

Analyse pharmaceutique de la prescription, de la dispensation et de la disponibilité des médicaments antihypertenseurs dans le service de la Pharmacie Hospitalière du CHU du Point G

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

REPUBLIQUE DU MALI

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Un But - Une Foi

UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES

ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

FACULTE DE PHARMACIE

Année Universitaire : 2013-2014

Thèse N° :... / P

TITRE:

ANALYSE PHARMACEUTIQUE DE LA PRESCRIPTION, DE LA
DISPENSATION ET DE LA DISPONIBILITÉ
DES MÉDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS DANS LE SERVICE DE
PHARMACIE HOSPITALIÈRE DU CHU DU POINT G.

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le 28/07/2014
devant la Faculté de Pharmacie*

Par : Madame TRAORE Maria KAMATE

Pour obtenir le grade de DOCTEUR en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Pr Saïbou MAIGA

Membre : Dr DIAKITE Mamadou

Directeur de thèse : Pr Elimane MARIKO

Co-directeur de thèse : Dr Sékou BAH

DEDICACES

Mon père Norbert Kamaté

Les mots me manquent pour qualifier tout l'amour que j'ai pour toi. Ton dévouement, tes soucis permanents de notre bien être, tes bénédictions, tes prières, ton amour, ton courage et ton soutien m'ont permis d'être là aujourd'hui. Que Dieu le tout puissant te donne encore longue vie pour goûter les fruits de ce travail.

Ma mère Marie Madeleine Koné

J'aimerais t'offrir ce travail en guise de ma reconnaissance et de mon amour indéfectible.

A mon oncle Julien Kamaté et sa tendre épouse Paulette Koné : recevez mes considérations venant du fond du cœur, c'est grâce à vous que je suis ce que je suis aujourd'hui. Aucun mot ne convient pour vous remercier. Que Dieu vous le rende au centuple et vous accorde longue vie.

Mon tendre époux Dr TRAORE Théophile : je ne saurais te remercier à fond pour ton assistance et ton soutien à tous les niveaux. Merci pour la vie paisible couronnée d'amour que je mène à tes côtés. Que Dieu nous rapproche encore plus chaque jour qui passe car l'amour n'est jamais de trop.

***Mes grands-parents (In memoriam)**

Vous avez été arrachés à notre affection, cependant vous continuez de faire partie de notre existence. Que l'au-delà soit meilleur pour vous.

***A mes frères et sœurs**

Ce travail est le vôtre. Le chemin est encore long et parsemé d'embûches. Serrons davantage la ceinture. Que nos liens fraternels se resserrent davantage ! Bon courage et bonne continuation à vous tous.

***A mes chers enfants Estelle, Stella et Rose Henriette:** je vous remercie pour votre sagesse car vous avez su me laisser le temps qu'il faut pour cette étude. Que Dieu vous donne longue vie et vous assiste tout au long de cette vie.

***A tous mes cousins et à toutes mes cousines**

Je vous dédie ce travail en espérant de vous voir faire mieux. Soyez courageux, disciplinés et déterminés.

*** A mon défunt beau-père Pr Henri TRAORE** : je sais que tu aurais aimé assister à cela mais Dieu en a décidé autrement. Merci pour ton soutien incessant. Que la terre te soit légère.

***A mes beaux-parents** : merci pour vos prières, votre soutien et votre bonne compréhension et surtout votre amour qui m'a permis de mener à bien ce travail.

***A tous mes neveux et à toutes mes nièces**

Ce travail est aussi le vôtre. Vous pouvez compter sur mon soutien et mes conseils.

REMERCIEMENTS

A DIEU tout puissant, pour m'avoir permis de mener à terme ce modeste travail.

A la famille Coulibaly: Emmanuel Coulibaly, et famille : Je me suis toujours senti chez vous comme ma deuxième famille. Merci pour votre accueil, votre soutien et franche collaboration. Que Dieu tout puissant vous récompense et vous donne longue vie.

***A mon groupe de travail et mes amis de la FMPOS (Aissata Sanogo, Mastan Diarra, Dr Charles Dara, Dr Salif Koné; Dr Lalla Doucouré) :** Le chemin a été long et difficile, mais grâce à Dieu nous avons pu tenir. Merci pour votre amitié et franche collaboration.

***Aux docteurs de la pharmacie hospitalière du point G :** Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre encadrement durant ces moments passés ensemble. Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Au personnel de la pharmacie hospitalière : J'ai beaucoup apprécié votre courage et votre détermination pour soulager vos patients en leur offrant services et conseils. Merci infiniment pour l'encadrement offert. Ce travail est le vôtre, merci pour toutes ces années vécues ensemble dans la paix, la solidarité et la sincère collaboration.

Hommage aux membres du jury

A notre Maître et Président du jury: Professeur Saibou MAIGA :

Professeur titulaire en législation à la faculté de pharmacie; Chef de DER de la pharmacie, membre du comité éthique, Pharmacien de l'officine du Point G, Membre du rotary Club de Bamako

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations importantes. Nous avons été profondément touchés par la qualité de votre enseignement. Votre pédagogie à transmettre vos connaissances, votre rigueur dans la démarche scientifique, votre simplicité et votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître admiré et respecté.

Veillez recevoir ici cher père et maître, l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre grande estime.

A notre Maître et juge: Docteur Mamadou DIAKITE

**Spécialiste en cardiologie, praticien hospitalier au CHU du Point G,
membre de la société malienne de cardiologie (SOMACAR)**

Cher Maître

C'est une grande joie pour nous de vous avoir parmi les membres de ce jury de thèse.

Vos qualités intellectuelles, votre disponibilité, votre rigueur, votre amour pour le travail bien fait et vos qualités humaines font de vous un maître admirable.

Cher maître c'est le lieu pour nous de vous exprimer toute notre gratitude pour la formation que vous nous avez donnée.

A notre Maître et codirecteur de thèse: Docteur Sékou BAH

Maître assistant de pharmacologie, chargé de cours de pharmacologie à la FMPOS, chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU du Point G

Cher maître

Nous ne saurions jamais trouver assez de mots pour témoigner notre reconnaissance.

Vous avez été l'initiateur de ce travail et vous l'avez suivi. Votre disponibilité, votre rigueur scientifique et votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître exemplaire et respecté.

Veillez accepter cher maître, le témoignage de notre respect et de notre sincère gratitude.

A notre Maître et Directeur de thèse: Professeur Elimane MARICO

Professeur titulaire de pharmacologie, ancien chef de DER de la pharmacie, chargé de mission et du programme de lutte contre le VIH/Sida au ministère de la défense, Colonel major des forcés armées du Mali

Cher Maître

Vous nous avez honorés en nous acceptant dans votre service et en nous confiant ce travail.

La qualité de votre enseignement, votre rigueur scientifique, votre

Pédagogie, votre disponibilité et votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître admirable.

Veillez recevoir ici, cher maître l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

SIGLES ET ABREVIATIONS :

AHT : Antihypertenseur

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien

ARV: Anti rétro viraux

AT1: Angiotensine I

AT2: Angiotensine II

BAV: Bloc auriculo-ventriculaire

Ca²⁺ : Ion calcium

CHU: Centre hospitalier universitaire

Cl⁻ : Ion chlore

DCI : Dénomination commune internationale

H⁺ : Ion hydrogène

HTA : Hypertension artérielle

ICa : Inhibiteur calcique

ICE : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

JNC : Joint national committee

K⁺ : Ion potassium

Mg²⁺ : Ion magnésium

Na⁺ : Ion sodium

NaCl : Chlorure de sodium

OMS : Organisation mondiale de la santé

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PTH : Parathyroïdienne

SAU : Service d'accueil et d'urgence

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	1
II. OBJECTIFS.....	3
III.GENERALITES.....	4
IV. METHODOLOGIE.....	26
V. RESULTATS.....	31
IV.COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	44
V. CONCLUSION ET RECOMMADATIONS.....	50
VI. REFERENCES	53
ANNEXES.....	57

I.INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) a été définie lors de la quatrième conférence de consensus selon l'O.M.S. et le Joint National Committee (JNC) comme une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieur ou égale à 90 mm Hg, à condition de bien s'assurer de la permanence de cette HTA par la répétition des mesures dans des conditions satisfaisantes. Elle est fréquente et dans la majorité des cas aucune cause n'est retrouvée [2].

Affection chronique, l'HTA constitue de nos jours un véritable problème de santé publique de par sa prévalence et ses complications ; ceci non seulement dans les pays industrialisés mais aussi dans les pays en voie de développement [3].

Plusieurs études épidémiologiques y compris celle de Framingham [4] ont parfaitement démontré qu'elle constitue l'un des facteurs de risque cardiovasculaire le plus important.

L'HTA touche environ 20% de la population mondiale [5], est inégalement répartie dans les continents et selon les pays.

Ainsi sa prévalence est estimée à 15% en France ; 20% aux Etats Unis et 18% en Chine [6].

Dans la région africaine, 20 millions de personnes seraient affectées ; 9,5 % en Gambie ; 15% en Algérie [7].

Au Mali l'épidémiologie de l'hypertension artérielle à l'échelle nationale n'est pas bien connue [34]. Ce sont des études partielles menées depuis 1980 qui nous donnent un aperçu de son importance [8].

En milieu rural la prévalence de l'HTA va de 5,5% pour Sangaré K [9] et 8,8% pour Dembélé E [10]. Selon Togo [11] elle représente la principale affection cardiovasculaire soit 31%.

En milieu hospitalier elle est de 34,5% pour Diarra [12] et 35,7% pour Sanogo [13]. L'HTA y occupe également la première affection cardiovasculaire. Cette première place est confortée par Bouaré [14] avec 43,9% et Menta [15] avec 56,6% et le rapport d'activité du CHU du point G soit 5,4% de 3419 malades hospitalisés dans cette structure en 2000 [16].

La létalité de l'HTA selon Camara [17] est de 32,5%. C'est donc une pathologie très redoutable qui doit être traitée correctement.

Son traitement associe une modification du mode de vie et la prise médicamenteuse. Il existe plusieurs classes d'antihypertenseurs dont les mécanismes d'actions sont diverses et variés. Cependant ils ont tous la propriété commune d'abaisser la pression artérielle (PA). Ces médicaments peuvent être prescrits en monothérapie ou en association fixe ou libre. La prise en charge de l'HTA doit tenir compte non seulement du niveau de PA mais aussi des facteurs de risque cardiovasculaire et de ses complications [2] et est poursuivie pendant longtemps [18]. Son coût est pesant pour la population et surtout pour ceux qui n'ont pas de couverture sociale.

Dans ce contexte, une mobilisation de l'ensemble des professionnels de santé pour une meilleure prise en charge des patients atteints d'HTA est nécessaire.

En 2009 une étude a été faite sur la prescription, la dispensation et la disponibilité des médicaments cardiovasculaires à la pharmacie du CHU de point G. cette étude a révélé que : 62% des prescriptions étaient faites par des médecins en spécialisation cardiologique, les médicaments génériques étaient prescrits à 78,3%, et les deux tiers des médicaments prescrits étaient disponibles. Toutefois cette étude était limitée au service de cardiologie. Maintenant nous voulons l'étendre sur l'ensemble des services de l'hôpital.

Ce travail a été initié pour mettre en évidence le rôle du pharmacien comme le maillon essentiel de la prise en charge de pathologies cardiovasculaires en générale et de l'HTA en particulier. Il se propose d'analyser la prescription, la dispensation et la disponibilité des médicaments antihypertenseurs à la pharmacie hospitalière du CHU du point G.

II.OBJECTIFS

a)Objectif général

Evaluer les habitudes de la prescription, la dispensation et la disponibilité des médicaments antihypertenseurs.

b) Objectifs spécifiques

- 1) identifier la qualification du prescripteur
- 2) vérifier les identifiants du patient (nom, poids et âge) ;
- 3) identifier les molécules antihypertenseurs prescrites ;
- 4) évaluer les molécules antihypertenseurs les plus prescrites ;
- 4) déterminer les interactions médicamenteuses éventuelles (antihypertenseur entre eux et antihypertenseurs avec les autres molécules prescrites simultanément) ;
- 5) déterminer la disponibilité des médicaments antihypertenseurs.

III. Généralités

1. Définition :

Les médicaments antihypertenseurs sont des médicaments de structures chimiques souvent très différentes ; et de mécanismes d'action très variés qui ont la propriété commune d'abaisser la pression artérielle (PA).

Ils peuvent être prescrits en monothérapie ou en associations logiques pour une bithérapie ou pour une trithérapie : dans ce cas il faut bien connaître leur mécanisme d'action, pour éviter les redondances et d'autres associations illogiques.

Il existe plusieurs façons de classer les antihypertenseurs mais nous choisissons la classification pharmacologique de ces médicaments [18].

2. Classification pharmacologique des médicaments antihypertenseurs :

Dans ce chapitre nous présenterons les principales classes de ces médicaments [18].

2.1 Les diurétiques :

Les traitements diurétiques augmentent l'élimination urinaire de sodium en agissant à différents niveaux de la surface liminale (pôle urinaire) des cellules du tubule rénal. Cet effet a pour conséquence la diminution de la volémie et de la surcharge sodique de l'organisme. Cette propriété est mise à profit dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque [19].

