

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET  
DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



U.S.T.T-B

*Faculté de Pharmacie*



Année universitaire : 2020-2021

N°.....

**TITRE**

**Etude de la prescription des diurétiques et des  
inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le  
service de cardiologie du CHU du Point-G**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le 11/02/2021 devant  
la Faculté de Pharmacie

**Par : M. Mohamed Débida DIARRA**

**Pour Obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie  
(DIPLÔME D'ETAT)**

**JURY**

**Président : Pr Elimane MARIKO**

**Membres : Dr Mamadou DIAKITE**

**Dr Fatoumata Daou BOCOUM**

**Codirecteur : Dr Dominique Patomo ARAMA**

**Directeur : Pr Benoît Yaranga KOUMARE**

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE**  
**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020**

**ADMINISTRATION**

**Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur**

**Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences**

**Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil**

**Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.**

**PROFESSEURS HONORAIRES**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Mahamadou	CISSE	Biologie
5	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
6	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
7	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
8	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
9	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
10	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
11	Alou A.	KEÏTA	Galénique
12	Mamadou	KONE	Physiologie
13	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
14	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
15	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
16	Saïbou	MAÏGA	Législation
17	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
18	Mahamadou	TRAORE	Génétique
19	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

**DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES**

**1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
3	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
4	Alassane	DICKO	Santé Publique
5	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
6	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
7	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
8	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
9	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

**2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Bio-statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie/ <b>Chef de DER</b>
4	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
5	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
6	Ousmane	TOURE	Santé Publiq/Santé environnement

**3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
6	Antoine	DARA	Biologie Moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie -Mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
10	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
18	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
19	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

#### 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé <b>Environnement</b>
6	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
7	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
8	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

#### DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

##### 1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie/ <b>Chef de DER</b>

##### 2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

##### 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

#### 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation
7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

#### **DER : SCIENCES DU MEDICAMENT**

##### 1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique/ <b>Chef de DER</b>
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

##### 2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie

##### 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

#### 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

#### **DER : SCIENCES FONDAMENTALES**

##### 1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER

##### 2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée

##### 3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

##### 4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

**CHARGES DE COURS (VACATAIRES)**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba	COULIBALY	Droit commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie organique
8	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
9	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
10	Modibo	SANGARE	Anglais
11	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
12	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
13	Fana	TANGARA	Mathématiques
14	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
15	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
16	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

*Bamako, le 02 novembre 2020*



# DEDICACES



## **Dédicaces**

**Je dédie ce présent travail :**

**A ALLAH.**

Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, l'omniscient, l'omnipotent, l'omniprésent, le créateur des cieux et de la terre, nous prions sur son prophète MOHAMED (paix et salut de DIEU sur lui), sur sa famille et sur tous ceux qui le suivront sur le droit chemin jusqu'au jour du jugement dernier qu'ALLAH nous en fasse parti ; **amine**. Nous remercions ALLAH de nous avoir donné la force, le courage et la foi de mener ce travail jusqu'à son dénouement.

**A ma tendre mère Mouna Traore.**

Très chère mère aucun remerciement, aucun mot ne saurait exprimer tout le respect, toute l'affection et tout l'amour que je vous porte. Vous avez consacré entièrement votre temps à votre foyer et à notre éducation, sans jamais vous lasser, sans jamais vous plaindre. Vous êtes et vous resterez une source d'inspiration pour nous, la meilleure des mamans. Merci pour tes prières et tes bénédictions de tous les jours. Ce travail n'est que le couronnement de tes sacrifices généreusement consentis, de tes encouragements incessants et de votre patience. Ma reconnaissance si grande qu'elle puisse être ne sera à la hauteur de tes sacrifices et tes prières pour moi. Pardonne-moi s'il m'est arrivé un jour de vous décevoir sans le savoir. Que Dieu vous accorde une longue et heureuse vie à nos côtés et vous fasse bénéficier des fruits de ce travail. **Amine**.

**A mon très cher père Débida Diarra.**

Les mots n'ont que peu de valeur aujourd'hui, merci pour votre attention que vous accordez à notre instruction, les sages conseils que vous n'avez cessés de nous prodiguer, l'intérêt que vous attachez à la réussite de tous tes enfants et les efforts que vous y déployiez font de vous un papa modèle. Vous êtes mon héros et mon inspiration, sachez que tes nuits vierges, tes souffrances, ta bonté, ta générosité m'ont permis d'atteindre ce niveau. Encore merci Papa, voici enfin le fruit de ce long périple. Puisse Dieu nous accorder les moyens de vous faire oublier ce dur passé. Que Dieu vous bénisse, qu'il vous protège et vous garde aussi longtemps que possible à nos côtés. **Amine**.

**A mes frères et sœurs Bourama Diarra, Moussa Diarra, Modibo Diarra, Mary Diarra, Tata Traore, Assan Diarra, Tata Diarra, Aminata Diarra, Moussodjé Diarra, Adama djibo etc.**

A chaque fois que les choses devenaient difficiles, il me suffisait de penser à vous et la force me revenait, le sentiment que vous soyez fiers de moi et que je sois un exemple pour vous étaient indubitablement mes sources de motivation. Merci à vous de faire partir de ma famille.

# REMERCIEMENTS

## **Remerciements**

### **A tonton Feu Dr Mamadou Djiré.**

Très Cher tonton, tout d'abord merci de m'avoir accepté dans votre officine de pharmacie. Aujourd'hui est un grand jour pour moi, mon souhait était que cela se passe devant vous mais on ne peut rien contre la volonté de Dieu. Repose en paix. Qu'Allah le Tout Puissant et Miséricordieux vous accorde Paix et sérénité. **Amine.**

### **A mes tantes Djénéba Traoré, Diating Diarra, Korotoumou Diarra, Kadiatou Traore, Baini Traore, Fily Coulibaly, Bayalla Coulibaly etc.**

Je ne pourrai jamais assez-vous dire merci pour les conseils, les soutiens, les encouragements et pour les prières qui m'ont accompagné tout au long de mes études. Recevez ici ma profonde gratitude et mes reconnaissances.

### **A toute la famille Diarra de Bamako Coura, Tonton Modibo, Fousseyni, Awa, honorable Aminata, Tata, Moussa, Adama, Papis, etc.**

Vos conseils, vos bénédictions et tous ces moments partagés à vos côtés ont été pour moi une grande source d'inspiration soyez en remercier sincèrement et sachez que cette famille restera dans mon cœur.

### **A Fatimata Coulibaly.**

A la femme de mes rêves, tu es cette personne que j'attendais depuis fort longtemps, je remercie Allah de t'avoir mis sur mon chemin, reçois ma profonde gratitude pour tes soutiens et tes encouragements sans faille, tu seras sans doute une bonne mère pour nos futurs enfants. Puisse Allah nous garder l'un pour l'autre. **Amine.**

### **A la famille Djiré (Ma tante Alimata Drago, etc.)**

Vous m'avez accueilli et accordé votre confiance, j'espère continuer à vous faire honneur. Merci infiniment.

### **Au pharmacien cogérant de la pharmacie privée boulevard du peuple Dr Issa Djiré.**

Aucun mot sur terre n'existe pour exprimer tout ce que vous avez fait à l'égard de ma modeste personne. Votre conseil, affection, humanisme, compréhension, rigueur dans le travail bien fait, encouragement, votre ouverture d'esprit à mon égard, votre soutien m'ont jamais fait défaut avant, pendant et après les moments difficiles de ma vie. Trouvez ici l'expression de mon affection, de mon respect et toute ma reconnaissance. Que ma joie d'aujourd'hui soit aussi la vôtre. Je ne saurais jamais vous remercier assez. Qu'Allah vous récompense pour le meilleur.

**Au pharmacien cogérant de la pharmacie privée boulevard du peuple Dr Abdoul Karim Djiré.**

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Votre enthousiasme de tous les instants, votre simplicité, votre humanisme, votre considération et votre respect à l'égard de ma modeste personne m'ont profondément touché. En un mot votre savoir vivre, savoir être et savoir-faire font de vous une personne exemplaire. Soyez-en remercié, qu'Allah vous récompense pour le meilleur.

**A Dr Martin Samaké, le pharmacien gérant de la pharmacie Nétie Joachim.**

Merci pour tous les efforts que vous avez consentis pour moi. Votre soutien et conseil ne m'ont jamais fait défaut. Merci infiniment pour l'encadrement offert et pour toutes ces années vécues ensemble dans la paix, la solidarité et la sincère collaboration.

**A mes amis et colocataires Moussa Kanté, Siriman Samaké, Dr Ibrahima Malick Diarra, Ousmane Hamadoun BA, Abdoulaye Guindo et Aiché Goumané.**

Vous me donnez la force de me surpasser dans la vie. Je remercie Dieu de vous avoir dans ma vie, trouvez dans cette thèse l'expression de ma grande affection pour vous. Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

**A la famille Kanté de Banconi-Plateau.**

Vos bénédictions, vos encouragements n'ont pas fait défaut. Trouvez ici ma gratitude et mes reconnaissances.

**A la famille à Koula et mes oncles à Mafeya.**

Vos bénédictions, vos encouragements et vos soutiens n'ont jamais fait défaut. Recevez ma gratitude et mes reconnaissances.

**A la famille coulibaly à Sogoniko, ma belle-mère Binta coulibaly, mon beau-père Souleymane coulibaly, ma belle-mère Djénéba Haidara, mes beaux-frères Cheick coulibaly, Sory Coulibaly et Yaya Coulibaly etc.**

Merci pour vos affections à l'endroit de ma modeste personne. Recevez ici ma gratitude, mes reconnaissances et acceptez mes humbles remerciements.

**A toute la famille Diarra de Moribabougou, Youssouf Diarra, Aboubacar Diarra, Salimata Samaké et Sali Diarra.**

Recevez à travers ce travail l'expression de mon amour, de mon attachement sans faille aux valeurs fraternelles qui nous lient, de ma profonde gratitude et de mes reconnaissances. Je suis heureux d'être un de vôtre, merci pour tous.

**A mon cousin et ma cousine Malick Diarra et Sata Diarra.**

Je ne pourrai finir ce travail sans faire mention spéciale à vous mes chers, vos encouragements et vos conseils ont été déterminants tout au long de l'élaboration de ce travail. Sachez que je garderai en mémoire tout ce que vous avez fait pour moi. Recevez à travers ces quelques mots ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

**A tonton Kantako.**

Vous aviez toujours prié pour ce jour. Puisse Dieu le Tout-puissant vous garder aussi longtemps que possible à mes côtés. Profonde affection.

**A la famille D-Clan au Point-G (Yaya Sidibé, Hassane Yalcouyé, Dr Abdoul Karim Coulibaly, Mahamadou Konté, Aboubacar Yattasaye, Nouhoum, Senti etc.).**

Le nombre d'ami importe peu quand on a de bons, vous connaître fait partie des choses les plus merveilleuses qui me soient arrivées durant tout mon parcours universitaire. J'espère que le lien sacré qui nous lie surmontera toutes les épreuves de la vie. Soyez remerciés pour votre accompagnement sans faille dans tout ce que j'entreprends, c'est un honneur et une fierté pour moi de vous avoir comme amis.

**A mes enseignants Bakary Toba, Diahara Keita, Seydou Keita et Bagayoko.**

Merci infiniment pour vos enseignements de qualité.

**A tout le personnel de la cardiologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) du Point-G.**

Vous êtes si accueillants, respectueux et gentils qu'il sera injuste de ne pas vous donner une mention particulière ; à vos côtés j'ai appris beaucoup de choses, ça a été un plaisir de travailler à vos côtés. Merci.

**A tout le personnel de la Pharmacie privée boulevard du peuple (Ibrahim Djiré, Sitan Djiré, Idrissa Haidara, Assetou Coulibaly, Lassine Djiré, Boubacar Tangara, Daouda Traoré, Bakary Samaké, Lamine Traoré, Tene Aoua Traoré, Adama Sanogo, Adama Traoré, Bréhima Sidibé, Alhousseini Maiga, Ibrahim Kounta, Karim Sidibé, Moussa Balla Traoré, Mamadou chérif Diarra, Lassine B Traoré, Maimouna Traoré, Hamidou Coulibaly, Mamadou Sidibé, Madou Traoré, Dr Almamy Baradji, Issa Diarra etc.).**

Dans cette pharmacie, il ne règne que la cohésion, la solidarité et l'humanisme qui me donnent toujours le goût de la pratique officinale. Recevez ici l'expression de toute l'affection que je vous porte.

**A tout le personnel du Phoenix Pharma SARL (Koffi Nicolas Adassou, Yamoussa Koné, Lassine Diarra, Oumar Traoré, Nabi Koné et Moussa Samaké), Gracias Amigos ainsi que SCI (Abdourahamane Maiga, Hamadoun Maiga et Modibo Guindo).**

Vos encouragements et conseils ne m'ont jamais fait défaut. Recevez toute ma sympathie.

**A toute la 11ème promotion du numerus clausus de la faculté de pharmacie.**

Merci pour les moments partagés. La fraternité, la solidarité et l'attente qui nous ont permis d'arriver au bout malgré les multiples difficultés. Que Dieu nous assiste au cours de notre carrière.

**A mes amis Ibrahim Dumbia, Molobali Traoré, Zoumana Diarra, Adama Namparé, Saidou Sanogo, Karadigué Fadiga, Moussa Konaté, Dady Traoré, Soumaila Karembiri et Mahamadou Ségnéda.**

Vous avez su me combler de vos affections. Vos compréhensions, encouragements et attentions ne m'ont jamais fait défaut avant, pendant et après les moments difficiles de ma vie. Soyons et restons unis et pour toujours. Profonde affection fraternelle.

**A la famille CHISSYMA (Claire Koné, Madou Diallo etc.).**

Nous avons partagé ensemble des bons mais aussi des difficiles moments. Un vrai esprit d'équipe, de complicité, d'entraide, d'indulgence et de respect mutuel étaient nos vertus. Les souvenirs de ces moments resteront à jamais gravés en moi. Acceptez mes humbles remerciements.

**Mes remerciements à toutes celles et à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.**

# **HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY**

**□ A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY**

**PROFESSEUR ELIMANE MARIKO**

- **Pharmacien, Professeur titulaire en pharmacologie à la Faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS) et à la Faculté de pharmacie (FAPH) du Mali ;**
- **Colonel-major des forces armées Maliennes / à la retraite ;**
- **Ancien Coordinateur de la cellule sectorielle VIH/SIDA au Ministère de la Défense et des Anciens combattants du Mali.**

Honorable maître, c'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples et importantes occupations. En acceptant d'apprécier ce modeste travail, vous contribuez à son indispensable amélioration. Vos qualités humaines et pédagogiques ainsi que vos conseils ne nous ont pas échappés.

Votre probité morale et votre simplicité seront pour nous une source inépuisable d'inspiration. Permettez-nous de vous exprimer à travers ce travail, toute notre reconnaissance et notre gratitude.



**□ A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**DOCTEUR DIAKITE MAMADOU**

- **Cardiologue, Maître-assistant en cardiologie à la FMOS du Mali ;**
- **Spécialiste en électrophysiologie et stimulation cardiaque ;**
- **Praticien hospitalier au service de cardiologie du CHU du Point-G ;**
- **Membre de la société malienne de cardiologie (SOMACAR) ;**
- **Membre associé de la société Française de cardiologie.**

Cher maître, nous sommes très honorés que vous ayez accepté de juger ce travail. Pendant ce travail, nous avons bénéficié de la richesse et de la densité de vos connaissances.

Nous vous sommes très reconnaissants pour votre apport dans l'amélioration de ce travail.

Nous vous prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profonde gratitude et notre sincère admiration.

**□ A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**DOCTEUR FATOUMATA DAOU BOCOUM**

- **Pharmacienne, Assistante en Pharmacologie à la FAPH du Mali ;**
- **En service à la Pharmacie Hospitalière du CHU du Point-G du Mali.**

Cher maître, nous nous réjouissons de vous avoir comme membre du jury. Votre disponibilité, votre simplicité, ainsi que vos qualités d'homme de science ont contribué à l'amélioration de ce travail. Veuillez accepter, cher maître notre profonde reconnaissance et nos vifs remerciements.

**□ A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR**

**DOCTEUR DOMINIQUE PATOMO ARAMA**

- **Pharmacien, Maître-assistant en Chimie Thérapeutique à la FAPH du Mali ;**
- **En service à la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) du Mali ;**
- **Chef de Division Réglementation et suivi de l'exercice de la Profession Pharmaceutique à la DPM.**

Homme de grande simplicité, nous sommes flattés d'avoir appris à vos côtés. Votre rigueur scientifique, votre disponibilité et votre sens élevé de la responsabilité sont entre autres des qualités enviées de tous. Vous resterez pour nous un exemple à suivre. Vous avez accepté de codiriger ce travail malgré vos multiples occupations. Les mots nous manquent pour vous remercier. Cher maître recevez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

**□ A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE**

**PROFESSEUR BENOIT YARANGA KOUMARE**

- **Pharmacien, Professeur Titulaire de Chimie Analytique/Bromatologie à l'USTTB ;**
- **Chef de DER des sciences du médicament à la FAPH du Mali ;**
- **Directeur Général du Laboratoire National de la Santé du Mali ;**
- **Spécialiste en Assurance qualité et Contrôle de qualité des médicaments/ en Pharmacothérapie (prescription rationnelle des médicaments) et en Neuropharmacologie ;**
- **Expert analyste et pharmacologue au sein de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments au Mali (CNAMM) ;**
- **Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;**
- **Expert Qualité (Pharmacie Galénique et Analyse de Médicaments Vétérinaires) du Comité Régional du Médicament Vétérinaire (CRMV) auprès de l'UEMOA ;**
- **Chevalier de l'Ordre du Mérite de la Santé du Mali.**

Cher maître, nous sommes très heureux de vous avoir comme directeur de thèse. Vos immenses qualités scientifiques, humaines et pédagogiques font de vous une personne exceptionnelle. Nous garderons en mémoire tous vos conseils et savoirs acquis durant notre cycle universitaire ainsi que vos expertises. Recevez ici cher maître, toute notre gratitude et l'expression de notre plus profond respect.

## **SIGLES ET ABREVIATIONS**

ACFA : Arythmie complète par fibrillation auriculaire

ACTZ : Acétazolamide

ADH : Hormone antidiurétique

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien

AVC : Accident vasculaire cérébral

Ca<sup>2+</sup> : Ion calcium

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

Cl<sup>-</sup> : Ion chlore

CMD : Cardiomyopathie dilatée

CMH : Cardiomyopathie hypertrophique

DA : Diurétiques de l'anse

DCI : Dénomination commune internationale

DEK<sup>+</sup> : Diurétiques épargneurs de potassium

DES : Diplômes d'étude spécialisé

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine II

ECG : Electrocardiogramme

EP : Embolie pulmonaire

FA : Fibrillation atriale

FAPH : Faculté de pharmacie

H<sup>+</sup> : Ion hydrogène

HTA : Hypertension artérielle

IAO : Œdèmes aigu des membres inférieurs

IC : Insuffisance cardiaque

ICa : Inhibiteur calcique

ICE : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IR : Insuffisance rénale

IVG : Insuffisance ventriculaire gauche

K<sup>+</sup> : Ion potassium

MCV : maladie cardiovasculaire

Mg<sup>2+</sup> : Ion magnésium

Na : Sodium

Na<sup>+</sup> : Ion sodium

NaCl : Chlorure de sodium

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PGE2 : Prostaglandines E2

SCA : Syndrome coronarien aigu

SKK : Système kallicroïne kinine

SRAA : Système rénine angiotensine aldostérone

TA : Tension artérielle

TZD : Thiazides

USIC : Unité de soin intensif cardiologique

USTTB : Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako

## Liste des tableaux

Tableau I : Complications liées aux diurétiques.....	33
Tableau II : Répartition des ordonnances selon le profil des prescripteurs.....	49
Tableau III : Répartition des diurétiques et des IEC prescrits selon qu'ils soient en spécialité ou en DCI.....	49
Tableau IV : Répartition des médicaments diurétiques et IEC prescrits selon les molécules....	50
Tableau V : Répartition des ordonnances selon que les IEC et diurétiques soient associés ou non entre eux .....	51
Tableau VI : Répartition des ordonnances selon que les diurétiques et/ou IEC soient associés ou non à d'autres produits .....	51
Tableau VII : Répartition des ordonnances selon le nombre de diurétiques prescrits. ....	51
Tableau VIII : Répartition des médicaments prescrits selon le type d'association. ....	52
Tableau IX : Répartition des ordonnances selon la présence de bithérapie et de monothérapie	52
Tableau X : Fréquence d'association des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires aux diurétiques et/ou aux IEC .....	52
Tableau XI : Nombre de prescriptions des médicaments associés aux diurétiques et/ou aux IEC selon leurs classes pharmaco-thérapeutiques .....	53
Tableau XII : Répartition des ordonnances selon la présence de comprimé effervescent .....	54
Tableau XIII : Répartition des ordonnances selon le type d'interaction .....	54
Tableau XIV : Répartition des médicaments prescrits selon le type d'interaction .....	55
Tableau XV : Répartition des ordonnances selon la conformité .....	55
Tableau XVII : Répartition des prescripteurs suivant la prescription d'une association d'antihypertenseur entre eux. ....	56
Tableau XIX : Répartition des prescripteurs selon les mesures adjuvantes aux traitements non médicamenteux .....	56
Tableau XX : Répartition des prescripteurs selon les effets secondaires rencontrés aux diurétiques chez les patients .....	57
Tableau XXI : Répartition des prescripteurs selon les difficultés rencontrées en ce qui concerne la prise en charge de leurs patients.....	58
Tableau XXII : Répartition des patients selon les complications.....	58
Tableau XXIII : Répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe.....	59
Tableau XXIV : Utilisation du furosémide et du spironolactone selon leurs indications .....	59
Tableau XXV : Répartition du hydrochlorothiazide, de l'indapamide, de chlortalidone, de l'amiloride et de bumétanide selon leurs indications .....	60

**Tableau XXVI: Répartition des IEC selon leurs indications ..... 61**

*Listes des figures*

*Figure 1 : Système rénine angiotensine aldostérone ..... 18*

*Figure 2 : Représentation schématique du néphron et des cibles pharmacologiques des différents diurétiques..... 26*

*Figure 3 : Représentation schématique des mécanismes des différents diurétiques ..... 28*

*Figure 4: Répartition des patients en fonction du sexe..... 48*

*Figure 5: Répartition des ordonnances en fonction des unités de cardiologie..... 49*

*Figure 6: Répartition des médicaments prescrits selon leur sous-classe thérapeutique (diurétiques et IEC). ..... 50*

*Figure 7 : Répartition des prescripteurs en fonction du bilan avant de mettre en place du traitement. .... 56*

*Figure 8 : Répartition des prescripteurs en fonction des effets secondaires rencontrés aux IEC chez les patients..... 57*



## Table des matières

<i>I. INTRODUCTION</i>	2
<i>II. OBJECTIFS</i>	5
1. Objectif général	5
2. Objectifs spécifiques	5
<i>III. GENERALITES</i>	7
1. Définitions	7
2. Historiques	9
3. Quelques rappels	11
3.1. Rappels sur la physiologie cardio-vasculaire	11
3.2.1. Le rôle du rein	13
3.2.2. Le néphron	14
3.2.2.1. Le corpuscule rénal (capsule glomérule ou Bowman)	14
3.2.2.2. Le système tubulaire	14
3.2.2.2.1. Le tube contourné proximal	14
3.2.2.2.2. Anse de Henlé	14
3.2.2.2.3. Tubule distal	15
3.2.2.2.4. Tubule rénal collecteur ou canal collecteur ou Bellini	15
3.2.2.2.5. Réabsorption et sécrétion tubulaire	16
3.2.2.2.5.1. Réabsorption tubulaire	16
3.2.2.2.5.2. Sécrétion tubulaire	17
3.3 Le foie	17
3.4 Rappel sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et celui du système Kallicréine- Kinines (SKK)	17
3.4.1. Les différents constituants du système rénine-angiotensine-aldostérone	17
3.4.1.1. Le système rénine -angiotensine-aldostérone	17
3.4.1.2. Le système Kallicréine- Kinines(S.K.K)	21
4. Traitement non pharmacologique	23
5. Classifications	24
5.1. Les diurétiques	24
5.1.1. Mécanisme d'action des diurétiques	26
5.1.2. Indication du traitement diurétique	31
5.1.3. Autres indications	31
5.1.3.1. États de rétention sodée	31

