



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 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 : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.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/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

T/PH/N/2006/6

Double

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I

2006

FACULTE DE PHARMACIE



LES ASSOCIATIONS D'ANTIHYPERTENSEURS

THESE

présentée et soutenue publiquement

le 21 mars 2006

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Marc LAMBERT
né le 9 septembre 1977

DS 32562

Membres du Jury

Président : M. François BONNEAU, Maître de conférence

Juges : Dr Rémy CURE, Cardiologue
M. Pierre WOURMS, Praticien Hospitalier
Mme Geneviève GRISON, Pharmacien

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY I

2006

FACULTE DE PHARMACIE

LES ASSOCIATIONS D'ANTIHYPERTENSEURS

THESE

présentée et soutenue publiquement

le 21 mars 2006

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Marc LAMBERT
né le 9 septembre 1977

DS 32562

Membres du Jury

Président : M. François BONNEAU, Maître de conférence

Juges : Dr Rémy CURE, Cardiologue
M. Pierre WOURMS, Praticien Hospitalier
Mme Geneviève GRISON, Pharmacien



Membres du personnel enseignant 2005/2006

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

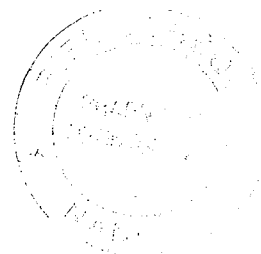
Responsables de la Filière industrie

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Isabelle LARTAUD

Responsable de la Filière hôpital

Jean-Michel SIMON

**DOYEN HONORAIRE**

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. LOPPINET Vincent

M. MARTIN Jean-Armand

M. MORTIER François

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

M. SIEST Gérard

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Mme FUZELLIER Marie-Claude

Mlle IMBS Marie-Andrée

M. MONAL Jean-Louis

Mme POCHON Marie-France

Mme ROVEL Anne

Mme WELLMAN-ROUSSEAU Marie Monica

PROFESSEURS

M. ASTIER Alain

M. ATKINSON Jeffrey

M. AULAGNER Gilles

M. BAGREL Alain

Mlle BATT Anne-Marie

M. BLOCK Jean-Claude

Mme CAPDEVILLE-ATKINSON Christine

Mme FINANCE Chantal

Mme FRIANT-MICHEL Pascale

Mlle GALTEAU Marie-Madeleine

M. HENRY Max

M. JOUZEAU Jean-Yves

M. LABRUDE Pierre

Mme LARTAUD Isabelle

Mme LAURAIN-MATTAR Dominique

M. LALLOZ Lucien

M. LEROY Pierre

M. MAINCENT Philippe

M. MARSURA Alain

M. MERLIN Jean-Louis

M. NICOLAS Alain

M. REGNOUF de VAINS Jean-Bernard

M. RIHN Bertrand

Mme SCHWARTZBROD Janine

M. SIMON Jean-Michel

M. VIGNERON Claude

Pharmacie clinique

Pharmacologie cardiovasculaire

Pharmacie clinique

Biochimie

Toxicologie

Santé publique

Pharmacologie cardiovasculaire

Virologie, immunologie

Mathématiques, physique, audioprothèse

Biochimie clinique

Botanique, mycologie

Bioanalyse du médicament

Physiologie, orthopédie, maintien à domicile

Pharmacologie

Pharmacognosie

Chimie organique

Chimie physique générale

Pharmacie galénique

Chimie thérapeutique

Biologie cellulaire oncologique

Chimie analytique

Chimie Thérapeutique

Biochimie

Bactériologie, parasitologie

Droit officinal, législation pharmaceutique

Hématologie, physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
Mme	BENOIT Emmanuelle	Communication et santé
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
Mme	BOITEUX Catherine	Biophysique, Audioprothèse
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérard	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique, mycologie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
M.	DUVAL Raphaël	Microbiologie clinique
Mme	FAIVRE Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mle	MARCHAND Stéphanie	Chimie physique
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MERLIN Christophe	Microbiologie environnementale et moléculaire
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PERRIN-SARRADO Caroline	Pharmacologie
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mle	THILLY Nathalie	Santé publique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	ZAIOU Mohamed	Biochimie et biologie moléculaire appliquées aux médicaments
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratique officinale
-----	------------------	---------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

*Je tiens tout d'abord à exprimer ma gratitude envers **Mr François BONNEAU** qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être président du jury. Sa disponibilité, sa patience et son investissement dans ce travail m'ont permis d'aboutir à la présente thèse.*

*Je suis très honoré que **Mr Rémy CURE** ait consacré du temps à la lecture de ce travail en acceptant de participer au jury de cette thèse.*

*Je souhaite remercier **Mr Pierre WOURMS** et **Mme Geneviève GRISON** de s'être intéressés à ce sujet et de faire partie du jury.*

A mes parents, pour leur soutien constant et leurs encouragements répétés. Ils m'ont offert les meilleures conditions pour que je réussisse tout au long de mes études. Je les remercie.

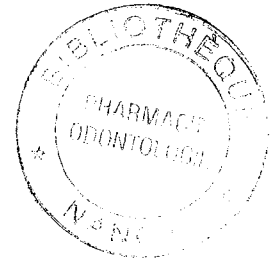
A ma sœur, Emmanuelle, pour sa présence sans faille même à distance, et qui a toujours su trouver les mots pour me rassurer et m'encourager.

A ma grand-mère, pour son affection.

A mon grand père, qui nous a quitté.

A ma famille et mes amis qui m'ont aidé, supporté et qui m'ont motivé pendant toutes ces années.

Sommaire



INTRODUCTION

Partie I : L'HYPERTENSION ARTERIELLE

- I. Définition et normes
- II. Epidémiologie
- III. Diagnostic
- IV. Classification et physiopathologie de l'HTA
 - 1. L'HTA secondaire
 - 2. L'HTA essentielle
 - a. Facteurs de régulation de la pression artérielle
 - b. Mécanisme de l'HTA essentielle
 - c. Athérosclérose et HTA
- V. Les complications de l'HTA
 - 1. Les complications cardiaques
 - 2. Les complications cérébrales
 - 3. Les complications oculaires
 - 4. Les complications rénales
 - 5. Les complications des membres inférieurs

Partie II : TRAITEMENT DE L'HTA

- I. Les différentes classes d'antihypertenseurs
 - 1. Les diurétiques
 - a. les diurétiques de l'anse
 - b. les diurétiques thiazidiques et apparentés
 - c. les épargneurs de potassium
 - 2. Les bêtabloquants
 - 3. Les inhibiteurs calciques
 - 4. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
 - 5. Les antagonistes de l'angiotensine II (AAII)
 - 6. Les alpha-bloquants
 - 7. Les antihypertenseurs centraux

II. Les différentes associations d'antihypertenseurs

1. IEC + diurétique
2. AAIL + diurétique
3. Bêtabloquant + diurétique
4. IEC + inhibiteur calcique
5. Diurétique hypokaliémiant + diurétique hyperkaliémiant
6. Bêtabloquant + antagoniste calcique
7. Diurétique + antagoniste calcique
8. Diurétique + réserpine
9. IEC + bêtabloquant
10. IEC + AAIL
11. Autres associations

Partie III : STRATEGIES DE TRAITEMENT

- I. Objectif
- II. Evaluation du risque cardiovasculaire et stratégie de prise en charge du patient hypertendu
 1. Evaluation du risque cardiovasculaire
 2. Stratégie de prise en charge du patient hypertendu
- III. Traitements non médicamenteux : règles hygiéno-diététiques
- IV. Intérêt d'un traitement antihypertenseur
- V. La réduction de la PA est plus importante que la classe thérapeutique
- VI. Les associations sont souvent nécessaires
- VII. Stratégie des paniers
- VIII. Cas particuliers
 1. Diabète et HTA :
 2. L'hypertendu de plus de 65 ans
 3. Sujet de race noire
 4. L'hypertendu coronarien
 5. L'hypertendu en post-infarctus
 6. L'insuffisant cardiaque
 7. L'hypertendu insuffisant rénal
 8. HTA et cerveau

Partie IV : LES ASSOCIATIONS FIXES

- I. Avantages respectifs des associations fixes ou extemporanées
 - 1. Associations fixes
 - 2. Associations extemporanées

- II. Essais nécessaires à la mise en place des associations fixes : aspects méthodologiques
 - 1. Pharmacocinétique
 - 2. Dosage

- III. Place des associations fixes à faibles doses
 - 1. Définition et recommandations
 - 2. L'objectif de ces associations est d'être au moins aussi efficace que la monothérapie et avec moins d'effet secondaire.
 - 3. Les associations fixes à faibles doses peuvent simplifier les stratégies thérapeutiques.

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

Introduction

On estime à environ 14,5 millions le nombre d'hypertendus existant actuellement en France.

Or, la moitié des hypertendus connus ne sont pas traités et la moitié des hypertendus traités n'atteignent pas leurs « objectifs tensionnels ».

L'hypertension artérielle (HTA) est donc un important problème de santé publique par sa forte prévalence, qui s'élève avec l'âge, et par la fréquence de ses complications cardio-vasculaires.

Le temps n'est pas si lointain où le traitement de l'hypertension artérielle se limitait à un diurétique que l'on associait, en cas de résultats insuffisants, à la dihydralazine, l'alphaméthyl dopa ou autre guanétidine...

La situation aujourd'hui est bien différente. Les principes actifs et spécialités antihypertensives dont dispose le thérapeute sont très nombreux. Après l'embarras de pénurie c'est plutôt l'embarras de richesse qui prévaut.

Cette pléthore soulève des questions de stratégie dans la conduite du traitement. L'évolution de ces stratégies est rythmée par les recommandations officielles successives.

Comment choisir le premier traitement pour un hypertendu ? Comment augmenter ensuite le traitement en cas de résultat insuffisant ? Quelles sont les associations les plus performantes et pour quels patients ? Faut-il privilégier les associations fixes ou extemporanées ?

Autant de questions auxquelles nous tenterons d'apporter une réponse après avoir procédé à un bref rappel des mécanismes impliqués dans l'HTA et des principales classes médicamenteuses.

Première partie :

L'hypertension artérielle

I. Définition et normes

La tension artérielle mesure la pression exercée par le sang sur les parois des artères. Elle correspond à deux mesures : celle de la pression exercée par le sang sur les artères lors de la phase de contraction et d'éjection des oreillettes et des ventricules (pression artérielle systolique ou PAS) et celle exercée lors de la phase de remplissage des cavités cardiaques (pression artérielle diastolique ou PAD).

L'hypertension artérielle (HTA) correspond à une élévation de la pression artérielle dans les artères.

On parle d'hypertension artérielle chez l'adulte lorsque la pression artérielle systolique est supérieure ou égale à 140mm Hg et la pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90mm Hg (1,2, 3).

L'HTA n'est pas une maladie, c'est un facteur de risque cardiovasculaire, par conséquent le niveau tensionnel n'est que l'une des composantes du risque cardiovasculaire dont la stratégie de prise en charge nécessite une approche globale(1). La classification de l'HTA selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et les recommandations américaines (JNC VII) s'appuie sur les valeurs suivantes :

Figure 1 : classification OMS et JNC VII de l'hypertension artérielle (2,3).

CATEGORIE	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Optimale	<120	et	< 80
Normale	<130	et	< 85
Normale haute	130-139	ou	85-89
Hypertension			
-Grade 1	140-159	ou	90-99
-Grade 2	160-179	ou	100-109
-Grade 3	≥ 180	ou	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	et	< 90
sous groupe limite	140 - 149	et	< 90

II. Epidémiologie

On estime à environ 14,5 millions le nombre d'hypertendu existant actuellement en France.

La moitié des hypertendus connus ne serait pas traités et la moitié des hypertendus traités n'atteindrait pas leurs « objectifs tensionnels ».

La Caisse Nationale d'assurance-maladie des travailleurs salariés a rendu publique en mai 2000 une enquête réalisée auprès de 10 000 personnes victimes d'une hypertension sévère. L'âge moyen de ces personnes est de 63 ans. Il y a autant de femmes qu'il y a d'hommes (51 %). Près des deux tiers de ces patients présentent en plus un autre facteur de risque cardiovasculaire (diabète, tabagisme ou poids excessif).

Cette enquête révèle que :

- La prise en charge de l'hypertension artérielle est insuffisante pour 47 % des malades.
- Seulement 27 % des moins de 60 ans ont une pression artérielle normalisée.
- 85 % des diabétiques hypertendus n'ont pas une tension artérielle normale alors qu'ils cumulent deux facteurs de risque majeur de complications vasculaires (hypertension et diabète). Et également pour les insuffisants rénaux puisque dans 94% des cas, l'hypertension n'est pas assez traitée.
- Seulement 48 % des diabétiques bénéficient d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion qui est pourtant le standard dans leur cas
- **Pour 50 % des patients ayant une bithérapie, l'association choisie n'est pas optimale.**

Il reste donc beaucoup à faire en matière de dépistage et de traitement de l'hypertension artérielle.

III. Diagnostic

Le diagnostic d'HTA ne peut être posé qu'après au minimum 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois. La mesure de la pression artérielle (PA) se fait au cabinet médical au moyen d'un appareil électronique validé, avec un brassard adapté à la taille du bras et placé sur le plan du cœur ; le patient étant depuis plusieurs minutes en position assise ou couchée (79, 80). En dehors du cabinet médical, la mesure de la PA par MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle) et auto-mesure peut être utile pour mieux prévoir le risque de complication cardiovasculaire et apprécier la réalité de l'HTA (permanence de l'HTA, suspicion d'HTA par « effet blouse blanche », ...) (1).

L'« HTA blouse blanche » est définie par une PA au cabinet $\geq 140/90$ mmHg alors que la PA ambulatoire est inférieure à 135/85 mmHg (79).

Le bilan initial de l'hypertendu comprend également un examen clinique complet (interrogatoire du patient + examen physique) et un bilan minimum recommandé par l'OMS (3):

- glycémie
- cholestérol total, HDL et triglycérides
- kaliémie
- créatininémie
- hématurie, glycosurie, protéinurie
- électrocardiogramme de repos

Ces examens sont indispensables car ils orientent vers une éventuelle étiologie organique et permettent de dépister les premiers retentissements de l'HTA ; ils vont également guider le prescripteur dans le choix du traitement.

Il faut noter que l'HTA est le plus souvent asymptomatique ; les signes cliniques apparaissent après un certain temps d'évolution et signalent déjà la présence de complications et peu d'hypertendus s'en plaignent d'emblée. De plus, les signes cliniques sont souvent mineurs et non spécifiques (4):

- céphalées
- vertiges
- troubles visuels : « mouches volantes, brouillard devant les yeux... »
- acouphènes
- asthénie
- épistaxis
- crampes musculaires ;
- pollakiurie
- dyspnée (gêne respiratoire traduisant une insuffisance ventriculaire gauche).

IV. Classification et physiopathologie de l'HTA

On distingue deux types d'HTA : l'HTA secondaire et l'HTA essentielle

1. L'HTA secondaire

Elle désigne toutes les HTA dont la cause est connue et curable. Elle représente 5 à 10% des HTA.

La recherche d'une HTA secondaire se fera si

- L'évaluation initiale a fourni une orientation étiologique ou si
- HTA chez le patient jeune (< 30ans) ou
- HTA sévère d'emblée ($\geq 80/110$) ou
- HTA s'aggravant rapidement ou résistante à un traitement associant au moins 3 classes thérapeutiques différentes (à doses adéquates) dont un diurétique thiazidique (79).

L'HTA secondaire peut être d'origine « endogène » ou « exogène » (alcool, médicaments). Son traitement repose sur la suppression de la cause.

- Causes endogènes (4)

Les principales causes endogènes d'HTA secondaire sont :

- Maladies rénales parenchymateuses
- Sténoses de l'artère rénale (2/3 athéromateuses, 1/3 dysplasiques)
- Endocrinopathies (hypo ou hyperthyroïdie, acromégalie,...)
- Coarctation de l'aorte
- HTA gravidique

- Causes exogènes :

- Alcool et sevrage : l'alcool favoriserait l'élévation tensionnelle en induisant souvent un surpoids, mais aussi par un effet vasoconstricteur lié notamment à une augmentation de la sensibilité aux agents vasopresseurs. A l'arrêt de l'alcool la pression artérielle diminue progressivement en une ou deux semaines. L'abstinence chez les alcooliques entraîne souvent une normalisation rapide des chiffres tensionnels.
- Oestrogènes de synthèse : le mécanisme hypertenseur des estrogènes de synthèse est dose dépendant ; par conséquent l'impact de la contraception hormonale sur la pression artérielle est faible avec les pilules mini ou micro-dosées. Le mécanisme de l'effet hypertenseur est incertain, mais il semblerait que les estrogènes induisent une rétention hydrosodée à l'origine du phénomène.
- Sympathomimétiques, amphétamines, cocaïnes : il vont induire un excès de production de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) à l'origine d'une tachycardie et donc d'une augmentation de la PA.
- Réglisse : la glycyrrhizine de la réglisse est transformée dans l'organisme en acide dont la structure chimique est proche de celle de l'aldostérone (une hormone produite par les surrénales qui induit une rétention hydrosodée). Les

symptômes simulent un syndrome de Conn. L'arrêt de la réglisse normalise la pression artérielle.

- Corticostéroïdes en usage prolongé : due à l'activité minéralocorticoïde qui provoque une rétention hydrosodée mais également à une augmentation de la sensibilité de la paroi artérielle aux agents vasopresseurs.
- Erythropoïétine : l'EPO va entraîner une augmentation de la masse globulaire à l'origine d'une hypertension du notamment à une augmentation de la volémie et de la viscosité sanguine, donc des résistances périphériques (6).
- Autres : Plomb, AINS (Anti-inflammatoires non stéroïdiens), ciclosporine peuvent augmenter la pression artérielle sans que les causes soit connues.

2. L'HTA essentielle

Elle est qualifiée d'essentielle faute de connaître une étiologie clairement identifiable. Il est probable que plusieurs facteurs contribuent à constituer ou à maintenir un niveau anormalement élevé de pression artérielle (7).

Elle représente 95% des cas d'HTA.

Il n'existe pas de traitements curatifs de l'HTA essentielle, les traitements antihypertenseurs ont pour but de réduire les chiffres de la pression artérielle. Bien souvent ces traitements seront pris à vie.

a. Facteurs de régulation de la pression artérielle

Avant d'aller plus loin et afin de mieux comprendre les mécanismes de l'HTA essentielles, il convient de rappeler les termes de l'équation de FRANK :

$$PA = DC \times RP$$

PA : Pression Artérielle

DC : Débit Cardiaque

RP : Résistances Périphériques

La pression artérielle est donc le produit du débit cardiaque par les résistances périphériques. Nous savons que le débit cardiaque résulte du volume d'éjection systolique multiplié par la fréquence cardiaque, de sorte que nous pouvons tout aussi bien écrire :

$$PA = VES \times FC \times RP$$

VES : Volume d' Ejection Systolique

FC : Fréquence Cardiaque

Ces trois composantes de la PA dépendent elles-mêmes de différents paramètres :

- La fréquence cardiaque (FC) est régulée par le système nerveux sympathique et parasympathique.
- Le volume d'éjection systolique (VES) dépend :
 - de la contractilité du ventricule gauche
 - de la précharge (volémie, retour veineux, distensibilité du ventricule gauche)
 - de la postcharge (résistances périphériques)
- Les résistances périphériques (RP) dépendent essentiellement du diamètre des vaisseaux sanguins.

Cette équation reflète la pression artérielle moyenne (PAM) c'est-à-dire la composante continue théorique de la PA.. La PAM autour de laquelle fluctue la PA physiologique est celle qui régnerait dans les artères si le flux n'était pas pulsatile.

$$PAM = 1/3 PAS + 2/3 PAD$$

L'équation de FRANK met en évidence les différentes composantes de la pression artérielle ; c'est sur un ou plusieurs de ces paramètres que l'on va agir pour diminuer l'HTA (4).

L'ensemble est régulé par le système nerveux sympathique d'une part et par le système hormonal rénine-angiotensine-aldostérone d'autre part.

A court terme le principal acteur de cette régulation est le système nerveux autonome (sympathique et parasympathique). Son action s'exerce préférentiellement par le biais du baroréflexe dont les deux composantes, artérielle et cardiaque, agissent pour tamponner les fluctuations de PA avec une cinétique extrêmement courte (quelques secondes) (Figure 2).

