

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 30 septembre 2013
Par Mme BUISSART Adeline**

**Le conseil officinal dans le bon usage
des médicaments à visée anti-hypertensive :
Chronothérapie et optimisation thérapeutique**

Membres du jury :

Président :

M. le Professeur Thierry DINE, Professeur des Universités, Pharmacie Clinique,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille II.

Assesseur(s) :

M. Nicolas KAMBIA, Maître de conférences, Laboratoire de Pharmacologie,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille II.

Membre(s) extérieur(s) :

Mme Anne LE BLANC, Pharmacien titulaire d'officine.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Patrick PELAYO
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Monique CAPRON
	Professeur Salem KACET
	Madame Stéphanie DAMAREY
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire

M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique

M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
----	--------	-------	------------------------------

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques

Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail qui marque la fin de ces années d'études de pharmacie, c'est avec une certaine émotion que je tiens à remercier tous ceux qui de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de cette thèse.

A mon Directeur de thèse, Monsieur le Professeur Thierry DINE, *Professeur des universités en Pharmacie Clinique – Praticien hospitalier à l'hôpital d'Haubourdin.*

Avec patience, vous m'avez guidée et conseillée lors de la réalisation de cette thèse.

Je vous remercie pour la qualité de vos enseignements tout au long de mes études et plus encore de l'intérêt que vous avez porté à ce travail de thèse ainsi que de l'honneur que vous me faites en ayant accepté la présidence de mon jury de thèse.

Veillez trouver en ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance et de toute mon estime.

A Monsieur Nicolas KAMBIA, *Maitre de conférences en Pharmacologie.*

Je tiens sincèrement à vous remercier d'avoir accepté de juger ce travail en faisant partie de mon jury de thèse.

Je vous remercie pour vos enseignements, au cours des dernières années de mon cursus à la faculté, qui présentent un réel intérêt pour la pratique officinale.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Madame Anne LE BLANC, *Pharmacien titulaire d'officine.*

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail.

A Madame Anne LE BLANC et Madame Véronique BOUQUET, *Pharmaciens titulaires d'officine.*

Vous m'avez permis de découvrir le métier de pharmacien dès le début de mes études.

J'ai grâce à vous réalisé mon stage de 6^{ème} année dans d'excellentes conditions.

Vous m'avez ensuite renouvelé votre confiance en m'intégrant au sein de l'équipe de votre officine.

Pour cela et pour tout ce que vous m'avez appris professionnellement et humainement, soyez assurées de ma reconnaissance la plus grande et de mes remerciements sincères.

A mes parents,

A mes grand-mères,

Ce travail marque (enfin) l'aboutissement de mes années d'études de pharmacie.

Merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ces années, et ceux depuis mes premiers pas vers l'école.

A mes sœurs, Gwendoline et Ludivine,

Cela n'a pas toujours été facile d'avoir une sœur qui passe un concours, puis qui prépare une thèse, ...

Je vous remercie de m'avoir encouragée et soutenue dans les moments de doutes.

Merci pour votre aide précieuse lors de la relecture et de la mise en page de ce travail.

A Thomas,

Pour l'aide, le soutien et le réconfort que tu m'as apporté ainsi que la patience dont tu as fait preuve tout au long de ces années d'études, ...

Je te remercie de ta disponibilité. Tu as toujours cru en moi et je sais que je peux compter sur toi. Aujourd'hui une nouvelle étape est franchie.

A Vincent « le lapinou »,

Qui sagement m'a tenue compagnie durant ces longues heures de révisions et plus récemment durant la rédaction de ce travail.

A ma famille, mes beaux-frères, ma belle-famille, mes amis, mes connaissances, ...

Merci de votre présence à un moment ou à un autre de ma vie et pour tous ces souvenirs partagés ensemble.

A l'ensemble de mes collègues des équipes officinales parmi lesquelles j'ai eu la chance de travailler et avec qui je continue d'améliorer chaque jour ma connaissance de ce métier que j'ai depuis longtemps rêver d'exercer.

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de l'Université, représentant l'Ordre des Pharmaciens, je promets et je jure :

D'être fidèle dans l'exercice de la Pharmacie aux lois de l'Honneur, de la Probité et du désintéressement ;

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la Santé Publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le Malade et sa dignité humaine ;

De ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon Art et de rester digne de leurs enseignements.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.

TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENTS	7
SERMENT DE GALIEN	9
TABLES DES MATIERES	10
INTRODUCTION	16
I. A PROPOS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE	19
A. Qu'est ce que l'HTA	19
1) La pression artérielle	19
2) L'HTA	19
B. Les techniques de mesures de la tension artérielle	21
1) La mesure au cabinet médical	22
2) La MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle)	23
3) L'automesure tensionnelle	24
C. Les raisons d'un traitement	25
1) Les risques liés à l'HTA (les complications)	25
1-1) Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC)	25
1-2) Accidents cardiaques	25
1-3) Artérites	26
1-4) Problèmes rénaux	26
1-5) Problèmes oculaires	26
2) Les chiffres tensionnels	27
3) Les facteurs de risques aggravants l'HTA	27
3-1) L'âge	27
3-2) Le tabagisme	27
3-3) Les ATCD familiaux d'accidents cardiovasculaires précoces	28

3-4) La dyslipidémie.....	28
3-5) Le diabète.....	28
3-6) Le surpoids.....	28
3-7) La sédentarité.....	29
3-8) La consommation d'alcool.....	29
4) La stratification des niveaux de risques cardiovasculaires.....	29
D. Les conseils hygiéno-diététiques	31
1) La réduction pondérale.....	31
2) Le régime hyposodé	32
3) L'arrêt du tabac	32
4) Les autres conseils.....	33
E. Les stratégies thérapeutiques à visée anti-hypertensive.....	33
1) La stratégie non médicamenteuse	34
2) La stratégie médicamenteuse	36
2-1) Monothérapie.....	38
2-2) Changement de classe thérapeutique	38
2-3) Bithérapie.....	38
2-4) Trithérapie.....	40
3) Le suivi du patient hypertendu.....	41
F. Chronophysiologie et chronopathologie.....	42
1) Les systèmes régulateurs de la pression artérielle.....	42
1-1) Le système nerveux autonome (SNA)	42
1-2) Le système natriurétique	42
1-3) Le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA).....	42
2) La variabilité tensionnelle	45
3) La variabilité des rythmes biologiques.....	46
II. DE LA CHRONOBIOLOGIE	
 A LA CHRONOTHERAPIE ANTI-HYPERTENSIVE	48
A. Les rythmes biologiques, base de la chronobiologie	48
1) Définir un rythme biologique.....	49

1-1) La période	49
1-2) L'acrophase.....	49
1-3) Le « mésor » ou niveau moyen	50
1-4) L'amplitude.....	50
2) Les rythmes biologiques et le système cardiovasculaire	50
2-1) La mise en évidence des rythmes cardiovasculaires	50
2-2) Le rythme circadien de la pression artérielle	51
B. La chronopathologie cardiovasculaire	53
1) La modification du rythme biologique par la pathologie	53
2) Les mécanismes à l'origine du rythme circadien de la TA	54
2-1) Les facteurs hémodynamiques	54
2-2) Le système nerveux sympathique	54
2-3) Les facteurs rénaux	55
C. L'arsenal thérapeutique à visée anti-hypertensive	55
1) Les diurétiques	56
1-1) Les diurétiques hypokaliémisants.....	57
1-1-a) Les diurétiques de l'anse de Henlé	57
1-1-b) Les diurétiques thiazidiques et produits apparentés	57
1-1-c) Effets indésirables des diurétiques hypokaliémisants	58
1-2) Les diurétiques d'épargne potassique	59
1-2-a) Les diurétiques anti-aldostérone.....	59
1-2-b) Les diurétiques pseudo anti-aldostérone	59
1-2-c) Effets indésirables des diurétiques d'épargne potassique	60
2) Les bêtabloquants.....	60
3) Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion	64
4) Les antagonistes de l'Angiotensine II	66
5) Les inhibiteurs directs de la rénine.....	67
6) Les antagonistes calciques	68
7) Les antihypertenseurs vasodilatateurs	70
8) Les antihypertenseurs d'action centrale	71

9) Les associations fixes d'antihypertenseurs	72
D. La chronothérapie de l'HTA.....	74
1) La modification du rythme biologique par les médicaments	74
2) Les rythmes en pharmacocinétique	74
3) La chronopharmacocinétique des médicaments antihypertenseurs.....	75
4) La chronopharmacologie des médicaments antihypertenseurs	77
4-1) Les β -bloquants.....	78
4-2) Les diurétiques	78
4-3) Les inhibiteurs des canaux calciques	79
4-4) Les antagonistes du Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.....	80
E. L'optimisation de l'heure d'administration des médicaments antihypertenseurs.....	81
1) Les notions à retenir (notions de base).....	81
2) Les heures optimales d'administration des antihypertenseurs	82
III. LE ROLE DU PHARMACIEN DANS L'OPTIMISATION THERAPEUTIQUE.....	85
A. L'importance de l'observance	85
1) Les généralités.....	85
2) L'observance dans l'HTA	86
3) L'enjeu de l'observance	87
4) La conséquence du manque d'observance : HTA mal contrôlée	88
5) Le pharmacien et l'observance.....	89
5-1) Les éléments clés de la non-observance	90
5-2) L'origine de la non-observance.....	91
B. L'apprentissage de l'automesure tensionnelle	93
1) Les chiffres de la pression artérielle.....	93
1-1) La signification des chiffres.....	94
1-2) Le fonctionnement d'un tensiomètre	94
2) L'intérêt de l'autocontrôle tensionnel	96
2-1) Les indications de l'AMT	97

2-2) Les précautions d'emploi et contre-indications de l'AMT	98
2-3) Les limites de l'AMT	98
3) Les autotensiomètres	99
3-1) Les différents types d'autotensiomètres.....	99
3-2) Les appareils validés par l'ANSM.....	101
4) L'apprentissage de la technique de l'automesure.....	102
4-1) La démonstration pratique	102
4-2) Les conseils associés à la réalisation d'une automesure tensionnelle.....	103
4-3) La technique de la « Règle des 3 ».....	105
5) La procédure qualité à l'officine lors de la délivrance d'un appareil d'AMT.....	106
5-1) Conseiller l'automesure tensionnelle	106
5-2) Les conseils pratiques	107
C. Le conseil afférent à la thérapeutique médicamenteuse	108
1) Les diurétiques	108
1-1) La surveillance clinique et biologique	109
1-2) Les informations particulières.....	110
2) Les Bêtabloquants	111
2-1) Les effets indésirables et contre-indications	111
2-2) Les informations particulières.....	112
3) Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion	113
3-1) La toux sèche persistante	113
3-2) La surveillance biologique	114
3-3) Les interactions médicamenteuses	114
4) Les antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II	114
5) Les inhibiteurs calciques	114
6) Les autres antihypertenseurs	115
6-1) Les antihypertenseurs centraux.....	115
6-2) Les antihypertenseurs vasodilatateurs.....	115
D. Les conseils hygiéno-diététiques dans le traitement antihypertenseur	116
1) La réduction du poids.....	117

1-1) Réduire la ration calorique.....	117
1-2) Faire ses courses autrement	117
1-3) Faire de l'exercice physique	118
2) La modification des habitudes alimentaires	118
2-1) L'équilibre alimentaire.....	118
2-2) Les groupes alimentaires.....	119
2-3) Apprendre à cuisiner autrement	120
3) L'activité physique.....	120
3-1) L'activité physique VS le sport.....	120
3-2) Les bénéfices pour la santé	121
3-3) Les activités à conseiller	121
4) La limitation de la consommation de sel.....	122
4-1) L'apport journalier en sel.....	122
4-2) Le régime hyposodé.....	122
4-3) Le choix des aliments en fonction de leur teneur en sel	123
4-4) Savoir lire les étiquettes	124
5) L'arrêt du tabac	125
6) Les autres conseils.....	125
6-1) Limiter la consommation d'alcool	125
6-2) Connaître et éviter les substances hypertensives	126

CONCLUSION	127
-------------------------	-----

ANNEXES	129
----------------------	-----

LEXIQUE DES ABREVIATIONS	135
---------------------------------------	-----

Liste des tableaux et figures	137
--	-----

BIBLIOGRAPHIE	138
----------------------------	-----

INTRODUCTION

Les pathologies cardiovasculaires représentent la principale cause de décès dans le monde. Le facteur majeur dans la survenue de ces complications est l'hypertension artérielle (HTA), maladie chronique la plus fréquente, elle serait à l'origine de 50% des décès liés aux AVC et aux cardiopathies. [1]

On estime entre 10 et 12 millions le nombre de français hypertendus diagnostiqués recevant un traitement antihypertenseur.