5.1.3.2. Hypercalcémie majeure _____	31
5.1.3.3. Lithiase urinaire récidivante avec hypercalciurie idiopathique _____	32
5.1.3.4. Glaucome _____	32
5.1.4. Propriétés pharmacologiques des diurétiques _____	32
5.1.4.1. Propriétés pharmacocinétiques _____	32
5.1.4.2. Pharmacodynamiques _____	32
5.1.5. Effets indésirables des diurétiques et précautions d'emploi _____	33
5.1.5.1. Accidents hydroélectrolytiques _____	33
5.1.5.2. Effets métaboliques _____	34
5.1.5.3. Autres effets secondaires _____	34
5.1.5.4. Diurétiques et insuffisance rénale _____	34
5.1.6. Comparaison des propriétés des différentes classes de diurétiques _____	35
5.1.7. Interactions médicamenteuses des diurétiques _____	35
5.1.8. Contre-indications des diurétiques _____	36
5.1.9. Quelques conseils concernant l'utilisation des diurétiques en général _____	36
5.2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) _____	37
5.2.1. Propriétés chimiques des IEC _____	37
5.2.2. Propriétés pharmacocinétiques _____	38
5.2.3. Propriétés pharmacodynamiques _____	38
5.2.4. Indications des IEC _____	39
5.2.5. Effets indésirables des IEC _____	40
5.2.6. Autres effets indésirables _____	40
5.2.7. Interactions et associations _____	40
<b>IV. METHODOLOGIE</b> _____	<b>43</b>
1. Cadre d'étude _____	43
2. Population d'étude _____	44
3. Type et période d'étude _____	44
4. Critères d'inclusion _____	44
5. Critères de non inclusion _____	44
6. Déroulement de l'étude _____	44
7. Echantillon à étudier _____	44
8. Collecte des données _____	45
9. Saisie et analyse des données _____	46
10. Considérations éthiques _____	46

<i>V. RESULTATS</i>	48
<i>VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION</i>	63
<i>VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS</i>	69
1. Conclusion	69
2. Recommandations	69
<i>VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	71
<i>IX. ANNEXES</i>	78

# INTRODUCTION

## I. INTRODUCTION

Les diurétiques sont des substances qui entraînent une augmentation de l'élimination du sodium et de l'eau par le rein. Cette propriété est commune à tous les diurétiques. Ils exercent cet effet par une inhibition du phénomène de réabsorption rénale du sodium. Cette capacité des diurétiques explique qu'ils soient notamment utilisés pour traiter les maladies compliquées de la rétention hydrosodée, l'hypervolémie, l'hypertension artérielle (HTA), l'insuffisance cardiaque, l'hypertension portale, l'hypokaliémie ou certains œdèmes [1]. En ce qui concerne les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), ce sont des composés susceptibles d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un élément de la cascade de l'un des systèmes de régulation les plus importants des fonctions autonomes, cardiovasculaires et pulmonaires, le système rénine-angiotensine-aldostérone. Ils sont principalement indiqués dans le traitement de l'HTA, la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque chronique. Les diurétiques et les IEC sont des produits qui occupent une place importante dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires (MCV) qui sont les premières causes de décès dans le monde. En effet, il meurt chaque année plus de personnes en raison de MCV que toutes autres causes [2]. On estime à 17,7 millions le nombre de décès imputables aux MCV, soit 31% de la morbidité mondiale totale. Il a été estimé en 2015, que 7,4 millions de décès étaient dus à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions à un accident vasculaire cérébral (AVC) [3]. Les diurétiques et les IEC sont largement utilisés à travers le monde pour réduire le risque de décès liés aux maladies cardiovasculaires. Au Mali, une analyse pharmaceutique de la prescription, de la disponibilité et de la dispensation des antihypertenseurs réalisée en 2014 à la pharmacie hospitalière du CHU du point G a montré que les diurétiques et les IEC étaient les médicaments les plus prescrits. L'étude a noté un taux de prescription de 40,9% et 22,5% respectivement pour les diurétiques et les IEC. Ces résultats montrent que ces médicaments occupent une place de choix dans la prise en charge de l'HTA, une pathologie répandue à travers le monde [4].

Selon les données de certaines études, le nombre de patients hypertendus va probablement augmenter de 60% d'ici à l'an 2025 [5]. Les antihypertenseurs sont des médicaments de structures chimiques diverses et de mécanismes d'action très variés qui ont la propriété commune d'abaisser la pression artérielle (PA). Les diurétiques et les IEC, utilisés comme antihypertenseurs, peuvent être prescrits en monothérapie ou en associations logiques pour une bithérapie ou pour une pluri-thérapie : en cas d'associations, il faut bien connaître leur mécanisme d'action pour éviter les interactions médicamenteuses négatives (soit échec du

traitement par effet antagoniste, soit une amplification des effets secondaires, soit des effets toxiques graves, voire mortels) [4].

L'utilisation des diurétiques et des IEC n'est pas sans risque quand on sait qu'ils sont prescrits à plus ou moins long terme. En effet, les diurétiques peuvent entraîner de nombreux effets secondaires notamment la baisse de la pression artérielle, la baisse de la volémie, les troubles hydroélectriques ou une possible atteinte de la fonction rénale [6]. Quant aux IEC, ils peuvent être à l'origine d'effets indésirables comme l'agueusie, une possible altération de la fonction rénale, la baisse de la pression artérielle, l'hyperkaliémie et la toux [7]. Ces situations nécessitent donc que l'utilisation de ces groupes de médicaments soit effectuée sous surveillance médicale.

Dans ce contexte et compte tenu du taux de prescription de ces médicaments au CHU du Point-G, il nous a paru important d'initier une analyse de leur prescription en vue d'apprécier les pratiques d'initiation et de suivi des traitements à base d'IEC et de diurétiques. Ce travail s'intéresse particulièrement à la répartition de ces médicaments. Les données issues de cette étude pourraient être utilisées pour améliorer l'estimation des besoins en diurétiques et en IEC ainsi que leur disponibilité.

# OBJECTIFS

## **II. OBJECTIFS**

### **1. Objectif général**

Etudier la prescription des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le service de cardiologie du CHU du Point-G.

### **2. Objectifs spécifiques**

- Déterminer le profil des prescripteurs ;
- Identifier les molécules les plus prescrites ;
- Déterminer les modalités de prescription des diurétiques et des IEC à courts termes ;
- Identifier les classes thérapeutiques associées aux diurétiques et/ou aux IEC ;
- Identifier les interactions médicamenteuses éventuelles des diurétiques et/ou des IEC prescrits avec d'autres molécules.



# GENERALITES

### **III. GENERALITES**

#### **1. Définitions**

**La pression artérielle** correspond à la force exercée par le sang sur la paroi des artères de la circulation systémique [8].

**La pression systolique** est la pression régnant dans l'artère au cours de la contraction cardiaque.

La pression diastolique est le reflet de la pression résiduelle du sang dans l'artère lors du relâchement [9].

#### **Les maladies cardio-vasculaires**

Toutes les pathologies cardiaques peuvent aboutir à une insuffisance cardiaque.

**L'insuffisance cardiaque** est une incapacité du cœur à pomper suffisamment du sang dans les vaisseaux pour répondre aux besoins de l'organisme [10].

#### **Les cardiopathies ischémiques**

C'est une destruction du tissu myocardique et entraîne une perte de la contractilité d'un ou plusieurs segments du ventricule gauche, d'où la baisse de la fraction d'éjection.

#### **Les cardiomyopathies**

Ce sont des maladies du muscle cardiaque, leur diagnostic suppose donc qu'on ait éliminé une cause ischémique, valvulaire, congénitale ou une hypertension artérielle. Les cardiomyopathies dilatées sont définies par une atteinte du muscle cardiaque qui aboutit à une dilatation et une baisse de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Elles peuvent être d'origine primitive (familiale), infectieuse, toxique (alcool, drogue comme la cocaïne), médicamenteuse (chimiothérapie par les anthracyclines), endocrinienne (dysthyroïdie), nutritionnelle (carence en vitamine B1) ou liées au post-partum. Les cardiomyopathies hypertrophiques sont caractérisées par une hypertrophie anormale des parois avec une fraction d'éjection conservée mais un trouble du remplissage cardiaque. Les cardiomyopathies restrictives sont plus rares. La plus fréquente est l'amylose cardiaque dont les dépôts amyloïdes vont progressivement entraîner une infiltration extracellulaire à l'origine d'une augmentation de l'épaisseur diffuse des parois qui deviennent rigides et moins 37 complaites d'où une difficulté majeure du remplissage cardiaque, la fonction systolique étant généralement atteinte dans un second temps. Il y a également l'hémochromatose.

### **Les valvulopathies**

Les valvulopathies, comme le rétrécissement ou l'insuffisance aortique, le rétrécissement ou l'insuffisance mitrale peuvent se compliquer d'insuffisance cardiaque soit par des mécanismes de surcharge, précharge et postcharge, soit par une altération secondaire de la contractilité.

### **Les troubles du rythme auriculaire et surtout ventriculaire**

Les tachycardies, persistantes sur une longue période provoquent souvent une altération de la contractilité avec dilatation des cavités cardiaques. On parle alors de cardiomyopathies rythmiques.

### **L'hypertension artérielle et ses complications**

L'HTA peut être alors définie comme étant une élévation anormale et permanente de la pression artérielle c'est-à-dire la pression systolique supérieure ou égale à 140mmHg et/ou la pression diastolique supérieure ou égale à 90mmHg [11].

Une HTA non traitée peut conduire à plusieurs types de problème artériel grave : des accidents vasculaires cérébraux (AVC ou attaques), des hypertrophies cardiaques entraînant une altération de la fonction diastolique et du remplissage ventriculaire donc une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire préservée ou à une maladie coronaire (risque d'athérosclérose) à l'origine d'un infarctus du myocarde ou d'une atteinte des petites coronaires, des hémorragies intracrâniennes, des lésions des reins pouvant provoquer une insuffisance rénale, des lésions de la rétine entraînant parfois la perte de la vue [12].

Artériosclérose : il s'agit d'un durcissement des artères qui deviennent plus fragiles, supportant moins bien les variations de pression. Il est lié au vieillissement, favorisé par le diabète.

La maladie coronarienne : l'irrigation du cœur est assurée par les coronaires. Si ses artères sont artérioscléreuses, rétrécies, leur irrigation est insuffisante à l'effort, le muscle ne reçoit plus assez d'oxygène et de glucose, il en souffre.

Athérosclérose : elle est définie par le dépôt de graisses (cholestérol) dans la paroi des artères. Ces dépôts forment des plaques qui se calcifient et diminuent le calibre des artères.

Artérite : on appelle « artérites » les affections liées à l'artériosclérose ou à l'athérosclérose [11].

### **Les troubles de la conduction**

C'est un ensemble de la maladie pouvant se traduire par un cœur lent (bradycardie) et dont la cause est une atteinte des voies de conduction cardiaque

Certains examens complémentaires

**L'ECG :** examen clé pour le diagnostic à condition de pouvoir surprendre le trouble conducteur s'il n'est que paroxystique.

**Le Holter :** Il s'agit d'un enregistrement électrocardiographique sur 24 h à l'aide d'un dispositif portable. Il permet de détecter un trouble conducteur paroxystique s'il a eu lieu durant l'enregistrement. [13].

Selon l'article 34 du décret 91-105 du 15/03/1991, on entend par **médicament** toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques [14].

**Les diurétiques** sont des médicaments qui augmentent la quantité de liquide excrétée par l'organisme par le biais de l'urine en inhibant le phénomène de réabsorption du sodium [15].

**Les IEC** sont des médicaments capables d'empêcher la formation de l'angiotensine II, une protéine responsable de la contraction des vaisseaux sanguins [16].

**Les diurétiques et les IEC** sont fréquemment associés dans la thérapeutique cardiovasculaire, notamment pour le traitement de l'HTA et l'insuffisance cardiaque [17].

Alors **les antihypertenseurs** sont utilisés pour rétablir une tension artérielle normale en cas d'hypertension. Cette classe de médicaments regroupe un très grand nombre de substances aux modes d'action variés (les diurétiques (furosémide), les bêtabloquants (aténolol), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (losartan), les inhibiteurs calciques (amlodipine) et comme traitement d'appoint (les antihypertenseurs centraux (methyldopa), les alpha-bloquants (prazosine), les vasodilatateurs (bradykinine, étanol, dinitrate d'isosorbide, nitroglycérine, Prostacycline PGI<sub>2</sub>)) cependant nous nous intéresserons aux diurétiques et aux IEC. Lorsqu'un seul médicament ne suffit pas pour normaliser la tension artérielle, deux ou plusieurs antihypertenseurs peuvent être associés.

## 2. Historiques

Les **médicaments diurétiques** sont l'un des premiers traitements de l'hypertension artérielle ; ils ont été utilisés dès les années 1950 dans ce but. L'expérience au cours des 40 dernières années a montré que ces agents sont efficaces pour réduire la pression artérielle ainsi que les complications cardiovasculaires qui y sont liées. Les diurétiques de type thiazide sont les agents qui sont le plus couramment utilisés. L'utilisation est présentement recommandée en première intention dans le traitement de l'hypertension systolo-diastolique et systolique isolée, sans autre complication formelle. Ils agissent principalement par leur mécanisme

d'excrétion accrue du sodium et de l'eau, permettant ainsi une réduction du volume plasmatique. Leur mode d'action inclut également un effet sur la paroi vasculaire possiblement relié à une réduction de l'effet vasoconstricteur de la noradrénaline. L'hydrochlorothiazide demeure le traitement standard. La chlorthalidone est similaire à l'hydrochlorothiazide mais sa durée d'action est plus prolongée. Finalement, l'indapamide a également des effets semblables et il est associé aux effets bénéfiques des diurétiques de type thiazide dans le traitement de l'hypertension. Les diurétiques agissant sur l'anse de Henle sont des agents puissants dont l'usage est réservé principalement chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale. Ils ont une durée d'action plus courte que l'hydrochlorothiazide. L'utilisation du furosémide est généralement réservée aux patients hypertendus ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et à ceux qui ont une surcharge volémique importante. Il existe finalement des diurétiques épargneurs de potassium qui agissent sur la partie distale du tubule rénal tels que la spironolactone et l'amiloride. La spironolactone est un antagoniste de l'aldostérone qui provoque une perte de sodium accompagnée d'une rétention de potassium. L'amiloride possède un effet similaire sur la rétention potassique (bien qu'il n'agisse pas par l'intermédiaire de l'aldostérone et qu'il bloque spécifiquement un canal sodique), mais son effet antihypertenseur est généralement considéré moindre que celui de la spironolactone. Ces deux agents sont réservés pour le traitement d'hypertensions particulières telles que les cas d'hyperaldostéronisme ou encore dans celui d'hypertension artérielle résistante associée à une insuffisance cardiaque. Dans certaines circonstances, ces diurétiques sont associés à l'hydrochlorothiazide afin de prévenir une hypokaliémie. Un antagoniste sélectif de l'aldostérole, l'éplérénone, vient d'être commercialisé [18].

Concernant les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)**, la première pierre du développement des inhibiteurs de l'ECA a été posée en 1956 avec l'explication de la fonction de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ECA) par Leonard Skeggs. La signification de cette enzyme pour la régulation de la pression artérielle a été largement sous-estimée dans les premiers temps. Quatorze (14) ans après la découverte de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (1970), le pharmacologue Sergio H. Ferreira a lui-même observé que le venin du serpent « Jararaca » fer de lance entraînait in vitro une inhibition de cette enzyme. Un des composants efficaces a été alors isolé avec le pentapeptide BPP5a contenu dans ce venin de serpent. Étant donné que BPP5a est très instable dans le corps, une étude a démarré presque au même moment, afin de découvrir des inhibiteurs plus puissants et plus stables de cette enzyme. Un premier succès est intervenu en 1971 avec la

découverte de l'action inhibitrice de l'ECA du nonapeptidetéprotide. Le développement clinique du téprotide a cependant été arrêté deux ans plus tard par le fabricant, en raison de son intérêt commercial insuffisant. Au début des années 1970, la structure partielle efficace des peptides inhibiteurs de l'ECA, BPP5a et téprotide a pu être établie. Ces découvertes ont permis de développer de nouveaux inhibiteurs de l'ECA non peptidiques. En 1974, l'inhibiteur de l'ECA captopril a été décrit pour la première fois : il était le produit d'un grand travail de recherche de principe actif (screening), entrepris par la société pharmaceutique Squibb. C'est en 1981 qu'il a été introduit en thérapie, comme étant le premier inhibiteur de l'ECA. Deux ans plus tard, un deuxième inhibiteur de l'ECA, l'énalapril a été mis sur le marché. En raison du grand succès thérapeutique et économique des médicaments captopril et énalapril, une deuxième génération d'inhibiteurs de l'ECA a été développée et elle est disponible depuis le début des années 1990 (par ex. lisinopril et ramipril) [11].

### **3. Quelques rappels**

L'utilisation des diurétiques et/ou des IEC peuvent être recommandées lors de certaines pathologies cardiaques et/ou rénales ainsi que certaines pathologies hépatiques.

#### **3.1. Rappels sur la physiologie cardio-vasculaire**

Le cœur est un organe musculaire (myocarde) composé de cellules spécifiques (les cardiomyocytes) enveloppé dans un sac fibreux, le péricarde et est situé dans la cage thoracique entre les deux poumons sur la coupole diaphragmatique dans un espace appelé le médiastin. Il pèse environ 250-300 g chez l'adulte. Le cœur assure la circulation du sang dans tout l'organisme en agissant comme une pompe en éjectant le sang par des contractions rythmiques vers les vaisseaux sanguins et les cavités de l'organisme, permettant ainsi aux cellules de recevoir de l'oxygène et des nutriments. C'est une pompe capable de propulser, au repos, 4 à 5 litres de sang par minute. Le cœur est constitué de deux compartiments accolés l'un à l'autre : le « cœur droit » recevant le sang désoxygéné et l'envoyant aux poumons et le « cœur gauche » recueillant le sang oxygéné pour l'envoyer dans tout l'organisme. Il est formé de quatre cavités : deux oreillettes et deux ventricules. Le cœur droit est formé par l'oreillette droite (OD) et le ventricule droit (VD) qui communiquent entre eux par l'orifice tricuspide (ou valve tricuspide). Le cœur gauche est formé par l'oreillette gauche (OG) et le ventricule gauche (VG) qui communiquent entre eux par l'orifice mitral (ou valve mitrale). La paroi séparant les cavités droites et gauches est appelée « septum ». L'OD reçoit de la veine cave supérieure (VCS) et de la veine cave inférieure (VCI) le sang veineux périphérique pauvre en oxygène. Au travers de la valve tricuspide (VT), constituée de trois valvules, le sang est propulsé dans le VD. Lors de la contraction ventriculaire, l'augmentation de la

pression intraventriculaire ferme les trois valvules et empêche le reflux du sang dans l'OD. Le VD, en se contractant, chasse le sang dans l'artère pulmonaire (AP). Le vestibule de l'AP est pourvu d'un « système anti-retour », la valve sigmoïde pulmonaire, formée de trois valvules, ainsi le sang arrive au niveau des poumons. L'OG reçoit des veines pulmonaires droites (VPD) et des veines pulmonaires gauches (VPG) le sang riche en oxygène. Entre l'OG et le VG se trouve la valve mitrale (VM) qui empêche le reflux du sang dans l'OG lors de la contraction ventriculaire gauche. Le VG, en se contractant, chasse le sang dans l'aorte (Ao), et par conséquent, dans la circulation générale. Il existe ici un "système anti-reflux", la valve aortique formée des valvules sigmoïdes aortiques (VSAo). La circulation sanguine, du cœur vers les organes. L'appareil cardio-vasculaire est interfacé à l'environnement par les poumons pour les échanges gazeux, par l'appareil digestif pour l'entrée des nutriments et l'élimination de certains produits par la bile et les sécrétions digestives et par les reins pour l'élimination des déchets solubles. En effet, le cœur est un organe central qui joue le rôle de pompe. Il propulse le sang à partir du VG dans les vaisseaux artériels de la circulation systémique ou grande circulation, jusqu'aux vaisseaux capillaires périphériques. Le sang revient au cœur droit par le réseau veineux, puis il est à nouveau propulsé du VD vers les poumons d'où il revient au cœur gauche. C'est la circulation pulmonaire ou petite circulation. Au niveau des poumons, le sang oxygéné est ensuite propulsé par le VG dans un réseau ramifié de distribution constitué par des vaisseaux élastiques, les artères, conduisant le sang jusqu'aux organes et tissus [12].

### **3.2. Le rein**

Les reins subissent à la fois des perturbations hémodynamiques et électrolytiques. Ils sont des organes vitaux du corps humain, comme le sont le cœur, le cerveau et le foie. On possède 2 reins, indispensables à la vie mais le corps peut tout de même fonctionner avec un seul. Ils sont localisés dans la partie postérieure de l'abdomen (du ventre), de part et d'autre de la colonne vertébrale, à hauteur des dernières côtes. Chaque rein pèse entre 130-150 g. Il est richement irrigué et a un vaste réseau capillaire. En ce qui concerne les artères et les veines, le sang arrive par l'artère rénale provenant de l'aorte abdominale et est évacué par une veine rénale qui va déboucher dans la veine cave inférieure. Le rein se compose de plusieurs parties à savoir :

- ❖ La capsule : l'enveloppe externe qui protège le rein ;
- ❖ Le parenchyme rénal : cette partie renferme environ un million de petites structures appelées néphrons, ce sont précisément eux qui filtrent le sang et produisent l'urine ;
- ❖ Les calices et le bassin, les cavités où est collectée l'urine. Une fois fabriquée par les néphrons, l'urine est d'abord recueillie dans les calices puis elle s'écoule dans le bassin et puis dans l'uretère.

### **3.2.1. Le rôle du rein**

La première fonction du rein est l'équilibre chimique du sang ; c'est l'homéostasie. Pour cela le rein effectue ce qu'on appelle une « dialyse naturelle » qui s'opère de la façon suivante :

Les néphrons permettent de filtrer le sang pour le débarrasser des déchets métaboliques créés pendant le fonctionnement des cellules, et de réabsorber ce qui est encore utile : les nutriments, en laissant les déchets s'éliminer par sécrétion dans les différents segments du tube urinaire. Pour cela : le sang arrive aux capillaires sanguins par l'artère rénale, puis arrive aux néphrons. Dans les néphrons le sang entre par l'artériole afférente puis va être filtré au niveau des glomérules. Les nutriments sont réabsorbés dans le sang en sortant des néphrons par l'artériole efférente qui va les reconduire à la veine rénale. Les déchets quant à eux se transforment en urine au niveau des glomérules. Cette dernière reste dans les néphrons et suit un chemin bien précis avant d'accéder aux calices. Elle va tout d'abord sortir des glomérules et arriver dans le tube contourné proximal, puis au niveau de l'Anse de Henlé, puis dans le tube contourné distal pour enfin arriver au tube collecteur de Bellini où se rejoignent un ensemble de néphrons. L'urine est ensuite déversée dans les calices et parvient ainsi au bassin. L'urine est transportée hors des reins par les uretères et amenée dans la vessie. Au cours de ses passages dans les différentes parties du tubule l'urine acquiert progressivement sa composition finale. C'est dans le tubule que se fait la régulation fine de tous les électrolytes (Na, K, Ca, HCO<sup>3-</sup> etc.). Chaque minute 600ml de sang arrivent dans chaque rein par l'artère rénale. Cela correspond à environ 20% du débit cardiaque. Les reins régulent les entrées et sorties d'eau et d'éléments chimiques (sodium, potassium, calcium, etc.) apportés par l'alimentation. Le rein permet aussi d'éliminer des déchets produits par l'organisme comme l'urée, l'acide urique ou la créatinine et les substances étrangères comme les résidus des médicaments, dont l'accumulation serait toxique pour l'organisme.

