  bloquante.
- Décompensation d'une insuffisance cardiaque latente : exceptionnellement observée.

L'asthénie est l'effet indésirable le plus fréquent du traitement  $\beta$  bloquant, probablement liée à une diminution du DC à l'effort notamment en début de traitement.

➤ Liés au blocage des récepteurs  $\beta$ 2

\* Bronchospasme, dyspnée :

Rares lorsque l'asthme est considéré comme une contre-indication formelle.

Chez les patients atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives, on prescrit un  $\beta$  bloquant cardiosélectif ou à ASI.

\* Troubles de la circulation périphérique :

→ Phénomène de Raynaud (2 à 3 % des cas).

Il s'agit d'un trouble de la vasomotricité artérielle des extrémités qui survient après plusieurs années de traitement.

Préférer les  $\beta$  bloquants cardiosélectifs ou à ASI ou à activité  $\alpha$  bloquante.

→ Aggravation d'une artériopathie des membres inférieurs (avec claudication intermittente).

\* Troubles de la glycorégulation :

Chez le diabétique, les  $\beta$  bloquants peuvent provoquer :

- la survenue d'hyperglycémie : les récepteurs  $\beta_2$  étant impliqués dans la libération d'insuline,
- L'aggravation d'une hypoglycémie : en effet la mobilisation du glucose à partir des stocks de glycogène lors d'hypoglycémie dépend des récepteurs  $\beta_2$ .  
⇒ Risque d'hypoglycémies sévères lors de surdosage en insuline, de jeûnes prolongés ou d'effort intense.

De plus, les signes d'hypoglycémie (sueurs, tremblements, crampes d'estomac, céphalées) sont masqués du fait du blocage  $\beta$ .

⇒ Eviter les  $\beta$  bloquants chez le diabétique sinon préférer les  $\beta_1$  sélectifs.

➤ Effets indésirables non liés directement au blocage  $\beta$

- Effets centraux : décrits avec les molécules liposolubles. Troubles du sommeil, cauchemars, hallucinations, dépression (propranolol).
- Troubles digestifs.  
Diarrhées, nausées, gastralgies.
- Prise de poids.  
Décrite pour le propranolol : liée à une majoration de l'appétit.
- Impuissance.
- Dyslipidémies modérées. ( $\uparrow$  Triglycérides,  $\downarrow$  HDL cholestérol).  
Survenant à long terme.

Les  $\beta$  bloquants sont généralement bien tolérés à condition que les contre-indications soient respectées :

**Contre-indications absolues    Contre-indications relatives**

- |                                                             |                                    |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| - Insuffisance cardiaque non contrôlée.                     | - Diabète insulino-dépendant.      |
| - Bradycardie ou bloc auriculo-ventriculaire de haut degré. | - Ulcère évolutif.                 |
| - Asthme bronchique.                                        | - Syndrome de Raynaud.             |
|                                                             | - Artérite des membres inférieurs. |

e - Utilisation thérapeutique

➤ **Choix du  $\beta$  bloquant :**

Il est guidé par l'existence d'une pathologie associée et d'effets indésirables à éviter.

**Choix d'un bêta-bloquant en fonction de la situation clinique d'une pathologie associée**

SITUATION CLINIQUE	CHOIX POSSIBLE
Bronchopneumopathie obstructive	Eviter les bêta-bloquants ; sinon préférer les $\beta$ 1 sélectifs et $\beta$ -bloquants à activité sympathomimétique intrinsèque (ASI).
Bradycardie	Préférer les $\beta$ -bloquants avec ASI ou les $\alpha$ $\beta$ bloquants.
Insuffisance coronarienne	Eviter les $\beta$ -bloquants ayant une ASI.
Diabète sucré	Eviter les $\beta$ -bloquants sinon préférer les cardiosélectifs (CS).
Dyslipidémies	Préférer les CS et les $\beta$ -bloquants avec ASI.
Insuffisance hépatique	Eviter les $\beta$ -bloquants liposolubles.
Insuffisance rénale	Eviter (en théorie) les $\beta$ -bloquants hydro-solubles surtout le sotalol.
Maladies vasculaires périphériques	Préférer les $\beta$ -bloquants avec ASI, les CS et les $\alpha$ $\beta$ bloquants.
Urgence hypertensive	Le seul $\beta$ -bloquant qui puisse être utilisé est le labetalol.

in ANDREJAK (1), 1991

➤ Une prise quotidienne suffit pour la plupart des  $\beta$  bloquants (existence d'une forme galénique retard pour ceux ayant une 1/2 vie inférieure à 4 heures).

➤ Tout traitement  $\beta$  bloquant doit être interrompu progressivement :

L'arrêt brutal représente un danger chez l'insuffisant coronarien où il y a risque d'accidents ischémiques, de troubles du rythme, voire de mort subite.

L'arrêt brutal est suivi d'une hypersensibilité  $\beta$  adrénergique transitoire qui se traduit par une augmentation de la réponse cardiaque  $\beta$  et donc de la consommation d'oxygène.

Chez l'hypertendu non coronarien, les symptômes sont sans gravité et régressent au bout de quelques jours.

Ils traduisent l'hyperactivité sympathique : palpitations, sueurs, tremblements, anxiété.

Ces réactions au sevrage seraient liées à une augmentation des récepteurs  $\beta$ .

- Les  $\beta$  bloquants contrôlent 50 à 60 % des HTA essentielles en monothérapie.

Leur efficacité serait meilleure chez le sujet jeune (activité rénine plus élevée).

Le bénéfice du traitement en matière de prévention cardiovasculaire a été bien montré.

### **Indications préférentielles :**

=HTA associée à une insuffisance coronarienne.

=HTA du sujet jeune.

LES BÊTA-BLOQUANTS  
en pathologie cardio-vasculaire

Produit Date de commercialisation DCI	Dosage	Nombre d'unités par boîte	Tendance bêta-1 cardio- sélective	Activité sympatho- mimétique intrinsèque	Biodispo- nibilité moyenne	Inactivation et/ou élimination prédominante H = Hépatique R = Rénale	Demi-vie plasmatique (en heures)	Posologie moyenne en unités (/24 h) (3)	Prix au 1-10-93	Côut de traitement journalier (F)
PROPRANOLOL Ratiopharm 40 mg	1983 40 mg	50 comp. sécables	non	0	30%	H	4	4	21,50	
PROPRANOLOL LP Ratiopharm 80 mg	80 mg	28 gélules	non	0	20%	H	4 (2)	2	29,00	
PROPRANOLOL LP Ratiopharm 160 mg Lab. Lafon Ratiopharm (ex Beprane - Lab. Biothérapie)	160 mg	28 gélules	non	0	20%	H	4 (2)	1	45,90	(ou 1 en complément d'une gélule à 160 mg)
SECTRAL 200 SECTRAL 400 Acébutolol Lab. Spécia	1976 1979 200 mg 400 mg	20 comp. sécables 30 comp. sécables	oui oui	+ +	30%	HR HR	8 8	2 1	33,90 84,60	3,39 2,82
SELOKEN SELOKEN 200 Métoprolol Lab. Astra France	1980 1983 100 mg 200 mg	28 comp. sécables 60 comp. sécables 28 comprimés	oui oui oui	0 0 0	45%	H H H	4 4 4 (2)	2 2 1	29,10 55,00 53,60	2,08 1,83 1,91
SOPROL Bisoprolol Lab. Novalis	1988 10 mg	28 comp. sécables	oui	0	88%	HR	11	1	69,80	2,32
SOTALIX SOTALIX 160 mg Sotalol Lab. Bristol-Myers-Squibb	1976 1979 80 mg 160 mg	30 comp. sécables 30 comp. sécables	non non	0 0	95%	R R	16 16	4 2	28,00 47,70	3,73 3,18
TENORMINE Aténolol Lab. Zeneca-Pharma	1979 100 mg	28 comp. sécables	oui	0	50%	R	9	1	74,30	2,65
TIMACOR 10 Timolol Lab. Merck-Sharp & Dohme-Chibret	1976 10 mg	30 comp. sécables	non	0	60%	H	5	2	35,00	2,33
TRANDATE (1) ● Labetalol Lab. Glaxo	1980 200 mg	30 comp. sécables	non	0	35%	HR	6	2	44,40	2,96
TRASICOR TRASICOR RETARD 160 mg Oxprenolol Lab. Ciba-Geigy	1975 1979 80 mg 160 mg	30 comp. sécables 28 comprimés	non non	++ ++	55%	H H	2 2 (2)	2 1	27,80 45,30	1,85 1,62
VISKEN VISKEN QUINZE Pindolol Lab. Sandoz	1971 1979 5 mg 15 mg	50 comp. sécables 28 comp. sécables	non non	+++ +++	85%	HR HR	4 4	3 1	36,10 68,40	2,17 2,44

(1) Bêta-bloquant possédant une action alpha-bloquante.

(2) La durée d'action est prolongée par la forme galénique retard.

(3) Proposée par le fabricant, n'impliquant pas toujours une efficacité thérapeutique égale.

● Spécialités ayant le traitement de l'hypertension artérielle comme seule indication.

### LES BÉTA-BLOQUANTS en pathologie cardio-vasculaire

Produit Date de commercialisation DCI	Dosage	Nombre d'unités par boîte	Tendance bêta-1 cardio- sélective	Activité sympatho- mimétique intrinsèque	Biodispo- nibilité moyenne	Inactivation et/ou élimination prédominante H = Hépatique R = Rénale	Demi-vie plasmatique (en heures)	Posologie moyenne en unités (24 h) (3)	Prix au 1-10-93	Côût de traitement journalier (F)
ARTEX 5 mg • Tertalolol Lab. Servier	1987 5 mg	30 comp. sécables	non	0	60%	HR	3	1	80,00	2,67
ATENOLOL 50 mg** Atenolol Lab. Zeneca Pharma	1990 50 mg	28 comprimés	oui	0	50%	R	9	1 à 2	39,50	1,41 à 2,82
AVLOCARDYL AVLOCARDYL LP 160 mg Propranolol Lab. Zeneca Pharma	1967 1981 40 mg 160 mg	50 comp. sécables 28 gélules	non non	0 0	30% 20%	H H	4 4 (2)	4 1	24,70 54,00	1,98 1,93
BETAPRESSINE Penbutolol Lab. Roussel	1984 40 mg	30 comp. sécables	non	+	95%	HR	24	1	47,20	1,57
BETATOP Atenolol Lab. Schwarz Pharma	1991 50 mg** 100 mg	28 comprimés 28 comprimés	oui oui	0 0	50% 50%	R R	9 9	1 1	37,20 67,80	1,33 à 2,42
CELECTOL Celiprolol Lab. Pharmuka	1988 200 mg	28 comp. pelliculés	oui	+	50%	HR	5	1	82,00	2,93
CORGARD Nadolol Lab. Bristol-Myers-Squibb	1982 80 mg	30 comp. sécables	non	0	40%	R	20	1	42,40	1,41
DETENSIEL 10 mg Bisoprolol Lab. Merck-Clevenot	1987 10 mg	28 comp. sécables	oui	0	88%	HR	11	1	71,00	2,54
HEMIPRALON LP* Propranolol Lab. URPAC	1991 80 mg	28 gélules	non	0	40%	H	12	1	49,10	1,75
KERLONE • Betaxolol Lab. Synthelabo France	1983 20 mg	28 comprimés	oui	0	85%	H	18	1	81,20	2,90
LOPRESSOR LOPRESSOR 200 mg LP Métoprolol Lab. Ciba-Geigy	1980 1980 100 mg 200 mg	30 comp. sécables 30 comp. sécables	oui oui	0 0	45%	H H	4 4 (2)	2 1	32,20 53,60	2,15 à 1,79
MIKELAN • Cartéolol Lab. Lipha Santé	1987 20 mg	30 comp. sécables	non	+++	80%	R	6	1	60,50	2,02

\* Grâce à un artifice galénique HEMIPRALON LP dosé à 80 mg de propranolol est bioéquivalent à AVLOCARDYL LP 160 mg

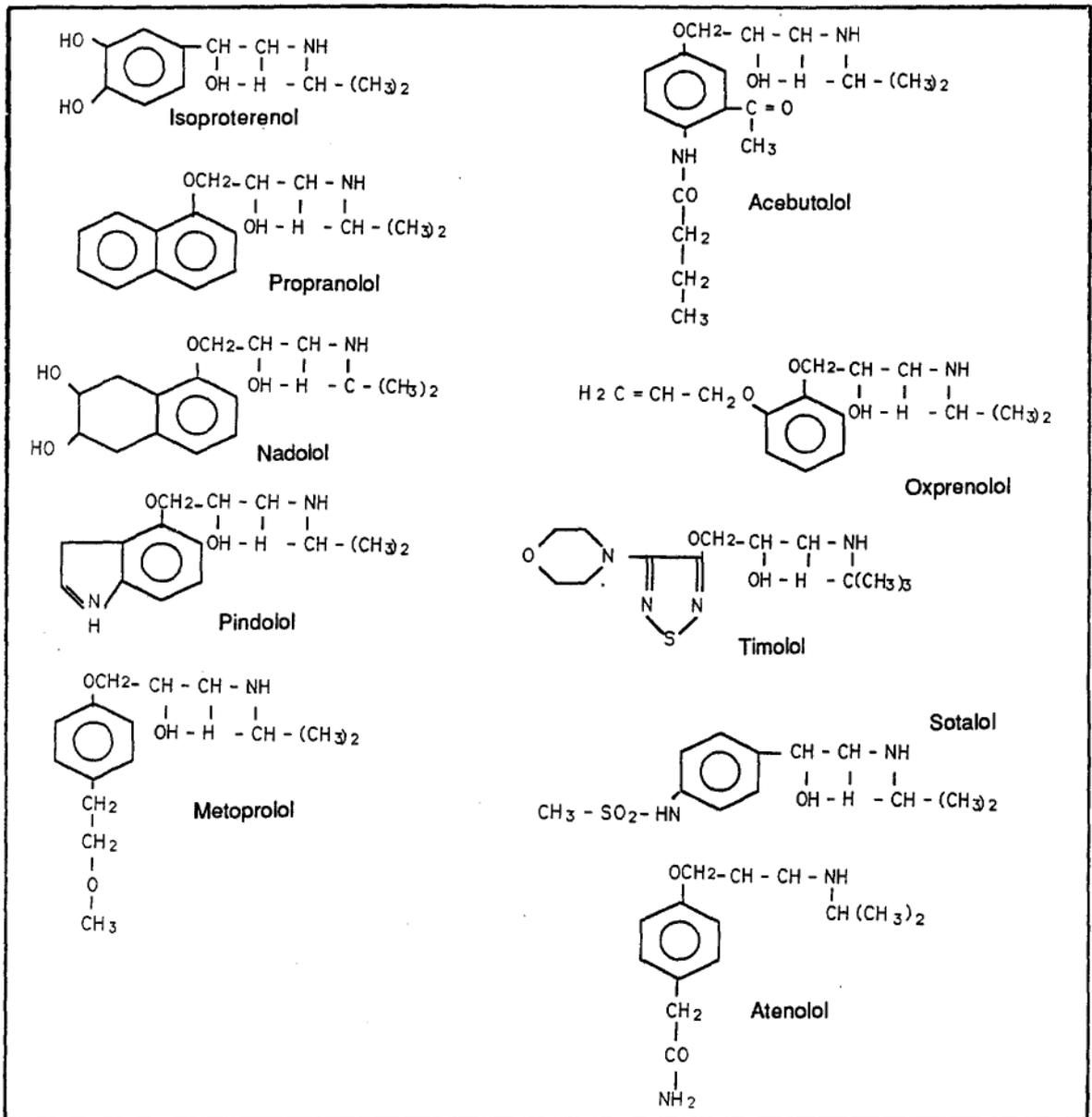
\*\* Dosage plus spécifiquement réservé à l'insuffisant rénal chez lequel la posologie doit être modulée entre 50 et 100 mg.

(1) Bêta-bloquant possédant une action alpha-bloquante.

(2) La durée d'action est prolongée par la forme galénique retard.

(3) Proposée par le fabricant, n'impliquant pas toujours une efficacité thérapeutique égale.

• Spécialités ayant le traitement de l'hypertension artérielle comme seule indication.



**Figure 1**  
Formules chimiques de quelques bêta-bloquants

in ANDREJAK (1), 1991

#### 4 - Les antagonistes calciques

Ils représentent une classe très hétérogène sur le plan chimique et pharmacologique.

##### a - Structure chimique (figures I, II et III, page 54)

On distingue :

- Les dihydropyridines : dont la substance de référence est la nifédipine (ADALATE®). Six autres sont commercialisés : nicardipine (LOXEN®), nitrendipine (BAYPRESS®, NIDREL®), isradipine (ICAZ®), fêlodipine (FLODIL®), amlodipine (AMLOR®), lacidipine (CALDINE®).
- Les dérivés de la papavérine : le principal étant le Vérapamil (ISOPTINE®).
- Les dérivés de la benzothiazépine : le diltiazem (TILDIEM®, DELTAZEN®).

##### b - Pharmacologie

Les antagonistes calciques inhibent l'entrée des ions Calcium dans les cellules musculaires des vaisseaux et du cœur.

Or le Ca intervient de façon prédominante dans le couplage excitation - contraction.

Ils se fixent sur les canaux calciques présents au niveau des membranes cellulaires, et favorisent leur configuration fermée.

##### Conséquences pharmacologiques :

- Au niveau du Coeur :

→ diminution de la contractilité myocardique : effet inotrope négatif.

→ diminution de la fréquence cardiaque : effet chronotrope négatif.

- Au niveau des vaisseaux :

→ relachement du muscle lisse vasculaire : effet vasodilatateur.

Les antagonistes calciques agissent préférentiellement sur certains tissus :

- Les dihydropyridines :

Leur action se situe au niveau de la fibre lisse vasculaire, d'où leur effet vasodilatateur responsable de l'activité antihypertensive, sans action cardiaque.

- Le Vérapamil :

Modérément vasodilatateur.  
Effet chronotrope négatif et inotrope négatif.

- Le diltiazem :

Possède un profil intermédiaire : action vasodilatatrice équivalente à celle du diltiazem mais effet cardiaque moins marqué.

**c - Pharmacocinétique**

Les principales caractéristiques des antagonistes du Ca sont :

- Une résorption digestive rapide et pratiquement complète.
- Un effet de premier passage hépatique marqué => biodisponibilité réduite mais variable d'un individu à un autre.
- Une fixation protéique importante. (pas d'interactions médicamenteuses).
- 1/2 courte (=> formes galéniques retard) ; les nouvelles dihydropyridines ont des 1/2 vies plus longues permettant une seule prise quotidienne (félodipine, isradipine, nitrendipine, amlodipine).
- Élimination par transformation hépatique (avec métabolites actifs pour vérapamil et diltiazem).

=> Possibilité d'accumulation en cas de pathologie hépatique.

=> L'insuffisance rénale ne modifie pas la pharmacocinétique des antagonistes calciques.

DCI	SPECIALITE	Fraction résorbée	Premier passage hépatique	Biodisponibilité	PIC plasmatique (h)	1/2 vie
Diltiazem	TILDIEM®	95 %	++	25-73	3-4	4 à 6 h
Vérapamil	ISOPTINE®	90-95 %	+++	15-22	1-2	4 à 8 h
Nifédipine	ADALATE®	90 %	++	35-55	0,5-2	3 à 4 h
Nicardipine	LOXEN®	95-100 %	++	15-30	0,5-1,5	2 à 3 h
Nitrendipine	BAYPRESS® NIDREL®	> 90 %	++	15-55	2-4	12 h
Isradipine	ICAZ® LP	> 95 %	++		5 à 7 h	8 h
Féلودipine	FLODIL®	> 95 %	++	13-16	0,5-1	10 à 20 h
Amlodipine	AMLOR®	> 90 %	++	60 %	6-12 h	35 à 50 h
Lacidipine	CALDINE®	> 90 %	+++	< 10 %	30 à 150'	1 h 30

#### d - Effets indésirables

##### ➤ Les effets indésirables cardiovasculaires sont les plus fréquents :

On distingue :

- Ceux liés à une vasodilatation excessive, ils s'observent avec les dihydropyridines :

- . céphalées, flushs,
- . palpitations dues à une hypertonie sympathique réflexe en début de traitement,
- . oedèmes de cheville : leur fréquence varie de 0,6 à 20 % selon les travaux (1).

- Des signes d'insuffisance cardiaque peuvent survenir chez des sujets ayant une fonction cardiaque altérée, essentiellement avec le vérapamil (effet inotrope négatif).

- Des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, des bradycardies, ont été rapportés avec le vérapamil.

##### ➤ Troubles digestifs

Notamment constipation avec le vérapamil (12 à 42 % des cas).

##### ➤ Effets indésirables mal expliqués

- Photosensibilisation et prurit (nifédipine, diltiazem).
- Atteinte hépatique (nifédipine, vérapamil).
- Des effets neurologiques centraux ont été rapportés.

e - Utilisation dans l'HTA

➤ **Les antagonistes calciques se caractérisent par :**

\* Une activité antihypertensive comparable à celle des diurétiques,  $\beta$  bloquants ou IEC.

La baisse tensionnelle est d'autant plus grande que :

- la PA initiale est élevée,
- le sujet est âgé,
- la rénine est basse.

\* L'absence d'échappement à l'effet antihypertenseur.

\* L'absence d'effet rebond à l'arrêt du traitement.

➤ **Les dihydropyridines n'ont pas de contre-indications (sauf la grossesse).**

Vérapamil et diltiazem sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque décompensée, de bloc auriculo-ventriculaire et également pendant la grossesse ; leur association aux  $\beta$  bloquants est déconseillée (potentialisation de leurs effets cardio-dépresseurs avec risque de bradycardie dangereuse).

➤ **Intéactions médicamenteuses principales.**

- Elevation importante de la digoxinémie notamment avec le vérapamil, moins marquée avec le diltiazem.
- Augmentation des taux de ciclosporine, de théophylline.