Cependant, ce dernier n'est pas toujours bien conduit et en fin de compte, seul la moitié des sujets hypertendus traités bénéficie d'un traitement efficace. [2]

Le plus souvent asymptomatique et affectant surtout les populations des pays « dits » industriels, l'HTA, dont la prévalence augmente avec l'âge, toucherait en réalité plus de 16 millions de personnes en France. [3;4]

Depuis le 26 juin 2011 et malgré l'avis défavorable rendu par la HAS à ce sujet, l'HTA sévère (ALD 12) est supprimée de la liste des Affections de Longue Durée suite à la publication au « Journal Officiel » d'un décret daté du 24 juin. [5]

La justification de cette suppression réside dans le fait que l'hypertension artérielle sévère apparaissait comme « seule ALD à constituer un facteur de risque et non une pathologie avérée. »

En conséquence, les soins liés au traitement de l'hypertension artérielle ne seront plus exonérés du ticket modérateur pour les futurs patients souffrant d'HTA.

L'application du texte n'est pas rétroactive, cette sortie des ALD est donc sans incidence sur les exonérations en cours et sur les futurs renouvellements pour les 344 000 patients [2] déjà pris en charge au titre de l'ALD 12.

Selon les associations de patients et celles de la cardiologie, cette mesure risque de diminuer l'accès à un suivi approprié pour une partie de la population la plus démunie, faute de prise en charge suffisante par l'assurance maladie, engendrant par suite un risque de voir augmenter la mortalité liée aux pathologies cardiovasculaires. [6]

Ce que confirmerait, l'enquête FLASH 2012 [2] réalisée en France à l'initiative du Comité français de lutte contre l'HTA, qui révèle que 21% des patients hypertendus traités déclarent avoir déjà dû renoncer à des soins pour raisons financières.

Or, la prévalence de l'HTA est marquée par des inégalités socio-économiques et territoriales, la région Nord Pas-de-Calais est particulièrement touchée puisque un habitant sur trois souffre d'HTA et parmi eux, environ 60% sont à très haut risque cardiovasculaire, en particulier les femmes. [7]

Il est donc nécessaire de renforcer les dispositions permettant d'assurer la qualité du suivi médical des patients concernés.

C'est dans ce contexte qu'a été mis en place le plan « Objectif 2015, 70% des hypertendus contrôlés », dont le but est d'améliorer le contrôle tensionnel des hypertendus traités. [8]

Il s'agit d'une occasion pour le pharmacien de renforcer la communication sur son métier et sur son savoir-faire, en mettant en application les nouvelles missions définies par la loi HPST, notamment par la mise en place d'opérations de prévention contre l'hypertension artérielle ainsi qu'en développant un réel suivi des patients hypertendus au sein de l'officine.

L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire le plus souvent asymptomatique, qui en cas de mauvais équilibre peut conduire à la survenue de complications en touchant différents organes cibles : le cœur, les vaisseaux, les reins, les yeux et le cerveau. La prévention par des mesures hygiéno-diététiques, ainsi qu'une bonne observance du traitement médicamenteux, lorsqu'il est mis en place, sont donc primordiales. D'autant plus que les patients ne sont pas toujours bien informés sur l'importance de l'équilibre tensionnel ainsi que sur les complications qui peuvent en découler. [9]

Ces complications cardiovasculaires sont pourtant bien décrites et peuvent être prévenues par la mise en place d'un traitement antihypertenseur, à condition bien sûr d'ajuster au mieux le traitement à chaque patient afin d'obtenir le meilleur contrôle tensionnel. C'est en ce sens qu'il paraît important de prendre en compte la notion de chronothérapie anti-hypertensive.

Bien qu'apparue il y a maintenant plusieurs dizaines d'années, la chronothérapie reste peu mise en application dans la pratique médicale courante alors qu'il est établi que le moment d'administration d'un médicament peut influencer son efficacité mais aussi l'apparition d'effets indésirables.

Cette chronothérapie, qui découle directement du développement de la chronobiologie, a pour but d'optimiser les interventions thérapeutiques en ajustant le moment de prise des médicaments selon la structure temporelle biologique de l'organisme. L'objectif est alors de majorer l'efficacité en augmentant les effets recherchés et en parallèle de diminuer les effets secondaires des médicaments. [10]

Il apparaît donc indispensable pour le pharmacien de connaître et de mettre en application les données de chronothérapie dans sa pratique officinale afin de pouvoir répondre au mieux à la question posée par les patients « Quand dois-je prendre ce médicament ? »

En pleine période d'évolution de son métier, le pharmacien a un rôle majeur à jouer dans l'optimisation de la thérapeutique anti-hypertensive et cela à différents niveaux.

Il semble primordial de développer les actions de prévention, d'instaurer le suivi du patient hypertendu en évaluant notamment son adhérence au traitement, de favoriser le développement et la maîtrise de l'automesure tensionnel ainsi que de mettre en place des éléments d'aide à la prise des médicaments si nécessaire.

I. A PROPOS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

A. Qu'est ce que l'HTA

1) La pression artérielle

La tension artérielle (ou pression artérielle) est la force appliquée par le sang qui s'exerce sur la paroi des artères et vaisseaux sanguins pendant la circulation du sang.

La pression artérielle (PA) est due aux battements du muscle cardiaque qui pompe et éjecte le sang dans les artères et vaisseaux sanguins afin de lui permettre de circuler dans tout l'organisme.

Entre deux battements cardiaques, la pression qu'exerce le sang sur la paroi des vaisseaux sanguins varie entre une valeur maximale, appelée pression artérielle systolique (PAS) et une valeur minimale, nommée pression artérielle diastolique (PAD). [3]

La mesure de la pression artérielle indique donc deux chiffres et s'exprime en millimètre de mercure :

- **Le premier chiffre, correspond à la PAS** : Pression Artérielle Systolique (pression maximale), c'est la tension mesurée lors de la contraction du muscle cardiaque pour chasser le sang hors du cœur ;
- **Le second chiffre, correspond à la PAD** : Pression Artérielle Diastolique (pression minimale), elle correspond à la tension mesurée lors de la relaxation du cœur, c'est-à-dire lorsque le muscle cardiaque se détend pour se remplir à nouveau de sang.

Ainsi une pression artérielle de 120/70 mmHg correspond à :

- Une PAS de 120 mmHg ;
- Une PAD de 70 mmHg.

En pratique, les résultats sont le plus souvent exprimés en centimètres de mercure (12/7 cmHg). [11]

Il est normal que la pression artérielle varie en fonction du moment de la journée ainsi qu'en fonction des activités physiques. [12]

2) L'HTA

On parle d'hypertension artérielle lorsque la pression artérielle est trop élevée de façon chronique.

D'après un consensus des sociétés savantes, l'hypertension artérielle est définie par une **PAS supérieure ou égale à 140mmHg et/ou une PAD supérieure ou égale à 90mmHg**. [1;13]

Cette élévation doit être démontrée comme permanente. C'est-à-dire qu'une unique mesure d'une tension artérielle trop élevée n'est pas significative d'un état donné. Il est donc indispensable de répéter les mesures à différents moments pour pouvoir affirmer qu'un patient souffre d'HTA. [13]

Chez un adulte, des chiffres tensionnels inférieurs ou égaux à 120/80 mmHg sont considérés comme optimaux.

Toutefois, le seuil réel définissant l'HTA est variable, plus ou moins élevé en fonction du risque cardiovasculaire (RCV) global associé, propre à chaque individu. [3;14]

De ce fait, l'objectif tensionnel doit être adapté au contexte de co-pathologies associées chez un même patient, notamment en cas de diabète ou d'insuffisance rénale. [13]

L'HTA touche plus de 15% de la population française et sa fréquence augmente avec l'âge. [2;15]

Dans la majorité des cas (surtout chez les patients de plus de 45ans), il s'agit d'une HTA essentielle, résultant d'une augmentation des résistances périphériques associée à une perte d'élasticité des artères liée au processus normal de vieillissement, sans cause précise connue. [3;12]

On peut noter que chez une minorité de sujets (5% des cas), l'HTA peut être consécutive à certaines pathologies (HTA secondaire) comme une insuffisance rénale, une pathologie surrénalienne ou encore une pathologie aortique. [3]

Dans tous les cas, la principale crainte est l'apparition de graves complications cardiovasculaires ou apparentées, d'où l'importance du dépistage et du traitement permettant le contrôle de la TA.

Le diagnostic est d'autant plus important qu'une tension trop élevée est généralement asymptomatique, c'est-à-dire que le patient ne « sent rien ».

Certains patients peuvent cependant se plaindre de maux de tête, bourdonnements d'oreille, épistaxis ou encore objets flottants devant les yeux, mais ces symptômes ne sont pas pathognomoniques d'une tension trop élevée et ne peuvent donner lieu à un diagnostic. [16]

L'HTA se développe de façon insidieuse sur plusieurs années, elle correspond donc à un « danger silencieux », qui passe inaperçue pendant longtemps et est le plus souvent décelée à l'occasion d'un examen de routine.

B. Les techniques de mesures de la tension artérielle

L'HTA est définie par des chiffres tensionnels supérieurs ou égaux à 140/90mmHg, mesurés au cabinet médical.

Chaque décision diagnostic ou thérapeutique repose sur la mesure de la pression artérielle associée à l'évaluation individuelle du niveau de risque cardiovasculaire global. [3;13]

Or, la PA est caractérisée par sa variabilité, c'est donc la répétition des mesures qui permet une évaluation précise du niveau tensionnel.

Ces chiffres doivent être confirmés au minimum par 2 mesures sur chaque bras à quelques minutes d'intervalle, au cours d'une même consultation, ainsi qu'au cours de 3 autres consultations successives sur une période de 3 à 6 mois. [13]

Il existe 3 techniques principales pour mesurer la tension artérielle, la première se fait au cabinet médical, les deux autres peuvent être réalisées à domicile. Il est intéressant et judicieux d'utiliser ces 3 techniques de façon complémentaires pour aider à poser le diagnostic et à améliorer le suivi. [4;15]

Il semble important de préciser que la normalité tensionnelle au cabinet médical diffère de celle mesurée en automesure tensionnelle (AMT) ou en mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), de plus, la reproductibilité des mesures est meilleure pour l'AMT et la MAPA. [17]

Dans tous les cas, pour être fiable, reproductible entre elles, comparable et interprétable, chaque mesure doit être réalisée dans des conditions bien définies : [15;17;18]

- **Au niveau environnemental**

- Le patient doit être au repos physique et psychique, en position assise ou couchée depuis plus de cinq minutes dans une pièce normalement chauffée ;
- La mesure doit être faite, au moins 30 minutes après un effort physique, la prise d'un café ou la consommation d'une cigarette ;
- Le patient ne doit pas parler, croiser les jambes ou serrer le poing durant la mesure.

- **Au niveau de la technique de la prise de mesure**

- Aucun vêtement ne doit gêner la prise de mesure, il faut éviter de relever la manche sur le bras mais plutôt ôter le vêtement ;
- Le brassard doit être placé à hauteur du cœur avec le centre du manchon gonflable au niveau de l'artère humérale. Le bord inférieur du brassard doit rester positionné à 2 doigts au dessus du pli du coude ;

- La mesure doit être prise aux deux bras afin de rechercher une asymétrie tensionnelle [15];
- Il est nécessaire de réaliser au moins 2 mesures à quelques minutes d'intervalle sur chaque bras. La TA de référence correspond à la moyenne des TA.

1) **La mesure au cabinet médical**

Le médecin effectue la mesure de la tension à l'aide d'un appareil validé, avec un brassard adapté à la taille du bras du patient. Pour cela, le médecin doit disposer de 3 tailles de brassard : enfant, standard et obèse.



Classiquement, il s'agit de la mesure auscultatoire au sphygmomanomètre à mercure (brassard avec manomètre + stéthoscope), mais de plus en plus, le médecin peut recourir à un appareil électronique automatisé. [15]

L'objectif tensionnel au cabinet médical est : PA < 140/90mmHg.

La découverte d'une HTA (chiffres supérieurs à 14/9cmHg) lors d'une mesure au cabinet médical devra être confirmée au cours de 3 consultations successives pouvant être étalées sur une période de 3 à 6 mois. [4]

Cependant, si les chiffres sont supérieurs à 180/110mmHg, il est préférable de confirmer le diagnostic lors de 2 consultations rapprochées, afin de ne pas retarder l'éventuelle mise en place d'un traitement.

De plus, d'après les dernières recommandations de la Société Française d'HTA [4;17] et afin de confirmer une HTA, il est recommandé de mesurer la PA en dehors du cabinet médical et ce avant la mise en place d'un traitement antihypertenseur médicamenteux, sauf en cas d'HTA sévère (TA supérieure à 180/110mmHg).

Le recours à l'AMT et/ou la MAPA permet d'éliminer l'« effet blouse blanche » lié au stress de la consultation, ce stress pouvant être à l'origine d'une élévation transitoire de la TA.

Cette mesure en dehors du cabinet médical doit par la suite être utilisée au cours du suivi du patient hypertendu, en particulier chez les patients pour lesquels la TA n'est pas contrôlée en consultation.

Le médecin peut être amené à réaliser la mesure de la PA en position debout afin de dépister une éventuelle hypotension orthostatique. Cette mesure doit être pratiquée lors du diagnostic de l'HTA, lors des modifications thérapeutiques ou lorsque la clinique évoque une hypotension orthostatique.