On distingue trois catégories principales de diurétiques en fonction des sites d'action au niveau du tubule rénal :

- Ceux qui inhibent la réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé (diurétiques de l'anse) : ils inhibent le co-transport Na^+ , K^+ et Cl^- . Il s'en suit une natriurèse très importante. Ils sont principalement représentés par le furosémide et le bumétanide.
- Ceux qui inhibent la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal : les thiazides et apparentés. Exemple : l'hydrochlorothiazide (mis sur le marché en 1957)
- Ceux qui inhibent la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal et surtout du tube collecteur (diurétiques distaux). Certains de ceux-ci sont des inhibiteurs compétitifs de l'aldostérone. L'amplitude de leur effet dépendra donc du niveau de concentration plasmatique de l'aldostérone [19].

2.1.1 Mécanisme d'action

Les diurétiques diminuent la pression artérielle essentiellement en réduisant les réserves de sodium de l'organisme. Au début, les diurétiques réduisent la pression artérielle en réduisant le volume sanguin et le débit cardiaque. Les résistances périphériques peuvent augmenter. Après 6 - 8 semaines, le débit cardiaque revient à la normale tandis que les résistances vasculaires

périphériques diminuent. On pense que le sodium contribue à la résistance vasculaire en augmentant le tonus vasoconstricteur artériolaire et la réactivité vasculaire à l'action des différentes substances endogènes vasoconstrictrices comme l'angiotensine II, les catécholamines, l'endothéline etc... Cette hyperréactivité pourrait être secondaire à la surcharge calcique induite par la surcharge sodique intracellulaire chronique. Ces effets sont annulés ou inversés par les diurétiques ou la restriction sodée [19].

Il existe chez l'insuffisant cardiaque une altération de la capacité du rein à éliminer le sodium, d'où une rétention hydro-sodée. Celle-ci s'accroît lorsqu'en plus aux stades avancés de la maladie, le système rénine-angiotensine-aldostérone est stimulé pour maintenir la pression artérielle. La rétention hydro-sodée chez l'insuffisant cardiaque induit une augmentation des pressions de remplissage ventriculaire gauche à l'origine d'une augmentation du travail cardiaque et d'une réduction de la perfusion des couches sous-endocardiques (responsable d'une ischémie préjudiciable à leur niveau) et expose à l'œdème pulmonaire [19].

2.1.2 Propriétés pharmacologiques des différentes classes de diurétiques.

2.1.2.1 Les diurétiques osmotiques :

définition et mécanisme d'action ceux sont des substances hydrosolubles (mannitol, urée, glycérol, isosorbide) qui introduite dans le sang, filtre à travers le glomérule sans avoir été métabolisé (ou seulement partiellement métabolisé comme l'urée), et n'est pas réabsorbé :elles en entraînent avec elles de l'eau et un peu de Na^+ augmentant ainsi la diurèse.

Indication :

Elles sont précises et limitées à la réanimation :

-prévention des accidents d'insuffisance rénale aiguë [18].

*en chirurgie cardio-vasculaire

*en traumatologie chez les choqués ;

*pour le traitement des accidents transfusionnels ;

*en cas d'intervention chez les épileptiques

- maintien d'une diurèse forcée toutes les fois que la filtration glomérulaire est brutalement ralentie en association au traitement étiologique ;

- réduction de la pression intracrânienne.

Les effets indésirables :

Les dangers des diurétiques osmotiques sont sérieux :

-expansion du secteur extracellulaire avec risque de surcharge cardiaque, d'aggravation des œdèmes périphériques et d'OAP.

-élévation de la kaliémie avec ses risques cardiaques [18].

-secondairement : risque de déshydratation.

Présentations :

On utilise des solutés réservés à l'usage hospitalier :

-Soluté hypertonique à 10 à 20% : mannitol AGUETTANT, mannitol LAVOISIER de chaix et du Marais ; mannitol BIOSEDRA ; mannitol BRUNEAU [18].

2.1.2.1 Diurétiques de l'anse de Henle: furosémide, bumétanide

Ce sont des dérivés sulfamidés

a) Propriétés pharmacocinétiques

Ils sont rapidement résorbés par voie orale et atteignent la lumière tubulaire rénale soit par filtration glomérulaire soit par sécrétion tubulaire.

Des substances comme l'indométacine (et d'une manière générale les anti-inflammatoires non stéroïdiens, AINS) réduisent leur sécrétion tubulaire et donc l'effet diurétique pour une dose donnée [19].

b) Propriétés pharmacodynamiques

Ces médicaments inhibent le co-transport du NaCl dans la branche ascendante de Henlé. Leur effet natriurétique est très important et de courte durée, de quelques heures seulement. L'inhibition du transport actif du NaCl provoque une augmentation associée de l'excrétion de Mg^{++} et de Ca^{++} . Cette action est de grande utilité dans le traitement aigu des hypercalcémies. Les diurétiques thiazidiques ont l'effet inverse et diminuent l'excrétion urinaire de calcium.

Les diurétiques de l'anse augmentent le flux sanguin rénal et provoquent une redistribution du débit sanguin à l'intérieur du cortex rénal. Ces effets n'ont pas de relation directe avec l'action diurétique mais semblent impliquer le système rénine-angiotensine et les bradykinines vasodilatatrices [19].

c) Effets indésirables

— Hypovolémie, déshydratation extracellulaire, insuffisance rénale fonctionnelle directement en rapport avec un effet diurétique trop important favorisé par une réduction des apports hydriques (vertiges, hypotension orthostatique)

— Hyponatrémie dite de dilution

— Hypokaliémie :

L'inhibition de la réabsorption de sodium au niveau de l'anse de Henlé augmente de façon considérable la quantité de Na arrivant dans le tube contourné distal et stimule sa réabsorption à ce niveau en l'échange d'une excrétion de potassium et d'ions H^+ .

Ces diurétiques exposent ainsi à l'alcalose métabolique d'hypokaliémie. Lorsque l'hypokaliémie est importante, elle expose à des troubles graves du rythme cardiaque.

— L'hypomagnésémie est une autre conséquence prévisible de l'effet des diurétiques de l'anse.

— L'oto-toxicité est un effet indésirable bien décrit des diurétiques de l'anse. Elle est proportionnelle à la dose administrée et habituellement (mais pas toujours) réversible.

Cette complication s'observe encas d'utilisation de fortes doses chez des patients insuffisants rénaux ou qui reçoivent aussi d'autres produits oto-toxiques (en pratique antibiotiques aminosides) [19].

— Réactions d'hypersensibilité :

Néphropathie interstitielle aiguë allergique. Le furosémide et le bumétanide sont des dérivés sulfamidés exposant au risque allergique chez les patients sensibilisés à d'autres sulfamides (diurétiques thiazidiques, antibiotiques).

d) Indications thérapeutiques

Insuffisance cardiaque chronique, œdème aigu pulmonaire, hypercalcémie, l'HTA [19].

Interaction et association.

Réduction de l'effet diurétique avec les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)

Inhibition de l'excrétion du lithium (compétition avec la réabsorption du sodium au niveau du tube contourné distal)

Ototoxicité en cas d'utilisation de fortes doses associées à d'autres substances ototoxiques (aminosides).

2.1.2.2 Diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques inhibent le transport du NaCl au niveau du tube contourné distal.

Initialement, ces substances sont nées des efforts pour synthétiser des inhibiteurs plus puissants de l'anhydrase carbonique. Cependant, l'effet diurétique est nettement dissocié de la capacité d'inhibition de l'anhydrase carbonique. Ils induisent des courbes de relation dose-effet diurétique parallèles en fonction de la puissance de chacun d'eux mais avec un effet maximal identique.

Parmi ceux commercialisés en France :

Hydrochlorothiazide, Bendrofluméthiazide, Hydrofluméthiazide.

Certains sont des composés analogues : la chlortalidone, la metolazone (non commercialisée en France), l'indapamide [19].

Au Mali est commercialisé :

l'hydrochlorothiazide sous forme de combinaison [20].

Tous ont en commun un groupement sulfamidé non substitué.

a) Propriétés pharmacocinétiques

Tous les thiazides sont résorbés lorsqu'ils sont administrés par voie orale, mais présentent des différences dans leur métabolisme. Tous sont sécrétés par le système sécrétoire des acides organiques et entrent en compétition avec la sécrétion de l'acide urique. Pour être actifs, ils doivent parvenir au pôle urinaire des cellules du tube contourné distal du néphron.

b) Propriétés pharmacodynamiques

Les thiazides inhibent le co-transport NaCl au niveau du tube contourné distal (face endo-luminale des cellules du tube contourné distal). Ils n'inhibent pas la réabsorption du calcium, cette dernière étant modulée par l'hormone parathyroïdienne (PTH).

Cependant, l'inhibition de la réabsorption du NaCl au niveau du tube contourné distal induit une stimulation relative de la réabsorption du calcium. L'effet global est une diurèse chloro-sodée avec une diminution de l'excrétion du calcium [19].

c) Effets indésirables

Hypovolémie et insuffisance rénale fonctionnelle en cas de surdosage et insuffisance d'apport hydrique : sensation de faiblesse, hypotension orthostatique, signes cutanés de déshydratation.

Déplétion potassique et : risque d'hypokaliémie

Diminution de la tolérance aux glucides : cet effet provient d'une diminution de la libération d'insuline par les îlots de Langerhans du pancréas et /ou d'une réduction de l'utilisation périphérique du glucose. Une hyperglycémie et une glycosurie peuvent ainsi survenir chez les patients prédisposés diabétiques ou pré-diabétiques [19].

Hyperuricémie : les taux sanguins d'acide urique augmentent habituellement chez les patients traités par thiazidiques mais sans qu'un traitement spécifique soit nécessaire. Une crise de goutte peut être déclenchée chez les patients ayant présenté de tels antécédents.

Hyponatrémie : elle entraîne des troubles de vigilance. Une hyponatrémie de dilution peut s'observer en cas de réduction de la capacité de dilution du rein ou en cas de libération prolongée d'hormone anti-diurétique (vasopressine). Une polydipsie et une déplétion en potassium peuvent jouer un rôle important dans la constitution de l'hyponatrémie [19].

Réactions allergiques : des exanthèmes cutanés surviennent occasionnellement. Des réactions allergiques graves sont rares mais peuvent induire une anémie hémolytique, une thrombocytopenie, une pancréatite aiguë, un ictère choléstatique. De par la nature chimique, il existe un risque d'allergie croisée avec les autres composés sulfamidés.

c) Usage et précautions d'emploi

Les diurétiques sont contre indiqués chez la femme enceinte, pour éviter l'hypovolémie.

Les diurétiques sont susceptibles d'induire plus facilement une déshydratation extra-cellulaire chez les sujets âgés en cas de réduction des apports hydriques ou de diarrhée (gastroentérite) [19].

Les diurétiques thiazidiques perdent de leur efficacité en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min). Dans ce cas seuls les diurétiques de l'anse gardent une efficacité et pourront être utilisés.

d) Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, hypocalciurie, diabète insipide néphrogénique.

2.1.2.3 Diurétiques distaux : (appelés également épargneurs potassiques)

Cette classe de diurétiques comporte les diurétiques anti-aldostérone et les diurétiques dont le site d'action est distal mais indépendant de l'aldostérone. Ces

diurétiques inhibent le transport de Na^+ au niveau du tube collecteur du néphron.

Les diurétiques anti-aldostérones sont représentés par la spironolactone et le canrenoate de potassium.

Les autres diurétiques distaux sont l'amiloride, le triamterène [19].

Au Mali seul le spironolactone est commercialisé [20].

a) Propriétés pharmacocinétiques

Les anti-aldostérones sont des stéroïdes de synthèse et doivent se fixer au récepteur cytoplasmique des minéralo-corticoïdes et empêcher la migration du complexe formé avec le récepteur vers le noyau dans la cellule cible. Leur forte liposolubilité leur permet cette diffusion intracellulaire.

Le triamterène est métabolisé dans le foie mais l'excrétion rénale est une voie majeure d'élimination pour la forme active et les métabolites.

L'amiloride est excrété inchangé dans l'urine.

b) Propriétés pharmacodynamiques

Le tube contourné distal et les canaux collecteurs assurent l'homéostasie potassique. La sécrétion de potassium et d'ions H^+ est couplée à la réabsorption de Na^+ et stimulée par l'aldostérone. Les antagonistes de l'aldostérone diminuent la composante de sécrétion couplée à la sécrétion de Na^+ et inhibent les effets directs de l'aldostérone sur les mouvements de K^+ .

Les diurétiques distaux inhibent ainsi la sécrétion potassique et d'ions H^+ par le tube distal et collecteur.