➤ **Indications préférentielles.**

- HTA avec insuffisance coronarienne,
- HTA avec insuffisance cardiaque (avec les dihydropyridines),
- HTA du sujet âgé,
- HTA du diabétique,
- HTA avec artériopathies des membres inférieurs.

Remarque : La nifédipine peut être utilisée dans les urgences hypertensives (administration sublinguale).

➤ **Aucun essai n'a montré le bénéfice éventuel des antagonistes calciques dans la prévention des maladies cardiovasculaires.**

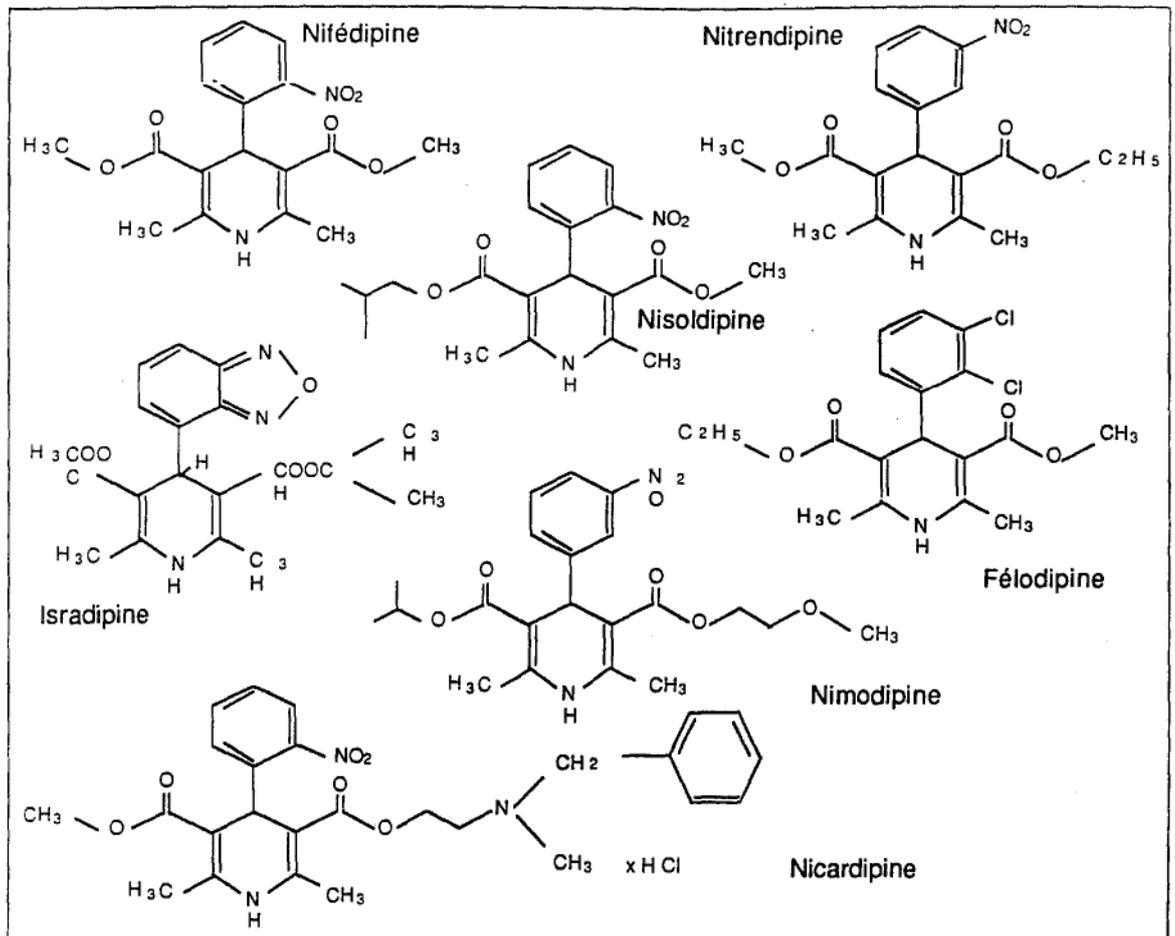


Figure I : Structure chimique des principaux dihydropyridines

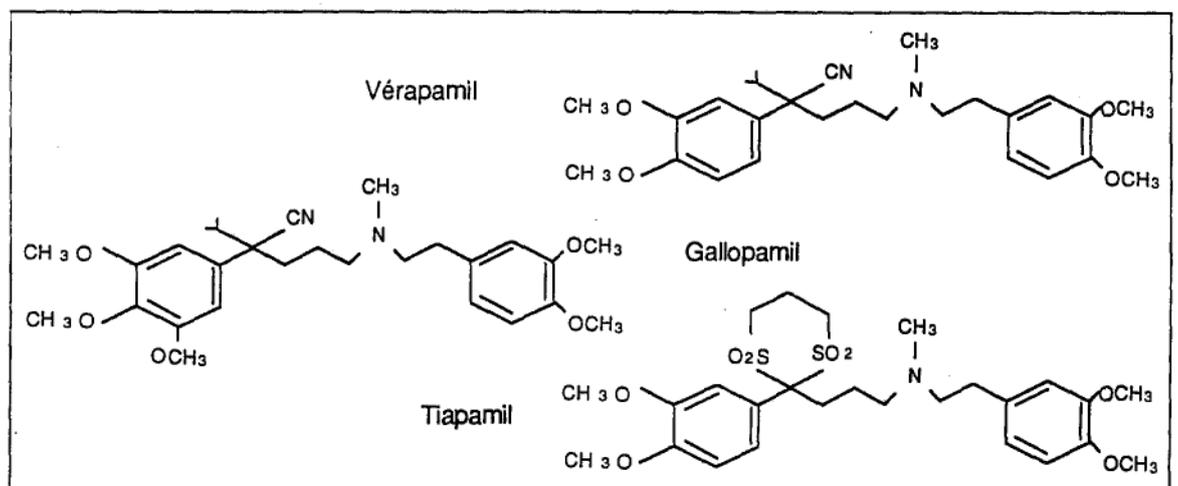


Figure II : Structure chimique du vérapamil et de ses dérivés

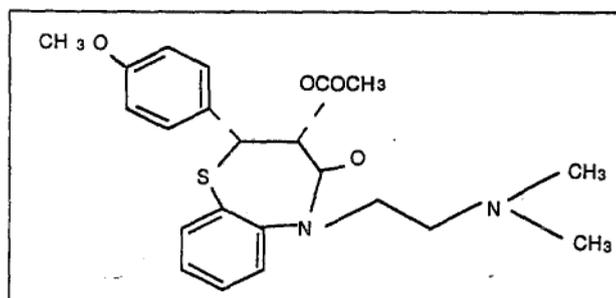


Figure III  
Structure chimique du diltiazem

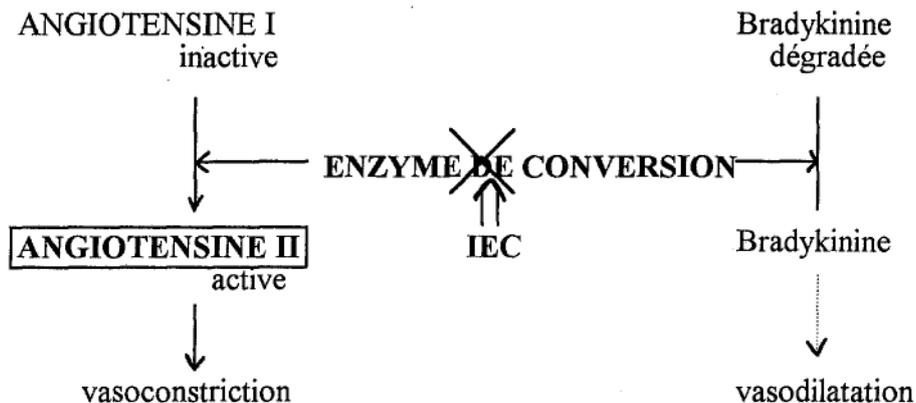
## 5 - Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les IEC ont été récemment introduits dans le traitement de l'HTA. Leur intérêt réside dans le rôle déterminant du système rénine -angiotensine-aldostérone dans l'HTA.

Le captopril (LOPRIL) a été le premier IEC commercialisé. 8 autres sont actuellement disponibles :

- énalapril (RENITEC®)
- lisinopril (ZESTRIL®)
- périndopril (COVERSYL®)
- ramipril (TRIATEC®)
- quinapril (ACUITEL®) (KOREC®)
- trandolapril (GOPTEN®) (ODRIK®)
- cilazapril (JUSTOR®)
- bédazépril (CIBACENE®) (BRIEM®)

### a - Mode d'action



L'angiotensine II (ANG II) provoque :

- une vasoconstriction
  - par action directe sur la fibre vasculaire
  - par action indirecte, en augmentant la libération de Noradrénaline par les terminaisons nerveuses.
- une rétenion sodée en augmentant la libération d'aldostérone.

Les IEC bloquent l'enzyme de conversion, empêchant ainsi la formation d'ANG II d'où effet vasodilatateur.

Parallèlement la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice est inhibée.

## **b - Relation structure - activité**

- La structure chimique des principaux IEC apparaît dans la figure I page 61.

Les IEC se fixent à l'enzyme de conversion se substituant ainsi à l'ANG I.

- Un des sites importants de l'enzyme de conversion correspond à des ions Zinc dont l'interaction avec l'ANG I est nécessaire.

Les IEC possèdent donc un groupement susceptible de se lier à ce site : groupement thiol pour le captopril, carboxyle pour les autres IEC (figure II, page 62).

Deux autres liaisons relient l'IEC à l'enzyme : une liaison ionique et une hydrogène.

- La structure chimique différencie deux types d'IEC :

- les prodrogues (acide - esters) inactifs hydrolysés au niveau hépatique en diacides actifs (l'hydrolyse libère le groupement carboxyle nécessaire à la liaison au Zinc).

L'administration de prodrogues vise à pallier la faible absorption des molécules actives.

Il s'agit de l'énalapril, périndopril, ramipril, bénazépril, quinapril, cilazapril et trandolapril.

- Les molécules actives directement : captopril et lisinopril.

## **c - Effets pharmacodynamiques des IEC**

- **Baisse des résistances périphériques par un effet vasodilatateur artériolaire.**

Donc baisse de la PA (l'inhibition de la formation d'ANG II étant le principal mécanisme responsable).

- **Action sur la fonction cardiaque.**

En traitement chronique les IEC augmentent le débit cardiaque (par diminution de la pré et post charge).

Cette action explique leur utilisation dans l'insuffisance cardiaque.

#### d - Pharmacocinétique

- La résorption digestive est variable d'un IEC à l'autre.

- . Rapide et importante pour le captopril.  
Le pic plasmatique est atteint en 1 heure.
- . Lente et incomplète pour le lisinopril.  
Le pic plasmatique est atteint 7 heures après la prise orale.
- . Comprise entre 40 et 90 % pour les IEC de type prodrogues.  
Le pic plasmatique du produit actif est décalé par rapport à celui de la prodrogue.

La prise alimentaire diminue la biodisponibilité :

- du captopril : en diminuant sa résorption de 35 à 50 %.
- du périndopril : en diminuant sa transformation en périndoprilate.

- A part le lisinopril tous les IEC subissent une métabolisation hépatique (activante pour les prodrogues).

- Demi-vie : varie de 2 heures (captopril) à 10-20 heures (ramipril).

La dissociation du complexe enzyme - inhibiteur est plus ou moins longue selon l'IEC d'où l'existence d'une 1/2 vie terminale d'élimination qui peut atteindre 36 heures (énalapril), 40 heures (lisinopril) ou 100 heures (ramipril).

Cette 1/2 vie terminale n'intervient pas dans l'obtention de l'état d'équilibre. Le risque d'accumulation dépend de la 1/2 vie effective.

- Élimination : tous les IEC s'éliminent par voie rénale et leur clairance est corrélée à celle de la créatinine.

Ils doivent donc être administrés à posologie réduite en cas d'insuffisance rénale. (clairance créatinine < 50 ml/min).

- L'effet tensionnel est plus prolongé que la persistance plasmatique.

Lors de l'administration chronique d'un IEC, l'effet vasodilatateur se maintient, ce qui permet un espacement des doses : toutes les 12 heures pour le captopril, toutes les 24 heures pour les autres IEC.

DCI	Substance active	Fraction résorbée (%)	Pic* plasmatique (h)	Délai d'action	1/2 vie - effective - (terminale)
Captopril	Captopril	70	1 h	15'	2 h
Enalapril	Enalaprilate	60-70	4 h	4 h	11 h (36 h)
Lisinopril	Lisinopril	25-50	7 h	4-8 h	12 h (40 h)
Périndopril	Périndoprilate	77	3 h	1-3 h	3 à 5 h (25 h)
Ramipril	Ramiprilate	60	2 h	2 h	10-20 h (110 h)
Quinapril	Quinaprilate	60	2 h	1 h	2-3 h
Trandolapril	Trandolaprilate	40-60	4 à 6 h	1 h	16-24 h
Cilazapril	Cilazaprilate	80-100	2 h	30'	9 h (30-50 h)
Bénazépril	Bénazéprilate	37	1 h 30	-	2-7 h (22 h)

\* Pic de la substance active.

### e - Effets indésirables

#### . **Directement liés au mécanisme d'action :**

- L'hyperkaliémie (secondaire à l'hypoaldostéronisme induit par les IEC). Elle ne survient qu'en cas d'insuffisance rénale ou d'associations à des hyperkaliémiants (Diurétiques d'épargne potassique).
- Chute brutale et importante de la pression artérielle chez les sujets hypovolémiques en déplétion sodée. Il est conseillé d'arrêter un traitement diurétique quelques jours avant l'introduction d'un IEC.
- Insuffisance rénale qui peut survenir dans les circonstances où la perfusion rénale est diminuée :
  - Sténose des artères rénales (bilatérale ou unilatérale sur rein unique),
  - Déplétion volémique (Diurétiques),
  - Insuffisance cardiaque sévère.
 Elle s'explique par une baisse de la filtration glomérulaire consécutive à la baisse de l'ANG II qui joue un rôle dans le maintien de celle-ci lorsque les artères rénales ont un débit diminué.

#### . **Peuvent également être observés sous IEC :**

- Des troubles cutanés allergiques : (10 % des cas) rashes qui surviennent au cours des premières semaines de traitement et disparaissent après son arrêt.

- Des troubles du goût : (2% des cas) dysgueusie ou agueusie principalement avec le captopril et à des doses élevées (> 150 mg/j) ; ils surviendraient chez des sujets ayant un déficit latent en Zinc.
- Toux : (3 à 22 % des cas)  
Il s'agit d'une toux sèche et quinteuse qui survient surtout avec l'énalapril, mais possible avec tous les IEC, non dose-dépendante.  
Son mécanisme est mal connu ; on l'a attribué à l'effet bronchique d'une augmentation de la durée d'action de la bradykinine ou des prostaglandines.
- Atteintes hépatiques (captopril) : très rares.
- Complications hématologiques : (neutropénie, agranulocytose).  
De très rares cas ont été rapportés avec le captopril.
- Angiooedème : (oedème de la face).  
Effet indésirable rare mais grave : il a été observé avec le captopril et l'énalapril.  
Sa survenue impose l'arrêt de l'IEC, remplacé par un antihypertenseur d'une autre classe.

Dans l'ensemble, les IEC sont bien supportés.

Aux doses actuellement préconisées, la fréquence des effets indésirables est faible, inférieure à celle des autres classes d'antihypertenseurs.

Il n'entraîne pas de troubles métaboliques (hormis le risque d'hyperkaliémie).

#### f - Utilisation dans l'HTA

- En monothérapie, l'efficacité des IEC est comparable à celle des autres antihypertenseurs (de l'ordre de 50 à 60 %).  
En cas d'abaissement tensionnel insuffisant, l'association aux diurétiques est très efficace (effet synergique). Les faibles doses utilisées permettent de réduire les effets métaboliques des diurétiques (hypokaliémie, hyperuricémie, hyperglycémie, hypercholestérolémie).
- Les IEC sont actifs sur toutes les formes d'hypertension, sauf celle liée à un hyperaldostéronisme primaire.
- Indications préférentielles.
  - HTA avec insuffisance cardiaque.
  - HTA avec insuffisance rénale chronique.
  - HTA rénovasculaire (la sténose augmentant la libération de rénine).
- Contre-indication = grossesse et allaitement.

- Posologies :

. **IEC**

. **Doses optimales**

Captopril	5 à 10 mg/j (2 prises)
Enalapril	20 mg/j (1 prise)
Lisinopril	20 mg/j (1 prise)
Périndopril	4 à 8 mg/j (1 prise)
Ramipril	5 à 10 mg/j (1 prise)
Quinapril	10 à 40 mg/j (1 prise)
Cilazapril	2,5 à 5 mg/j (1 prise)
Bénazépril	10 mg/j (1 prise)

- Intéactions médicamenteuses principales :

- \* Sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants.
- \* AINS : réduction de l'activité antihypertensive des IEC.
- \* Agonistes de la morphine, dextropropoxyphène (majoration de l'effet hypotenseur).

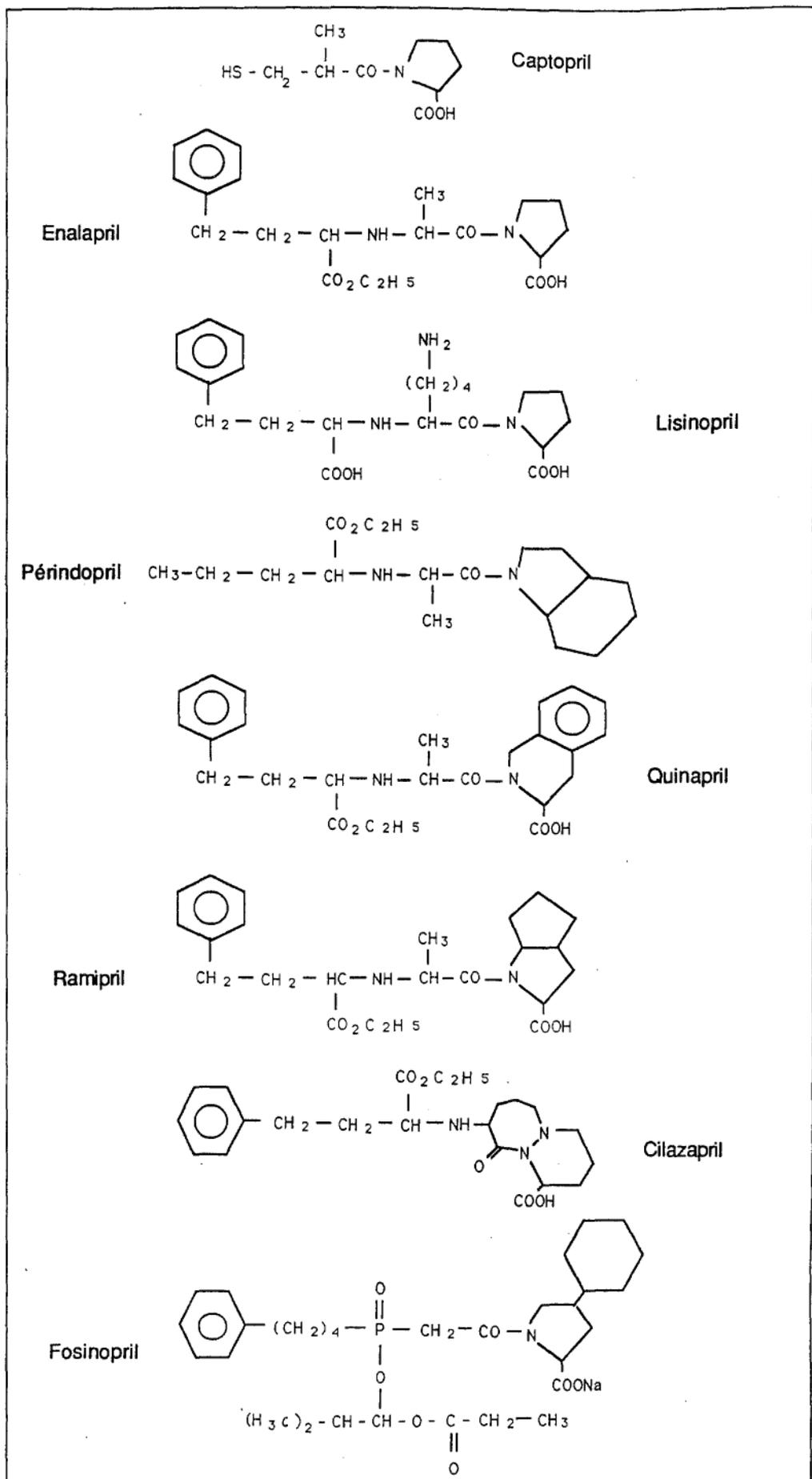
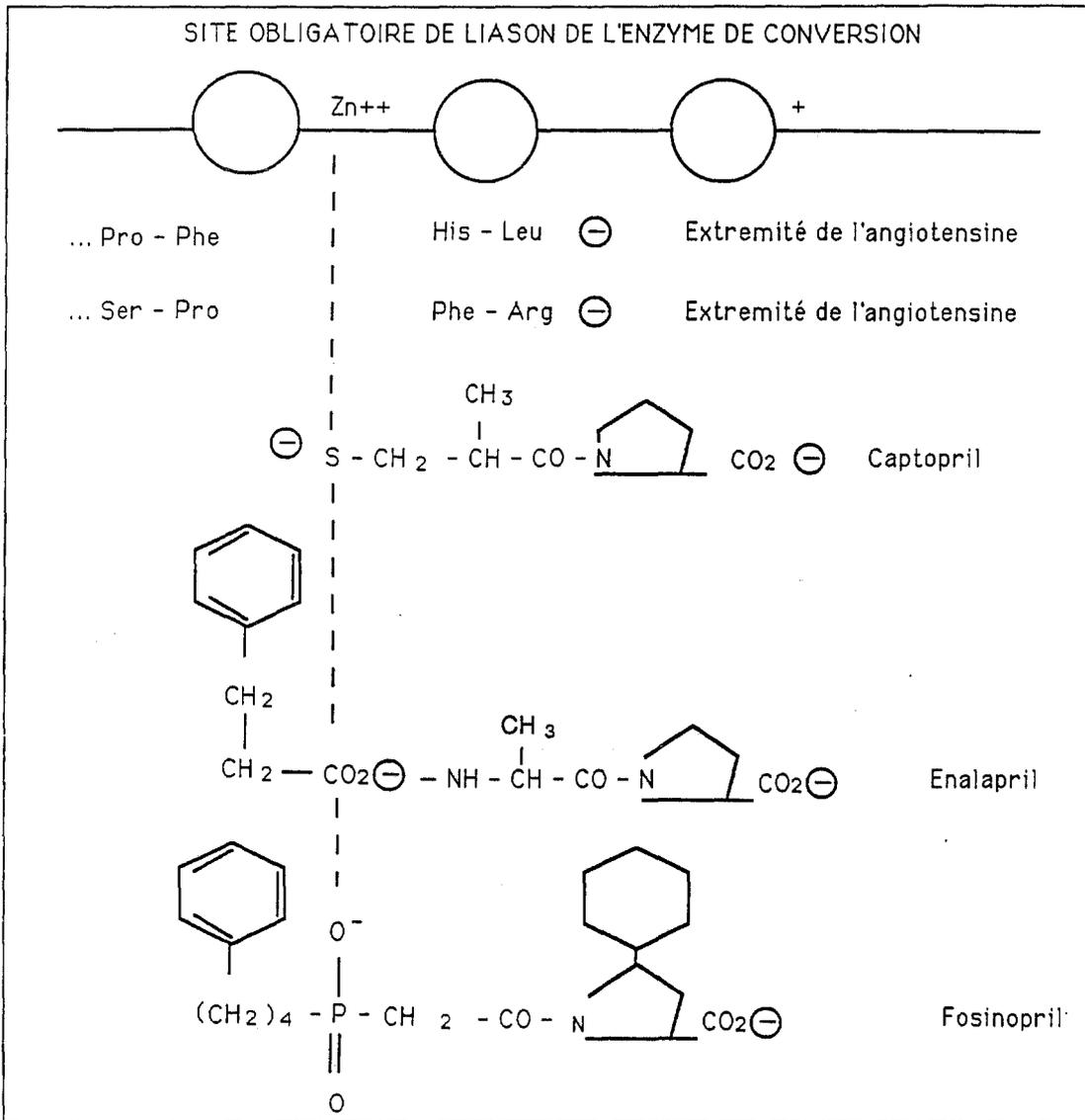


Figure I : Structure chimique des principaux I.E.C. utilisés en thérapeutique ou en développement



Le trait hachuré correspond à l'interaction à l'ion zinc.  
**Figure II** : Sites d'interaction entre les inhibiteurs et l'enzyme de conversion

in ANDREJAK (1), 1991

## 6 - Les antihypertenseurs centraux

Bien que relégués au second plan par le développement de nouveaux antihypertenseurs, les inhibiteurs centraux sont encore assez largement utilisés.