2) La MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle)

Cette technique permet de mesurer la pression artérielle en continue pendant 24h sur une période d'activité habituelle, elle peut être utilisée pour confirmer et compléter le diagnostic d'HTA.

Comme son nom l'indique, cette technique est utilisée en ambulatoire, c'est-à-dire en dehors de l'environnement médical, à l'aide d'un appareil appelé holter tensionnel.

Le patient se rend au cabinet du cardiologue où il est équipé d'un boîtier enregistreur relié à un brassard, il rentre ensuite à son domicile et peut vaquer à ses occupations habituelles. Il lui est juste recommandé de garder le bras immobile durant une mesure (dégonflage du brassard). [3;11]

Un journal d'activités est remis au patient afin que celui-ci note les heures du coucher, du lever, ainsi que l'horaire de prise des repas et des médicaments ou encore l'heure de survenue d'un symptôme.



L'appareil prend la mesure de la tension artérielle toutes les 15 à 20 minutes dans la journée et toutes les 30 minutes durant la nuit, sur une période totale de 24 heures, dans les conditions de la vie quotidienne. La répétition de ces mesures permet d'établir une courbe représentant les variations de la pression artérielle au cours des 24 heures chez un individu donné.

La MAPA présente un intérêt dans les situations suivantes : [17]

- Pour poser le diagnostic d'une HTA en l'absence d'AMT ;
- En cas de PA élevée au cabinet médical chez un patient à faible RCV ;
- En cas de résultats discordants entre la PA au cabinet médical et en AMT : « effet blouse blanche » ou HTA masquée ;
- En cas d'atteinte des organes cibles (cœur, reins, artères) avec une PA normale ;
- En cas de suspicion d'hypotension artérielle ;
- En cas d'HTA résistante malgré la mise en place d'un traitement.

La PA n'est pas fixe dans le temps mais présente des variations tout au long du nyctémère.

La MAPA apparaît donc comme une méthode plus fiable, dans l'évaluation du niveau tensionnel moyen d'un patient, que la prise ponctuelle au cabinet médical [15].

Les objectifs tensionnels en MAPA sont [13] : - PA < 130-135/85mmHg pour la journée ;

- PA < 120/70mmHg pour la nuit ;

- PA moyenne < 125-130/80mmHg sur les 24 heures.

3) L'automesure tensionnelle

C'est une technique qui permet au patient de mesurer lui-même sa pression artérielle à domicile, à l'aide d'un tensiomètre.

Les auto-tensiomètres sont de deux types, il existe des appareils de mesure au poignet ou avec brassard. Ces derniers, à condition d'avoir un brassard adapté au tour de bras, sont les plus fiables et sont recommandés par les médecins. [18]

Dans tous les cas, pour que l'automesure soit correctement utilisée et ainsi obtenir des mesures tensionnelles fiables, il est important de

préciser au patient de toujours lire la notice d'utilisation, mais surtout il est de la responsabilité du pharmacien d'éduquer le patient sur cette technique de mesure. [16]

En plus, d'apprendre au patient à se servir de l'appareil, notamment par la réalisation d'une démonstration lors du conseil et de la vente de ce type d'appareil, il est indispensable d'indiquer la chronologie des mesures et les conditions de réalisation de celles-ci.

(Cf. III.B.L'apprentissage de l'automesure tensionnelle).

L'automesure tensionnelle doit être utilisée comme aide au diagnostic de l'HTA. En effet, chez une même personne, de nombreuses circonstances peuvent être à l'origine d'une fluctuation de la tension. Par cette méthode, il est possible de calculer une moyenne de l'ensemble des mesures obtenues et ainsi de mieux définir le niveau de tension au repos.

D'autre part, cette méthode de mesure permet d'améliorer l'adhésion du patient au traitement et de mieux évaluer l'efficacité du traitement mis en place, en vérifiant sur plusieurs mesures l'effet de la prise des médicaments sur la tension. Le médecin pourra dès lors adapter au mieux le traitement. Cette méthode est cependant déconseillée chez les personnes très anxieuses et/ou souffrant d'arythmie. [19]

L'objectif tensionnel en automesure est : PA < 135/85 mmHg.

Le cumul entre les différentes méthodes de mesure, associé à la variabilité de la PA est susceptible d'être à l'origine de diagnostic discordant chez un même individu : hypertension « blouse-blanche » (PA élevée au cabinet médical mais normale lors de la mesure en ambulatoire), hypertension masquée (PA normale au cabinet médical mais associée à une PA élevée lors de la mesure en ambulatoire).

Selon des données scientifiques récentes, la valeur de décision la plus importante est accordée aux mesures électroniques de la PA réalisées en dehors de l'environnement médical. [13;17]



Ce sont donc les informations sur la PA fournies par l'AMT et la MAPA qui doivent être prises en compte en première intention afin d'adapter au plus juste la prise en charge thérapeutique.

Ainsi, c'est en se basant sur les chiffres de la PA mesurés en dehors du cabinet médical que le médecin devrait proposer au patient le traitement le plus adapté.

C. Les raisons d'un traitement

1) Les risques liés à l'HTA (les complications)

L'HTA n'est pas une pathologie en soit, elle correspond en réalité à un facteur de risque favorisant la survenue de complications cardiovasculaires.

Il existe une relation forte entre les chiffres de la TA et l'incidence des accidents cardiaques (insuffisance ventriculaire gauche) et vasculaires (accidents coronariens aigus, AVC). [3;9]

1-1) Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC)

C'est le risque le plus grave. Un patient hypertendu ne suivant aucun traitement présente 4 fois plus de risque de faire un AVC. [1]

Suite à l'augmentation de la TA au niveau cérébral, il y a un risque d'AVC d'origine hémorragique ou thromboembolique lié à la présence d'athérosclérose (ATS) causant un défaut d'oxygénation du cerveau à l'origine de séquelles plus ou moins graves.

1-2) Accidents cardiaques

C'est un risque très fréquent chez les patients hypertendus.

L'augmentation de la pression artérielle induit une majoration du travail cardiaque à l'origine d'une fatigue précoce du myocarde.

En conséquence, il y aura un risque d'apparition ou de majoration d'une crise d'angor, d'un infarctus du myocarde, avec à long terme apparition d'une insuffisance ventriculaire gauche.

Chaque année, l'HTA favorise la survenue de 120 000 infarctus du myocarde et le risque de mort subite est multiplié par 3 chez l'hypertendu. [12]

Au moment du diagnostic d'une HTA vraie, il est donc nécessaire de contrôler l'absence de dégâts au niveau cardiaque [3] :

- **Réalisation d'un ECG au repos.** La détection de trouble de la conduction signe une souffrance cardiaque ;

- **Vérification de l'absence de signes d'Angor à l'examen clinique** (qui nécessiterait un traitement adapté) ;
- **Réalisation d'une échographie cardiaque.** La détection d'une hypertrophie ventriculaire gauche signe une souffrance cardiaque déjà installée.

1-3) Artérites

Il s'agit d'une complication artérielle liée à la présence d'athérosclérose.

La présence d'ATS au niveau des artères, irriguant les membres inférieurs, associée à l'HTA va induire le développement d'une artériopathie des membres inférieurs.

Le patient aura un périmètre de marche très réduit.

1-4) Problèmes rénaux

Il existe un risque de répercussion rénale surtout chez le patient hypertendu diabétique. L'association entre diabète et hypertension artérielle accentue la dégradation du réseau artériel rénal.

Il est nécessaire chez ces patients d'évaluer régulièrement la fonction rénale : créatininémie, clairance à la créatinine, kaliémie, natrémie, protéinurie, hématurie, micro-albuminurie.

Le signe précoce d'apparition d'une complication rénale est l'apparition d'une micro-albuminurie (> 30mg/24h).

Ce bilan est d'autant plus important que certains médicaments à visée anti-hypertensive sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale, ou peuvent avoir une influence sur l'ionogramme. [14]

1-5) Problèmes oculaires

Comme précédemment, le risque oculaire existe surtout chez les patients associant hypertension et diabète.

Il est nécessaire pour le patient d'avoir un suivi ophtalmologique puisque c'est grâce à la réalisation d'un fond d'œil que l'ophtalmologiste détectera l'éventuelle présence d'une rétinopathie hypertensive [15], qui correspond à l'altération des petites artères irriguant la rétine.

C'est pour éviter l'apparition de ces complications et de pathologies cardiovasculaires qu'il est indispensable de diagnostiquer et de mettre en place des mesures thérapeutiques adaptées chez le patient hypertendu.

2) Les chiffres tensionnels

Il existe une classification des niveaux de PA qui définit les limites de la pression artérielle à partir desquelles le risque cardiovasculaire augmente significativement (*Cf. tableau 1*).

A l'inverse, ce risque peut rapidement baisser si une prise en charge thérapeutique permet de ramener la TA à des valeurs plus basses. [3;13]

Catégorie	PA systolique (mmHg)	PA diastolique (mmHg)
PA optimale	< 120 et	< 80
PA normale	120 -129 et/ou	80-84
PA normale haute (pré-HTA)	130-139 et/ou	85-89
Hypertension grade 1	140-159 et/ou	90-99
Hypertension grade 2	160/179 et/ou	100-109
Hypertension grade 3	≥180 et/ou	≥110
HTA systolique isolée	≥140 et	<90

Tableau 1 : Classification des niveaux de PA chez le sujet adulte (18 ans et plus)

(Source : adapté d'après [3])

3) Les facteurs de risques aggravants l'HTA

Il est indispensable de rechercher les autres facteurs de risques cardiovasculaires chez un patient hypertendu afin d'évaluer son risque cardiovasculaire individuel global et ainsi mettre en place le traitement le plus adapté.

La présence d'une HTA modérée seule, sans autre facteur de risque est associée à un faible risque de complications, au contraire l'association avec d'autres facteurs de risques majeure le risque de survenue de complications graves.

Parmi les principaux facteurs de risques utilisés pour évaluer le RCV global, certains sont intrinsèques au patient et ne sont pas modifiables, il sera donc important d'agir sur les facteurs pouvant être modifiés. [3;14;20]

3-1) L'âge

Un âge supérieur à 50 ans chez l'homme et supérieur à 60 ans chez la femme est considéré comme un facteur de risque.

Une HTA élevée chez un patient de 50 ans est donc plus grave que chez un patient de 40 ans.

3-2) Le tabagisme

Un tabagisme en cours ou arrêté depuis moins de 3 ans est un facteur de risque CV.

Ce sont les hydrocarbures polycycliques associés à la nicotine qui induisent une élévation de la PA de 1 à 2cmHg.

De plus, l'ensemble des substances contenues dans la fumée du tabac augmente la formation d'ATS.

3-3) Les ATCD familiaux d'accidents cardiovasculaires précoces

Il s'agit de la survenue d'un AVC avant 45 ans, d'un IDM ou d'une mort subite avant 55 ans chez le père ou un frère, ou avant 65 ans chez la mère ou une sœur.

3-4) La dyslipidémie

Un cholestérol sanguin trop élevé augmente le risque de formation d'ATS.

Il est nécessaire de réaliser un bilan sanguin avec dosages :

- LDL-Chol → Si taux supérieur à la norme = ↑ du RCV
- HDL-Chol → Si taux inférieur à la norme = ↑ du RCV
- Cholestérol total → Si taux supérieur à la norme = ↑ du RCV
- TG → Si taux supérieur à la norme = ↑ du RCV

Des dosages en dehors des normes nécessiteront la mise en place d'un traitement adapté (les normes sont fonction des facteurs de risques associés).

3-5) Le diabète

Une glycémie anormalement élevée sur le long terme entraîne des complications cardiaques, rénales et oculaires. L'association hyperglycémie (traitée ou non), ATS et HTA majore le risque d'AVC. Un patient souffrant de diabète doit donc recevoir un traitement adapté pour corriger sa glycémie.

Ces 5 premiers paramètres correspondent aux facteurs de risques utilisés pour estimer le risque cardiovasculaire global, en complément il est intéressant de prendre en compte les 3 paramètres suivants qui sont des facteurs prédisposants.

3-6) Le surpoids

Il est nécessaire de surveiller le poids du patient et d'évaluer son IMC (Indice de Masse Corporelle = poids en kg / (taille en m)²) (Cf. *Tableau2*).

L'IMC est utilisé pour évaluer les risques liés au surpoids chez l'adulte. L'IMC idéal est situé entre 20-25 kg/m².

De plus, il faut prendre en compte le tour de taille reflétant la présence d'une obésité de type abdominale qui est la plus à risque. [21]

Le surpoids entraîne une augmentation de toutes les morbidités et mortalités, avec une majoration du risque de survenue de toutes les pathologies mais surtout une augmentation du risque cardiovasculaire.