LA REGULATION IMMEDIATE DE LA PRESSION ARTERIELLE : MECANISMES NERVEUX

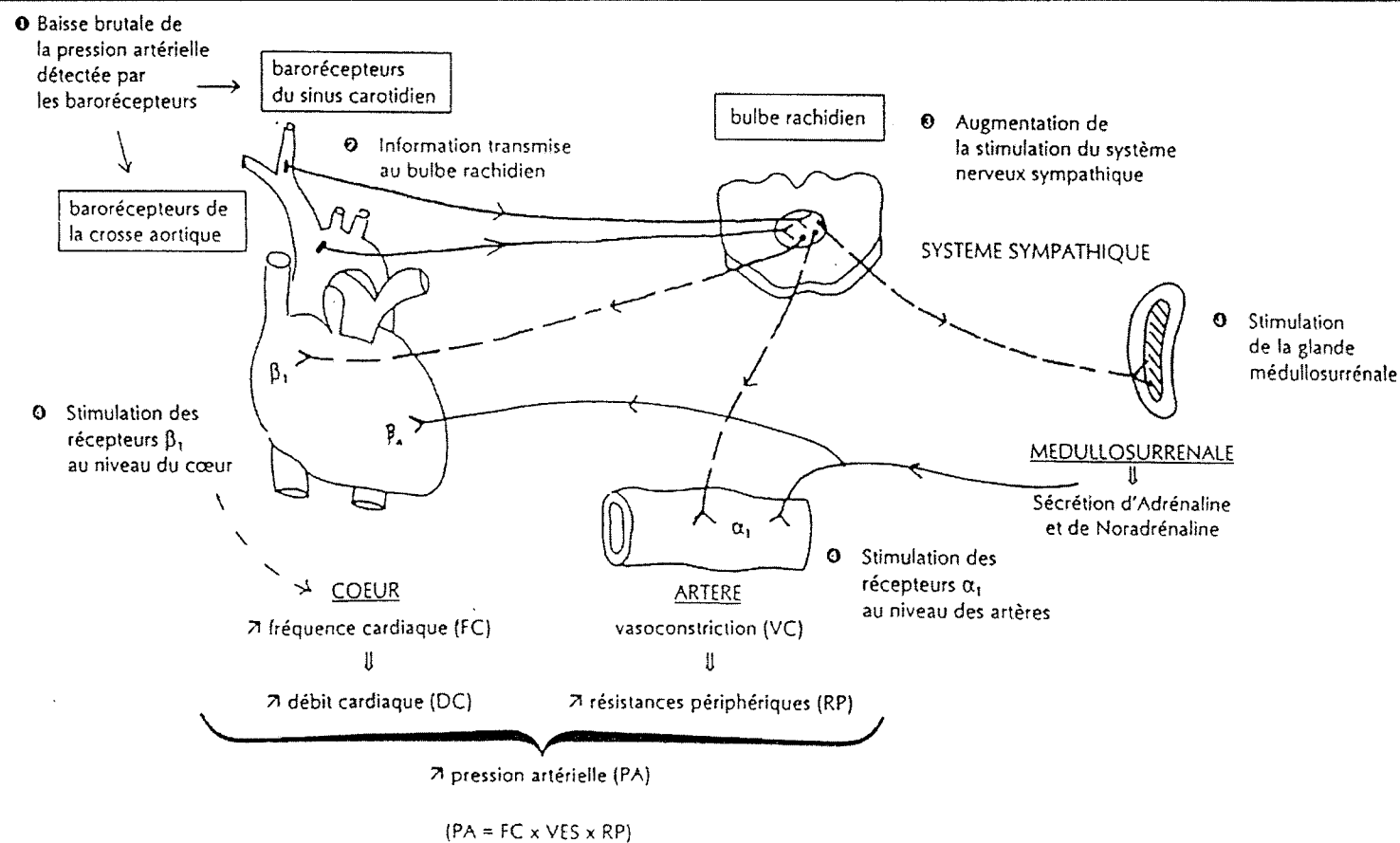


Figure 2 : Régulation nerveuse de la pression artérielle

A moyen et long terme (quelques minutes à quelques heures), la régulation de la PA se fera par des mécanismes hormonaux et en particulier par le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). L'organisation de ce système fait intervenir un peptide effecteur, l'angiotensine II, généré dans la circulation par une cascade enzymatique ; celle-ci est initiée par la rénine synthétisée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire du rein clivant l'angiotensinogène d'origine hépatique en un décapeptide inactif, l'angiotensine I qui, activé à son tour par l'enzyme de conversion, conduira à l'angiotensine II.

Angiotensinogène

↓ *Rénine*

Angiotensine I

↓ *Enzyme de conversion*

Angiotensine II

Schéma simplifié du système rénine-angiotensine

L'angiotensine II est un puissant vasoconstricteur ; elle va également provoquer la sécrétion d'aldostérone au niveau des glandes surrénales. L'aldostérone va agir au niveau du rein en augmentant la rétention hydrosodée (Figure 3).

Une fois « installée », l'élévation tensionnelle perdure en général. Néanmoins la pression artérielle diastolique (PAD) a tendance à se stabiliser vers 60 ans et à diminuer après 70 ans, tandis que la pression artérielle systolique (PAS) continue à augmenter ; cela explique la grande fréquence de l'HTA systolique isolée chez les personnes âgées.

LA REGULATION DIFFEREE DE LA PRESSION ARTERIELLE : LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE

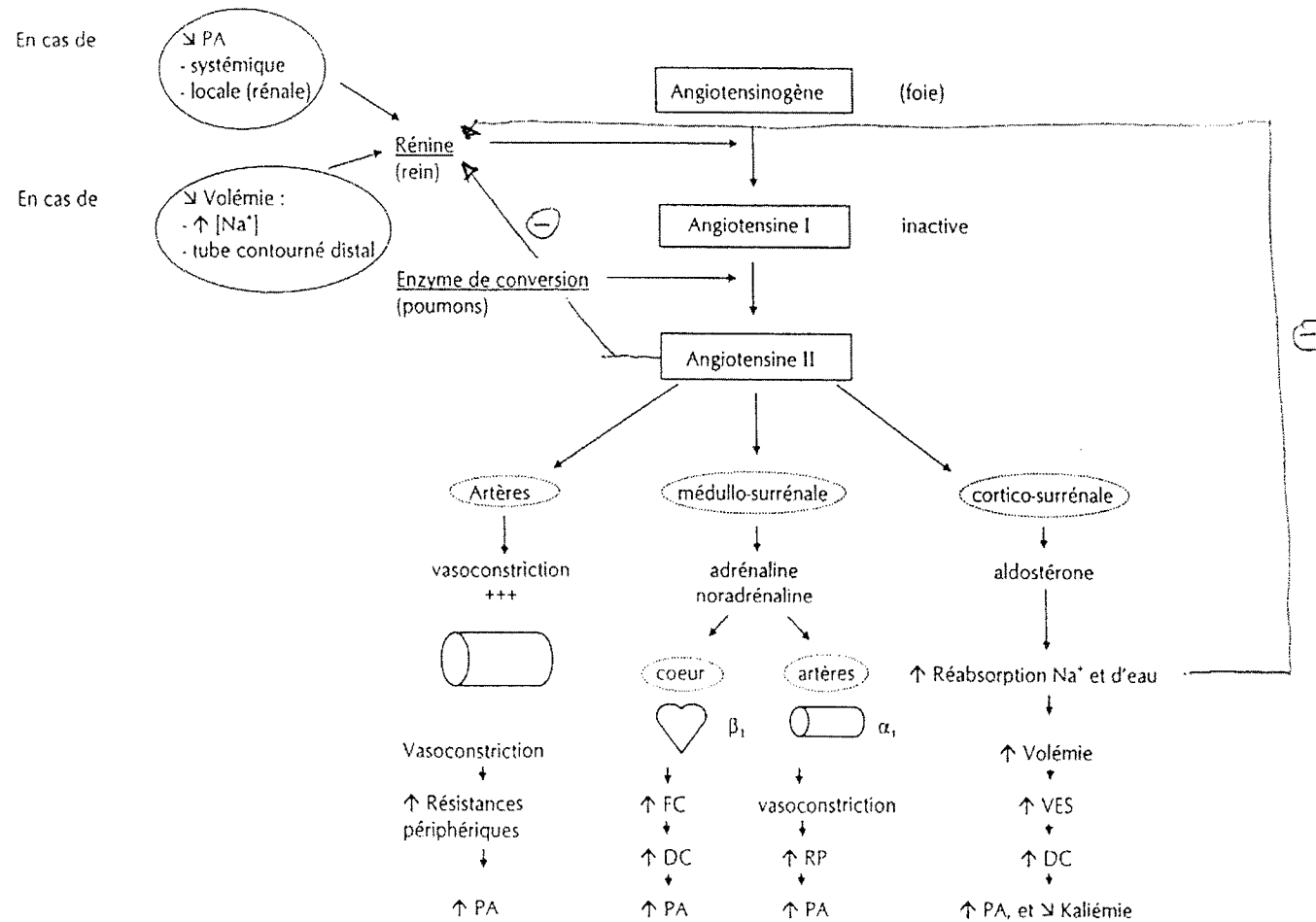


Figure 3 : régulation de la PA : le système rénine-angiotensine-aldostérone.

b. Mécanismes de l'HTA essentielle

On ne connaît pas la cause de l'HTA essentielle; l'origine est sans doute multifactorielle.

Quatre mécanismes sont proposés:

- Le dérèglement du système nerveux sympathique (figure 2) :

Le système sympathique devient trop actif, il y a excès de production de catécholamines (adrénaline et noradrénaline). Cela se traduit par une tachycardie permanente donc une augmentation du débit cardiaque et une vasoconstriction, donc une augmentation des résistances périphériques. Cette hypertonie sympathique se retrouve surtout chez les sujets jeunes (20-40 ans), nerveux et stressés.

- Le dérèglement du système rénine-angiotensine-aldostérone (figure 3) :

L'augmentation de la production de rénine entraîne une augmentation de la production d'angiotensine II. La vasoconstriction s'installe ; les résistances périphériques augmentent. Il n'y a pas de signes spécifiques à cette HTA, un dosage de l'activité rénine plasmatique permet de la détecter.

- La diminution de l'élimination urinaire de sodium

Cette anomalie entraîne une diminution de la diurèse et donc une augmentation de la volémie. Cela provoque également une surcharge calcique au niveau des cellules musculaire lisse de la paroi artérielle ce qui entraîne une vasoconstriction et une hypersensibilité aux agents vasoconstricteurs (angiotensine II, adrénaline, noradrénaline). Cette anomalie se retrouve chez l'hypertendu âgé qui a souvent la fonction rénale diminuée. Elle est aussi présente dans la population noire qui a une mauvaise élimination urinaire du sodium.

- Les altérations de la paroi artérielle

Chez les patients hypertendus, on observe diverses modifications de la paroi artérielle :

- Un épaissement de la paroi au multiple retentissement sur tout l'organisme
- Une hyperréactivité aux agents vasopresseurs
- Un développement de plaque d'athérome et la propension à l'athérosclérose

c. Athérosclérose et HTA

L'HTA induit ou accélère des altérations artériolaires ; et en particulier va être à l'origine de l'athérosclérose et des plaques d'athérome.

Les deux termes sont souvent employés indifféremment en clinique, en fait leur définition est différente :

- athérosclérose : définition de l'OMS : "association variable de remaniements de l'intima des grosses et moyennes artères consistant en une accumulation segmentaire de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modifications de la média".
- athérome : "présence au sein de l'intima des vaisseaux d'une plage de nécrose particulière (bouillie athéromateuse) riche en lipides".

En somme, l'athérome est un des constituants de l'athérosclérose.

De plus, il ne faut pas confondre athérosclérose et artériosclérose ; l'athérosclérose est une des formes de l'artériosclérose, la plus importante mais pas la seule. En effet la fibrose des artères (surtout les plus petites) et la calcification de la média des artères musculaires sont les autres composantes de l'artériosclérose (Figure 4).

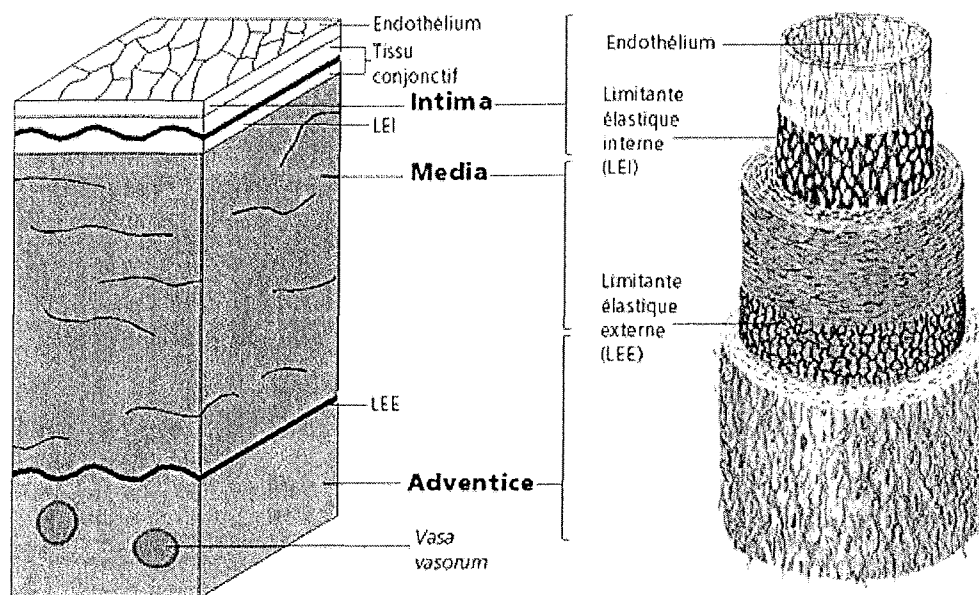


Figure 4 : Structure de la paroi artérielle

L'HTA est l'un des facteurs de risque majeurs de l'athérosclérose (avec l'hypercholestérolémie, le diabète et le tabac). En effet, l'HTA va provoquer des lésions endothéliales qui vont rendre l'endothélium plus perméable aux lipides, et ainsi favoriser le processus d'athérosclérose ; athérosclérose qui, nous l'avons vu, va elle-même va aggraver les lésions de l'endothélium et donc augmenter l'HTA. Nous voyons donc que HTA et athérosclérose sont intimement liés et ces 2 facteurs vont être à l'origine de complications cliniques multiples.

On peut diviser l'évolution de la plaque athéroscléreuse en différentes étapes (Figure 5) (83) :

- Pénétration des LDL (Low Density Lipoprotein) au niveau de l'intima.
- Oxydation de ces LDL.
- Activation des cellules endothéliales ; adhésion des monocytes à l'endothélium et pénétration de ces monocytes au niveau de l'intima.
- Formation des cellules spumeuses (cellules dérivées de macrophages et de cellules musculaires, chargées de vésicules lipidiques) à partir des macrophages et des cellules musculaires lisses (CML).
- Prolifération des cellules musculaires lisses (CML) et migration de ces CML de la media vers l'intima.
- Sécrétion de collagène, de fibres élastiques et de protéoglycannes par les CML.
- Accumulation de tissu conjonctif, de lipides, de CML et de cellules spumeuses.
- Formation du noyau lipidique à partir des éléments lipidiques accumulés.
- Ulcération de la paroi vasculaire et mise à nu du sous-endothélium.
- Adhésion et activation plaquettaire provoquant une thrombose.

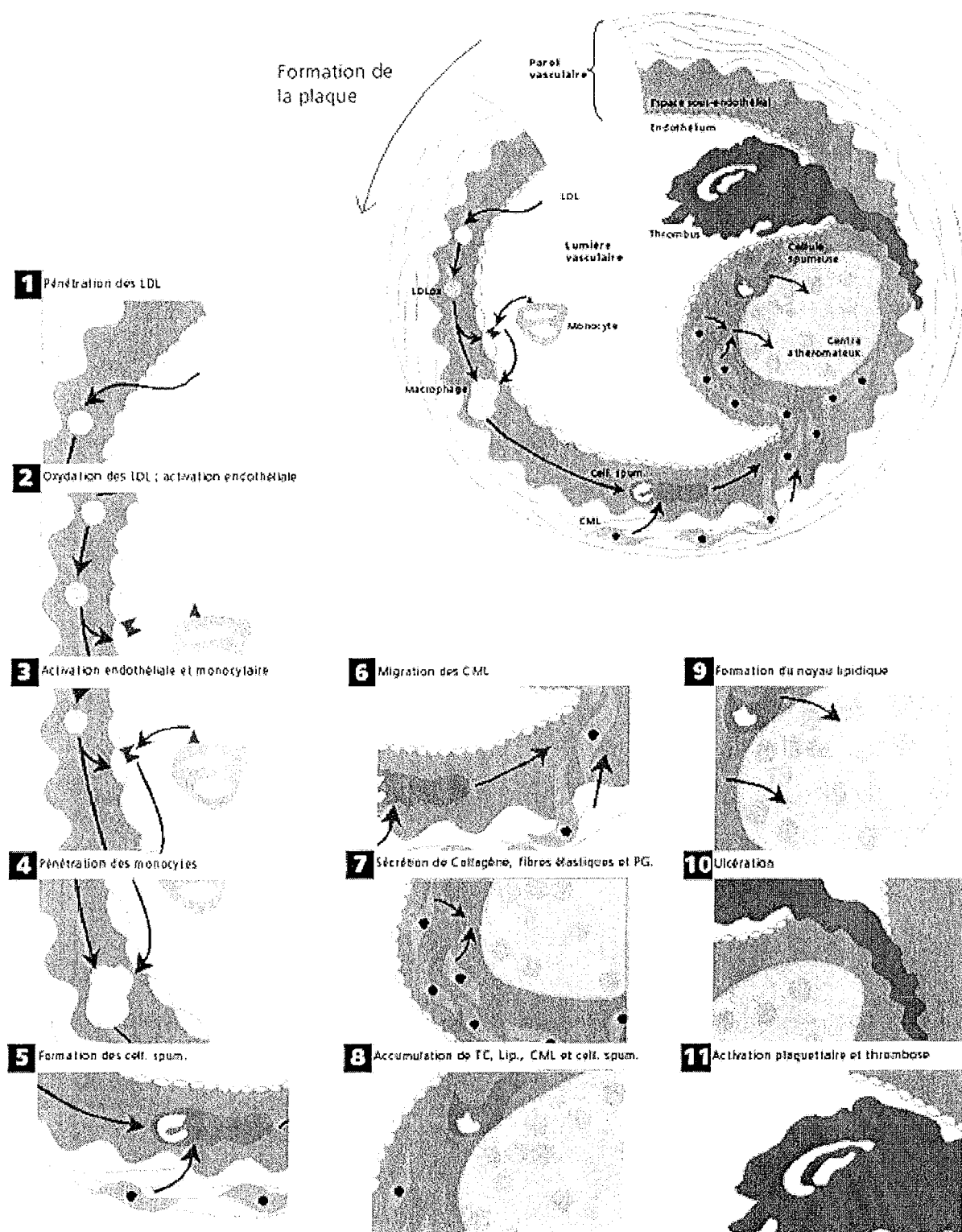


Figure 5: Formation de la plaque athéroscléreuse: vue générale et détails des étapes (CS : cellules spumeuses ; CML : cellules musculaires lisses ; LDL : Low Density Lipoprotein ; LDLox : LDL oxydée ; Lip. : lipides ; PG : protéoglycane ; TC : tissu conjonctif).

Le phénomène d'athérosclérose se localise préférentiellement au niveau cardiaque (coronaires et aorte), cérébrale, oculaire et au niveau des artères des membres inférieurs.

V. Les complications de l'HTA

Dans l'hypertension, ce ne sont pas les anomalies manométriques qui sont graves : ce sont les complications qui en résultent.

L'HTA est un symptôme ; elle ne devient maladie que lorsque ses conséquences atteignent d'autres organes. La précocité et la gravité de ces complications sont liées au degrés d'élévation des chiffres tensionnels : plus ils sont élevés plus les risques sont grands (79).

1. Les complications cardiaques

○ L'hypertrophie Ventriculaire Gauche (HVG)

C'est une augmentation de la masse ventriculaire gauche par augmentation de l'épaisseur des parois du ventricule gauche. C'est un phénomène d'adaptation du cœur à l'HTA : l'hyperpression au niveau de l'aorte impose au ventricule gauche une augmentation du travail pour éjecter le sang. Cette augmentation chronique du travail finit par entraîner une hypertrophie de ce ventricule qui peut évoluer avec le temps vers une insuffisance cardiaque.

30 à 50% des hypertendus sont porteurs d'une HVG.

Il y a 3 complications possibles de l'HVG :

▪ L'insuffisance cardiaque

L'hypertrophie Ventriculaire Gauche (HVG) est à l'origine d'une diminution de la contractibilité du ventricule gauche, donc à une diminution du volume d'éjection systolique (VES) et donc du débit cardiaque. On parle d'insuffisance cardiaque gauche lorsque le ventricule gauche est incapable d'assurer le débit sanguin nécessaire aux besoins de l'organisme. Le cœur gauche est lié par la petite circulation aux poumons. Une insuffisance gauche risque donc d'entraîner un œdème du poumon, voire même un œdème aigu pulmonaire (OAP).

L'aggravation de l'insuffisance cardiaque gauche va entraîner une insuffisance cardiaque droite (débit sanguin insuffisant aux besoins des poumons) ; on parlera alors d'insuffisance cardiaque globale.

La complication brutale de insuffisance cardiaque est l'œdème aigu du poumon (OAP) par déséquilibre des pressions entre les tissus et les capillaires, entraînant le passage de l'eau dans le tissu pulmonaire. Le signe clinique principal en est la dyspnée.

▪ L'insuffisance coronaire (angor)

C'est un déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène et nutriments du cœur. L' HVG peut se compliquer en insuffisance cardiaque car l'HVG augmente les besoins du cœur à cause d'une masse plus importante et diminue les apports en

écrasant les coronaires qui ne peuvent donc plus se remplir correctement. Cependant, nous le verrons, l'angor est généralement une conséquence directe d'une dyslipidémie et de l'HTA.

- Les troubles du rythme

L' HVG gêne la conduction entre les cellules myocardiques ce qui est à l'origine de troubles du rythme (extra-systole, bloc auriculo-ventriculaire, arythmie ventriculaire). Ces troubles du rythme peuvent être la cause de mort subite.

- L'insuffisance coronaire (Angor)

Nous l'avons vu, l'angine de poitrine ou angor est une cardiopathie qui est le résultat d'un manque d'apport d'oxygène au myocarde, le plus souvent secondaire à une diminution du flux sanguin dans une artère coronaire. Ce manque d'oxygène au niveau du cœur est appelé ischémie du myocarde. L'angine de poitrine est un symptôme commun de l'ischémie du myocarde.

Elle se manifeste au cours d'un effort par une douleur localisée sous la poitrine, au niveau du sternum. La douleur cède à l'arrêt de l'effort ou plus rapidement sous trinitrine.

Si les crises reviennent souvent il s'agit plutôt d'un angor instable (appelé aussi syndrome de menace), faisant craindre la survenue d'un infarctus du myocarde.

Si la douleur persiste, il peut s'agir d'un infarctus du myocarde en cours de constitution.

L'angor est lié à une sténose des coronaires due dans 90% des cas à la présence de plaques d'athérome.

2. Les complications cérébrales

Le cerveau est l'organe qui souffre le plus de l'hypertension artérielle. Sous l'effet de l'hyperpression, des plaques d'athérome se forment sur les artères du cerveau qui se sclérosent et perdent leur souplesse.

L'artère peut alors se boucher provoquant une ischémie (Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ischémique, le plus fréquent) ou se rompre lors de variation brutale de la PA, entraînant une hémorragie cérébrale (AVC hémorragique).

L'accident vasculaire cérébral survient plus d'une fois sur deux chez une personne hypertendue.

HTA multiplie par cinq le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC).

3. Les complications oculaires

Les signes oculaires de l'HTA ne sont présents qu'au cours des HTA sévères.

La grande majorité des HTA modérées ou bénignes est indemne de manifestation ophtalmologique.