L'amplitude de l'effet natriurétique de l'anti-aldostérone dépend du niveau de sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale. Dans tous les cas, l'amplitude de l'effet natriurétique des diurétiques distaux est inférieure à celle obtenue avec les diurétiques thiazidiques et de l'anse de Henlé [19].

c) Effets indésirables

Les diurétiques distaux inhibent les systèmes de sécrétion des ions K^+ et H^+ . Utilisés seuls, ils exposent ainsi à l'acidose métabolique hyperkaliémie, surtout en cas d'insuffisance rénale qui représente une contre-indication à leur emploi. Utilisés en association avec les diurétiques thiazidiques, les effets sur la sécrétion potassique se neutralisent. Cependant, en raison des variations de biodisponibilité des composants de certaines formes à dosage fixe, les effets indésirables liés aux thiazides peuvent prédominer.

L'anti-aldostérone étant des stéroïdes de synthèse peuvent induire des troubles endocriniens : gynécomastie, impuissance.

Quelques rares cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés avec l'association

triamterène - indométacine (AINS) [19].

d) Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque.

Ils sont utilisés rarement seuls mais surtout en association avec les diurétiques thiazidiques.

Comparaison des propriétés des différentes classes de diurétiques

— Les diurétiques de l'anse sont ceux qui peuvent induire la plus grande élimination sodée.

— Les diurétiques de l'anse et les thiazides augmentent l'élimination de potassium

— Les diurétiques distaux à l'inverse bloquent cet échange, donc diminuent l'élimination potassique d'où risque d'hyperkaliémie

— Les excrétions de calcium sont augmentées par les diurétiques de l'anse et diminuées par les thiazidiques.

Les diurétiques peuvent être associés entre eux :

Thiazidiques et diurétiques distaux (de telles associations sont commercialisées)

Diurétiques de l'anse de Henlé et diurétiques anti-aldostérone (dans l'insuffisance cardiaque)

Diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse de Henlé (dans les cas graves d'insuffisance cardiaque) [19].

Tableau I : posologie des diurétiques [21].

Nom chimique	Dosage standard	Posologie habituelle
Mannitol	10 à 20%	10ml/mn
Furosémide	20 à 40 mg	A.20-160mg/j E.1-2mg/kg/j en 1 ou 2 prises
Bumétanide	1 à 2 et 5mg	A.1-15mg/j en 1-2 prise
Hydrochlorothiazide	25mg	6,25-25mg/j en 1prise le matin
Spironolactone	25 ;50 ;75 mg	A.25-150mg/j E.1-4mg/kg/j En 1 ou 2 prise
amiloride	5mg	A.1 à 2 cp /j en 1prise

2.2 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II :

2.2.1 Rappel sur le système rénine-angiotensine et celui des kinines :

2.2.1.1- Les différents constituants du système rénine-angiotensine-aldostérone

a) **La rénine** : est une aspartyl protéase qui provoque l'hydrolyse de son unique substrat qu'est l'angiotensinogène. Les cellules myoépithélioïdes de l'artériole afférente des glomérules de l'appareil juxta glomérulaire sont le seul site de sécrétion de la rénine sous forme active. Plusieurs sites de sécrétion de la rénine sous forme inactive sont connus (rein, foie, rate, ovaire et testicule) mais la maturation reste spécifique des cellules myoépithélioïdes [22].

• **L'angiotensinogène** : est une glycoprotéine bio synthétisée et sécrétée essentiellement par le foie. Son taux de sécrétion est régulé directement au niveau transcriptionnel (sécrétion stimulée par les œstrogènes, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, l'angiotensine II et l'inflammation). La régulation du taux circulant est essentiellement fonction de la sécrétion hépatique et de la consommation par la rénine qui le transforme en angiotensine I par hydrolyse.

• **L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)** : elle est ubiquitaire et catabolise l'hydrolyse des deux derniers acides aminés de l'extrémité carboxy-

terminale des peptides. Elle compte de nombreux substrats comme l'angiotensine I, la bradykinine ou encore la substance P. Elle existe sous trois formes : membranaire (la plus représentée), circulante et testiculaire. Sa distribution est large puisque la forme membranaire est présente sur toutes les cellules endothéliales et épithéliales, et plus particulièrement dans tous les lits capillaires. La quantité d'enzyme ne semble donc pas être un facteur limitant dans la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II [22].

• **L'angiotensine II** : est l'effecteur du SRAA, en agissant sur ses organes cibles par l'intermédiaire de deux types de récepteurs (AT1 et AT2) présents dans de nombreux tissus (cellules musculaires lisses, cellules cortico-surréaliennes, cellules mésangiales et épithéliales rénales, cellules cardiaques, cellules nerveuses, cellules myoépithélioïdes rénales...).

□ **L'aldostérone** : est un minéralo-corticoïde sécrété par les cellules de la zone glomérulée du cortex surrénalien sous la stimulation de l'angiotensine II. La régulation de sa sécrétion fait intervenir un rétrocontrôle négatif de l'aldostérone sur la sécrétion de rénine et un facteur environnemental qu'est le niveau d'apport de sodium alimentaire. En effet, un excès de sodium alimentaire entraîne une réduction de la sensibilité de la surrénale à l'angiotensine II, et inversement (le mécanisme de cette régulation n'étant pas clairement établi) [23].

La recherche sur les constituants du SRAA n'est pas encore achevée, comme en témoigne la découverte d'une ECA II dont les propriétés sont largement différentes de celles de l'ECA (elle ne convertit pas l'Angiotensine I en Angiotensine II et semble inhiber la formation d'Angiotensine II) [24].

* **La sécrétion de rénine** :

Qui correspond au mécanisme régulateur du système rénine-angiotensine dépend de plusieurs facteurs :

- **Des récepteurs vasculaires** : situés sur les cellules juxta-glomérulaires de l'artériole afférente du glomérule. Toute augmentation de la pression de perfusion rénale entraîne une diminution de la sécrétion de rénine. Il s'agit là de récepteurs sensibles de façon spécifique aux variations de la tension de la paroi artériolaire.

- **Du régime sodé** : par l'intermédiaire de récepteurs situés au niveau de la macula dansa et sensibles au flux de réabsorption de chlorure de sodium. A ce niveau, la stimulation de la sécrétion de rénine pourrait être liée à une réduction de la charge sodée du néphron distal à l'origine d'une réduction du flux de sodium à travers la cellule tubulaire.

- **De l'intervention du système nerveux sympathique** : par l'intermédiaire des terminaisons nerveuses sympathiques situées au niveau des cellules juxta-glomérulaires. La stimulation sympathique entraîne une libération de rénine qui met en jeu des récepteurs bêta adrénergiques qui semblent être de nature bêta 1. Le rôle de ces récepteurs bêta est maintenant bien clair. Les données concernant ce contrôle alpha adrénergique de la sécrétion rénine sont en fait contradictoires.

- **Des concentrations de l'angiotensine II** : par l'intermédiaire d'un mécanisme de feed-back négatif faisant que toute réduction de la concentration de l'angiotensine II, par exemple secondaire à l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, se traduit par une stimulation de la libération de rénine et une augmentation des taux d'activité rénine plasmatique [22].

- **De l'hormone antidiurétique** : qui inhibe la sécrétion de rénine surtout lorsque celle-ci est stimulée.

- **Des prostaglandines en particulier de la prostacycline et de la PGE2** qui stimulent la production de rénine in vitro et in vivo.

- Enfin du potassium : par un mécanisme qui semble faire intervenir la macula dansa, l'hyperkaliémie inhibant la sécrétion de rénine et l'hypokaliémie la stimulant.

Les IEC peuvent interférer également avec le système des kinines dont le fonctionnement est globalement parallèle à celui du système rénine angiotensine. La prékallicréine est convertie en sa forme biologiquement active par de nombreuses substances comme les facteurs X et XII de la coagulation. Cette enzyme va détacher le peptide actif qu'est la bradykinine de son substrat, le kininogène. La bradykinine est dégradée par les kininases I et II. Cette dernière est identique à l'enzyme de conversion de l'angiotensine I. La bradykinine a de nombreuses actions physiologiques : effet vasodilatateur au niveau de nombreux territoires, mais aussi bronchospasme et stimulation des afférences vagales de type C. La bradykinine stimule aussi la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines ceci tout particulièrement dans le muscle lisse vasculaire et dans les cellules médullaires rénales. Au niveau de ces sites, peut être mis en évidence une augmentation de la production de prostacycline et de prostaglandine E2 (prostaglandines vasodilatatrices [25].

2.2.1 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Ils sont très nombreux : captopril est le premier mis sur le marché), enalapril, périndopril, quinapril, lisinopril, etc...

a) Propriétés pharmacocinétiques

D'une manière générale, ces produits sont bien résorbés par voie orale. Ils sont soit actifs directement (captopril), soit transformés en métabolites actifs par désestérification (enalapril transformé en enalaprilate actif). Tous les IEC sont éliminés essentiellement par le rein.

Les posologies doivent être réduites en cas d'insuffisance rénale.

Leur demi-vie d'élimination et parallèlement leur durée d'action est variable d'un composé à l'autre, allant de moins de 3 heures pour le captopril à plus de 24 heures pour le lisinopril.

Ils sont ainsi administrés en une ou deux prises par jour [19].

b) Propriétés pharmacodynamiques

Ils inhibent la synthèse de l'angiotensine II et inhibent l'enzyme de dégradation de la bradykinine. Ils suppriment donc les actions de l'angiotensine II qui est un puissant vasoconstricteur et qui stimule la libération d'aldostérone (rétention hydro-sodée) par la cortico-surrénale. Ils inhibent l'augmentation induite par l'angiotensine II de la libération de noradrénaline (effet pré-synaptique), et l'effet de stimulation de la croissance cellulaire et de la production de collagène par les fibroblastes. La bradykinine a des effets tissulaires locaux de vasodilatation par stimulation de la production de NO₂ (oxyde nitrique) et de prostaglandines vasodilatrices. Ces effets sont donc favorisés par les IEC.

Les IEC induisent ainsi une baisse de la pression artérielle par réduction des résistances artérielles et artériolaires périphériques. La chute tensionnelle est d'autant plus importante que le système rénine angiotensine aldostérone est stimulé (comme par un régime hyposodé ou par un traitement diurétique). Cette propriété a d'ailleurs été utilisée pour tester le niveau de stimulation du système rénine angiotensine [19]. L'effet hypotenseur ne s'accompagne pas généralement de tachycardie réflexe car d'une part l'hypotension induite reste modérée et d'autre part secondairement à la suppression de l'effet pré-synaptique de l'angiotensine II qui augmente la libération de noradrénaline. Lors des traitements chroniques, les IEC s'opposent aux processus d'hypertrophie cardiaque et artérielle par inhibition des effets trophiques de l'angiotensine II. Cette action explique également les effets anti-athéromateux observés expérimentalement sur certains modèles expérimentaux. La réalité de cet effet chez l'homme reste cependant à démontrer [19].

Les IEC en supprimant l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II sur l'artéiole efférente du glomérule peuvent diminuer la filtration glomérulaire. L'importance de cet effet dépend du degré de dépendance de la filtration glomérulaire vis à vis de la présence d'angiotensine II. Ceci explique que dans certains cas, une insuffisance rénale puisse apparaître après institution d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Cet effet de réduction de la filtration glomérulaire par les IEC a été mis à profit pour protéger la fonction rénale et réduire la protéinurie chez certains sujets diabétiques notamment.

L'inhibition de la dégradation de la bradykinine par les IEC potentialise leurs effets vasodilatateurs et restaure la fonction endothéliale des artères et artéioles si elle était altérée (comme c'est le cas avec le tabac, l'hyperlipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète) [19].

c) Effets indésirables

— Risque d'insuffisance rénale en cas de sténose de l'artère rénale (car dans ce cas la vasoconstriction post-glomérulaire due à l'angiotensine II est indispensable pour maintenir une pression de filtration suffisante). Ce risque est important en cas de sténose rénale bilatérale ou de sténose sur rein unique. Chez les sujets âgés une sténose de l'artère rénale par athérosclérose est loin d'être exceptionnelle.

— Hypotension artérielle (expose aux vertiges et chutes chez le sujet âgé)

— Toux : elle est favorisée par l'inhibition de la dégradation de la bradykinine. Sa fréquence est cependant très variable d'une population de patients à l'autre. Elle oscille entre quelques % à 20 %. Elle impose souvent l'arrêt du traitement. Elle est croisée avec les différents IEC.

— Angio-œdème : il s'agit d'un effet indésirable rare (<1 %) mais potentiellement grave. Il met en jeu là encore très probablement la bradykinine. Il se traduit par un gonflement des tissus sous-cutanés de la face et du cou. En l'absence d'arrêt l'œdème peut s'étendre et mettre en danger la vie du patient.

— Hyperkaliémie : les IEC peuvent induire une hyperkaliémie en cas d'insuffisance rénale et d'association avec un diurétique de type anti-aldostérone (spironolactone).

— Avec le captopril, une toxicité hématologique a été rapportée dans de rares cas : neutropénie, pancytopenie. Aux fortes doses utilisées initialement, des modifications du goût ont été observées [19].

d) Indications thérapeutiques, usage et précautions d'emploi

Hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde.