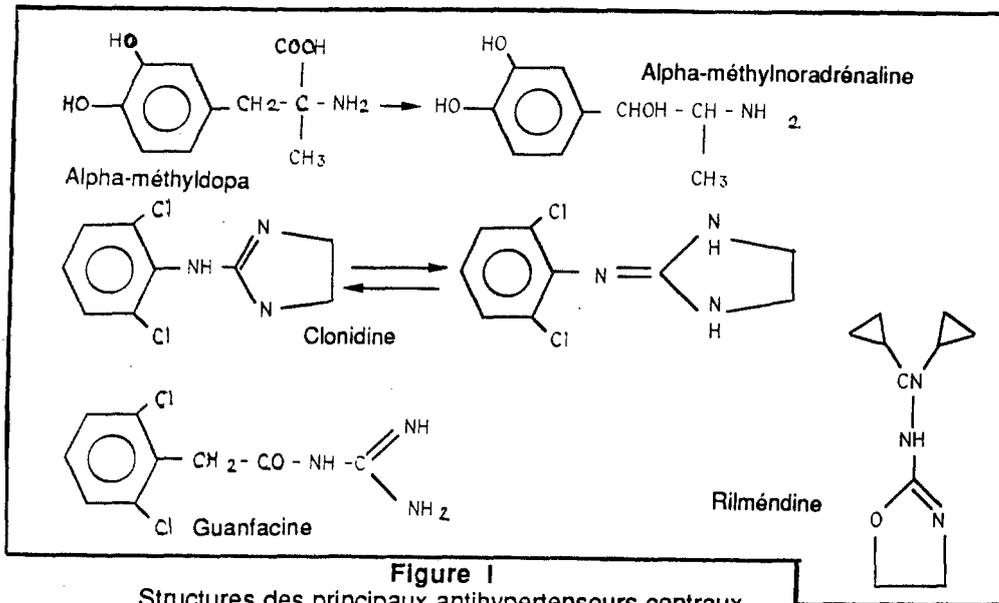
Il s'agit de :

- la clonidine (CATAPRESSAN®, BARCLID®)
- l'alpha-méthylidopa (ALDOMET®, EQUIBAR®)
- la rilménidine (HYPERIUM®)
- la guanfacine (ESTULIC®)
- la tolonidine (EUCTAN®)

### a - Structure chimique

Les antihypertenseurs centraux appartiennent à des familles chimiques différentes :

- la clonidine fait partie du groupe des imidazolines,
- l'alpha-méthylidopa est un analogue structural de la dopa,
- la rilménidine est une oxazoline,
- la guanfacine est un dérivé de la guanidine.



### b - Mécanisme d'action

Ce sont des agonistes des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques centraux.

Molécules liposolubles, elles franchissent facilement la barrière hémato-encéphalique.

La stimulation des récepteurs  $\alpha_2$  centraux diminue la libération de Na par les terminaisons nerveuses donc diminue le tonus sympathique d'où : vasodilatation et bradycardie.

La baisse tensionnelle résulte de la réduction des résistances périphériques.

L'alpha-méthyl-dopa est une prodrogue transformée en  $\alpha$  méthyl-noradrénaline (par la dopadécarboxylase) qui va stimuler les récepteurs  $\alpha_2$  centraux.

### c - Principaux paramètres pharmacocinétiques

	Méthyl-dopa	Clonidine	Guanfacine	Rilménidine
<b>Biodisponibilité</b>	25 à 75 % selon les individus	75 %	100 %	100 %
<b>Temps d'apparition du pic (h)</b>	2 à 3	2	2 à 4	1 à 3
<b>1/2 vie (h)</b>	1,8	8-12	18-21	8
<b>Fixation protéique</b>	faible	30 %	faible	< 10 %
<b>Élimination urinaire sous forme inchangée</b>	65 %	60 %	24 %	65 %

En cas d'insuffisance rénale une adaptation posologique est nécessaire (sauf pour la guanfacine).

### d - Effets indésirables

La plupart des effets secondaires centraux sont liés à leur action sédatrice centrale et à l'inhibition du système nerveux sympathique dans son ensemble.

Ils sont fréquents et assez gênants.

#### ➤ Clonidine :

- Somnolence et sécheresse de la bouche sont les effets secondaires les plus fréquents. L'effet sédatif tend à disparaître en 2 à 4 semaines.
- Vertiges, nausées, vomissements, constipation sont également possibles et diminuent généralement avec la poursuite du traitement.
- L'hypotension orthostatique survient dans 4 % des cas, l'impuissance sexuelle également.
- L'arrêt brutal de la clonidine peut déterminer un effet rebond avec poussée hypertensive, tachycardie, sueurs, céphalées, nausées, douleurs abdominales, conséquences d'une hypersécrétion de catécholamines.

Cet effet rebond dépend :

- de la dose de clonidine,
- de la durée du traitement,
- de l'association à un  $\beta$  bloquant (le blocage des récepteurs  $\beta_2$  majore l'effet vasoconstricteur).

=> Un traitement par clonidine doit donc toujours être arrêté progressivement.

Globalement la clonidine est bien tolérée ; environ 7 % des patients doit interrompre le traitement en raison de la persistance des effets secondaires.

### Fréquence des effets indésirables de la clonidine.

EFFETS INDESIRABLES	%
Sédation, somnolence	40
Bouche sèche	35
Vertiges	15
Troubles digestifs	5
Constipation	4
Hypotension orthostatique	4
Impuissance	4
Oedèmes, prise de poids	2
Gonflement des parotides	2
Céphalées	1
Dépression	1
Rash, prurit	1
Troubles du goût	< 1
Paresthésies	< 1
Syndrome de rebond	< 1
Gynécomastie	< 0,1
Hépatite	< 0,1
Test de Coombs positif	< 0,1
Augmentation des enzymes hépatiques	< 0,1
Hyperglycémie	< 0,1
Bloc auriculo-ventriculaire	< 0,1

in ANDREJAK (1), 1991

### ➤ $\alpha$ méthyl dopa :

- L'effet sédatif est le plus fréquemment rapporté.
- La sécheresse de la bouche est moins fréquente qu'avec la clonidine.
- L'hypotension orthostatique : explique que l'alpha-méthyl dopa soit de plus en plus évitée chez le sujet âgé.

- Impuissance.

- Particularité de l'alpha-méthyl dopa = survenue d'effets indésirables immunoallergiques : 20 % des patients ont un test de Coombs\* positif mais l'anémie hémolytique est très rare.

\* test de Coombs = réaction permettant de détecter une auto-immunisation latente (Recherche des Ac antirhésus et des agglutinines irrégulières).

- Troubles hépatiques : il s'agit le plus souvent d'une simple perturbation biologique (augmentation des transaminases) qui régresse malgré la poursuite du traitement. Plus rarement, une hépatite aigue peut survenir.

=> Surveillance des fonctions hépatique et sanguine dans les premières semaines de traitement.

**Tableau II**  
**Fréquence des effets indésirables de l'alpha-méthyl dopa**

EFFETS INDESIRABLES	%
Coombs positif	20
Sédation, somnolence	15
Hypotension orthostatique	15
Impuissance	15
Impression de fatigue	8
Hépatite	5
Troubles digestifs	5
Bouche sèche	3
Fièvre	3
Oedèmes et prises de poids	2
Dépression	1
Galactorrhée	0,5
Anémie hémolytique	0,02
Pancréatite	< 0,01
Bloc auriculo-ventriculaire	< 0,01

➤ **Rilménidine** :

Antihypertenseur central proche de la clonidine.

Ses effets secondaires sont moindres en raison d'un mécanisme d'action un peu différent : à l'action  $\alpha_2$  agoniste centrale s'ajoute une action vasodilatatrice périphérique ce qui permet une posologie plus faible donc moins d'effets indésirables centraux, notamment un effet sédatif beaucoup moins marqué.

➤ **Guanfacine :**

Ses effets indésirables sont voisins de ceux de la clonidine avec cependant un effet sédatif moins marqué.

e - **Utilisation dans l'HTA**

- Les antihypertenseurs centraux sont efficaces dans toutes les formes d'hypertension.  
Ils sont le plus souvent utilisés en deuxième intention, en association avec d'autres antihypertenseurs.
- Leurs effets indésirables gênants (sécheresse de la bouche, sédation) peuvent être source de mauvaise observance.
- Ils sont utilisés dans le traitement de l'HTA gravidique.
- La clonidine peut être utilisée dans les poussées hypertensives (2 cps de CATAPRESSAN® permettent de baisser significativement la PA dès la première demi-heure).
- Chez le sujet âgé, l'utilisation de faibles doses d'antihypertenseurs centraux est généralement efficace et bien tolérée (l' $\alpha$  méthyl-dopa est cependant souvent évitée en raison d'une hypotension orthostatique marquée).
- Contre-indications :
  - antécédent d'état dépressif grave,
  - antécédent d'hépatite ou d'anémie hémolytique pour l'alpha-méthyl-dopa.

➤ Posologies :                      **Posologies d'entretien**

Clonidine	0,3 à 0,6 mg/j en 2 prises	1 à 2 cp de CATAPRESSAN matin et soir
$\alpha$ méthyl-dopa	1* g/j en 2 prises	1 cp d'ALDOMET 500 matin et soir
Guanfacine	2 mg/j en 1 prise	1 cp d'ESTULIC le soir
Rilménidine	2 mg/j en 2 prises	1 cp d'HYPERIUM matin et soir
Tolonidine	1 à 2 mg/j en 1 prise	20 à 40 gouttes d'EUCTAN le soir

\* la forte posologie de l' $\alpha$  méthyl-dopa s'explique par :

- sa biodisponibilité relativement faible du fait du premier passage hépatique,
- sa bioconversion en méthylnoradrénaline est de l'ordre de 20 %.

- Une nouvelle forme d'administration de la clonidine est à l'étude : il s'agit d'une administration transdermique à partir d'un patch cutané (36). Ce système permet d'obtenir des concentrations constantes pendant une semaine avec un effet tensionnel stable.

Intérêt : - réduction des effets indésirables,  
- favorise l'observance.

## 7 - Les alpha-bloquants

3 alpha-bloquants sont utilisés dans le traitement de l'HTA :

- la prazosine (MINIPRESS®, ALPRESS LP®)
- l'urapidil (EUPRESSYL®, MEDIATENSYL®)
- le labétalol (TRANDATE®)

leurs formules chimiques figurent page 71.

### a - Mécanisme d'action

Les alpha-bloquants sont des antagonistes des récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$  postsynaptiques : ils diminuent la libération de NA d'où leur effet vasodilatateur.

La baisse tensionnelle, résulte de la baisse des résistances périphériques. La fréquence et le débit cardiaque ne sont pas modifiés.

### b - Principales caractéristiques pharmacocinétiques :

	Prazosine	Uradipil	Labétalol
Biodisponibilité	60 % (a)	70 %	40 %
Premier passage hépatique	oui (b)	non	oui
Pic plasmatique (h)	1 à 4 h	4 à 6 h	30' à 2 h
1/2 vie	2-5 h	2-7 h	75'
Fixation protéique	95 % (c)	80 %	50 %
Élimination	hépatique	rénale	rénale (d)

(a) Variations inter-individuelles importantes.

(b) L'effet de premier passage hépatique peut diminuer en cas d'insuffisance cardiaque donc diminution de la posologie dans cette pathologie.

(c) Il ne semble pas exister d'interactions médicamenteuses provoquant une défixation protéique.

(d) La 1/2 vie du labétalol reste inchangée en cas d'insuffisance rénale.

c - Effets indésirables

➤ Prazosine

. Le phénomène de première dose.

Il s'agit de symptômes aigus : palpitations, lipothymie, vertiges voire syncope, qui surviennent après la première prise (ou après l'augmentation de la dose).

Ce phénomène traduit une baisse tensionnelle brutale.

Sa fréquence est dose-dépendante.

Il peut être prévenu par une posologie progressive (la dose initiale étant de 0,5 mg au coucher).

La forme à libération prolongée (ALPRESS LP®) évite le pic initial de concentration et peut donc être administrée sans précaution.

. Aggravation d'un angor.

L'association à un  $\beta$  bloquant est conseillée en cas d'insuffisance coronarienne.

. Rétention sodée avec prise de poids, conduisant à associer un diurétique.

. Hypotension orthostatique, tachycardie.

. Autres effets indésirables rapportés : céphalées, asthénie, somnolence, troubles digestifs...

➤ Labétalol

Ses effets secondaires limitent son emploi :

- Hypotension orthostatique : d'autant plus importante que la dose est forte ou qu'un diurétique est associé.

- Céphalées, douleurs musculaires, troubles digestifs, fourmillements du cuir chevelu ont été rapportés.

➤ Uradipil

Ses effets indésirables sont rares, et sont surtout constatés en début de traitement :

- Vertiges, céphalées,
- Nausées, gastralgies,
- Allergies cutanées.

**d - Utilisation dans l'HTA**

- Les alpha-bloquants sont efficaces dans la majorité des formes d'hypertension.
- L'association prazosine -  $\beta$  bloquants est utilisée dans le traitement de l'HTA gravidique.
- La prazosine doit être évitée chez le sujet âgé en raison du risque accru de malaise orthostatique.

**Posologie**

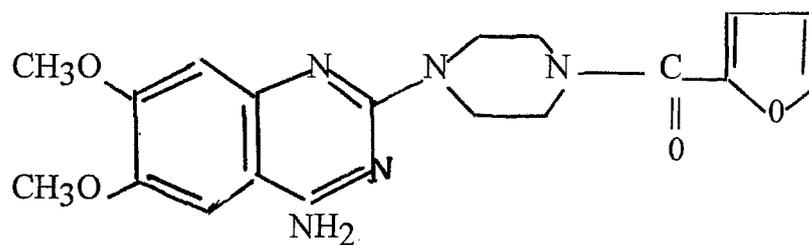
- Prazosine (MINIPRESS) : 3 à 7,5 mg/j en 2 prises (en commençant par 0,5 mg le soir).  
ALPRESS LP : comprimés osmotiques permettant une libération prolongée (2 dosages : 2,5 et 5 mg).
- Uradipil : 60 à 120 mg/j en 2 prises.
- Labétalol : 400 mg/j en 2 prises soit 1 cp de TRANDATE matin et soir.

**STRUCTURE CHIMIQUE DES  $\alpha$  BLOQUANTS**

**\* Prazosine**

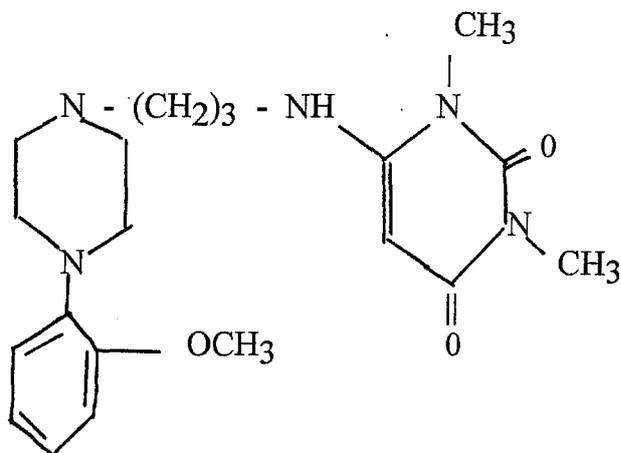
MINIPRESS®

ALPRESS®



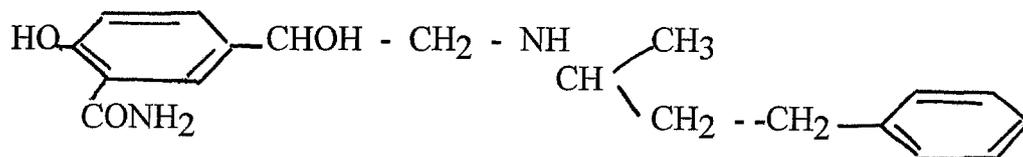
**\* Uradipil**

EUPRESSYL®



**\* Labétalol**

TRANDATE®



## 8 - Les vasodilatateurs directs

Les vasodilatateurs directs agissent par relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires.

Ils diminuent donc les résistances périphériques.

Leur mécanisme d'action reste inconnu.

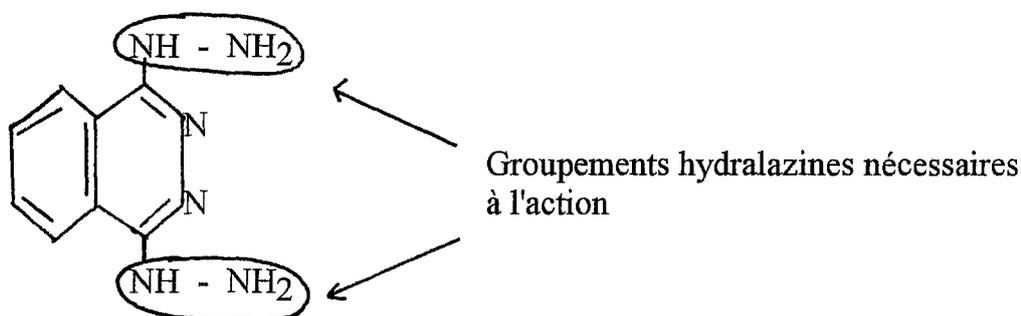
Leur principal inconvénient est d'induire, en réponse à la baisse tensionnelle :

- L'activation du système sympathique d'où tachycardie, augmentation du débit cardiaque.
- L'activation du système Rénine - Angiotensine - Aldostérone d'où rétenion sodée.

On dispose de 4 molécules :

- Dihydralazine	NEPRESSOL® in TRASIPRESSOL® (+ oxprenolol)
- Minoxidil	LONOTEN®
- Diazoxide	HYPERSTAT®
- Nitroprussiate de sodium	NIPRIDE®

### a - Dihydralazine

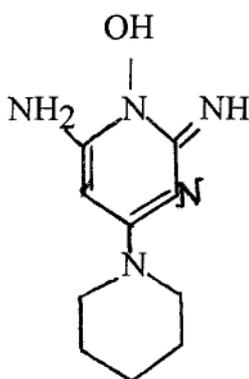


Utilisée seule, son efficacité est limitée car elle induit :

- une rétention hydrosodée,
- une tachycardie,
- une élévation du débit cardiaque qui risque de démasquer une angine de poitrine.

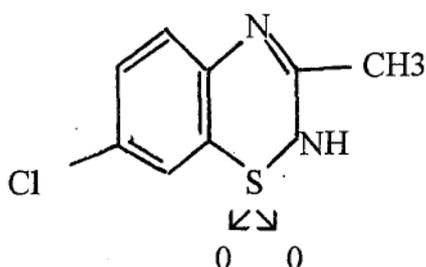
=> Elle est donc associée aux diurétiques et aux  $\beta$  bloquants.