Il faut distinguer :

- les complications liées directement à l'élévation des chiffres tensionnels, réversibles par le traitement de l'hypertension artérielle,
- les complications chroniques, irréversibles, liées à l'artériosclérose.

La rétinopathie hypertensive est rare, le plus souvent asymptomatique. Les manifestations vasculaires liées à l'artériosclérose sont par contre fréquentes ; elles peuvent se compliquer d'occlusions artérielles ou veineuses rétinienne (occlusion de l'artère centrale de la rétine ou de ses branches, occlusion de la veine centrale de la rétine ou de ses branches).

4. Les complications rénales

L'hypertension peut avoir un retentissement majeur sur le rein avec un risque à long terme d'insuffisance rénale. Sous l'effet de l'hyperpression, les petites artères du rein se sclérosent petit à petit et peuvent se boucher. Le débit de la filtration glomérulaire diminue alors avec apparition progressive et asymptomatique au début d'une insuffisance rénale. Le déficit de la fonction rénale est aggravé quand, à l'hypertension, se greffe un trouble diabétique.

5. Les complications des membres inférieurs

L'artérite des membres inférieurs correspond à une atteinte de la paroi des artères des membres inférieurs, le plus souvent en rapport avec la maladie athéromateuse. Cette atteinte est responsable de la diminution du diamètre des artères qui vont ainsi finir par se boucher. Les signes cliniques principaux sont une douleur à la marche (qui varie selon la distance) au niveau des membres inférieurs et des signes cutanés (ulcères et ongles de pied cassants) au niveau du mollet.

Cette maladie est due à l'athérosclérose dans plus de 90% des cas et se manifeste après 50 ans chez un sujet tabagique. L'artérite des membres inférieurs évolue de façon imprévisible.

La progression des lésions conduit à l'aggravation des symptômes.

Les complications sont :

- Arrêt de l'apport de sang au membre inférieur : il y a arrêt circulatoire total se manifestant par des déficits neurologiques de la sensibilité et de la motricité.
- La gangrène

Une aggravation brutale peut survenir lors de la création d'un caillot ou d'une embolie. L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et l'accident vasculaire cérébral hémorragique sont les seules complications directes de l'HTA. Les autres complications sont dues à l'athérosclérose, donc des complications indirectes de l'HTA car, nous l'avons vu, celle-ci favorise le développement des plaques d'athérome.

Deuxième partie :

Les antihypertenseurs et leurs associations

I. Les différentes classes d'antihypertenseurs

Il existe 7 grandes classes d'antihypertenseurs:

- Les diurétiques
- Les β -bloquants
- Les inhibiteurs calciques
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- Les antagonistes de l'angiotensine II (AAII)
- Les α -bloquants
- Les antihypertenseurs centraux

Chaque classe sera abordée en retenant les éléments nous permettant de traiter des modalités d'associations :

- mode d'action
- indications
- utilisation en pratique (intérêts et limites)

1. Les diurétiques

- Mode d'action (figure 6)

Le diurétique est un médicament natriurétique, c'est-à-dire qui accélère l'élimination rénale du sodium (généralement en inhibant la réabsorption de cet ion) et entraîne à sa suite celle de l'eau par un mécanisme osmotique. Toutefois un diurétique modifie également l'élimination urinaire d'autres électrolytes : chlorures, potassium, calcium, magnésium, protons, ce qui explique une part importante des effets indésirables.

Cette action s'exerce en deux temps :

Tout d'abord, la diminution de la réabsorption sodée au niveau du tubule rénal augmente la diurèse ; il s'ensuit une diminution de la volémie et donc de la PA.

Puis, dans un deuxième temps, l'action sur la volémie s'estompe, par stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone. La diminution de la réabsorption sodée corrige alors la surcharge sodée et donc la surcharge calcique de la paroi artérielle de l'hypertendu. La diminution de la concentration intracellulaire de calcium dans les fibres musculaires lisses et la diminution de l'hyperréactivité aux agents vasopresseurs entraîne une vasodilatation des artéioles : il y a diminution des résistances périphériques, donc de la PA.. Ainsi l'action hypotensive chronique des diurétiques est liée à une vasodilatation des artéioles (80,81).

LE NEPHRON : PHYSIOLOGIE

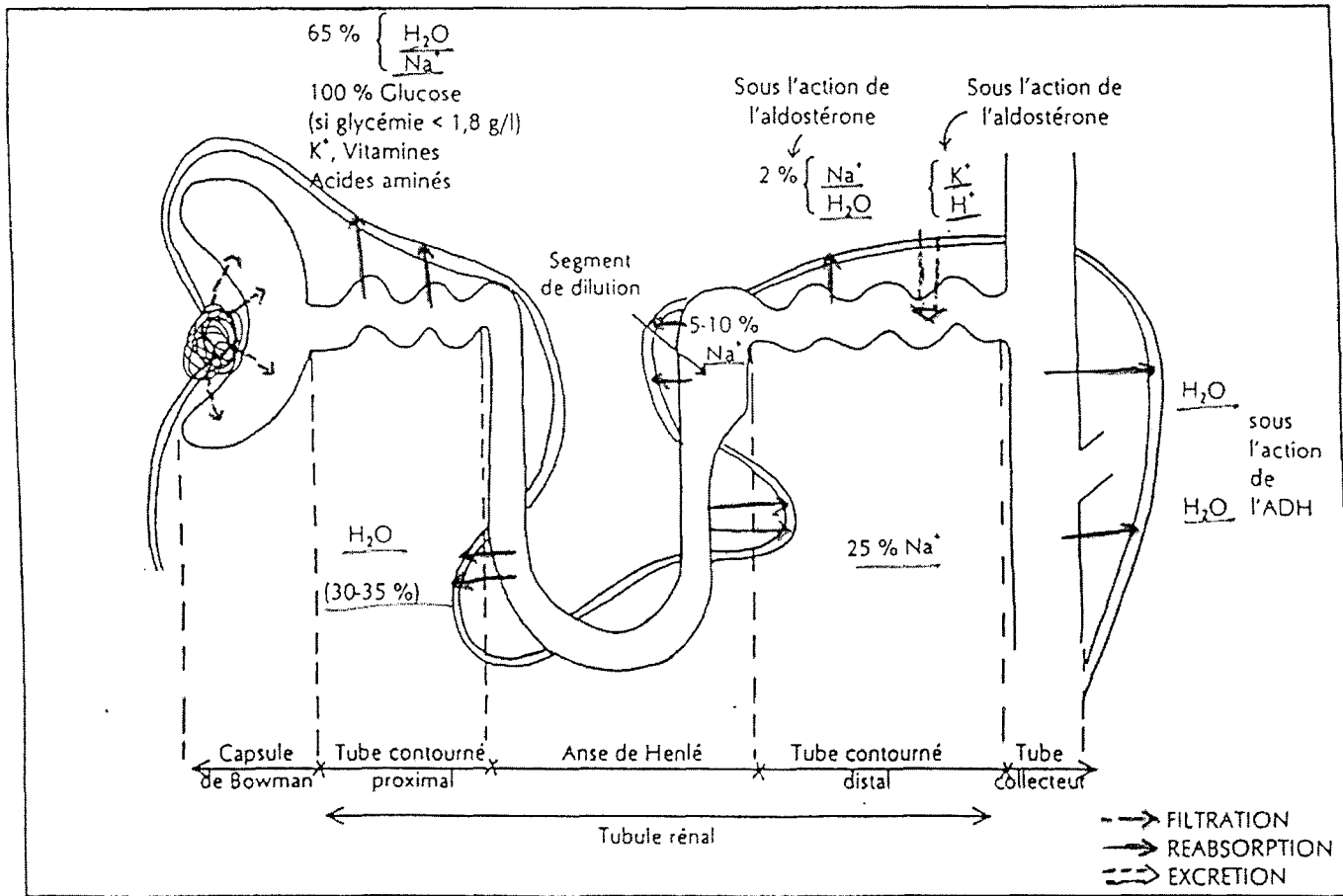


Figure 6 : Physiologie du néphron

A noter que certains diurétiques ont en plus, un effet vasculaire propre (c'est le cas de l'indapamide, cicléstanine) car ils augmentent la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices (6).

Il existe différents types de diurétiques, la différenciation repose sur leurs sites d'action respectifs (figure 6). Ainsi on distingue :

Les diurétiques de l'anse

Les diurétiques thiazidiques

Les diurétiques épargneurs de potassium

a. Les diurétiques de l'anse

Les diurétiques de l'anse diminuent la réabsorption du sodium et du chlore au niveau de la branche ascendante de Henlé. L'augmentation de la déplétion hydrosodée, rapide et brève, impose une prise au moins biquotidienne pour permettre une efficacité hypotensive significative dans l'HTA sans atteinte rénale(80).

Les effets secondaires sont :

- pollakiurie
- hypokaliémie
- déshydratation
- hyperuricémie
- ototoxicité à fortes doses

Tableau 1 : Principaux diurétiques de l'anse de Henlé disponible

DCI	Nom commercial	Dosage (mg)	Posologie quotidienne usuelle
Furosémide	Lasilix faible	20	1 à 4 cp. en 1 ou 2 prises
	Lasilix	40	1 à 4 cp. en 1 ou 2 prises
	Lasilix retard	60	1 gél.
Pirétanide	Eurélix LP	6	1 gel. en 1 prise

2. Les diurétiques thiazidiques et apparentés

Ils diminuent la réabsorption de sodium au niveau du segment cortical de dilution. Leur effet natriurétique est progressif et plus modéré que celui des diurétiques de

l'anse. Ils ont également un effet vasodilatateur plus marqué que ces derniers. Le mécanisme de l'action vasculaire des diurétiques semble impliquer :

- Une réduction de la contractilité de la fibre musculaire lisse vasculaire en rapport avec une modification des échanges ioniques transmembranaires essentiellement calciques ;
- Une stimulation de la synthèse de la prostaglandine PGE2 et de la synthèse de la prostacycline PGI2 vasodilatatrice et antiagrégante plaquettaire (5,6)

Les effets secondaires sont :

- hypokaliémie
- hyponatrémie
- hyperuricémie
- hyperglycémie
- deshydratation

L'utilisation à faible dose des diurétiques thiazidiques permet de diminuer les effets indésirables liés à la déplétion hydrosodée (augmentation de la diurèse, troubles métaboliques) tout en conservant l'action hypotensive.

Les diurétiques thiazidiques perdent leur efficacité en cas d'insuffisance rénale si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min.

Tableau 2: principaux diurétiques thiazidiques et apparentés disponibles

DCI	Nom commercial	Dosage (mg)	Posologie quotidienne usuelle
Hydrochlorathiazide	Esidrex	25	1 à 2 cp.
Indapamide	Fludex	1,5 et 2,5	1 cp.
Xipamide	Lumitens	20	1 cp.
Ciclétanine	Tenstaten	50	1 gél.

3. Les diurétiques antialdostérones ou épargneurs de potassium

Ils agissent au niveau rénal sur le tube contourné distal et la partie distale du tube collecteur.

Il en existe 2 types :

- la spironolactone et l'éplénérone, antagonistes de l'aldostérone inhibant de manière spécifique et compétitive l'action de l'aldostérone en empêchant la synthèse de la protéine responsable des échanges Na^+/K^+ ;
- l'amiloride, qui interfère directement au niveau du néphron avec le système d'échange Na^+/K^+ .

Les effets secondaires sont :

Hyperkaliémie (risque majoré en cas de diabète ou d'association aux Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion)

Action antiandrogène pour la spironolactone entraînant :

- gynécomastie et impuissance chez l'homme
- troubles des règles chez la femme.

Contre-indications :

Hyperkaliémie et insuffisance rénale

Tableau 3 : Principaux antagonistes de l'aldostérone

DCI	Nom commercial	Dosage (mg)	Posologie quotidienne usuelle (mg)
Spironolactone	Aldactone	25,50,75	25 à 150
	Practon	50,75	50 à 150
	Spiroctan	50,75	50 à 150
	Spironone Microfine	75	50 à 150
Amiloride	Modamide	5	5 à 10
Éplérénone	Inspira	50	50 à 100

- Indications

Les indications des diurétiques sont l'HTA et les œdèmes d'origine cardiaque, rénale ou hépatique.

Les diurétiques de l'anse sont en pratique mal adaptés au traitement de l'HTA simple car leur activité, rapide et puissante, impose des mictions inconfortables que ne vient pas justifier l'indication. Ces effets indésirables risquent de grever lourdement

l'observance du traitement. Toutefois les formes faiblement dosées (type Lasilix Faible) ou à libération prolongée (Lasilix Retard, Eurelix LP) préviennent les pics de diurèse et paraissent mieux adaptés au traitement de l'HTA non compliquée.

On privilégie donc l'administration de diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide, etc..) ou apparentés (indapamide, clopamide, cicletane, etc...) car leur activité natriurétique est plus modérée et progressive.

Les diurétiques d'épargne potassique (spironolactone, amiloride) ont un faible pouvoir natriurétique et s'associent généralement aux thiazidiques chez les patients souffrant d'ischémie myocardique. La spironolactone est un médicament de choix pour traiter l'hyperaldostéronisme primaire (88).

- Utilisation en pratique
 - Intérêt des diurétiques

Peu agressifs, bien tolérés, ils sont très utilisés chez la personne âgée.

Ils diminuent l'hypertrophie ventriculaire gauche (1, 13).

Les diurétiques thiazidiques ont démontré une réduction de la morbidité cardiovasculaire chez l'hypertendu (15, 16, 18). Du fait de l'ancienneté de cette classe, le recul est important. Ils constituent le traitement de référence en première et en deuxième intention dans de nombreuses recommandations internationales (1,2,3).

Leur coût de traitement est faible (5).

- Limite des diurétiques

Mauvaise tolérance biologique : les effets secondaires les plus souvent rencontrés chez les sujets fragiles sont les perturbations hydroélectriques, plus fréquentes avec les diurétiques de l'anse qu'avec les diurétiques thiazidiques. L'hypokaliémie est le principal risque car elle peut entraîner des troubles du rythme cardiaque (torsades de pointe) ; l'hypokaliémie peut être évitée, chez les sujets à risques (patients âgés ou sous laxatif par exemple), par l'utilisation de faibles doses et par la prise concomitante de sels de potassium.

Le profil des effets secondaires est différent selon que l'on utilise un diurétique hypokaliémiant (de l'anse ou thiazidique) ou un épargneur de potassium (tableau 4).

Tableau 4 : effets secondaires des diurétiques (5,6)

	Diurétique de l'anse et diurétiques thiazidiques	Diurétiques épargneurs de potassium
Effets secondaires biologiques	Hypokaliémie Hyponatrémie Hyperglycémie Hyperuricémie Hypercholestérolémie hypertriglycémie	Hyperkaliémie
Effets secondaires cliniques	Déshydratation Hypotension orthostatique Goutte (chez les sujets prédisposés)	Gynécomastie Impuissance Troubles des règles

Les diurétiques thiazidiques sont reconnus pour une prescription en première intention et leur association avec toutes les autres familles d'antihypertenseur est possible. Une action hypotensive supplémentaire est observée avec toutes les autres classes d'antihypertenseurs (80).

2. Les bêtabloquants

- Mode d'action

Ils s'opposent à la stimulation du système sympathique en bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques (Tableau 5)

Au niveau cardiaque, le blocage des récepteurs β_1 entraîne une baisse de la fréquence cardiaque, donc de la PA..

Au niveau rénal, le blocage des récepteurs β_1 de l'appareil juxta-glomérulaire entraîne une diminution de la sécrétion de rénine ; il s'ensuit une baisse du taux d'angiotensine II et d'aldostérone, ce qui amène une baisse de la PA.

Toutefois les bêtabloquants ont beaucoup plus une action cardiaque que rénale. Ils sont notamment classés en fonction de leur cardio-sélectivité ; en effet certains bêtabloquants dit cardioselectifs n'inhibent que les effets β_1 adrénergiques ; par opposition aux bêtabloquants dits non cardioselectifs qui bloquent l'ensemble des récepteurs β . A noter que la cardioselectivité n'est jamais stricte et disparaît à forte dose.

Tableau 5 : les effets de la stimulation des récepteurs du système nerveux autonome au niveau des effecteurs

Organes	SYSTEME SYMPATHIQUE (adrénergique) (neuromédiateur : adrénaline)		SYSTEME PARASYMPATHIQUE (cholinergique) (neuromédiateur : acétylcholine)	
	Récepteurs	Effet de leur stimulation	Récepteurs	Effet de leur stimulation
Cœur	β_1	↑ contractilité (inotrope) ↑ fréquence (chronotrope) ↑ excitabilité (bathmotrope) ↑ conductibilité (dromotrope)	cholinergiques	↓ contractilité ↓ fréquence ↓ excitabilité ↓ conductibilité
Vaisseaux	α_1 (majoritaires) β_2	vasoconstriction vasodilatation	cholinergiques	vasodilatation
Coronaires	β_2	coronarodilatation		
Bronches	β_2	bronchodilatation	cholinergiques	bronchoconstriction
Reins	β_1	↑ sécrétion rénine ↑ rétention hydrosodée		
Œil (pupille)	α_1	mydriase	cholinergiques	myosis
Glandes salivaires	β	↓ sécrétion salive (hyposialie)	cholinergiques	↑ sécrétion salive (hypersialie)
Intestin	α_1 β_2	contraction (sphincter) relaxation	cholinergiques	relâchement (sphincter)

La préférence aujourd'hui va aux molécules β_1 sélectives (moins d'effets secondaires), de longue durée d'action (monoprise).

Certaines molécules (acébutolol) présentent une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI), c'est-à-dire qu'elle possède également une activité agoniste partielle sur les récepteurs β qui va limiter l'action bradycardisante et va favoriser l'action vasodilatatrice (80, 88).

- Indications

Les bêtabloquants indiqués dans le traitement de l'HTA, sont également utilisés en cardiologie dans la prophylaxie des crises d'angor d'effort, dans le traitement au long cours après infarctus du myocarde et dans le traitement de certains troubles du rythme (6).

L'efficacité antihypertensive de tous les bêtabloquants commercialisés étant comparable, le choix s'oriente en fonction du terrain. Par exemple en cas d'asthme, seul le céliprolol qui possède une activité β_1 -bloquante et β_2 -stimulante est autorisé ; en cas de bronchopathie obstructive ou d'artériopathie des membres inférieurs on privilégiera un produit cardiosélectif (88).

La posologie individuelle est variable. La plupart ont une forme galénique adaptée à la prise quotidienne unique.

- Utilisation en pratique

- Intérêt des bêtabloquants

Ils ont démontré une réduction de la morbidité cardiovasculaire chez l'hypertendu (14,18).

Leur efficacité est reconnue sur le long terme.

Ils diminuent l'hypertrophie ventriculaire gauche (1,13)

Très utilisés chez l'hypertendu jeune tachycarde chez lequel le mode d'action est adapté (diminution de la fréquence cardiaque).

Leur coût de traitement est faible (6).

- Limite des bêtabloquants

Il y a un risque d'effet rebond en cas d'arrêt brusque du traitement.

Tolérance : asthénie, bronchoconstriction, bradycardie, limitation à l'effort, troubles sexuels, insomnies, cauchemars.

Les bêtabloquants sont peu utilisés chez l'hypertendu diabétique car ils perturbent les métabolismes glucido-lipidiques et masquent les signes annonciateurs d'hypoglycémie.

Contre-indications : asthme, bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque aiguë, syndrome de Raynaud sévère.

Les bêtabloquants sont reconnus pour une prescription en première intention et leur association avec toutes les autres familles d'antihypertenseur est possible, mais une action hypotensive sera plus importante en combinaison avec les diurétiques et les antagonistes calciques(80).

Tableau 6: principaux bêtabloquants disponibles

DCI	Nom commercial	Dosage (mg)	Posologie quotidienne usuelle
Acébutolol	Sectral 200	200	2cp.
	Sectral 400	400	1cp.
Aténolol	Aténolol 50	50	2cp.
	Bêtatop 50	50	2cp.
	Bêtatop 100	100	1cp.
	Tenormine	100	1cp.
Bétaxolol	Kerlone	20	1cp.
Bisoprolol	Soprol	10	1cp.
	Détensiel	10	1cp.
Cartéolol	Mikelan	20	1cp.
Céliprolol	Célectol	200	1cp.
Labétalol	Trandate	200	1 cp. x 2
Métoprolol	Lopressor 100	100	1 cp. x 2
	Lopressor 200LP	200	1cp.
	Séloken 100	100	1cp.x2
	Séloken 200LP	200	1cp.
Nadolol	Corgard	80	1cp.
Néбиволol	Néбіlox	5	1cp.
	Temerit	5	1cp.
Oxprénolol	TrasicorSO	80	1 cp. x 2
	Trasicor Retard	160	1 cp.

Pindolol	Visken	5	1 cp. x 3
	Visken Quinze	15	1cp.
Propranolol	Avlocardyl	40	2 cp. x 2
	AvlocardylLP	160	1gel.
	Hemipralon LP	80	1gel.
Sotalol	Sotalex 80	80	2 à 4 cp.
	Sotalex 160	160	1 à 2 cp.
Tertatolol	Artex	5	1cp.
Timolol	Timacor	10	1cp.

3. Les inhibiteurs calciques

- Mode d'action

Les inhibiteurs calciques bloquent les canaux calciques lents et empêchent donc l'entrée de calcium dans les cellules.

Ce blocage s'exerce :

- Au niveau vasculaire : la diminution de l'entrée de calcium dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux entraîne une vasodilatation importante et permanente ; il y a diminution des résistances périphériques, donc de la PA
- Au niveau myocardique : la diminution de l'entrée de calcium dans les cellules myocardiques entraîne une diminution de la contractilité (action inotrope négative) responsable, en partie, d'une diminution du débit cardiaque.

On distingue deux types d'inhibiteurs calciques :

- Le diltiazem et le verapamil qui agissent à la fois sur les vaisseaux et sur le myocarde. Ils sont utilisés dans l'angor et dans la prévention de certains troubles du rythme.
- Les dihydropyridines qui agissent préférentiellement sur les vaisseaux et qui sont utilisés dans le traitement de l'HTA et de l'angor. Les dihydropyridines sont mieux tolérées que les autres inhibiteurs calciques (88).