Les reins ont par ailleurs 2 autres fonctions :

- ✓ La synthèse d'érythropoïétine (facteur de croissance indispensable à la maturation des globules rouges au niveau de la moelle osseuse) ;
- ✓ La transformation de la vitamine D inactive en vitamine D active.



Si les reins ne fonctionnent pas bien ou plus, ces déchets s'accumulent et deviennent toxiques [19].

### **3.2.2. Le néphron**

L'unité structurale et fonctionnelle du rein est globalement constituée de deux structures :

- Un corpuscule rénal ;
- Un système tubulaire.

#### **3.2.2.1. Le corpuscule rénal (capsule glomérulaire ou Bowman)**

C'est la portion initiale du néphron, de forme sphérique, où s'effectue le filtrage du plasma. Il ne laisse pas passer les protéines et molécules dont le poids excède 3,6 kDa. Le liquide obtenu est l'ultrafiltrat encore appelé urine primitive.

La barrière de filtration du glomérule est composée de trois couches : l'endothélium fenêtré des capillaires ; la lame basale ; et les fentes de filtration.

Le taux de filtration glomérulaire est normalement de 100 à 120 ml/min. Chez l'adulte, environ 180 litres sont filtrés chaque jour, mais l'urine primaire est par la suite réabsorbée à 99 % dans les tubules, menant à une production finale d'urine d'environ 1,5 litres par jour. On distingue plusieurs types de néphrons selon la localisation du corpuscule rénal : les néphrons superficiels/corticaux, les néphrons juxtamédullaires et les néphrons intermédiaires

#### **3.2.2.2. Le système tubulaire**

C'est une succession de tubules droits et contournés qui conduisent l'urine du glomérule au tube collecteur. Le passage par les tubules rénaux permet notamment la réabsorption d'une grande partie de l'eau filtrée par le glomérule ainsi que la sécrétion et la réabsorption de certaines molécules.

Il est constitué de plusieurs parties à savoir : le tube contourné proximal ; l'anse de Henlé ; le tube distal ; et le tube collecteur.

##### **3.2.2.2.1 Le tube contourné proximal**

C'est le plus long segment du néphron. Il est situé uniquement dans la corticale rénale et 70 % de l'eau, du glucose, du sodium, du potassium et du chlore présent dans l'urine primaire sont réabsorbés à ce niveau.

##### **3.2.2.2.2 Anse de Henlé**

L'anse de Henle est le segment droit et plus fin du néphron qui permet de former une urine hypertonique. Il est en forme de U, plongeant dans la médullaire et situé entre le tubule contourné proximal et le tubule contourné distal. Il possède un rôle majeur dans la concentration des urines. On distingue donc une partie descendante et une partie ascendante.

### **3.2.2.2.3 Tubule distal**

Le tube distal se jette dans le tube collecteur et est imperméable à l'eau. Il est constitué du tubule droit distal et tube contourné distal. Dans sa partie initiale, la réabsorption de sodium se fait par co-transport sodium-chlore. Dans la deuxième partie, elle est réglée par l'aldostérone, et se fait donc par des canaux à sodium, en échange de potassium. Le tubule distal participe à l'élaboration de l'urine définitive. Il permet notamment si nécessaire la réabsorption de  $\text{Na}^+$  qui s'accompagne d'une réabsorption de  $\text{Cl}^-$ , donc globalement une réabsorption supplémentaire de  $\text{NaCl}$ .

Par ailleurs il y a de toute petite réabsorption d'eau car la perméabilité du tubule distal est encore très faible, autrement dit, l'urine qui quitte le tubule distal est une urine toujours peu concentrée (environ 100 mosmols/L).

Le tubule distal permet en outre une réabsorption régulée de Ca, sous l'effet de deux hormones qui sont l'hormone parathyroïdienne (PTH) et le calcitriol (CT), sous l'influence notamment de la vitamine D.

L'ensemble néphron et tube collecteur forment une unité appelé tube urinifère.

### **3.2.2.2.4 Tubule rénal collecteur ou canal collecteur ou Bellini**

Il possède des canaux sodiques permettant l'excrétion finale des ions sodiques.

Il constitue une partie corticale et une partie médullaire.

De manière générale, 6 néphrons s'abouchent dans un tubule collecteur.

#### **o Tubule collecteur cortical**

Il y a modification de la perméabilité de la membrane plasmique sous l'effet d'hormones. On a trois hormones qui régulent cette perméabilité : l'aldostérone (sécritée au niveau des corticosurrénales) d'une part, qui permet une augmentation de la réabsorption de  $\text{Na}^+$ , et par conséquent d'eau, ce qui entraîne une augmentation du volume sanguin (volémie) et donc une augmentation de la tension artérielle ; l'ANP (sécritée au niveau de l'oreillette cardiaque), qui inhibe la réabsorption de  $\text{Na}^+$ , donc favorise l'élimination d'eau entraînant une diminution de la volémie et donc de la tension artérielle.

La vasopressine (ADH : Hormone Antidiurétique) qui va augmenter le transport de l'eau, en induisant la synthèse de canaux (Aquaporine 2). La concentration de l'urine dépend de l'hormone ADH et de sa conséquence sur l'absorption d'eau.

#### **o Tubule collecteur médullaire**

Les tubules collecteurs sont localisés dans la partie radiée (anciennement, pyramides de Ferrein). Chacun d'entre eux reçoit les tubules contournés distaux de 11 néphrons en moyenne. Ils descendent de façon rectiligne dans la médullaire rénale, augmentant

progressivement de diamètre. Au niveau de la médullaire interne, ils fusionnent par groupes de huit pour former un canal papillaire.

### **3.2.2.5. Réabsorption et sécrétion tubulaire**

#### **3.2.2.5.1. Réabsorption tubulaire**

La réabsorption tubulaire possède deux mécanismes de transport à travers la membrane :

- Un transport passif : l'osmose et la diffusion (exemple : l'eau est transférée par osmose) ;
- Un transport actif : nécessité d'un travail cellulaire (exemple : le glucose, le sodium). La paroi du tubule possède des transporteurs qui récupèrent certaines molécules pour les renvoyer dans le milieu intérieur (sang). C'est le cas par exemple du glucose : il est filtré intégralement par le glomérule pour se retrouver dans l'urine primitive au niveau de la capsule de Bowman. Dans des conditions normales, il est totalement réabsorbé par des transporteurs spécifiques et est totalement absent de l'urine finale. Il n'est plus réabsorbé si le taux est supérieur à 1,70 g/L, on parle de substance seuil. Dans le cas d'un diabète où le taux de sucre dans le sang est plus important, on retrouve du glucose dans les urines. C'est un premier témoin de la présence d'un diabète.

Le but de la réabsorption tubulaire est l'élaboration de l'urine définitive. Il existe deux sortes de réabsorption :

- ❖ La réabsorption obligatoire : elle se fait dans le tube contourné proximal et qui a pour but d'élaborer la presque totalité du filtrat glomérulaire (99 %). Elle a lieu pour l'eau et le sodium ;
- ❖ La réabsorption facultative : elle est régulée par deux hormones :

**ADH** : elle augmente la perméabilité du tube collecteur et favorise la réabsorption de l'eau grâce à l'ouverture de protéine transmembranaire appelée aquaporine. **Aldostérone** : elle favorise la réabsorption active du sodium dans le tube contourné distal et ainsi une réabsorption passive de l'eau. Elle a pour but d'ajuster la composition de l'urine pour répondre aux besoins de l'organisme en maintenant l'homéostasie.

Ce mécanisme se met en route en cas d'hypotension liée à l'hypovolémie, en cas de déshydratation...

Si la volémie chute, la pression intra-rénale chute aussi. L'appareil juxta-glomérulaire (dans la capsule de Bowman) sécrète alors de la rénine et convertit, lors du passage du sang dans le glomérule, l'angiotensinogène du foie en angiotensine 1. Pendant ce temps, les poumons sécrètent une enzyme de conversion qui transforme l'angiotensine 1 en angiotensine 2.

L'angiotensine 2 permet la vasoconstriction donc une augmentation de pression et une augmentation de la filtration glomérulaire qui n'a lieu que pour une pression suffisante

de 60 mmHg. La rénine déclenche aussi la sécrétion d'ADH et d'aldostérone et donc l'absorption de sodium afin de retrouver un équilibre hydro-électrolytique.

#### **3.2.2.5.2. Sécrétion tubulaire**

La sécrétion tubulaire permet le passage de molécules du sang des capillaires péri-tubulaires vers le filtrat à travers les cellules du tubule. Elle permet d'éliminer dans l'urine des substances indésirables ou en excès qui ont été insuffisamment filtrées au niveau du glomérule [20].

### **3.3 Le foie**

Le foie humain est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen. C'est le plus gros organe abdominal et fait partie de l'appareil digestif sécrétant la bile et remplissant plus de 300 fonctions vitales, notamment trois fonctions suivantes : une fonction d'épuration du sang, une fonction de synthèse de la bile et une fonction de transport et stockage du sang. Il joue d'autres fonctions comme : l'hémostase ; fonction antitoxique : destruction des toxines et des médicaments (clairance hépatique), conversion de l'ammoniac en urée ; fonction nutritionnelle : métabolisme des glucides (néoglucogenèse, glycogénolyse et glycogénogenèse), métabolisme des lipides (synthèse de cholestérol, dégradation du cholestérol, production des triglycérides, synthèse de lipoprotéines). Le foie est le seul organe hyperglycémiant et le seul organe qui peut éliminer le cholestérol. Il emmagasine les vitamines liposolubles (A, D, K et E) et le glycogène. Le syndrome œdémato-ascitique des cirrhoses est une pathologie du foie [21].

### **3.4 Rappel sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et celui du système Kallicréine- Kinines (SKK)**

L'enzyme de conversion ou kininase II est une enzyme clef commune à deux systèmes d'action antihypertensive complémentaire : le système rénine-angiotensine-aldostérone (S.R.A.A) d'une part et le système Kallicréine- Kinines (SKK) d'autre part [22].

#### **3.4.1. Les différents constituants du système rénine-angiotensine-aldostérone**

##### **3.4.1.1. Le système rénine -angiotensine-aldostérone**

Le système rénine-angiotensine-aldostérone désigne un système hormonal localisé dans le rein et dont le rôle est de maintenir l'homéostasie hydrosodée. Ce système joue un rôle prépondérant dans la régulation de la pression artérielle. En particulier par l'action de l'angiotensine II, un peptide formé suite à une cascade de réactions enzymatiques.

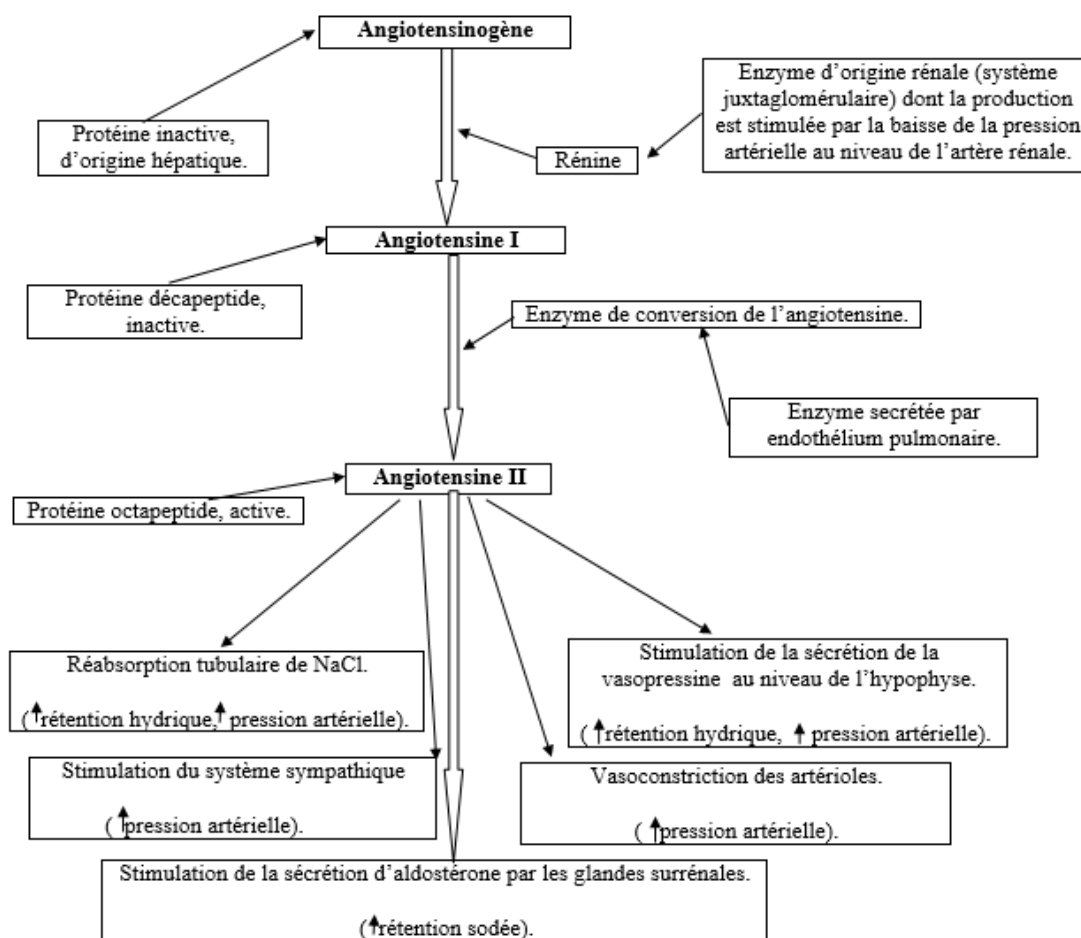


Figure 1 : Système rénine angiotensine aldostérone

[23].

• **La rénine** : La rénine (également appelée angiotensinogénase) est une enzyme sécrétée par une zone du rein située près des glomérules et nommée appareil juxtaglomérulaire et provoque l'hydrolyse de son unique substrat qu'est l'angiotensinogène. Les cellules myoépithélioïdes de l'artéole afférente des glomérules de l'appareil juxtaglomérulaire 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.

La rénine n'a pas d'effets physiologiques directs, mais elle fait partie de ce qu'on appelle le système rénine-angiotensine-aldostérone dont le rôle est majeur dans le contrôle de la pression artérielle : elle permet la formation de l'angiotensine I, elle-même transformée à son tour, grâce à l'enzyme de conversion, en angiotensine II, une protéine qui a pour effet principal la constriction des parois des artéoles (vasoconstriction), ce qui élève la pression artérielle. L'angiotensine II active la sécrétion de l'aldostérone par les glandes surrénales. La rénine est sécrétée sous l'influence de différents stimuli, notamment lorsque l'irrigation sanguine du rein est anormalement basse [24].

Le taux de rénine dans le sang augmente lors de certaines hypertensions artérielles, lors d'insuffisances rénales ou cardiaques. Au contraire, son taux diminue lors de certains troubles hormonaux d'origine surrénalienne (hypercorticisme, syndrome de Conn). S'il est actuellement impossible de modifier la synthèse de la rénine, on peut freiner la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II à l'aide de médicaments : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine. Ceux-ci sont notamment utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle.

La synthèse de la rénine par les cellules de l'appareil juxta-glomérulaire rénal s'effectue en réponse à : une baisse de la pression de perfusion sanguine ; une hyperkaliémie ; et une hyponatrémie.

- **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)** : est ubiquitaire et catabolise l'hydrolyse des deux derniers acides aminés de l'extrémité carboxyterminale 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.

- **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 corticosurrénales, cellules mésangiales et épithéliales rénales, cellules cardiaques, cellules nerveuses, cellules myoépithélioïdes rénales etc.). En cas d'hypertension rénovasculaire, l'effet sur l'artériole efférente prédomine de façon à ce que l'Ang II augmente le débit de filtration glomérulaire. Ceci explique pourquoi un blocage brutal du SRA entraîne une insuffisance rénale aiguë en cas de sténose bilatérale des artères rénales. De façon générale, quand la pression de perfusion rénale est basse, l'Ang II, en contractant l'artériole efférente du glomérule, permet de maintenir un débit de filtration glomérulaire suffisant. Au niveau central, l'Ang II stimule le système nerveux sympathique

et la libération de noradrénaline (NA). Elle stimule également la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine par l'hypophyse, qui a pour rôle de réguler la diurèse. L'Ang II stimule la sécrétion de l'aldostérone par la corticosurrénale, responsable de la réabsorption tubulaire de sodium, à l'origine de la rétention hydrosodée et de la sécrétion de potassium.

• **L'aldostérone** : L'aldostérone est une hormone minéralocorticoïde, synthétisée à partir du cholestérol au niveau de la zone glomérulée de la corticosurrénale mais également in situ dans différents organes tels que le cœur, le cerveau et les gros vaisseaux. Sa synthèse et sa sécrétion sont en partie activées par l'Ang II, l'ACTH (adrenocorticotropie hormone) et le potassium sanguin, en réponse à une hypovolémie et une carence en sodium. Le mode d'action intracellulaire de l'aldostérone passe par une liaison de l'hormone à un récepteur intracellulaire, cytosolique, de haute affinité et spécificité. Le couplage hormone récepteur va se fixer sur le noyau à des séquences spécifiques de l'ADN induisant une augmentation de la biosynthèse des protéines responsables de l'échange entre le sodium et le potassium. Cette synthèse des protéines entraîne une augmentation de la perméabilité du pôle apical des cellules épithéliales au sodium et une augmentation de l'activité de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. L'action majeure de l'aldostérone se situe dans le rein. Elle se manifeste par une augmentation au niveau du tube contourné distal (et de la partie initiale du tube collecteur) de la réabsorption de sodium en échange avec le potassium s'accompagnant d'une élimination urinaire accrue. La conséquence de la rétention hydrosodée est une augmentation de la pression artérielle. A côté de son effet sur la réabsorption d'eau et de sel, l'aldostérone a vraisemblablement un effet vasoconstricteur direct sur la paroi vasculaire. L'aldostérone aurait également un rôle autocrine cardiovasculaire, responsable d'un effet pro-inflammatoire direct sur la paroi vasculaire et sur le myocarde entraînant une production accrue de collagène et donc à long terme, une fibrose myocardique très préjudiciable. Parmi les propriétés de l'Ang II, on a découvert plus récemment qu'elle présentait un effet prolifératif au niveau des vaisseaux et de la paroi myocardique. En effet, l'Ang II, en augmentant le nombre de mitoses au niveau des différentes couches de la paroi vasculaire et notamment au niveau du myocarde, induit une hypertrophie du cœur et des cellules musculaires lisses.

Dans l'insuffisance cardiaque, le SRAA va être hyperactivé et entraîner une vasoconstriction par le biais de l'Ang II et une rétention hydrosodée par l'intermédiaire de l'aldostérone. Ainsi ce système initialement compensateur (maintien de la pression de perfusion des organes et du débit cardiaque par augmentation du volume) s'avère rapidement délétère et participe au



cercle vicieux de l'insuffisance cardiaque par augmentation de la précharge et de la postcharge accroissant le travail du cœur.

• **La sécrétion de rénine** : correspond au mécanisme régulateur du système rénine-angiotensine dépend de plusieurs facteurs :

**i) 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 ;

**ii) Du régime sodé** : par l'intermédiaire de récepteurs situés au niveau de la macula densa 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 ;

**iii) De l'intervention du système nerveux sympathique** : par l'intermédiaire des terminaisons nerveuses sympathiques situées au niveau des cellules juxtaglomérulaires. 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 ;

**iv) Des concentrations de l'angiotensine II** : par l'intermédiaire d'un mécanisme de feedback 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 ;

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

**vi) Des prostaglandines** : en particulier de la prostacycline et de la PGE2 qui stimulent la production de rénine in vitro et in vivo ;

**vii) Et enfin du potassium** : par un mécanisme qui semble faire intervenir la macula densa, l'hyperkaliémie inhibant la sécrétion de rénine et l'hypokaliémie la stimulant [4].

#### **3.4.1.2. Le système Kallicréine- Kinines(S.K.K)**

Les IEC peuvent interférer également avec le système des kinines dont le fonctionnement est globalement parallèle à celui du système rénine-angiotensine.



### **i) Les substrats**

- **Le kininogène** : ce substrat de la kallibréine est une glycoprotéine acide présente dans le plasma sous forme de kininogène de haut poids moléculaire (K.H.P.M.) et de kininogène de bas poids moléculaire (K.B.P.M.).
- **Les kinines** : la kallidine et la bradykinine. La kallibréine hydrolyse préférentiellement, selon sa localisation, le K.H.P.M. ou le K.B.P.M. pour donner la kallidine. Cette dernière est convertie en bradykinine par l'action d'une aminopeptidase. La bradykinine est dégradée par les kininases I et II. Cette dernière est identique à l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.

### **ii) Les enzymes**

- **Les kallibréines** : les kallibréines sont des glycoprotéines acides apparentées : sérine-protéases qui diffèrent entre elles par leurs caractéristiques physicochimiques et enzymatiques. Elles sont biosynthétisées au niveau intracellulaire sous forme de préprokallibréines qui, après modification, donnent les prokallibréines. La prokallibréine, localisée au niveau tissulaire ou plasmatique, est clivée en kallibréine après activation par le facteur Hageman ou la trypsine.
- **Les kininases** : elles sont représentées par 2 types de carboxypeptidase : la kininase I, d'une part et l'enzyme de conversion ou kininase II d'autre part. La kininase I hydrolyse les kinines par leur extrémité C-terminale et les peptides, ainsi privés de résidus arginine, seraient plus actifs que leurs précurseurs. La kininase II, par clivage d'un résidu (Phe - Arg) de l'extrémité c-terminale donnerait au contraire des produits inactifs.

### **iii) Physiologie du S.K.K**

Les kinines exercent un effet vasodilatateur sur les artérioles et un effet vasoconstricteur sur les veines ; au niveau rénal, elles facilitent l'élimination d'eau et de sodium. Elles participent ainsi à la régulation des débits sanguins locaux et à l'homéostasie de la pression artérielle. Il existe d'autre lien entre le S.R.A. et le S.K.K : outre l'activité commune de la kininase II, les kallibréines peuvent activer la rénine tandis que l'angiotensine II peut stimuler la production de kallibréine par l'intermédiaire de l'aldostérone. L'action des kinines sur la rénine et sur la paroi vasculaire s'exerce aussi par l'intermédiaire des prostaglandines. La synthèse de P.G au niveau du muscle lisse vasculaire et les cellules médullaires rénales, ainsi activée, donnerait des P.G.E2, P.G.I2 ou P.G.F2a (prostaglandines vasodilatatrices) qui agirait respectivement sur l'endothélium artériel ou veineux [22].

## **4. Traitement non pharmacologique**

### **Mesures hygiéno-diététiques**

#### **► Régime pauvre en sel**

Tous les patients en IC doivent suivre un régime sans sel ou modérément salé (< 6 g/jour). Pour cela le patient doit : connaître les aliments riches en sel : charcuterie (saucisson sec, salami, saucisses etc.), fromages (roquefort, fêta, gruyère, cantal etc.), pain, biscottes, pâtisserie, certaines boissons comme les eaux gazeuse (vichy), les condiments (sauces comme ketchup, moutarde ou olives), les produits du commerce (soupe, plats cuisinés, tartes, pizza etc.), les biscuits apéritifs et graines salés (cacahuètes) ; en pratique, cuisiner sans mettre de sel, à savoir qu'une alimentation cuisinée strictement sans sel et sans ajout d'aliments salés contient naturellement 2 grammes de sel ; utiliser les épices, les herbes aromatiques et les condiments pour réaliser des plats gouteux et jouer sur le mode de cuisson (marinade, court bouillon, rôtie, au four etc.), en privilégiant les préparations « maison » ; faire attention aux sels de régime riche en potassium.