L'efficacité anti-hypertensive des IEC est comparable à celle des autres grandes catégories d'antihypertenseurs. Dans l'insuffisance cardiaque, la réduction des résistances artérielles périphériques abaisse la résistance à l'éjection ventriculaire, les volumes ventriculaires, le travail cardiaque et améliore le pronostic à long terme des patients insuffisants cardiaques à tous les stades de la maladie. Dans le cadre de l'infarctus du myocarde, les IEC préviennent le « remodelage ventriculaire » c'est à dire la dilatation, la déformation de la cavité ventriculaire après un infarctus, surtout lorsque l'étendue de l'infarctus a été suffisamment importante pour altérer la fonction ventriculaire.

Les IEC chez les patients insuffisants coronariens préviennent la survenue des complications de la maladie [19].

e) Interactions et associations

Intérêt de l'association des IEC avec :

- Les diurétiques : Un effet synergique de cette association est obtenu dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. Les diurétiques stimulent en effet le système rénine-angiotensine-aldostérone ce qui limite leur efficacité anti-hypertensive et dans l'insuffisance cardiaque. Certains IEC sont d'emblée commercialisés sous forme d'association avec un diurétique (hydrochlorothiazide, l'énalapril)

- Les Bêtabloquants :

En diminuant la sécrétion de rénine, les bêtabloquants renforcent l'action des IEC [19].

Associations potentiellement délétères :

IEC et diurétiques distaux : risque d'hyperkaliémie surtout si insuffisance rénale
IEC et AINS (y compris l'aspirine mais uniquement aux doses supérieures à 160 mg/j) : les AINS en inhibant la synthèse des prostaglandines dont certaines sont vasodilatatrices antagonisent une partie des effets vasodilatateurs des IEC et réduisent ainsi une partie de leurs effets anti-hypertenseurs.

Population à risque

Les IEC sont contre-indiquées chez la femme enceinte

Les IEC ne doivent pas être associées aux diurétiques distaux en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)

Risque d'angio-œdème chez les patients allergiques aux IEC (allergie croisée avec tous les IEC).

Sites d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (1) : blocage de la conversion d'angiotensine I en angiotensine II et inhibition de la dégradation de la bradykinine. Seuls les effets de l'angiotensine II sont bloqués par les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [10].

Tableau II : posologie des IEC [21]

Nom chimique	Dosage standard	Posologie habituelle
Captopril	Cp 12,5 ; 25 et 50 mg	25 à 150 mg/j
Enalapril	5 et 20 mg	5 à 20mg/j
Ramipril	Cp 1,5 2,5 et 5 mg	1,5 à 10mg/j
Moexipril	Cp 7,5 et 10 mg	2 mg/j
Imidapril	Cp 5 et 10 mg	2,5 à 10mg/j
Zofénopril	Cp 15 et 30 mg	7,5 à 30mg/j

2.3 Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les produits commercialisés en France sont le losartan, le valsartan, le candesartan, le telmisartan, l'irbésartan.

a) Propriétés pharmacocinétiques

Leur biodisponibilité par voie orale est suffisante pour une administration orale [19].

b) Propriétés pharmacodynamiques

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont des antagonistes soit compétitifs soit non compétitifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. L'angiotensine II stimule deux types de récepteurs, les AT1 (forte affinité) et les AT2 (faible affinité). La plupart des effets de l'angiotensine II sont dus à la stimulation des récepteurs AT1. Le rôle des récepteurs AT2 reste problématique in vivo chez l'homme et fait l'objet de nombreuses recherches.

Leurs effets pharmacologiques sont donc ceux des IEC moins les effets d'inhibition du catabolisme de la bradykinine. Ils induisent ainsi moins de phénomènes de toux ou d'angio-œdème [19].

c) Indications thérapeutiques

-Hypertension artérielle

D'une manière générale, les antagonistes AT1 peuvent fournir une alternative thérapeutique chez les patients intolérants ou allergiques aux IEC.

c) Effets indésirables

Hypotension orthostatique (surtout si le système rénine angiotensine est au préalable stimulé : régime sans sel, déshydratation, diurétiques)

— Toux (mal expliquée, mais moins fréquente qu'avec les IEC)

Usage et précautions d'emploi

Interaction et association

Risque d'hyperkaliémie en cas d'associations avec les diurétiques distaux

Population à risque

Contre- indication chez la femme enceinte (comme les IEC) [19]

2.4 Vasodilatateurs

2.4.1 Les antagonistes calciques

Les antagonistes calciques ont représenté une classe pharmacologique relativement importante car largement utilisés dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance coronaire [19].

Ils ont en commun la propriété de bloquer les canaux calciques voltage dépendants de type L (prédominants au niveau cardiaque et des fibres lisses par opposition aux canaux de type N présents sur les neurones et de type T présents au niveau des glandes sécrétrices). On distingue trois groupes dont les deux derniers sont représentés principalement chacun par une seule substance : les dihydropyridines (comme la nifédipine, lanicardipine, l'amlodipine...

a) Propriétés pharmacocinétiques :

Tous sont résorbés per os avec une biodisponibilité suffisante. Leur demi-vie est variable [19].

L'amlodipine se caractérise par une longue demi-vie (35 h) et une longue durée d'action permettant une administration par jour.

La nifédipine au contraire a une demi-vie courte de quelques heures. Pour pallier cet inconvénient, des formes galéniques à libération prolongées ont été développées. Ils sont métabolisés à des degrés divers par le foie en métabolites dont certains sont actifs [19].

b) Propriétés pharmacodynamiques

Les antagonistes calciques bloquent les canaux calciques voltage-dépendants (le site de fixation est différent entre les trois classes d'antagonistes calciques). Ce blocage induit :

— Au niveau des fibres cardiaques une réduction de l'entrée de calcium lors du potentiel d'action ce qui réduit la contractilité et ralentit la conduction auriculo-ventriculaire.

— Au niveau du nœud sinusal, le blocage des canaux calciques aboutit à une réduction de l'automatisme sinusal (= baisse de la fréquence cardiaque). Donc effets inotrope, dromotrope et chronotrope négatifs.

— Une relaxation des fibres lisses vasculaires entraînant une baisse des résistances artérielles et donc une baisse de la pression artérielle.

Cette baisse de pression artérielle entraîne une stimulation sympathique réflexe et une stimulation du système rénine-angiotensine (mécanismes compensateurs).

Les autres fibres lisses sont moins sensibles aux antagonistes calciques que les fibres vasculaires. Une relaxation peut être mise en évidence au niveau bronchique, gastro-intestinal et utérin.

On obtient ainsi deux types de profil d'antagoniste calcique, selon que l'effet soit vasculaire ou que l'effet soit cardiaque est prédominant (dépendant de l'affinité de l'antagoniste calcique pour les canaux vasculaires et cardiaques) :

Les dihydropyridines sont les antagonistes calciques à action vasculaire préférentielle, le verapamil a une action cardiaque préférentielle, le diltiazem se situe entre les deux [19].

Les antagonistes calciques sont donc des anti-hypertenseurs et des substances anti-ischémiques cardiaques pour les antagonistes calciques comme le verapamil ou le diltiazem [19]. En effet, l'action vaso-relaxante au niveau coronaire augmente le débit coronaire et l'apport en oxygène au myocarde. Les actions inotrope et chronotrope négatives diminuent la consommation myocardique en oxygène. Ces deux actions sont donc potentiellement anti-ischémiques. Cet avantage potentiel est annulé en cas de stimulation sympathique réflexe importante, ce qui est le cas avec les dihydropyridines.

Le verapamil (et d'autres antagonistes calciques) bloque la glycoprotéine P 170 responsable du transport de nombreux médicaments vers l'extérieur des cellules, notamment les médicaments anti-cancéreux vers l'extérieur des cellules cancéreuses. Une augmentation de l'expression de la protéine P-170 est à l'origine d'une résistance à la chimiothérapie. On a ainsi montré in vitro que le verapamil entraînait une disparition partielle de la résistance à de nombreux

anti-cancéreux. Des études cliniques suggèrent des effets similaires chez les malades [19].

Association à un Beta-bloquant, Alpha-bloquant ou IEC

Effet cardiaque prédominant Effet vasculaire prédominant [10]

d) Effets indésirables

— Hypotension artérielle (par excès d'efficacité)

— Les dihydropyridines induisent une stimulation sympathique réflexe, surtout dans le cas de celles à action courte et brutale comme la nifédipine. D'où le développement de formes à « libération prolongée » pour fournir une « cinétique d'action amortie » et éviter les effets néfastes de « pic ».

— Œdème des chevilles : survient chez 10 à 20 % des patients au bout de quelques semaines de traitement, de mécanisme mal compris.

— Bradycardie sinusale, bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire avec le verapamil ou le diltiazem en cas de fragilité et d'hypersensibilité des cellules du tissu nodal *cardiaque aux effets des antagonistes calciques*.

— Décompensation cardiaque chez l'insuffisant cardiaque par effet inotrope négatif (surtout en cas d'association avec les beta-bloquants)

— Constipation par effet relaxant intestinal

e) Usage et précautions d'emploi

Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle, insuffisance coronarienne.

Traitement chronique de l'insuffisance coronaire (surtout en cas de phénomènes de spasmes coronaires surajoutés aux lésions athéromateuses)

La nimodipine a été développée et est commercialisée pour réduire le spasme associé aux hémorragies méningées. La nimodipine aurait une affinité particulière pour les vaisseaux cérébraux.

f) Interaction et association

La stimulation du système sympathique et du système rénine angiotensine par les antagonistes calciques justifie leur association dans le traitement au long cours de l'hypertension artérielle avec les bêtabloquants ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [25].

Tableau III : posologie des inhibiteurs calciques [16].

Noms chimiques	Dosages standards	Posologies habituelles
Nicardipine	20-50 mg	60 mg
Nifédipine	10-20 mg	10 à30 mg
Amlodipine	5-10mg	A.5mg/J si besoin aller à 10mg

2.5 Les sympatholytiques centraux :

2.5.1 Les médicaments alpha 2 stimulant [26]:

2511 L'alphaméthyl dopa:

Il a pour effet hémodynamique la baisse de la pression artérielle au repos et à l'effort. A long terme, le débit et la fréquence cardiaque ne varient pas.

2512 La clonidine :

Il a pour effet hémodynamique la baisse du débit et de la fréquence cardiaque. A long terme, le débit cardiaque se normalise, les résistances périphériques s'abaissent et l'activité rénine plasmatique diminue.

a) Indications

- HTA du sujet âgé en cas de contre-indication à l'utilisation des autres antihypertenseurs (AHT)
- HTA résistant au traitement [17].

b) Contre-indications

- ❖ Etat dépressif grave
- ❖ Allergie aux produits

c) Les effets secondaires sont :

Il s'agit de la somnolence, de la sécheresse de la bouche, de l'hypotension orthostatique, des troubles sexuels, un effet rebond à l'arrêt du traitement, constipation etc. [26]

Tableau IV : posologie des antihypertenseurs centraux [21].

Noms chimiques	Dosages standard	Posologies habituelles
Méthildopa	250-500 mg	500-1500 mg
Clonidine	0,15 mg	0,15-0,6 mg
Guanfacine	2 mg	1-2 mg
Moxonidine	0,2 – 0,4 mg	0,2 – 0,6 mg

2.5 .2Les alpha-bloquants [18] :

Ce sont des antagonistes de la noradrénaline au niveau des récepteurs alpha 1 post-synaptique périphériques.

Les principales molécules sont : la prazosine (alpha1), le labétalol (alpha1 et bêta), le phentolamine (alpha1) et l'urapidil.

a) Pharmacocinétique :

Suppression du tonus vasoconstricteur vasodilatation passive

L'effet est plus important si le tonus est fort (ex : position debout) : risque d'hypotension orthostatique.

Action sur le sphincter vésical [18]

b) Les Indications

-HTA

-Insuffisance ventriculaire gauche congestive.

c) Les Effets secondaires

Il s'agit des palpitations, de l'hypotension orthostatique, des céphalées et de la tachycardie.

d) Les Contre-indications

- Allergie aux produits aux alphas bloquants
- Grossesse et allaitement [18].

2.6 Les sympatholytiques périphériques :

2.6.1 Les bêtabloquants [18] :

a) Les Propriétés

Les bêtabloquants représentent une classe thérapeutique importante en pathologie hypertensive. Ils se fixent sur les récepteurs bêta-adrénergiques et exercent un antagonisme compétitif et spécifique : ils empêchent l'action de la noradrénaline. L'action des bêtabloquants dans l'HTA pourrait s'expliquer aussi par un blocage de la sécrétion de rénine[18].

b) Les Indications

- HTA
- Coronaropathie
- Insuffisance cardiaque (Métoprolol, Bisoprolol, Carvedilol, Nebivolol)
- Trouble du rythme cardiaque.
- Il faut noter que le Carvedilol bloque aussi les adrénoccepteurs alpha 1

c) Les contre-indications

L'asthme, les broncho-pneumopathies chroniques obstructives, la bradycardie excessive, le bloc auriculo-ventriculaire, le syndrome de Raynaud.

d) Les effets secondaires

- Effets broncho constricteurs
- Bradycardie
- Allongement de la conduction auriculo-ventriculaire.

Les principales molécules rencontrées ainsi que leurs posologies quotidiennes sont présentées dans le tableau IV [21] :

Tableau V: posologie des Bêtabloquants.