- Indications

Les antagonistes calciques sont indiqués dans le traitement de l'angor et dans l'HTA. Dans l'HTA, les dihydropyridines sont privilégiées pour leur meilleure tolérance (88).

- Utilisation en pratique

- Intérêt des inhibiteurs calciques

Ils ont une excellente tolérance biologique ; ils sont indiqués dans le traitement de l'angor et ils ont démontré leur action sur l'hypertrophie ventriculaire gauche (1,13).

Ils diminuent la morbidité chez l'hypertendu (18).

- Limites des inhibiteurs calciques

Tolérance clinique : oedèmes des membres inférieurs, vertiges, céphalées, bouffées de chaleur... (moindre avec les dihydropyridines)

A noter que l'étude ABCD ainsi que l'étude FACET (17) ont introduit un doute sur l'innocuité du traitement par dihydropyridines à longue durée d'action (68).

Mais l'étude HOT (16) et l'étude Syst-Eur (14) apportent des arguments rassurants vis à vis des inhibiteurs calciques, ils sont aujourd'hui présent dans toutes les grandes recommandations.

Récemment l'amlodipine a démontré son intérêt dans l'étude ALLHAT (18).

Les inhibiteurs calciques sont reconnus pour une prescription en première intention et leur association avec toutes les autres familles d'antihypertenseur est possible. Une action hypotensive supplémentaire est observée lorsqu'ils sont associés avec toutes les autres classes d'antihypertenseurs (80).

Tableau 7: principaux antagonistes calciques disponibles

DCI	Nom commercial	Dosage (mg)	Posologie quotidienne usuelle
Amlodipine	Amlor 5	5	1gél.
	Amlor 10	10	1gél.
Diltiazem	Mono-Tildiem 200 LP	200	1gél.
	Mono- Tildiem 300 LP	300	1gél.
Félodipine	FlodilLP	5	1gél.
Isradipine	IcazLP	2,5	1gél.
	IcazLP	5	1gél.

Lacidipine	Caldine2	2	1cp.
	Caldine 4	4	1cp.
Lercanidipine	Lercan 10, Zanidip 10	10	1cp.
	Lercan 10, Zanidip 20	20	1cp.
Manidipine	Iperten 10, Iperten 20	10 et 20	1cp.
Nicardipine	Loxen 20	20	1 cp. x 3
	Loxen 50LP	50	1gél.x2
Nifédipine	Adalate 20LP	20	1 cp. x 2
	Chronoadalate 30 LP	30	1cp.
Nitrendipine	Nidrel 10, Nidrel 20	10 et 20	1cp.
	Baypress 10, Baypress20	10 et 20	1cp.
Vérapamil	Isoptine 120	120	1gél.x3
	Isoptine 240 LP	240	1cp.

4. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

- Mode d'action

Les IEC bloquent l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone en inhibant l'enzyme de conversion (figure 3).

Les IEC diminuent donc la formation de l'angiotensine II ce qui entraîne :

- un effet vasodilatateur direct, entraînant une diminution des résistances périphériques
- une diminution de la sécrétion d'aldostérone et donc de la réabsorption sodée et de la volémie
- un effet intrarénal direct avec réduction de la vasoconstriction des artérioles efférentes, ce qui est à l'origine de l'effet néphroprotecteur des IEC.

Les IEC diminuent aussi la dégradation de la bradykinine par inhibition de la kinase 2 et potentialisent ainsi l'effet vasodilatateur de cette substance (88).

- Indications

Les IEC sont indiqués dans l'HTA. L'efficacité de chacune des molécules est comparable aux autres (80).

Certains IEC sont également indiqués dans l'insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde dès les 24 premières heures, post-infarctus, pathologies rénales (5).

- Utilisation en pratique

- Intérêt des IEC

Ils ont également montrés leur intérêt dans la réduction de la mortalité (15, 22), de la survenue d'infarctus du myocarde et d'AVC (15).

Les IEC sont la classe référence en terme de protection rénale (20, 21) et pour la réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche (1, 13,19).

Ils sont prescrits chez tous les types d'hypertendus ; c'est le traitement de choix de l'hypertendu diabétique.

Ils sont globalement bien tolérés.

- Limites des IEC

Les effets indésirables sont décrits avec la même fréquence pour toutes les molécules de deuxième génération : insuffisance rénale, hyperkaliémie, hypotension. La survenue d'une toux (effet de classe) est observée avec toutes les molécules. Son incidence est cependant variable : l'énalapril l'induit plus souvent que le captopril ou le fosinopril (80). La toux sèche, qui est un effet classe non dose dépendant et le risque d'hyperkaliémie sont les principaux effets secondaires rencontrés avec les IEC.

On constate parfois un échappement thérapeutique après quelques années de traitement.

Les hypertendus de race noire présentent une moindre réponse tensionnelle avec les IEC, que les individus de race blanche (80).

Contre indications : grossesse et allaitement

Les IEC sont reconnus pour une prescription en première intention et leur association avec toutes les autres familles d'antihypertenseur est possible, mais une action hypotensive sera plus importante en combinaison avec les diurétiques et les antagonistes calciques.

Tableau 8 : Principaux IEC disponibles

DCI	Nom commercial	Dosage (mg)	Posologie quotidienne usuelle (mg)
Bénazépril	Cibacène	5; 10	5 à 10
	Briem	5; 10	5 à 10
Captopril	Lopril	25; 50	50 à 150 en 2 à 3 prises
	Captolane	25; 50	50 à 150 en 2 à 3 prises
Cilazapril	Justor	0,5; 1; 2,5	2,5
Énalapril	Renitec	5; 20	5 à 20
Fosinopril	Fozitec	10; 20	10 à 20
Imidapril	Tanatril	5; 10	10 à 20
Lisinopril	Prinivil	5; 20	5 à 20
	Zestril	5; 20	5 à 20
Moexipril	Moex	7,5; 15	7,5 à 15
Périndopril	Coversyl	2; 4	2 à 8
Ramipril	Triatec	1,25; 2,5; 5; 10	1,25 à 10
Quinapril	Acuitel	5; 20	5 à 20
	Korec	5; 20	5 à 20
Trandolapril	Odnk	0,5; 2	0,5 à 2
	Gopten	0,5; 2	0,5 à 2
Zofénopril	Zofénil	30	15 à 30

5. Les antagonistes de l'angiotensine II (AAII)

C'est la dernière classe d'antihypertenseur arrivée sur le marché, elle est de plus en plus utilisée, notamment pour sa très bonne tolérance.

- Mode d'action

Les AAI antagonisent les récepteurs AT1 de l'angiotensine II, inhibant les effets vasoconstricteurs de celle-ci. Leur mode d'action est proche de celui des IEC avec une meilleure spécificité mais sans action sur la bradykinine (figure 3).

- Indications

Les AAI sont indiqués dans l'HTA. L'activité hypertensive semble équivalente pour toutes les molécules. Les AAI, de même que les IEC, induisent une relative protection de la fonction rénale chez l'hypertendu. Ainsi le losartan est indiqué dans certaines néphropathies diabétiques (5,6).

- Utilisation en pratique

- Intérêt des AAI

Les AAI semblent posséder les avantages des IEC sans les inconvénients ; notamment ils ne provoquent pas de toux.

- Limites des AAI

Les AAI sont une classe récente et malgré la publication de grandes études, telle que l'étude LIFE (13), on manque encore de recul par rapport à leurs effets sur la morbidité.

De même que pour les IEC, il semble que l'on constate un échappement thérapeutique au bout de quelques années de traitement.

Contre indications : grossesse et allaitement

Les AAI sont reconnus pour une prescription en première intention et leur association avec toutes les autres familles d'antihypertenseur est possible, mais une action hypotensive sera plus importante en combinaison avec les diurétiques et les antagonistes calciques.

Tableau 9: principaux antagonistes de l'angiotensine 2 disponibles

DCI	Nom commercial	Dosage (mg)	Posologie quotidienne usuelle (mg)
Losartan	Cozaar	50 ; 100	50 à 100

Valsartan	Tareg, Nisis	40; 80; 160	80 à 160
Irbésartan	Aprovel	75 ; 150 ; 300	150 à 300
Candesartan, cilexetil	Atacand, Kenzen	4;8;16	8 à 16
Olmésartan, medoxomil	Olmetec, Alteis	10 ; 20 ; 40	20 à 40
Telmisartan	Pritor, Micardis	40; 80	40 à 80
Éprosartan	Teveten	300	600

6. Les alpha-bloquants

- Mode d'action

Les α -bloquants bloquent les récepteurs α_1 adrénergiques postsynaptique ce qui entraîne une vasodilatation et donc une baisse des résistances périphériques. Du fait de leur grande sélectivité α_1 , ils n'occasionnent pas de baisse de la fréquence cardiaque.

Il existe deux types d α -bloquants :

- la prazosine qui agit exclusivement en bloquant les récepteurs α_1 post synaptiques ;
- l'urapidil qui , en plus de son action α -bloquante, possède un effet hypotenseur central de type α_1 -adréno-lytique et agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT1A

- Indications

La prazosine et l'urapidil sont indiqués dans l'HTA.

D'autres α -bloquants, non commercialisés en France dans l'HTA, sont indiqués dans la Maladie de Raynaud ou encore l' hypertrophie bénigne de la prostate.

- Utilisation en pratique

- Intérêt des α -bloquants

Leur tolérance biologique est excellente.

- Limites des α -bloquants

Il y a un risque d'Hypotension orthostatique survenant surtout à l'initiation du traitement (effet première dose).

Les α -bloquants n'ont pas démontré de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire. A contrario, l'étude ALLHAT a comparé l'efficacité sur la prévention des maladies cardiovasculaires de plusieurs classes d'antihypertenseurs. Chez les patients à « haut risque », une augmentation significative du nombre des événements cardiovasculaires (Insuffisance cardiaque et AVC) dans le groupe des sujets traités par α -bloquant (la prazosine) a été observée amenant l'arrêt de ce bras de l'étude (88).

Ils ont, de plus, une faible action sur l'HVG (1,13).

Pour ces raisons, les α -bloquants ne figurent pas dans les recommandations internationales de traitement de l'HTA en première intention.

Ils sont cependant indiqués en première intention et leur association avec toutes les autres familles d'antihypertenseurs est possible.

Tableau 10 : principaux alpha-bloquants disponibles

DCI	Nom commercial	Dosage (mg)	Posologie quotidienne usuelle
Prasozine	Minipress	1 et 5	2,5mg x2
	Alpress LP	2,5 et 5 LP	1 cp.
Urapidil	Eupressyl	30 et 60	1 gél.x2
	Médiatensyl	30 et 60	1 gel. x2

7. Les antihypertenseurs centraux

- Mode d'action

Ils stimulent les récepteurs α_2 et/ou les récepteurs aux imidazolines qui sont situés au niveau bulbaire et qui sont impliqués dans la régulation centrale de la PA.

Ils entraînent ainsi une baisse du tonus sympathique ce qui provoque une diminution de la fréquence cardiaque, des résistances périphériques et de l'activité du système rénine angiotensine-aldostérone.

- Indications

Les antihypertenseurs centraux sont indiqués dans l'HTA.

- Utilisation en pratique
 - Intérêt des centraux

C'est une classe ancienne, on dispose donc d'un recul important.

Ils ont démontré une action sur l'Hypertrophie Ventriculaire Gauche.

- Limites des centraux

Les antihypertenseurs centraux présentent des effets secondaires importants : somnolence, sécheresse buccale, troubles du sommeil, état dépressif, troubles sexuels, constipation. Toutefois les antihypertenseurs centraux de deuxième génération (rilménidine et moxonidine) sont bien tolérés.

Ils n'ont pas démontré de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Cette classe n'a pas été évaluée en première intention dans des essais de morbi-mortalité chez l'hypertendu ; les antihypertenseurs centraux ne font donc pas partie des médicaments recommandés en première intention.

Ils sont cependant indiqués en première intention et leur association avec toutes les autres familles d'antihypertenseurs est possible (80).

Tableau 11: principaux antihypertenseurs centraux disponibles

DCI	Nom commercial	Dosage (mg)	Posologie quotidienne usuelle
Méthyldopa	Aldomet	250 et 500	750 mg à 1,5 g en 2 à 3 prises
Clonidine	Catapressan	0,15	1 à 3 cp.
Guanfacine	Estulic	2	1 cp. le soir au coucher
Moxonidine	Physiciens	0,2 et 0,4	1 cp.
Rilménidine	Hyperium	1	1 cp.

II. Les différentes associations d'antihypertenseurs

Afin de ne pas alourdir ce chapitre, le terme « diurétique » utilisé seul sous entendra toujours « diurétique thiazidique et apparentés » ; dans la majorité des associations fixes il s'agira de l'hydrochlorothiazide.

Par ailleurs, aucune étude directe de morbidimortalité d'association d'antihypertenseurs n'étant disponible, seule l'efficacité sur les chiffres tensionnel sera abordée. Peu d'études ont comparé de manière directe les associations en terme d'efficacité tensionnelle ; à ce jour aucune association ne s'est révélée clairement supérieure aux autres (54, 89, 90).

Les combinaisons antihypertensives peuvent être administrées sous forme d'associations fixes ou extemporanées. Si l'association fixe est composée de molécules utilisées à des doses inférieures à la dose utilisée en monothérapie, on parlera alors « d'associations fixes à faibles doses ». Dans ce chapitre, seules les associations fixes indiquées en cas d'échec d'une monothérapie seront mentionnées ; les « associations à faibles doses » seront traitées dans un chapitre à part.

1. Modalités d'associations : la stratégie des paniers

Il existe une variabilité individuelle dans la réponse à chaque classe pharmacologique d'antihypertenseur. Un patient « non répondeur » à un médicament d'une famille peut être « répondeur » à un médicament d'une autre famille. En revanche la réponse tensionnelle obtenue avec différents médicaments appartenants à la même famille pharmacologique est comparable pour un sujet (80).

L'adjonction d'une seconde molécule antihypertensive doit apporter une réponse logique au traitement ; les modes d'action doivent être complémentaires pour agir sur un maximum de facteurs de régulation de la PA.

Quatre associations sont recommandées par l'ANAES (1).

- IEC/sartan + diurétique
- IEC/sartan + Inhibiteur calcique
- Bêtabloquant + diurétique
- Bêtabloquant + Inhibiteur calcique

Ces associations sont complémentaires et additives ; elles reposent sur la stratégie des paniers (31, 32) :

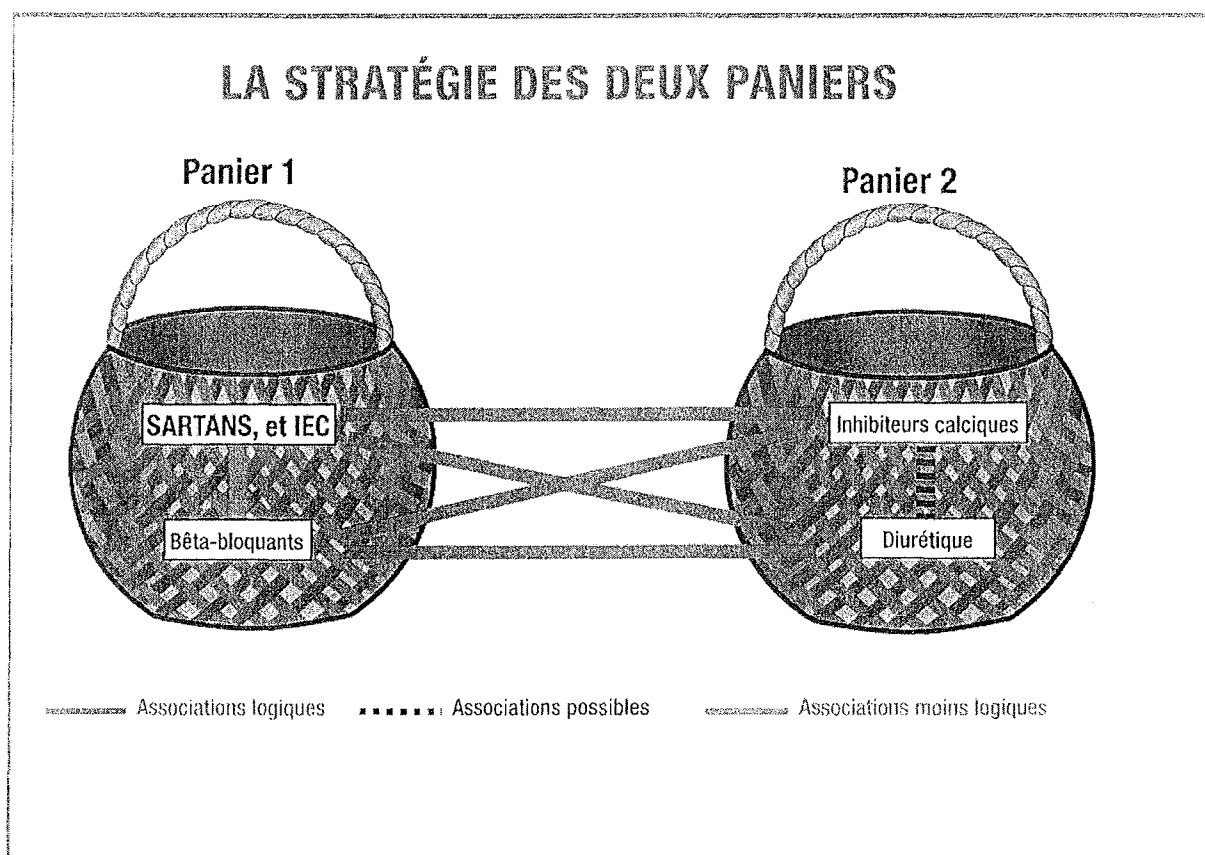


Figure 7: stratégie des paniers (33)

Chacun des deux « paniers » comprend des médicaments dont l'action hypotensive est comparable pour un même sujet. Par contre la tolérance du traitement est dépendante de la famille pharmacologique mais pas du « panier ».

Dans le panier 1, on trouve les bêtabloquants, les IEC et les AAI ; dans le panier 2, les diurétiques et les antagonistes calciques. Si la monothérapie ne suffit pas, il faut associer un médicament de l'autre panier (et non augmenter les doses ou associer un médicament du même panier). Si le médicament choisi est efficace mais mal toléré, il faut le remplacer par un autre du même panier. S'il est inefficace et mal toléré, il faut changer de panier. Cette stratégie permet un contrôle de l'HTA dans 84 % des cas.

En cas de contrôle insuffisant un troisième antihypertenseur du panier 2 sera associé.

	Bonne tolérance	Mauvaise tolérance
Objectif tensionnel atteint	<i>Poursuite du médicament</i> - rester en monothérapie	<i>Arrêt du médicament</i> - Choisir un médicament d'une autre famille - Choisir un médicament dans le même «panier thérapeutique» - Rester en monothérapie
Objectif tensionnel non atteint	<i>Passer à la bithérapie</i> - Choisir un médicament dans chaque «panier thérapeutique» - Préférer une combinaison à dose fixée	<i>Arrêt du médicament</i> - Choisir un médicament d'une autre famille - Choisir un médicament dans l'autre «panier thérapeutique» - Rester en monothérapie

Tableau 12 : Stratégie des paniers thérapeutiques (80).

Lorsque l'association est nécessaire, le diurétique thiazidique ou apparenté doit trouver sa place s'il n'est pas déjà prescrit (1, 2, 3, 18). Le diurétique thiazidique pourra être associé à un IEC, à un sartan ou à un bêtabloquant (association logique).

Il y a deux cas où il existe un bénéfice à associer deux médicaments du panier 2 (34) :

- chez l'hypertendu de race noire, peu sensible aux médicaments du panier 1
- Chez le sujet âgé (où c'est surtout la PAS qui est élevée), les médicaments du panier 2 ayant un effet antihypertenseur supérieur sur la PAS, c'est par eux que l'on commencera.

Dans ce cas, les deux associations possibles au sein du panier 2 sont:

- Diurétiques thiazidiques et inhibiteurs calciques
- Diurétiques thiazidiques et diurétiques hyperkaliémiant.

Dans les dernières recommandations des Hautes Autorités de Santé, l'association antagoniste calcique + diurétique thiazidique est recommandée au même titre que les autres associations synergiques (79).

2. Associations possibles

a. IEC + diurétique

- Intérêt sur le plan tensionnel (limitation des contre-régulations)

Les diurétiques et les IEC engendrent deux mécanismes de contre-régulation distincts. L'adjonction de la seconde molécule va s'opposer à la contre régulation provoquée par la première molécule ; les deux classes sont ainsi complémentaires.

- Diurétique puis IEC

L'action du diurétique sur la volémie et sur la natriurèse provoque la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone par sécrétion de rénine ce qui va limiter l'action du diurétique.

L'intérêt de l'IEC est évident, il s'oppose à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone par le diurétique.