#### **► Arrêt du tabac impératif**

#### **► Limitation de la consommation d'alcool**

La consommation d'alcool doit être limitée à 1 à 2 verres de vin par jour, voire proscrite.

#### **► Activités**

L'activité physique est indispensable, elle permet de lutter contre la sédentarité et le déconditionnement à l'effort. Elle permet de réduire la fatigue, l'essoufflement et réduit de 35% la mortalité et les hospitalisations pour les patients avec une IC stabilisée. Il s'agit d'activité physique d'endurance régulière pendant 30-45 minutes et adaptée aux possibilités du patient. Le patient doit connaître les efforts déconseillés, les situations à risque (chaleur, froid, repas copieux) et repérer ses propres limites dans l'effort.

#### **► Réduction des autres facteurs de risque cardiovasculaire**

Il faut réduire la surcharge pondérale qui augmente le travail du cœur chez les personnes en obésité ou en surpoids. Un contrôle du poids deux fois par semaine est nécessaire pour dépister une rétention hydrosodée et pour adapter les diurétiques. De plus, il est indispensable d'équilibrer le diabète.

#### **► Vaccination (antigrippale, antipneumococcique)**

La survenue d'une infection chez un insuffisant cardiaque chronique stabilisé est souvent à l'origine de décompensations graves nécessitant des hospitalisations qui marquent un tournant dans l'évolution de la maladie, d'où l'intérêt de la vaccination antigrippale tous les ans et de la vaccination antipneumococcique tous les trois ans [25].

## 5. Classifications

Dans ce chapitre nous décortiquerons les deux principales sous-classes d'antihypertenseurs les plus prescrites qui sont les diurétiques et les IEC.

### 5.1. Les diurétiques

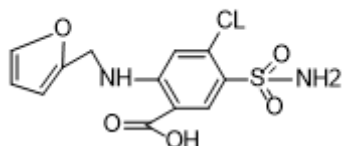
Les diurétiques représentent une des sous-classes de médicaments les plus prescrites. Leurs indications principales concernent l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque mais il existe d'autres indications telles que le traitement de l'hypokaliémie, des œdèmes, de l'hypertension portale. Les diurétiques sont des substances qui ont en commun la propriété d'inhiber la réabsorption rénale du sodium et provoquent donc une élimination urinaire d'eau et de chlorure de sodium [26].

Chaque segment du néphron à un mécanisme d'entrée du sodium unique et la possibilité d'inhiber spécifiquement cette étape différencie les différentes sous-classes de diurétiques.

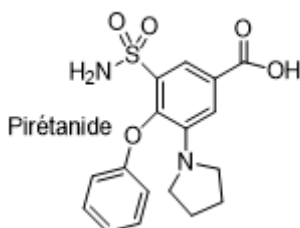
Il existe quatre sous-classes de diurétiques, qui se distinguent par leur site d'action à savoir :

- **Les diurétiques proximaux** : ce sont les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) et les substances osmotiques (Mannitol). Ils ne sont pas utilisés dans le traitement des syndromes œdémateux d'origine rénale, ni dans le traitement de l'HTA.
- **Les diurétiques de l'anse** : chef de file est le furosémide (Lasilix®).

Furosemide



Autre :

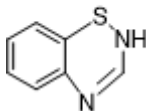


Pirétanide (Eurelix®)

Ils inhibent la réabsorption de sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henle.

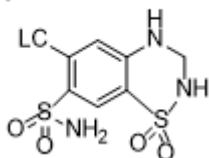
▪ **Les diurétiques thiazidiques :**

Thiazide



Ce sont des dérivés du benzothiazide, et sont donc des sulfamidés : chef de file est l'hydrochlorothiazide (Esidrex®).

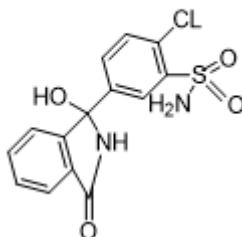
Hydrochlorothiazide



Autres :

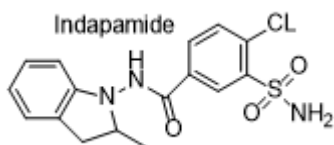
Chlortalidone (Hygroton®)

Chlortalidone



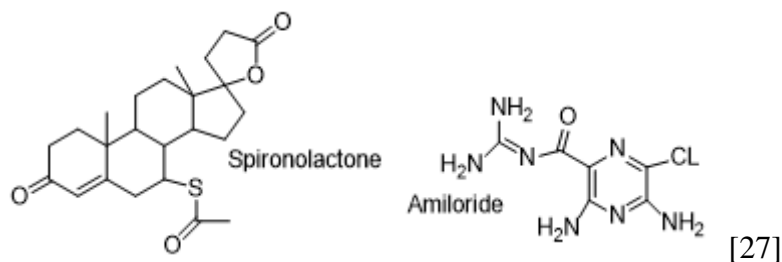
Indapamide (Fludex®)

Indapamide



Ils inhibent la réabsorption de sodium sur la partie proximale du tube distal, au niveau du segment de dilution.

▪ **Les diurétiques du tube collecteur cortical :** ils regroupent l'amiloride (Modamide®) et les antialdostérones, chef de file est le spironolactone (Aldactone®) ; éplérènone (Inspra®) ; ils ont en commun la capacité de s'opposer à l'échange Na/K.



On peut classer aussi les diurétiques selon leur action sur la kaliémie, il existe deux groupes :

✓ Les diurétiques hypokaliémiants (favorisant l'élimination du potassium dans les urines) :

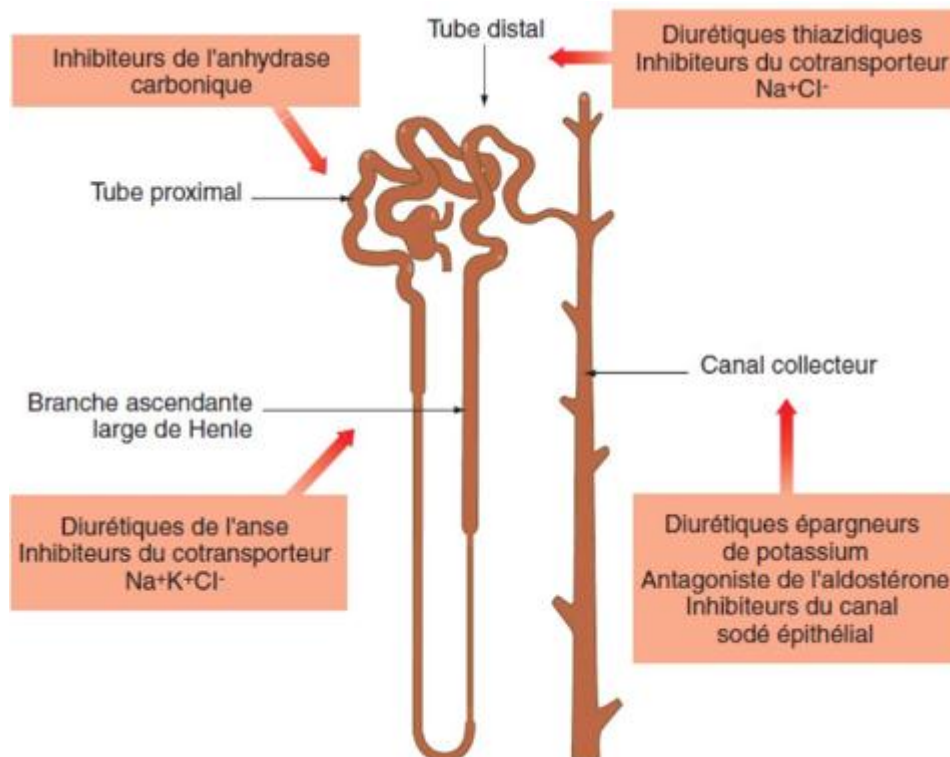
Ce sont les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques.

✓ Les diurétiques hyperkaliémiants (épargnant l'élimination du potassium dans les urines) :

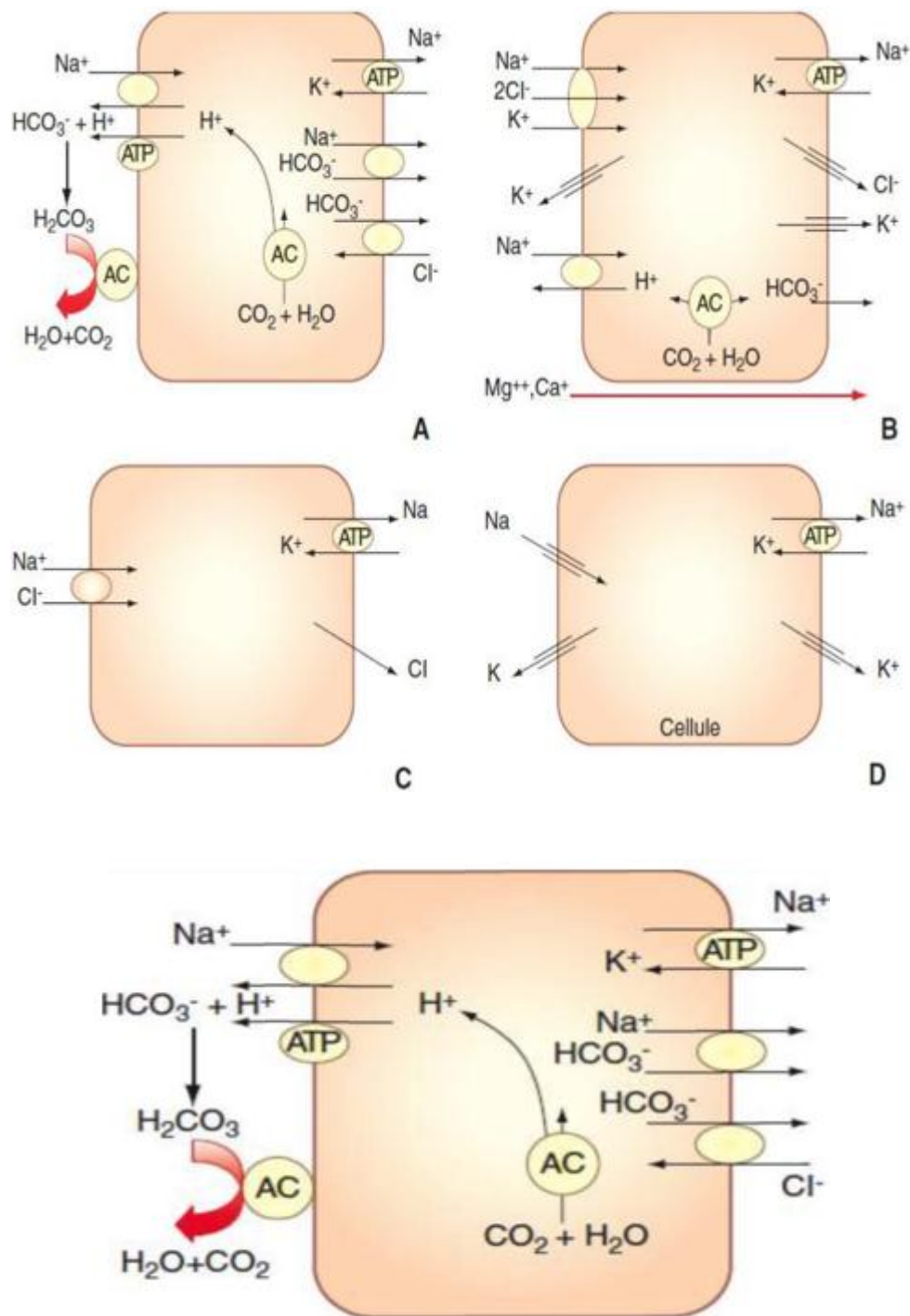
Ce sont les diurétiques anti-aldostérones et les diurétiques inhibiteurs du canal du sodium

[15].

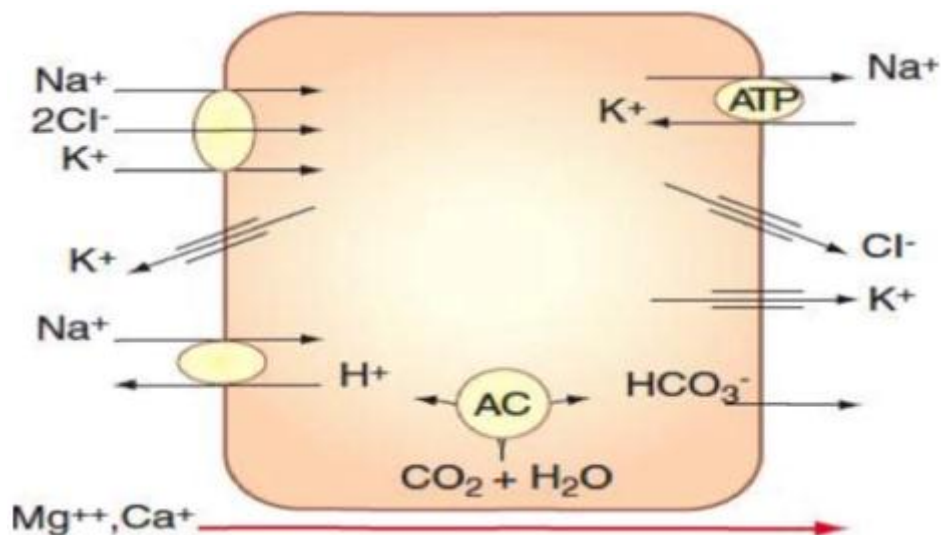
### 5.1.1. Mécanisme d'action des diurétiques



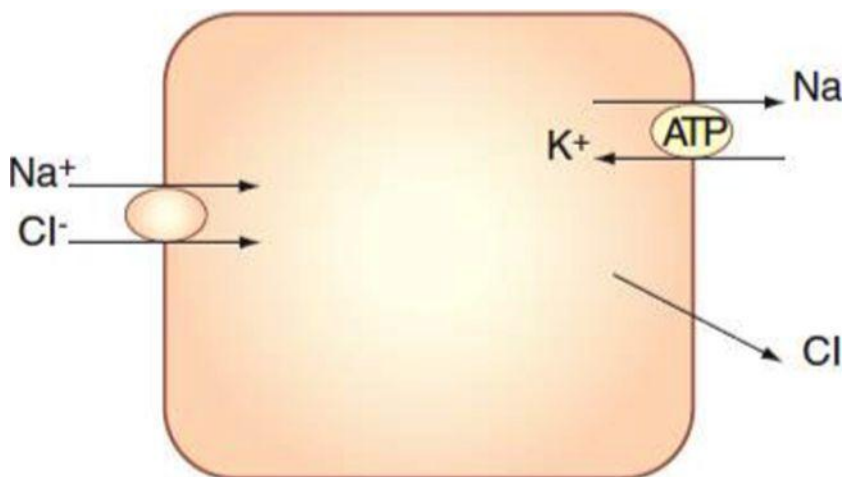
**Figure 2 : Représentation schématique du néphron et des cibles pharmacologiques des différents diurétiques.**



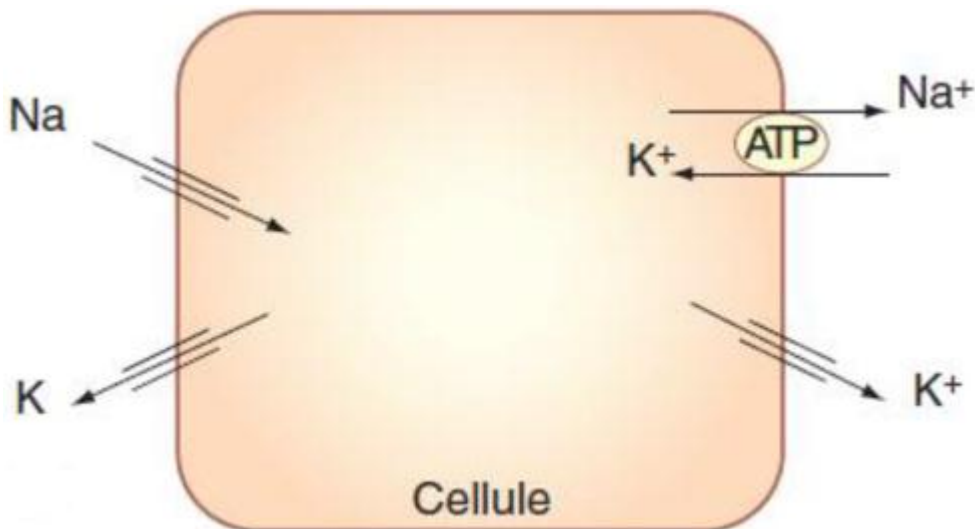
➤ *Mécanisme de réabsorption du sodium : Tube proximal.*



➤ *Mécanisme de réabsorption du sodium : Branche ascendante large de henlé.*



➤ *Mécanisme de réabsorption du sodium : Tube distal.*



➤ *Mécanisme de réabsorption du sodium : Canal collecteur.*

Figure 3 : Représentation schématique des mécanismes des différents diurétiques

[28].



## **Diurétiques proximaux**

### **- Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique**

L'anhydrase carbonique catalyse la réaction d'addition d'une molécule d'eau sur une molécule de gaz carbonique pour donner l'acide carbonique qui se dissocie au pH physiologique en un ion bicarbonate et un proton.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique empêchent l'anhydrase carbonique d'enzymes, qui a l'effet de diminuer la réabsorption du bicarbonate dans le tube contourné proximal. Ceci mène à l'assemblage du potassium dans l'urine et l'absorption diminuée de sodium. L'absorption diminuée de sodium mène à une diminution de la réabsorption de l'eau. Un exemple d'un médicament dans ce type est acétazolamide.

### **- Substances osmotiques**

Les diurétiques osmotiques empêchent la réabsorption du sodium et de l'eau, augmentant l'osmolarité du sang et du filtrat rénal. Les exemples de ces agents comprennent l'isosorbure et le mannitol, qui peuvent être employés pour les buts cliniques suivants :

- Réduction de pression intracrânienne ou de pression dans le crâne ;
- Demande de règlement de l'insuffisance rénale oligurique ;
- Transport des médicaments droits au cerveau [29].

### **- Diurétiques de l'anse de Henlé**

Les diurétiques de l'anse, dérivés sulfamidés, sont des substances qui augmentent la diurèse. Ils sont appelés diurétiques de l'anse, car ils agissent précisément au niveau de l'anse de Henlé du néphron (constituant du rein).

Ils agissent en inhibant la réabsorption du co-transporteur  $\text{Na}^+_{2}\text{Cl}^{-}/\text{K}^{+}$  au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé et favorisent l'excrétion du potassium et du calcium d'où on observe à ce niveau une hyponatrémie, une hypokaliémie et une hypocalcémie. Au niveau de la branche descendante de l'anse de Henlé, ils inhibent la réabsorption de l'eau entraînant la déshydratation.

Les diurétiques de l'anse ont une action diurétique puissante, rapide et brève persistant en cas d'insuffisance rénale.

Ils sont utilisés pour lutter contre les diverses rétentions hydro-sodées, l'œdème aigu du poumon et dans l'hypertension artérielle à travers leur forme à libération prolongée.

Ce sont des diurétiques hypokaliémants. Les exemples des médicaments dans ce type comprennent le furosémide, l'acide éthacrynique, le torsemide et le bumétanide [30].



- **Diurétiques thiazidiques ou diurétiques de la partie proximale du tube distal**

Les diurétiques thiazidiques agissent au niveau de la partie initiale du tube contourné distal (segment de dilution), en inhibant la réabsorption du co-transporteur  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ .

Ils augmentent ainsi l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un degré moindre l'excrétion du potassium et du magnésium ; ils accroissent de la sorte la diurèse et exercent donc une action anti-hypertensive, de façon mécanique, par baisse du volume sanguin.

Les diurétiques thiazidiques ont également un effet anticalciurique (la calciurie est la concentration urinaire du calcium), par augmentation de la réabsorption urinaire du calcium et la réduction de sa résorption intestinale (cette propriété permettant de les utiliser dans les hypercalciuries provoquant des lithiases urinaires récidivantes). Les conditions principales que ces agents sont employés pour traiter comprennent l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, les calculs rénaux et le diabète insipide néphrogénique. Un exemple d'un médicament dans ce type est l'hydrochlorothiazide [31].

- **Diurétiques épargnant le potassium ou diurétiques du tube collecteur cortical**

Ils interviennent au niveau de la cellule principale dans le tube collecteur cortical. L'entrée du sodium filtré dans ces cellules est médiée par la présence d'un canal épithélial sodique (ENaC) sur la membrane apicale. L'énergie est fournie par le gradient favorable de Na. Le Na réabsorbé est ensuite excrété de la cellule par une pompe NaK-ATPase dépendante sur la membrane basolatérale. L'aldostérone augmente le nombre de canaux sodés et de pompes NaK-ATPase dépendantes. Parmi les diurétiques épargnant le potassium (K), on distingue : Les pseudo-antialdostérones (amiloride) agissent au niveau des cellules principales du tube contourné distal pour bloquer directement le canal épithélial sodique en entraînant une hyponatrémie et une augmentation du débit urinaire résultant d'une déshydratation ; les antialdostérones (spironolactone et éplérénone) vont agir au niveau des cellules intercalées du canal collecteur pour s'opposer à l'action de l'aldostérone en entrant en compétition avec le récepteur intra-cytosolique aux minéralocorticoïdes. L'effet natriurétique de ces substances est faible, entraînant une excrétion de 1 à 3 % du sodium filtré. Ils sont surtout utilisés en combinaison avec les thiazidiques pour prévenir la fuite urinaire de K. [26].

## **5.1.2. Indication du traitement diurétique**

### **i) Insuffisance cardiaque**

Le traitement de la rétention hydrosodée de l'insuffisance cardiaque fait appel à un diurétique de l'anse auquel peut être associé un thiazidique en cas d'œdèmes réfractaires. L'effet bénéfique des diurétiques a été renforcé par la démonstration que la spironolactone à la dose de 25-50 mg/jour améliore la survie des patients ayant une insuffisance cardiaque évoluée. Cet effet est probablement lié aux propriétés d'épargne potassique et anti-fibrosante de la spironolactone. L'éplérénone, plus récemment introduite, permettrait des bénéfices analogues avec des effets secondaires (gynécomastie, impuissance etc.) moindres.

### **ii) Hypertension artérielle**

L'efficacité des diurétiques pour prévenir les complications cardiaques et vasculaires de l'HTA a été parfaitement démontrée par de multiples essais de prévention. Les thiazidiques figurent au rang des quatre classes médicamenteuses recommandées pour une utilisation en première intention dans l'HTA commune. Les diurétiques sont particulièrement efficaces chez les sujets noirs et chez les personnes âgées. Pour traiter l'HTA, la posologie d'hydrochlorothiazide préconisée est de 12,5 à 25 mg/jour. Il est nécessaire de surveiller la kaliémie. Les associations préférentielles sont les diurétiques épargneurs de potassium et les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC ou ARA2). Cas particuliers : en cas d'hyperaldostéronisme primaire non chirurgical, la spironolactone est le traitement logique de l'hypertension ; circulation-métabolismes : en cas d'insuffisance rénale chronique, les thiazidiques sont peu efficaces et les épargneurs de potassium sont dangereux (hyperkaliémie). Les diurétiques de l'anse sont les seuls utilisés, à doses adaptées selon le degré d'insuffisance rénale (furosémide : 40 à 500 mg/jour).