**b - Minoxidil**



Le minoxidil possède un effet vasodilatateur direct supérieur à celui de la dihydralazine. Il n'est utilisé qu'en cas d'HTA sévère résistante aux autres antihypertenseurs. Il doit également être associé aux  $\beta$  bloquants et diurétiques.

**c - Diazoxide**



Dérivé de structure thiazidique (mais effet antinatriurétique).

Son effet est rapide (1 à 5 min), puissant et prolongé (12 h). Son utilisation est réservée aux urgences hypertensives (par voie veineuse).

**d - Nitroprussiate de sodium**

Son effet vasodilatateur est important et immédiat réservé aux urgences hypertensives (en perfusion intraveineuse car son action est brève).

**e - Paramètres pharmacocinétiques :**

	DIHYDRALAZINE	MINOXIDIL	DIAZOXIDE
Fraction résorbée	90 %	90 %	-
Délai d'apparition du pic	1 h	30' à 1 h	-
1/2 vie	acétyleurs : lents : 5 à 8 h rapides : 2 à 6 h	2 h	20 à 30 h
Fixation protéique	85 %	-	90 %
Métabolisation	hépatique (acétylation)	hépatique	hépatique
Diminution urinaire sous forme active	5 à 10 %	15 %	50 %

f - **Effets indésirables**

➤ **Dihydralazine**

- Nausées, vomissements,
- Céphalées violentes (fréquence > 5 %) : peuvent obliger à l'arrêt du traitement,
- Syndrome lupique (55 %) : touche des malades recevant une posologie > à 100 mg/j depuis plus de 6 mois, réversible à l'arrêt du traitement,
- Rétention sodée, tachycardie.

➤ **Minoxidil**

- Hypertrichose observée chez 24 à 100 % des personnes traitées : serait due à l'augmentation des débits cutanés.
- => Le minoxidil est donc utilisé préférentiellement chez l'homme.
- => Il est proposé dans le traitement de certaines alopecies en solution pour application locale (ALOSTIL®, REGAINE®).

- Céphalées,
- Eruptions cutanées,
- Rétention sodée, tachycardie.

➤ **Diazoxide**

- Hyperglycémie transitoire (résultant d'une inhibition de la sécrétion d'insuline),
- Hypertrichose,
- Rétention sodée et tachycardie,
- Troubles digestifs, sensation de chaleur le long de la veine.

➤ **Nitroprussiate de Na**

- Troubles digestifs, céphalées, nausées : liés à une baisse trop rapide de la PA.
- Risque d'intoxication au nitroprussiate par libération d'ions cyanures (=> méthémoglobinémie, cyanose, acidose), ce qui limite son utilisation dans le temps.

**g - Utilisation dans l'HTA**

	<b>DIHYDRALAZINE</b>	<b>MINOXIDIL</b>	<b>DIAZOXIDE</b>	<b>NITROPRUSSIATE DE Na</b>
<b>Indications</b>	. 3ème étape ttt : + $\beta$ bloquant + Diurétique  . HTA gravidique : + $\beta$ bloquant ou AHT central	HTA sévère réfractaire	Poussées hypertensives	Poussées hypertensives
<b>Administration</b>	voie orale	voie orale	injection IV	perfusion intraveineuse
<b>Posologie</b>	75 à 100 mg/j en 3 prises	5 à 40 mg/j en 2 prises	300 mg en 10 à 30 s	3 $\mu$ g/kg/min

**Précautions d'emploi :**

- En cas d'insuffisance rénale : dihydralazine et minoxidil ne nécessitent pas d'adaptation posologie.  
Par contre, diazoxide et nitroprussiate de Na sont à éviter (augmentation 1/2 vie).
- Diazoxide :
  - . à éviter chez le diabétique,
  - . surveillance stricte du taux de prothrombine chez les patients sous AVC (potentialisation).

Les vasodilatateurs directs ont perdu beaucoup de leur intérêt depuis l'apparition des IEC et des antagonistes calciques.  
La dihydralazine reste encore assez largement utilisée notamment dans l'hypertension gravidique.

## VI - STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La décision de traiter est prise après un délai de 1 à 3 mois (HTA modérée ou légère) prouvant la permanence de l'HTA.

Plan de traitement (Annexe I page 78)

### 1 - En première intention : MONOTHERAPIE

#### · Critères de choix de l'antihypertenseur

Les antihypertenseurs actuellement disponibles sont d'efficacité équivalente : chacun est capable de normaliser la PA chez environ 65 % des hypertendus (22).

Le choix de l'antihypertenseur est guidé par l'existence de pathologies associées, de contre-indications éventuelles, et par l'âge du patient (Annexe II page 79).

#### · Recherche de la posologie optimale

C'est-à-dire la posologie apportant le maximum d'efficacité antihypertensive pour le minimum d'effets indésirables.

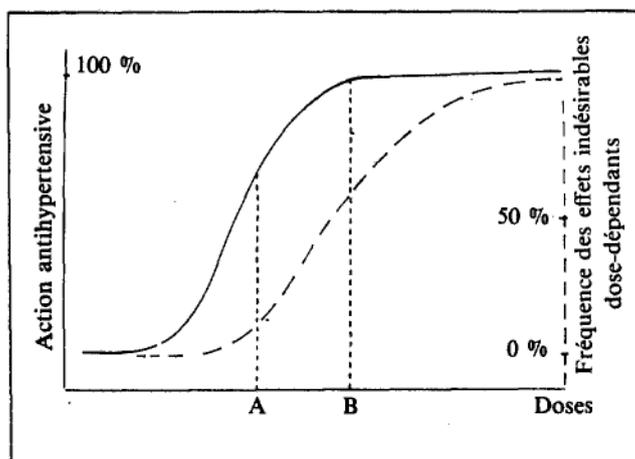


Figure 2

*Dose A : Exemple de dose optimale : elle permet d'obtenir une efficacité antihypertensive pour une faible prévalence d'effets indésirables.*

*Dose B : Cette dose permet d'obtenir l'effet antihypertenseur maximal mais cette action s'accompagne d'effets indésirables (dose-dépendants) chez plus de 50 p. 100 des patients dans l'exemple schématisé.*

## 2 - Traitement de deuxième intention

En cas d'échec de la monothérapie, et après avoir effectué certaines vérifications.

Le prescripteur peut :

- augmenter les doses : mais avec un risque accru de survenue d'effets indésirables,
- changer de classe thérapeutique (tendance actuelle),
- ajouter un deuxième antihypertenseur appartenant à une famille différente (attitude traditionnelle).  
Leur action doit être synergique. L'association de deux hypertenseurs synergiques à des doses peu élevées permet de normaliser la PA tout en limitant les effets indésirables.  
Les associations les plus courantes sont reportées dans le tableau page 80.

## 3 - Traitement de troisième intention

En cas d'échec de la bithérapie, il faut :

- réévaluer l'observance,
- réaliser un bilan étiologique plus poussé pour détecter une éventuelle HTA secondaire, et si nécessaire, passer à la trithérapie.  
Association la plus courante :  
β bloquant + diurétique + vasodilatateur  
(le vasodilatateur étant un IEC ou un antagoniste calcique ou un vasodilatateur direct).

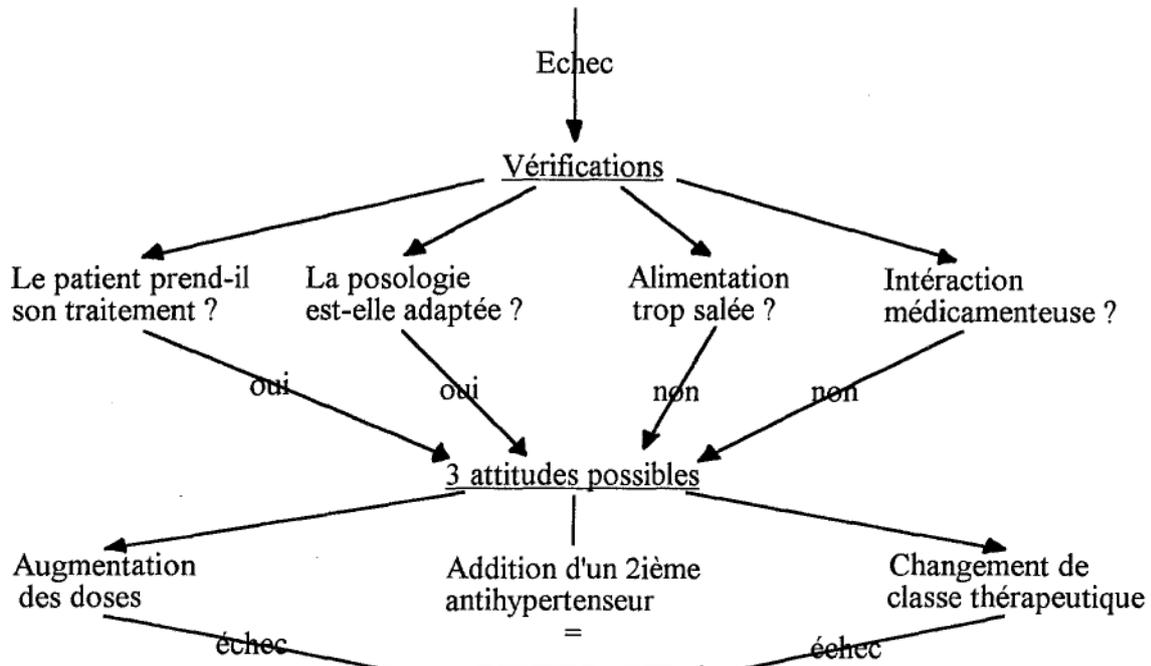
La personnalisation du traitement permet d'obtenir une meilleure tolérance et donc favorise l'observance.

La monothérapie doit être privilégiée en particulier lorsque d'autres traitements sont associés.

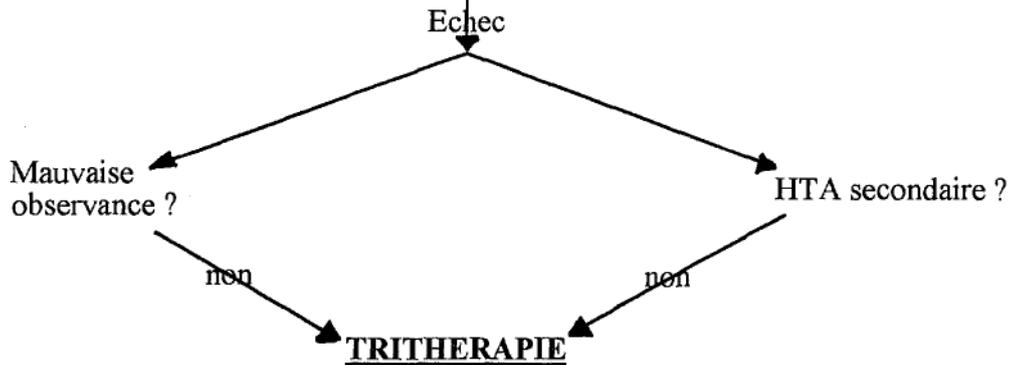
**PLAN DE TRAITEMENT**

**MONOTHERAPIE**

*Diurétique  
ou Béta bloquant  
ou IEC  
ou Antagoniste calcique*

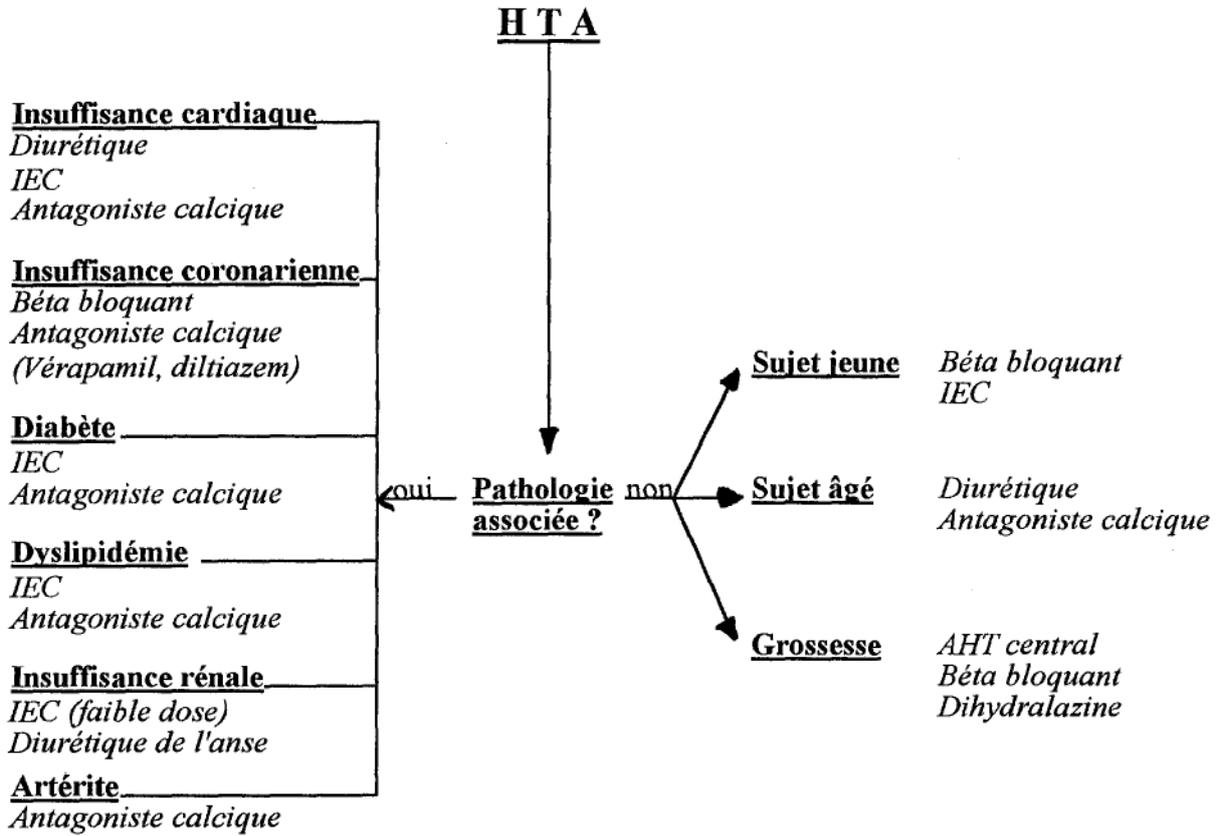


- BITHERAPIE**
- Diurétique + Béta bloquant
  - Béta bloquant + dihydropyridine
  - IEC + antagoniste calcique
  - Diurétique + IEC



*Diurétique + Béta bloquant + vasodilatateur*

**Annexe II**



**CHOIX DE L'ANTIHYPERTENSEUR**

## BITHERAPIE

### Associations les plus courantes

Antihypertenseurs associés	Intérêt(s) de l'association	Spécialités correspondant à l'association*	Remarques
<b>Diurétique + <math>\beta</math> bloquant</b>	Synergie d'action : - les $\beta$ bloquants s'opposent à l'augmentation de l'activité rénine induite par les Diurétiques - les $\beta$ bloquants diminuent la réponse $\epsilon$ secondaire à la baisse de volémie	TRASITENSINE® MODUCREN® LOGROTON® VISKALDIX®	Association très utilisée qui contrôle 70 à 80 % des HTA.
<b>Diurétique (thiazidique ou de l'anse) + IEC</b>	- Synergie d'action - Diminution du risque de dyskaliémie	PRINZIDE® ZESTORETIC® CAPTEA® ECAZIDE® CO.RENITEC® BRIAZIDE® CIBADREX®	Eviter l'association IEC - - Diurétiques épargneurs de k : risque d'hyperkaliémie
<b><math>\beta</math> bloquant + antagoniste calcique (dihydropyridine)</b>	- Synergie d'action - Diminution de la tachycardie et/ou flush induits par les antagonistes calciques	TRENDATE® TENORDATE® $\beta$ ADALATE®	- Ne pas associer $\beta$ bloquant - Vérapamil ou Diltiazem (majoration de la dépression cardiaque) - Intérêt si insuffisance coronarienne
<b>IEC + antagoniste calcique</b>	- Effet synergique - Diminution du risque d'œdème sous nifédipine		Association très efficace Intérêt dans l'HTA sévère

\* **Spécialités correspondant à des associations :**

Il est recommandé de ne pas les utiliser en première intention mais lorsque l'administration préalable des principes actifs isolés a montré la nécessité de l'association et son efficacité aux posologies proposées dans la spécialité.

Leur intérêt est de permettre une meilleure observance.

TRASITENSINE<sup>®</sup> : chlortalidone + oxprénolol  
MODUCREN<sup>®</sup> : hydrochlorothiazide + amiloride + timolol  
LOGROTON<sup>®</sup> : chlortalidone + métoprolol  
VISKALDIX<sup>®</sup> : clopamide + pindolol

PRINZIDE<sup>®</sup> : lisinopril + hydrochlorothiazide  
= ZESTORETIC<sup>®</sup>  
CAPTEA<sup>®</sup> : captopril + hydrochlorothiazide  
= ECAZIDE<sup>®</sup>  
CO.RENITEC<sup>®</sup> : énalapril + hydrochlorothiazide  
BRIAZIDE<sup>®</sup> : bénazépril + hydrochlorothiazide  
= CIBADREX<sup>®</sup>

TENORDATE<sup>®</sup> : atémolol + nifédipine  
=  $\beta$  ADALATE<sup>®</sup>

TRASIPRESSOL<sup>®</sup> : oxprénolol + dihydralazine

➤ **Associations sans utilité démontrée :**

- IEC +  $\beta$  bloquant : non synergique.
- Antagoniste calcique + Diurétique : illogique.

➤ **Associations défavorables :**

- Diurétique ou inhibiteur calcique +  $\alpha$  bloquant (risque important d'hypotension orthostatique)
- $\beta$  bloquant + vérapamil ou diltiazem.

**ANTIHYPERTENSEURS**  
Voie orale

Produit Date de commercialisation	Principe actif	Dosage Présentation	Posologie moyenne/24h (entretien)	Prix au 1-10-93	Coût de traitement journalier (F)		
<b>DIURETIQUES</b> : voir fiche de transparence correspondante Certains diurétiques, parmi ceux ayant une action vasculaire propre, n'ont comme indication thérapeutique que l'HTA							
TENSTATEN Lab. Ipsen	1988 ciclétanine	50 mg gélules B/30	1	94,90	3,16		
FLUDEX Lab. Biopharma	1977 indapamide	2,5 mg comprimés dragéifiés B/30	1	59,80	1,99		
EURELIX LP 6 mg Lab. Hoechst	1993 pirétanide	6 mg gélules B/30	1	53,20	1,77		
CHRONEXAN Lab. Sarget	1989 xipamide	20 mg comprimés sécables B/30	1	33,30	1,11		
LUMITENS Lab. Thérapeutique Moderne	1988 xipamide	20 mg comprimés sécables B/30	1	36,00	1,20		
<b>BÉTA-BLOQUANTS</b> : voir fiche de transparence correspondante							
<b>ASSOCIATIONS BÉTA-BLOQUANT + DIURÉTIQUE</b>							
LOGROTON Lab. Ciba-Geigy	1984 metoprolol chlortalidone	200 mg comprimés sécables 25 mg B/30	1	56,50	1,88		
MODUCREN Lab. M.S.D.-Chibret	1979 tímolol maléate amiloride chlorhydrate hydrochlorothiazide	10 mg 2,5 mg comprimés sécables 25 mg B/30	1	40,40	1,35		
TRASITENSINE Lab. Ciba-Geigy	1980 oxprenolol chlortalidone	160 mg comprimés 20 mg B/30	1	50,40	1,68		
VISKALDIX Lab. Sandoz	1980 pindolol clopamide	10 mg comprimés 5 mg B/28	1	33,00	1,18		
<b>INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION</b>							
BRIEM Lab. PF Médicament	1991 benazepril	5 mg comprimés sécables 10 mg comprimés B/28	1	77,40 122,00	4,36		
CIBACENE Lab. Ciba-Geigy		5 mg* comprimés sécables 10 mg comprimés B/28		77,40 122,00		4,36	
CAPTOLANE Lab. Théraplix	1984 captopril	25 mg comprimés sécables 50 mg comprimés sécables B/30	2 en 2 prises 1 en 2 prises	66,30 110,20	4,42		
LOPRIL Lab. Bristol-Myers-Squibb		25 mg comprimés sécables 50 mg comprimés sécables B/30		66,30 110,20		4,42	
JUSTOR Lab. Lederle	1992 cilazapril	0,5 mg comprimés sécables 1 mg comprimés sécables 2,5 mg comprimés sécables B/28	1 1 1	35,10 58,40 119,80	4,27		
RENITEC Lab. M.S.D.-Chibret		5 mg* comprimés sécables 20 mg comprimés sécables B/28		1 en 1 prise		58,60 148,60	5,31
PRINVIL Lab. M.S.D.-Chibret		5 mg* comprimés 20 mg comprimés B/28		1 en 1 prise		55,00 138,80	4,96
ZESTRIL Lab. Zeneca Pharma	1988 lisinopril	5 mg* comprimés 20 mg comprimés B/28	1 en 1 prise	55,00 138,80	4,96		
COVERSYL Lab. Servier		2 mg* comprimés 4 mg comprimés B/30		1 1		118,50 159,20	3,95 5,31
ACUITEL Lab. Parke Davis	1990 quinapril	5 mg* comprimés 20 mg comprimés B/28	1 1	49,40 122,60	4,38		
KOREC Lab. Millot-Solac		5 mg* comprimés 20 mg comprimés B/28		1 1		49,40 122,60	4,38
TRIAATEC 1,25 mg TRIAATEC 2,50 mg TRIAATEC 5 mg Lab. Hoechst	1989 ramipril	1,25 mg* gélules 2,50 mg gélules 5 mg gélules B/30	1 1 1	103,30 119,50 147,40	3,98		
GOPTEN 0,5 mg GOPTEN 2 mg Lab. Knoll France		0,5 mg* gélules 2 mg gélules B/28		1 1		40,90 119,80	4,28
ODRIK 0,5 mg ODRIK 2 mg Lab. Roussel		0,5 mg* gélules 2 mg gélules B/28		1 1		40,90 119,80	4,28

\* posologie recommandée en cas d'insuffisance rénale (initiation au traitement).