IMC (kg/m ²)	Interprétation
< 16.5	Dénutrition ou famine
De 16.5 à 18.5	Maigreur
De 18.5 à 25	Corpulence normale
De 25 à 30	Léger surpoids
De 30 à 35	Obésité modérée
De 35 à 40	Obésité sévère
> 40	Obésité morbide

Tableau 2 : Interprétation de l'IMC

(Source : adapté d'après [20])

3-7) La sédentarité

Le cœur et les vaisseaux sanguins doivent être entretenus au risque de voir se développer de l'ATS. Il est donc indispensable de lutter contre la sédentarité grâce à la pratique régulière d'une activité physique.

3-8) La consommation d'alcool

C'est un facteur majorant le risque de complications cardiovasculaires. Les recommandations actuelles limitent la consommation journalière à 3 verres de vin chez l'homme et 2 verres chez la femme. [22]

4) La stratification des niveaux de risques cardiovasculaires

Le niveau de RCV individuel est défini en fonction :

- des chiffres tensionnels ;
- du nombre de facteurs de risques associés (âge, tabagisme, ATCD familiaux, diabète, dyslipidémie) ;
- de la présence d'éventuelles complications : atteintes d'organes cibles (HVG ou micro-albuminurie) et/ou de maladies avérées (artérite, atteinte coronarienne, insuffisance rénale, protéinurie, AVC ou AIT). [13;14]

Il existe 3 niveaux de risque (les PA sont exprimées en mmHg) : (Cf. Tableau3)

- **Risque cardiovasculaire faible**

- HTA grade 1 ($140 \leq \text{PAS} < 160$ et/ou $90 \leq \text{PAD} < 100$), sans facteur de risque associé.

Conduite à tenir : Il faut une modification du style de vie avec respect de MHD pour faire baisser la TA. Si au bout de 6 mois la TA est toujours élevée, il y aura mise en place d'une monothérapie anti-hypertensive.

- **Risque cardiovasculaire moyen**

- HTA grade 1 ($140 \leq \text{PAS} < 160$ et/ou $90 \leq \text{PAD} < 100$), associée à 1 ou 2 facteurs de risques ;
- HTA grade 2 ($160 \leq \text{PAS} < 180$ et/ou $100 \leq \text{PAD} < 110$), associée à 0, 1 ou 2 autres facteurs de risques.

Conduite à tenir : Il faut un respect des MHD pendant 3 mois. Si au-delà de cette période l'HTA est toujours présente, il y aura la mise en place d'un traitement médicamenteux.

- **Risque cardiovasculaire élevé**

- HTA grade 3 ($\text{PAS} \geq 180$ et/ou $\text{PAD} \geq 110$) ;
- HTA grade 1 à 2 ($140 \leq \text{PAD} < 180$ et/ou $90 \leq \text{PAS} < 110$), associée à au moins 3 facteurs de risques, à un diabète ou une HVG.
- Quel que soit le niveau de pression artérielle, en présence d'une maladie des artères cardiaques, du cerveau, en cas d'artérites des membres inférieurs ou d'une maladie des reins.

Conduite à tenir : Il faut la mise en place immédiate d'un traitement médicamenteux par antihypertenseurs dès la confirmation du diagnostic.

En effet, chez les patients présentant un RCV élevé, il ne faut pas attendre les résultats des mesures hygiéno-diététiques pour mettre en place un traitement antihypertenseur médicamenteux puisque dans ce cas la survenue d'effets indésirables dans les 5 ans est importante. [13]

D'une manière générale, pour diminuer le risque de maladies CV, il est recommandé de faire baisser les chiffres de la pression artérielle en dessous de 140/90mmHg.

Chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux, l'objectif tensionnel est abaissé à 130/80mmHg. [4]

Dans tous les cas, si l'objectif fixé n'a pu être atteint, un traitement antihypertenseur médicamenteux sera mis en place. Ce traitement devra être suivi sur le long terme et toujours accompagné de MHD.

Autres facteurs de risque, atteinte infraclinique ou maladie	HTA grade 1	HTA grade 2	HTA grade 3
	PAS 140-150 ou PAD 90-99	PAD 160-179 ou PAD 100-109	PAS \geq 180 ou PAD \geq 110
Pas d'autre facteur de risque	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
1-2 facteurs de risque	Risque moyen		
+ de 3 facteurs de risque ou atteinte infraclinique des organes cibles ou maladie CV ou néphropathie	Risque élevé	Risque élevé	

Tableau 3 : Calcul du risque cardiovasculaire global (PAD et PAS exprimées en mmHg)
(Source : adapté d'après [3;13])

Interprétation :

- Risque faible = probabilité d'événements cardiovasculaires à 10 ans : <10%
- Risque moyen = probabilité d'événements cardiovasculaires à 10 ans : entre 10 et 20%
- Risque élevé = probabilité d'événements cardiovasculaires à 10 ans : >20%

D. Les conseils hygiéno-diététiques

Pour retarder le recours aux médicaments antihypertenseurs ou pour en augmenter l'efficacité, il est indispensable que chaque patient hypertendu modifie son style de vie. [9]

Il est du devoir du pharmacien de donner et de rappeler à tous les patients hypertendus, les conseils concernant les mesures d'hygiène de vie et de diététique à respecter pour contrôler et limiter les effets de l'HTA sur l'organisme. [16;19]

1) La réduction pondérale

L'objectif est d'atteindre un IMC < 25kg/m².

Chez les patients présentant un IMC trop élevé, l'objectif est de perdre 10 à 15% du poids de départ sur une période de 6 à 12 mois. Le plus important étant de maintenir le poids sur le long terme.

Une perte de 10 kg permet de diminuer la PA de 5 à 20 mmHg. [12]

- **Diminution de la ration calorique**

Cela nécessite une enquête calorique, en général le surpoids est lié à une consommation d'aliments trop caloriques. Il faut toujours privilégier les produits à index glycémique faible et éviter la consommation de graisse animale riche en acides gras saturés.

- **Faire de l'exercice**

Il ne faut pas rechercher l'exploit, mais pratiquer une activité physique régulièrement.

Pratiquer 30 minutes de marche rapide, de vélo ou de natation au moins 3 fois par semaine permet d'obtenir une dépense énergétique élevée. [11;22]

2) Le régime hyposodé

Le sel est le nom usuel du chlorure de sodium (NaCl). L'ingestion d'1 gramme de sel apporte 394mg de sodium.

Le sodium est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme et des cellules en assurant leur bonne hydratation par la régulation des échanges d'eau entre les cellules, mais aussi de part son rôle dans la transmission de l'influx nerveux ou dans la contraction musculaire.

Un manque ou au contraire un excès de sodium peut être à l'origine de phénomènes pathologiques.

Même s'il n'existe pas de consensus scientifique clair permettant d'établir un lien direct entre une consommation excessive de sel et la survenue d'une hypertension artérielle, avec par suite l'augmentation du risque cardiovasculaire dans la population générale, il est établi qu'un apport excessif de sel, et donc de sodium, chez le patient présentant une pression artérielle élevée est un élément majorant l'élévation des chiffres de la tension artérielle. [23]

Chez le patient hypertendu, il est donc fortement conseillé de surveiller et de limiter la consommation de sel [22] afin de ne pas dépasser un apport journalier de 6g de sel soit 2364mg de sodium.

Sans imposer un régime désodé strict nécessitant une surveillance médicale rapprochée, la mise en place au quotidien de règles simples permet de diminuer la consommation de sel sans perdre le goût de l'alimentation.

3) L'arrêt du tabac

La nicotine contenue dans la fumée du tabac va être inhalée et va passer en quelques secondes des poumons au cerveau.

C'est un produit qui induit, lors de sa consommation, une augmentation de la PA de 10mmHg et une augmentation du rythme cardiaque de plus de 40 battements par minute.

D'autre part, les hydrocarbures polycycliques contenus dans la fumée du tabac vont provoquer un vieillissement artériel prématuré pouvant engendrer AVC et accidents cardiaques prématurés.

Il est donc indispensable chez le patient hypertendu de réussir le sevrage tabagique. [20]

4) Les autres conseils

Un certain nombre de MHD n'auront pas d'influence directe sur la TA mais permettront de diminuer la morbidité liée à l'HTA.

- Limiter la consommation d'alcool ;
- Eviter les situations anxiogènes ;
- Eviter les substances hypertensives (d'origine médicamenteuse ou alimentaire).

Toutes ces mesures hygiéno-diététiques seront détaillées dans la partie « *III.D. Les conseils hygiéno-diététiques dans le traitement antihypertenseur* ».

E. Les stratégies thérapeutiques à visée anti-hypertensive

La prise en charge de l'HTA est basée sur l'association de 4 approches [3] :

- Les mesures hygiéno-diététiques ;
- Le traitement des facteurs de risques ;
- Le traitement médicamenteux ;
- L'éducation thérapeutique.

La décision d'instaurer un traitement antihypertenseur est liée à la valeur de la PAS et de la PAD ainsi qu'à l'évaluation du risque cardiovasculaire global. (*Cf. Tableau 4*) [14]

Tous les patients présentant une hypertension artérielle confirmée doivent faire l'objet d'une prise en charge globale.

Celle-ci comprend la réalisation d'un bilan initial [13;14] dès le diagnostic de l'HTA :

- Une évaluation biologique initiale avec ionogramme sanguin, dosage de la créatininémie, glycémie à jeun, bilan lipidique et bandelette urinaire (hématurie et protéinurie) ;
- Un ECG de repos ;
- Une évaluation initiale du risque cardiovasculaire global qui comprend la recherche des facteurs de RCV, d'antécédents de complications cardiovasculaires et d'une atteinte des organes cibles.

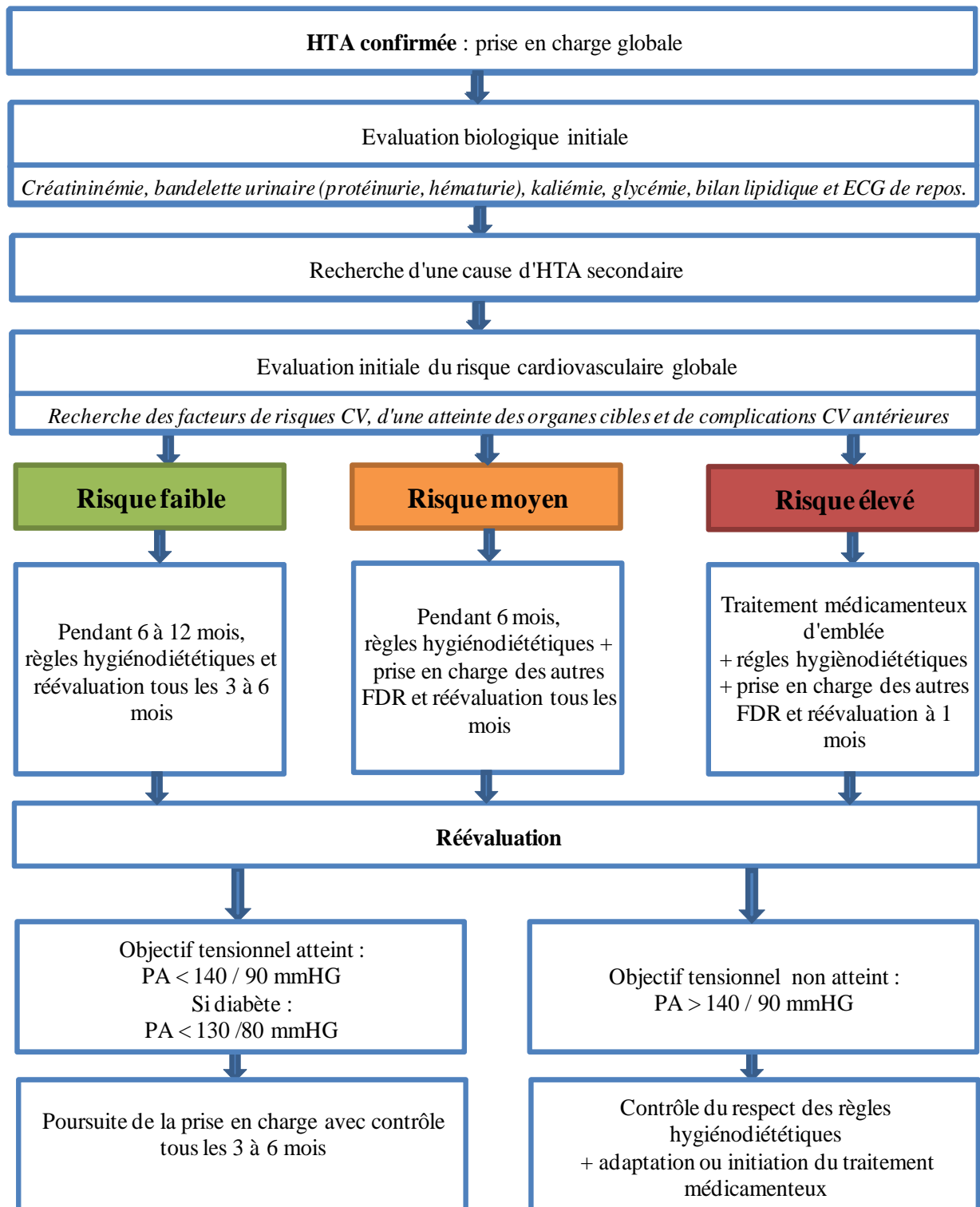


Tableau 4 : Stratégie de prise en charge de l'HTA

(Source : adapté d'après Vidal Recos [14])

1) La stratégie non médicamenteuse

La prise en charge d'un patient hypertendu doit débuter par la mise en place d'un traitement non médicamenteux qui vise à une diminution de la PA, un contrôle des facteurs de risques

associés et par suite, permettre une minoration de la dose et du nombre de médicaments antihypertenseurs lorsqu'ils sont introduits.