LES CONTRE-REGULATIONS PAR LE DIURETIQUE

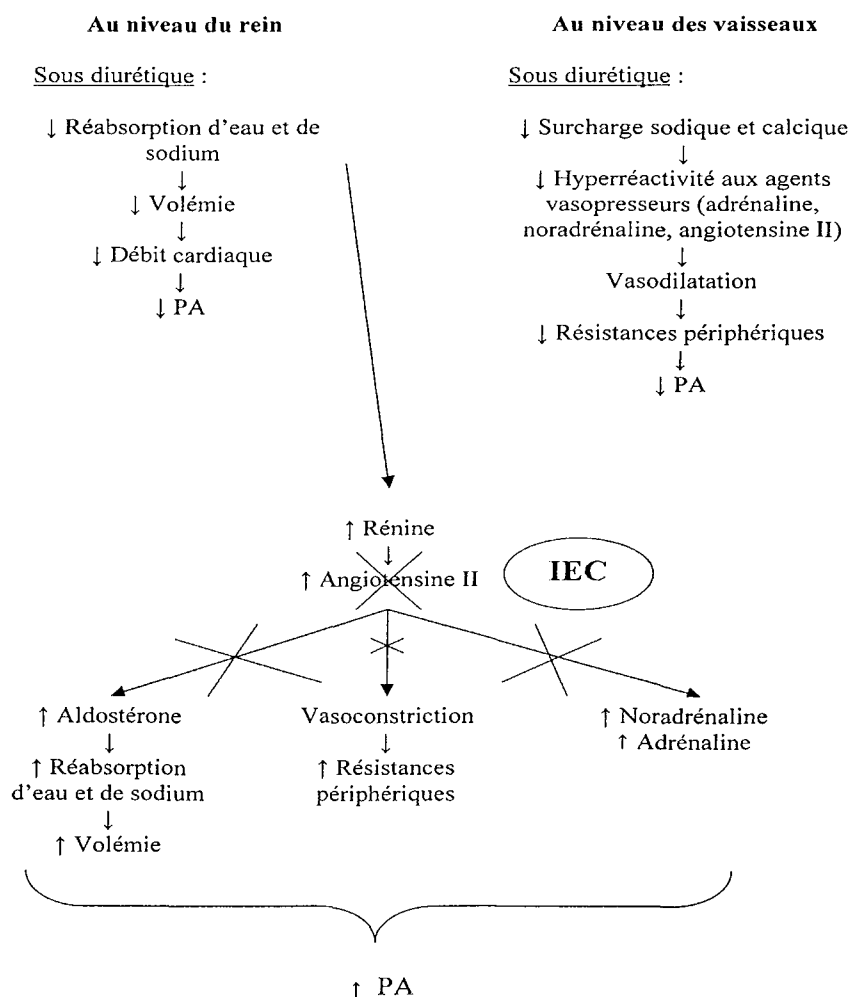


Figure 8 : contre régulations des diurétiques et intérêt des IEC

- IEC puis diurétique

L'IEC va diminuer le taux d'angiotensine II ce qui va provoquer une accumulation de rénine et donc une réactivation partielle du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Le diurétique va agir à 2 niveaux :

1. Au niveau des vaisseaux le diurétique va diminuer l'hyperréactivité à l'angiotensine II et donc entraîner un effet vasodilatateur
2. Au niveau du rein le diurétique va s'opposer à l'augmentation de la réabsorption d'eau et de sodium provoquée par la sécrétion d'aldostérone ; ce qui induit une baisse de la volémie.

LES CONTRE-REGULATIONS PAR L'INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION

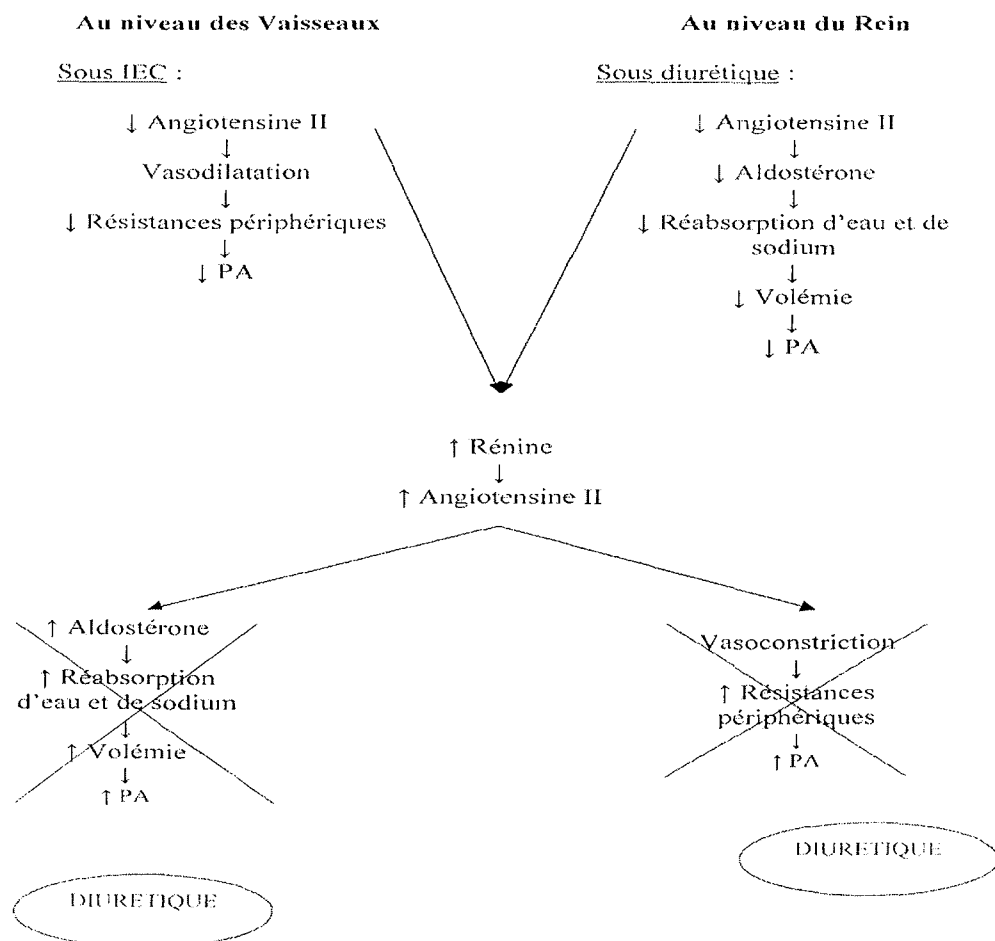


Figure 9 : contre régulation des IEC et intérêt des diurétiques

- Efficacité

Toutes les études réalisées montrent que l'association IEC+diurétique est significativement plus efficace en terme de baisse des chiffres tensionnels que chacun des composants pris séparément. (35, 36, 37, 38)

- Tolérance

L'association est très bien tolérée sur le plan clinique. (35, 36, 37, 38)

Sur le plan métabolique, la présence de l'IEC tend à atténuer l'hyperglycémie, l'hyperuricémie et les dépressions électrolytiques (et en particulier les hypokaliémies) observées avec le diurétique en monothérapie; seul le taux d'acide urique est augmenté avec l'association par rapport aux monothérapies respectives (39), il convient donc d'utiliser l'association avec prudence chez les patients hyperuricémiques.

Sur le plan de la protection des organes cibles de l'HTA, une étude a montré qu'une association faiblement dosée IEC+diurétique (l'indapamide) conduit à une diminution plus importante de l'albuminurie que l'administration d'un IEC seul et ceci indépendamment de la baisse de la PA (41).

Tableau 13 : associations IEC + diurétique à doses fixes commercialisées en France pour une prescription en deuxième intention

Molécules associées	DCI	Nom commercial	Posologie quotidienne usuelle
IEC + diurétique	Captopril (50 mg) + hydrochlorothiazide (25 mg)	Captéa Ecazide	1 cp. en 1 prise
	Énalapril (20 mg) + hydrochlorothiazide (12,5 mg)	Co-Rénitec	1 cp. en 1 prise
	Lisinopril (20 mg) + hydrochlorothiazide (12,5 mg)	Zestorétic Prinzide	1 cp. en 1 prise
	Bénazépril (10 mg) + hydrochlorothiazide (12,5 mg)	Cibadrex Briazide	1 cp. en 1 prise
	Quinapril (20 mg) + hydrochlorothiazide (12,5 mg)	Acuilix Korétic	1 cp. en 1 prise

	Fozinopril (20 mg) + hydrochlorothiazide (12,5 mg)	Fozirétic	1 cp. en 1 prise
	Périndopril (4 mg) + indapamide (1,25 mg)	Biprétérax	1 cp. en 1 prise
	Ramipril (5 mg) + hydrochlorothiazide (12,5 mg)	Cotriatec	1 cp. en 1 prise

b. AAI + diurétique

- Intérêt sur le plan tensionnel

Le mode d'action des AAI étant proche de celui des IEC, l'intérêt d'une telle association est le même que pour l'association IEC+diurétique : l'AAI s'oppose aux effets de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone induite par le diurétique et optimise ainsi son effet antihypertenseur.

- Efficacité

Les études cliniques ont montré que l'association AAI+diurétique est significativement plus efficace que chacun des composants pris séparément (42, 43, 44).

- Tolérance

L'association aux doses usuelles est très bien tolérée sur le plan clinique et biologique. De plus cette association présente une incidence de la toux beaucoup plus faible que l'association IEC+diurétique (46).

Tableau 14: associations AAI + diurétique à doses fixes commercialisées en France pour une prescription en deuxième intention.

Molécules associées	DCI	Nom commercial	Posologie quotidienne usuelle
Antagoniste de l'angiotensine 2 + diurétique	Losartan (50 mg) + hydrochlorathiazide (12,5 mg)	Hyzaar	1 cp. en 1 prise
	Losartan (100 mg) + hydrochlorathiazide (25 mg)	Fortzaar	1 cp. en 1 prise

Valsartan (80 mg) + hydrochlorathiazide (12,5 mg)	Cotareg80 Nisisco 80	1 cp. en 1 prise
Valsartan (160 mg) + hydrochlorathiazide (12,5 mg)	Cotareg160 Nisisco 160	1 cp. en 1 prise
Valsartan (160 mg) + hydrochlorathiazide (25 mg)	Cotareg160/ 25 Nisisco 160/25	1 cp. en 1 prise
Irbésartan (150 mg) + hydrochlorathiazide (12,5 mg)	Coaprovel 150	1 cp. en 1 prise
Irbésartan (300 mg) + hydrochlorathiazide (12,5 mg)	Coaprovel 300	1 cp. en 1 prise
Candésartan (8 mg) + hydrochlorathiazide (12,5 mg)	Hytacand 8 Cokenzen 8	1 cp. en 1 prise
Candésartan (16 mg) + hydrochlorathiazide (12,5 mg)	Hytacand 16 Cokenzen 16	1 cp. en 1 prise
Telmisartan (80 mg) + hydrochlorathiazide (12,5 mg)	Pritorplus Micardis plus	1 cp. en 1 prise

c. Bêtabloquant + diurétique

- Intérêt sur le plan tensionnel

Nous avons vu que l'action d'un diurétique provoque la stimulation du système rénine-angiotensine aldostérone ; mais un autre phénomène de contre régulation se met en place avec les diurétiques : la stimulation du sympathique. En effet la mise en jeu du sympathique est une autre réponse quasi constante à la perte de sodium sous diurétique (47). L'activation des récepteurs β_1 adrénergiques provoque tachycardie et vasoconstriction mais il va aussi stimuler la sécrétion de rénine ; en retour l'angiotensine II favorise la libération des catécholamines. On voit donc que cette contre régulation complète et amplifie la contre régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (49).

Ainsi bêtabloquant et diurétique se complètent : le diurétique s'oppose à la rétention hydro-sodée causée par le bêtabloquant (48) tandis que le bêtabloquant va s'opposer à l'activation réflexe du sympathique provoquée par le diurétique. (49, 50)

- Efficacité

Les études cliniques ont montré que l'association bêtabloquant + diurétique est significativement plus efficace que chacun des composants pris séparément. (51, 52, 53)

- Tolérance

L'association aux doses usuelles est très bien tolérée sur le plan clinique et biologique. De plus, des études ont montré que l'association d'un bêtabloquant permet de diminuer le phénomène d'hypokaliémie induit par le diurétique (51, 52, 53). En effet, comme nous l'avons vu précédemment, le blocage des récepteurs bêta adrénergiques inhibe en partie l'action du système rénine-angiotensine-aldostérone et donc limite les échanges Na-K induits par l'aldostérone au niveau du tube distal ; il en résulte une diminution des fuites urinaires de potassium (54, 55).

L'utilisation de cette association peut aussi se justifier par le fait que ce sont les deux classes où le recul est le plus grand. Ce sont également les deux classes où le coût de traitement journalier est le plus faible.

Tableau 15: associations bêtabloquant + diurétique à doses fixes commercialisées en France pour une prescription en deuxième intention

Molécules associées	DCI	Nom commercial	Posologie quotidienne usuelle
Bêtabloquant + diurétique	Métoprolol (200 mg) + chlortalidone (25 mg)	Logroton	1 cp. en 1 prise
	Oxprénolol (160 mg) + chlortalidone (20 mg)	Trasitensine	1 cp. en 1 prise
	Pindolol (10 mg) + clopamide (15 mg)	Viskaldix	1 cp. en 1 ou 2 prises
	Timolol (10 mg) + hydrochlorothiazide (25 mg)+ amiloride (2,5 mg)	Moducren	1 cp. en 1 prise
	Aténolol (25 mg) + bendrofluazide (12,5 mg)	Ténorétic	1 cp. en 1 prise

	Bisoprolol (10 mg) + hydrochlorothiazide (6,25 mg)	Lodoz 10, Wytens 10	1 cp. en 1 prise
--	---	------------------------	------------------

d. IEC + inhibiteur calcique

- Intérêt sur le plan tensionnel

L'intérêt d'une telle association vient de la complémentarité d'action de ses 2 classes : si toutes les deux agissent au niveau des vaisseaux en diminuant les résistances périphériques, l'IEC et l'inhibiteur calcique vont agir, en plus, sur deux organes cibles différents. Ainsi l'IEC a une action préférentielle au niveau rénal en diminuant la sécrétion d'aldostérone tandis que l'inhibiteur calcique va agir au niveau du cœur :

- diminution de la post charge
- effets chronotrope, inotrope, et dromotrope négatif
- augmentation du débit coronaire (7)

- Efficacité

Les études cliniques ont montré que l'association IEC + inhibiteur calcique est significativement plus efficace que chacun des composants pris séparément aux mêmes doses. (56)

- Tolérance

Cette association est bien tolérée, la sécurité d'emploi est aussi satisfaisante que celles de chacun des composants pris séparément. L'IEC diminuerait l'incidence des œdèmes périphériques provoqués par un inhibiteur calcique (50, 57). De plus il n'y a pas de différence significative au niveau de la tolérance entre une association bêtabloquant/diurétique ou IEC/diurétique utilisées aux doses usuelles. (58)

L'association IEC + inhibiteur calcique est particulièrement efficace sur la réduction de l'HVG. (59, 60)

Cette association peut être intéressante chez les patients résistant à l'association IEC/diurétique ou supportant mal les diurétiques.

Tableau 16 : associations IEC + antagoniste calcique à doses fixes commercialisées en France pour une prescription en deuxième intention

Molécules associées	DCI	Nom commercial	Posologie quotidienne usuelle
IEC + antagoniste calcique	Trandolapril 2 mg + Verapamil 180 mg	Tarka LP Ocadrik LP	1 cp. en 1 prise

e. Diurétique hypokaliémiant et diurétique hyperkaliémiant

- Intérêt sur le plan tensionnel

Au delà de l'efficacité sur les chiffres tensionnels, l'objectif d'une telle association est de mettre à profit les effets indésirables antagonistes des 2 classes ; ainsi on espère que l'association du diurétique hypokaliémiant et du diurétique hyperkaliémiant auront un effet global neutre sur la kaliémie.

- Efficacité

L'association de diurétiques a montré des résultats équivalents aux autres classes sur la baisse des chiffres tensionnels, ce type d'association étant particulièrement efficace chez les personnes âgées. (61, 62)

- Tolérance

Ce type d'association est très bien toléré, toutefois les risques de dyskaliémie (et surtout d'hypokaliémie) ne sont que diminués et non supprimés, et il importe donc de surveiller malgré tout la kaliémie. (6, 61, 62)

Du fait du faible coût des diurétiques, l'intérêt d'une telle association est également économique.

Tableau 17: associations de diurétiques à doses fixes commercialisées en France pour une prescription en deuxième intention

Molécules associées	DCI	Nom commercial	Posologie quotidienne usuelle
Diurétiques en association	Spironolactone (25 mg) + Altizide (15 mg)	Aldactazine Practazin Prinactizide Spiroctazine	1/2 à 1 cp. en 1 prise

	Cyclothiazide (3 mg) + triamterène (150 mg)	Cyclotériam	1/2 à 1 cp. en 1 prise
	Furosémide (40 mg) + amiloride (5 mg)	Logirène	1 cp. en 1 prise
	Hydrochlorothiazide (50 mg) + amiloride (5 mg)	Modurétic	1/2 à 1 cp. en 1 à 2 prises
	Hydrochlorotiazide (25 mg) + triamterène (50 mg)	Prestole	1 gel. en 1 prise
	Méthylchlorotiazide (5 mg) + triamterène (150 mg)	Isobar	1 cp. en 1 prise
	Spironolactone (50mg) + Furosémide (20 mg)	Aldalix	1 à 2 gel. en 1 prise

f. Bêta-bloquant – Antagoniste calcique

- Intérêt sur le plan tensionnel

Cette association est complémentaire, le bêtabloquant réduit l'hyperactivité nerveuse sympathique induite par l'inhibiteur calcique (tachycardie, flush) et celui-ci réduit l'effet vasoconstricteur induit par le bêtabloquant. Cet intérêt a été démontré avec les dihydropyridines, pas avec les autres antagonistes calciques (86)

Cette association est intéressante si le contrôle par un bêtabloquant seul est impossible, surtout chez le sujet présentant une angine de poitrine (86). Le plus souhaitable est de choisir un antagoniste calcique ayant une puissante action vasculotrope périphérique, ce qui est le cas des dihydropyridines et des bêtabloquants non cardioselectifs.

Cette association s'exerce non seulement sur la pression artérielle mais également sur la compliance des gros troncs artériels avec un effet bénéfique direct de l'inhibiteur calcique sur la structure vasculaire et sur l'HVG, qui régresse sous traitement combiné sans altération décelable de la fonction ventriculaire (86).

- Efficacité

L'association d'un bêtabloquant et d'un antagoniste calcique du groupe des dihydropyridines possède un effet antihypertenseur plus marqué que ses composants séparés ou que d'autres monothérapies de référence et que cette efficacité se maintient à long terme. Cet intérêt n'a pas été démontré avec les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques (80).

- Tolérance

Les effets indésirables habituellement observés avec chacune des monothérapies sont diminués avec l'association. Le bêtabloquant s'oppose à la tachycardie et réduit les conséquences de la vasodilatation de l'antagoniste calcique. Ce dernier peut diminuer les conséquences d'une inhibition sympathique ou d'une activation sympathique réflexe du bêtabloquant (64).

Tableau 18: associations bêtabloquant + antagoniste calcique à doses fixes commercialisées en France

Molécules associées	DCI	Nom commercial	Posologie quotidienne usuelle
Antagoniste calcique + bêtabloquant	Nifédipine LP (20 mg) + aténolol (50 mg)	Ténordate Bêta-Adalate	1 à 2 gél. en 1 ou 2 prises
	Félodipine (5 mg) + métoprolol (47,5 mg)	Logimax	1 gel. par jour

g. Association diurétique thiazidique - antagoniste calcique

C'est une association moins logique car ce sont 2 médicaments du panier 2.

Cependant ces produits étant particulièrement efficace sur la PAS ils peuvent être associés chez les personnes âgées et chez les sujets de race noire qui, on le sait, répondent mieux aux antihypertenseurs du panier 2.

Par ailleurs, l'ESH (recommandations européennes) considère également que, pour atteindre les objectifs tensionnels, l'association diurétique thiazidique + antagoniste calcique est utile chez les insuffisants rénaux (34).

En pratique cette association est fréquemment utilisé lorsque l'on passe à une trithérapie.

h. Diurétique + réserpine

La réserpine est une molécule antihypertensive disponible en France uniquement sous forme d'association fixe avec un diurétique thiazidique. Elle présente l'inconvénient de présenter de nombreux effets secondaires : syndrome dépressif, augmentation du risque de cancer, troubles gastro-intestinaux, somnolence, anxiété, troubles de la libido.

La réserpine exerce un effet antihypertenseur central probablement par déplétion périphérique des stocks de catécholamines. Elle lève ainsi les résistances périphériques. Cet effet s'accompagne de bradycardie.

L'association disponible en France, réserpine + diurétique thiazidique permet grâce à une potentialisation mutuelle qu'ils exercent l'un sur l'autre, d'utiliser des doses infra-thérapeutiques et de diminuer proportionnellement les risques d'apparition des effets secondaires de chacun d'entre eux (6).

Cette association est peu utilisée. Peu d'études sont disponibles et l'association ne figure dans aucune recommandation officielle.

Tableau 19 : association comportant de la réserpine commercialisées en France

Molécules associées	DCI	Nom commercial	Posologie quotidienne usuelle
Diurétique + antihypertenseur central	Bendofluméthiazide (2,5 mg) + réserpine (0,1 mg)	Tensionorme	

i. Association IEC- bêtabloquants

Cette association de 2 antihypertenseurs du panier 1 n'est pas logique et les résultats montrent qu'elle est moins efficace que les autres associations (50). Il n'existe pas d'effet synergique ni additif. Elle présente donc peu d'intérêt dans le traitement de l'HTA.

j. Association IEC-AAII

Cette association semble a priori avoir peu d'intérêt puisque ces 2 classes agissent sur le même système : le système rénine-angiotensine-aldostérone. Toutefois le blocage

complet de ce système n'est a priori pas possible si l'on ne vise qu'un seul de ces composants. Au lieu d'augmenter les doses d'un IEC ou d'un AAI, le blocage du système à deux niveaux successifs, en neutralisant la contre régulation interne, pourrait permettre d'obtenir un blocage plus complet, et donc des effets biologiques plus marqués. La combinaison de faibles doses d'un AAI et d'un IEC semble plus efficace sur l'abaissement de la PA que des doses plus élevées de chacun des médicaments administrés individuellement (64, 65).

Cependant on sait que certains patients répondent mieux à une classe qu'à une autre, ce qui peut expliquer ces résultats. De plus cette association exposerait le patient à un risque d'hyperkaliémie plus élevé. Enfin on ne connaît pas les conséquences à long terme sur la fonction rénale quand le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone est trop complet (65).

D'autres études doivent donc être menées avant de valider cette association.

k. Autres associations

Il y a peu d'études sur les associations d'antihypertenseurs qui n'appartiennent pas aux 5 classes principales. Une étude (85) a comparé des associations contenant un antihypertenseur central (clonidine) et un alpha-bloquant (prazosine) : les résultats sur les chiffres tensionnels sont corrects mais ces traitements sont moins bien tolérés qu'avec les autres classes.

Le minoxidil qui est un puissant vasodilatateur provoque de manière pratiquement constante une importante rétention hydrosodée et une tachycardie réflexe ; c'est pourquoi le minoxidil (très peu utilisé et uniquement en urgence) doit obligatoirement être associé à un diurétique et à un bêtabloquant (5).