## **5.1.3. Autres indications**

### **5.1.3.1. États de rétention sodée**

Les diurétiques de l'anse peuvent être associés la spironolactone qui sont préférentiellement utilisés en cas de décompensation œdémato-ascitique du cirrhotique ; et du syndrome néphrotique.

### **5.1.3.2. Hypercalcémie majeure**

Elle est l'indication actuellement rare du furosémide. La nécessité d'une réhydratation parfaite et d'une surveillance clinique et biologique très attentive (la diurèse induite doit être très abondante pour que le traitement soit efficace).

### **5.1.3.3. Lithiase urinaire récidivante avec hypercalciurie idiopathique**

Les diurétiques thiazidiques augmentent la réabsorption rénale de calcium et sont donc hypocalciurants.

### **5.1.3.4. Glaucome**

L'acétazolamide est largement utilisé dans le traitement du glaucome chronique [32].

## **5.1.4. Propriétés pharmacologiques des diurétiques**

### **5.1.4.1. 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 [33]. Les anti-aldostérones sont des stéroïdes de synthèse et doivent se fixer au récepteur cytoplasmique des minéralocorticoïdes 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 [34].

### **5.1.4.2 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.

### 5.1.5. Effets indésirables des diurétiques et précautions d'emploi

Ils sont liés à leur mode d'action et sont résumés dans le tableau I.

**Tableau I : Complications liées aux diurétiques**

Complications	Diurétiques en cause
• Déplétion volémique	Tous les diurétiques
• Hypokaliémie	Acétazolamide (ACTZ), Diurétique de l'anse (DA) et Thiazides (TZD)
• Hyperkaliémie	Diurétiques épargneurs de potassium (DEK <sup>+</sup> )
• Alcalose métabolique	Thiazides (TZD) et Diurétique de l'anse (DA)
• Acidose métabolique	Acétazolamide (ACTZ) et Diurétiques épargneurs de potassium (DEK <sup>+</sup> )
• Hyponatrémie	Thiazide (TZD)
• Hyperuricémie	Diurétique de l'anse (DA) et Thiazides (TZD)

#### 5.1.5.1. Accidents hydroélectrolytiques

##### ❖ Hypokaliémie

- L'effet hypokaliémiant est surtout observé avec les diurétiques proximaux, les diurétiques de l'anse et à un moindre degré les thiazidiques. Sous traitement par les thiazidiques la kaliémie ne s'abaisse que discrètement.
- Les sujets exposés au risque d'hypokaliémie sont ceux dont les apports sodés sont élevés (échanges Na-K dans le tube collecteur) et présentant un hyperaldostéronisme (primaire ou secondaire).
- La mesure de la kaliémie est indispensable avant tout traitement puis régulièrement au cours du suivi. Une kaliémie égale ou inférieure à 3,6 mEq/L impose une compensation (aliments riches en K) et surtout l'adjonction d'un diurétique épargnant le potassium.

##### ❖ Déshydratation et hyponatrémie

- L'hyponatrémie est le plus souvent liée à l'utilisation de diurétiques thiazidiques chez le sujet âgé, ayant une prise de boissons trop abondante, en régime désodé et/ou une autre cause d'hyponatrémie associée (insuffisance cardiaque, cirrhose, hypothyroïdie). Enfin, elle peut être favorisée par la diarrhée, un syndrome infectieux et les fortes chaleurs.
- Une insuffisance rénale fonctionnelle peut se développer. De plus l'adjonction d'un IEC ou d'ARA2 peut chez un patient déshydraté être à l'origine d'une baisse importante de la filtration glomérulaire.

### ❖ **Hyperkaliémie**

Plusieurs facteurs augmentent le risque d'hyperkaliémie lors de la prise de diurétiques épargneurs de potassium :

- ▶ l'insuffisance rénale ;
- ▶ la néphropathie diabétique ;
- ▶ l'administration simultanée d'un IEC ou d'ARA2 ;
- ▶ la prise d'AINS ;
- ▶ une supplémentation potassique.

### ❖ **Hypomagnésémie**

Elle s'observe essentiellement sous diurétiques de l'anse, et à un moindre degré après prise de thiazidiques.

#### **5.1.5.2. Effets métaboliques**

- L'augmentation du taux des triglycérides et du cholestérol, modérée et transitoire.
- Hyperuricémie : toute thérapeutique diurétique (en dehors de la spironolactone) s'accompagne d'une élévation de l'uricémie.

L'hyperuricémie au long cours s'accompagne rarement de crises de goutte ; elle n'est pas un facteur de risque vasculaire.

#### **5.1.5.3. Autres effets secondaires**

- La tolérance générale des diurétiques est en règle excellente.

Cependant ont été décrits :

- les accidents allergiques sous thiazidiques ;
- la gynécomastie chez l'homme et troubles menstruels chez la femme sous spironolactone.
- Enfin les diurétiques diminuent la clairance du lithium ce qui nécessite un contrôle de son taux plasmatique.

#### **5.1.5.4. Diurétiques et insuffisance rénale**

- Les diurétiques thiazidiques perdent leur efficacité en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn).
- Les diurétiques distaux exposent au risque d'hyperkaliémie grave et sont contre-indiqués dans l'insuffisance rénale sévère.
- Seuls les diurétiques de l'anse conservent leur efficacité et sont licites chez un patient ayant une insuffisance rénale sévère (< 30 ml/mn de clairance). Il peut être nécessaire d'utiliser une forte posologie de furosémide pour obtenir un accroissement de la natriurèse [35].

### **5.1.6. 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 diurétiques 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).

Les diurétiques de l'anse de Henlé et les diurétiques anti-aldostérones (dans l'insuffisance cardiaque).

Les diurétiques thiazidiques et les diurétiques de l'anse de Henlé (dans les cas graves d'insuffisance cardiaques).

### **5.1.7. Interactions médicamenteuses des diurétiques**

#### **i) Communes à tous les diurétiques**

La réduction de l'effet diurétique avec les AINS.

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

#### **ii) Diurétiques de l'anse**

L'augmentation du risque d'ototoxicité et de néphrotoxicité en cas d'utilisations de fortes doses associées à d'autres substances otoxiques (aminoside par exemple).

Les potentialisations du risque de torsades de pointes avec les médicaments augmentant l'espace QT tels que macrolides, neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques, amiodarone, sotalol, autres médicaments hypokaliémies etc. Des précautions doivent également être prises avec les digitaliques.

#### **iii) Thiazidiques**

Comme précédemment, des précautions doivent être prises avec : les digitaliques, les hypokaliémies, les produits de contraste iodés en raison du risque d'insuffisance rénale ou les IEC et les ARA II en cas d'insuffisance rénale.

#### **iv) Diurétiques hyperkaliémies**

Contre-indiqués avec le potassium, les sels désodés au potassium, et d'autres diurétiques hyperkaliémians. Leur utilisation est déconseillée avec : les IEC ; les ARA II et le tacrolimus(PROGRAF).

Ils doivent être employés avec précaution avec les diurétiques hypokaliémiants et les produits de contraste iodés [36].

### 5.1.8. Contre-indications des diurétiques

L'insuffisance rénale pour les diurétiques hyperkaliémiants et les diurétiques thiazidiques

L'allergie aux sulfamidés (thiazidiques, diurétiques de l'anse), etc.

La toxémie gravidique (rejetés par la plupart des auteurs) [37].

### 5.1.9. Quelques conseils concernant l'utilisation des diurétiques en général

Les diurétiques sont des **aliments** ou des **médicaments** qui favorisent l'élimination des liquides via l'urine. Il existe de nombreux aliments diurétiques et de régimes qui servent à augmenter également la diurèse. Mais beaucoup de personnes prennent également des diurétiques dans le but de maigrir.

Les **médicaments diurétiques** ne sont délivrés qu'uniquement sur prescription d'une ordonnance médicale.

Les aliments ou plantes qui favorisent l'élimination des liquides de l'organisme et des substances toxiques provoquant des œdèmes, de la fatigue ou des céphalées, sont appelés diurétiques **naturels**. Les diurétiques sont bons pour l'organisme : ils n'ont pas d'effets secondaires, aident à éviter la rétention d'eau et améliorent le transit intestinal.

Les **aliments diurétiques** contiennent naturellement beaucoup d'eau, des antioxydants et des fibres. Leur apport en sodium est faible et ils sont en général riches en potassium, acides aminés et flavonoïdes aux effets diurétiques. Voici des exemples de fruits et légumes diurétiques : ananas, pastèque, melon, grenade, artichaut, courge, céleri, tomate, carotte, concombre, légumes aux feuilles vertes (blettes, épinards, cresson etc.), levure de bière, herbes aromatiques comme le persil, coriandre et cerfeuil.

Evidemment, l'eau est le véhicule qui aide ces aliments à remplir leur fonction.

**Les infusions diurétiques** par excellence : thé vert ou rouge, prêle des champs, pissenlit, herbes de la Saint-Jean, thym, menthe et camomille.

Les diurétiques ne sont pas appropriés pour perdre du poids. Ils ne s'attaquent pas aux graisses mais principalement à l'excès de liquides. Prenez des compléments diurétiques pour mincir peut représenter un problème pour votre santé si vous ne le faites pas sous surveillance médicale. Les **aliments diurétiques** peuvent faciliter la perte de volume et éviter la sensation de gonflement du ventre. Vous pouvez suivre un régime contre la rétention d'eau ou bien suivre de temps en temps un régime choc (d'un jour ou deux au maximum), comme le régime

gaspacho, à la soupe, à la tomate ou à l'ananas, pour vous nettoyer de l'intérieur. Ne cherchez pas à aller trop vite. Évitez la rétention d'eau de manière naturelle, saine et efficace [38].

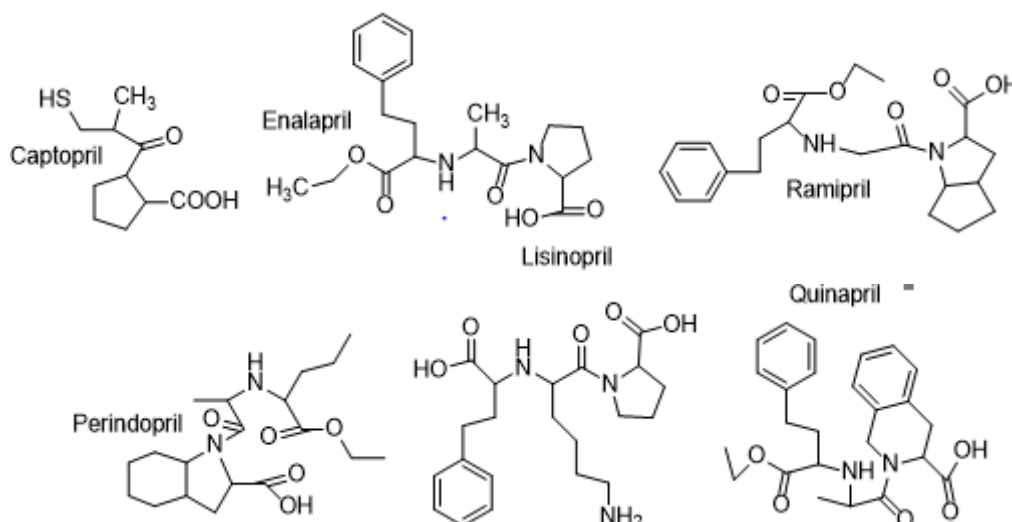
## **5.2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**

### **5.2.1. Propriétés chimiques des IEC**

L'enzyme de conversion est une métalloenzyme appartenant à la famille des carboxypeptidases. Elle est susceptible d'agir sur de nombreux substrats peptidiques. Elle clive la partie C terminale de l'angiotensine I en libérant l'angiotensine II et un dipeptide. L'affinité des IEC pour l'enzyme de conversion varie suivant les produits, il est possible de classer les IEC selon l'élément structural qui interagit avec l'enzyme de conversion. On trouve alors des IEC interagissant par différentes fonctions : fonction sulfhydryle fonction carboxylique fonction phosphorée. Le premier type d'inhibiteur qui correspond à des peptides ne pouvait être utilisé en thérapeutique car détruit lors de la prise orale et donc seulement utilisable par voie intraveineuse. Cet obstacle a été levé par le développement de composés actifs par voie orale, développement qui a été rendu possible grâce à une étude très poussée des relations structure-activité des substrats et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Le premier inhibiteur actif per os, le Captopril sans parenté structurale avec les peptides de venin de serpent est une substance qui contient un groupement thiol (SH). Il s'agit du mercaptopropanoylproline (analogue dipeptidique). Ultérieurement, d'autres inhibiteurs ont été mis au point en particulier l'énalapril dont la structure diffère du Captopril. Hormis le fait qu'il s'agisse d'un analogue tripeptidique, les deux principales différences de l'énalapril et le Captopril sont d'une part l'absence de groupement thiol sur l'énalapril et d'autre part le fait que, pour être actif, l'énalapril doit au préalable être transformé au niveau du foie en un diacide, l'acide énalaprilique. L'énalapril est donc un promédicament correspondant à un acide-ester inactif par lui-même mais qui à la différence du métabolite actif se résorbe par voie digestive.

Structures de quelques molécules :





### 5.2.2. 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 éliminées 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.

### 5.2.3. Propriétés pharmacodynamiques

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 hydro-sodée) par la corticosurrénale. 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 NO (oxide nitrique) et de prostaglandines vasodilatatrices. 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. 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.

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) [4].

#### **5.2.4. Indications des IEC**

L'efficacité anti-hypertensive des IEC est comparable à celle des autres grandes catégories d'antihypertenseurs.

Insuffisance cardiaque congestive (captopril, enalapril, cilazapril, lisinopril, ramipril, quinapril, fozinopril, périndopril). 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.

Infarctus du myocarde (si situation hémodynamique stable), post infarctus (captopril, cilazapril, lisinopril, ramipril, trandolapril et zofénopril). Dans le cadre de l'infarctus du myocarde, les IEC préviennent le remodelage ventriculaire, c'est à dire la dilatation et 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 préviennent la survenue des complications de la maladie chez les patients insuffisants coronariens.

La néphropathie du diabète de type I (captopril), type II (lisinopril) [39].

### 5.2.5. Effets indésirables des IEC

#### ▶ Effets indésirables en rapport avec l'action pharmacologique

La modification de la fonction rénale ; l'hyperkaliémie ; et l'hypotension artérielle.

#### ▶ Effets indésirables éventuellement en rapport avec l'action pharmacologique

L'accumulation de la bradykinine ainsi que des prostaglandines a été évoquée pour expliquer la survenue de toux, de réactions d'hypersensibilité et d'œdème de Quincke.

### 5.2.6. Autres effets indésirables

#### ▶ effets indésirables non spécifiques

Ce sont : des troubles digestifs banals ; des rashes morbilliformes prurigineux ; des sensations d'asthénie ou d'étourdissement ; et des céphalées.

#### ▶ effets indésirables spécifiques du Captopril

Ce sont : des troubles transitoires du goût pouvant aller jusqu'à la disparition complète (agueusie) ; une leuconéutropénie ; et une protéinurie.

### 5.2.7. Interactions et associations

Intérêt de l'association des IEC avec :

#### Les diurétiques

Thiazidiques et 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'enalapril).

#### Les Bêtabloquants

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

#### ➤ 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 antihypertenseurs.

#### ➤ Population à risque

Les IEC sont contre-indiqués chez la femme enceinte et allaitante.

Les IEC ne doivent pas être associés 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) [40]. Les IEC sont contre-indiquées chez un patient en traitement par Lithium [41].

# **METHODOLOGIE**

## **IV. METHODOLOGIE**

### **1. Cadre d'étude**

Cette étude s'est déroulée dans le service de cardiologie du CHU du Point-G.

Le CHU du Point G a été créé en 1906. 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 ; et 1986-2000. Érigé en hôpital en 1959 et après avoir expérimenté l'autonomie de gestion il est transformé en 1992 en Etablissement Public à caractère Administratif doté de la personnalité morale et de l'autonomie de gestion. L'hôpital du point G est le centre national de référence et est situé dans le village du point-G dans la commune 3 au nord de Bamako aux alentours du point géodésique appelé la colline du Point-G. Il constitue avec les hôpitaux Gabriel Touré, de Kati et le Centre National d'Odonto-Stomatologie (CNOS) les centres hospitalo-universitaires. Il est situé à neuf (9) kilomètres du centre-ville sur une superficie de 25 hectares [42] et comprend :

- une direction constituée par ses composantes administratives, financières, comptables et d'informations hospitalières ;
- un service des urgences ;
- deux grands services de chirurgie : chirurgie A, chirurgie B ;
- un service de gynécologie obstétrique, un service d'anesthésie-réanimation, un service d'urologie ;
- un service d'imagerie médicale et de médecine nucléaire ;
- un service du laboratoire d'analyse médicale ;
- un service de la pharmacie hospitalière ;
- un service social ;
- un service de maintenance ;
- des services de médecine interne, d'hémato-oncologie, de néphrologie, de pneumo-phtisiologie, de neurologie, d'infectiologie, de psychiatrie et de cardiologie [11] ;
- un service de rhumatologie.

Le service de cardiologie du CHU du Point-G comprend deux unités : une unité de cardiologie A et une unité de cardiologie B. L'unité A est située au centre de l'hôpital près du rond-point. Elle a en son sein 9 salles dont une salle de consultation et 8 salles d'hospitalisation avec 14 lits au total.

L'unité B est excentrée vers l'Est entre le service de pneumologie au Sud et le service d'infectiologie au Nord. Elle comporte 12 salles dont deux (02) réservées aux consultations et 10 Salles d'hospitalisation avec 35 lits et uneUSIC (unité de soin intensif cardiologique).

Le personnel se compose de 11 cardiologues dont un professeur titulaire, 2 maîtres de conférences et 5 maîtres assistants, des médecins en formation pour l'obtention du diplôme d'études spécialisées (DES), 2 internes en médecine, 2 majors, 17 infirmiers et 9 GES (agent chargé d'assurer la propriété d'un service de santé).

Le service possède 2 électrocardiographes, un échocardiographe, 1 salle de test d'effort, 1 salle d'Holter (Holter ECG et Holter tensionnel), une USIC et 18 salles d'hospitalisation avec 49 lits. Ce service a des activités de consultation, d'hospitalisation et de réalisation d'exams para-cliniques (ECG et échographie cardiaque). L'hospitalisation des malades se fait principalement à partir des urgences ou de la consultation externe des médecins. Il s'agit de patients porteurs de maladies cardiovasculaires et/ou hypertendus dont l'état nécessite une prise en charge hospitalière.

## **2. Population d'étude**

Elle était constituée par des prescripteurs du service de cardiologie et des ordonnances prescrites lors de la consultation des malades non hospitalisés et lors de la visite des malades hospitalisés.

## **3. Type et période d'étude**

Il s'agissait d'une étude prospective, analytique et descriptive de la prescription des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le service de cardiologie du CHU du Point-G.

Elle a été effectuée durant 24 mois allant de Janvier 2019 à Décembre 2020.

## **4. Critères d'inclusion**

Etait éligible au protocole tout patient des deux sexes et de tout âge admis dans le service de cardiologie ayant dans son traitement un diurétique et/ou un IEC ainsi que tout prescripteur ayant accepté de participer à l'étude.

## **5. Critères de non inclusion**

N'ont pas été incluses les prescriptions ne comportant ni un diurétique ni un IEC ou ne provenant pas du service de cardiologie du CHU du Point-G.

## **6. Déroulement de l'étude**

Elle s'est déroulée comme suit : après l'obtention d'une note de service autorisant l'enquête au sein du service concerné ; ensuite l'enquête lors de la consultation et la visite auprès des prescripteurs ; la saisie et analyse des données ; enfin rédaction de la thèse.

## **7. Echantillon à étudier**

Les échantillons ont été récoltés de façon aléatoire, les ordonnances répondant à tous les critères d'inclusion et bénéficiant chacune d'un support individuel de données avec

enregistrement systématique, ainsi que les prescripteurs ayant accepté de participer à l'étude. La taille de l'échantillon est égale au nombre de cas obtenu lors de la durée de l'enquête soit 263 ordonnances et 9 prescripteurs.

## 8. Collecte des données

Les données ont été collectées sur des fiches d'enquêtes contenant les paramètres suivants : le profil du prescripteur ; les paramètres de l'ordonnance ; les diagnostics retenus ; les diurétiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion prescrits ; les associations avec d'autres médicaments ; les critères de choix des diurétiques et IEC ; les examens effectués avant le traitement ; les associations d'antihypertenseurs ; les mesures adjuvantes ; la surveillance du traitement ; les effets secondaires notés ; les difficultés rencontrées par les prescripteurs et enfin les interactions médicamenteuses.

### Définition des variables :

- unité de prescription : correspond à l'unité d'où provenaient les ordonnances.
- profil du prescripteur : désignait la qualification du prescripteur de l'ordonnance (cardiologue, DES en cardiologie).
- Qualité de prescription : désignait la modalité de prescription et la qualité de l'ordonnance.
- Modalité de prescription : diagnostic retenu, le bilan effectué avant le traitement, les critères du choix du traitement, les motifs d'associations d'antihypertenseurs entre eux, les mesures adjuvantes aux traitements non médicamenteux, la surveillance du traitement initié, les effets secondaires et les difficultés rencontrés concernant la prise en charge des patients.
- La qualité de l'ordonnance repose d'une manière générale sur certains éléments qui sont à respecter pour une bonne prescription à savoir :
  - i) Identification du prescripteur : nom, adresse, qualification, numéro d'identification, etc.
  - ii) Identification du malade : nom, prénom, âge, sexe, taille/poids si nécessaire, etc.
  - iii) Caractéristiques du (des) médicament(s) prescrit(s) : dénomination, forme, posologie et mode d'administration, c'est à dire la quantité prescrite ou la durée du traitement.
  - iv) Date de la prescription.
  - v) Mention telle que « renouvelable » ou « non renouvelable ».
  - vi) Signature et cachet du prescripteur apposés immédiatement après la dernière ligne de façon à ne pas laisser d'espace résiduel.

Dans cette étude la qualité de l'ordonnance a été jugée et considérée comme :

**\*Ordonnance conforme** : toute ordonnance comportant obligatoirement les quatre premiers éléments ci-dessus énumérés à savoir : 1) identification du prescripteur, 2) identification du malade, 3) caractéristiques du (des) médicament(s) prescrit(s) et 4) date de la prescription.



**\*Ordonnance non conforme** : toute ordonnance ne comportant pas l'un des quatre premiers critères énumérés ci-dessus [43].

- Médicament : est une préparation utilisée pour prévenir, diagnostiquer, soigner une maladie, un traumatisme ou pour restaurer, corriger, modifier les fonctions organiques 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.
- Type d'association : il s'agit de médicament en association fixe ou de médicament en association libre.
- Monothérapie : il s'agit d'un traitement par un seul antihypertenseur (diurétique ou IEC).
- Pluri-thérapie : il s'agit d'un traitement par deux ou plusieurs antihypertenseurs (diurétique et/ou IEC + autre(s) antihypertenseur(s)).
- Classe thérapeutique : elle a été catégorisée en sous-classe et classe de médicament.
- Types d'interactions : les interactions ont été catégorisées en interactions favorables ou défavorables.
- Interactions favorables : on parle d'association à type d'interaction favorable lorsqu'il y a un effet synergique ou additif, très bien tolérée sur le plan biologique et clinique.
- Interaction défavorables : ici, il n'existe pas d'effet synergique ni d'additif et elles entraînent soit une amplification des effets indésirables soit des effets antagonistes soit des effets toxiques graves voire mortels.

## **9. Saisie et analyse des données**

Les données ont été saisies sur Microsoft Word 2013 et analysées sur le logiciel SPSS (version 25).

### **Test statistique :**

Nous avons utilisé le test de « Khi-carré » ou « Khi-deux » pour tester l'hypothèse nulle d'absence de relation entre les variables catégoriques avec un intervalle de confiance de 95%.

## **10. Considérations éthiques**

La confidentialité sur l'identité des patients et des prescripteurs ainsi que les informations recueillies au cours de cette étude ont été respectées.