ANTIHYPERTENSEURS (suite)  
Voie orale

Produit Date de commercialisation	Principe actif	Dosage Présentation	Posologie moyenne/24h (entretien)	Prix au 1-10-93	Coût de traitement journalier (F)	
<b>INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION + DIURÉTIQUE</b>						
BRIAZIDE Lab. PF Médicament	benazepril hydrochlorothiazide	comprimés sécables B/28	1	122,00	4,36	
		10 mg				
CIBADREX Lab. Ciba Geigy		comprimés sécables B/28	1	122,00	4,36	
CAPTEA Lab. Théraplix	captopril hydrochlorothiazide	comprimés sécables B/28	1	123,30	4,40	
		50 mg				
ECAZIDE Lab. Bristol-Myers-Squibb		comprimés sécables B/28	1	123,30	4,40	
		25 mg				
CO-RENITEC Lab. M.S.D.-Chibret	enalapril hydrochlorothiazide	comprimés B/28	1	141,70	5,06	
		20 mg				
		12,5 mg				
PRINZIDE Lab. M.S.D.-Chibret	lisinopril hydrochlorothiazide	comprimés sécables B/28	1	123,30	4,40	
		20 mg				
ZESTORETIC Lab. Zeneca Pharma		comprimés sécables B/28	1	123,30	4,40	
		12,5 mg				
<b>ANTAGONISTES DU CALCIUM</b>						
dihydropyridines	AMLOR Lab. Pfizer	amlodipine	5 mg gélules B/30	1	130,00	4,33
	FLODIL LP 5 mg Lab. Astra France	fétopipine	5 mg comprimés B/28	1	97,90	3,50
	ICAZ LP Lab. Sandoz	isradipine	**2,5 mg gélules B/30	1	67,50	3,67
			5 mg gélules B/30	1	110,00	
	CALDINE Lab. Boehringer Ingelheim	lecidipine	**2 mg comprimés B/28	1	84,70	4,99
			4 mg comprimés sécables B/28	1	139,80	
	ADALATE 20 mg LP Lab. Bayer-Pharma	nifédipine	20 mg comprimés B/30	2	57,30	3,82
	NIFEDIPINE RATIOPHARM LP 20 mg Lab. Lafon Ratiopharm		20 mg comprimés B/30	2	48,70	3,25
				B/60		79,80
	NIFELATE LP 20 mg Lab. Biogalénique		20 mg comprimés B/30	2	51,20	3,41
			B/60		84,30	2,81
	LOXEN LOXEN LP 50 Lab. Sandoz	nicardipine	20 mg comprimés B/30	3	41,80	4,18
			50 mg gélules à libération prolongée B/60	2	112,20	3,74
BAYPRESS Lab. Bayer-Pharma	nitrendipine	**10 mg comprimés B/28	1	80,70	4,75	
		20 mg comprimés B/28	1	133,10		
NIDREL Lab. Spécia		**10 mg comprimés B/28	1	80,70	4,75	
		20 mg comprimés B/28	1	133,10		
autres	DELTAZEN LP 300 Lab. Upjohn	diltiazem	300 mg gélules B/28	1	101,00	3,61
	DILRENE LP 300 Lab. Clin Midy		300 mg gélules B/28	1	101,00	3,61
	TILDIEM LP 300 mg Lab. Synthélabo France		300 mg gélules B/28	1	134,10	4,79
	ARPAMYL LP 240 mg Lab. Jouvainal	vérapamil	240 mg comprimés B/30	1	90,70	3,02
	ISOPTINE 120* ISOPTINE LP 240 Lab. Biosédra		120 mg gélules B/40	2	61,00	3,05
			240 mg comprimés sécables B/30	1	97,10	3,24
	NOVAPAMYL LP 120 NOVAPAMYL LP 240 Lab. Novalis		120 mg comprimés B/60	1	84,40	2,81
	240 mg comprimés B/30	1	84,40			
VERAPAMIL RATIOPHARM LP 120 VERAPAMIL RATIOPHARM LP 240 Lab. Lafon Ratiopharm		120 mg gélules B/28	2	40,50	2,59	
		240 mg gélules B/28	1	72,50		

\* Isoptine 120 est commercialisé depuis 1971, mais son indication dans le traitement de l'hypertension n'a été reconnue qu'en 1986.

\*\* Dosage réservé au sujet âgé et à l'insuffisant hépatique.

ANTIHYPERTENSEURS (suite)  
Voie orale

Produit Date de commercialisation	Principe actif	Dosage Présentation	Posologie moyenne/24h (entretien)	Prix au 1-10-93	Coût de traitement journalier (F)
<b>ANTAGONISTES CALCIQUES + BÊTA-BLOQUANTS</b>					
BETA-ADALATE Lab. Bayer-Pharma	aténolol nifédipine	gélules B/28	1	95,90	3,42
TENORDATE Lab. Zeneca Pharma		50 mg 20 mg gélules B/28	1	95,90	3,42
<b>ALPHA-BLOQUANTS PÉRIPHÉRIQUES</b>					
ALPRESS LP 2,5 mg* ALPRESS LP 5 mg	prazosine	2,5 mg comp. osmotiques B/30	1	71,90	3,83
		5 mg comp. osmotiques B/30	1	114,80	
MINIPRESS Lab. Pfizer		1 mg comprimés sécables B/30 5 mg comprimés sécables B/30	3 mg à 7,5 mg en 2 prises	33,80 116,70	3,38 à 5,83
EUPRESSYL Lab. Byk France	urapidil	30 mg gélules B/30	2	49,80	3,32
		60 mg gélules B/30	2	89,80	5,99
MEDIATENSYL Lab. Inergie		30 mg gélules B/30 60 mg gélules B/30	2 2	49,80 89,90	3,32 5,99

\* Dosage particulièrement réservé aux sujets âgés et aux diabétiques.

**AUTRES VASODILATEURS DIRECTS**

dihydralazine + β bloquant	seule	NEPRESSOL Lab. Ciba-Geigy	1954	dihydralazine	25 mg comprimés B/40	4 à 6	14,10	1,76
		TRASIPRESSOL Lab. Ciba-Geigy	1977	dihydralazine exprénolol	25 mg comprimés B/40 80 mg	2 en 2 prises	39,30	1,96
autre		LONOTEN Lab. Upjohn	1984	minoxidil	5 mg comprimés sécables B/40 10 mg comprimés sécables B/40	5 à 40 mg	55,60 92,80	4,64*

\* Correspond à 20 mg

**ALPHA-STIMULANTS CENTRAUX**

BARCLYD Lab. Biogalénique	1989	clonidine	0,15 mg comprimés sécables B/15 B/30	2 à 4 en 2 prises	15,80 27,40	3,16 2,74
CATAPRESSAN Lab. Boehringer Ingelheim	1971		0,15 mg comprimés sécables B/20 B/100	2 à 4 en 2 prises	22,20 76,60	3,33 2,30
ESTULIC Lab. Sandoz	1981	guanfacine	2 mg comprimés sécables B/30	1	31,40	1,04
ALDOMET Lab. M.S.D.-Chibret	1984	méthyl dopa	250 mg comprimés B/30 B/100	750 mg à 1,5 g	22,10 53,90	1,62 à
			500 mg comprimés B/30		36,10	3,61
EQUIBAR Lab. Biogalénique	1982		250 mg comprimés B/30 B/100	750 mg à 1,5 g	22,10 53,90	1,62
			500 mg comprimés B/30		36,10	3,61
HYPERIUM Lab. Servier	1988	oxaminazoline	1 mg comprimés B/30	1 à 2	94,00	4,70
EUCTAN Lab. Delalande	1978	tolonidine	0,05% gouttes fl/30 ml fl/100 ml	20 à 40 gouttes (1 ml=20 gttes)	11,70 31,20	0,39 à 0,78 0,31 à 0,62

Les réserpiniques, associés ou non à des diurétiques, ne figurent pas dans ce tableau.

## **CHAPITRE III**

### **HTA ET OBSERVANCE**

- I - Introduction
- II - Définition et Méthodes d'évaluation de l'observance
- III - Facteurs influençant l'observance
- IV - Amélioration de l'observance

## **I - INTRODUCTION**

La diversité croissante des antihypertenseurs susceptibles de contrôler efficacement l'HTA contraste avec une négligence fréquente des patients vis à vis de leurs prescriptions.

Diverses études ont montré un pourcentage d'inobservance voisin de 40 % (10,34).

Or un réel bénéfice sur le plan vasculaire ne peut être obtenu qu'avec un contrôle tensionnel constant.

Nous allons voir dans ce chapitre comment s'évalue l'observance, ce qui peut l'influencer et enfin les moyens visant à l'améliorer.

## **II - DEFINITION ET METHODES D'EVALUATION DE L'OBSERVANCE**

L'observance (ou compliance ou adhérence) désigne le degré de concordance qui existe entre les recommandations du médecin et le comportement du patient.

Elle concerne la prise médicamenteuse, mais aussi le respect des règles hygiéno-diététiques et l'adhérence au suivi médical.

### **Méthodes d'évaluation**

#### **1 - Observance des règles hygiéno-diététiques**

Elle tient une place importante dans l'HTA mais reste peu étudiée.

Elle serait relativement médiocre, ce qui s'explique par la nécessité d'un changement important des habitudes du patient.

#### **2 - Adhérence au suivi médical**

Peut s'évaluer par :

- le nombre de perdus de vue,
- le nombre de visites faites par rapport au nombre de visites prévues,
- les écarts par rapport à la date prévue des consultations.

L'étude de Degoulet et Coll. (11) menée auprès d'hypertendus suivis par un service spécialisé en HTA, a obtenu un taux de perdus de vue de 15 % à 6 mois et 22 % à 3 ans.

Il n'existe pas de lien direct entre adhérence au suivi médical et adhérence médicamenteuse : en effet un patient présent aux rendez-vous fixés ne se traite pas forcément comme lui a indiqué son médecin.

A l'inverse un patient perdu de vue a pu changer de médecin sans arrêter de se traiter pour autant.

### **3 - Observance médicamenteuse**

La non adhérence au traitement peut porter sur 5 points (classification de Blackwell) : (10)

- absence de prise médicamenteuse,
- prise injustifiée,
- erreur de dose,
- erreur d'horaire,
- prise de médicaments non prescrits.

Sur le plan quantitatif, on considère que la prise d'au moins 75 à 80 % de la prise totale témoigne d'une bonne observance.

Les méthodes de mesure de l'adhérence médicamenteuse sont multiples.

On différencie :

- Les méthodes directes : d'identification du médicament.
- Les méthodes indirectes : d'évaluation de la prise médicamenteuse.

#### **3.1 - Méthodes directes**

On réalise le dosage plasmatique ou urinaire du médicament ou de l'un de ses métabolites.

Il s'agit d'une technique sensible mais qui présente beaucoup d'inconvénients :

- elle est lourde à mettre en oeuvre et chère,
- éthiquement discutable,
- ne renseigne que sur la dernière prise médicamenteuse,
- pratiquement inapplicable pour les thérapeutiques comportant plusieurs médicaments comme c'est le cas dans l'HTA,
- peut faussement augmenter la compliance, le patient se sachant contrôlé.

Cette méthode reste donc expérimentale.

On peut remarquer qu'elle donne les % de non-observance les plus élevés.(10).

### 3.2 - Méthodes indirectes

#### 3.2.1 - Mise en évidence des effets du médicament

##### ➤ **Contrôle tensionnel**

Il existe généralement une bonne concordance entre la prise correcte du médicament et la qualité du contrôle tensionnel.

Cependant, certains hypertendus peuvent être observants mais mal contrôlés (posologie insuffisante, mauvaise répartition des prises, interaction médicamenteuse...).

A l'inverse, des patients non compliants peuvent avoir une PA satisfaisante (traitement surdosé, baisse momentanée de la tension...).

(6,42)

##### ➤ **Mesure d'un effet caractéristique du médicament**

Ralentissement du rythme cardiaque sous  $\beta$  bloquant, diminution de la kaliémie sous diurétique hypokaliémiant...

Cette méthode ne peut suffire à elle seule mais peut être intéressante en tant que méthode d'appoint.

#### 3.2.2. - Comptage des comprimés

Il est demandé au patient de rapporter, à chaque consultation, les comprimés restants.

Une erreur de 10 % dans le compte des comprimés témoigne de la non-observance du patient (10).

Cette méthode a été couramment utilisée pour évaluer l'observance d'hypertendus.

Son principal inconvénient est de ne pas renseigner sur le devenir réel des comprimés manquants : ils n'ont pas forcément été ingérés ni utilisés conformément à la prescription.

Certains auteurs lui trouvent un caractère inquisiteur. (30)

D'autres soulignent la difficulté de sa réalisation en pratique courante.

(10)

### **3.2.3. - L'interrogatoire du patient**

C'est le moyen le plus simple d'appréciation de l'observance ; il consiste à demander au patient s'il prend bien tous ses comprimés tous les jours.

La manière de poser les questions est importante.

Il ne faut pas influencer par la crainte ou par un sentiment de culpabilité les réponses du sujet.

Il est reconnu que l'interrogatoire tend à surestimer l'observance.

Il faut savoir que, parmi les malades qui ne prennent pas bien leurs médicaments, 50 % le reconnaissent facilement. (30)

L'interrogatoire du patient est toujours préférable à celui de son entourage qui tend à surestimer l'observance. (10)

Les méthodes d'étude de l'observance sont donc multiples mais aucune n'est réellement satisfaisante.

Chacune d'elles diffère par sa sensibilité et par son influence sur le comportement du patient : ceci explique que les résultats obtenus soient différents et difficilement comparables.

La méthode idéale devrait être :

- discrète, pour éviter la sensibilisation momentanée du patient,
- objective, donc reproductible,
- simple à réaliser et peu coûteuse.

## **III - FACTEURS INFLUENCANT L'OBSERVANCE**

Ils sont multiples et s'influencent mutuellement pour moduler le comportement du patient.

On peut les classer en quatre catégories :

- facteurs liés à la maladie,
- facteurs liés au traitement,
- facteurs liés au patient et à son environnement,
- facteurs liés à la relation médecin - malade.

## 1 - Facteurs liés à la maladie

Il ne semble pas exister de différences notables de la compliance en fonction de la pathologie :

DIAGNOSTIC	% de non compliants
Tuberculose	20 à 72
Ulcère gastro-duodéal	40 à 60
Infection : enfants	20 à 67
Infection : adultes	31
Maladie psychiatrique	
- schizophrénie	46
- névrose	43
Rhumatologie	49
Traitement prophylactique (fer)	25 à 71
Cardiologie	
- insuffisance cardiaque	34
- HTA	40
Maladies chroniques diverses (sujet âgé)	60

### Fréquence de non compliance en fonction du diagnostic

in DAHAN (10), 1985

L'HTA, maladie le plus souvent asymptomatique, de découverte fortuite, aux conséquences péjoratives lointaines, est susceptible d'entraîner une observance médiocre.

L'hypertendu a du mal à réaliser qu'il est malade et n'attend pas de bénéfice immédiat du traitement qui représente pour lui une contrainte plus gênante que la maladie elle-même.

Ce n'est pas la gravité objective de la maladie qui favorise la compliance mais la gravité ressentie par le patient.

## 2 - Facteurs liés au traitement

### 2.1 - Sa complexité (10,22,34,36)

Le respect de l'ordonnance est inversement proportionnel à sa complexité.

- Le nombre de médicaments présents est important :  
la fréquence d'erreurs ou d'oublis dans la prise est 2 fois plus élevée si l'ordonnance comporte 2 médicaments, que si elle n'en comporte qu'un, elle est 3 fois plus élevée si 5 médicaments ont été prescrits (36).

- De même la multiplication des prises dans la journée diminue l'observance.

L'horaire des prises est également important : les médicaments sont généralement facilement pris au petit déjeuner ou au dîner. Par contre l'oubli est plus fréquent à midi, en particulier pour les personnes se trouvant sur leur lieu de travail.

## 2.2 - Sa durée

La compliance tend généralement à diminuer avec la durée du traitement (10).

Toutefois, certains auteurs estiment que les traitements au long cours entraînent une meilleure adhésion des malades, grâce aux habitudes acquises et à la meilleure compréhension du traitement et de la maladie (4).

Selon Dickersin (10) les patients compliants traités depuis longtemps le resteront.

L'étude de Laplante (30) suggère que la perspective d'un traitement à vie pourrait stimuler l'observance.

80 % des patients observants ont conscience du caractère définitif du traitement antihypertenseur.

## 2.3 - Son but

Les traitements à visée préventive sont moins bien suivis que les traitements curatifs (17).

Traitement :	Préventif cours terme	<u>Préventif long terme</u>	Curatif cours terme	Curatif long terme
Non-observance:	36 à 40 %	<u>66 %</u>	23 %	32 à 59 %

## 2.4 - Son efficacité

Un traitement efficace peut déterminer deux types d'attitude (10) :

- le malade s'estime guéri et arrête le traitement,
- encouragé, il poursuit son traitement.

L'étude de SAFAR-CONSOLI (34) révèle que la diminution des chiffres tensionnels a une action favorable sur l'observance.

## **2.5 - Sa tolérance**

Un traitement est d'autant mieux suivi qu'il est bien toléré.

Même mineurs, les effets indésirables sont d'autant plus mal vécus que la maladie était asymptomatique au départ.

Le pourcentage d'arrêts de traitements, entre les différentes classes d'antihypertenseurs, est compris entre 7 et 38 %, maximum pour les vasodilatateurs, minimum pour les IEC et les antagonistes calciques, mieux tolérés (6).

## **3 - Facteurs liés au patient et à son environnement**

### **3.1 - L'âge**

Les sujets hypertendus jeunes sont généralement moins compliants : (11, 34) ils acceptent difficilement la dépendance vis à vis du traitement.

Les sujets âgés se plient davantage aux exigences du traitement : les pertes du mémoire, les listes médicamenteuses souvent longues expliquent en partie une observance plutôt médiocre.

### **3.2 - Le sexe**

L'influence du sexe sur la compliance est controversée : les hommes sont généralement plus observants que les femmes ; mais, en ce qui concerne l'HTA, de nombreuses études ont rapportés une compliance supérieure dans la population féminine (11, 34, 42).

### **3.3 - L'entourage**

La compliance paraît meilleure chez les patients dont l'entourage familial est favorable. Elle est moins élevée chez les personnes vivant seules ou dans une famille instable (22).

La famille est un soutien psychologique, elle intervient dans la surveillance et le rappel du traitement.

### **3.4 - Le niveau socio-économique**

Selon certains auteurs, l'appartenance à une catégorie socio-professionnelle défavorisée est un facteur d'inobservance (11, 34).

D'après Caldwell (4), le niveau d'instruction intervient dans la mesure où il fait mieux percevoir les avantages à long terme d'un traitement au long cours.

Toutefois, d'autres auteurs comme Podell ne trouvent aucune relation significative entre le niveau socio-économique et la non-adhésion au traitement.

### 3.5 - Facteurs psychologiques

- La non-observance des prescriptions est la conséquence de la non-acceptation consciente ou non de la maladie.

Le fait de prendre un médicament signifie que l'on est malade. L'idée que le patient se fait sur sa maladie a une incidence sur son adhésion au traitement.

La motivation et la confiance en l'efficacité du traitement favorise une bonne observance.

L'interruption du traitement peut-être une façon d'exprimer l'agressivité du malade à l'égard du médecin qui n'a pas une attitude conforme à son attente ou qui ne le guérit pas. (4)

- "Profil psychologique" de l'hypertendu :

- De nombreux travaux ont montré que certaines particularités psychologiques caractérisent les hypertendus, telles que : (7)

- l'hyperréactivité au stress,
- le manque de réactivité émotionnelle,
- la répression de l'agressivité.

- L'étude de SAFAR CONSOLI (9) a tenté d'établir un lien entre les traits psychologiques du patient et la qualité de l'observance.

3 types de personnalité ont pu être identifiés :

- Type I : hyperréactif / inhibé :

émotif, inquiet, hésitant, pessimiste, sujet observant car volontiers dépendant du médecin traitant.

- Type II : actif / combatif :

optimiste, sûr de lui, dynamique, expansif, sujet plutôt inobservant car accepte mal l'idée de vulnérabilité liée à la maladie, ni la dépendance médicale.

- Type III : agité / instable :

agressif, impulsif, sujet inobservant.

Cette classification est un peu schématique. Elle permet toutefois de mieux appréhender le patient.

#### 4 - La relation médecin - malade (7, 9, 22, 33)

Elle représente le facteur central de l'observance.

Une bonne communication entre le médecin et son patient est fondamentale.

- L'existence d'une confiance réciproque est favorable : la satisfaction que le malade retire de cette relation contribue à une bonne observance.
- La conviction du médecin de l'efficacité et de la nécessité du traitement facilite la compliance.
- Présenter l'HTA comme une maladie à part entière et non comme un simple facteur de risque, semble indispensable pour modifier les comportements du patient et obtenir une bonne observance.

Toutefois CONSOLI (8) souligne que faire en sorte qu'un hypertendu asymptomatique se considère "malade" altère inévitablement la qualité de vie de ce dernier.

- Les explications données sur la maladie et son traitement doivent être simples et répétées à chaque consultation.

En effet, des études ont montré que parmi les informations données sur un traitement, les patients ne sont pas capables d'en fournir la moitié à la consultation suivante (10).

- De même, la présentation positive des conseils d'hygiène tels que le sport, est un facteur d'observance selon CONSOLI (34).