Seul le patient à haut risque cardiovasculaire (HTA de grade 3 et/ou pathologies cardiovasculaires avérées) recevra d'emblée un traitement médicamenteux, toujours en complément de la prise en charge non médicamenteuse.

Cette prise en charge a pour objectif :

- Une diminution de la masse corporelle de l'ordre de 5 à 10% du poids initial chez tous les sujets en surpoids, avec pour idéal, atteindre un IMC inférieur à 25kg/m^2 ;
- La pratique d'une activité physique régulière (plus de 30 minutes au moins 3 fois par semaine) ;
- Un arrêt de l'intoxication tabagique ;
- La réduction d'une consommation excessive d'alcool (3 verres par jour soit 30g d'alcool par jour pour un homme et 2 verres par jour soit 20g d'alcool par jour pour une femme) ;
- Une diminution des apports en sel, avec une limitation des apports en chlorure de sodium fixée entre 4 et 6g par jour au maximum ;
- Un rééquilibrage de l'alimentation avec une réduction de la consommation d'acides gras saturés d'origine animale et une augmentation de la ration journalière en fruits et légumes.

Ces règles hygiéno-diététiques qui imposent un changement dans les habitudes de vie du patient, doivent être suivies et respectées pendant au minimum 6 mois avant de mettre en évidence les bénéfices attendus.

Cette prise en charge non médicamenteuse est à l'origine d'une modification non négligeable du mode de vie du patient, il est donc nécessaire d'informer, d'accompagner, et de conseiller le patient tout au long du traitement.

Une réévaluation régulière de l'évolution de la pathologie et de la prise en charge est bien sûr indispensable.

Le traitement sera plus ou moins « lourd » et le suivi plus ou moins rapproché, en fonction du niveau de risque cardiovasculaire faible, moyen ou élevé chez le patient.

La prise en charge doit être individualisée, c'est-à-dire que chaque patient doit suivre un traitement qui lui est dédié et qui a été mis au point suite notamment à l'évaluation de son risque cardiovasculaire global. [4]

2) La stratégie médicamenteuse

L'objectif principal du traitement antihypertenseur est la baisse de la pression artérielle avec l'obtention d'un contrôle de la PA dans les six premiers mois, puisque le bénéfice majeur attendu, qui est la prévention des complications CV, dépend de la normalisation des chiffres tensionnels.

Pour être efficace, les médicaments utilisés pour traiter l'HTA doivent posséder une action sur les paramètres régulant la PA. [20;24]

Pression artérielle = Débit cardiaque × Résistance périphérique totale

Avec :

- Le débit cardiaque correspond au « Volume d'éjection systolique × Fréquence cardiaque » ;
- La résistance périphérique totale correspond à la résistance des artères à l'écoulement du sang.

La stratégie médicamenteuse repose donc sur l'utilisation de molécules appartenant à différentes classes thérapeutiques qui vont agir sur ces éléments, avec pour effet thérapeutique final une diminution de la pression artérielle. (Cf. Figure 1)

Les médicaments antihypertenseurs pouvant être utilisés pour réduire une pression artérielle anormalement élevée sont :

- Les diurétiques ;
- Les antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques (β -bloquants) ;
- Les antagonistes calciques ;
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ;
- Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'Angiotensine II (ARAII ou Sartans) ;
- Les anti-rénine ;
- Les antagonistes des récepteurs alpha-2 adrénergique (α -bloquants) ;
- Les antihypertenseurs d'action centrale.

Parmi ces classes d'antihypertenseurs, en plus de la réduction des chiffres tensionnels, les 5 premières ont démontrées un effet sur la prévention des complications cardiovasculaires, leur utilisation est donc à privilégier. [4;13]

- **Diminution du débit cardiaque**

Cette baisse du volume sanguin éjecté par le cœur chaque minute peut être obtenue par diminution de la force de contraction cardiaque (effet inotrope négatif) associé à un ralentissement du rythme cardiaque (effet chronotrope négatif).

→ Classes thérapeutiques utilisées : β -bloquants ; Antihypertenseur d'action centrale.

- **Diminution de la résistance périphérique**

Cette baisse de la force qui s'oppose à l'écoulement du sang dans les vaisseaux est liée à la friction du sang sur la paroi des vaisseaux sanguins. Elle dépend du diamètre, de la longueur totale des vaisseaux sanguins, et de la viscosité du sang.

La résistance périphérique peut être diminuée par dilatation des artères (augmentation de leur diamètre) à l'origine d'une augmentation de l'écoulement sanguin.

→ Classes thérapeutiques utilisées : Inhibiteurs calciques ; α -bloquants.

- **Diminution de la volémie**

Cette baisse du volume sanguin total circulant dans les artères, dépend de la balance sodée et de la perméabilité capillaire. Elle peut être obtenue en agissant sur le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA) ou par diminution de la production d'aldostérone.

→ Classes thérapeutiques utilisées : Diurétiques ; Action sur le SRAA (IEC ; ARAII ; Anti-rénine).

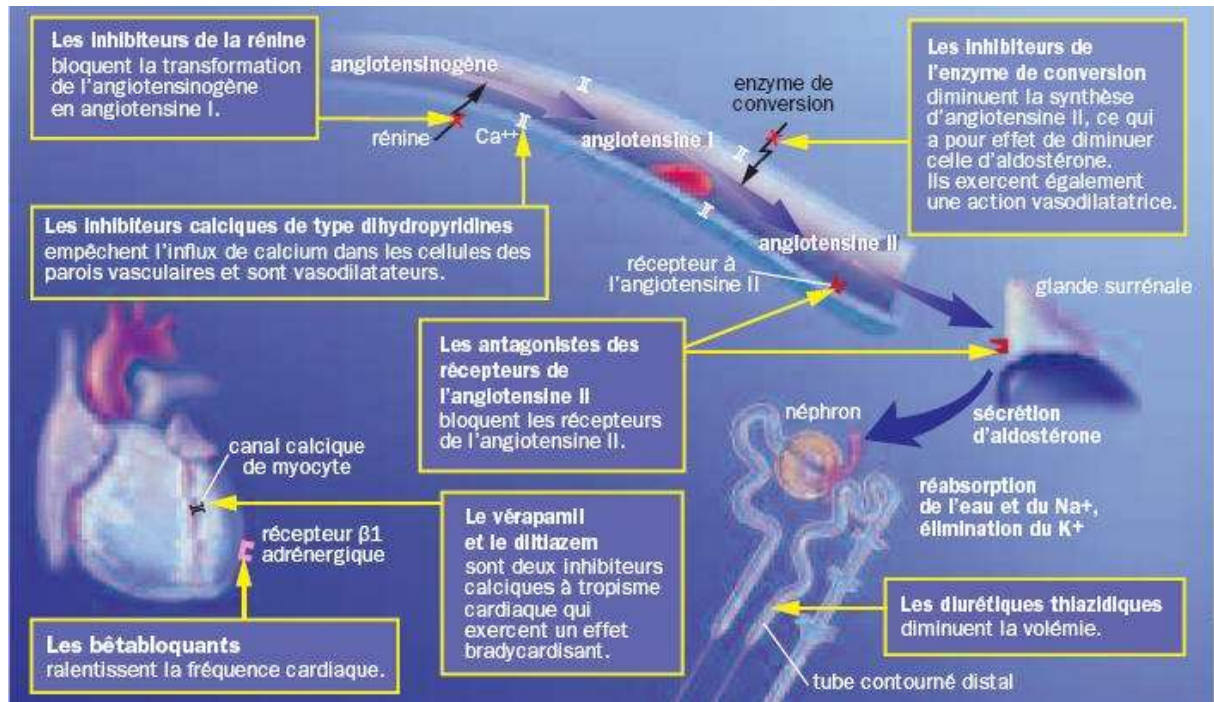


Figure 1 : Représentation du mode d'action des principaux antihypertenseurs. [24]

2-1) Monothérapie

Lors de l'instauration d'un traitement médicamenteux chez le patient hypertendu, il est recommandé de débiter le traitement par une monothérapie, le choix de la molécule doit être individualisé. [4]

Si ce traitement s'avère efficace, une réponse positive est observée après 4 à 6 semaines (abaissement des chiffres tensionnels dans les normes). [13]

L'utilisation d'une unique molécule à la dose la plus faible possible doit être privilégiée puisque cela facilite d'une part, l'observance, le patient à une seule prise médicamenteuse par jour, et d'autre part, la tolérance puisque le risque de survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses sera moindre. [12;25]

Le choix de la classe thérapeutique du médicament à utiliser est fonction des caractéristiques du patient, de son âge, du type d'HTA et des pathologies associées.

Dans tous les cas, les médicaments à longue durée d'action permettant une seule prise par jour seront à privilégier. [21]

Les médicaments pouvant être utilisés en monothérapie lors de l'instauration du traitement sont ceux pour lesquels il existe un recul suffisant et qui ont fait l'objet d'essais thérapeutiques : β -bloquants ; Diurétiques thiazidiques ; Inhibiteurs calciques ; IEC ou ARAII.

Selon les dernières recommandations de la SFHTA [4], il apparaît que le choix d'un IEC ou d'un ARAII en tant que premier traitement antihypertenseur, faciliterait l'adhésion au traitement à long terme grâce à une meilleure efficacité et tolérance.

L'évaluation du traitement, basée sur l'efficacité et la tolérance au traitement, est réalisée 4 à 6 semaines après l'instauration du traitement. [14;20]

2-2) Changement de classe thérapeutique

En cas de mauvaise tolérance à la première molécule, il sera nécessaire de changer de classe médicamenteuse, et ce, même si les objectifs tensionnels sont atteints. [3;13;14]

L'efficacité et la tolérance de cette 2^{ème} monothérapie seront évaluées au bout de 4 à 6 semaines.

2-3) Bithérapie

L'association avec un médicament d'une autre classe thérapeutique est nécessaire lorsque la tension artérielle reste supérieure à la normale malgré une monothérapie bien conduite. (*Cf. Figure 2*)

Les classes médicamenteuses utilisées en association dans cette indication sont [3;13] :

- Diurétique thiazidique associé à un β -bloquant ou

- Diurétique thiazidique associé à un IEC ou
- Diurétique thiazidique associé à un ARAII ou
- Diurétique thiazidique associé à un Inhibiteur calcique ou
- Inhibiteur calcique associé à un β -bloquant ou
- Inhibiteur calcique associé à un IEC ou
- Inhibiteur calcique associé à un ARAII.

La bithérapie présente un double avantage, elle permet d'obtenir une synergie d'action entre les deux molécules associées et de limiter les effets indésirables provoqués par l'une ou l'autre des classes (effet hypokaliémiant d'une molécule compensé par l'association à une molécule hyperkaliémiante).

Le recours à une bithérapie peut également avoir lieu suite à un échappement thérapeutique survenant après plusieurs mois ou années de traitement en monothérapie (ré-augmentation de la TA chez un patient qui était contrôlé).