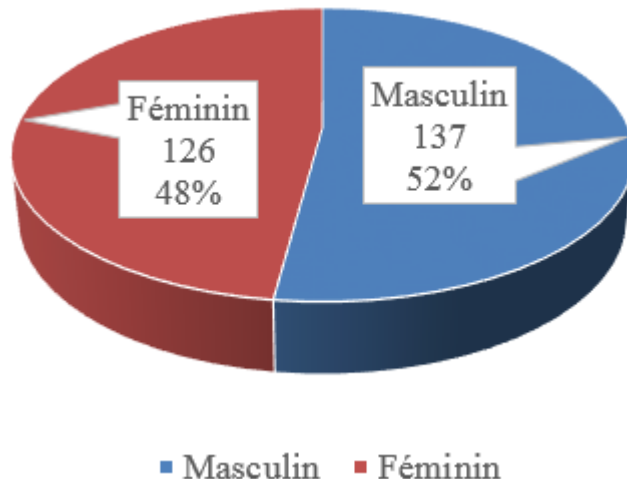
# RESULTATS

## V. RESULTATS

Au cours de notre étude 263 ordonnances et 9 prescripteurs ont été enregistrés.

### A-Résultats descriptifs

#### 1-Caractéristiques sociodémographiques



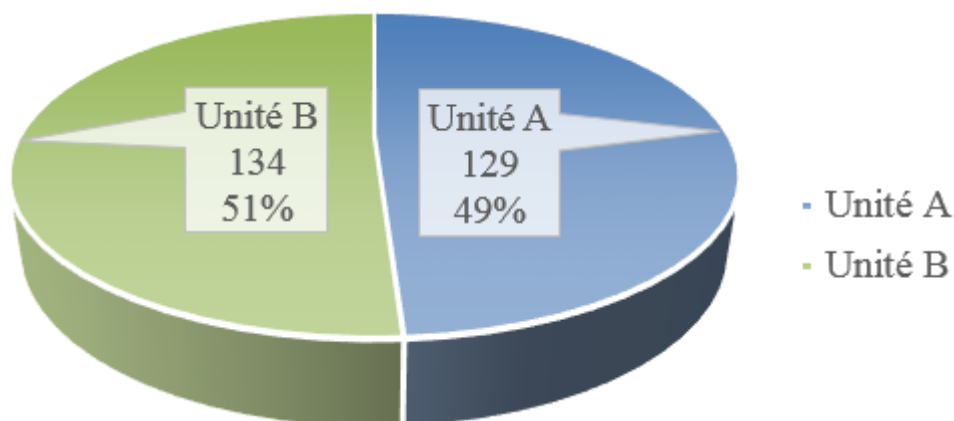
*Figure 4: Répartition des patients en fonction du sexe.*

Le sexe masculin était le plus représenté avec 52% des cas.

**Tableau II : Répartition des patients selon la tranche d'âge**

Tranche d'âge	Fréquence	Pourcentage
[13-28[	13	4,9
[28-43[	37	14,1
[43-58[	68	25,9
<b>[58-73[</b>	<b>107</b>	<b>40,7</b>
[73-88[	32	12,2
[88-03[	6	2,3
<b>Total</b>	<b>263</b>	<b>100</b>

La tranche d'âge de 58 à 73 ans était majoritaire soit 40,7%.



**Figure 5: Répartition des ordonnances en fonction des unités de cardiologie.**

La plupart des ordonnances ont été reçues dans l'unité de cardiologie B avec 51% des cas.

**Tableau III : Répartition des ordonnances selon le profil des prescripteurs**

Profil	Fréquence	Pourcentage
<b>Cardiologues</b>	<b>250</b>	<b>95,1</b>
DES cardiologie	13	4,9
<b>Total</b>	<b>263</b>	<b>100</b>

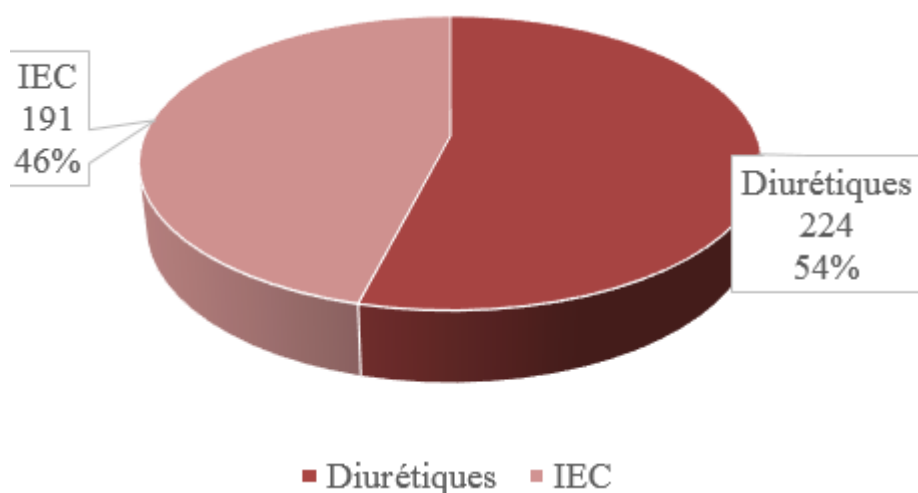
Les prescriptions ont été majoritairement faites par les cardiologues dans 95,1% des cas.

**2-Données sur les Diurétiques et les IEC utilisés :**

**Tableau IV : Répartition des diurétiques et des IEC prescrits selon qu'ils soient en spécialité ou en DCI**

Type de médicament	Fréquence	Pourcentage
<b>Spécialité</b>	<b>190</b>	<b>52,6</b>
DCI	171	47,4
<b>Total</b>	<b>361</b>	<b>100</b>

La plupart des médicaments prescrits étaient des spécialités avec un taux de 52,6%.



**Figure 6: Répartition des médicaments prescrits selon leur sous-classe thérapeutique (diurétiques et IEC).**

Un taux de 54% des médicaments prescrits était les diurétiques.

**Tableau V : Répartition des médicaments diurétiques et IEC prescrits selon les molécules**

Molécules	Fréquence	Pourcentage
<b>Captopril</b>	<b>137</b>	<b>33</b>
<b>Furosémide</b>	<b>111</b>	<b>26,7</b>
Hydrochlorothiazide	46	11,1
Perindopril	37	8,9
Spironolactone	29	7
Indapamide	25	6
Ramipril	11	2,7
Chlortalidone	10	2,4
Enalapril	5	1,2
Amiloride	2	0,5
Bumétanide	1	0,2
Lisinopril	1	0,2
<b>Total</b>	<b>415</b>	<b>100</b>

Le captopril était la molécule la plus fréquemment utilisée avec 33% suivi du furosémide avec 26,7%.

**Tableau VI : Répartition des ordonnances selon que les IEC et diurétiques soient associés ou non entre eux**

Désignation	Fréquence	Pourcentage
<b>IEC+Diurétique</b>	<b>130</b>	<b>49,4</b>
Diurétique	72	27,4
IEC	61	23,2
<b>Total</b>	<b>263</b>	<b>100</b>

L'association IEC + diurétique était la prescrite avec 49,4% des cas.

**Tableau VII : Répartition des ordonnances selon que les diurétiques et/ou IEC soient associés ou non à d'autres produits**

Produits associés	Fréquence	Pourcentage
<b>Oui</b>	<b>213</b>	<b>81</b>
Non	50	19
<b>Total</b>	<b>263</b>	<b>100</b>

Ce tableau montre que 81% des ordonnances renfermaient d'autres produits associés aux diurétiques et/ou aux IEC.

**Tableau VIII : Répartition des ordonnances selon le nombre de diurétiques prescrits.**

Nombre de molécule	Fréquence	Pourcentage
<b>Ordonnances avec 1 molécule</b>	<b>180</b>	<b>90</b>
<b>Ordonnances avec 2 molécules</b>	22	10
<b>Total</b>	<b>202</b>	<b>100</b>

Ce tableau montre que 90% des ordonnances contenaient une seule molécule diurétique contre 10% pour celles avec deux molécules. Les ordonnances contenaient donc au plus deux (02) molécules diurétiques.

**NB : L'association entre les molécules d'IEC n'a pas été observée au cours de cette étude.**

**Tableau IX : Répartition des médicaments prescrits selon le type d'association.**

Type d'association	Fréquence	Pourcentage
<b>Fixe</b>	<b>99</b>	<b>52,3</b>
Libre	90	47,6
<b>Total</b>	<b>189</b>	<b>100</b>

L'association fixe a été la plus représentée avec 52,3% des cas.

**Tableau X : Répartition des ordonnances selon la présence de pluri-thérapie et de monothérapie**

Ordonnances	Fréquence	Pourcentage
<b>Pluri-thérapie</b>	<b>186</b>	<b>70,7</b>
Monothérapie	77	29,3
<b>Total</b>	<b>263</b>	<b>100</b>

Les ordonnances étaient plus prescrites en pluri-thérapie dans 70,7% des cas.

**Tableau XI : Fréquence d'association des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires aux diurétiques et/ou aux IEC**

Antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant	Diurétique		IEC		Total	
	N	%	N	%	N	%
<b>Acétylsalicylate de lysine</b>	<b>67</b>	<b>31,2</b>	<b>49</b>	<b>22,8</b>	<b>116</b>	<b>54</b>
<b>Acétylsalicyclique</b>	<b>21</b>	<b>9,8</b>	<b>21</b>	<b>9,8</b>	<b>42</b>	<b>19,5</b>
Acenocoumarol	15	7	10	4,7	25	11,6
Enoxaparine	9	4,2	6	2,8	15	7
Calciparine	3	1,4	0	0	3	1,4
Fluidione	4	1,9	2	0,9	6	2,8
Clopidogrel	1	0,5	5	2,3	6	2,8
Warfarine	1	0,5	1	0,5	2	0,9
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>56,3</b>	<b>94</b>	<b>43,7</b>	<b>215</b>	<b>100</b>

Parmi les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires associés aux diurétiques et/ou aux IEC, l'acétylsalicylate de lysine était la plus associée avec 31,2% et 22,8% respectivement pour les diurétiques et les IEC suivi de l'acide acétylsalicyclique avec un taux de 9,8% pour les diurétiques et les IEC.

**Tableau XII : Nombre de prescriptions des médicaments associés aux diurétiques et/ou aux IEC selon leurs classes pharmaco-thérapeutiques**

Classes ou sous-classes	Fréquence	Pourcentage
<b>Bêtabloquant</b>	<b>101</b>	<b>23,8</b>
<b>Antalgique et antipyrétique</b>	<b>88</b>	<b>20,7</b>
Inhibiteur calcique	49	11,5
Hypolipémiant	46	10,8
Anticoagulant	33	7,8
Antibiotique	26	6,1
Antiulcéreux	22	5,2
Antitussif	10	2,4
Antiasthmatique	6	1,4
Digitalique	6	1,4
Vitamine	5	1,2
Anti-HTA à action centrale	4	0,9
Vasodilatateur	4	0,9
Antiagrégant plaquettaire	3	0,7
Sartan	3	0,7
Soluté massif	3	0,7
Antidiabétique	3	0,7
Antipaludique	2	0,5
Corticoïde	2	0,5
Laxatif	1	
Anti-H1	1	0,2
Antianémique	1	
Antigoutteux	1	0,2
Hormone hyperthyroïdienne	1	0,2
<b>Total</b>	<b>425</b>	<b>100</b>

Le bêtabloquant était plus associé aux diurétiques et/ou aux IEC avec un taux de 23,8% suivi de l'antalgique et l'antipyrétique (20,7% des cas).



**Tableau XIII : Répartition des ordonnances selon la présence de comprimé effervescent**

<b>Comprimé effervescent</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Non</b>	<b>260</b>	<b>98,9</b>
Oui	3	1,1
<b>Total</b>	<b>263</b>	<b>100</b>

Le comprimé effervescent ne figurait pas dans 98,9% des ordonnances contre 1,1% des cas de présences de comprimé effervescent.

**Tableau XIV : Répartition des ordonnances selon le type d'interaction**

<b>Type d'interaction</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Favorable théoriquement</b>	<b>201</b>	<b>76,4</b>
Défavorable théoriquement	62	23,6
<b>Total</b>	<b>263</b>	<b>100</b>

Les ordonnances contenaient d'interaction favorable dans 76,4% des cas contre 23,6% des cas défavorables.

**Tableau XV : Répartition des médicaments prescrits selon le type d'interaction**

Associations médicamenteuses	Type d'interaction
Diurétique hypokaliémiant-IEC ( <i>Furosémide-Captopril, Furosémide-Enalapril, Furosémide-Ramipril</i> ).	Favorable
Diurétique hypokaliémiant-Digitalique ( <i>Furosémide-Digoxine</i> ).	Défavorable
IEC-Inhibiteur calcique ( <i>Ramipril-Nifédipine, Captopril-Amlodipine</i> )	Favorable
Diurétique hypokaliémiant-Diurétique hyperkaliémiant ( <i>Furosémide-Spironolactone</i> ).	Favorable
IEC-Diurétique hyperkaliémiant ( <i>Captopril-Spironolactone</i> ).	Défavorable
Diurétique hypokaliémiant-Corticoïde ( <i>Furosémide-Bétaméthasone</i> ).	Défavorable
IEC-Héparine ( <i>Captopril-Enoxaparine</i> ).	Défavorable
Diurétique hypokaliémiant-Bêtabloquant ( <i>Furosémide-Bisoprolol</i> ).	Favorable
IEC-AINS-Inhibiteur calcique ( <i>Périndopril-Ibuprofène-Amlodipine</i> )	Défavorable
IEC-Diurétique hypokaliémiant-Inhibiteur calcique ( <i>Captopril-Hydrochlorothiazide-Amlodipine, Enalapril-Hydrochlorothiazide-Amlodipine</i> ).	Favorable
IEC-Bêtabloquant ( <i>Périndopril-Bisoprolol, Captopril-Carvédilo, Lisinopril-Métoprolol</i> )	Défavorable
Diurétique hypokaliémiant-IEC-Digitalique ( <i>Furosémide-Périndopril-Digoxine</i> ).	Défavorable
IEC-Diurétique hypokaliémiant-Inhibiteur calcique-Anti-HTA Centraux ( <i>Captopril-Hydrochlorothiazide-Amlodipine-Methyldopa</i> ).	Favorable
Diurétique hypokaliémiant-Inhibiteur calcique-Sartan ( <i>Furosémide-Amlodipine-Valsartan</i> ).	Favorable
Diurétique hypokaliémiant-Sartan ( <i>Furosémide-Losartan</i> ).	Favorable
IEC-Théophylline ( <i>Captopril-Théophylline</i> ).	Défavorable

On a observé huit (08) associations défavorables et huit (08) favorables lors de notre étude.

L'aspirine ou acide acétylsalicylique était utilisé aux doses de 100mg/j ou ¼ de comprimé dosé à 500mg/j. L'acétylsalicylate de lysine était aussi prescrit aux doses de 100mg/j au cours de cette étude. Ces doses sont antiagrégants plaquettaires car elles sont toutes incluses dans l'intervalle de 75-320mg/j [44].

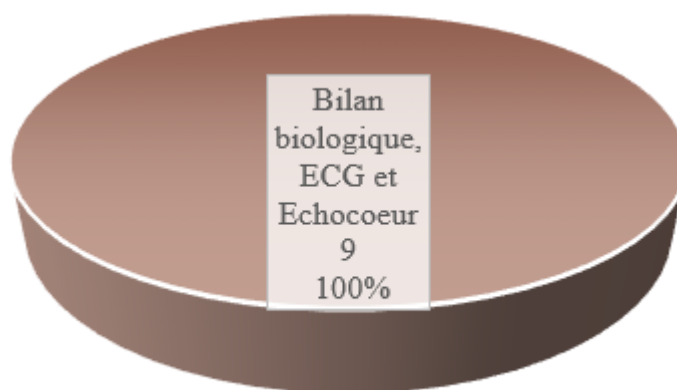
**Tableau XVI : Répartition des ordonnances selon la conformité**

Conforme	Fréquence	Pourcentage
<b>Non</b>	<b>253</b>	<b>96,2</b>
Oui	10	3,8
<b>Total</b>	<b>263</b>	<b>100</b>

Les ordonnances n'étaient pas conformes dans 96,2% des cas lors de cette étude.

La plupart de ces ordonnances ont été prescrites in situ d'où ce fort taux de non-conformité.

#### 4-Les informations fournies par les prescripteurs



■ Bilan biologique, ECG et Echocoeur

**Figure 7 : Répartition des prescripteurs en fonction du bilan avant de mettre en place du traitement.**

Tous les prescripteurs mettaient en place un examen de bilan biologique, l'ECG et l'échocoeur avant le traitement.

**Tableau XVII: Répartition des prescripteurs suivant la prescription d'une association d'antihypertenseur entre eux.**

Prescription	Fréquence	Pourcentage
Oui	9	100
Non	0	0
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

Tous les prescripteurs prescrivait l'association d'antihypertenseurs entre eux dans le but d'équilibrer les chiffres tensionnels et diminuer les effets secondaires.

**Tableau XVIII : Répartition des prescripteurs selon les mesures adjuvantes aux traitements non médicamenteux**

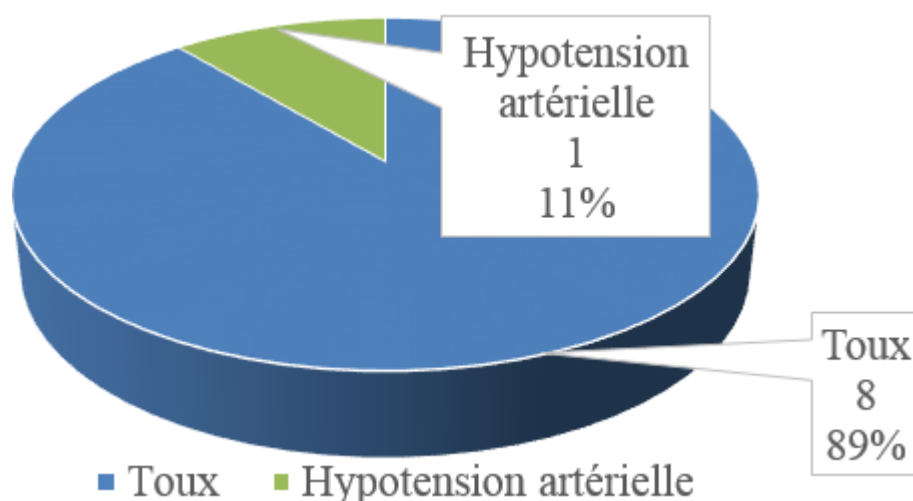
Traitement non médicamenteux	Fréquence	Pourcentage
Oui	9	100
Non	0	0
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

Au cours de cette étude, tous les prescripteurs conseillaient aux malades de ne pas arrêter le traitement, d'éviter les facteurs de risque cardiovasculaire liés à l'environnement et au mode de vie (régime peu salé ou sans sel, consommation d'alcool, etc.), d'éviter l'automédication, de pratiquer une activité physique régulière.

**Tableau XIX : Répartition des prescripteurs selon les effets secondaires rencontrés aux diurétiques chez les patients**

Effets secondaires	Fréquence	Pourcentage
<b>Hyperuricémie</b>	<b>3</b>	<b>33,3</b>
<b>Déshydratation</b>	<b>2</b>	<b>22,2</b>
Céphalée	1	9
Lésion de grattage	1	9
Epigastralgie	1	9
Trouble hydro-électrolytique	1	9
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

L'hyperuricémie dominait les effets indésirables liés aux diurétiques avec (33,3%) suivi de la fonde des œdèmes (déshydratation) avec 22,2%.



**Figure 8 : Répartition des prescripteurs en fonction des effets secondaires rencontrés aux IEC chez les patients.**

La toux était l'effet secondaire le plus noté lié à l'utilisation des IEC soit 89% des cas.

**Tableau XX : Répartition des prescripteurs selon les difficultés rencontrées en ce qui concerne la prise en charge de leurs patients**

Difficultés rencontrés	Fréquence	Pourcentage
<b>Inobservance thérapeutique</b>	<b>4</b>	<b>44,4</b>
<b>Problème financier</b>	<b>4</b>	<b>44,4</b>
Autres	1	11,1
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

Le problème financier ainsi que l'inobservance thérapeutique étaient les difficultés les plus recensées avec un taux de 44,4%.

### 5-Les complications

**Tableau XXI : Répartition des patients selon les complications**

Complications	Fréquence	Pourcentage
<b>Accident vasculaire cérébrale (AVC)</b>	<b>23</b>	<b>35,9</b>
Insuffisance cardiaque globale	12	18,8
Embolie pulmonaire (EP)	11	17,2
Insuffisance cardiaque gauche (ICG)	5	7,8
Arythmie complète par fibrillation atriale (ACFA)	4	6,3
Insuffisance rénale (IR)	2	3,1
Rétinopathie	2	3,1
Trouble rythmique	2	3,1
Accident ischémique transitoire (AIT)	1	1,6
Encéphalopathie hypertensive	1	1,6
Insuffisance ventriculaire gauche (IVG)	1	1,6
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100</b>

L'AVC a été la complication la plus observée (35,9%) avec paradoxalement l'insuffisance cardiaque globale avec un taux de 18,8%.

**B-Résultats analytiques****Tableau XXII : Répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe**

Tranche d'âge	SEXE					
	Féminin		Masculin		Total	
	N	%	N	%	N	%
[13-28[	9	3,4	4	1,5	13	4,9
[28-43[	18	6,8	19	7,2	37	14,1
[43-58[	36	13,7	32	12,2	68	25,9
<b>[58-73[</b>	<b>50</b>	<b>19</b>	<b>57</b>	<b>21,7</b>	<b>107</b>	<b>40,7</b>
[73-88[	9	3,4	23	8,7	32	12,2
[88-103[	4	1,5	2	0,8	6	2,3
<b>Total</b>	<b>126</b>	<b>47,9</b>	<b>137</b>	<b>52,1</b>	<b>263</b>	<b>100</b>

Ce tableau nous relève que, la tranche d'âge de 58 à 73 ans était la plus représentée aussi bien chez les hommes (21,7%) que chez les femmes (19%) avec ( $\text{Khi}^2=8,9$  ;  $p=0,109$ ).

**Tableau XXIII : Utilisation du furosémide et du spironolactone selon leurs indications**

Indications	Furosémide		Spironolactone		Total	
	N	%	N	%	N	%
<b>Insuffisance cardiaque</b>	<b>81</b>	<b>57,9</b>	<b>25</b>	<b>17,9</b>	<b>106</b>	<b>75,8</b>
Cardiopathie hypertensive	20	14,3	3	2,1	23	16,4
HTA	7	5	1	0,7	8	13
Cardiopathie hypertensive/IR	2	1,4	0	0	2	1,6
Pneumopathie infectieuse	1	0,7	0	0	1	0,7
<b>Total</b>	<b>111</b>	<b>79,3</b>	<b>29</b>	<b>20,7</b>	<b>140</b>	<b>100</b>

L'insuffisance cardiaque était la cause majeure de la prescription du furosémide (57,9%) et du spironolactone (17,9%).

**Tableau XXIV : Répartition du hydrochlorothiazide, de l'indapamide, de chlortalidone, de l'amiloride et de bumétanide selon leurs indications**

Indications	Autres molécules diurétiques prescrites										Total	
	Hydrochlorothiazide		Indapamide		Chlortalidone		Amiloride		Bumétanide			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>HTA</b>	<b>36</b>	<b>42,9</b>	<b>22</b>	<b>26,2</b>	<b>9</b>	<b>10,7</b>	<b>2</b>	<b>2,4</b>	0	0	<b>69</b>	<b>82,1</b>
Cardiopathie	9	10,7	1	1,2	0	0	0	0	<b>1</b>	<b>1,2</b>	11	13,1
Cardiopathie hypertensive	0	0	2	2,4	1	1,2	0	0	0	0	3	3,6
HTA/IR	1	1,2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,2
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>54,8</b>	<b>25</b>	<b>29,8</b>	<b>10</b>	<b>11,9</b>	<b>2</b>	<b>2,4</b>	<b>1</b>	<b>1,2</b>	<b>84</b>	<b>100</b>

L'hypertension artérielle était la première indication de la prescription des diurétiques en cardiologie à savoir l'hydrochlorothiazide (42,9%), l'indapamide (26,2%), la chlortalidone (10,7%) et l'amiloride (2,4%). La Cardiopathie était la seule et unique l'indication du bumétanide avec 1,2% des cas.