Noms chimiques	Dosages Standards	posologies habituelles
Propanolol	40 mg	4 CP / jour
Carvédilol	6,25 mg	2CP / jour
Atenolol	100 mg	1CP / jour

d) Les interactions médicamenteuses des bêtabloquants[18] :

Avec les sympathomimétiques :

-beta-stimulant : association illogique

-alpha-stimulants : provoque un renforcement des effets vasoconstricteur, avec risque de spasme artériel et d'ischémie des extrémités.

Avec les anesthésiques généraux : l'anesthésie est possible mais risque accru de bronchospasme, de dépression cardiaque et de collapsus ; parfois prolongation de l'action des anesthésiques.

Avec les antiangoreux :

-**Amiodarone** : association contre-indiquée en raison de l'addition des effets bradycardisants et de risque de bloc AV [18].

-**Nifedipine** : risque d'hypotension orthostatique et de défaillance cardiaque.

-**Autres inhibiteurs calciques** :(diltiazem, bepridil, vérapamil) association possible mais dangereuse et devant être minutieusement contrôlée : risque de trouble de la conduction A-V, de bloc, de bradycardies, de défaillance cardiaque [18].

Avec les antirythmiques :

-**de classe I (quinidiniques)** :risque de trouble de l'automatisme et de la conduction [18].

-**digitalique** : antagonisme sur la force de contraction cardiaque mais addition des effets bradycardisants et de bloc [18].

Avec les médicaments antidiabétiques hypoglycémiantes : renforcement des effets hypoglycémiantes.

Les Interactions de type métabolique :

-**les antiacides** diminuent la résorption des bêtabloquants

-**les inducteurs enzymatiques** accélèrent leur dégradation

-**les inhibiteurs enzymatiques** :(cimétidine) les majorent.

-**la lidocaine** : les bêtabloquants freinent son élimination [18].

-**les neuroleptiques, les antidépresseurs tricycliques** : majoration et prolongation de leurs actions par les bêtabloquants.

Les cas particulier :

-Clonidine et bêtabloquant : en cas d'association arrêter d'abord le bêtabloquant puis la clonidine, progressivement plusieurs jours après.

-ne pas traiter la tachycardie due à l'arrêt brusque de la clonidine par les bêtabloquants car **risque de mort [18]**.

-association sotalol+ clonidine : déconseillée car inactivation réciproque des effets anti HTA.

-association à des médicaments susceptibles de provoquer un choc analeptique : cette association est à éviter, puisque les médicaments correcteurs de l'hypotension sont bloqués [18]

II METHODOLOGIE

CADRE D'ETUDE :

L'Hôpital du Point G :

Le CHU du Point G existe depuis le début du siècle passé ; il est constitué à partir d'un hôpital militaire issu de la période coloniale et s'est développé grâce aux constructions progressives de 1906, 1937, 1955, 1956, 1972 ; 1973 ; 1986 et 2000. Érigé en hôpital en 1959 et après avoir expérimenté l'autonomie de gestion il est transformé en 2003 en Etablissement Public à caractère hospitalier doté de la personnalité morale et de l'autonomie de gestion.

Le CHU du point G est le centre national de référence et est situé sur la colline du point G dans la partie nord de Bamako.

Il est situé à neuf (9) kilomètres du centre-ville et comprend :

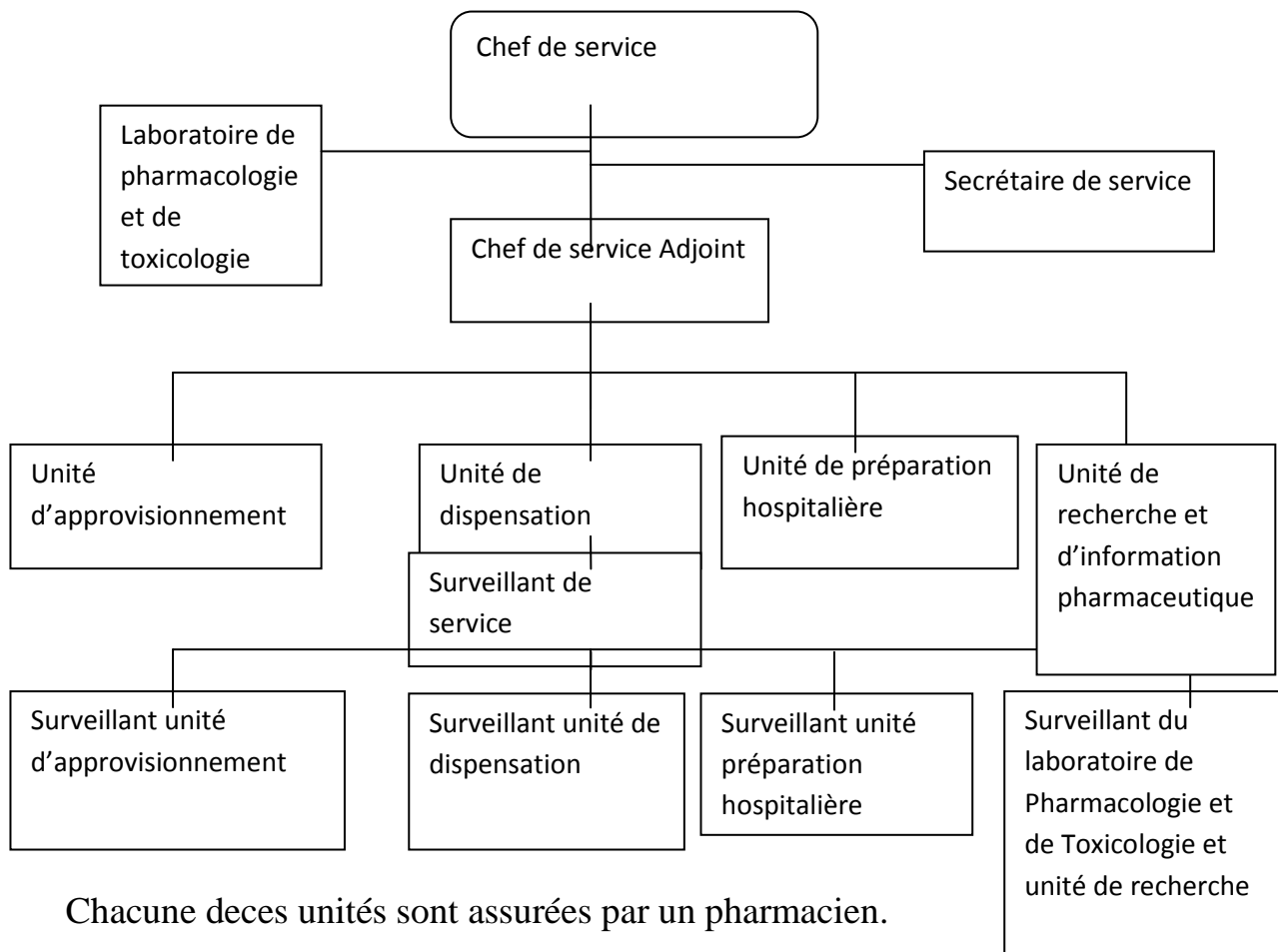
- l'unité des urgences et médicaux chirurgicaux.
- les services de médecine : médecine interne, hématologie oncologie médicale, cardiologie, néphrologie, pneumo-phtisiologie, neurologie, infectiologie, psychiatrie.
- les services de chirurgie : chirurgie A, chirurgie B, gynéco obstétrique, anesthésie –réanimation, urologie ;
- le service d'imagerie médicale et de médecine nucléaire ;
- le service du laboratoire d'analyse médicale ;
- le service de la pharmacie hospitalière ;
- le service de maintenance ;
- la direction constituée par ses composantes administratives, financières, comptables et d'informations hospitalières ;

Lieu d'étude :

Pharmacie hospitalière :

Service de Pharmacie hospitalière

1. Schéma de l'organigramme



Chacune de ces unités sont assurées par un pharmacien.

Les infrastructures :

La pharmacie du CHU du point G comprend les unités suivantes:

- une unité de dispensation des anticancéreux
- une unité de dispensation des ARV,
- une officine de jour
- un magasin de stockage et de dispensation des produits de cession aux services ;
- Une unité d'approvisionnement ;
- une unité de pharmacologie et de toxicologie.

Ressources humaines :

Le personnel comprend :

- Sept (7) pharmaciens (dont un interne et un pharmacien d'appui du fond mondial).
- Un assistant médical major du service
- Une assistante médicale
- Une technicienne de chimie industrielle ;
- un secrétaire ;
- Un aide comptable faisant état d'office de caissière
- Trois techniciens de surface (manœuvres).
- onze (11) étudiants faisant fonction d'internes en pharmacie.

Type d'étude et période d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale portant sur les ordonnances des patients provenant des services du CHU du point G et qui ont été présentés à la pharmacie hospitalière du point G avec au moins un antihypertenseur sur leurs ordonnances.

Elle a été effectuée du 01 janvier 2013 au 30 mars 2013 et a été répartie comme suit:

- la validation du protocole ;
- l'élaboration d'une fiche d'enquête et sa validation ;
- l'enquête auprès de la pharmacie hospitalière;
- la saisie et l'analyse des données ;
- la rédaction de la thèse.

Critères d'inclusion :

- a été éligible au protocole toute ordonnance provenant d'un service du CHU, présentée à la pharmacie du CHU et contenant au moins un antihypertenseur.

Critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus :

- les ordonnances ne comportant pas d'antihypertenseur.
- les ordonnances ne provenant pas des services du CHU du point G.

Déroulement de l'étude :

Elle s'est déroulée dans l'espace de traitement informatisé des ordonnances nominatives, l'encaissement des recettes et la dispensation des produits de la pharmacie hospitalière du point G.

Elle a consisté à faire l'analyse pharmaceutique des ordonnances des patients.

Echantillonnage :

Il a consisté à la collecte des ordonnances répondant toutes au critère inclusif et bénéficiant chacune d'un support individuel de données avec enregistrement systématique.

Collecte des données :

Les données ont été collectées sur des fiches d'enquêtes contenant les paramètres suivants :

- Le profil du prescripteur ;
- L'identification du patient (nom, Age, poids;)
- présence de mesures diététiques ;
- Le (s) antihypertenseur (s) prescrit (s),
- Autres médicaments prescrits ;
- Les interactions médicamenteuses ;
- Enfin la disponibilité des antihypertenseurs.

Définition des variables :

- service prescripteur : correspond au service d'où provenaient les ordonnances.
- titre du prescripteur : désignait la qualification du prescripteur de l'ordonnance (médecin, interne, infirmier).
- qualité de prescription : selon le formulaire thérapeutique huit règles sont à respecter pour une bonne prescription à savoir : la date ; le nom et la qualification du prescripteur ; nom, prénom ; sexe ; poids ; et état du patient ; le nom du médicament en DCI ; la posologie de façon précise ; les mentions spéciales obligatoire en cas de prescription des substances veineuses ; les informations complémentaires ; et enfin ne pas oublier de signer [20].

Cependant dans notre étude la qualité de prescription a été jugée selon le nom et qualification du prescripteur, le nombre moyen de médicaments prescrits, la

précision de la posologie, du dosage, de la durée du traitement, du poids, de l'âge et signature.

Les éléments de la prescription ont été catégorisés en fonction de leur présence par oui ou non.

- Médicament : est une préparation utilisée pour prévenir, diagnostiquer, soigner une maladie, un traumatisme ou pour restaurer, corriger, modifier, les fonctions organique de l'organisme.

- type de médicament : il s'agit de médicament en DCI ou de médicament en spécialité.

- forme galénique : il s'agit de la forme pharmaceutique. Par exemple le comprimé, les injectables. - monothérapie : prescription contenant une seule molécule catégorisée comme antihypertenseur.

- bithérapie : prescription contenant deux molécules catégorisées comme antihypertenseur.

- trithérapie : prescription contenant trois molécules catégorisée comme antihypertenseur

- classes thérapeutiques : ont été catégorisées en antihypertenseur et en autre.

- types d'interactions seront catégorisés en : interactions favorables et défavorables

- substitution : est l'acte par lequel le pharmacien remplace un médicament prescrit par une molécule équivalente

- qualité de dispensation : c'est l'acte thérapeutique du pharmacien par excellence. Elle est désignée par le pourcentage de substitution lors de l'étude mais aussi des conseils.

- Taux de disponibilité : c'est un indicateur permettant de connaître le pourcentage de médicaments disponibles à la pharmacie hospitalière. Il a été calculé à partir de la proportion du nombre de médicament servi à la pharmacie sur le nombre de médicament demandé.

Cependant nous avons tenu compte d'abord de la disponibilité globale ensuite de la disponibilité des médicaments antihypertenseurs.

Saisie et analyse des données : Les données seront saisies sur Microsoft Word 2007 et analysées sur le logiciel SPSS (version 18).

Aspects éthiques :

La confidentialité sur l'identité des patients et les informations recueillies au cours de cette étude a été respectée.