Les antihypertenseurs centraux et les alpha-bloquants de seconde génération peuvent être utilisés en seconde intention ou quand les autres familles sont mal tolérées ; cependant aucune étude n'est disponible sur l'utilisation de ces produits en association. Certaines associations sont illogiques et susceptibles d'induire des interactions dangereuses :

- si deux composants présentent des effets secondaires semblables, leur association peut les potentialiser, même si les posologies respectives sont abaissées.

Exemple : l'association IEC-diurétique hyperkaliémiant ou l'association de deux diurétiques hyperkaliémiant qui majorerait le risque d'hyperkaliémie ; de même que l'association de deux diurétiques hypokaliémiant majorerait le risque d'hypokaliémie.

- administrés seuls, certains antihypertenseurs ont des effets sur le rythme cardiaque en plus de leur action hypotensive. Associés entre eux leurs effets s'additionnent et peuvent devenir dangereux.

Exemple : il faut éviter d'associer un bêtabloquant avec le verapamil ou le diltiazem (inhibiteurs calciques). En effet, ils ont chacun une action au niveau cardiaque : en association il y a synergie des effets avec un risque de troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, de défaillance cardiaque par un effet dépresseur excessif sur la fonction myocardique.

Pour ces raisons, une telle association est à éviter et n'est possible que sous surveillance clinique étroite.

Enfin, pour l'instant il n'y a pas d'études disponibles sur l'association d'un antagoniste de l'angiotensine II avec un antagoniste calciques ou un bêtabloquant.

Troisième partie :

Stratégies de traitement

La prise en charge du patient hypertendu repose à la fois sur les valeurs de la pression artérielle et sur le niveau de risque cardiovasculaire global (79).

I. Objectif

Rappelons que l'objectif est bien de réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez les patients hypertendus, ce qui suppose de :

- Maintenir les chiffres de PA au dessous de 140 mmHg pour la PAS et 90 mmHg pour la PAD (1, 2, 3).

Chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, et bien que ces chiffres soit contestés par manque de preuve par certains spécialistes (68), les objectifs tensionnels sont abaissés à des valeurs inférieures à 130/80 mmHg (10, 11).

En effet la relation entre PA et risque cardiovasculaire est continue, régulière et indépendante des autres facteurs de risque. Chez les individus âgés de 40 à 70 ans, chaque augmentation de 20 mmHg pour la PAS ou de 10 mmHg pour la PAD dans l'intervalle 115/75 à 185/115 mmHg va doubler le risque cardiovasculaire (8).

Par ailleurs, il est plus important de se focaliser sur la baisse de la PAS qui est un facteur de risque plus important que la PAD (2) ; la PAS est plus difficile à contrôler que la PAD mais généralement lorsque les chiffres de PAS sont atteints ceux de la PAD suivent (10,11).

- Prévenir, dépister et traiter les complications de l'HTA
- Dépister et prendre en charge les facteurs de risque modifiables
- Favoriser l'observance

II. Evaluation du risque cardiovasculaire et stratégie de prise en charge du patient hypertendu

1. Evaluation du risque cardiovasculaire

Elle comprend :

- L'appréciation du risque cardiovasculaire global, qui prend en compte des facteurs et indicateurs de risque cardiovasculaire (tableau 2).

Tableau 20 : Facteurs de risque utilisés pour estimer le risque cardiovasculaire global (79)

- Âge (supérieur à 50 ans chez l'homme et à 60 ans chez la femme)
- Tabagisme (tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans)
- Antécédents familiaux d'accident cardio-vasculaire précoce :
 - infarctus du myocarde ou mort subite, avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin,
 - infarctus du myocarde ou mort subite, avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin
 - AVC précoce (avant 45 ans)
- Diabète (traité ou non traité)
- Dyslipidémie :
 - LDL-cholestérol $\geq 1,60$ g/l
 - HDL-cholestérol $\leq 0,40$ g/l

- L'atteinte d'un organe cible
 - Hypertrophie Ventriculaire Gauche (HVG)
 - Microalbuminurie : 30 à 300 mg/j ou 20 à 200 mg /l
- Les maladies cardiovasculaires et rénales
 - Insuffisance rénale ou protéinurie ≥ 500 mg/j
 - AIT (Accident Ischémique Transitoire) et AVC
 - Insuffisance coronarienne
 - Artériopathie aorto-iliaque et des membres inférieurs

L'identification du risque cardiovasculaire global, de l'atteinte des organes cibles et des maladies cardiovasculaires et rénales va permettre une stratification du risque cardiovasculaire en fonction des valeurs de l'HTA. (Tableau 20)

Tableau 21 : stratification des niveaux de risque cardiovasculaire (79).

	Grade 1 (HTA " légère ") Systolique 140-159 ou diastolique 90-99	Grade 2 (HTA " modérée ") Systolique 160-179 ou diastolique 100-109	Grade 3 (HTA " sévère ") Systolique >180 ou diastolique >110
pas de facteur de risque associé	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
1-2 facteurs de risque associés	Risque moyen	Risque moyen	Risque élevé
3 facteurs de risque associés ou plus, ou atteinte d'un organe-cible, ou diabète, ou maladie cardiovasculaire/rénale	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé

D'autres paramètres sont également à prendre en compte pour la prise en charge du patient hypertendu (79) :

- Obésité abdominale (périmètre abdominal ≥ 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme) ou obésité ($IMC \geq 30$ kg/m²)
- Sédentarité (absence d'activité physique régulière)
- Consommation excessive d'alcool (plus de 3 verres de vin/j chez l'homme et 2 verres/j chez la femme)

2. Stratégie de prise en charge du patient hypertendu

La stratification du risque cardiovasculaire va permettre d'élaborer une stratégie par étapes successives combinant l'approche non médicamenteuse et le traitement médicamenteux.

Figure 10 : Stratégie de suivi du patient hypertendu (1).

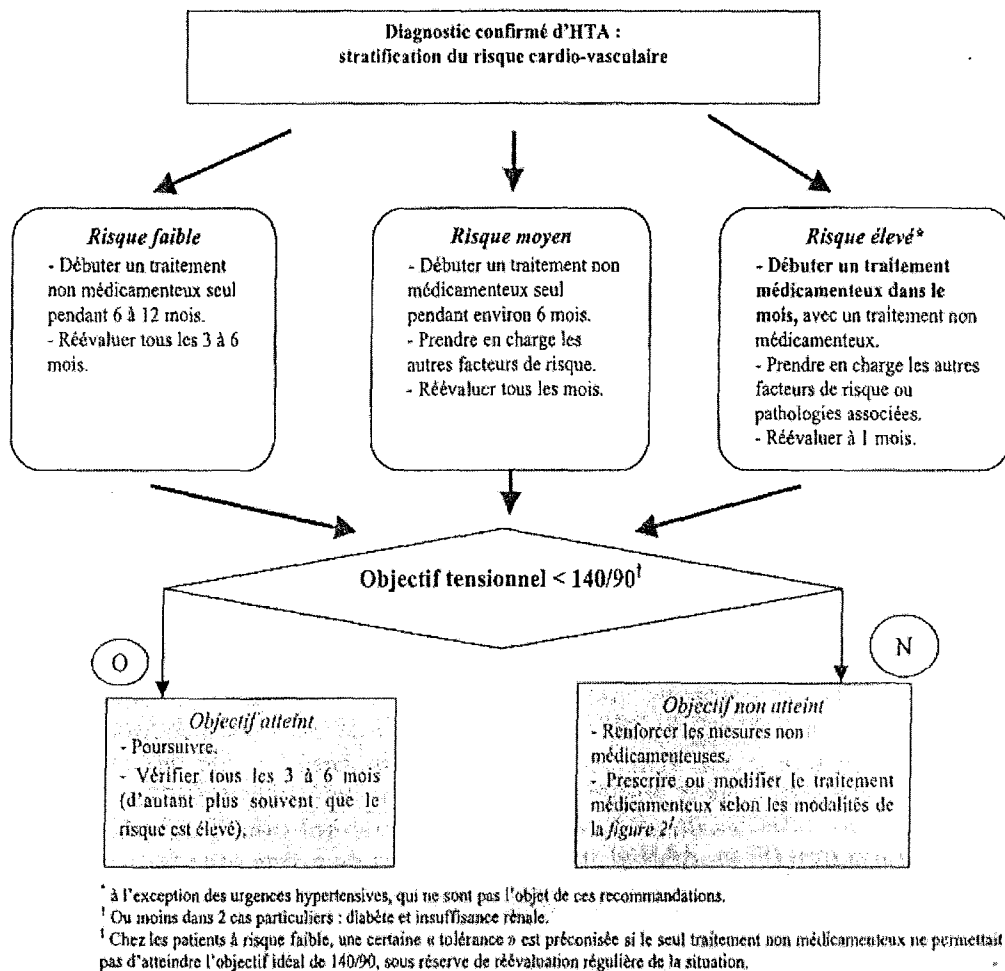


Figure 1. Stratégie de suivi du patient hypertendu

III. Traitements non médicamenteux : règles hygiéno-diététiques

C'est la première étape du traitement de l'HTA légère ou modérée.

Les règles hygiéno-diététiques sont recommandées chez tous les patients hypertendus, quel que soit le niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé (79).

Il est recommandé de (1, 2):

- Réduire le poids en cas de surcharge pondérale afin de maintenir l'IMC (indice de masse corporel) en dessous de 25 kg/m², ou à défaut, afin d'obtenir une baisse de 10% du poids initial ;
- Supprimer le tabagisme : le tabac est un hypertenseur, la nicotine accélère le cœur, l'oxyde de carbone aggrave l'athérosclérose.
- Diminuer la consommation d'alcool à moins de 3 verres de vin ou équivalent chez l'homme et de 2 verres de vin ou équivalent chez la femme
- Limiter les apports sodés à 5 à 6 grammes de sel par jour
- Réduire la consommation des lipides alimentaires saturés (ce sont principalement les graisses d'origine animale)
- Réduire la consommation de sucre rapide
- Pratiquer une activité physique régulière, adaptée à l'état clinique du patient, d'au moins 30 min, environ 3 fois par semaine

Toutefois l'adoption de ces changements de mode de vie ne doit en aucun cas retarder la mise en route d'un traitement efficace par antihypertenseurs chez les patients à risque élevé (1).

IV. Intérêt d'un traitement antihypertenseur

Aujourd'hui, l'intérêt d'un traitement antihypertenseur est établi. Dès 1990 une méta-analyse de 14 essais incluant 37000 patients confirme l'intérêt du traitement antihypertenseur ; les résultats sont significatifs et importants : le traitement permet de prévenir les AVC (- 42%) et les événements coronaires (-14%) et il réduit la mortalité cardiovasculaire (- 21%) (9, 81, 82).

Depuis les grands essais contemporains ont systématiquement et clairement démontré la supériorité des traitements antihypertenseurs versus placebo en terme de baisse des chiffres tensionnels et d'impact cardiovasculaire (81).

V. La réduction de la PA est plus importante que la classe thérapeutique

De nombreuses études ont cherché à comparer, pour une même baisse tensionnelle, les actions des différentes familles pharmacologiques sur la prévention des complications cardiovasculaires de l'hypertendu.

Sur certains paramètres cardiovasculaires précis, certaines classes semblent se différencier. Ainsi, pour l'incidence des AVC, par exemple, l'étude LIFE montrent que l'AAII (losartan) est plus efficace que le bêtabloquant (aténolol) (13); sur le même critère l'étude ALLHAT démontre la supériorité du diurétique (chlortalidone) par rapport à l'IEC (lisinopril) (18). Toutefois, on constate dans ces deux grandes études, que la moyenne de la PAS est à chaque fois significativement plus basse dans le groupe qui a démontré une supériorité sur la prévention des AVC. Dans LIFE, la PAS moyenne à la fin de l'étude était de 144.1 mmHg et de 145.4 mmHg respectivement dans le groupe losartan et le groupe atémolol ; dans ALLHAT elle était de 134 mmHg dans le groupe chlortalidone et 136 dans le groupe lisinopril.

Tableau 22: Synthèse de 2 essais thérapeutiques majeurs : LIFE et ALLHAT

Etude	Type d'étude	Population	Critère de jugement principal	Résultats principaux
LIFE, 2002 (13)	Essai randomisé en double aveugle comparant une prise en charge à base de losartan ou à base d'aténolol. Essai de supériorité	9193 hypertendus de 55 à 80 ans ayant une HVG, suivis 4,8 ans	Incidence du 1er événement cardiovasculaire (décès, AVC, IDM)	Résultat positif: 23,8 vs 27,9 événements par 1000 patients-année, p=0,021
ALLHAT, 2002 (18)	Essai randomisé en double aveugle comparant une prise en charge à base de chlortalidone ou d'amlodipine, doxazosine, lisinopril. Essai de supériorité	33 357 hypertendus de 55 ans ou plus ayant un FDR CV, suivis 4,9 ans	Incidence du 1er IDM fatal ou non fatal	Résultat négatif: comparé à la chlortalidone, l'amlodipine, doxazosine et le lisinopril n'étaient pas supérieurs. Les patients du groupe lisinopril avaient un risque plus élevé d'événement CV tous confondus (+10%), d'AVC (+15%) et d'insuffisance cardiaque (+19%). Bras doxazosine arrêté.

On peut penser que cette différence de PAS, qui peut être jugée relativement faible sur le plan clinique (de l'ordre de +1/2 mmHg) , mais très significative sur le plan statistique, explique en partie l'écart observé dans l'incidence des AVC (81). Ce type de résultats se retrouve dans la plupart des grandes études dans l'hypertension. Cela suggère donc que chaque millimètre de mercure compte en terme de prévention cardiovasculaire et que la différence des résultats cardiovasculaires pourrait être plus liée à un effet hémodynamique qu'à un effet spécifique de ces molécules.

D'une manière générale, il n'y a pas de différences importantes entre les différentes classes d'antihypertenseurs en termes d'efficacité de prévention cardiovasculaire globale (81). Les bénéfices sur la prévention sont essentiellement associés à la baisse tensionnelle induite par le traitement et non pas à la nature du traitement (79, 80).

VI. Les associations sont souvent nécessaires

Tous les grands essais de prévention réalisés dans l'HTA montrent que la monothérapie est rarement suffisante pour normaliser l'hypertendu (2, 18). Bien que dans ces études, le traitement soit débuté par une monothérapie, dans le suivi au long cours des patients, l'association d'un deuxième médicament est nécessaire chez la majorité des sujets. Ainsi l'étude SHEP (sujets hypertendus âgés suivis pendant plus de 4 ans) indique que 75% des patients doivent recevoir une association de deux médicaments antihypertenseurs pour atteindre l'objectif du traitement (26). Dans l'étude HOT, 74% des patients du groupe dont la pression est en moyenne de 140/80 mmHg sont traités par une combinaison d'antihypertenseurs (27). De même l'étude de la *Veteran Administration* a suivi une cohorte de 1292 hypertendus masculins d'âge moyen 59 ans sur une période d'au moins deux ans et observe que les 25% de patients chez qui le traitement a été le plus agressif ont vu leur PAS diminuer de 6,3 mmHg, alors que les 25% de patients chez qui le traitement a été le plus faible, la pression systolique a augmenté de 4,8mmHg. L'analyse statistique indique que la principale raison du bon contrôle tensionnel était la prescription d'une combinaison d'antihypertenseur (28). Enfin la récente étude ALLHAT (18) a montré que pour atteindre les objectifs tensionnels (140/90 mm Hg) il a été nécessaire d'associer 2 voire 3 antihypertenseurs chez 60% des patients.

Il faut dépasser le choix du raisonnement du premier traitement antihypertenseur. Nous le voyons, l'utilisation d'une combinaison d'antihypertenseurs est souvent une nécessité pour permettre d'atteindre l'objectif tensionnel chez une majorité

d'hypertendus. Il reste donc à définir quelles sont les meilleures stratégies d'associations des traitements antihypertenseurs.

Quelles sont les causes d'échec de la monothérapie ?

La première cause repose sur le fait que l'HTA est d'origine multifactorielle, or un antihypertenseur appartenant à une classe pharmacologique donnée n'agit généralement que sur une partie de ces facteurs, sans que l'on sache à l'avance si ce sont bien ces facteurs qui sont impliqués dans l'augmentation de la PA du patient.

La seconde raison est que tout médicament antihypertenseur déclenche la mise en jeu de processus de contre-régulation par l'organisme. L'organisme « s'adapte » à la présence de l'antihypertenseur et annihile progressivement l'efficacité du traitement. On parle d'échappement thérapeutique, c'est-à-dire d'une perte progressive de l'efficacité antihypertensive du médicament employé (88).

A ces deux problèmes (éventuellement associés), les bithérapies apportent théoriquement des solutions.

L'hypertension plurifactorielle sera, bien entendu, plus volontiers sensible à une association de deux médicaments qui s'adressent, chacun spécifiquement, à un des mécanismes qui ont amené à sa constitution. Si une contre-régulation doit survenir en réponse à l'un des deux composants, on peut espérer que le deuxième composant empêche cette contre-régulation d'être efficace. Ainsi par exemple nous l'avons vu l'addition d'un bêtabloquant ou d'un IEC à un diurétique va permettre d'espérer limiter à la fois la réponse de la rénine et celle du sympathique. De telles associations reposent donc sur des molécules choisies pour leurs effets radicalement différents et complémentaires.

Dire que deux traitements font mieux qu'un seul semble relever de l'évidence. La question est aussi de savoir à quel point leurs effets se complètent qualitativement et se renforcent quantitativement. Ce dernier point est plus délicat.

Lorsque deux médicaments possèdent un effet final commun (ici la baisse de la PA), on est en droit de supposer que leurs effets s'ajoutent l'un l'autre :

Effet de (A + B) = effet de (A) + effet de (B)

On parle d'addition d'effets, A et B sont antihypertenseurs chacun pour leur compte et exercent leur action en toute indépendance. En d'autres termes, il n'y a pas d'interaction.

D'un point de vue pharmacologique, l'interaction est une quantité d'effet qui change la simple addition.

Si cette interaction est positive, on parle de synergie. Alors,

Effet de (A + B) = effet de (A) + effet de (B) + interaction

L'interaction est favorable à l'association.

Si elle est négative, on parle d'antagonisme. Alors,

Effet de (A + B) = effet de (A) + effet de (B) – interaction

L'interaction nuit à l'association.

Le terme de « synergie » qui décrit le surcroît d'effet obtenu en ajoutant un deuxième antihypertenseur au premier concerne tous les cas où l'effet de l'association est supérieur à celui de chacun de ces composants isolé (l'interaction peut être alors nulle ou faiblement négative). Ce terme est donc mal adapté, et s'il est aisé de prouver qu'il existe une synergie au sens commun (et faux) de ce terme, la synergie véritable est difficile à mettre en évidence (29).

Par ailleurs, en terme de tolérance, dans une bithérapie il est souhaitable que les effets indésirables des deux composants soient différents (29).

Certains effets indésirables associés au traitement de l'HTA sont spécifiques d'une classe thérapeutique. Par exemple, nous l'avons vu, le risque d'hypokaliémie ne concerne que les diurétiques non épargneurs de potassium. Ces mêmes diurétiques ne ralentissent pas la fréquence cardiaque, à l'inverse de ce que font les bêtabloquants. L'administration d'un diurétique et d'un bêtabloquant est associée à un risque d'hypokaliémie directement lié à la présence d'un diurétique sans que ce risque soit a priori modifié en quoi que ce soit par le bêtabloquant. La bradycardie sera due au bêtabloquant et à lui seul. En revanche, leur effet escompté commun, la diminution de la PA, a toutes les chances d'être la résultante d'une addition d'effet (avec ou sans interaction).

L'association peut même mettre à profit des effets indésirables antagonistes dont on espère qu'ils se neutraliseront réciproquement (30). C'est ce concept qui est à l'origine des associations fixes de diurétiques épargneurs et non épargneurs de potassium dont on espère un effet global neutre sur la kaliémie.

On ne dispose pas d'essai clinique ayant comparé directement entre elles des associations d'antihypertenseurs sur l'effet cardiovasculaire préventif (68, 84). Toutefois, nous l'avons vu, les grands essais de prévention cardiovasculaire sont plus des résultats de comparaison d'associations que de monothérapies. Dans l'étude LIFE (13), seul 11% des patients étaient sous losartan seul (12% dans le groupe aténolol) ; en cas d'échec de la monothérapie il y avait possibilité d'ajouter de l'hydrochlorothiazide. Les résultats de l'étude LIFE sont donc plus ceux de l'association losartan + hydrochlorothiazide vs aténolol + hydrochlorothiazide que losartan vs aténolol.

Dans ces études le choix de l'antihypertenseur que l'on va associer est capital pour les résultats.

Ainsi dans ALLHAT (18), c'est majoritairement l'aténolol qui était associé en cas d'échec de la monothérapie. Les participants du groupe chlortalidone avaient donc en deuxième étape une combinaison diurétique + bêtabloquant et ceux du groupe amlodipine une combinaison dihydropyridine plus bêtabloquant, deux combinaisons connues comme synergiques. En revanche, ceux du groupe lisinopril avaient la combinaison non synergique d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et de bêtabloquant. Dans cette étude le lisinopril était défavorisé. La supériorité de la chlortalidone sur le lisinopril reflète plus la supériorité d'une stratégie d'association que la supériorité d'une monothérapie initiale.

D'une manière générale, les essais de médicaments antihypertenseurs évaluent une stratégie prédéfinie d'escalade de doses et de nombre de médicaments, par rapport à une stratégie de référence. Dans les études où le médicament est comparé au placebo, il devient impossible de décomposer la part qui revient au médicament de 1ère, de 2ème voire de 3ème intention dans la réduction du risque observé ; lorsqu'il s'agit de comparer 2 médicaments, la supériorité du médicament A sur le B reflète la supériorité d'une stratégie d'association plutôt que la supériorité d'une monothérapie initiale (81). Toutefois, l'usage veut que l'on retienne surtout le médicament de première ligne comme un médicament efficace ou supérieur.

De la même manière, on peut penser qu'une partie du succès des diurétiques thiazidiques dans les essais est due au fait que c'est la seule classe qui soit synergique avec toutes les autres.

Nous voyons donc que toutes les combinaisons ne sont pas aussi performantes et c'est dans le choix de l'association que réside la clé du succès du traitement et de la prévention des complications de l'hypertendu.