A l'inverse, certaines attitudes peuvent conduire à une mauvaise compliance :

- L'absence d'explications, de conseils simples.
- L'impression du malade de ne pas recevoir les informations qu'il désire a une influence négative sur son comportement.
- La dramatisation qui risque paradoxalement de rendre les malades récalcitrants encore plus indisciplinés.
- Une attitude autoritaire, répressive vis à vis des habitudes du patient.

La prise de conscience de ces problèmes et la connaissances des éléments conditionnant le comportement du patient vont permettre l'application de mesures destinées à améliorer l'observance.

## **IV - AMELIORATION DE L'OBSERVANCE**

### **1 - Amélioration de la prédictibilité :**

Il est difficile d'identifier les malades qui ne suivront pas leur prescription : les études réalisées ont montré que les erreurs de prédiction sont nombreuses (22, 35).

Pourtant la possibilité de prévoir ceux qui ne suivront pas les conseils donnés permet de concentrer les efforts sur eux.

D'où l'intérêt de définir des "groupes à risques".

L'étude réalisée par Degoulet et Coll (11) auprès de 1 346 hypertendus a dégagé des facteurs prédictifs du manque d'assiduité aux consultations : le sexe masculin, le jeune âge, l'appartenance à une catégorie socio-professionnelle défavorisée, l'obésité, la consommation d'alcool et/ou de cigarettes, une HTA modérée.

L'objectif de cette étude étant le dépistage précoce des patients pour lesquels le risque d'être perdu de vue est élevé.

De la même façon CONSOLI et SAFAR (34) ont déterminé des facteurs prédictifs d'observance :

	<b>OBSERVANT</b>	<b>NON OBSERVANT</b>
<b>Age</b>	45 - 55 ans	> 55 ans
<b>Sexe</b>		masculin
<b>Situation familiale</b>	marié	célibataire
<b>Profession</b>	Profession à responsabilité	inactif
<b>Niveau socio-culturel</b>	élevé	bas
<b>Personnalité</b>	Hyperréactif / inhibé	actif / combatif
<b>Facteurs de risque associés</b>		tabagisme, obésité
<b>Antécédants</b>	Antécédents familiaux d'HTA	Intolérance à un précédent traitement

### **2 - Education du patient**

Le niveau de connaissance des patients sur l'hypertension est bas.

Mais les expériences entreprises dans le but d'améliorer ces connaissances ont été parfois décevantes ; l'étude réalisée par Sackett et Haynes (24) auprès de 230 ouvriers canadiens hypertendus a montré que les efforts consacrés à éduquer le malade avaient perdu leur effet avec le temps ; 85 % des sujets éduqués avaient acquis un bon niveau de connaissance contre seulement 20 % pour les sujets non éduqués.

Après 6 mois, l'observance est mauvaise chez 44 % des sujets éduqués contre 41 % des sujets non éduqués.

Selon la majorité des auteurs (30, 35, 38), l'amélioration isolée et objective des connaissances du patient sur sa maladie et son traitement a peu d'influence sur l'observance.

Elle est nécessaire mais reste insuffisante pour modifier le comportement du patient.

Elle s'inscrit dans un programme global d'éducation qui doit favoriser l'autonomie du patient en le motivant et le responsabilisant.

Il doit s'impliquer dans sa maladie et prendre conscience de la nécessité du traitement.

Ce "programme d'éducation" (2) consiste à :

- évaluer les connaissances du patient et mettre fin aux idées fausses,
- présenter la maladie hypertensive et son traitement :
  - le responsabiliser en l'informant des complications éventuelles,
  - indiquer les valeurs limites et concrétiser le traitement en fixant un but à atteindre,
  - l'informer des autres facteurs de risques qui doivent être traités simultanément à l'HTA,
  - décrire le traitement et insister sur son caractère définitif,
  - citer les règles hygiéno-diététiques et expliquer leur rôle adjuvant dans le traitement.
- favoriser l'autonomie du patient vis à vis de sa maladie et requérir sa participation active : lui suggérer de mesurer lui-même sa tension et d'utiliser un carnet d'hypertension,
- l'inciter à connaître son traitement (nom du ou des médicaments et éventuellement la classe thérapeutique).

Haynes (23) dans une étude réalisée auprès d'hypertendus non-compliants a obtenu un taux d'observance de 70 % (contre 11 % dans un groupe témoin) par l'apprentissage de l'automesure tensionnelle et l'utilisation d'un carnet d'hypertension avec valeurs tensionnelles et traitements inscrits quotidiennement. La compliance à long terme était également améliorée.

Une enquête réalisée auprès de 400 hypertendus a montré que beaucoup d'entre eux sont favorables à l'automesure tensionnelle (39).

### Enquête sur l'automesure tensionnelle

QUESTION	NE SAIT PAS	REPOSE FAVORABLE
- Avez-vous envie de mesurer vous-même votre tension ?	6,2 %	oui : 76 %
- Croyez-vous que cela vous rassurerait ?	10,5 %	oui : 62 %
- Croyez-vous que cela vous inquiéterait ?	11,2 %	non : 75 %
- Pensez-vous que c'est difficile à faire ?	10,7 %	non : 82 %
- Auriez-vous tendance à la mesure plus souvent que nécessaire ?	7,7 %	non : 62 %
- Cela vous inciterait-il à mieux suivre votre traitement ?	12,5 %	oui : 65 %

in PLOUIN (39), 1979

Une éducation personnalisée tenant compte de l'environnement socio-économique de chaque patient améliore la compliance de façon beaucoup plus nette qu'une éducation standard (10).

L'éducation des patients hypertendus peut faire appel à divers moyens comme :

-des instructions écrites :

les malades ont souvent des difficultés à se souvenir de ce que leur médecin leur a dit.

la mise à disposition, dans les officines, de brochures informatives, contribuent au développement de l'information.

-des méthodes audiovisuelles :

elles complètent l'impact de l'information écrite et orale.

-des réunions d'éducation en groupe :

elles ont montré leur efficacité pour motiver le patient.

elles ont permis, dans le cas de l'HTA, une meilleure écoute des règles hygiéno-diététiques.

L'éducation du patient est donc plus qu'une simple information.

Son but est changer le comportement de l'hypertendu et lui faire prendre conscience de la nécessité de son traitement.

### 3 - Amélioration de la relation médecin - hypertendu (4, 22, 33, 35, 37)

Critères d'une bonne communication entre le médecin et son patient :

- attitude amicale et de mise en confiance, adaptée à la personnalité du patient,
- être à l'écoute du patient, répondre à ses attentes, être disponible,
- simplicité, concision et répétition des explications,
- effort dans la rédaction de l'ordonnance : qui doit être lisible et compréhensible par le patient, avec éventuellement une hiérarchisation des médicaments.
- surveillance régulière et fréquente qui favorise la mémorisation du message et sa compréhension.
- bonne organisation des rendez-vous (temps d'attente limité).

### 4 - Amélioration de la thérapeutique

Certaines mesures peuvent faciliter la prise médicamenteuse :

- la simplification des schémas thérapeutiques par la prescription en première intention d'une monothérapie en prise unique,
- la recherche de la dose minimale efficace qui diminue le risque de survenue d'effets indésirables,
- la prescription en première intention des molécules les mieux tolérées, en tenant compte d'éventuelles pathologies associées,
- un plan de prises adapté à chaque patient en tenant compte de son emploi du temps (ex : pas de prise à midi si repas à l'extérieur),
- l'étude de nouvelles formes galéniques comme les patches à la clonidine qui libère l'antihypertenseur de façon continue pendant 7 jours.  
intérêt double : les effets indésirables sont réduits, le traitement est moins contraignant pour le patient,
- l'indication des jours de la semaine sur les plaquettes de médicaments : (ex : NIDREL®), elle présente un intérêt quand la mauvaise observance est due à l'oubli,

- un effort de rédaction de la notice accompagnant le médicament : elle représente le dernier support d'information au moment où le malade n'est plus en contact ni avec le médecin ni avec le pharmacien.

Son contenu doit être adapté exclusivement au patient, et donné des informations relatives au médicament et à la maladie ainsi que des recommandations et des arguments dans le but de convaincre de l'utilité du traitement.

## 5 - Le rôle du pharmacien

Le pharmacien assure la concrétisation de l'ordonnance, le patient prend alors conscience de son traitement.

Il contribue à la bonne utilisation des médicaments par les informations qu'il donne aux malades sur le traitement prescrit.

➤ Le pharmacien peut conseiller son patient hypertendu en :

- s'assurant qu'il ait bien compris la maladie et son traitement,
- en insistant sur le fait qu'il s'agit d'un traitement à vie, et que les antihypertenseurs ne doivent pas être arrêtés brutalement, en particulier s'il s'agit d'un  $\beta$  bloquant ou d'un antihypertenseur central (clonidine),
- en l'avertissant, si nécessaire, de la possibilité de survenue d'effets indésirables notamment en début de traitement,
- en lui rappelant les règles hygiéno-diététiques principales,
- en l'informant des substances médicamenteuses pouvant majorer l'HTA (les sympathomimétiques présents notamment dans les décongestionnants nasaux, les corticoïdes, les AINS, les médicaments effervescents contenant du Na ...).  
De même une consommation excessive de réglisse peut élever la PA,
- en établissant un plan de prises, tenant compte de la cinétique des antihypertenseurs, des médicaments associés et de l'emploi du temps du patient,
- en aidant les personnes âgées à distinguer les médicaments essentiels de ceux qui le sont moins.



L'enquête réalisée par LAPLANTE (30) auprès de 355 hypertendus a montré le rôle bénéfique du pharmacien sur l'observance.

### Influence du pharmacien sur le pourcentage d'observance défectueuse

Intervention du pharmacien P = 0,026	% d'observance défectueuse		
	Schéma thérapeutique non respecté	Ne prend pas toujours ses médicaments	Total
Moyenne générale de l'échantillon	15,3	11	26,3
Conseils reçus 55 %	13,5	<u>7,3</u>	20,8
Conseils non reçus 30 %	18,1	12,4	30,5
Non réponse 15 %	16	<u>22</u>	38

in LAPLANTE (30), 1985

A la question : "votre pharmacien vous a-t-il aidé à comprendre votre traitement et son intérêt ?" 55 % des patients répondent oui, 30 % non, 15 % ne répondent pas, ce qui supposent qu'ils n'ont pas reçu de conseil. En regroupant ces derniers avec ceux ayant répondu "non", Laplante constate que la prise irrégulière des médicaments est 2 fois plus fréquente chez ces personnes par rapport à celles qui ont reçu des conseils.

- D'autre part, le pharmacien est à même d'apprécier l'observance, notamment lors des renouvellements d'ordonnance.

Il arrive en effet que certains malades refusent de se faire délivrer la totalité des médicaments prescrits.

C'est aussi souvent au pharmacien en premier lieu que le patient rapporte les effets indésirables de son traitement.

Il serait important que médecin et pharmacien coordonnent leur action.

L'un comme l'autre peut être amené à constater des anomalies dans la façon dont un malade suit son traitement.

"Le bon usage du médicament implique donc un courant d'échange non seulement entre médecin et malade, entre pharmacien et malade mais également entre médecin et pharmacien" (30).

En résumé, l'observance s'évalue mal, dépend de multiples facteurs et se prédit difficilement.

Les différents moyens visant à l'améliorer sont regroupés dans le tableau ci-dessous, ainsi que les bénéfices qu'il apportent et les efforts qu'ils demandent.

**STRATEGIES POUR L'AMELIORATION DE L'OBSERVANCE**

STRATEGIES	Utilité éventuelle pour l'amélioration de la compliance	Effort exigés des professionnels de la santé	Efforts exigés des malades	Difficulté d'application de la stratégie
Vérifier le niveau de compliance du malade	élevée	peu important à moyen	nuls	difficile
Déterminer prospectivement la compliance du malade	élevée	peu important	nuls	très difficile
Simplifier le traitement médicamenteux	moyenne	nuls	nuls	facile
Instruire le malade au sujet de sa maladie et du traitement	moyenne	moyennement important	peu important	facile
Adapter le contexte pratique des consultations	élevée	importants	nuls	difficile
Expliquer en détail les modalités du traitement	moyenne	peu importants	nuls	facile
Améliorer la relation médecin - malade	élevée	moyennement important	nuls	difficile
Modifier les attitudes des professionnels de la santé	moyenne	peu importants	nuls	difficile

in HAYNAL (22), 1983

## CHAPITRE IV

### ENQUETE

I - Matériel - Méthodes

II - Résultats

III - Discussion

## **I - MATERIEL ET METHODES**

### **1 - Modalités de l'enquête**

Le support de l'enquête est constitué de questionnaires auxquels ont été soumis les clients d'une officine lors du renouvellement de leurs médicaments antihypertenseurs.

L'enquête s'est déroulée sur une période de 6 mois, de janvier à juin 1993.

### **2 - Echantillon**

94 personnes ont été interrogées pendant cette période.

La répartition des questionnaires a été tout à fait aléatoire.

L'échantillon regroupe des hommes et des femmes de tous âges, hypertendus depuis plus ou moins de temps.

Le but de cette enquête est d'évaluer l'observance du traitement antihypertenseur auprès d'un ensemble d'hypertendus, et de tenter de déterminer si certains facteurs peuvent l'influencer.



→ **MODE DE VIE**

10) Quelle est ou a été votre profession ? : .....

11) Avez-vous un rythme de vie stressant ?

- oui   
non

12) Avez-vous une activité physique régulière ?

- oui   
non

13) Suivez-vous un régime alimentaire particulier ?

- hyposodé oui  non   
- hypocalorique oui  non   
- autre : .....

14) Fumez-vous ?

- oui   
non

15) Buvez-vous de l'alcool ?

- jamais   
- occasionnellement   
- régulièrement

→ **TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR**

16) Depuis combien de temps êtes-vous traité pour l'HTA ? : .....

17) Votre traitement a-t-il été modifié ?

- oui   
non

Pour quelles raisons ?

- efficacité insuffisante   
- mauvaise tolérance   
- autre

→ **PRISE DES MEDICAMENTS**

18) Comment prenez-vous vos médicaments ?

- A quelle heure ?

-  
-  
-  
-

- Avec de l'eau  sans eau

- Pendant les repas : oui  non

- En même temps que d'autres médicaments ?

non

oui  Lesquels ? : .....

.....

19) Vous arrive-t-il de ne pas les prendre ?

- jamais
- rarement
- quelquefois
- souvent

20) Avez-vous déjà interrompu votre traitement ?

non

oui  Pour quelle raison : .....

Combien de temps ? : .....

21) Vous trouvez-vous suffisamment informé sur votre traitement, ses objectifs ?

oui  non

22) Pensez-vous que ce traitement est important pour votre santé ?

oui  non

23) Connaissez-vous des complications de l'HTA ?

non

oui  Lesquelles ? : .....

→ **TOLERANCE**

24) Votre traitement a-t-il des effets indésirables ?

- aucun
- somnolence
- asthénie
- maux de tête
- nausées
- vertiges
- chutes
- autres

25) Le prenez-vous régulièrement malgré ces effets indésirables ? :

oui  non

26) En informez-vous votre médecin ? :

oui  non

→ **AUTOMEDICATION**

27) Prenez-vous des médicaments autres que ceux prescrits par votre médecin ?

- jamais
- occasionnellement
- régulièrement

Lesquels : .....

Commentaires du patient : .....

## II - RESULTATS

### 1 - Structure de l'échantillon

#### 1.1 - Caractéristiques du patient

##### ➤ Sexe

Sur les 94 personnes ayant participé à l'enquête on compte 62 femmes (2/3) et 32 hommes (1/3).

##### ➤ Age

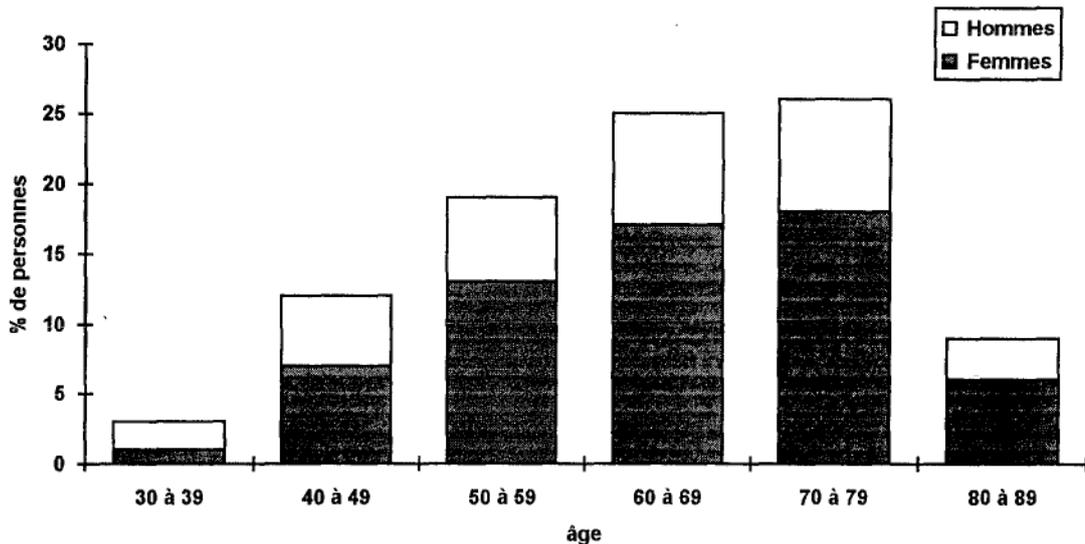
L'âge varie de : - 39 à 86 ans pour les femmes avec une moyenne de 64 ans,  
- 34 à 84 ans pour les hommes avec une moyenne de 61 ans.  
L'âge moyen général étant de 63 ans.

On remarque que le groupe des femmes est supérieur à celui des hommes dans toutes les tranches d'âge entre 40 et 90 ans.

Ces chiffres sont en accord avec les données épidémiologiques : la fréquence de l'HTA augmente avec l'âge avec une légère prédominance chez les femmes.

Tranches d'âge	Nombre de personnes	Femmes	Hommes
30 - 39	3	1	2
40 - 49	12	7	5
50 - 59	19	13	6
60 - 69	25	17	8
70 - 79	26	18	8
80 - 89	9	6	3

**Répartition des âges par tranches de 10 ans**



➤ **Profession**

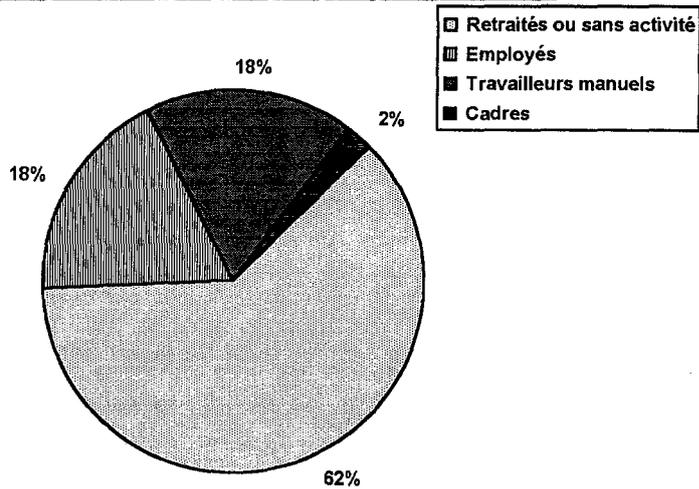
Les personnes interrogées ont été divisées en 4 catégories :

- CAT I : Retraités ou personnes sans activité professionnelle.
- CAT II : Employés.
- CAT III: Travailleurs manuels (ouvriers, artisans, agriculteurs...).
- CAT IV : Cadres.

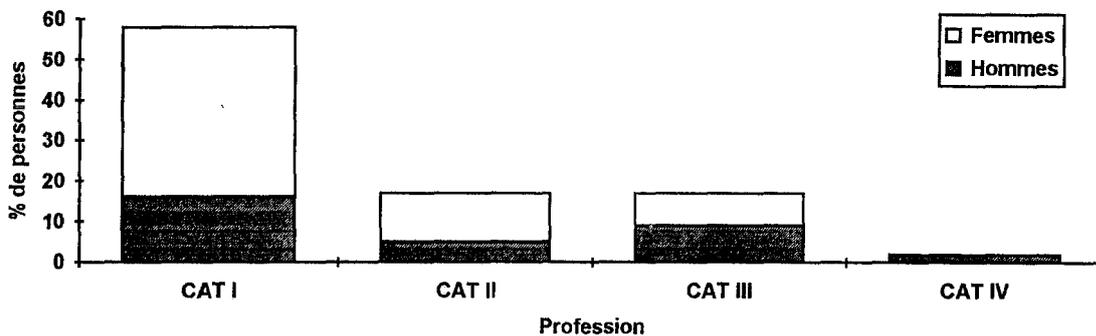
Résultats :

Catégorie socio-professionnelles	Nombre de personnes	Hommes	Femmes
CAT I	58	16	42
CAT II	17	5	12
CAT III	17	9	8
CAT IV	2	2	0

**Répartition des personnes interrogées par profession**



**Répartition par catégories socio-professionnelles**

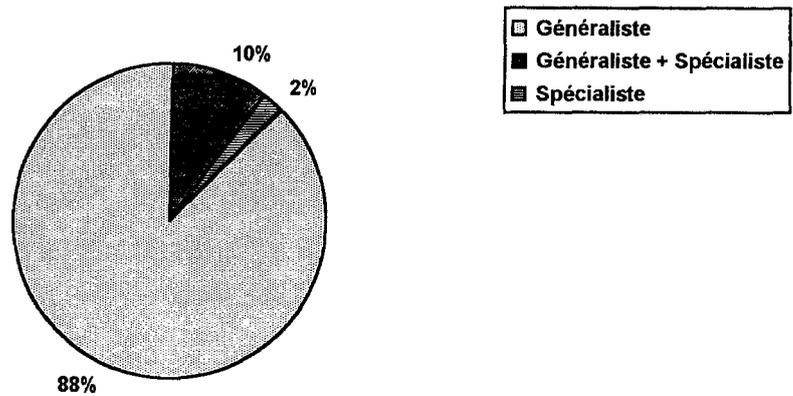


## 1.2 - Suivi médical

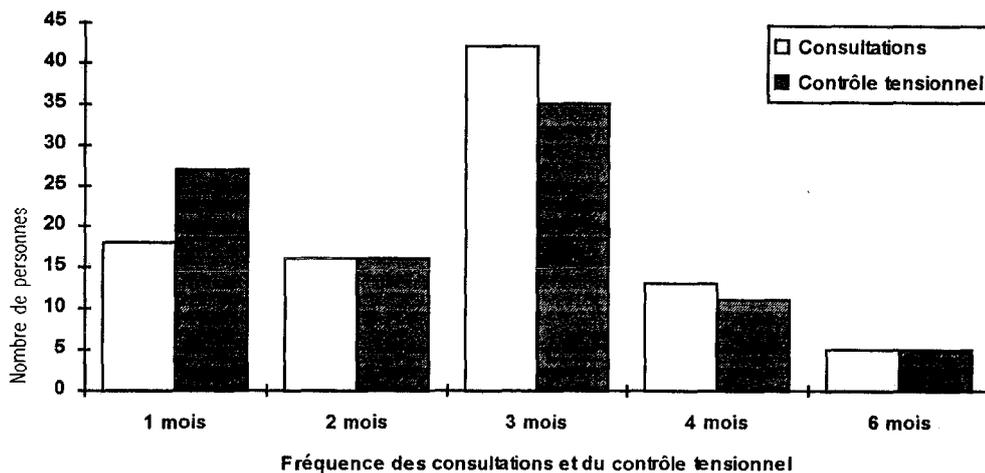
### ➤ Prescripteur

83 sujets sont suivis par un généraliste ; 9 le sont à la fois par un généraliste et un spécialiste : l'HTA est alors souvent associée à une autre pathologie : trouble du rythme, insuffisance cardiaque ou insuffisance coronaïre ; 2 sont suivis uniquement par un spécialiste.