IV RESULTATS

A) Les résultats descriptifs :

I- Identification du prescripteur

Tableau VI: répartition selon le service prescripteur

Service	Effectif	Pourcentages %
Cardiologie	109	46,6
Urgences	39	16
Néphrologie	20	8,2
Gynécologie	17	6,9
Médecine interne	13	5,3
Hématologie	10	4
Pneumologie	6	2,4
Neurologie	3	1,2
Réanimation	2	0,8
Rhumatologie	1	0,4
Non précis	24	9,8
Total	244	100

Près de la moitié des prescriptions provenait du service de cardiologie soit 46,6% suivit des urgences(16%).

NB : 9,8% des ordonnances ont des provenances inconnues.

Tableau VII : répartition des prescripteurs selon leur qualification

Qualifications	Effectif	Pourcentages %
Médecins	179	73,3
Infirmiers	37	15,2
Internes	28	11,5
total	244	100

Les médecins ont le plus prescrit avec 73,3% ; paradoxalement les infirmiers ont prescrit à hauteur de 15,2% des médicaments prescrits.

TABLEAU VIII: répartition selon la présence du nom du prescripteur sur l'ordonnance

Présence	Effectif	Pourcentages %
Oui	77	32
Non	167	68
Total	244	100

Plus de la moitié des ordonnances ne portait pas le nom du prescripteur (68,4%) ;

Tableau IX : répartition selon la présence de la signature du prescripteur sur l'ordonnance

Présence	Effectif	Pourcentage %
Oui	243	99,6
Non	1	0,4
Total	244	100,0

Toutes les ordonnances à l'exception d'une seule ont porté la signature du prescripteur.

Tableau X : répartition selon la notification du changement du mode de vie par le prescripteur sur l'ordonnance

Présence	Effectif	Pourcentage %
Non	204	83,6
oui	40	16,4
Total	244	100,0

La plupart de nos ordonnances ne comportait pas de mesure hygiéno-diététiques soit 83,6% ;

Tableau XI: répartition selon la présence del'entête de l'hôpital sur l'ordonnance

Présence	Effectif	Pourcentage %
Non	136	55,7
Oui	108	44,3
Total	244	100,0

Lesordonnances ne portaient pas d'entête de l'hôpital dans 55,7% des cas.

Tableau XII : répartition selon la présence du poids sur l'ordonnance

Présence	Effectif	Pourcentage %
Non	243	99,6
Oui	1	0,4
Total	244	100,0

Seule une ordonnance a porté le poids du patient

Tableau XIII : répartition selon la présence de l'âge sur l'ordonnance

Présence	Effectif	Pourcentage %
Non	243	99,6
Oui	1	0,4
Total	244	100,0

Seule une ordonnance a porté l'âge du patient

Tableau XIV : répartition selon la présence de la durée du traitement sur l'ordonnance

Présence	Effectif	Pourcentage %
Oui	17	3
Non	635	97
Total	652	100

La durée de traitement était précisée dans 3% seulement des cas

Tableau XV: répartition selon la présence du dosage des médicaments sur l'ordonnance

Dosage	Effectif	Pourcentage %
oui	457	70
Non	195	30
total	652	100

Plus de la moitié des ordonnances ont porté le dosage des médicaments (70%).

Les molécules prescrites :

Tableau XVI : répartition selon la classe pharmacologique des médicaments

Classe pharmacologique	Effectif	Pourcentage %
antihypertenseurs	332	51
autres	320	49
total	652	100

Plus de la moitié des médicaments prescrits étaient des antihypertenseurs (51%).

Tableau XVII : Répartition des médicaments antihypertenseurs selon la classe pharmacologique

Classe pharmacologiques des médicament	Effectif	Pourcentage %
	Diurétiques	136
Inhibiteurs calciques	71	21,3
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	75	22,5
Bétabloquants		
Alpha stimulants	29	8,7
	21	6,3
total	332	100

Presque la majorité des antihypertenseurs prescrits étaient des diurétiques (40,9%).

Tableau XVIII: répartition selon la fréquence de prescription des diurétiques

Dénomination du médicament	Effectif	Pourcentage
furosémide	132	97%
Spironolactone	3	2,2%
Mannitol	1	0,8%
total	136	100%

Le furosémide est le plus prescrit avec 97%

Tableau XIX: répartition selon la fréquence de prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Dénomination du médicament	Effectif	Pourcentages %
captopril	75	100
total	75	100

Seul le captopril a représenté cette classe de médicament.

Tableau XX: répartition selon la fréquence de prescription des inhibiteurs calciques.

Dénomination des médicaments	Effectif	Pourcentage %
nicardipine	33	46,5
nifédipine	20	28,1
amlodipine	18	25,4
Total	71	100

La nicardipine a été la plus prescrite avec 46,5%

Tableau XXI: répartition selon la fréquence de prescription des bêtabloquants :

Dénomination des médicaments	Effectif	Pourcentage %
carvédiolol	16	55,2
Aténolol	10	34,4
propranolol	3	04,4
Total	29	100%

Le carvédilol a été le plus prescrit avec 55,2%

Tableau XXII: répartition selon la fréquence de prescription des médicaments alpha 2 stimulant.

Dénomination des médicaments	Effectif	Pourcentage %
méthylodopa	17	80,9
clonidine	4	19,1
total	21	100

Le méthylodopa a été le plus prescrit avec 80,9%.

Les médicaments alpha bloquants n'ont pas été prescrits au cours de notre étude.

Tableau XXIII : Répartition des médicaments selon le type de médicament

Type de médicament	Effectif	Pourcentage %
DCI	407	62,4
spécialité	245	37,7
total	652	100

Plus de la moitié des médicaments prescrits étaient des DCI (62,4)

Tableau XXIV : répartition selon le nombre de médicaments sur l'ordonnance

Nombre médicaments	Effectif	Pourcentage %
1	50	20,5
2	71	29,1
3	62	25,4
4	38	15,6
5	15	6,1
6	7	2,8
7	1	0,4
Total	244	100

En moyenne quatre (4) produits ont été prescrits par ordonnance, mais les ordonnances avec deux (2) produit représentaient 29,1% suivit des ordonnances avec trois (3) produits (25,4%)

Tableau XXV : répartition selon le nombre de produits anti hypertenseur par ordonnance.

Nombre médicaments HTA	Effectif	Pourcentage %
1	165	67,6
2	60	24,6
3	19	7,8
Total	244	100,0

La monothérapie anti hypertensive a été la plus observée avec 67,6 et seulement 7,8% pour la trithérapie.

Tableau XXVI : répartition selon la forme galénique du médicament

Formes médicaments	Effectif	Pourcentage
Comprimé	333	51,1%
Injectable	261	40,0%
Sachet	22	3,4%
Susp buvable	12	1,8%
Gélules		
Collyre	11	1,7%
Goutte	4	0,6%
Capsules	3	0,5%
Non précis	1	0,2%
	5	0,8%
Total	652	100,0%

Les comprimés ont été les plus prescrits avec 51 ,1% suivie des injectable 40%.

Tableau XXVII : répartition selon la substitution des médicaments à la pharmacie

Médicaments substitués	Effectif	Pourcentage
		%
Oui	36	5,5
Non	616	94,5
Total	652	100,0

Seulement 5,5% des médicaments ont été substitués.

Les interactions médicamenteuses :

Nous avons observé six(6) interaction médicamenteuses favorables et onze interactions médicamenteuses défavorables. Cependant cinq (5) types interactions médicamenteuses ont impliqué le furosémide.

B) Les résultats analytiques :

Tableau XXVIII : répartition selon la notification du changement du mode de vie sur l'ordonnance et la qualification du prescripteur

qualification	Mesures diététiques		Total
	Oui	Non	
Médecin	37(21,0%)	142(79,0%)	179
Infirmiers	2(5,4)	35(94,6%)	37
Interne	1(3,5)	27(96,5%)	28
total	40	204	244
Total	40	204	244

Le test de Khi deux n'est pas applicable car il y'a plusieurs groupes dont les effectifs sont minimes.

Seulement 21,0% des malades vues par les médecins ont bénéficié de mesure hygiéno-diététiques.

Tableau XXIX : relation entre la présence de l'entête de l'hôpital sur l'ordonnance et la qualification du prescripteur

Qualification	Entête		Total
	Oui	non	
Médecin	84(46,9%)	95(53,1%)	179(100%)
Interne	11(39,3%)	17(60,7%)	28(100%)
	13(35,1%)	24(64,9%)	37(100%)
Infirmier			
Total	108	136	244

Nous constatons que 46,9% seulement des médecins ont utilisés les ordonnanciers de l'hôpital. Toutefois il n'a pas de différence significative entre les prescripteurs P supérieur à 0,05.

Tableau XXX : relation entre la présence de la signature du prescripteur l'ordonnance et la qualification du prescripteur

Qualification	Signature prescripteur		Total
	Oui	non	
Médecin	178	1	179
Interne	28	0	28
Infirmier	37	0	37
Total	243	1	244

Une seule ordonnance prescrite par les médecinsne portait pas de signature.

Tableau XXXI : relation entre la classe pharmacologique des médicaments et la qualification du prescripteur

Classe pharmacologique	Qualification			Total
	médecin	interne	infirmier	
Antihypertenseur	242(72,8%)	41(12,3%)	49(14,7%)	332
autres	252(27,2%)	28(81,7%)	40(85,3%)	320
Total	494(100%)	69(100%)	89(100%)	652

Plus de la moitié des antihypertenseurs ont été prescrits par les médecins (72,8%) et sensiblement 14,7% des prescriptions d'antihypertenseur ont été fait par les infirmiers.

C) Disponibilité

Tableau XXXII : répartitions selon la disponibilité globale des médicaments prescrits

Disponibilité du Médicament	Effectif	Pourcentage %
Oui	472	72,4
Non	180	27,6
Total	652	100,0

Plus des 2/3 des médicaments prescrits étaient disponibles (72,4%)

Tableau XXXIII : répartition selon la disponibilité des antihypertenseurs

médicaments	disponibilité	Quantité
Spirolactone, amlodipine,atenolol, Carvédilol, nicardipine, Propranolol	Non	6
Nifedipine, methyldopa, furosemide, clonidine, captopril, mannitol	Oui	6

Les médicaments antihypertenseurs ont été disponibles à 50%.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

1- Limite de l'étude :

Notre étude a porté sur l'analyse de la prescription, la dispensation et de la disponibilité des médicaments antihypertenseurs. Elle était limitée aux ordonnances qui portaient au moins un antihypertenseur ; n'a pas tenu compte de la justification de la prescription, du coût des ordonnances et du diagnostic retenu.

2- Les molécules prescrites :

Cette étude nous a permis d'avoir une large vision sur certains paramètres à savoir : la classe thérapeutique, les formes pharmaceutiques, les types de médicaments, les mesures hygiéno-diététiques, les voies d'administration, et la disponibilité des médicaments.

Les antihypertenseurs ont représenté 51% des médicaments prescrits. Les études de Diall [27] de Djibril [28] ont trouvé respectivement 62% et 61,5%. Ces résultats sont légèrement différents du nôtre cela pourrait se justifier par le fait que leurs études ont concerné le service de cardiologie seulement.

Les classes d'antihypertenseur prescrites sont : les diurétiques (40,9%), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (22,5%), les inhibiteurs calciques (21,3%), les bêtabloquants (8,7%), les alphas 2 stimulant (6,3%).

La classe thérapeutique anti hypertensive la plus prescrite était les diurétiques avec 40,9%. Or cette classe est très délicate ; elle nécessite une surveillance du traitement qui doit toujours être attentive ; régulière ; clinique et biologique. La poursuite du traitement doit périodiquement être examinée, être médicalement fondée sur un but bien précis à atteindre.

Le diurétique le plus prescrit a été le furosémide avec 97%. Ce qui est compatible au travail de Djibril [28] qui trouva furosémide avec 92,7% des diurétiques prescrits. Ce fort pourcentage est dû au fait que le furosémide a une indication large.

Les diurétiques ont été suivis des inhibiteurs calciques (Ica). Dans cette classe la nifédipine a été la plus prescrite (46,5%). Djibril trouva que la nifédipine était

la plus prescrite avec 75% des ICa prescrits. Cette préférence du nifédipine pourrait s'expliquer par le fait qu'il représente le traitement de choix de l'HTA gravidique.

Les Ica ont été suivis des inhibiteurs de l'enzyme de conversion(IEC), et dans cette classe le captopril a été le seul et le plus prescrit avec 100%. Ce qui est comparable à l'étude de Diall [27]qui trouva que le captopril était la molécule la plus prescrite avec 91%. Et Djibril[28] trouva que le captopril est prescrit à 100% des IEC car il est la seule molécules prescrite de la classe. Leurs études sont compatibles à la nôtre.

Ensuite viennent les bêtabloquants prédominés par carvedilol avec 55,2% contrairement à Djibril qui trouva que l'atenolol est le plus prescrit avec 46,6%. La préférence du carvedilolol pourrait se justifier par le fait qu'il a une double action (blocage des récepteurs bêta et alpha1. Il diminue la PA via une réduction de la résistance vasculaire sans modification de la fréquence et du débit cardiaque.

Les bêtabloquants a été suivies des alphas stimulants où le methyldopa a été le plus prescrit avec 80,9% contrairement à l'étude de Djibril le methyldopa n'a pas été prescrit. Cela pourrait se justifier par le lieu de son étude.