VII. Stratégie de traitement

Dans les essais cliniques réalisés à ce jour, cinq classes ont démontré une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire :

- Les bêtabloquants
- Les diurétiques thiazidiques
- Les antagonistes calciques
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Conformément aux recommandations nationales et internationales, le choix initial se portera donc sur une de ces cinq classes (1,2,3).

En terme de morbidité cardiovasculaire, ces cinq classes ont une efficacité comparable pour une même baisse de pression artérielle (80). Toutefois, il faut noter que, hormis dans un essai à la limite de la significativité versus IEC (87), les diurétiques thiazidiques n'ont jamais été inférieurs aux autres antihypertenseurs testés, en termes de protection cardio-vasculaire globale (79). Par ailleurs les diurétiques et les bêtabloquants sont les classes où le recul est le plus grand.

Le choix du traitement sera fonction (79):

- Des situations cliniques particulières
- De l'efficacité et de la tolérance
- Des comorbidités et des traitements associés
- Du coût du traitement et de sa surveillance, en sachant que le diurétique thiazidique fait parti des classes dont le coût journalier est le plus faible (68).

Les recommandations américaines (JNC 7) et de l'OMS indiquent une nette préférence pour une première option diurétique (2,3,81).

Les recommandations européennes (ESH) et françaises (HAS) restent plus ouvertes à la diversité (79, 81).

Le recul de la classe, les résultats sur la morbimortalité cardiovasculaire et le coût de traitement montrent que les diurétiques devraient être plus largement utilisés qu'ils ne le sont actuellement (24, 68).

D'une manière générale, les modalités d'association des antihypertenseurs doivent suivre la stratégie des paniers énoncée précédemment. Cependant certaines classes et associations seront préférées dans certain cas.

VIII. Cas particuliers

1. Diabète et HTA :

Le diabète prend une importance croissante comme cause de maladie cardiovasculaire. 70% de la mortalité de la population diabétique est d'origine cardiovasculaire (79).

La prévalence de l'HTA est trois fois plus fréquente chez le diabétique que chez le non diabétique (MRFIT), selon l'étude PROCAM la prévalence de l'HTA chez le diabétique est de 50% ; enfin selon l'étude UKPDS 39% des diabétiques type II ont une HTA > 160/90mmHg (66, 67).

Nous le voyons le diabète augmente considérablement le risque d' HTA.

De plus un autre paramètre est à prendre en compte chez le diabétique : la microalbuminurie.

En effet, la microalbuminurie, dans le diabète de type2, multiplie par 3 le risque de mortalité cardiovasculaire tandis que dans le type1, elle représente un risque majeur d'évolution vers la néphropathie diabétique et un facteur majeur de risque cardiovasculaire..

Le contrôle tensionnel chez le diabétique doit donc être strict.

L'étude UKPDS a prouvé l'effet bénéfique du contrôle tensionnel sur la macroangiopathie du diabétique type 2. En effet, baisser de 10mmHg la PA systolique et de 5mmHg la PA diastolique, jusqu'à 144/82 permet de réduire l'incidence de l'insuffisance cardiaque de 56% et la mortalité et la morbidité liées au diabète de 32%. Cette étude a même montré que l'équilibre tensionnel a été plus efficace que l'équilibre glycémique sur les complications macroangiopathiques (67).

Ainsi les recommandations américaines et l'OMS recommandent un objectif tensionnel inférieur à 130/85mmHg chez le diabétique (2, 3).

Les diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants (cardiosélectifs), les IEC et AAI ainsi que l'amlodipine ont montré leur bénéfice sur la réduction du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques (2,68).

Les IEC et les AAI sont souvent utilisés car ils ont un rôle néphroprotecteur : ils diminuent la progression de la néphropathie diabétique et réduisent l'albuminurie (2, 69); de plus, et contrairement aux diurétiques, les IEC et AAI respectent les métabolismes glucidiques et lipidiques.

Les bêtabloquants sont déconseillés chez le diabétique insulino-dépendant car ils masquent les signes cliniques d'une éventuelle hypoglycémie. En cas d'utilisation d'un bêtabloquant chez le diabétique, on privilégiera les bêtabloquants cardio-selectifs. En dehors de l'amlodipine, les inhibiteurs calciques se sont révélés moins efficace que les IEC pour diminuer le risque coronarien chez le diabétique. Pour cette raison l'amlodipine est préférée aux autres antagonistes calciques chez le diabétique.

Il faut noter que chez le diabétique tous les mécanismes de régulation de la PA sont perturbés :

- hyperactivité du sympathique
- activité rénine-plasmaticque fluctuante
- diminution de la filtration rénale
- épaississement de la paroi artérielle associée à une diminution de la sensibilité des barorécepteurs
- dyslipidémie fréquente

En conséquence, l'HTA du diabétique de type II nécessite fréquemment le recours à une plurithérapie. Dans la pratique c'est souvent l'association IEC ou AAI +

diurétique qui sera privilégiée ; en cas d'échec on pourra y associer un bêtabloquant cardiosélectif ou l'amlodipine (3).

2. Sujet de race noire

La prévalence, la sévérité et l'impact de l'HTA sont plus importants chez les sujets de race noire que dans le reste de la population. Présumés volo-dépendants et d'activité rénique basse, la population noire répond moins bien aux bêtabloquants, IEC ou AAIL. Toutefois cette différence n'existe plus lorsqu'on y associe un diurétique ; les associations bêtabloquants, IEC ou AAIL + diurétique sont aussi efficaces que dans le reste de la population.

A noter que les IEC induisent 2 à 4 fois plus d'angio-oedème chez les sujets noirs que dans le reste de la population (33, 2).

Les inhibiteurs calciques sont aussi efficaces que dans le reste de la population.

Dans la pratique on débutera par un médicament du panier 2 ; en cas d'échec on y associera un médicament du panier 1 puis éventuellement un troisième antihypertenseur du panier 2. Cependant chez ces patients il existe un bénéfice à associer d'abord deux médicaments du panier 2, diurétique et antagoniste calcique (2).

3. L'hypertendu de plus de 65 ans

L'HTA touche plus des deux tiers des patients de plus de 65 ans, c'est la population où le taux de contrôle de l'HTA est le plus faible (2). Ces patients présentent une augmentation de la PAS liée à l'athérosclérose et en vieillissant sont souvent atteints d'HTA systolique isolée. De plus le risque cardiovasculaire est plus élevé du fait de l'existence de l'HTA mais aussi de l'athérosclérose et artériosclérose.

L'ANAES recommande de prendre en charge efficacement toute élévation de la PAS au dessus de 160mmHg (1).

Le traitement non médicamenteux (diminution de l'apport sodé notamment) est indispensable et a fait preuve de son efficacité. Il doit être le cas échéant complété par un traitement médicamenteux. Les recommandations préconisent pour l'hypertendu âgé en première intention un diurétique thiazidique à faible dose en dehors de toute indication spécifique ou formelle (2, 3, 68).

Les patients âgés sont souvent polymédiqués et plus fragiles :

- on observe une diminution de la sensibilité des barorécepteurs entraînant fréquemment des hypotensions orthostatiques
- avec l'âge survient une perte de la sensation de soif d'où un risque accru de déshydratation.

En conséquence, le diurétique sera débuté à des doses inférieures aux posologies habituelles, l'augmentation devra être plus faible et effectuée à intervalle plus long.

En cas d'échec ou de contre indication aux thiazidiques, les bêtabloquants, les IEC ou AAIL et les dihydropyridines à longue durée d'action seront utilisés.

A noter que chez les patients ayant une HTA systolique isolée il existe un bénéfice à associer d'abord deux médicaments du panier 2, diurétiques et antagonistes calciques (34, 79).

4. L'hypertendu coronarien

Chez ce malade à risque cardiovasculaire élevé, tous les antihypertenseurs peuvent être utilisés. Toutefois les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques type dihydropyridines sont privilégiés car ils ont la double indication HTA et angor (5). Les bêtabloquants seront indiqués en première intention.

5. L'hypertendu en post-infarctus

Après infarctus, le cœur est fragile et moins efficace (le tissu cicatriciel post nécrose ne se contractant plus). Dans ce cas les bêtabloquants et les IEC sont les seuls traitements médicamenteux à avoir démontré une diminution de la mortalité (2, 3). En cas de contre indication au bêtabloquant, le vérapamil sera utilisé (6).

Ce traitement s'accompagne d'aspirine et d'une prise en charge stricte des dyslipidémies.

6. L'insuffisant cardiaque

La prise en charge varie selon le patient, toutefois le traitement classique de l'insuffisance cardiaque repose sur l'utilisation d'IEC, diurétique, de bêtabloquant à faible dose (carvedilol, bisoprolol) et éventuellement de digitaliques.

A noter que les 5 grandes classes d'antihypertenseurs ont toutes démontré leur efficacité dans la diminution de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

7. L'hypertendu insuffisant rénal

Le traitement antihypertenseur joue un rôle fondamental chez l'hypertendu insuffisant rénal.

Une HTA apparaît chez la majorité de ces patients.

Le contrôle tensionnel protège la fonction rénale et ralentit l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Les chiffres de PA doivent être ramenés 130/80 mmHg et la posologie de chaque antihypertenseur sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine ; pour ces raisons la plurithérapie sera fréquemment utilisée.

Les trois familles médicamenteuses de choix sont :

- les IEC (ou certain AAI comme le losartan) qui ont montré leur rôle néphroprotecteur. Ils doivent être utilisés en surveillant le risque d'hyperkaliémie.
- le furosemide peut être utilisé (même si la clairance de la créatinine est inférieure à 30ml/mn) pour son action sur la déplétion hydrosodée. Les

diurétiques épargneurs de potassium sont contre indiqués du fait du risque d'hyperkaliémie.

- En troisième intention les bêtabloquants pourront être utilisés. Le blocage des récepteurs beta2 va freiner la sécrétion de rénine et donc inhiber le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Par ailleurs, l'ESH considère également que pour atteindre les objectifs tensionnels, l'association diurétique + inhibiteur calcique est utile chez les insuffisants rénaux (34).

8. HTA et cerveau

Le traitement antihypertenseur est efficace en prévention des AVC chez le patient hypertendu. Les objectifs tensionnels sont les mêmes que dans la population générale. Après AVC les traitements de première ligne sont les diurétiques thiazidiques ou l'association périndopril + indapamide (2, 70).

Tableau 23: HTA et pathologies associées (79).

Pathologie associée	Classe pharmacologique
Sujet âgé, hypertension systolique	Diurétiques thiazidiques Antagonistes calciques dihydropyridiniques
Insuffisance rénale	IEC ou AAI Diurétiques thiazidiques Diurétiques de l'anse (si IR sévère)
Cardiopathie post infarctus	IEC Bêtabloquants
Insuffisance coronaire	Bêtabloquants Antagonistes calciques de longue durée d'action
Insuffisance cardiaque	Diurétiques thiazidiques Diurétiques de l'anse IEC ou AAI (si intolérance aux IEC) Bêtabloquants Antialdostérone
Hypertrophie ventriculaire gauche	AAI Diurétiques thiazidiques
Antécédent d'AVC	Diurétiques thiazidiques Diurétiques thiazidiques et IEC

Quatrième partie :

Les associations fixes

Comme nous l'avons vu, les combinaisons antihypertensives peuvent être administrées sous forme d'associations fixes ou extemporanées.

I. Avantages respectifs des associations fixes ou extemporanées

1. Associations fixes

- Efficacité

Les associations fixes sont basées sur des composants complémentaires en terme d'efficacité ce qui évite les associations non rationnelles par le prescripteur (comme bêtabloquant + antagoniste calcique non dihydropyridinique, bêtabloquant + IEC, etc...).

De plus, les paramètres pharmacocinétiques des composants d'une association fixe sont complémentaires ; ainsi les biodisponibilités des deux composants ne sont pas modifiées par la co-administration des deux substances. L'efficacité est donc accrue : il y a plus de chance de normaliser les chiffres de la PA et il y a une diminution du risque d'échappement thérapeutique par leur complémentarité d'action.

- Tolérance

La tolérance est également améliorée grâce à la complémentarité au niveau des effets secondaires des deux composants mais aussi grâce à la diminution des doses : en effet les diverses études sur l'optimisation des dosages ont permis d'établir le meilleur rapport bénéfice/risque pour chacune des associations (voir chapitre sur dosages).

Enfin les associations fixes n'utilisent pas de composants présentant trop d'effets indésirables, précautions d'emploi ou sous évalués (par exemple, il n'y a pas d'associations fixes comprenant un alpha-bloquant ou un antihypertenseur d'action central).

- Observance

La prescription dans une pathologie chronique « silencieuse » comme l'HTA expose à la mauvaise observance des traitements. La quantification de la mauvaise observance est difficile car cette mesure échappe par définition au prescripteur. De fait, dans l'hypertension, on estime que 50 à 70% des patients prennent 80 à 100% des médicaments prescrits ; 30 à 40% en prennent 40 à 80%, le reste en prend soit moins de 40% soit plus de 100% (71).

Plusieurs raisons expliquent cette situation parmi lesquelles on retrouve :

- la crainte d'effets indésirables ;
- l'apparition d'effets indésirables liés au traitement ;
- la complexité des modalités de prescription du traitement (nombre de comprimés trop élevés, traitement en plusieurs prises par jour, taille des comprimés).

L'amélioration de l'observance peut passer par la prise en charge de ces différents problèmes liés à la prescription des médicaments antihypertenseurs.

Un facteur important d'amélioration de l'observance est la diminution du nombre des prises quotidiennes de comprimés. Une revue de la littérature reprenant les données de 26 études a montré qu'un traitement comportant une ou deux prises quotidiennes était associé à une meilleure observance (respectivement 73% et 70%) qu'un traitement comportant trois prises (52%) et quatre prises (42%). La diminution de l'observance est très nette lorsque l'on passe de deux à trois prises (72).

Ainsi l'utilisation d'une « association fixe » qui permet la diminution du nombre de comprimés par comparaison à une bithérapie non fixée, favorise une meilleure observance du traitement (73, 74).

- Coût de traitement journalier (CTJ)

Le coût de traitement journalier d'une association fixe est toujours moins cher que l'association extemporanée des 2 composants (7).

2. Associations extemporanées

- Flexibilité

Les associations extemporanées sont encore largement utilisées principalement pour leur plus grande flexibilité par rapport aux combinaisons fixes.

- Au niveau du choix des principes actifs : même si actuellement les associations fixes sont nombreuses, elles ne comportent pas tous les antihypertenseurs possibles. Par exemple, il n'est pas possible de combiner des antihypertenseurs de durée d'action différente (un composant en une prise/j et l'autre en 2 prises/j par exemple) ; cependant cet « avantage » peut apparaître comme contre productif étant donné la relation inverse entre la compliance et la complexité d'administration du traitement (73, 74)
- Au niveau de la posologie : dans certain cas (en milieu hospitalier notamment) la posologie doit être ajustée précisément. Avec les associations fixes il est seulement possible de diminuer la dose de moitié ou de la doubler.

- Manipulation

Les combinaisons extemporanées permettent une plus grande surveillance des éventuels effets indésirables, contre indications ou interactions spécifiques à un composant par rapport aux associations fixes où les composants sont « cachés ».

De plus, si l'observance est facilitée pour une spécialité associative, l'oubli d'un comprimé est toujours possible, mais il signifie l'oubli de deux médicaments, ce qui peut être plus néfaste que l'oubli d'un seul médicament.

Tableau 24 : comparaison entre la monothérapie, l'association extemporanée et l'association fixe

	Monothérapie	Associations	
		extemporanées	fixes
Taux de réponse	faible	élevé	élevé
Complexité d'administration	simple	complexe	simple
Flexibilité de dosage	élevée	élevée	faible
Compliance	bonne	faible	bonne
Coût	faible	élevé	moyen
Prise en charge globale	faible	moyenne	élevée

II. Essais nécessaires à la mise en place des associations fixes : aspects méthodologiques

1. Pharmacocinétique

Les composants des associations fixes doivent avoir des pharmacocinétiques compatibles :

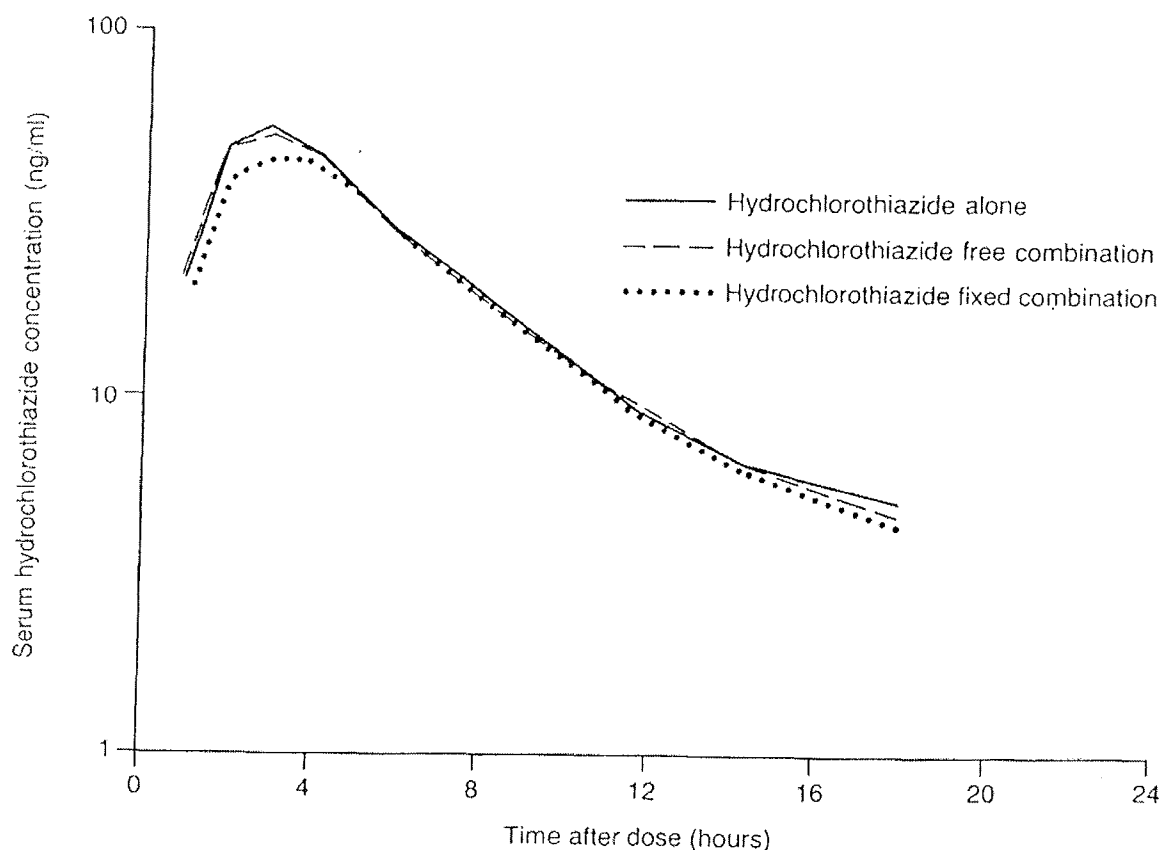
- la durée d'action des deux molécules doit être approximativement identique
- l'absorption gastro-intestinale doit être similaire. (40) ; par exemple, il est difficile de réaliser une association fixes indiquée dans l'HTA comprenant le

furosemide ; en effet celui-ci présente une demi-vie d'élimination brève (environ une heure), il est donc difficilement compatible avec un antihypertenseur classique qui a une demi-vie de 8-9 heures minimum. (pourtant le Logirene et l'Aldalix, qui associent le furosemide à l'amiloride, existent mais ont pour seule indication l'œdème de l'insuffisance cardiaque).

- La biodisponibilité du premier composant ne doit pas intervenir sur le second composant ; pour cela on compare les courbes temps-concentration sérique du composé A administré seul puis en association extemporanée et fixe avec le composé B (45, 75). Sont comparés le pic de concentration, l'aire sous la courbe (AUC) et le taux d'excrétion urinaire.

Prenons l'exemple d'une association hydrochlorothiazide + trandolapril

Figure 12 : évolution de la concentration sérique de l'hydrochlorothiazide seul, en association (ici le trandolapril) extemporanée et en association fixe.



Sur cet exemple nous voyons que les courbes temps-concentration sérique sont presque superposables, la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide n'est donc pas modifiée s'il est absorbé seul, en association fixe et en association extemporanée avec la molécule donnée.

2. Dosages

La méthodologie la plus apte à déterminer les doses optimales de chaque composant est le plan factoriel (40). C'est la méthodologie recommandée par l'AFSSAPS et la FDA. Dans ce type d'essai, les patients sont répartis par tirage au sort pour recevoir l'une des combinaisons déterminées par le plan factoriel. Les 2 composants vont être administrés en monothérapie (avec placebo) et en association à trois ou quatre doses différentes. Un exemple pratique de plan factoriel à deux facteurs (Trandolapril et Verapamil) est fourni dans le tableau 24.

Tableau 25: Exemple de plan factoriel 4 x 4, testant 3 doses différentes d'un IEC, le Trandolapril (T) à 0,5 ; 2 et 8 mg/jour, et 3 doses d'un inhibiteur calcique, le Verapamil (V) à 120 ; 180 et 240 mg/jour.

	Placebo	V 120	V 180	V 240
Placebo	Placebo X Placebo	Placebo x V 120	Placebo x V 180	Placebo x V 240
T 0,5	T 0,5 x Placebo	T 0,5 x V 120	T 0,5 x V 180	T 0,5 x V 240
T 2	T 2 x Placebo	T 2 x V 120	T 2 x V 180	T 2 x V 240
T 8	T 8 x Placebo	T 8 x V 120	T 8 x V 180	T 8 x V 240

Les différentes doses de trandolapril (un IEC) sont combinées à différentes doses de verapamil (un antagoniste calcique).