**Tableau XXV: Répartition des IEC selon leurs indications**

Indications	IEC (%)										Total	
	Captopril		Perindopril		Ramipril		Enalapril		Lisinopril			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
IC	<b>83</b>	<b>43,5</b>	5	2,6	3	1,6	2	1	0	0	93	48,7
<b>HTA</b>	27	14,1	<b>20</b>	<b>10,5</b>	<b>6</b>	<b>3,1</b>	<b>3</b>	<b>1,6</b>	<b>1</b>	<b>0,5</b>	<b>57</b>	<b>29,8</b>
Cardiopathie hypertensive	23	12	3	1,6	0	0	0	0	0	0	38	19,9
HTA/AVC	1	0,5	2	1	1	0,5	0	0	0	0	4	2,1
IAO	1	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,5
SCA/HTA	1	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,5
Trouble hydroelectrolytique	1	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,5
Cardiopathie/AVC	0	0	0	0	1	0,5	0	0	0	0	1	0,5
Emphysème pulmonaire/HTA	0	0	1	0,5	0	0	0	0	0	0	1	0,5
HTA/diabète	0	0	5	2,6	0	0	0	0	0	0	5	2,6
AVC/HTA/diabète	0	0	1	0,5	0	0	0	0	0	0	1	0,5
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>71,7</b>	<b>37</b>	<b>19,4</b>	<b>11</b>	<b>5,8</b>	<b>5</b>	<b>2,6</b>	<b>1</b>	<b>0,5</b>	<b>191</b>	<b>100</b>

L'insuffisance cardiaque était la première indication du captopril avec 43% par contre l'HTA était la cause majeure de la prescription du périndopril, ramipril, énalapril et lisinopril.



# **COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

## **VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

### **1. Limite de l'étude**

Cette étude a porté sur la prescription des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle était limitée aux ordonnances qui portaient au moins un diurétique et/ou un IEC. La résidence des patients n'a pas fait l'objet d'investigations durant cette étude.

### **2. Caractères sociodémographiques**

Nous avons enregistré 263 ordonnances et 9 prescripteurs au cours de cette étude.

Lors de cette étude, le sexe masculin était le plus représenté avec un taux de 52%. Ce taux est beaucoup plus proche à celui de Niang [45] qui a obtenu (51,76%) dans son étude sur les antihypertenseurs.

La tranche d'âge de 58 à 73 ans était la plus représentée aussi bien chez les hommes (21,7%) que chez les femmes (19%) avec  $\chi^2=8,9$  et  $p=0,109$ . La différence entre les deux n'était pas statistiquement significative (hypothèse nulle) car  $p$  est supérieur à 0,005 donc le sexe n'influçait pas la maladie.

### **3. Molécules prescrites**

Cette étude nous a permis d'avoir une large vision sur certains paramètres à savoir : le type de médicament, les effets secondaires, les difficultés rencontrées concernant la prise en charge des patients, les types d'associations médicamenteuses et les interactions médicamenteuses.

Les médicaments étaient plus prescrits en spécialités (52,6%) qu'en DCI (47,4%) lors de notre étude tandis que Djibril [46] trouvait dans son étude un fort taux de prescription en DCI soit 78,3%.

Les diurétiques et les IEC ont été prescrits avec respectivement 54% et 46%. Ces taux sont supérieurs à ceux de Maria [4] qui a obtenu pour les diurétiques (40,9%) et les IEC (22,5%) et d'une étude de la haute autorité de santé en France [47] qui a trouvé 25,89% des diurétiques et 22,57% des IEC. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que leurs études étaient sur toutes les sous-classes d'antihypertenseurs.

Le captopril était la molécule la fréquemment utilisée avec 33 % suivi du furosémide avec 26,7%. Ce taux de captopril est largement inférieur à celui de Diall [11] qui a trouvé 91% au cours d'une étude réalisée en 2011 sur les aspects pharmaco-épidémiologiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au CHU du Point G. La différence entre ces deux taux s'explique par le fait que son étude était exclusivement portée sur les IEC. Nos résultats sont contraires à ceux de l'étude de Khalil en 2017 sur le traitement de l'hypertension artérielle dans la pratique : expérience de l'hôpital militaire Avicenne à Marrakech [48] où le Ramipril était la

molécule d'IEC la plus utilisée soit 57,57% et l'hydrochlorothiazide pour les diurétiques avec 61,29 %.

L'hyperuricémie était l'effet secondaire le plus fréquent (33,3%) lié aux diurétiques suivi de la déshydratation avec 22,2%. Ce résultat est comparable à celui de Monsieur Buttard qui a trouvé un taux de déshydratation de 23,22% dans une étude réalisée en 2017 sur l'évaluation de la prescription du furosémide chez la personne âgée de 75 ans et plus dans le service de médecine interne Gériatrie du centre hospitalier universitaire de Dijon-Bourgogne [49].

La toux était l'effet indésirable majeur lié à l'utilisation des IEC avec un taux de 89%. Ce taux est supérieur à celui de Coulibaly qui a obtenu la toux comme l'effet secondaire avec 36,67% lors de son étude en 2013 sur les effets indésirables liés aux médicaments antihypertenseurs au CS Réf CI du District de Bamako : A propos de 89 cas [50].

L'association fixe a été la plus observée avec (52,3%) contrairement à celui de Martinoni [51] et de N'guetta [52] qui ont trouvé respectivement 28,4% et 30,4% de cas d'association fixe au cours de leurs études. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que de nombreux malades en état de décompensation des maladies cardiovasculaires ou sous monothérapie anti hypertensive étaient référés en cardiologie du CHU du point G pour une prise en charge nécessitant la plupart du temps une association fixe de médicaments. En effet, l'association fixe est conseillée aux patients à l'intérêt d'offrir un meilleur rapport cout-efficacité, permet d'éviter l'interaction médicamenteuse et d'améliorer l'observance thérapeutique.

Les associations médicamenteuses ne sont pas sans conséquences. Ainsi, huit (08) cas d'associations défavorables ont été observés au cours de cette étude à savoir :

✓ L'association **Diurétiques hypokaliémiants-Digitaliques** (*Furosémide-Digoxine*) car les premiers augmentent la toxicité myocardique des digitaliques et favorisent les troubles du rythme ventriculaire du fait de l'hypokaliémie [53].

✓ L'association **IEC-Diurétique hyperkaliémiant** (*Captopril-Spironolactone*) où on observe une augmentation du taux de potassium (addition des effets hyperkaliémiants) entraînant une majoration du risque d'hyperkaliémie surtout lors d'une insuffisance rénale [4].

✓ L'association **Diurétiques hypokaliémiants-Corticoïdes** (*Furosémide-Bétaméthasone*) qui favorise l'élimination du potassium dans les urines. Cette association entraîne une augmentation de la perte de potassium avec un risque de troubles du rythme cardiaque. En cas de nécessité de cette association, il est conseillé de surveiller la kaliémie pour éventuellement la corriger [54].

✓ L'association **IEC-Héparine** (*Captopril-Enoxaparine*) qui peut entraîner une augmentation de l'hyperkaliémie. Les IEC et les héparines peuvent inhiber la sécrétion

d'aldostérone entraînant une hyperkaliémie. Une surveillance de la kaliémie est recommandée lorsque cette association est nécessaire [55].

✓ L'association **IEC-AINS-Inhibiteur calcique** (*Périndopril-Ibuprofène-Amlodipine*) car les AINS peuvent réduire les effets vasodilatateurs des IEC et des inhibiteurs calciques par leur action inhibitrice des prostaglandines vasodilatatrices entraînant au niveau rénal une augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium. Ainsi, les augmentations des résistances périphériques et de la rétention sodée peuvent majorer la pression artérielle. En effet, l'enzyme de conversion de l'angiotensine est responsable de la dégradation de la bradykinine en métabolites inactives et l'inhibition de cette enzyme entraîne une augmentation de la bradykinine, qui stimule la voie des prostaglandines. On observe une diminution de la fonction rénale et une hyperkaliémie lors de l'association AINS + IEC [56].

✓ L'association **Diurétique hypokaliémiant-IEC-Digitalique** (*Furosémide-Périndopril-Digoxine*) qui entraîne un risque d'altération de la fonction rénale et donc une accumulation de la digoxine et un surdosage avec les IEC [57].

Une telle association entraîne l'hypotension symptomatique et l'irritabilité cardiaque chez le sujet âgé [58].

✓ L'association **IEC-Théophylline** (*Captopril-Théophylline*) à l'origine d'effets immuno allergiques dus aux IEC par défaut de dégradation de la bradykinine [16].

✓ L'association **IEC-Bêta-bloquant** (*Périndopril-Bisoprolol, Captopril-Carvédilol, Périndopril-Aténolol, Lisinopril-Métoprolol*) qui ne paraît pas logique car selon les résultats d'une étude réalisée en 2006 par Lambert sur les associations d'antihypertenseurs, cette association serait moins efficace que les autres. Il n'existe pas d'effet synergique ni additif. Elle présente donc peu d'intérêt dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Certaines associations médicamenteuses sont bénéfiques sur le plan tensionnel, clinique et biologique. Ainsi, huit (08) cas d'associations favorables ont été observés au cours de cette étude à savoir :

✓ L'association **Diurétique hypokaliémiant-IEC** (*Furosémide-Captopril, Furosémide-Enalapril, Furosémide-Ramipril*) a un intérêt sur le plan tensionnel (limitations des contre-régulations). Les diurétiques hypokaliémiants et les IEC engendrent deux mécanismes de contre-régulation distincts. L'adjonction de la seconde molécule va s'opposer à la contre-régulation provoquée par la première, les deux sous-classes sont ainsi complémentaires.

Sur le plan des organes cibles de l'hypertension artérielle, une association faiblement dosée IEC-diurétique hypokaliémiant (l'indapamide) conduit à une diminution plus importante de l'albuminurie que l'administration d'un IEC seul et ceci indépendamment de la baisse de la

pression artérielle. Cette association est disponible en association fixe et commercialisée au Mali : exemple : Captopril HTC denk, Cardurine qui sont à base de Captopril 50 mg + Hydrochlorothiazide 25 mg ; et au Mali et en France Corénitec (Enalapril 20 mg + Hydrochlorothiazide 12,5 mg).

✓ L'association **IEC-Inhibiteur calcique** (*Ramipril-Nifédipine, Captopril-Amlodipine*) qui est bénéfique sur le plan tensionnel. L'intérêt de cette association vient de la complémentarité d'action des deux sous-classes. Cette association a une synergie d'action et est très bien tolérée. L'IEC diminuerait l'incidence des œdèmes périphériques provoqués par un inhibiteur calcique. Cette association est particulièrement efficace sur la réduction de l'HVG et peut être intéressante chez les patients résistant à l'association IEC + diurétique hypokaliémiant ou supportant mal les diurétiques hypokaliémiants. Cette association est disponible en association fixe et commercialisée en France : exemple : Tarka LP (Trandolapril 2 mg + Verapamil 180 mg), Ocadrik LP (Trandolapril 2 mg + Verapamil 180 mg).

✓ L'association **Diurétiques hypokaliémiants-Diurétiques hyperkaliémiants** (*Furosémide-Spironolactone*) qui est importante sur le plan tensionnel. Au-delà de l'efficacité sur les chiffres tensionnels, l'objectif de cette association est de mettre à profit les effets secondaires antagonistes des deux sous-classes, ainsi on espère que l'association du diurétique hypokaliémiant et du diurétique hyperkaliémiant auront un effet global neutre sur la kaliémie. Elle est très efficace surtout chez les sujets âgés et très bien tolérée, toutes fois les risques de diskaliémie (et surtout d'hypokaliémie) ne sont que diminués et non supprimés, et il importe donc de surveiller malgré tout la kaliémie. Du faible cout fait des diurétiques, l'intérêt de cette association est également économique. Cette association est disponible en association fixe et commercialisée au Mali et en France : exemple : Aldactazine (Spironolactone 25 mg + Altizide 15 mg).

✓ L'association **Diurétiques hypokaliémiants-Bêtabloquant** (*Furosémide-Bisoprolol*) qui est également utile sur le plan tensionnel. Le diurétique hypokaliémiant provoque la stimulation du système rénine angiotensine aldostérone, mais un autre phénomène de contre-régulation se met en place avec les diurétiques hypokaliémiants. Il y a synergie d'action et très bien toléré sur le clinique et biologique. De plus, le bêtabloquant diminue le phénomène d'hypokaliémie induit par le diurétique. Le blocage des récepteurs beta adrénergiques inhibe en partie l'action du système rénine angiotensine aldostérone et donc limite les échanges Na-K induits par l'aldostérone au niveau du tube distal ; il en résulte une diminution des fuites urinaires de potassium. L'association fixe de bêtabloquant + diurétique hypokaliémiant est

commercialisée au Mali et en France : exemple : Ténorétic (Aténolol 25 mg + Bendrofluazide 12,5 mg), Lodoz (Bisoprolol 10 mg + Hydrochlorothiazide 6,25 mg).

✓ L'association **Diurétique hypokaliémiant-Sartan** (*Furosémide-Losartan*) qui est bénéfique sur le plan tensionnel. Le mode d'action des sartans étant proche de celui des IEC, l'intérêt de cette association est le même que pour l'association IEC + diurétique hypokaliémiant : le sartan s'oppose aux effets de l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone induite par le diurétique hypokaliémiant et optimise ainsi son effet antihypertenseur. Cette association possède une synergie d'action et est très bien tolérée sur le plan clinique et biologique. Cette association est en association fixe et commercialisée au Mali et en France : exemple : Hyzaar (Losartan 50 mg + Hydrochlorothiazide 25 mg).

✓ L'association **IEC-Diurétique hypokaliémiant-Inhibiteur calcique-Anti-HTA Centraux** (*Captopril-Hydrochlorothiazide-Amlodipine-Methyldopa*) qui est également bénéfique mais au-delà de 80 ans, il est recommandé de ne pas dépasser la prescription de plus de trois antihypertenseurs et de se contenter de la baisse tensionnelle obtenue. En effet, au-delà de la trithérapie le rapport bénéfice /risque peut se trouver inversé et le traitement risque de devenir plus délétère que bénéfique [59].

✓ L'association **IEC-Diurétique hypokaliémiant-Inhibiteur calcique** (*Captopril-Hydrochlorothiazide-Amlodipine, Enalapril-Hydrochlorothiazide-Amlodipine*) qui doit être utilisée si la pression artérielle n'est pas contrôlée par une bithérapie à pleine dose.

✓ L'association **Diurétique hypokaliémiant-Inhibiteur calcique-Sartan** (*Furosémide-Amlodipine-Valsartan*) qui doit être utilisée lorsque la pression artérielle est non contrôlée par une bithérapie à pleine dose [58].

#### **4. Complications et non adhésion des patients aux traitements**

L'étude a montré que l'AVC était une des complications majeures de l'HTA avec un taux de 35,9%. Ce résultat est comparable à celui de Niang [45] et de Brand [60] qui ont trouvé l'AVC comme complication avec des taux respectifs de 35% et 55,7% au cours de leurs études sur les antihypertenseurs.

L'inobservance thérapeutique ainsi que les problèmes financiers étaient les difficultés majeures avec un taux de 44,4% notées par les prescripteurs concernant la prise en charge des patients contrairement à Gautier [61] qui a trouvé que plus de 50% des patients respectaient la bonne observance thérapeutique. Ce résultat interpelle sur la nécessité de sensibiliser les patients afin que l'observance des traitements par les Diurétiques et les IEC soit améliorée.

# **CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

## **VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

### **1. Conclusion**

En somme, nous avons mené une étude prospective, analytique et descriptive sur la prescription des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au service de cardiologie du CHU du Point-G. Les prescriptions ont été majoritairement faites par des spécialistes en cardiologie dans 95,1% des cas. Les molécules les plus prescrites étaient le captopril pour les IEC et le furosémide pour les diurétiques avec des taux de prescription respectifs de 33% et 22,7%. L'étude a montré que 49,4% des ordonnances associaient des molécules de diurétique et d'IEC. Aucune ordonnance associant deux ou plusieurs molécules d'IEC n'a été identifiée au cours de cette étude. En revanche, pour les ordonnances de diurétique, il a été noté que dans 10% des cas deux molécules de diurétiques étaient associées. Un taux de 81% des ordonnances contenaient d'autres produits associés aux diurétiques et/ou aux IEC a été observé. Des effets indésirables liés à l'utilisation des IEC et des diurétiques ont été mis en évidence au cours de cette étude notamment l'hyperuricémie et la déshydratation pour les diurétiques et la toux pour les IEC. L'AVC et l'insuffisance cardiaque globale étaient les complications majeures avec des taux respectifs de 35,9% et 18,8%. Des cas d'interactions défavorables ont également été notés pour lesquels des mesures nécessitent d'être prises afin de limiter les conséquences. Il serait souhaitable d'étudier les investigations en vue de l'obtention de données statistiquement plus représentatives.

### **2. Recommandations**

Au terme de cette étude nous avons les recommandations suivantes :

#### **A l'intention des prescripteurs**

- Respecter les principes d'une bonne prescription ;
- Evaluer les risques d'interactions médicamenteuses défavorables avant toute prescription ;
- Veiller sur l'éducation thérapeutique du patient.

#### **A l'intention des patients**

- Respecter une bonne observance thérapeutique ;
- Eviter l'automédication.



# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **DIURETIQUES** : Physiologie et physiopathologie rénale. Disponible sur [cuen.fr](http://cuen.fr) › lmd › spip › rubrique22, 24 mars 2016. Consulté, le 07/02/2021.
2. **IEC-WIKIPEDIA** : [fr.wikipedia.org](http://fr.wikipedia.org) › wiki › inhibiteur\_de\_l'enzyme\_de\_conversion. Consulté le 17/08/2020.
3. **MALADIES CARDIOVASCULAIRES** : Consultable sur [www.who.int](http://www.who.int) › ... › Principaux reperes › Detail 17 Mai 2017. Consulté le 17/08/2020.
4. **KAMATE 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. Thèse de Pharmacie, Mali, FMPOS, 2014, N°26, p16, p38, p23-25, p56, p60.
5. **KRZESINSK JM(1) et F** : Importance de la mauvaise adhésion au traitement antihypertenseur dans la population hypertendue. Professeur, chef de service, service de Néphrologie-Dialyse-transplantation, CHU de Liège. Et étudiant université de Liège 2010, p278.
6. **CARDIOLOGIE-PRESENTATION-EM CONSULTE** : Diurétiques : aspects pharmacologiques et thérapeutiques. Université d'Angers, 40, rue de Rennes, 49035, France, 14/08/2018. Consultable sur <https://www.em-consulte.com> › article. Consulté le 21/08/2020.
7. **FAUVEL JM** : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), antagoniste sélectifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA II), inhibiteur direct de la rénine (IDR). 2010, p1. Disponible sur [www.medecine.ups.tlse.fr/DCEM2/module12/IEC-ARAIIDR%20Poly10.PDF](http://www.medecine.ups.tlse.fr/DCEM2/module12/IEC-ARAIIDR%20Poly10.PDF). Consulté le 20/08/2020.
8. **PRESSION ARTERIELLE-WIKIPEDIA**. Consultable sur [fr.wikipedia.org](http://fr.wikipedia.org) › wiki <https://> › Pression artérielle. Consulté le 23/07/2019.
9. **MATHILDE H** : l'objectif manométrique du traitement de l'hypertension artérielle est-il atteint ? Thèse de médecine, Le 23 septembre 2002, p25. Université Henri Poincaré, Nancy.
10. **INSUFFISANCE CARDIAQUE**. Consultable sur [www.paaseportsante.net](http://www.paaseportsante.net) › maux › Probleme › Fiches. Consulté le 11/08/2020.
11. **DIALL AA** : Etude des aspects pharmaco-épidémiologiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au chu du Point G. Thèse de Pharmacie, Mali, FMPOS, 2011, N°29, p25, p35-40, p60, p39-40, p79-80.
12. **PANAGIDES S** : Inhibiteur de la néprilysine, une nouvelle classe pharmacologique dans l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque. Le 14 Décembre 2017, p11, p12, p25, p36, p42, p43. Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS

30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12. Disponible sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01667006/document>.

**13. TROUBLE DE LA CONDUCTION CARDIAQUE. Disponible sur**

[https://fr.wikipedia.org/wiki/Trouble\\_de\\_la\\_conduction\\_cardiaque](https://fr.wikipedia.org/wiki/Trouble_de_la_conduction_cardiaque). Consulté le 07/02/2021.

**14. CISSE AS :** Analyse de l'accessibilité aux médicaments par la mise en œuvre de la politique des médicaments génériques. Thèse de pharmacie, 2010, p26.

**15. DEFINITION DU MOT DIURETIQUE-DOCTISSIMO.** Disponible sur [www.doctissimo.fr](http://www.doctissimo.fr) dictionnaire médical. Consulté le 11/08/2020.

**16. PILLOU JF :** IEC DEFINITION. Santé-médecine.journaldes femmes.fr>...>definitions. 11 Septembre 2013. Consulté le 11/08/2020.

**17. COMMENT JE SURVEILLE UNE ASSOCIATION IEC-DIURETIQUES :**

Disponible sur [www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites](http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites). Consulté le 11/08/2020.

**18. DIURETIQUE-WIKIPEDIA.** Consultable sur <https://fr.wikipedia.org> > wiki > Diurétique. Consulté le 15/10/2019.

**19. L'ORGANISATION ET LE FONCTIONNEMENT DES REINS.** Consultable sur [commentvivresansreinfonctionnel.e-monsite.com](http://commentvivresansreinfonctionnel.e-monsite.com) > pages > l-organisation. Consulté le 26/10/19.

**20. NEPHRON-WIKIPEDIA.** Consultable sur Wikipédia > fr > wiki > Néphron. Consulté le 15/10/2019.

**21. FOIE-WIKIPEDIA.** Disponible sur [fr.wikipedia.org](http://fr.wikipedia.org) > wiki > Foie. Consulté le 24/12/2020.

**22. LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION-DUMAS-CNRS.** Le 15 novembre 2018. Bibliothèques universitaire Grenoble Alpes. UFR de Pharmacie. Disponible sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01923269>, p10, p19-20. Consulté le 15/10/2019.

**23. LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE-CHUV.** Consultable sur [www.chuv.ch/fileadmin/sites/nep/documents/nep-systeme-renine-angiotensine-aldosterone.pdf](http://www.chuv.ch/fileadmin/sites/nep/documents/nep-systeme-renine-angiotensine-aldosterone.pdf). Consulté le 15/10/2019.

**24. RENINE-ENCYCLOPEDIE LAROUSSE EN LIGNE.** Consultable sur <https://www.larousse.fr/encyclopedia/medical/rénine/15826>.

**25. RENINE-WIKIPEDIA.** Consultable sur <https://fr.wikipedia.org/wiki/Rénine>. Consulté le 16/10/2019.

**26. DIURETIQUES :** Principes et règles d'utilisations. Consultable sur [http://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/cec\\_mv/176.pdf](http://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/cec_mv/176.pdf). Consulté le 24/12/2020.