La monothérapie anti hypertensive a été la plus observé avec 67,6%. Les molécules utilisée pour cela sont surtout le furosémide, le captopril, le methyldopa. La trithérapie a été observée à 7,6% des cas.OuldDeida [29] a trouvé 57,4% de ses patients étaient sous trithérapie et 11,1% sous quadrithérapie cela se justifie aisément par le contexte de son étude qui a concerné l'HTA sévère.

La forme galénique était précisée dans presque 100% des cas. Konaté [30] remarquera de son côté 88,2% et Djibril [19] trouva 89,3% de médicaments ont été prescrits avec leurs formes pharmaceutiques ce qui est comparable au nôtre. Quant à Kassoumou [31] il trouva 57% de prescription avec leur forme. On observe donc une grande amélioration de ce paramètre.

La posologie des médicaments était mentionnée dans 57% des cas alors que Djibril [28] a trouvé 99,5% cette différence se justifie par le fait son étude a concerné seulement le service de cardiologie.

Les médicaments génériques ont été les plus prescrits soit 62,4% contre 37,6% de spécialités. Notre étude rejoint celle de Diall quand il trouva 67%. Djibril a trouvé 78,3% quant à Kassoumou [31], il trouva 93,7% des génériques contre 5,8% des spécialités. L'étude de Kassoumou a porté sur les antibiotiques son fort pourcentage pourrait se justifier par le fait que la majeure partie des antibiotiques existe sous la forme générique. Par contre Keita [32] a observé une codominance de spécialités pharmaceutiques avec 51,8% et des génériques 48,16%. L'écart de nos résultats avec ceux de Keita se justifie aisément par le lieu d'enquête, la pharmacie hospitalière ne dispense que des médicaments génériques et les spécialités pharmaceutiques prescrites sont délivrées en générique disponible conformément à la politique de soin de santé primaire [33]

Les médicaments injectables ont été prescrits dans 40% des ordonnances ce qui est tout à fait normal dans un hôpital Djibril [28] trouva 42,7% compatible avec nos résultats.

Nous avons observé 11 associations défavorables et le furosémide (diurétique) y apparaît plus que les autres molécules anti hypertensives. Son indication large fait généralement omettre ses contre-indications. Ce qui est dangereux. Aucun de ses effets défavorables n'est à négliger.

Non seulement ils peuvent augmenter la morbidité des patients, la non observance du traitement mais aussi la mortalité des patients.

Les associations : nous en avons trouvé des :

❖ **favorables :**

• **captopril- carvedilol :**

L'effet anti hypertensif du carvedilol résulte de :

-la réduction du débit cardiaque

Quant au captopril il agit par :

-blocage de la sécrétion de renine Ils inhibent la synthèse de l'angiotensine II et inhibent la dégradation de la bradykinine. Ils suppriment donc les actions de l'angiotensine II qui est un puissant vasoconstricteur et qui stimule la libération d'aldostérone (rétention hydrosodée) par la corticosurrénale. Ils inhibent l'augmentation induite par l'angiotensine II de la libération de noradrénaline (effet

Pré-synaptique), et l'effet de la croissance cellulaire et de la production de collagène par les fibroblastes. La bradykinine a des effets tissulaires locaux de vasodilatation par stimulation de la production de NO (oxyde nitrique) et de prostaglandines vasodilatatrices. Ses effets sont donc favorisés par les IEC.

Les IEC induisent ainsi une baisse de la pression artérielle par réduction des résistances artérielles et artériolaires périphériques.

D'où un double effet de baisse de la résistance périphérique et donc de la pression artérielle [19].

En diminuant la sécrétion de rénine, les bêtabloquants renforcent l'action des IEC. Les molécules ont presque le même mécanisme d'action.

- **Furosemide-captopril :**

Furosémide, un effet synergique de cette association est obtenu dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. Les diurétiques stimulent en effet le système rénine angiotensine aldostérone ce qui limite leur efficacité anti-hypertensive et dans l'insuffisance cardiaque. Certains IEC sont d'emblée commercialisés sous forme d'association avec un diurétique (hydrochloriothiazide : co-rénitec par exemple avec l'énalapril) [19].

L'association est bénéfique mais toutefois déconseillée en cas de sténose l'artère rénale.

- **Furosemide-captopril-propranolol :** comme nous avons eu à le dire ci-dessus cette association est très logique. A éviter en cas de sténose de l'artère rénale.

***défavorables :**

- **Furosemide-nifédipine-clonidine :**

la clonidine agit par stimulation des récepteurs alpha₂ stimulants du tronc cérébrale, provoquant ainsi une baisse du tonus sympathique et une réduction des catécholamines circulantes.

La nifédipine : l'inhibition du transport de Ca en entraîne une relaxation des fibres lisses vasculaires, ce qui entraîne une baisse des résistances artérielles et donc une baisse de la pression artérielle.

Cette baisse de pression artérielle entraîne une stimulation sympathique réflexe et une stimulation du système rénine angiotensine (mécanismes compensateurs).

La clonidine et la nifédipine peuvent être associées. Cependant le trouble du rythme cardiaque par la nifédipine [18].

Furosemide-cefotaxime : majoration de la néphrotoxicité [18].

- **Furosémide-aspirine** : l'effet diurétique est réduit [18].
- **Amlodipine-carvedilol** : majoration du trouble de conduction et addition d'effet dépresseur myocardique [10].
- **Furo-nicardipine** : cette association combat la rétention hydrosodée possible. Cependant avec l'avancé des recherches elle n'est plus d'actualité car les informations actuelles la contre-indiquent.
- **proranolol-captopril-spirolactone** : Risque d'hyperkaliémie surtout en cas d'insuffisance rénale [19].

L'analyse de notre étude a révélé que deux tiers des molécules prescrites (72,4%) ont été disponibles à la pharmacie hospitalière. De même l'étude de Djibril trouva que 69,5% des prescriptions reçues étaient disponibles à la pharmacie du CHU du point G. On observe donc une légère amélioration de la disponibilité des médicaments.

Par contre seulement 50% des médicaments antihypertenseurs prescrits étaient disponibles. Cela pourrait se justifier par le fait que certaines molécules anti hypertensives n'existent pas sous la forme DCI. En outre de cela elles ne sont toutes inscrites sur la liste nationale des médicaments essentiels [20].

Le taux de substitution a représenté 5,5% des ordonnances. Djibril a trouvé 8% et Konaté 6%, ce qui est comparable avec notre résultat.

Plus de la moitié des médicaments prescrits étaient des DCI, bien que notre étude n'ait pas pris en compte le prix moyen des ordonnances, nous pouvons dire que les prescripteurs ont tenté d'atteindre un des objectifs visés par l'initiative de Bamako qui avait pour slogan des médicaments moins chers et efficaces.

Qualification du prescripteur :

Les services prescripteurs ont été : la cardiologie ; les urgences ; la médecine interne ; l'hématologie ; la néphrologie ; la réanimation ; la rhumatologie ; la gynécologie ; la neurologie. Les personnes habilitées à prescrire sont : le médecin ; le chirurgien-dentiste ; sans oublier la sage-femme et l'infirmier dans les lieux les plus reculés de la ville. Ceux-ci ont pour rôle de s'assurer de la bonne pratique de prescription pour qu'elle soit bien comprise par le malade. Les médecins ont prescrits plus de la moitié des antihypertenseurs prescrits soit 72,8% cela est dû au fait qu'ils sont généralement les responsables des services et beaucoup en contact avec les patients, Djibril [28] a trouvé que 81,3% des prescripteurs étaient des médecins. Ce qui est compatible avec notre étude.

Les infirmiers ont prescrit 14,7% des antihypertenseurs prescrits. Ce qui n'est pas normal dans une structure de troisième référence qu'est l'hôpital.

Moins de la moitié des ordonnances était faites sur les ordonnanciers fournis par l'hôpital. Djibril [28] trouva que plus de la moitié de ces ordonnances étaient faites sur des ordonnanciers de l'hôpital. Cette différence pourrait être justifiée par le fait que les ordonnanciers de l'hôpital ne sont pas toujours disponibles.

Les prescriptions n'associaient le régime diététique que dans 16,4% des cas. Or ces mesures sont très importantes dans la prise en charge de l'HTA. Cela peut se justifier par le fait que ces mesures ont été données pendant la consultation médicale à laquelle nous n'avons pas assisté ou par ce que les patients sont généralement accoutumés au traitement et qu'ils savent déjà comment s'en tenir.

L'Age et le poids étaient présents sur seulement une ordonnance. Le paramètre poids est très important dans l'ajustement de la posologie pour d'abord le médecin mais aussi pour le pharmacien dispensateur car il lui permettra d'adapter ou de vérifier l'authenticité de la posologie du médicament. Bien que dans l'hypertension le poids soit moins importante (il reste important chez les enfants) il devrait figurer car il fait partie des éléments de prescription. Kassoumou[31] trouva que le poids était précisé sur 0,6% des ordonnances, Konaté et Djibril trouvèrent que sur aucune de leurs ordonnances ne figurait le poids ce qui est comparable à notre résultat.

Conclusion

Au cours de notre étude plusieurs classes thérapeutiques ont été prescrites mais nous nous sommes sélectivement intéressées aux antihypertenseurs. Le service de cardiologie a été le plus prescripteur des médicaments antihypertenseurs. Les infirmiers ont également prescrits les antihypertenseurs à hauteur de 14,7%.

Parmi les antihypertenseurs les diurétiques ont été les plus prescrits avec une prédominance plus élevée du furosémide. Ils ont été prescrits en monothérapie, en bi et trithérapie.

Nous avons noté la présence d'interactions médicamenteuses qui nécessite soit des précautions d'emplois soit purement contre-indiquées.

Associations favorables (captopril-méthylodopa, furosémide-nifedipine, clonidine-avlocardyl,)

et défavorables (avlocardyl-captopril, spironolactone-amlodipine-aténolol, théophiline-captopril, furosémide-captopril, furosemide-aspirine, cefotaxime-furosemide) ont été observés.

Les médicaments ont été majoritairement prescrits en DCI. Les paramètres poids/âge n'ont été mentionnés que sur une seule ordonnance.

Le taux de substitution était faible (5,5%) par rapport aux taux de spécialité prescrits.

Les deux tiers des médicaments prescrits étaient disponibles à la pharmacie hospitalière vu la préférence des génériques figurant sur ces ordonnances par rapport aux spécialités pharmaceutiques. Seulement la moitié des antihypertenseurs prescrits a été disponible.

Les prescripteurs peuvent jouer un rôle beaucoup plus important en santé publique, en contribuant à faire baisser le cout moyen de l'ordonnance par l'application de la politique nationale de santé.

Pour faire une évaluation pertinente de la prescription, il faudrait connaître la posologie, le poids, l'âge du patient, la durée du traitement état du patient et le diagnostic retenu et disposer d'une standardisation des stratégies de prescription, ce qui n'existe que faiblement au Mali.

La rationalisation de la prescription et de la dispensation des médicaments notamment par l'utilisation des DCI doit constituer une préoccupation majeure de tous les intervenants dans le système des soins de santé, car elle peut préserver l'avenir de notre système de santé et garantir l'accès financier au soin de santé pour tous.

RECOMMANDATIONS :

Au terme de cette étude nous avons les recommandations suivantes :

A l'intention des prescripteurs :

- de respecter les principes d'une bonne prescription qui doit comporter : identification du prescripteur (nom, adresse, signature), identification du patient (nom, prénom, poids, âge et taille si nécessaire) identification du médicament (dénomination, forme, posologie) et la date ;
- de donner plus d'information et de sensibiliser le patient au moment de leur remettre l'ordonnance ;
- prescrire d'avantage en DCI et communiquer avec les patients pour leur adhésion.

Aux pharmaciens :

- Privilégier les médicaments essentiels en DCI
- veiller à ce que les médicaments antihypertenseurs soient disponibles à la pharmacie hospitalière.

A l'intention de la direction de l'hôpital :

- de promouvoir la tenue des séminaires visant les prescripteurs dans le cadre de la formation continue,
- d'œuvrer plus efficacement pour le respect de la législation médicale.
- d'œuvrer pour la présence de diététiciens dans les services cliniques.
- De rendre fonctionnel le comité des médicaments au sein de l'hôpital.

Références bibliographies :

1. O.M.S

2. Quatrième conférence de consensus en médecine d'urgence de la société francophone d'urgences médicales: L'hypertension artérielle au service d'accueil et d'urgence (femme enceinte et enfant de moins de 15ans exclus). Nancy 15 avril 1994 ; p 8

3. kinkugbe.O.

Epidémiologie : historique et situation actuelle de l'hypertension artérielle en Afrique.

In Bertrand Ed. Hypertension artérielle des populations originaires

D'Afrique Noire. Paris ; Editions Pradel.1995.P1-6.

4.Kannel.W.B

Some lessons in cardiovascular epidemiology from

Fragmingham. Am J cardiol1976;37:269-7

5.Who, Harvard school of public health, World Bank

The global burden of disease

Harvard school of public health 1996

6.Thomas. D

Cardiologie

ELLIpsesAupelf/Uref 1994

7. Multicentre study uk.

Prospective diabetes study. Prevalence of hypertension and hypotensive therapy in patients with newly diagnosed diabetes.