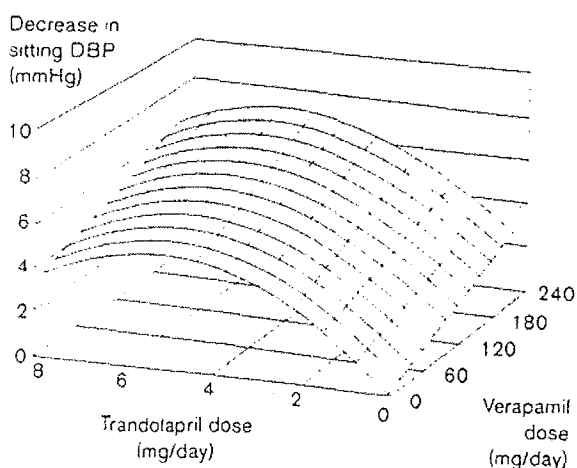
Chaque groupe contient 30 à 60 patients traités pendant au moins 4 semaines. Ces patients sont suivis en parallèle, ce qui permet une analyse détaillée de l'effet conjoint des 2 médicaments.

L'analyse statistique et graphique de ce plan factoriel permet aux investigateurs d'identifier la dose optimale de la combinaison en traçant les courbes dose-réponse.

Dans cet exemple l'efficacité a été évaluée en terme de baisse de PA diastolique.

Figure 13 : plan factoriel – courbes dose-efficacité à deux facteurs.

Figure 4.



Sur notre exemple, le graphe montre clairement que l'efficacité antihypertensive maximale est atteinte avec des doses de 2 à 6 mg/j de trandolapril et 180-240 mg/j de verapamil (40). Ce type de plan expérimental permet de comparer l'effet d'un médicament à différents dosages à l'effet de l'autre médicament également à différents dosages et leurs combinaisons et de détecter une interaction.

En suivant la même méthodologie on déterminera l'incidence des effets secondaires de l'association.

Le dosage final sera déterminé en fonction de la courbe dose-efficacité et des courbes dose-effets indésirables afin de choisir la dose permettant la meilleure action antihypertensive pour le minimum d'effets secondaires.

Dans notre exemple, le dosage retenu en France a été Trandolapril 2mg / Verapamil 180 mg.

III. Place des associations fixes à faibles doses

1. Définition et recommandations

Les recommandations de prise en charge de l'HTA ont longtemps préconisé de débiter le traitement médicamenteux antihypertenseur par une monothérapie et de réserver les bithérapies antihypertensives aux échecs ou aux insuffisances des monothérapies initiales. Au cours de ces dernières années, les recommandations françaises,

européennes, américaines et internationales (1, 2, 3, 34) ont introduit une nouvelle option thérapeutique pour le traitement initial de l'HTA. Il s'agit de la possibilité de débiter par une association fixe à faibles doses.

Il s'agit d'associations fixes dont les composants sont à des doses inférieures à celles utilisées en monothérapie. Elles peuvent être utilisées pour débiter un traitement antihypertenseur. Les associations fixes à faibles doses ont démontré une efficacité hypotensive comparable (mais non supérieure (68)) à celle d'une monothérapie et des effets secondaires pas plus fréquents que ceux observés sous monothérapie (80).

2. L'objectif de ces associations est d'être au moins aussi efficace que la monothérapie et avec moins d'effet secondaire.

Il existe une différence majeure entre « combinaisons à doses fixes » et les « associations fixes à faibles doses ». L'objectif demandé aux « associations fixes à faibles doses » est une efficacité antihypertensive équivalente à celle d'une monothérapie, alors que les « combinaisons à doses fixées » ont démontré une action hypotensive additive qui conduit à obtenir une baisse tensionnelle plus importante que celle observée pour une monothérapie prescrite aux doses usuelles (57). Si l'utilisation d'une « associations fixes à faibles doses » ne permet pas d'atteindre l'objectif tensionnel souhaité, les doses d'au moins un des principes actifs de l'association peuvent être augmentées. Cette attitude revient à passer de l'utilisation d'une « associations fixes à faibles doses » à celle d'une « combinaisons à doses fixées ».

En effet, nous l'avons vu, toute utilisation médicamenteuse expose à la survenue d'effets indésirables. Ceux rencontrés avec les médicaments antihypertenseurs sont parfois dose-dépendants. C'est le cas en particulier des perturbations métaboliques rencontrés avec les diurétiques, mais aussi de la tachycardie, des flushs et des œdèmes des membres inférieurs retrouvés avec certains antagonistes calciques.

D'autres effets indésirables ne sont pas dose-dépendants, c'est le cas de la toux provoquée par les IEC, ou des éruptions cutanées, certes rares quantitativement mais rencontrées avec de nombreux antihypertenseurs.

Une diminution des effets indésirables dose-dépendants peut être obtenue si la dose du médicament est réduite. Ceci a été bien démontré avec l'hypokaliémie des diurétiques qui diminue avec la baisse de la posologie et avec les œdèmes des membres inférieurs des antagonistes calciques (dihydropyridines) qui sont moins fréquents aux faibles posologies. Comme la diminution de la dose de médicament peut exposer à une perte d'efficacité sur la baisse des chiffres tensionnels, il est important de connaître de façon précise la courbe dose-réponse de chaque médicament antihypertenseur afin de choisir

la dose permettant la meilleure action antihypertensive pour le minimum d'effets indésirables.

En revanche, les effets secondaires dose-indépendants ne sont pas diminués lors de la prescription des « associations fixes à faibles doses ». Cet inconvénient devrait faire envisager le développement « d'associations fixes à faibles doses » constituées de médicaments n'ayant pas d'effets secondaires dose-indépendants.

3. Les associations fixes à faibles doses peuvent simplifier les stratégies thérapeutiques.

La place des « associations fixes à faibles doses » s'intègre dans une stratégie visant à obtenir l'objectif tensionnel optimal. Ainsi, dès la première prescription, ces médicaments vont induire une baisse tensionnelle équivalente à celle d'une monothérapie. Si l'objectif tensionnel n'est pas atteint, il est nécessaire d'augmenter les doses d'au moins un des principes actifs qui constituent l'association. Cette augmentation se fera alors avec un faible risque de voir apparaître un effet indésirable non dose-dépendant car la bonne tolérance des traitements aura été évaluée lors de la période de prescription à faible dose.

Ces médicaments sont actuellement proposés selon le principe de la « gamme thérapeutique » avec un premier dosage qui correspond à une formulation de type « associations fixes à faibles doses », et d'autres dosages dont les formulations sont celles de « combinaisons à doses fixes » classique. Cette possibilité de « gamme » d'antihypertenseurs combinés à différentes doses est utilisée aux USA depuis de nombreuses années (74).

Deux « associations fixes à faibles doses » sont disponibles en France : perindopril 2mg + indapamide 0,625mg (Preterax) et bisoprolol 2,5/5mg + hydrochlorothiazide 6,25mg (dosages « 2,5 » et « 5 » de Lodoz et Wytens). Ces associations sont indiquées en première intention dans le traitement de l'HTA.

L'association atenolol 50mg + nifédipine 20mg (Ténordate, Beta-adalate) possède également l'indication en première intention; ces deux molécules étant indiquées aux mêmes doses en monothérapie, il ne s'agit donc pas d'une association fixe à faibles doses. L'attribution de l'indication en première intention à cette association n'est donc pas logique.

Tableaux 26 : associations à fixes à « faibles doses » disponibles

Molécules associées	DCI	Nom commercial	Posologie
IEC + diurétique	Périndopril (2 mg) + indapamide (0,625 mg)	Preterax	1cp. par jour
bêtabloquant + diurétique	Bisoprolol (2,5 mg) + hydrochlorothiazide(6,25mg)	Lodoz 2,5 Wytens 2,5	1cp. par jour
bêtabloquant + diurétique	Bisoprolol (5 mg) + hydrochlorothiazide(6,25mg)	Lodoz 5 Wytens 5	1cp. par jour

Conclusion

Atteindre pour chaque patient la pression artérielle idéale est un objectif accessible avec l'utilisation des thérapeutiques modernes.

Au moins cinq associations d'antihypertenseurs ont démontré leur efficacité :

- IEC + diurétique
- AAI + diurétique
- IEC + Inhibiteur calcique
- Bêtabloquant + diurétique
- Bêtabloquant + Inhibiteur calcique

Toutefois la protection cardiovasculaire optimale sera obtenue en choisissant l'association la plus adaptée au profil du patient.

Aujourd'hui, les combinaisons à doses fixes ont une place toujours plus importante dans le traitement du patient hypertendu.

De même les associations fixes à faibles doses, qui peuvent être utilisées en première intention et qui sont désormais présentes dans toutes les grandes recommandations, sont amenées à se développer.

Dans l'avenir, afin de mieux contrôler les facteurs de risques cardiovasculaires, la solution passera peut être par la « pilule multiple » : il s'agirait d'une association fixe à faibles doses comprenant 2 ou 3 antihypertenseurs, de l'aspirine et une statine (82). Les premiers résultats semblent favorables...

Bibliographie

1. ANAES. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle. Recommandations cliniques et données économiques. Avril 2000.
2. JNC 7 (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure). JAMA. 2003; 289: 2560-2571.
3. OMS/ISH Recommendations. J. Of Hypertension. 1999; 17: 151-183.
4. Médecine interne
5. Dorosz
6. Vidal
7. SEVER P. The heterogeneity of Hypertension: why doesn't every respond to antihypertensive drug. J Hum Hypertens 1995; 9 (suppl): p.S33-S6.
8. Lewington S and al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. Lancet. 2002; 360 : 1903-1913.
9. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, Calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs. Lancet. 2000; 356:1955-1964.
10. American Diabetes Association. Treatment of Hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care. 2003; 26 (suppl 1): S80-S82.
11. National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Kidney Disease Outcome Quality Initiative. AM J Kidney Dis. 2002; 39 (suppl 2): S1-S246.
12. Meyer P.: La révolution des médicaments, p 218-235. Fayard ed. 377 p. Paris 1984
13. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, et al. Effect of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy : a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. JAMA. 2002; 228: 1491-1498.
14. Staessen, Fagard, Thijs. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997 ; 350: 757-764
15. HOPE The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342 (3) : 145-53
16. Hypertension Optimal Treatment (HOT). Hansson et al. Lancet 1998; 351: 1755_62.
17. Tatti et al. Outcome of the Fosinopril vs Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care. 1998; 21: 597-603.
18. ALLHAT Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. JAMA, 2002; 288: 2981-2997.
19. Beaufils M, Clement D.L. Stratégies pharmaco-thérapeutiques actuelles dans le traitement de l'hypertension artérielle. Drugs 1998 Suppl 2 : 11-21.
20. National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : Kidney Disease Outcome Quality Initiative. AM J Kidney Dis. 2002; 39(suppl 2): S1-S246.
21. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: The Colaborative Study Group. N Engl J Med. 1993; 329: 1456-1462.

22. EUROPA Study Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
23. Dahlof B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
24. Psaty BM, Manolio TA, Smith NL, et al. Time trends in high blood pressure control and the use of antihypertensive medications in older adults. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 2325-2332.
25. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA.* 1997; 277: 739-745.
26. SHEP Cooperative research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991, 265: 3255-3264.
27. HOT. Hansson L, Zanchettia A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351 : 1755-62.
28. Berlowitz DR et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Eng J Med* 1998; 339: 1957-63.
29. Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed dose combination therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1969-78.
30. Oster JR, Epstein M. Fixed-dose combination for the treatment of hypertension: a critical review. *J Clin Hypertens* 1987; 3: 278-93.
31. Girerd X et al. Choix raisonné du deuxième antihypertenseur après échec d'une première monothérapie: la stratégie des paniers thérapeutiques. *Arch Mal Cœur* 2002 ; 95 : 723-6.
32. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. University of Cambridge, Clinical Pharmacology Unit, Addenbrooke's Hospital, UK.
33. *Impact médecine* n°42, Juin 2003
34. ESH (European Society of Hypertension)
35. Murray NH. Review of international safety data for lisinopril-hydrochlorothiazide combination treatment. *Journal of Human Hypertension* 1991, 5 (suppl 2): 63-68.
36. Hart W. lisinopril-hydrochlorothiazide combination compared with the monocomponents in elderly hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension* 1991, 5 (suppl 2): 85-89.
37. Kohler J, Kampfner G, Low A. Efficacy and safety of a Fixed-Dose Combination of Lisinopril and Hydrochlorothiazide: Results of a drug monitoring Study in 5840 patients. 1995; (suppl 2) 2: 34-37.
38. Vaisse B and al. Evaluation de l'efficacité antihypertensive du lisinopril et du captopril associés à l'hydrochlorothiazide par mesure ambulatoire de la pression artérielle. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 1993 ; 42 (10) : 566-572.
39. Weinberger MH. Blood pressure and metabolic response to hydrochlorothiazide, captopril, and the combination in black and white mild to moderate hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7; 52_55.
40. Franz H, Messerli and Leszek Michalewicz. Fixed drug combinations in the treatment of hypertension: how to identify the optimal dose. *J Hypertension* 1998, 16 (suppl 1): S81-S84.

41. PREMIER. Mogensen et al. (Effet de l'association du perindopril et de l'indapamide sur l'albuminurie dans le diabete de type 2). *Hypertension* 2003, 5 :1063-1072.
42. Ezequiel B, Blair J. Candesartan Cilxetil plus Hydrochlorothiazide Combination. *Drugs* 2002 ; 62 (5) : 787-816.
43. Philipp T. et al. Dose-finding study of candesartan plus Hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate hypertension. *Journal of Human Hypertension* 1997; 11, Suppl 2, S67-S68.
44. Oparil S. Candesartan in combination with Low-dose Hydrochlorothiazide is effective in severe hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84: 35-41.
45. Alan J Swaisland. The pharmacokinetics of co-administered lisinopril and hydrochlorothiazide. *Journal of Human Hypertension* 1991, 5 (suppl 2), 69-71.
46. Oparil and al. Effects of candesartan in patients with severe systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84: 289-293.
47. Lake C et al. Hydrochlorothiazide-induced sympathetic hyperactivity in hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 428-32.
48. Bakris et al. The renal, forearm and humoral responses to standing in the presence and absence of propranolol. *Circulation* 1988; 74: 1061-5.
49. Frishman W and al. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs part 2: physiologic and metabolic effects. *Am Heart J* 1979; 97: 797-807.
50. Ruzicka M. And al. Monotherapy vs combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs* 2001; 61 (7) 943-954.
51. Backhouse C et al. Atenolol and chlortalidone in combination in the management of old hypertensive patients: a randomized clinical trial. *Current Medical Research and Opinion* 1985;9: 378-383.
52. Leonetti G et al. Low-dose atenolol-chlortalidone combination for treatment of mild hypertension. *International Journal of clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 1986; 24 (1): 43-47.
53. Fogari R. et al. Half-strength atenolol-chlortalidone combination (Tenoretic mite) in the treatment of elderly hypertensive patients. *International Journal of clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology* 1984; 22 (7): 386-393.
54. Materson BJ et al. Dose response to chlortalidone in patients with mild hypertension, efficacy of a lower dose. *Clin Pharma Ther* 1978; 24: 192.
55. Tweeddale MG and al. Antihypertensive and biochemical effects of chlortalidone. *Clin Pharmacol Ther*; 1977; 22: 519.
56. Richard B. Fixed Combination Trandolapril/Verapamil Sustained-Release. *Drugs* 2002; 62 (17): 2539-2567.
57. Frishman WH and al. Comparison of amlodipine and benazepril in patients with systemic hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *J clin Pharmacol* 1995; 35: 1060-1066.
58. de leeuw et al. Comparison of differend fixed antihypertensive combination drugs: a double blind, placebo controlled parralel group study. *J Hypertens* 1997; 15, 87-91.
59. Bakris G and al. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992; 41: 912-919.
60. Messerli F. And al. Combination therapy and target organ protection in hypertension and diabete mellitus. *Am J Hypertension* 1997; 10: 198-201.
61. Grunfeld J and al. Spironolactone and altizide vs enalapril. *Am J Cardiol* 1990; 28-32.
62. Dueymes JM. Spironolactone and altizide as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 20-23.

63. Krivitzky A and al. Association atenolol/nifedipine: efficacité et tolérance d'une bithérapie synergique à faibles doses dans le traitement de l'hypertension artérielle. *Drugs* 1998 ; 56 (suppl 2) : 31-43.
64. Sheila A. Angiotensin AT-1 receptor antagonism : complementary or alternative to ACE inhibition in cardiovascular and renal disease? *Expert Opin. Pharmacother.* (2002) 3 (11).
65. Azizi M., Menard J. Blocage combiné du système rénine- angiotensine. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux.* 1999 ; 92, 6.
66. UKPDS "United Kingdom Prospective Diabetes Study" 1998, *Lancet* 352: 837-865
67. Assmann G and al. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (PROCAM) *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-737.
68. Prescrire sept 2004/ tome 24 n°253 p601-611.
69. Lewis EJ et al. The effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy. *N England J Med* 1993; 329: 1456-1462.
70. PROGRESS "Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study" *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
71. Haynes R. Can simple clinical measurements detect patient non compliance? *Hypertension* 1980; 2: 757-64.
72. Greenberg R. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 1984; 6: 592-9.
73. Mancia G. Combination treatment in hypertension. The VeraTran Study. *Am j Hypertens* 1997; 10: 153-8.
74. Epstein M. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed dose combination therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1969-1978.
75. McAinsh J et al. Bioavailability in man of atenolol and chlortalidone from a combination formulation. *Biopharmaceutics and drugs disposition* 1986; 7 (3): 223-231.
76. Izzo JL Jr, Weinberg MS, Hainer JW, Kerker J, Tou CK. Antihypertensive Efficacy of Candesartan-Lisinopril in Combination vs. Up-Titration of Lisinopril: The AMAZE Trials. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004 Sep;6(9):485-93.
77. Morgan T, Anderson A, Bertram D, MacInnis RJ. Effect of candesartan and lisinopril alone and in combination on blood pressure and microalbuminuria. *J Renin Angiotensin Aldosterone System*, 2004 Jun;5(2):64-71.
78. STRATHE. Andrejak M. And al. Evaluation de différentes modalités de traitement de l'hypertension artérielle: association faiblement dosée perindopril/indapamide vs traitement séquentiel ou traitement pas à pas. *Thérapie* 2003, 58 (4) : 351-352.
79. Haute Autorité de Santé ; Prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle.. Juillet 2005. www.has-sante.fr
80. Girerd X. and al. Guide Pratique de l'Hypertension Artérielle. 2004. édition Masson.
81. La revue du praticien / 2004 : 54 : 599-645
82. La revue du praticien / 2005 : 55 : 1753-1814
83. LÉONI J. "Physiopathologie de l'athérosclérose - Mécanismes et prévention de l'athérombose." Thèse d'exercice pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie
84. Prescrire / avril 1999 : 19 n° 194
85. Materson BJ. And al. Results of combination anti-hypertensive therapy after failure of each of the components. *Journal of Human Hypertension* 1995; 9 (10) : 791-796.
86. Ostrom F. Les modalités d'associations des antihypertenseurs. These de Pharmacie. 1991. Paris 5.

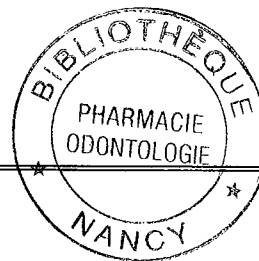
87. ANBP2 (second Australian National Blood Pressure). NEJM 2003 ; 348 : 583-92.
88. Internat pharmacie. Les médicaments tome 6, 2^e édition
89. Milon H. and al. Comparaison des effets antihypertenseurs et métaboliques de l'association fixe lisinopril 20 mg/HCTZ 12,5 et de l'association fixe captopril 50 mg/HCTZ 25mg. Therapie 1997 ; 52 : 195-205.
90. Law MR. And al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs : analysis of 354 randomised trials. BMJ 2003; 326 , 1-8.



DEMANDE D'IMPRIMATUR N° 2462

Date de soutenance : 21 mars 2006

Numéro d'enregistrement :

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**présenté par **Marc LAMBERT**Sujet :**Les associations d'antihypertenseurs**Jury :

Président : M. François BONNEAUX, Maître de Conférences

Juges : M. Pierre WOURMS, Praticien Hospitalier
M. Rémi CURE, Cardiologue
Mme Geneviève GRISON, Pharmacien

Vu,

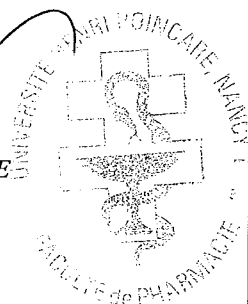
Nancy, le 1^{er} mars 2006

Le Président du Jury, le Directeur de Thèse,

M. François BONNEAUX

Maître de Conférences

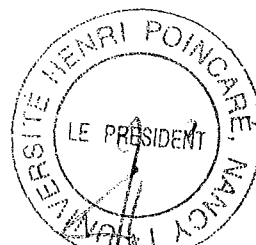
Vu et approuvé,

Nancy, le 1^{er} mars 2006Le Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,
Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le **3 MAR. 2006**

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1

**Jean-Pierre FINANCE**

N° d'identification : PH Nanuy 06 n°6

TITRE :

Les Associations d'antihypertenseurs

Thèse soutenue le 21 mars 2006

Par Marc LAMBERT

RESUME :

On parle d'hypertension artérielle (HTA) lorsque la pression artérielle est supérieure à 140/90 mmHg. Il existe des facteurs favorisant l'HTA mais la physiopathologie semble être multifactorielle. L'HTA est un facteur de risque cardiovasculaire majeur à l'origine de nombreuses complications.

Il existe aujourd'hui cinq grandes classes d'antihypertenseurs qui ont démontré une diminution de la morbidité cardiovasculaire : les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, les IEC et les antagonistes de l'angiotensine II.

Afin d'atteindre les objectifs tensionnels, une association de plusieurs antihypertenseurs sera nécessaire dans la majorité des cas. Toutes les combinaisons ne sont pas aussi performantes et c'est dans le choix de l'association que réside la clé du succès du traitement.

Les combinaisons d'antihypertenseurs peuvent être délivrées sous forme d'associations fixes, certaines combinaisons dites « à faibles doses » sont indiquées en première intention.

MOTS CLES : Cardiologie – Hypertension artérielle – Antihypertenseurs

Directeur de Thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. François BONNEAU Maître de Conférence	Chimie Thérapeutique	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes :

1. Sciences fondamentales
2. Hygiène/Environnement
3. Médicament
4. Alimentation – Nutrition
5. Biologie
6. Pratique professionnelle