Lors de l'instauration d'une bithérapie, toutes les molécules ne peuvent pas être associées, ainsi il est déconseillé d'associer deux médicaments agissant sur le SRAA (ARAII, IEC, Inhibiteur de la rénine), de plus, l'association entre une molécule diurétique et un β -bloquant majore le risque de diabète. [4]

Aujourd'hui, de nombreuses spécialités pharmaceutiques correspondent à l'association fixe entre 2 molécules à visée anti-hypertensive. Le développement de ces formes galéniques associées permet de faciliter l'adhérence du patient au traitement en limitant le nombre de prises, elles sont donc à privilégier. [25]

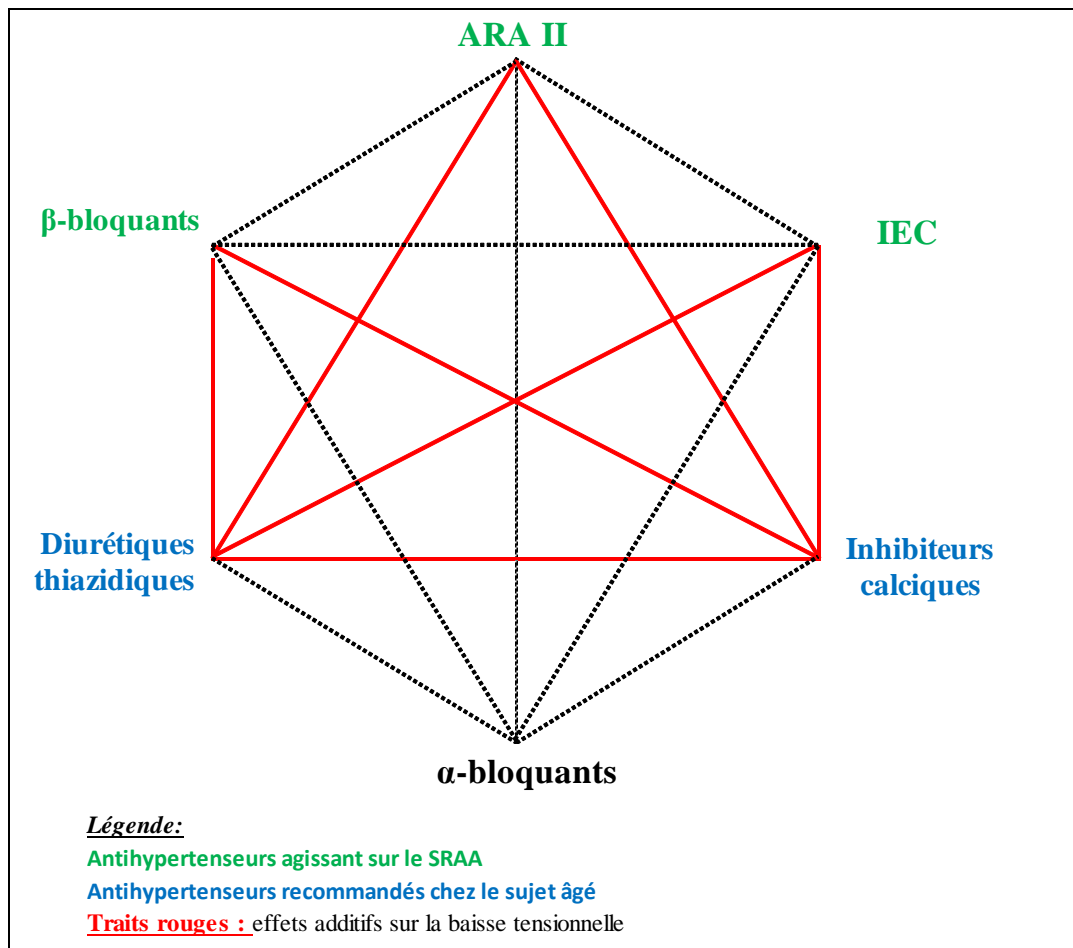


Figure 2 : Les différentes associations d'antihypertenseurs recommandées.

(Source : adapté d'après [3;24])

2-4) Trithérapie

Si malgré le traitement par bithérapie, l'hypertension reste permanente, l'association à un médicament d'une 3^{ème} classe thérapeutique sera envisagée. [13]

Le traitement repose alors sur l'association entre :

- Un sympatholytique (β -bloquants) ;
- Un produit agissant sur le SRAA (Diurétique, IEC, ARAII) ;
- Un vasodilatateur (Inhibiteur calcique, α -bloquant).

La mise en place d'une trithérapie implique obligatoirement l'utilisation d'un diurétique thiazidique parmi les trois molécules. [22]

Exforge HCT, commercialisé en 2010, est le premier médicament correspondant à une association fixe de trois molécules anti-hypertensives (Valsartan + Amlodipine + Hydrochlorothiazide). [24]

En cas d'échec, le patient pourra être traité par une trithérapie associée à un antihypertenseur d'action centrale. [14]

En pratique, la majorité des ordonnances dispensées par le pharmacien comprend trois ou quatre molécules à visée anti-hypertensive. [2]

Rarement, une monothérapie permet d'obtenir le contrôle d'une HTA, ainsi plus d'un tiers des hypertendus sont sous bithérapie et, de plus en plus de patients sont traités par une trithérapie, cette multiplication des molécules s'explique par l'existence de phénomènes d'échappement au traitement préalablement mis en place, mais aussi et surtout par la très mauvaise observance thérapeutique des patients. [21;25]

En effet, selon les sources entre 30 et 50% des patients ne respecteraient par leur traitement antihypertenseur quotidien. L'amélioration de l'observance apparaît donc comme un des éléments clés pour atteindre l'objectif fixé de 70% des patients hypertendus contrôlés en 2015. [8]

3) Le suivi du patient hypertendu

Le suivi du patient hypertendu, fait partie intégrante de la stratégie de prise en charge de l'HTA.

Il sera conseillé au patient hypertendu équilibré de consulter le médecin au minimum 2 à 4 fois par an. [13]

En cas d'HTA résistante malgré la mise en place d'une trithérapie depuis 6 mois, le médecin doit dans un premier temps, vérifier la persistance de l'élévation des chiffres tensionnels en dehors du cabinet médical, mais également s'assurer de la bonne observance des traitements.

Si l'HTA reste tout de même non contrôlée, le patient devra être orienté vers un spécialiste de l'HTA afin de bénéficier d'un avis spécialisé. [4]

Il faut inciter le patient à acquérir un appareil d'automesure tensionnelle car cela facilite le suivi du traitement en permettant d'améliorer l'observance. De plus, la pratique de l'automesure apparaît comme un paramètre utile dans l'évaluation de la thérapeutique.

Chez le patient hypertendu contrôlé, un bilan biologique annuel doit être réalisé avec ionogramme sanguin et évaluation de la fonction rénale (créatinimétrie et débit de filtration glomérulaire estimé).

Un bilan des différents paramètres biologiques (glycémie, bilan lipidique) ainsi que la réalisation d'examen complémentaires (ECG) doivent être envisagés au moins une fois tous les trois ans, ou plus fréquemment en fonction des co-morbidités et des résultats du bilan initial. [14]

L'HTA est de mieux en mieux traitée mais n'est que très rarement guérie, le patient hypertendu requiert un suivi sur le long terme puisque le traitement instauré sera le plus souvent pris à vie.

F. Chronophysiologie et chronopathologie

1) Les systèmes régulateurs de la pression artérielle [3;20;22]

Au sein de l'organisme, le contrôle de la pression artérielle est assuré par trois grands mécanismes.

1-1) Le système nerveux autonome (SNA)

Le SNA est composé de 2 branches, le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique. La balance entre ces deux systèmes assure le contrôle des fonctions automatiques de l'organisme. Au niveau cardiovasculaire, ce mécanisme inconscient assure une anticipation et une réaction aux modifications au sein de l'organisme afin de toujours assurer un ajustement le plus précoce possible.

Cette régulation, assurée par le SNA via le baroreflexe cardiaque (centre de contrôle cardiovasculaire du bulbe), est secondaire à l'intervention des neuromédiateurs alpha-1 adrénergiques ou bêta 2-adrénergiques vasodilatateurs.

Ainsi, une augmentation de la pression artérielle détectée par ces baroreflexes va induire une activation du tonus parasympathique associée à une inhibition du tonus sympathique, provoquant une baisse de la fréquence cardiaque et par suite de la pression artérielle.

Chez le patient hypertendu, ces baroréflexes possèdent des seuils d'activations déplacés vers des valeurs tensionnelles plus élevées.

1-2) Le système natriurétique

Le système natriurétique correspond au contrôle de l'excrétion rénale de l'eau et des électrolytes.

Ce processus physiologique ajuste les entrées et les sorties sodées au niveau rénal, en fonction de la pression artérielle.

Une élévation de la pression artérielle induira une augmentation de l'excrétion rénale de sodium à l'origine d'une augmentation de l'élimination rénale d'eau. Cette baisse de la volémie permet le retour d'une pression artérielle dans des valeurs normales.

Inversement, il y aura rétention hydro-sodée en cas de baisse de la PA.

1-3) Le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA)

Ce système hormonal est à l'origine du contrôle de la pression artérielle via la régulation in fine de la sécrétion d'une hormone hypertensive, l'aldostérone.

Les cellules de l'appareil juxta glomérulaire du rein secrètent de la rénine en réponse à une baisse de la pression artérielle détectée par les barorécepteurs de l'artériole afférente rénale.

La rénine est une enzyme qui va transformer l'Angiotensinogène d'origine hépatique en Angiotensine I.

L'Angiotensine I qui est une pré-hormone va être transformée en Angiotensine II sous l'action de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine produite par l'endothélium vasculaire.

Cet Angiotensine II est un peptide actif capable de se fixer sur 2 types de récepteurs, les récepteurs AT1 et AT2, entraînant une vasoconstriction.

C'est un puissant vasoconstricteur ayant un rôle clé dans la régulation de la pression artérielle puisque c'est la présence d'Angiotensine II qui va accroître la synthèse et la sécrétion d'aldostérone par la glande corticosurrénale, à l'origine d'une réabsorption de sodium et d'une élimination de potassium. Cette rétention sodée par l'aldostérone induit une augmentation de la pression osmotique, et donc de la rétention d'eau conduisant à une élévation de la volémie et donc de la pression artérielle. [12;25] (*Cf. Figure 3*)

SYSTEME RENINE – ANGIOTENSINE – ALDOSTERONE

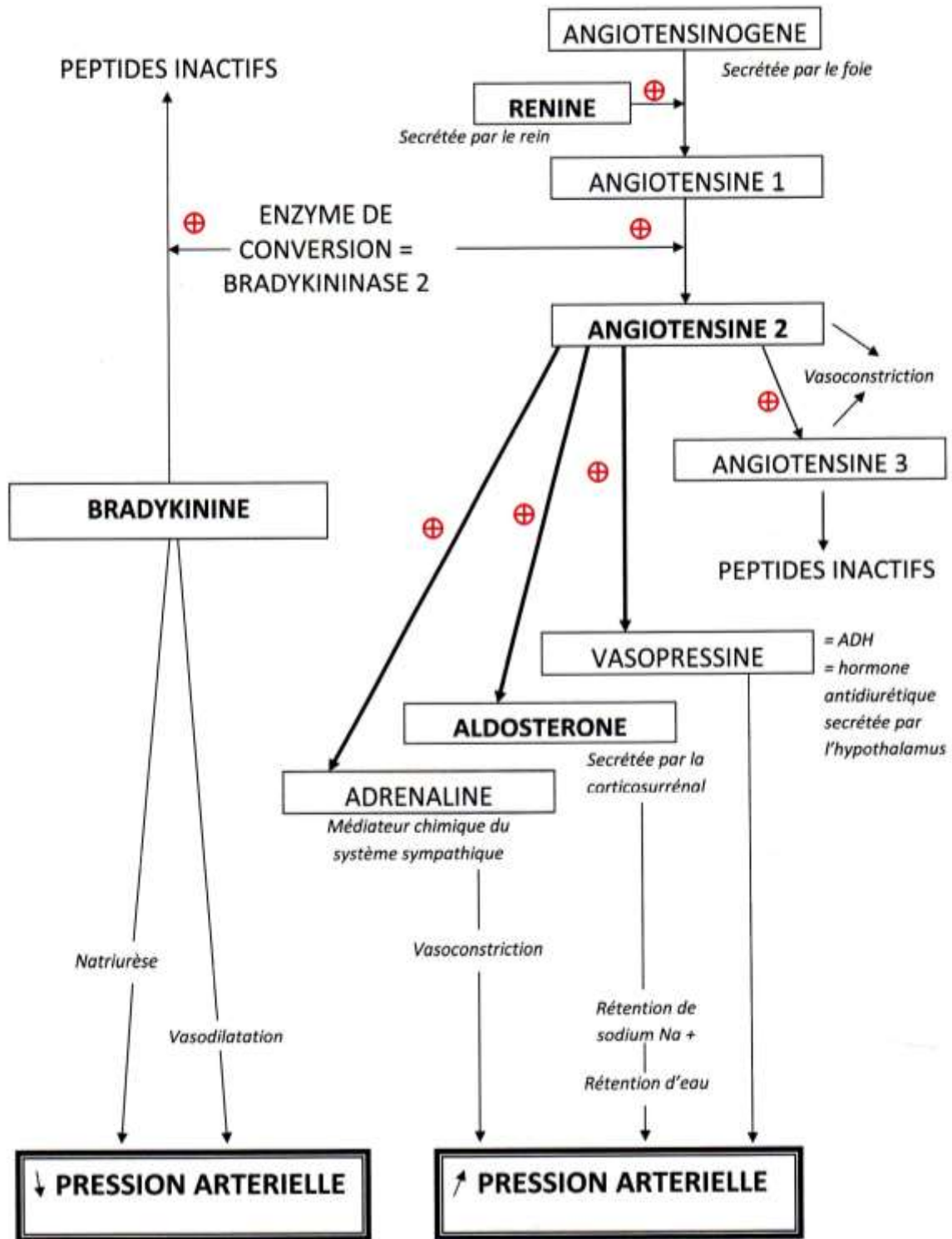


Figure 3 : Le système Rénine - Angiotensine - Aldostérone

(Source : adapté d'après [20;25])

2) La variabilité tensionnelle

La pression artérielle n'est pas une valeur fixe dans le temps.

Les variations physiologiques de la pression artérielle se retrouvent aussi bien chez les sujets hypertendus que chez les sujets normotendus. [19]

Il est important de toujours prendre en compte la notion de variabilité de la tension artérielle chez un même individu.