Hypertension 1985 ; 7 :118.

8. Touré.M.K et Diallo.B.A:

Morbidité et mortalité cardiovasculaire dans le service de cardiologie de Bamako(Mali) .cardiologie tropicale 1994, 77, 21-25

9. Sangaré K :

Place de la pathologie cardiovasculaire dans les activités d'un médecin de chef de cercle, thèse médecine, Bamako1984

10. Dembélé.E

Etude de la tension artérielle et des cardiopathies en milieu scolaire de Kita, thèse médecine, 1985 P86

11. Togo. M

Contribution à l'étude des cardiopathies à Bamako et en milieu rural, thèse médecine, Bamako, 1982, n °2.

12. Diarra.M.B

Morbidité et mortalité cardiovasculaire hospitalière : à propos de 772 cas, thèse médecine 1983 ; P100

13. Sanogo K. M.

Complication de l'HTA et leurs évolutions observées en milieu hospitalier

Thèse médecine, Bamako, 1985, n °184

14.Bouaré. M

Motifs de consultation dans le service de cardiologie de l'hôpital Gabriel

Touré. A propos de 500 cas, thèse médecine. Bamako 1997, N 18.

15. Menta.I.A

Pathologie cardiovasculaire du sujet âgé : sociaux démographiques, épidémiologie, clinique, traitement, évolution, Thèse médecine Bamako 1998 P97

16. Rapport d'activité du CHU du point –G 1999-2000 :

Document interne

17. Camara. M

Hypertension artérielle : aspects épidémiologiques clinique, évolutif et pronostic dans le service de cardiologie de l'hôpital du point G : 53670 cas. Thèse médecine, Bamako 1996 P 98.

18. Moulin M, Coquerel A : Abrégés de pharmacologie.

2^e édition Masson II ; Paris ; 1992 ; p 509-519.

19. Phillipe. L : abrégé de pharmacologie.

Edition 2006 ; université Pierre et Marie Curie ; niveau DCEM1 ; 2007 ; p115-135

20. Liste nationale des médicaments essentiels autorisés à être dispensés au niveau Mali : médicaments essentiels génériques en DCI, 2012, 1^{ère} édition, P 23

21. Dorosz : Guide pratique des médicaments, 31^{ème} édition, 2012,

22. Monstratruc. J. L, Sofar. M

Collection les grands médicaments, les antihypertenseurs (12^{ème} édition) p 112-

119, 1999.3

23. Dluhy. R.G, Williams.G.H.

Endocrine hypertension. In: WILSON JD, FOSTER DW. Williams textbook Of endocrinology.9th edition. Philadelphia. 1998, p 729-749.

24. Carcy.R.M, Siragy.H.M.

Newly recognized components of the rennin-angiotensine system: potential Roles in cardiovascular and renal regulation.Endocr. Rev, 2003, p 261-271.

25. Montrastruc. J.L, Sofar. M.

Collection les grands médicaments, les anti-hypertenseurs (12 ed) p 112-119, 1999.

26. Batide-alanore.A et Julien.J

Traitement médical de l'hypertension artérielle. Encyclopédie Med, chir. Cardiologie, 2000, p 11-302.

27. Diall. A

Etude des aspects pharmaco-épidémiologiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au CHU du point G ; FMPOS de Bamako 2010 ; thèse de pharmacie P 87.

28. Djibril. M

Etude de la prescription, de la disponibilité et de la dispensation des Médicaments cardiovasculaires à la pharmacie hospitalière du point G, Thèse de pharmacie, Bamako, FMPOS, 2008 p51.

29.OuldDeida. S

Prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle sévère dans le service de cardiologie du CHU du point G ; FMPOS de Bamako ; 2009 ; p 85.

30. Konaté .A

Etude de la prescription et de la distribution des antibiotiques à l'hôpital Gabriel Touré ; FMPOS de Bamako ; Thèse de pharmacie, 1998 ; P 113

31.Diarra. K

Prescription, dispensation et disponibilité des antibiotiques au CHU du point G
Thèse de pharmacie 2006-2007 n°14

32. Keita. M

Analyse pharmaceutique de la prescription, de la dispensation et de la disponibilité des médicaments antihypertenseurs dans le service de la Pharmacie Hospitalière du CHU du Point G

Prescription et dispensation des produits pharmaceutiques pour les urgences Chirurgicales graves à l'hôpital du point G : 567 cas ; thèse de pharmacie, Bamako, FMPOS, 2000, n°30.

Thèse de pharmacie, Bamako, FMPOS. 2000, P57.

33. Direction de la pharmacie et du médicament.

Rapport d'enquête : évaluation de la qualité de la prescription et de la dispensation des médicaments 2001 ; DPM.

Fiche d'enquête

Analyse pharmaceutique des ordonnances provenant d'un des services du CHU du point G et qui comportent au moins un médicament antihypertenseur.

Titre des prescripteurs :

CES en cardiologie Médecin Interne

Infirmier

Etudiants Hospitalier

Mesures hygiéno-diététiques : Oui Non

Qualité de la prescription : Oui Non

-présence du sigle de l'hôpital : Oui Non

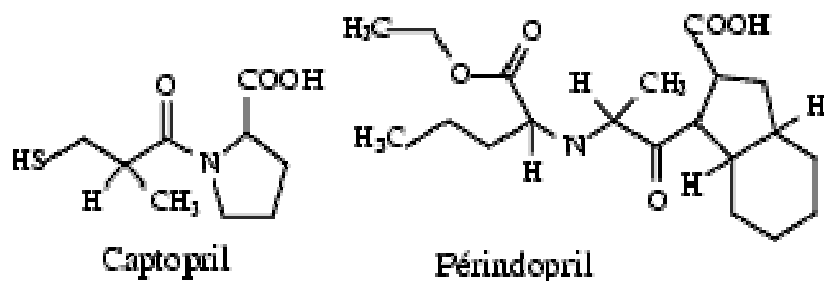
-nom et prénom du prescripteur : Oui Non

-sa signature : Oui Non

-ses coordonnées : OUI Non

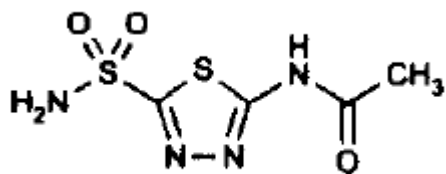
-nom et prénom du patient : Oui Non

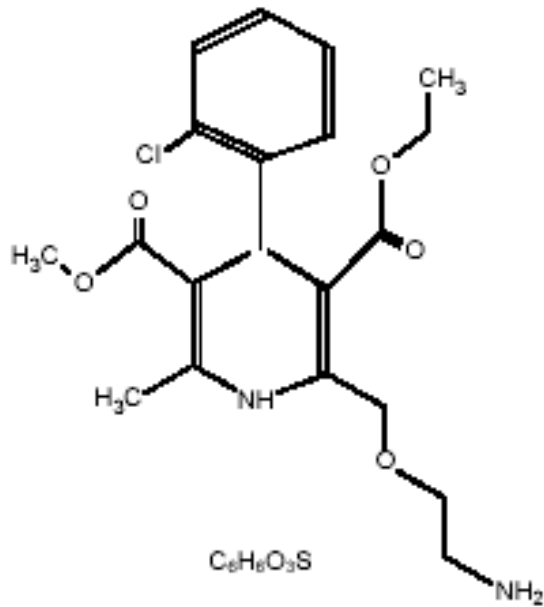
1 Annexe 2. Structure chimique de quelques molécules



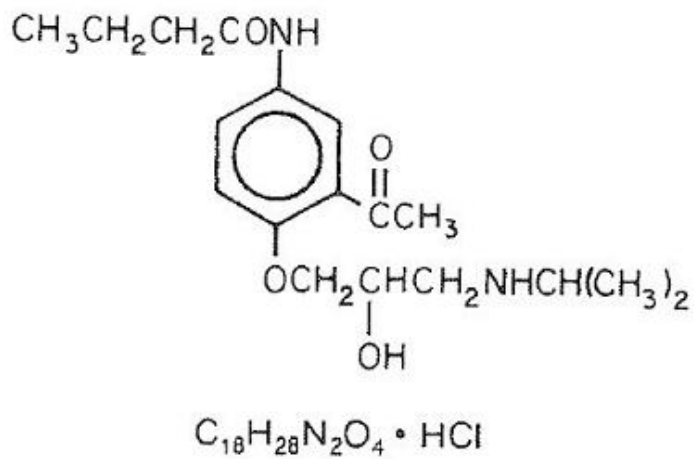
.....

DIAMOX (Acetazolamide)





Amlodipine besylate



• HCl

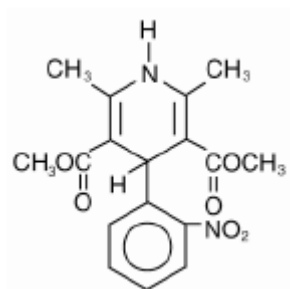
M.W. 372.9

SECTRAL=

acebutolol.....

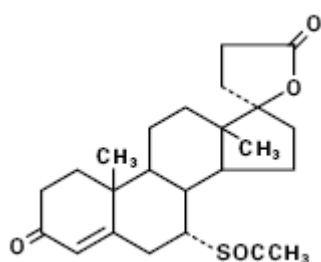
TENORMIN® (Atenolol)

ADALAT® (Nifédipine)



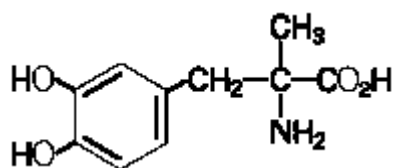
.....

Aldactone® (Spironolactone)



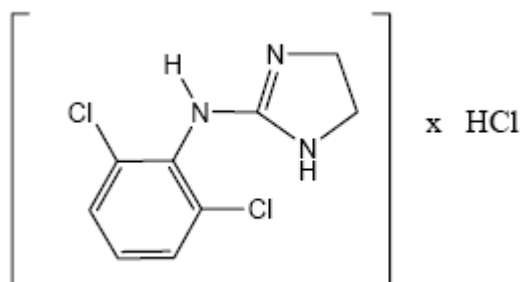
.....

ALDOMET* (Methyldopa)

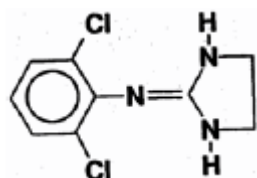


.....

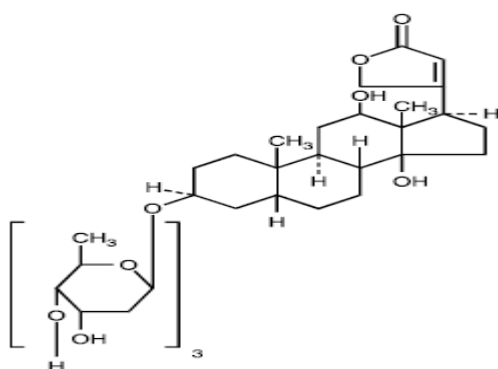
Catapres® (Clonidine hydrochloride, USP)



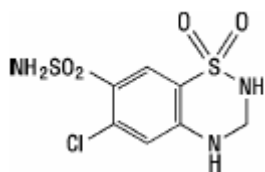
CATAPRES-TTS



.....



Hydrochlorothiazide



FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : KAMATE

PRENOM : Maria

Titre : Analyse pharmaceutique de la prescription, de la disponibilité et de la dispensation des antihypertenseurs à la pharmacie hospitalière du CHU du point G.

Pays d'origine : Mali

Ville de soutenance : Bamako (Mali)

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali.

Secteur d'intérêt : Pharmacie hospitalière.

Résumé :

La prescription des médicaments antihypertenseurs occupe une place non négligeable en milieu hospitalier .Nous avons effectué une étude transversale allant du 01 janvier au 30 mars 2013 à l'hôpital du CHU du Point G au terme de laquelle 244 dossiers ont été colligés.

Résultats :

La majorité de nos ordonnances provenait des services de cardiologie.

La qualification des prescripteurs n'était pas précisée sur les dossiers dans seulement 0,9% des cas. Les médecins ont prescrit plus de la moitié des ordonnances. Les infirmiers ont prescrits à hauteur de 14%. La forme, le type, le dosage et la voie d'administration des antihypertenseurs n'étaient pas précisés pour tous les produits. Les médicaments génériques ont été les plus prescrits avec 62,4%. Parmi les antihypertenseurs prescrits les diurétiques étaient les plus prescrits (40,9%) et plus précisément le furosémide (97%).

Nous avons observé des interactions médicamenteuses défavorables.

Plus de la moitié des médicaments prescrits étaient disponibles mais seulement la moitié des antihypertenseurs prescrits était disponible.

La substitution a concerné seulement 5,5% des médicaments.

MOTS CLES: pharmacologie, antihypertenseur, disponibilité, hôpital, prescripteurs.

SERMENT DE GALIEN

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 les 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.

JE LE JURE