- 27. LES DIURETIQUES-CUEN :** UE 8.Circulation – Métabolismes : prescription et surveillance des diurétiques (N° 264 (et 326)), le 14 Septembre 2018. Consultable sur [http://cuen.fr/uemanuel/IMG/8e-edition/pdf/04-nephrologie\\_\\_chap4.pdf](http://cuen.fr/uemanuel/IMG/8e-edition/pdf/04-nephrologie__chap4.pdf). Consulté le 11/08/2020.
- 28. MEDICINUS. Disponible sur** <https://www.medicinus.net/diuretiques>. Consulté le 03/02/2021.
- 29. MECANISME DIURETIQUE-NEWS MEDICAL.** Consultable sur [https://www.news-medical.net/health/Diuretic-Mechanism-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Diuretic-Mechanism-(French).aspx). Mécanisme diurétique-News Médical. Consulté le 15/10/2019.
- 30. MECANISME DIURETIQUE-NEWS MEDICAL.** Disponible sur <https://www.news-medical.net>...Consulté le 27/10/2019.
- 31. DIURETIQUES DE L'ANSE-DEFINITION-FICHES SANTE ET CONSEILS.** Consultable sur [sante.lefigaro.fr](http://sante.lefigaro.fr) › Traitement › Diurétique › Diurétiques de l'anse Consulté 16/10/2019.
- 32. DIURETIQUES THIAZIDIQUES-MECANISME D'ACTION :** Fiches santé. Consultable sur <http://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/diuretiques-thiazidiques/mecanismedaction>.Consulté le 16/10/2019.
- 33. LES DIURETIQUES-CUEN.** Consultable sur [cuen.fr](http://cuen.fr) › manuel › IMG › pdf.Consulté le 16/10/2019.
- 34. 9.2.3-PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES ... -CHUPS JUSSIEU.** Consultable sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.2.3.html>. Consulté le 26/10/2019.
- 35. 9.2.3.3.DIURETIQUES DISTAUX-FMPMC-PS-PHARMACOLOGIE.** Médecine Sorbonne université. Consultable sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.2.3.3.html>. Consulté le 23/12/2020.
- 36. VI. EFFETS SECONDAIRES DES DIURETIQUES ET ... –CUEN. 11 MARS 2014** Consultable sur <http://www.cuen.fr> › lmd › spip › rubrique58. Consulté le 16/10/2019.
- 37. 08. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES-SERVEUR UNT-ORI.** Consultable sur [unt-ori2.crihan.fr](http://unt-ori2.crihan.fr)›unspf › 08-interaction... Consulté le 27/10/2019.
- 38. LES DIURETIQUES, EFFICACES POUR MINCIR ?-MY EASY SANTE.** Disponible sur <http://myeasysante.frnewslesd...>13 Octobre 2017. Consulté le 27/10/2019.

- 39. FMPMC-PS-PHARMACOLOGIE-NIVEAU DCEM1-CHUPS JUSSIEU.** Consultable sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.3.html>. Consulté le 16/10/2019.
- 40. 4.INDICATIONS-SERVEUR UNT-ORI.** Consultable sur [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2011\\_Angers\\_Faure\\_Angiotensine/co/04-Indications.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2011_Angers_Faure_Angiotensine/co/04-Indications.html). Consulté le 17/10/2019.
- 41. IEC-MEDICAMENT-ESCALAPE.** Consultable sur [www.esculape.com](http://www.esculape.com) > médicament > iec. Consulté le 16/10/2019.
- 42. HISTOIRE DE L'HOPITAL DU POINT-G.** Consultable sur <https://www.maliweb.net>. Consulté le 05/04/2020.
- 43. DIOP I :** Etude de la prescription, de la délivrance et de la consommation des opioïdes dans les officines du District de Bamako. Thèse de pharmacie 2019, p39. Disponible à la bibliothèque de la FMOS et FAPH de Bamako-Mali.
- 44. PERNOD G :** Traitements anti-thrombosants. Décembre 2002 (Mise à jour Janvier 2005). Disponible sur <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemothromb/hp1/leconimprim.pdf> consulté le 25/08/2020.
- 45. NIANG D :** Etude rétrospective sur l'utilisation des antihypertenseurs dans le service de cardiologie B du CHU du Point G de juillet 2011 à décembre 2011. Thèse de médecine, Mali, FMPOS, N°87, 2013, p67.
- 46. DJIBRIL MO :** Etude de la prescription de la disponibilité et de la dispensation des médicaments cardiovasculaires à la pharmacie hospitalière du CHU du point G. Efficacité comparée de deux schémas. Thèse de Pharmacie, Mali, FMPOS, N°41, 2009, p62.
- 47. HAUTE AUTORITE DE SANTE :** Evaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. Mars 2013 Service communication 2, avenue du stade de France-F 93218 Saint-Denis la plainte Cedex tel : +33(0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0) 1 55 93 74 00.
- 48. KHALIL R :** Traitement de l'hypertension artérielle dans la pratique : expérience de l'hôpital militaire Avicenne. Thèse de médecine, Marrakech, 2017, N°153, p24, p26.
- 49. BUTTARD M :** Evaluation de la prescription du furosémide chez la personne âgée de 75 ans et plus : étude observationnelle, prospective réalisée dans le service de médecine interne Gériatrie du centre hospitalier universitaire de Dijon-Bourgogne. Thèse de médecine, Bourgogne, 2016-2017, p32.

- 50. COULIBALY BO :** Etude des effets indésirables liés aux médicaments antihypertenseurs au CS Réf CI du district de Bamako : A propos de 89 cas au CS Réf CI. Thèse de médecine, Mali, FMPOS, 2013, N°31, p63.
- 51. MARTINONI J :** Evaluation de la prescription des antihypertenseurs chez le sujet âgé. Thèse de médecine, université Henri Poincaré, Nancy I, le 12 Octobre 2011, p76.
- 52. N'GUETTA R :** Prescription des antihypertenseurs à l'institut de cardiologie d'Abidjan. Abidjan, 2011, N°1, p58. Email : rolandnguettahotmail.com/Tel : 05 96 73 08. 01 BP V206 Abidjan 01.
- 53. DIGOXINE-WIKIPEDIA.** Consultable sur [fr.wikipedia.org/wiki/digoxine](http://fr.wikipedia.org/wiki/digoxine). Consulté le 22/01/2020.
- 54. 1.4.4-INTERACTION MEDICAMENTEUSE-FMPMC-PS.** Consultable sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.4.html>. Consulté le 22/01/2020.
- 55. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT-RAMIPRIL.** Disponible sur [base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr). Mise à jour le : 10/10/2019. Consulté le 04/04/2020.
- 56. FOURNIER JP :** Interactions médicamenteuses entre anti-inflammatoires non stéroïdiens et antihypertenseurs : approches pharmaco-épidémiologiques. Université Toulouse III-Paul Sabatier. Faculté de Médecine. Spécialité Pharmacologie. Thèse de Pharmacologie, Toulouse, le mercredi 03 Juillet 2013, p7-11.
- 57. DIDEROT :** Revue de presse. Département Médecine Générale, Paris, 2009. Digoxine : si elle est indispensable, attention aux interactions. Disponible sur [www.bichat-larib-com/revue.presse.resume.affichage](http://www.bichat-larib-com/revue.presse.resume.affichage). Consulté le 24/09/2020.
- 58. CAPTOPRIL/DIGOXINE/FUROSEMIDE.** Disponible sur [Link.springer.com/article/10.1007%2Fs40278-01365628-7](http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40278-01365628-7), le 7 septembre 2013. Consulté le 24/09/2020.
- 59. Lambert M :** Les associations d'antihypertenseurs. Thèse de Pharmacie, université de Lorraine, le 21 mars 2006, p53-65. Disponible sur [http : //www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm](http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm).
- 60. Brand P :** Observance des malades au traitement par les antihypertenseurs : enquête auprès de 94 patients dans le cadre de l'officine. Thèse de pharmacie, université Grenoble Alpes, le 01<sup>er</sup> Février 2019, p120. Disponible sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02003963>.

**61. GAUTIER T :** Observance du traitement antihypertenseur chez les patients de médecine générale du Comminges, et pistes pour amélioration. Thèse de médecine, université de Toulouse III Paul Sabatier, 2019TOU31033, le 16 Avril 2019, p7.

**62. DIRECTION DE LA PHARMACIE ET DU MEDICAMENT.** Nomenclature des médicaments autorisés au Mali. Edition, 2018, (nomenclature 2018 vf Imprim corrigée 30 mai 2019), nombre de pages : 335 pages.

# ANNEXES



## IX. ANNEXES

Quelques médicaments à base de diurétique et d'IEC commercialisés au Mali.

### NOMENCLATURE 2018 DES MEDICAMENTS AUTORISÉS AU MALI



Médicaments à base de diurétique		Médicaments à base d'IEC	
Désignation	Composition	Désignation	Composition
<b>LASILIX 40 mg comprimé sécable, boîte de 30</b>	Furosémide	<b>CAPTOPRIL DENK 25 mg comprimé, boîte de 10X10</b>	Captopril
<b>ALDACTONE 75 mg comprimé, boîte de 20</b>	Spironolactone	<b>TRIA TEC 5 mg comprimé sécable, boîte de 30</b>	Ramipril
<b>STRIMIDE 2,5 mg comprimés, boîte de 4X7</b>	Indapamide	<b>STRIPRIL 10 mg, comprimés boîte de 3 x 10</b>	Lisinopril
<b>DICHLOR-12,5 comprimé, boîte de 30</b>	Chlortalidone	<b>ENALAPRIL BIOGARAN 20mg comprimé sécable, boîte de 28</b>	Enalapril
<b>ESIDREX 25mg comprimé sécable, boîte de 30</b>	Hydrochlorothiazide	<b>PANOPRIST 4 mg comprimés pelliculés, boîte de 30</b>	Périndopril
<b>BURINEX 1mg comprimé, boîte de 30</b>	Bumétanide	<b>CAPEN 50mg comprimé sécable, boîte de 30</b>	Captopril
Médicaments à base d'associations fixes de diurétiques et d'IEC			
<b>ENA+HCT-DENK 20/12,5 comprimé, boîte de 30</b>	Maléate d'Enalapril/ Hydrochlorothiazide	<b>RASGIL HTZ 5/12,5 mg comprimés, boîte de 30</b>	Ramipril/ Hydrochlorot hiazide
<b>BIPRETERAX ARGININE 10 mg/2,5 mg comprimé pelliculé, boîte de 30</b>	Périndopril arginine/ Indapamide	<b>RAMITHIAZIDE 10/25 mg comprimés, boîte de 30</b>	Ramipril/ Hydrochlorot hiazide
<b>ZESTORETIC® 20 mg/12,5 mg comprimé sécable, boîte de 30</b>	Lisinopril anhydre/ Hydrochlorothiazide	<b>ACUILIX 20 mg/12,5mg comprimé pelliculé sécable, boîte de 28</b>	Hydrochlorot hiazide/ Quinapril

<b>CAPTOPRIL+HCT DENK 50/25 comprimé, boîte de 100</b>	Captopril/ Hydrochlorothiazide	<b>CO RENITEC 20 mg/12,5 mg comprimé sécable, boîte de 28</b>	Maléate d'Enalapril/ Hydrochlorothiazide
<b>PRETERAX 2,5/0,625mg comprimés pelliculés, boîte de 30</b>	Périndopril/ Indapamide	<b>CARDIURINE 50/25mg comprimés, boîte de 3 x 10</b>	Captopril/ Hydrochlorothiazide
<b>Médicaments à base d'association fixe entre les diurétiques entre eux et entre les IEC entre eux</b>			
<b>Diurétiques</b>		<b>IEC</b>	
<b>AMITRIZID-5 comprimé, boîte de 10X10</b>	Hydrochlorydrate d'Amloride/ Hydrochlorothiazide	Aucune association trouvée	
<b>ALDACTAZINE 25 mg + 15 mg comprimé, boîte de 20</b>	Spironolactone/ Hydrochlorothiazide		
<b>Médicament en association fixe de diurétiques et d'autres produits antihypertenseurs</b>		<b>Médicament en association fixe d'IEC et d'autres produits antihypertenseurs</b>	
<b>ANGIZAAR-H comprimé, boîte de 30</b>	Losartan/ Hydrochlorothiazide	<b>AMLOPERIN 10/10 mg comprimés, boîte de 30</b>	Périndopril (DCI) arginine/ Amlodipine (DCI)
<b>AMVA+HCT DENK forte 10/160/25 mg comprimé pelliculé, boîte de 28</b>	Amlodipine/Valsartan/ Hydrochlorothiazide	<b>AMADAY PL 10/4mg comprimés, boîte de 30</b>	Amlodipine/ Périndopril
<b>BLOKIUM DIU comprimé, boîte de 20</b>	Atenolol/ Chlortalidone	<b>COVERAM 5 mg/5 mg comprimé, boîte de 30</b>	Périndopril/ Amlodipine
<b>NATRIXAM 1,5/10mg comprimés à libération modifiée, boîte de 30</b>	Indapamide/ Amlodipine		
<b>Médicaments à base d'association fixe de diurétiques +IEC+ autres produits</b>			
<b>TRIPLIXAM 2,5 mg/0,625 mg/5 mg comprimé pelliculé, boîte de 30</b>		Périndopril arginine/ Indapamide/Amlodipine	

[62].

**FICHE D'ENQUETE**

Date de l'enquête : le .... /.... /2019

Fiche d'enquête N° :.....

Lieu d'enquête : C.H.U. du Point-G

Service de cardiologie : /\_\_\_/ 1 = unité A          2 = unité B

**A. PROFIL DU PRESCRIPTEUR (Cocher)**

- Médecin cardiologue    Thésard
- Médecin cardiologue en formation Etudiant stagiaire à la faculté Médecin généraliste en formation (DES)
- Autres (à préciser) :.....

**B. QUALITE DE LA PRESCRIPTION**

**I-Modalité de prescription**

**1-Dans quelles indications prescrivez-vous les diurétiques (Cocher une ou plusieurs réponse(s)) ?**

- Hypertension artérielle    Hypertension portale
- Insuffisance cardiaque     Insuffisance rénale
- Autres (à préciser) :.....

**2- Dans quelles indications prescrivez-vous les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (Cocher une ou plusieurs réponse(s)) ?**

- Hypertension artérielle    Insuffisance cardiaque
- Néphropathie diabétique    AVC
- Syndrome coronarien aigu
- Autres (à préciser) : .....

**3-Faites-vous un bilan avant de mettre en place un traitement par les diurétiques et/ou les IEC(Cocher) ?**

- OUI     NON

Si oui, citez les examens que vous demandez habituellement :

- Radiographie du thorax    Echo-doppler
- Electrocardiographie    Echocardiographie
- Mesure de la tension artérielle
- Bilan biologique (créatininémie, kaliémie, uricémie, glycémie à jeun, etc.)
- Autres (à préciser) :.....

**4-Quels critères considérez-vous pour le choix d'un diurétique et/ou d'un IEC à prescrire ? (Cocher une ou plusieurs réponse(s))**

- Pathologie traitée (traitement en cours)
- Situation clinique actuelle
- Caractéristiques pharmacocinétiques du produit
- Commodités d'utilisation du produit
- Efficacité du produit
- Effets secondaires du produit
- Pouvoir d'achat du patient
- Autres (à préciser) : .....

**5-Prescrivez-vous des associations d'antihypertenseurs (diurétique + IEC ou autre antihypertenseur) ? (Cocher)**

- OUI                                       NON

Si oui, dans quels cas ?(Cocher)

- Améliorer la tolérance au traitement (diminution des effets secondaires)
- Accroître les chances de normalisation des chiffres de la PA
- Améliorer l'observance du traitement
- Autres (à préciser) : .....

**6-Conseillez-vous les mesures adjuvantes aux traitements non-médicamenteux (conseils hygiéno-diététiques) chez le malade hypertendu ? (Cocher)**

- OUI                                       NON

Si oui, lesquels ? (Cocher)

- Ne pas arrêter le traitement
- Eviter les facteurs de risque cardiovasculaire liés à l'environnement et le mode de vie (consommation abusive de sel, d'alcool, etc.)
- Eviter l'automédication en raison des interactions médicamenteuses
- Pratiquer une activité physique régulière (marche quotidienne)
- Autres (à préciser) : .....

**8-Assurez-vous la surveillance des traitements que vous initiez ? (Cocher)**

- OUI                                       NON

Si oui, comment ?

- Contrôle de l'efficacité thérapeutique
- Contrôle du bilan biologique à 15 jours ou à 1 mois puis tous les 6 mois à 1 an

Autres (à préciser):.....

**9-Avez-vous noté des effets indésirables à la suite des traitements que vous initiez avec un diurétique et/ou un IEC ?**

OUI  NON

Si oui, merci de citer certains effets indésirables que vous avez notés ?

-----  
-----  
-----

**10- Quelles sont les difficultés que vous rencontrez en ce qui concerne la prise en charge de vos patients ?**

-----  
-----  
-----

**II- Qualité de l'Ordonnance (Appréciation par l'enquêteur) :**

➤ **Identification du prescripteur (Mention des caractéristiques suivantes) : (Cocher)**

Nom et Prénoms	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Spécialité / Statut	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Numéro d'identification	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Service	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Adresse	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

➤ **Identification du patient (Mention des caractéristiques suivantes) : (Cocher)**

Nom et Prénoms	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Sexe	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> F
Age	/ / ANS	
Taille/Poids	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Adresse	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

➤ **Caractéristiques des médicaments prescrits : (Cocher)**

Dénomination	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Dosage	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Forme	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Posologie	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Quantité prescrite/Durée du traitement	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Mode d'administration	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

Mention à renouveler ou non  OUI  NON

Date de la prescription  OUI  NON

Signature et cachet du prescripteur  OUI  NON

**C. IDENTIFICATION DES DIURETIQUES ET/OU DES IEC PRESCRITS :**

N°	Désignation	DCI	Dosages	Formes galéniques	Posologie

➤ Produits associés (autres que diurétiques et IEC)

OUI  NON

Si oui, indiquez le nom, la forme, le dosage :

.....  
.....

**Merci de votre disponibilité !**

## FICHE SIGNALETIQUE

**Nom : DIARRA. Prénoms : MOHAMED DEBIDA.**

**Ville de la soutenance : Bamako (Mali).**

**Titre : Etude de la prescription des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le service de cardiologie du CHU du Point-G.**

**Contact : mohameddebidadiarra@gmail.com.**

**Année universitaire : 2020-2021.**

**Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie ; et de la Faculté de Pharmacie.**

**Secteur d'intérêt : Chimie Thérapeutique, Pharmacologie, Cardiologie, Législation, et Santé publique.**

### **Résumé :**

Les diurétiques et les IEC sont des médicaments capables de rétablir une pression artérielle normale en cas d'hypertension et de traiter ou de compenser une maladie cardiovasculaire en cas de décompensation. Leur utilisation est de plus en plus élevée. Nous avons entrepris une étude visant à analyser la prescription de ces produits dans le service de cardiologie du CHU du Point-G allant de Janvier 2019 à Décembre 2020. Au cours de cette étude 263 ordonnances et 9 prescripteurs ont été enregistrés. L'étude a montré que les prescriptions ont été majoritairement faites par les cardiologues dans 95,1% des cas. Le sexe masculin était le plus représenté avec 52% des cas. On observe que, plus de la moitié des médicaments prescrits étaient les diurétiques avec un taux de 54%. Le captopril était la molécule la plus fréquemment utilisée avec 33% suivi du furosémide avec 26,7%. Les ordonnances renfermaient des produits en comprimé effervescent dans 1,1% des cas. Un taux de 81% des ordonnances contenaient d'autres produits associant aux diurétiques et/ou aux IEC a été observé. Le bêtabloquant était plus associé aux diurétiques et/ou aux IEC avec un taux de 23,8% suivi de l'antalgique et l'antipyrétique (20,7% des cas). Les associations médicamenteuses ne sont pas sans conséquences. Ainsi, huit (08) cas d'associations défavorables ont été observés lors de notre étude qui sont les suivants : Diurétique hypokaliémiant-Digitalique, IEC-Diurétique hyperkaliémiant, Diurétique hypokalimiant-Corticoïde, IEC-Héparine, IEC-AINS-Inhibiteur calcique, IEC-Bêtabloquant, Diurétiques Hypokaliémiant-IEC-Digitalique, IEC-Théophylline. Tous les prescripteurs mettaient en

place un examen de bilan biologique, l'ECG et l'échocoeur avant le traitement. L'hyperuricémie dominait les effets indésirables liés aux diurétiques avec (33,3%) suivi de la déshydratation (22,2%). La toux était l'effet secondaire le plus noté aux IEC soit 88,9% des cas. Le problème financier ainsi que l'inobservance thérapeutique étaient les difficultés les plus recensées avec un taux de 44,4% rencontrés par les prescripteurs concernant la prise en charge des patients. L'AVC et l'insuffisance cardiaque globale étaient les complications majeures avec des taux respectifs de 35,9% et 18,8%. L'insuffisance cardiaque était la cause majeure de la prescription du furosémide (57,9%) et du spironolactone (17,9%). L'hypertension artérielle était la première indication de la prescription de certains diurétiques en cardiologie à savoir l'hydrochlorothiazide (42,9%), l'indapamide (26,2%), la chlortalidone (10,7%) et l'amiloride (2,4%). La Cardiopathie était la seule et unique indication du bumétanide avec 1,2% des cas. L'insuffisance cardiaque était la première indication du captopril avec 43%. Par contre l'HTA était la cause majeure de la prescription du périndopril, ramipril, énalapril et lisinopril au cours de cette.

**Mots clés** : diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, prescription, service de cardiologie, CHU du Point-G.



**Abstract:** Diuretics and ACE inhibitors are medicines that can restore normal blood pressure in hypertension and treat or compensate cardiovascular disease in the event of decompensation. Their use is increasing. We undertook a study aimed at analyzing the prescription of these products in the cardiology department of the CHU du Point-G from January 2019 to December 2020. During this study, 263 prescriptions and 9 prescribers were registered. The study showed that prescriptions were mostly made by cardiologists 95.1% of the time. The male sex was the most represented with 52% of cases. It is observed that, more than half of the drugs prescribed were diuretics with a rate of 54%. Captopril was the most frequently used molecule with 33% followed by furosemide with 26.7%. The prescriptions contained effervescent tablet products in 1.1% of cases. A rate of 81% of prescriptions contained other products associated with diuretics and / or ACE inhibitors was observed. The beta-blocker was more associated with diuretics and / or ACE inhibitors with a rate of 23.8%, followed by analgesic and antipyretic (20.7% of cases). Drug combinations are not without consequences. Thus, eight (08) cases of unfavorable associations were observed during our study which are as follows: Hypokalaemic diuretic-Digitalis, ACEI-hyperkalaemic diuretic, Diuretic hypokalimiant-Corticosteroid, ACE-Heparin, ACE-NSAID-Calcium inhibitor, IEC-Beta-blocker, Hypokalaemic Diuretics – IEC-Digitalis, IEC-Theophylline. All the prescribers set up a biological assessment, ECG and echocoeur before treatment. Hyperuricemia dominated the diuretic-related adverse reactions with (33.3%) followed by dehydration (22.2%). Cough was the most noted side effect of ACE inhibitors at 88.9% of cases. The financial problem as well as the therapeutic non-compliance were the most noted difficulties with a rate of 44.4% encountered by prescribers concerning the care of patients. Stroke and global heart failure were the major complications with rates of 35.9% and 18.8%, respectively. Heart failure was the major reason for prescribing furosemide (57.9%) and spironolactone (17.9%). Arterial hypertension was the first indication for the prescription of certain diuretics in cardiology, namely hydrochlorothiazide (42.9%), indapamide (26.2%), chlortalidone (10.7%) and amiloride (2.4%). Heart disease was the one and only indication for bumetanide with 1.2% of cases. Heart failure was the first indication for captopril with 43%. On the other hand, hypertension was the major cause of the prescription of perindopril, ramipril, enalapril and lisinopril during this period

Keywords: diuretics, converting enzyme inhibitors, prescription, cardiology department, Point-G CHU.

## 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'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque!

**Je le jure!**