En effet, le diagnostic, l'instauration d'un traitement médicamenteux ainsi que l'évaluation de l'efficacité du traitement requièrent une détermination, la plus précise possible, du niveau réel de la TA chez un patient donné.

Or, la variabilité tensionnelle rend difficile l'évaluation du niveau réel de la PA chez un individu même après plusieurs mesures.

La variabilité tensionnelle est sous la dépendance de mécanismes neuroendocrines et peut se définir sur 3 plans : [3]

- **A long terme**

Il s'agit de la variabilité dite saisonnière, régulée par le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone et la natriurèse.

La tension artérielle est plus élevée en hiver lorsque les températures sont basses qu'en été, par temps chaud. [12]

En cas de pression trop élevée, ce système permet une excrétion rénale d'ions sodium.

De même avec l'âge, une augmentation progressive de la PAS est observée, celle-ci étant liée à une perte d'élasticité et un durcissement des artères.

- **A moyen terme**

Il s'agit de la différence jour/nuit correspondant au cycle nyctéméral (la PAS peut présenter une différence d'au moins 10mmHg entre ces deux périodes).

Cette régulation dépend du système SRAA et des peptides natriurétiques, il y aura une action sur la volémie et la vasomotricité.

Ce contrôle est sous la dépendance d'une balance entre les substances vasoconstrictrices et vasodilatatrices.

- **A court terme**

Une augmentation de la pression artérielle est observée lors de circonstances émotionnelles telles que : la colère, un effort, un accident, la douleur, la vue d'une « blouse blanche », lorsque la vessie est pleine ou encore suite à la prise de substances comme le café, le tabac ou certains médicaments.

Celle-ci peut être instantanée et dépend du rythme cardiaque, dans ce cas elle manifeste une volémie excessive et/ou une vasoconstriction anormale.

Cette régulation est assurée par le système nerveux autonome et le baroreflexe cardiaque par l'intermédiaire de l'intervention des neuromédiateurs alpha-1 adrénergiques ou béta-2 adrénergiques vasodilatateurs.

Les mécanismes de régulation permettent le retour à l'équilibre du système cardiovasculaire devant toutes situations induisant une variation de la PA (hypotension, changement de posture, douleur, stress...).

L'hypertension artérielle serait donc causée par un défaut de régulation de la PA.

Même si plus de 95% des HTA diagnostiquées sont dites HTA essentielles, c'est-à-dire sans cause identifiable, il est nécessaire de rechercher une étiologie.

Le mécanisme majeur à l'origine de l'HTA essentielle serait lié à une perte d'élasticité des artères et à une augmentation des résistances périphériques. Cependant d'autres hypothèses sont avancées notamment un problème au niveau du SRAA (manque d'excrétion de sodium sur le long terme).

L'HTA essentielle rentre donc dans la catégorie de maladie polygénique, [3] et serait alors due à la combinaison entre une prédisposition naturelle innée et la présence de facteurs environnementaux favorisant.

Certaines habitudes de vie ont clairement été définies comme facteurs d'aggravation. On peut citer la consommation excessive de sel, la consommation d'alcool, une surcharge pondérale, une activité physique insuffisante... [2]

Lorsque le mécanisme étiologique est inconnu, il est indispensable d'agir sur les causes environnementales, afin de limiter le développement de l'HTA.

3) La variabilité des rythmes biologiques

L'existence de rythmes biologiques au sein du système cardiovasculaire est connue depuis très longtemps, mais ce n'est que depuis une cinquantaine d'années que des études cliniques ont été publiées sur ce sujet. [10]

Gaston Labrecque, spécialiste en chronopharmacologie, met en évidence l'ancienneté de ces notions en indiquant que dès le 17^{ème} siècle a été décrit une « augmentation rapide du rythme cardiaque au moment de l'éveil ». [26]

De même, « l'augmentation de la pression sanguine au cours de l'après-midi et sa diminution en soirée » a été détaillée par Zadek dès 1881. [26]

Mais ce n'est seulement que depuis 1985, suite à la publication des travaux de Muller et coll., [27] que l'importance des rythmes biologiques dans la pression artérielle ainsi que dans le développement des pathologies cardiovasculaires a été mise en évidence.

Aujourd'hui, il est bien établi que la PA est plus élevée le jour que la nuit avec un pic au cours de la matinée et qu'elle diminue à partir de la fin d'après-midi et durant la nuit pour atteindre sa valeur la plus basse entre minuit et 4h00. Puis, à partir de la 2^{ème} partie de la période nocturne, elle ré-augmente lentement et atteint son maximum durant la période d'activité diurne. [10;26]

L'optimisation de l'effet thérapeutique d'un médicament devrait donc se baser sur l'ensemble des données de chronobiologie, chronopathologie et chronopharmacologie, démontrant l'existence de rythmes biologiques dans les domaines de la physiologie, de la pathologie et de la pharmacologie anti-hypertensive.

En effet, d'une part, l'apparition de certains symptômes de pathologies cardiovasculaires se produit préférentiellement à certaines heures diurnes bien définies correspondant au moment de la journée où les chiffres de la PA sont les plus élevés. [10]

Ainsi, la fréquence d'apparition des infarctus du myocarde est plus élevée en milieu de matinée. [28]

D'autre part, la mise en évidence de variations, de l'effet thérapeutique de certains médicaments à visée cardiovasculaire en fonction de leur heure d'administration, renforce l'idée de l'existence de rythmes à différents niveaux au sein de l'organisme.

→A partir de ces données, il est intéressant de savoir quel peut-être l'intérêt de l'étude de la chronothérapie dans la prise en charge et le traitement de l'hypertension artérielle.

II. DE LA CHRONOBIOLOGIE A LA CHRONOTHERAPIE ANTI-HYPERTENSIVE

« A quel moment faut-il que je prenne ce médicament ? »

La réponse à cette interrogation du patient, si courante lors de la dispensation d'une ordonnance, n'est pas sans conséquence et peut même influencer l'efficacité du traitement.

Dans la plupart des cas, la réponse apportée n'est basée sur aucune preuve objective et scientifique.

Dans la pratique courante, il est établi que les administrations de médicaments se font « au repas », « au lever », « au coucher » ... [10]

Ce type de plan de prise est le plus souvent fondé sur une simple tradition générale ou individuelle mais aussi par facilité vis-à-vis du rythme de vie des patients.

Pour le chronobiologiste Alain Reinberg, le choix du moment de prise d'un médicament est trop souvent irrationnel puisqu'il n'est que très rarement établi selon des données scientifiques mettant en évidence des modifications de l'effet du médicament selon l'heure de son administration. [29]

Dès lors, il serait judicieux d'évaluer l'heure de prise des traitements chroniques en fonction des données de chronopharmacologie et de chronotoxicité.

La chronothérapie correspond à la mise en place d'une démarche d'optimisation chronobiologique de l'utilisation des médicaments. [29]

L'intérêt sera donc d'une part d'augmenter l'efficacité d'un traitement en adaptant le moment de prise, et d'autre part de diminuer la posologie ainsi que la survenue d'effets indésirables.

A l'opposé de la vision homéostatique des mécanismes pharmacologiques développée par Claude Bernard [30] qui considère que l'action d'une molécule est constante dans le temps (heure, jour, mois) et que par conséquent, une administration répétée d'une même dose d'une molécule au cours des 24 heures serait à l'origine d'un effet constant, la démarche chronopharmacologique se base sur une variation de la dose et de l'heure de chaque administration avec pour objectif une optimisation thérapeutique. [29;31]

A. Les rythmes biologiques, base de la chronobiologie

Un rythme biologique correspond à la fluctuation répétitive et reproductible d'un phénomène biologique entre une valeur maximale (pic) et une valeur minimale (creux) au cours d'une période de temps définie. [10;29]

Au-delà de la notion « espace », c'est la notion « temps » qui prend ici toute son importance.

La chronobiologie qui est l'étude des rythmes biologiques chez les êtres vivants, découle de la mise en évidence de « variations cycliques et reproductibles dans le temps en physiologie, en biochimie, en pathologie et en pharmacologie humaine ». [26]

1) Définir un rythme biologique

Le suivi dans le temps d'un processus physiologique met le plus souvent en évidence une variation de ce processus entre une mesure maximale et minimale. Cette variation est périodique, reproductible et prévisible.

Cette fluctuation régulière correspond à un rythme biologique.

Un rythme biologique se définit par différents paramètres. [10;32]

1-1) La période

La période correspond à la durée d'un cycle complet, c'est la distance dans le temps entre 2 pics ou 2 creux. Cette durée s'exprime en temps (minutes, heures) et peut être plus ou moins longue.

Trois types de cycle sont définis selon cette période. (Cf. Tableau 5)

CYCLE	Ultradien	Circadien	Infradien
Période	< 20 heures	Entre 20 et 28 heures	> 28 heures
Exemples de paramètres physiologiques avec une périodicité donnée	- EEG - ECG - Prise de nourriture	- Cycle éveil/sommeil - Température - Cortisol plasmatique - Pression artérielle	- Cycle menstruelle - Température - Rhinite allergique

Tableau 5 : Exemples de rythmes biologiques en fonction de leur période

(Source : adapté d'après [10;26])

Un même paramètre peut varier et être défini selon plusieurs périodicités, c'est notamment le cas de la température corporelle qui présente un rythme circadien (pic en fin d'après-midi) mais également un rythme infradien mensuel (cycle hormonal chez la femme).

Ce sont les rythmes circadiens dits nycthémeraux (jour + nuit en grec), c'est-à-dire qui ont une période d'environ 24heures, qui sont les plus étudiés. [33]

1-2) L'acrophase

L'acrophase correspond au sommet de la variation, c'est le moment où apparait la valeur maximale (pic) du paramètre étudié.

A l'opposé, la valeur minimale est appelée batyphase, elle correspond au creux de la variation.

1-3) Le « méSOR » ou niveau moyen

Le niveau moyen correspond à la moyenne ajustée au rythme.

1-4) L'amplitude

L'amplitude correspond à la différence entre « le pic » ou « le creux » et le niveau moyen.

Il s'agit de la moitié de la différence entre la valeur maximale et la valeur minimale d'un paramètre.

En chronobiologie, la représentation visuelle d'un rythme biologique se fait le plus souvent à l'aide d'une courbe de type cosinus (appelée **Cosinor**). [10;26] (Cf. *Tableau 6*)

Cette courbe représente le plus précisément possible les différentes mesures disponibles pour un paramètre biologique, il est ensuite possible de déterminer les différents paramètres du rythme sur cette courbe.

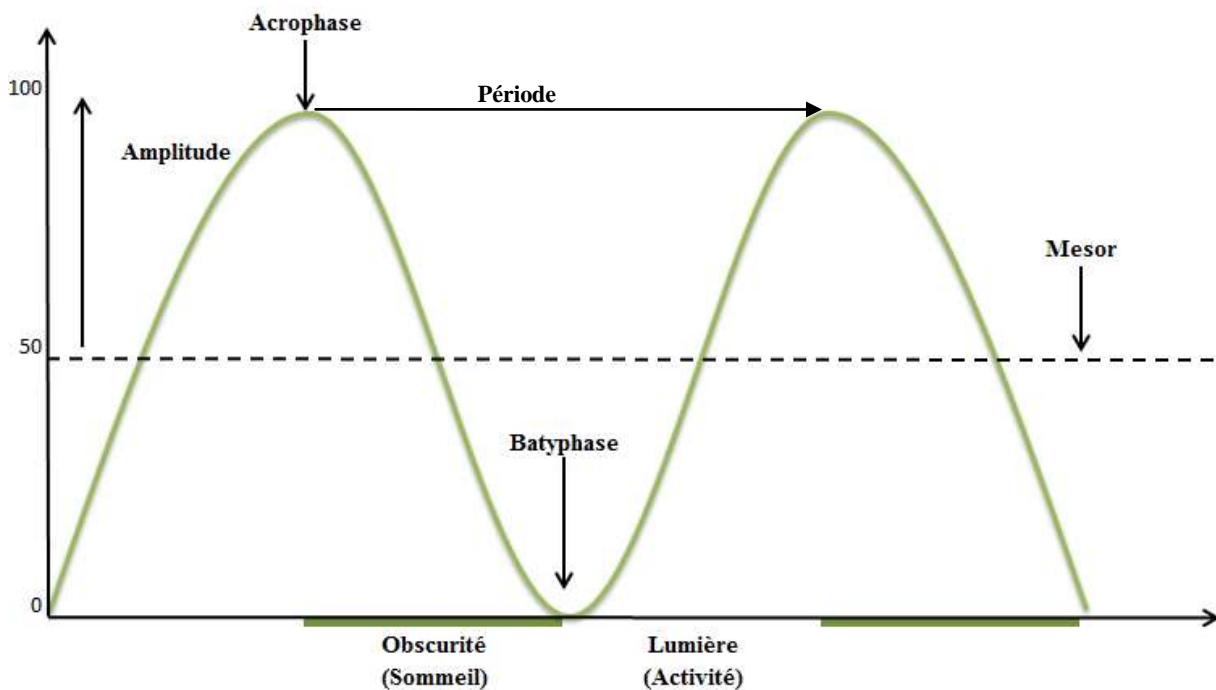


Tableau 6 : Illustration d'un rythme biologique hypothétique par une fonction sinusoïdale permettant de représenter de façon visuelle ses différents paramètres fondamentaux (Source : adapté d'après [10;26])

2) Les rythmes biologiques et le système cardiovasculaire

2-1) La mise en évidence des rythmes cardiovasculaires

Même si les rythmes biologiques sont connus depuis très longtemps, il a fallu attendre le développement de techniques d'enregistrement continu ambulatoire afin de pouvoir intégrer les données de chronobiologie dans la thérapeutique. [10;26]

Ainsi, l'enregistrement continu de mesures répétées durant l'intégralité de la période d'un paramètre physiologique a permis d'objectiver l'existence de rythme biologique.[33]

C'est notamment le cas de l'enregistrement continu de la pression artérielle (MAPA), qui permet l'enregistrement continu durant 24 heures de la pression artérielle d'un individu.