**Répartition des personnes interrogées selon leur prescripteur**



### ➤ Fréquence des consultations et du contrôle tensionnel



Près de la moitié des personnes interrogées consultent leur médecin tous les 3 mois.

Les consultations mensuelles concernent des patients ayant des pathologies associées et nécessitant un suivi régulier.

Le contrôle de la Pression artérielle est généralement effectué par le médecin lors de la consultation. Plus occasionnellement, il peut être fait par un pharmacien, une infirmière (sur le lieu de travail), ou par la personne elle-même quand elle dispose d'un tensiomètre.

### 1.3 - Les pathologies associées

Chez plus d'un sujet sur 2 (49 exactement), l'HTA est associée à une ou plusieurs pathologies.

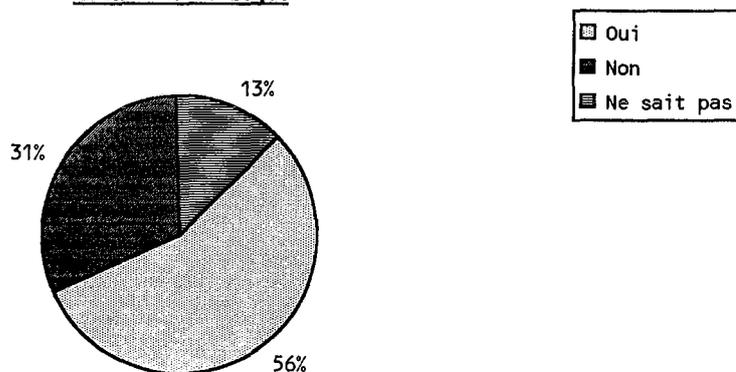
La plus fréquemment retrouvée est l'hypercholestérolémie qui concerne 22 patients, puis le diabète (13), l'insuffisance coronarienne (5), les troubles du rythme (7), l'asthme, l'hyperuricémie.

### 1.4 - Antécédents familiaux

Sur les 61 personnes interrogées à ce sujet :

- 34 ont connaissances de cas d'HTA ou d'accidents cardiovasculaires chez leurs plus proches parents.
- 19 n'en connaissent pas.
- 8 ne savent pas.

Antécédents d'HTA ou de problèmes cardiovasculaires dans la famille du sujet



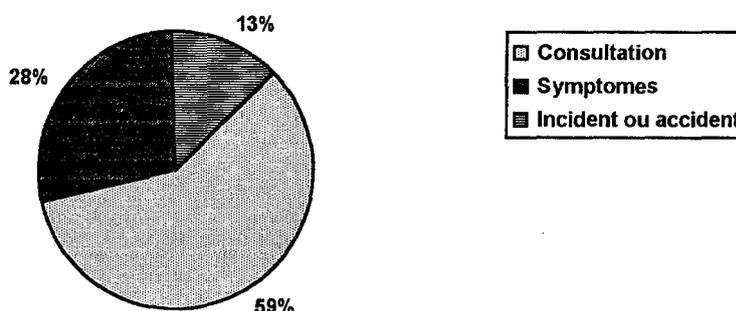
Ces résultats tendent à confirmer le caractère héréditaire de l'HTA (31).

### 1.5 - Découverte de l'HTA

71 personnes ont été interrogées à ce sujet.

Résultats :

#### Répartition des sujets en fonction des circonstances de découverte de l'HTA



L'examen systématique est le cas le plus fréquent.

Lorsque l'HTA s'est manifestée par des symptômes, les plus fréquemment rapportés sont les maux de tête, les vertiges, les saignements de nez, les bourdonnements d'oreille et la fatigue.

Chez 9 sujets, l'HTA s'est révélée de façon plus brutale par un infarctus ou, par un malaise.

### 1.6 - Suivi des règles hygiéno-diététiques

	Nombre de sujets	%
Régime hyposodé	33	35
Régime amaigrissant	27	29
Activité physique	15	16
Consommation de cigarettes	13	14
Consommation d'alcool	33	35

Environ 1/3 des personnes interrogées suivent un régime hyposodé et/ou amaigrissant, seulement 16 % d'entre eux ont un exercice physique régulier (marche ou sport).

## 1.7 - Thérapeutique antihypertensive

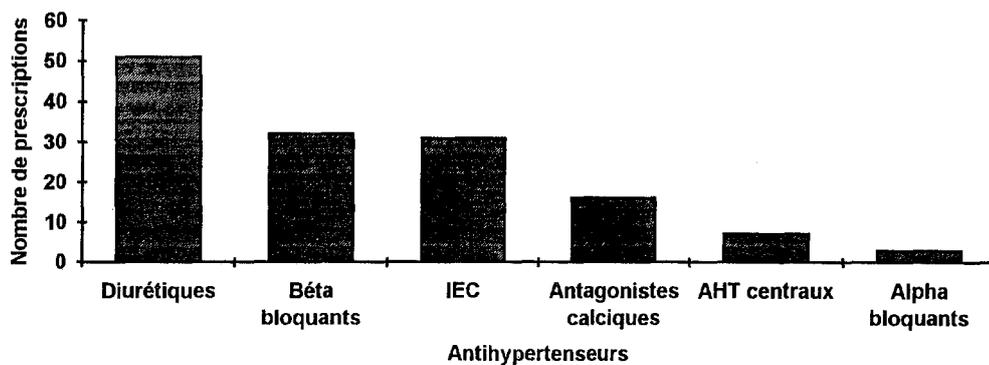
### ➤ Répartition des traitements par classes d'antihypertenseurs

Les diurétiques sont les plus souvent prescrits, puis viennent les  $\beta$  bloquants, les IEC, les antagonistes calciques, les antihypertenseurs centraux et enfin les  $\alpha$  bloquants.

Résultats :

Antihypertenseurs	Nombre de prescriptions
Diurétiques	51
$\beta$ bloquants	32
IEC	31
Antagonistes calciques	16
AHT central	7
$\alpha$ bloquant	3

Répartition des prescriptions par classes d'antihypertenseurs



➤ Schéma thérapeutique

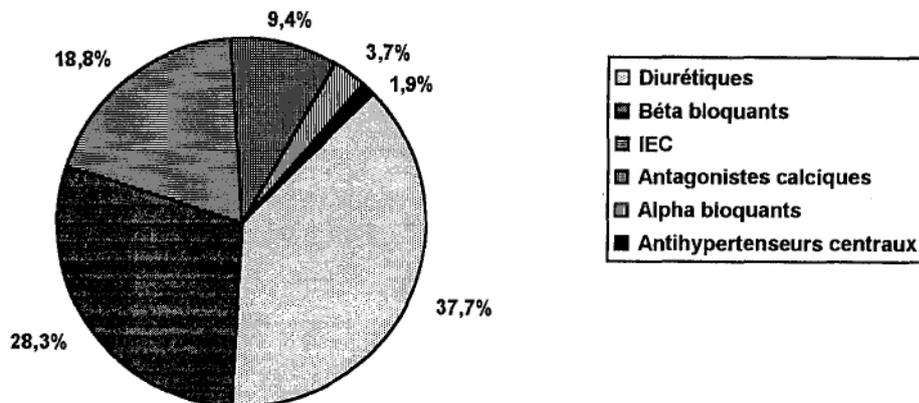
\* Monothérapie

Sur les 94 prescriptions, 53 comportent un seul antihypertenseur.

Résultats :

	Nombre de prescriptions	Spécialités les plus souvent prescrites
Diurétiques	20	ALDACTAZINE <sup>®</sup> , FLUDEX <sup>®</sup>
β bloquants	15	SECTRAL <sup>®</sup> , SOPROL <sup>®</sup>
IEC	10	RENITEC <sup>®</sup>
Antagonistes calciques	5	LOXEN <sup>®</sup>
α bloquants	2	ALPRESS <sup>®</sup>
Antihypertenseurs centraux	1	ALDOMET <sup>®</sup>
TOTAL	53	

Répartition des monothérapies



\* **Bithérapie**

34 personnes sont traitées par 2 antihypertenseurs.

Il s'agit près de 2 fois sur 3 de l'association d'un diurétique à un  $\beta$  bloquant ou un IEC.

**Tableau récapitulatif :**

	Nombre de prescriptions	
<b>D + <math>\beta</math> B</b>	<b>10</b>	
<b>D + IEC</b>	<b>5</b>	
<b>D + AC</b>	<b>2</b>	
<b><math>\beta</math> B + AC</b>	<b>1</b>	
<b>D + AHC</b>	<b>2</b>	
<b>IEC + AHC</b>	<b>2</b>	
<b>AHC + AC</b>	<b>1</b>	
<b>IEC + <math>\alpha</math> B</b>	<b>1</b>	
<b>IEC + AC</b>	<b>1</b>	
<b>(IEC + D)</b>	<b>7</b>	Associations commercialisées
<b>(<math>\beta</math> B + AC)</b>	<b>2</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>	

Abréviations des classes thérapeutiques

- D = Diurétique
- $\beta$  B =  $\beta$  bloquant
- IEC = Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- AC = Antagoniste calcique
- $\alpha$  B =  $\alpha$  bloquant
- AHC = Antihypertenseur central

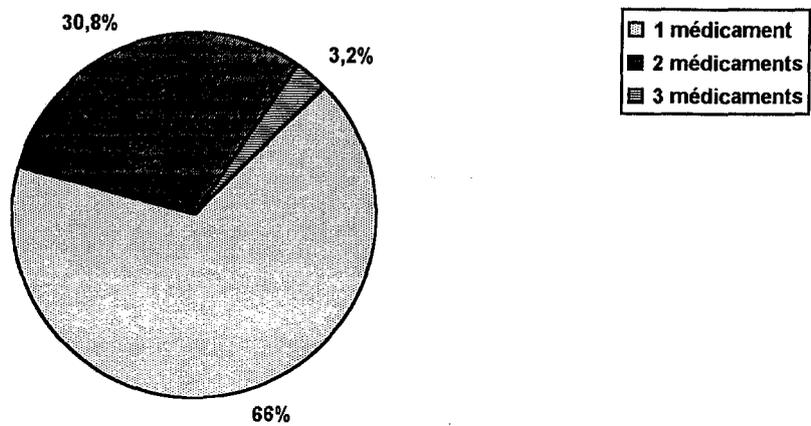
\* **Trithérapie**

7 prescriptions comportent 3 antihypertenseurs.

	Nombre de prescriptions
<b>(<math>\beta</math> B + VASOD) + D</b>	<b>2</b>
<b>AHC + (D + IEC)</b>	<b>2</b>
<b>AC + IEC + D</b>	<b>2</b>
<b>IEC + AC + <math>\beta</math> B</b>	<b>1</b>
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>

\* Les 2/3 des traitements antihypertenseurs comportent un seul médicament.

**Répartition des traitements antihypertenseurs en fonction du nombre de médicaments**



## TOTAL DES PRESCRIPTIONS PAR SPECIALITES

### DIURETIQUES

ALDACTAZINE	12
FLUDEX	7
PRESTOLE	7
MODURETIC	6
LASILIX	2
TENSTATEN	2
ALDACTONE	1
ISOBAR	1
CYCLOTERIAM	1
BURINEX	1

### β BLOQUANTS

CELECTOL	8
SOPROL	5
SECTRAL	7
TENORMINE	4
AVLOCARDYL	1
SOTALEX	2
VISKEN5	1

### IEC

RENITEC	7
ACUITEL	5
LOPRIL	4
COVERSYL	4
KOREC	1

### ANTAGONISTES

#### CALCIQUES

LOXEN	3
ADALATE LP	2
NIDREL	2
BAYPRESS	1
DELTAZEN	1
DILRENE	1
ICAZ	1
TILDIEM	1

### ANTIHYPERTENSEURS α BLOQUANTS

#### CENTRAUX

CATAPRESSAN	3
ALDOMET	2
HYPERIUM	2

ALPRESS	2
EUPRESSYL	1

### (IEC + DIURETIQUE)

CAPTEA	5
ECAZIDE	2
CO-RENITEC	2

### (β BLOQUANT + VASODILATATEUR)

TRASIPRESSOL	2
--------------	---

### (ANTAGONISTE CALCIQUE + β BLOQUANT)

TENORDATE	2
-----------	---

➤ **Connaissance du traitement**

A la question : "quels sont les antihypertenseurs que vous prenez ?"

- 67 (70 %) donnent une réponse exacte.
- 9 (10 %) donnent une réponse inexacte ou incomplète.
- 13 (14 %) ne connaissent pas le nom de l'antihypertenseur mais reconnaissent la boîte.
- 4 ne savent pas.

➤ **Durée du traitement**

Ancienneté du traitement	Nombre de personnes
≤ 2 ans	22
3 ≤ ≤ 9 ans	33
≥ 10 ans	38

➤ **Changement de traitement**

Sur les 94 personnes interrogées, 65 (soit 70 %) ont changé de traitement une ou plusieurs fois.

Il s'agit du remplacement d'un médicament par un autre ou de l'ajout d'un antihypertenseur.

Les raisons évoquées sont les suivantes :

- une efficacité insuffisante pour 31 d'entre eux,
- une mauvaise tolérance pour 23 sujets : ce peut être des effets indésirables gênants (oedèmes sous dihydropyridines, toux avec les IEC...) ou des perturbations biologiques importantes,
- plus rarement, il s'agit de l'arrêt de commercialisation d'une spécialité,
- enfin 17 personnes ne savent pas pour quelle raison leur traitement a été modifié.

➤ **Tolérance**

A la question : "votre traitement antihypertenseur a-t-il des effets indésirables ?"

- 8 répondent positivement : vertiges, maux de tête et nausées sont les plus souvent rapportés.
- On peut remarquer que les effets indésirables sont parfois difficilement imputables à l'antihypertenseur notamment quand d'autres médicaments sont pris simultanément.

-17 sujets ont évoqués l'existence d'E.I. lors de traitements précédents, ceux-ci ayant motivé le changement de l'antihypertenseur ou une modification de sa posologie.

Globalement, plus d'une personne sur 4 mentionne la survenue d'E.I. au cours de sa thérapeutique antihypertensive.

\* Tableau récapitulatif :

Effets indésirables	Nombre de cas	Antihypertenseurs responsables
Oedèmes	5	antagonistes calciques
Nausées	3	$\beta$ bloquants IEC
Céphalées	3	$\beta$ bloquants antagoniste calciques
Vertiges, étourdissements	3	$\beta$ bloquants
Diarrhées	2	$\beta$ bloquants
Toux	2	IEC (Lopril)
Maux d'estomac	2	$\beta$ bloquants
Insomnies, état dépressif	1	$\beta$ bloquant (Avlocardyl)
Fatigue	1	$\beta$ bloquant
Hypokaliémie	2	Diurétiques
Augmentation acide urique	1	IEC
<b>TOTAL</b>	25	

-Les inhibiteurs calciques sont essentiellement responsables de phénomènes de vasodilatation avec oedèmes, céphalées.

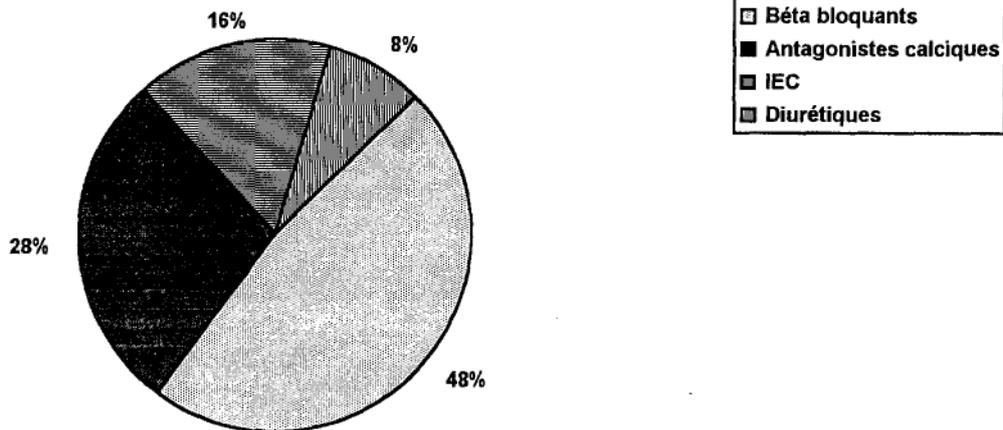
-Les  $\beta$  bloquants semblent plutôt se caractériser par leur intolérance gastro-intestinale, et les diurétiques par des perturbations biologiques.

\* Nous avons recherché si certaines familles d'antihypertenseurs étaient davantage impliquées dans la survenue d'E.I.

Classes	Nombre d'E.I. rapportés	Rapport	%
$\beta$ bloquants	12	12/25	48
Ant. Calc.	7	7/25	28
IEC	4	4/25	16
Diurétiques	2	2/25	8

On constate que près de la moitié des effets indésirables cités sont attribués aux  $\beta$  bloquants.

**Répartition des E. I. cités en fonction des classes d'antihypertenseurs**



➤ **Interruption du traitement**

Sur les 94 personnes interrogées, 26 affirment avoir déjà interrompu leur traitement antihypertenseur (on peut penser que le nombre réel est supérieur).

**Raisons évoquées :**

- \* Il s'agit plus d'une fois sur 2 (15 personnes) du manque de médicaments, en fin de mois ou en vacances.  
Dans ce cas, l'arrêt est de quelques jours (maximum 1 semaine).
- \* 5 patients qui estimaient ne plus en avoir besoin, ont décidé d'arrêter de prendre leur traitement pendant une période variant de quelques semaines à 2 ans.  
La reprise du traitement est souvent liée à une montée de tension s'accompagnant de symptômes.
- \* Pour 3 personnes, l'arrêt est une décision du médecin, pendant 2 mois à 2 ans.
- \* Interruption lors d'un épisode infectieux ou d'une opération chirurgicale, également sur décision médicale (concerne 3 sujets).

### **1.8 - Connaissance des complications**

70 personnes ont été interrogées à ce sujet.

Plus de la moitié (39 exactement) peuvent citer des complications de l'HTA, en particulier l'infarctus, les accidents cérébraux ou encore les "paralysies".

Certains confondent les symptômes (vertiges, saignements de nez) et les complications à long terme.

On remarque que la plupart des sujets qui consultent un spécialiste connaissent très exactement les complications de l'HTA.

### **1.9 - L'automédication**

40 % des sujets, interrogés prennent d'eux même des médicaments, de façon occasionnelle.

Seulement 4 % pratiquent l'automédication régulièrement : il s'agit alors le plus souvent de personnes âgées.

## **2 - Analyse de l'observance**

### **2.1 - Codification de l'observance**

Les questions 18 et 19 permettent de différencier 2 niveaux d'observance :

- Respect du schéma thérapeutique (doses et horaires de prises) et prise régulière des médicaments.

. Groupe des OBSERVANTS : il comprend 65 personnes soit 69 % de l'échantillon.

- Prise irrégulière des médicaments et/ou non respect du schéma thérapeutique.

. Groupe des NON-OBSERVANTS : 29 personnes (31 %).

### **2.2 - Etude des corrélations**

Dans ce paragraphe, nous allons recherché s'il existe une relation entre les facteurs relatifs au patient, à son traitement, au suivi médical...etc et l'observance médicamenteuse.

a - Caractéristiques du patient

➤ Sexe

Sexe	Non-observance	
	Rapport	pourcentage
Féminin	18/62	29
Masculin	11/32	34
Moyenne générale de l'échantillon	29/94	31

Au vu de ces résultats, les hommes seraient légèrement moins observants que les femmes.

Toutefois, l'étude ne porte pas sur un assez grand nombre de cas pour caractériser un sexe ou l'autre de moins observant à la thérapeutique anti-hypertensive.

➤ Age

. Nous avons tout d'abord recherché si la moyenne d'âge différait selon le degré d'observance : elle est identique dans les 2 groupes (63 ans).

. Résultats par classes d'âges

Tranches d'âge	Non-observants	
	rapport	pourcentage
30 - 49 ans	5/15	33
50 - 59 ans	6/19	31
60 - 69 ans	8/25	32
70 - 79 ans	6/26	23
80 - 89 ans	4/9	44
Moyenne générale	29/94	31

On observe pas de différences importantes.

Les sujets les plus âgés seraient un peu moins observants (oublis plus fréquents).

Nous n'en tirons toutefois pas de conclusion compte tenu du faible nombre de personnes dans chacun des groupes d'âge.

➤ Catégorie socio-professionnelle (CSP)

CSP	Non-observants	
	rapport	pourcentage
CAT I (retraités ou sans activité)	16/58	27,6
CAT II (employés)	6/17	35,3
CAT III (travailleurs manuels)	6/17	35,3
CAT IV (cadres)	1/2	50
Moyenne	29/94	31

Les retraités ou les personnes sans activité seraient légèrement plus observants. Toutefois, ces résultats sont difficilement interprétables.

b - Influence du suivi médical

➤ Le prescripteur

Prise en charge médicale par :	Non-observants	
	rapport	pourcentage
un généraliste	27/83	32
un spécialiste	1/2	50
un généraliste et un spécialiste	1/9	11
Moyenne générale de l'échantillon	29/94	31

On peut noter que sur les 9 personnes suivies à la fois par un spécialiste et un généraliste, 8 sont de bons observants. Ils semblent avoir davantage conscience de l'importance du traitement.

c - Pathologies associées

Existence d'une pathologie associée	Non-observants	
	rapport	pourcentage
oui	14/49	28
non	15/45	33
Moyenne générale de l'échantillon	29/94	31

L'existence d'une ou plusieurs pathologies associées à l'HTA serait légèrement favorable à l'observance.

**d - Influence des circonstances de la découverte de l'HTA**

Découverte	Non-observants	
	rapport	pourcentage
Consultation	13/42	31
Symptomes	5/20	25
Incident ou accident	2/9	22
Moyenne	29/94	31

Au vu de ces résultats, l'observance serait meilleure quand l'HTA s'est révélée par un accident ou s'est manifestée par des symptômes.

Les patients directement affectés par les méfaits de la maladie ressentent mieux la nécessité du traitement.

**e - Antécédents familiaux**

Antécédents	Non-observants	
	rapport	pourcentage
oui	12/34	35
non	6/19	31
Moyenne générale		31

L'existence d'HTA ou de problèmes cardiovasculaires dans l'entourage familial ne semble pas avoir d'influence positive sur l'observance.

**f - Niveau des connaissances du patient**

Nous avons recherché si la connaissance des complications engendrées par l'HTA influençait positivement l'observance

Complications connues	Non-observants	
	rapport	pourcentage
oui	13/39	33
non	8/31	25
Moyenne générale		31

D'après ces résultats l'observance serait meilleure chez les individus non informés que chez les individus bien informés. Etant donné le faible échantillonnage nous n'en tirons aucune conclusion générale.

On constate qu'une grande partie des sujets se trouvent suffisamment informés (mais seulement la moitié peut citer des complications de l'HTA).

5 souhaiteraient plus d'information sur le traitement (concernant les effets indésirables notamment).

**g - Observance et thérapeutique antihypertensive**

Nous avons recherché si la nature du traitement, sa complexité, ses effets indésirables, son ancienneté pouvaient influencer l'observance.

➤ **Nombre d'antihypertenseurs**

Dans un premier temps nous essayons de déterminer si l'association de plusieurs antihypertenseurs a un effet péjoratif sur la prise régulière des médicaments.

Nombre d'antihypertenseurs	Non-observants	
	rapport	pourcentage
1	16/62	26
2	11/29	38
3	2/3	66
Moyenne générale	29/94	31

Au vu de ces résultats, plus le traitement est lourd, moins l'observance serait bonne.

Cependant, l'inégalité des groupes ne permet pas d'affirmer cette hypothèse.

➤ **Nombre de prises**

Nombre de prises journalières	Non-observants	
	rapport	pourcentage
1	15/57	26
2	9/31	29
3	4/6	66
Moyenne générale		31

Ces résultats sont en accord avec ceux de nombreuses études : plus le nombre de prises est élevé, moins l'observance est bonne.

3 prises quotidiennes sont particulièrement défavorables.

On a pu remarquer au cours de l'enquête, que la prise de midi est plus fréquemment oubliée que celle du matin ou du soir.

➤ Nombre de médicaments

70 % des ordonnances comportent 1 à 3 médicaments, 25 % 4 à 6 et 4 patients doivent prendre jusqu'à 7 ou 8 médicaments.

Ces nombres comprennent les spécialités antihypertensives et celles traitant au long cours d'autres pathologies.  
(Les produits d'utilisation transitoire ont été éliminés).

Nombre de médicaments	Non-observants	
	rapport	pourcentage
1 à 3	21/66	32
4 à 6	9/24	37
7 à 8	2/4	50
Moyenne générale		31

Globalement, ces résultats tendent à montrer que plus le traitement antihypertenseur est complexe et plus le nombre total de médicaments à prendre est élevé, moins l'observance est bonne.

➤ Nature du traitement

Nous avons recherché si l'observance diffère selon les familles d'antihypertenseurs.

Classes	Non-observants	
	rapport	pourcentage
Diurétiques	7/20	35
β bloquants	2/15	13
IEC	3/10	30
Ant. calciques	3/5	60
α bloquant	1/2	50
AHT central	0/1	
Moyenne générale		31

Là encore l'inégalité des groupes permet difficilement d'interpréter ces chiffres.

On remarque toutefois un taux d'observance relativement élevé chez les sujets sous β bloquants.

➤ **Ancienneté du traitement**

Ancienneté du traitement	Non-observants	
	rapport	pourcentage
T ≤ 2 ans	6/22	27
3 ≤ T ≤ 9 ans	12/33	36
T ≥ 10 ans	11/38	28
Moyenne générale de l'échantillon		31

La durée du traitement n'affecterait pas l'observance.

➤ **Effets indésirables**

8 personnes ont rapporté des effets indésirables de leurs antihypertenseurs au moment de l'enquête.

Chacunes d'elles prend régulièrement son traitement.

➤ On retrouve une tendance à la mauvaise observance chez la moitié des sujets reconnaissant avoir déjà interrompu leur traitement, y compris parmi ceux dont cet arrêt a occasionné des troubles.

**Relation avec les mesures hygiéno-diététiques**

Mesures Hygiéno-diététiques	Non-observants	
	rapport	pourcentage
Régime amaigrissant	9/27	33
Régime hyposodé	13/33	39
Activité physique régulière	5/15	31
Moyenne générale		31

Aucun lien ne peut être établi entre suivi des règles hygiéno-diététiques et observance médicamenteuse.

### **III - DISCUSSION**

Les résultats obtenus au cours de cette étude ne peuvent être représentatifs de l'ensemble des hypertendus : le nombre de sujets était insuffisant et les groupes souvent trop disproportionnés pour affirmer une certitude.

De plus, comme nous l'avons déjà vu, ce type de méthode par interrogatoire a ses limites : lorsque le patient affirme respecter son traitement, il peut prendre ou ne pas prendre ses médicaments.

Cependant, certaines tendances se dégagent des résultats :

- Tout d'abord on compte parmi les personnes interrogées environ 30 % de mauvais observants, qui ne prennent pas régulièrement leurs médicaments ou qui en modifient la posologie et/ou les horaires de prise.  
Il s'agit le plus souvent d'oublis. Le traitement antihypertenseur étant de longue durée, un rythme de prise s'établit. Toutefois les malades oublient parfois leurs médicaments, le caractère asymptomatique de l'HTA ne les aidant pas à se souvenir qu'une prise régulière est nécessaire.  
On peut noter l'intérêt des plaquettes de médicaments calendaires qui permettent aux patients de vérifier quotidiennement la prise de leurs comprimés.  
Plus rares sont les sujets qui modifient la posologie de leur traitement. Il s'agit dans tous les cas d'une diminution.
- Les non-observants sont plus nombreux parmi ceux dont le traitement antihypertenseur est lourd : nombre de comprimés important et/ou fréquence des prises élevée.  
L'utilisation d'antihypertenseurs permettant une seule prise quotidienne doit donc être privilégiée.
- Les effets indésirables sont responsables de plus d'un tiers des changements de traitement.  
Par contre, l'enquête n'a pas permis de mettre en évidence l'incidence de ces effets indésirables sur le suivi de traitement.  
Selon l'étude de Laplante (30) réalisée auprès de 355 hypertendus, les effets indésirables entraîneraient une fois sur 4 un arrêt provisoire de traitement sans en référer au médecin.
- On observe peu de différences dans le comportement des sujets selon leur catégorie socio-professionnelle, ce qui tend à confirmer que l'observance n'est pas une question de dépense pharmaceutique.  
On a pu remarqué au cours de l'enquête que les retraités et les femmes au foyer oublient moins fréquemment leur traitement que les personnes ayant une activité professionnelle.

➤ Selon nos résultats, le niveau de connaissance des patients n'aurait pas d'influence sur l'observance ; les complications de l'HTA sont connues de façon identique dans le groupe "non-observant" et le groupe "observant".

Il semble toutefois que chez certaines personnes la peur engendrée par la connaissance des complications constitue la raison pour laquelle elles suivent scrupuleusement leur traitement.

On peut citer ici les résultats obtenus par Laplante : 57 % de bonne observance pour les individus non informés contre 81 % pour les sujets bien informés.

Selon l'auteur l'ignorance des complications engendrées par l'HTA et donc l'absence d'information à ce sujet est certainement pour une bonne part responsable de mauvaise observance.

Globalement, les personnes interrogées se disent suffisamment informées. (toutefois la formulation trop fermée de la question se rapportant à l'information permet difficilement d'interpréter les réponses)

➤ D'autre part, on remarque que les individus ayant déjà volontairement interrompu leur traitement ont toujours tendance à être peu observant, même dans les cas où cet arrêt s'est accompagné de troubles.

Ces personnes ont généralement une vision négative du traitement et acceptent mal la dépendance vis à vis des médicaments.

➤ Par contre, lorsque l'hypertension s'est préalablement manifestée par une complication ou des symptômes, les patients se sentent plus impliqués dans leur maladie et l'observance s'en trouve renforcée.

➤ Quant aux règles hygiéno-diététiques, aucun lien n'a pu être établi entre leur suivi et l'observance médicamenteuse.

Laplante suggère quant à lui une influence positive du régime amaigrissant et de suppression du tabac sur l'observance.

**CONCLUSION**

## CONCLUSION

La prise en charge d'un hypertendu comporte trois étapes décisives : le dépistage, la mise en route du traitement et le suivi au long cours de ce traitement.

Les deux premières étapes sont inutiles, si la troisième n'est pas correctement réalisée.

L'observance ne concerne pas seulement le malade.  
Elle dépend de l'aide que peuvent apporter à ce dernier le prescripteur et le dispensateur des médicaments dans l'application du traitement.

L'observance est avant tout une coopération entre malade, médecin et pharmacien.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 - **ANDREJAK M., SAFAR M., LAURENT S., MONTASTRUC J. L., OSTERMANN G.**

Les antihypertenseurs.  
Ellipses ed, 1991.

- 2 - **ANDRES A. M.**

Influence du suivi médical et de l'éducation sur l'observance du traitement de l'hypertension.  
Thèse médecine, Toulouse, 1988.

- 3 - **BARRIER.**

Le pharmacien et la sémeiologie pathologie médicale.  
Ellipses ed, 1987.

- 4 - **BOURIN M., SLEIMAN N.**

La non-adhésion au traitement médicamenteux.  
Psychologie médicale, 1987, 19, 7, 1013-1020.

- 5 - **BOUTHIER J.D., SIMON A., SAFAR M.**

Systémie rénine - angiotensine - aldostérone.  
Tempo médical, 1985, (188), 27-35.

- 6 - **CHAPELON - ABRIC C.**

Observance et traitement antihypertenseur : une association difficile.  
EMC - Instantanés Médicaux, 1991, (6), 41-42.

- 7 - **CONSOLI S. M.**

Abord psychologique de l'hypertension artérielle.  
La Presse Médicale, 1989, 18, (42), 2043-2044.

- 8 - **CONSOLI S. M.**

Traitement de l'HTA ou préservation de la qualité de vie : faut-il choisir ?  
La Revue de Médecine Interne, 1988, 9, (5), 463-464.

**9 - CONSOLI S. M., SAFAR M.**

Valeur prédictive du profil psychologique du patient et du style de relation médecin - malade vis à vis de l'observance d'un traitement antihypertenseur.  
Archives des Maladies du Coeur, 1988, 81 (suppl HTA), 145-150.

**10 - DAHAN R., DAHAN A., CADRANEL J., CAULIN J.**

La compliance : mesure de l'adhérence au traitement et au suivi thérapeutique.  
Thérapie, 1985, 40, 17-23.

**11 - DEGOULET P., MENARD J., VU H.A., GOLMARD J.L., DEVRIES C., CHATELLIER G., PLOUIN P.F.**

Facteurs prédictifs de l'assiduité aux consultations et du contrôle tensionnel des patients hypertendus.  
Gazette Médicale de France, 1983, 90, (37), 26-36.

**12 - DEMERS M., VEZINA M., BERNARD P. M., LAPLOINTE C.**

Relation entre la tension artérielle et le tabagisme dans une population de travailleurs québécois.  
Archives des Maladies du Coeur, 1988, 81, (6), 775-780.

**13 - DENOLLE T.**

HTA et ischémie myocardique.  
Tempo Médical, 1993, 489, 19-22.

**14 - DI MATTEO.**

Cardiologie.  
Expansion Scientifique Française ed 1987.

**15 - DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT.**

Fiches de transparence, édition octobre 1993.

**16 - DUPONT P., DUCOBU J.**

Physiopathologie et traitement des facteurs de risque cardiovasculaires.  
Frison Roche ed. 1989.

**17 - EVANS L., SPELMAN M.**

The problem of non compliance with drug therapy.  
Drug, 1983, 25, 63-76.

**18 - FABRE J.**

Thérapeutique médicale.  
Flammarion Médecine Sciences ed. 1978.

**19 - GIRERD X., BRUNEL P., LAURENT S., PANNIER B., SAFAR M.**

Schéma actuel du traitement de l'hypertension artérielle essentielle.  
La Presse Médicale, 1987, 16, (34), 1689-1694.

**20 - GUEDON J.**

Prendre en charge et traiter un hypertendu.  
Medsi/Mac Grawhill ed, 1987.

**21 - GUILLEVIN L.**

Pathologie iatrogène.  
Masson ed, 1993.

**22 - HAYNAL A., SCHULZ P.**

Commentaires sur la non-observance du traitement et la relation médecin-malade.  
Médecine et Hygiène, 1983, 41, 3113-3121.

**23 - HAYNES R.**

Can simple clinical measurements detect patients compliance.  
Hypertension, 1980, 2, 757-764.

**24 - HAYNES R., SACKETT D., GIBSON E.**

Improvement of patients compliance in uncontrolled hypertension.  
Lancet, 1976, 1, 1265-1268.

**25 - IMBS J. L., WELSCH M., STEPHAN D.**

La prise en charge des hypertendus en pratique de ville.  
La Revue du Praticien, 1990, 40, (18), 16-20.

**26 - INNUI T. S., YOURTEE E. L., WILLIAMSON J. W.**

Improved outcomes in hypertension after physician tutorials a controlled trial.  
Ann Intern Med 1976, 84, 647-651.

**27 - JULIEN J., CHATELLIER G., AZIZI M., PLOUIN P. F.**

Hypertension artérielle réfractaire.  
EMC, Instantanés Médicaux, 1992, 6, 7-11.

**28 - JULIEN J., JEUNEMAITRE X., PLOUIN P. F.**

Traitement médical de l'HTA.  
Editions techniques - EMC, Coeur - Vaisseaux, 1990, 3, -11302 B 10), 1-15.

**29 - KRUSE W., KOCH P., NIKOLAUS T., OSTER P.**

Measurement of drug compliance by continuous Electronic Monitoring : a pilot study  
in elderly patients discharged from hospital.  
JAGS, 1992, 40, (11), 1151-1155.

**30 - LAPLANTE F., HAZEBROUCQ G.**

Enquête sur l'observance des traitements antihypertenseurs.  
J. Pharm. Clin., 1985, 4, (2), 181, 202.

**31 - LEBLOND J. B.**

L'hypertension artérielle en gériatrie et son traitement.  
Sem. Hôp. Paris, 1992, 68, (6), 146-153.

**32 - LUTHER T. C.**

Improving compliance and increasing control of hypertension : Needs of special  
hypertensive populations.  
American Heart Journal, 1991, 121 (2 Pt 2), 664-669.

**33 - MARIE - CARDINE M.**

L'observance médicamenteuse : aspects médico-psychologiques.  
Médecine et Hygiène, 1984, 42, 2073-2080.

**34 - MELLIN D.**

Regard du médecin généraliste sur l'observance du traitement antihypertenseur.  
NPN Médecine, 1984, 4, (74), 853-854.

**35 - MENARD J.**

L'amélioration de l'observance : étape essentielle de la prise en charge des hypertendus.  
GMF, 1983, 90, (37), 3769-3771.

**36 - MOOR L.**

Pourquoi les malades ne suivent pas toujours nos prescriptions ?  
Concours Médical, 1977, 99, (41), 6315-6321.

**37 - NEMITZ I.**

L'observance médicamenteuse dans l'optique du praticien.  
Médecine et Hygiène, 1984, 42, 3674-3680.

**38 - PECK C. L., KING N. S.**

Comment améliorer l'observance des malades vis à vis des prescriptions.  
JAMA, 1983, 7, (6), 203-208.

**39 - PLOUIN P. F., DEGOULET P.**

Le traitement de l'hypertension : stratégie à long terme.  
La Revue du Patricien, 1979, 29, (57), 4409-4415.

**40 - PLOUIN P. F., CHATELLIER G., PAGNY J. Y., LANG T.**

Hypertension artérielle.  
EMC, Coeur - Vaisseaux, 1986, 9, (11302 A<sup>10</sup>), 1-12.

**41 - PLOUIN P. F., CHATELLIER G., PAGNY J. Y.**

Pression artérielle : mesure, valeurs normales, régulation.  
EMC, Coeur - Vaisseaux, 1985, 5, (11301 A<sup>10</sup>), 1-8.

**42 - PRIOLLET P.**

La clé de l'efficacité du traitement antihypertenseur : l'observance.  
Entretiens de Bichat (thérapeutique), 1991, 2, 11-12.

**43 - PRISANT M., BOTTINI B., DIPIRO J., CARR A.**

Novel drug delivery systems for hypertension.  
The American Journal of Medicine, 1992, 93 (2A), 45S-55S.

**44 - RUTISCHAUER W.**

Cardiologie clinique.  
MASSON ed, 1992.

**45 - SACKETT DL, HAYNES RB, GIBSON FS.**

Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension.

Lancet, 1975, 1, 1205-1207.

**46 - STAMLER R., STAMLER J., GRIMM R.**

Nutritional therapy for high blood pressure.

Final report of a four-year randomised controlled trial.

JAMA, 1987, 257, (11), 1484-1491.

**47 - TURHAN A., ROTELLAR C., LANDAIS P., GRUNFELF J. P.**

Les accidents provoqués par l'arrêt brutal des antihypertenseurs.

Thérapie, 1984, 39, (4), 391-393.

**48 - VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE STUDY GROUP ON ANTIHYPERTENSIVE AGENTS.**

Effects of treatment on morbidity in hypertension.

JAMA, 1970, 217, (7), 1143-1152.

**49 - WELSCH M.**

Conduite à tenir devant l'inefficacité d'un traitement antihypertenseur en monothérapie.

J. Med. Strasbourg, 1989, 20, (3), 149-151.

**50 - WESTER P., DAHLOF B., LINDHOLM L., HANSONN L., SCHERSTEN B., EKBOM T.**

Mortalité et morbidité dans l'essai thérapeutique suédois chez les hypertendus âgés. (STOP - HYPERTENSION).

The Lancet, édition française, février 1992, 30, 10-13.



A U T O R I S A T I O N    D ' I M P R E S S I O N

---

De la Thèse dont l'intitulé est : Observance des malades au traitement par les antihypertenseurs : enquête auprès de 94 patients dans le cadre de l'officine

CANDIDAT : M<sup>elle</sup> BRAND Pascale

VU

GRENOBLE, le 9/3/1994

Le Président du Jury



VU

GRENOBLE, le 10 mars 1994

P/ Le Président de l'Université  
Joseph FOURIER GRENOBLE I  
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'UFR de Pharmacie



J. ROCHAT

NOM : **BRAND**  
PRENOM : **Pascale**

TITRE DE LA THESE : **OBSERVANCE DES MALADES AU TRAITEMENT PAR LES ANTIHYPERTENSEURS : ENQUETE AUPRES DE 94 PATIENTS DANS LE CADRE DE L'OFFICINE.**

RESUME : L'hypertension artérielle, pathologie couramment rencontrée dans les pays industrialisés, peut être efficacement contrôlée par la prise régulière et continue de médicaments antihypertenseurs.  
La réduction du risque vasculaire lié à l'hypertension nécessite un contrôle tensionnel constant.

Cependant la diversité croissante des antihypertenseurs contraste avec la négligence fréquente des hypertendus vis à vis de leur traitement : de nombreuses études montrent un pourcentage d'observance voisin de 40 %.

Une enquête a été réalisée auprès de 94 clients hypertendus d'une officine dans le but d'apprécier l'observance et d'étudier les différents facteurs pouvant l'influencer, tels que la nature et la complexité du traitement, les circonstances du diagnostic, l'information du patient, le suivi ou non par un spécialiste, etc... .

MOTS CLES : - Hypertension artérielle  
- Antihypertenseurs  
- Observance  
- Enquête