En effet, la représentation graphique des valeurs réelles de pression systolique et diastolique obtenues en MAPA chez un patient met en évidence une superposition possible avec le cosinor, ce qui objective une fluctuation circadienne de la pression sanguine.

Il est dès lors possible, d'après le cosinor, de définir les différents paramètres caractérisant le rythme biologique de la pression artérielle chez un individu donné, à savoir l'heure de l'acrophase, l'amplitude ou le niveau moyen de la variation. [26]

Ces techniques ont ainsi permis d'étudier et de confirmer le rythme circadien de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle diastolique et systolique ainsi que la mise en évidence des effets des traitements à visée anti-hypertensive. [34]

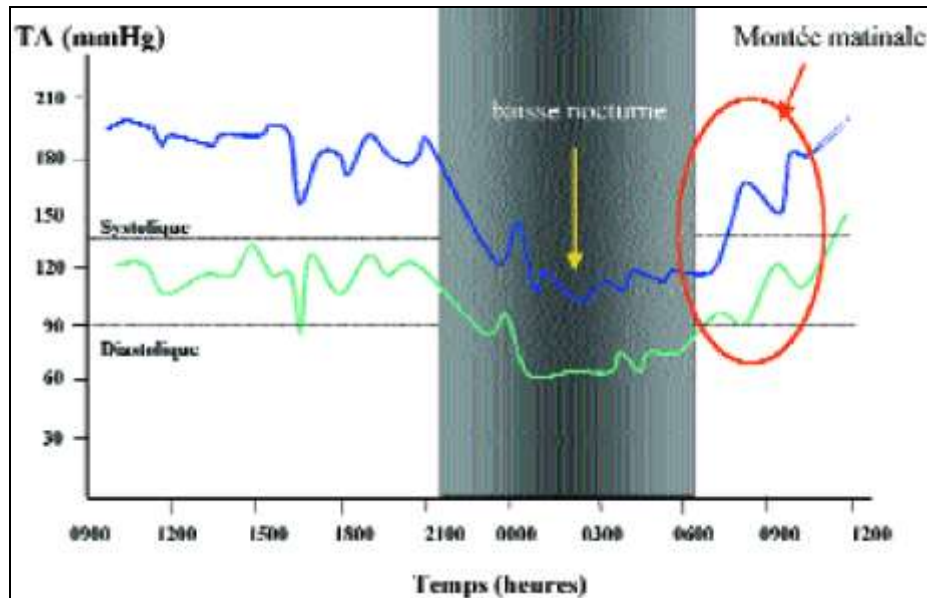
2-2) Le rythme circadien de la pression artérielle

Il est bien établi aujourd'hui que la pression artérielle n'est pas constante dans le temps ; elle suit un cycle circadien. [10;26;32]

Qu'ils s'agissent de la PAS ou de la PAD, les valeurs sont maximales au cours de la phase d'activité du sujet (pression artérielle la plus élevée mesurée durant les premières heures de la matinée), elles restent stables dans la journée puis diminuent progressivement à partir de la fin de l'après-midi et atteignent leur niveau le plus faible durant la période de repos nocturne puis ré-augmentent progressivement jusqu'au moment de l'éveil.

D'une manière générale et synthétique, deux pics sont atteints par la TA vers 9h00 et 19h00, une légère chute apparaît vers le début de l'après midi, mais la baisse la plus importante débute en soirée pour atteindre la valeur minimale vers 3h00. [35]

Une différence de l'ordre de 10 à 20% peut être observée entre les valeurs maximales de la journée et les valeurs minimales de la nuit. [26;34]



Légende :

- Lignes en pointillés : Valeurs limites de la norme pour les PA systoliques et diastoliques.
- Zone en gris : Période de sommeil

Figure 4 : Représentation d'un enregistrement ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures d'un patient hypertendu [34]

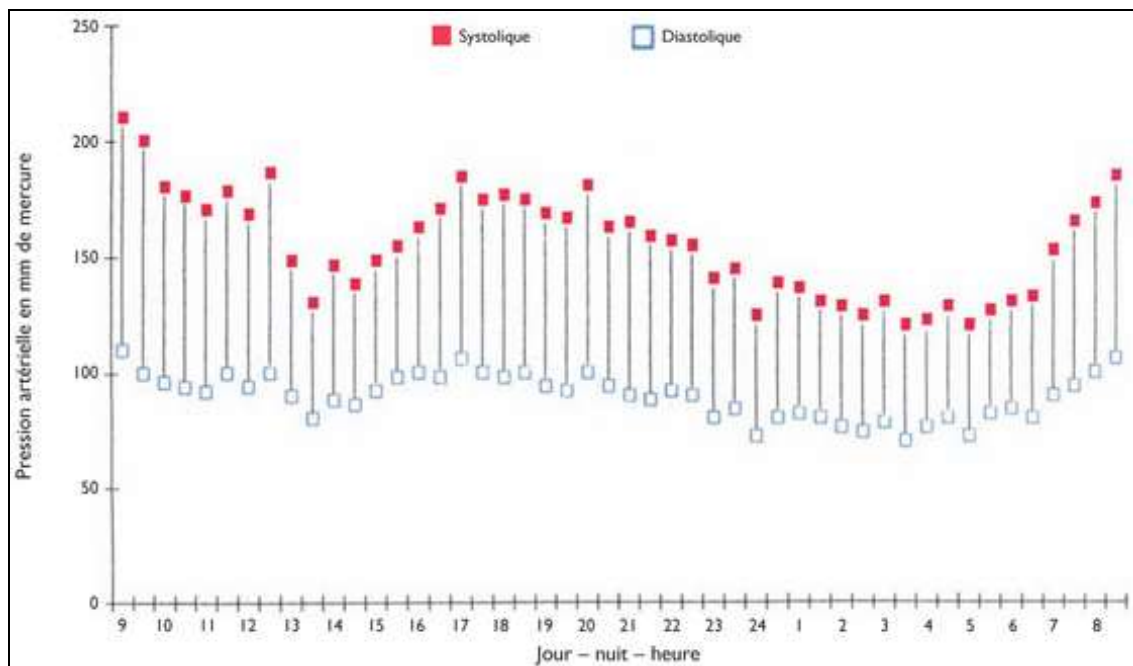


Figure 5 : Représentation de l'aspect circadien de la PA à partir des PA systoliques et diastoliques mesurées en MAPA. [35]

L'utilisation de la MAPA permet de caractériser la pression artérielle d'un individu donné selon la présence ou l'absence de cette chute nocturne de PA :

- Les « *dippers* » sont les patients dont la PA baisse au cours de la nuit ;
- Les « *non dippers* » sont les patients qui ne présentent pas de baisse nocturne de leur TA.

Différents travaux ont montré que la différence de PA entre la période d'éveil et la période de repos diminue avec l'âge. Cette chute nocturne de la PA est très fortement réduite à partir de 70 ans. [26;34]

L'absence de baisse tensionnelle nocturne est corrélée à un risque cardiovasculaire accru, avec davantage d'hypertrophie ventriculaire gauche, de lacunes cérébrales détectées par IRM, de micro-albuminurie chez les malades diabétiques et déclin de la fonction rénale en cas de néphropathie chronique. [35] Il y a davantage de patients « *non-dippers* » dans la population d'origine africaine.

Cette méthode d'évaluation des fluctuations temporelles d'un paramètre physiologique pourrait être utilisée en pratique clinique afin de mieux définir l'état pathologique propre à chaque patient et par suite mettre en place la thérapeutique la plus adaptée. [10]

D'autres variables physiologiques cardiovasculaires possèdent un rythme circadien.

C'est notamment le cas pour la fréquence et le débit cardiaque qui atteignent leurs valeurs les plus élevées à la mi-journée.

De même, l'élimination urinaire de potassium, d'aldostérone ou de rénine se fait selon un rythme bien défini au cours des 24 heures. [30;36]

Dès lors, il faut savoir que le développement de maladies ou la prise de médicaments peuvent engendrer une perturbation dans cette structure temporelle. [31]

B. La chronopathologie cardiovasculaire

1) La modification du rythme biologique par la pathologie

Le développement d'un processus pathologique peut être, soit à l'origine, soit être la conséquence d'une altération d'un ou plusieurs rythmes biologiques.

La chronopathologie correspond à l'étude des variations cycliques des signes et des symptômes d'une pathologie ainsi qu'à l'étude de l'altération des rythmes biologiques associée à la survenue de la pathologie. [10]

Ainsi, les paramètres de certains rythmes peuvent être altérés par l'apparition d'une maladie.

Cette altération persistante peut prendre plusieurs formes :

- Apparition d'un rythme dit pathologique puisque habituellement inexistant chez le sujet sain ;
- Modification de l'un des paramètres d'un rythme préexistant (variation de l'amplitude, de la période, du pic ou du creux, ou du niveau moyen).

C'est le cas de l'hypertension artérielle qui provoque une élévation du niveau moyen du rythme circadien de la pression artérielle par rapport au sujet sain, sans cependant en modifier le profil. [26]

Néanmoins, certaines pathologies induisent une diminution voir une disparition de la chute nocturne de PA.

Cette modification du rythme circadien de la TA se retrouve notamment chez des patients souffrant d'insuffisance rénale, de diabète, de la maladie de Cushing...

A l'inverse, certains patients sont dits « *extreme dippers* », c'est-à-dire que chez ces patients, la chute nocturne de la PA est supérieure à la normale (différence de plus de 20% entre la PA diurne et nocturne).

Or, il a été montré qu'une absence de cette diminution de la TA ou au contraire une chute trop importante sont à l'origine d'une augmentation des risques de survenues d'accidents cardiovasculaires. [35]

2) Les mécanismes à l'origine du rythme circadien de la TA

2-1) Les facteurs hémodynamiques

Comme décrit précédemment, la TA est fonction du débit cardiaque, de la volémie et de la résistance périphérique, or chacun de ces paramètres présentent également des variations dans le temps.

- **Le débit cardiaque**

La quantité de sang éjectée par les ventricules cardiaques présente une chute nocturne, simultanément à celle de la PA.

- **La volémie**

Le volume sanguin total présent dans l'organisme est maximal durant la soirée. Cette augmentation du volume sanguin serait corrélée à l'excrétion rénale d'électrolytes notamment l'hormone antidiurétique et l'aldostérone.

- **La résistance périphérique**

La force qui s'oppose à l'écoulement du sang est maximale en début de journée et diminue progressivement au cours de la nuit pour atteindre sa valeur minimale entre 23h00 et 3h00. Il existe donc une corrélation entre la chute nocturne de la PA et la diminution de la résistance périphérique durant la nuit. [31]

2-2) Le système nerveux sympathique

Le système nerveux sympathique a un rôle important dans la régulation des mécanismes du système cardiovasculaire.

Il possède un effet direct de part l'innervation du cœur et des vaisseaux, mais également indirect par l'action des catécholamines et notamment par la libération d'adrénaline suite à la stimulation des récepteurs adrénergiques situés au niveau de la glande surrénale, à l'origine d'une vasoconstriction responsable d'une augmentation de la résistance périphérique.

Le système sympathique étant essentiel dans la régulation de la TA, une variation de celui-ci entraîne donc une variation non négligeable de la TA.

Les variations temporelles du système sympathique et notamment les fluctuations de sécrétions des catécholamines plasmatiques ou celles de l'activité des récepteurs alpha-1 adrénergiques présentent une corrélation étroite avec le rythme circadien de la TA.

Le niveau maximal des concentrations plasmatiques d'adrénaline et de noradrénaline est observé en milieu de journée. [26]

2-3) Les facteurs rénaux

Le rein possède une action directe et indirecte sur le rythme circadien de la pression artérielle.

- **Action directe** : modification de la volémie en fonction de la pression artérielle.

Il y aura augmentation du volume sanguin par diminution de l'excrétion d'eau et d'électrolytes en réponse à une pression artérielle trop faible ;

- **Action indirecte** : intervention du Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.

Une baisse de la pression artérielle va induire une sécrétion de rénine, à l'origine de la formation d'Angiotensine II avec in fine la libération d'aldostérone.

L'aldostérone va induire une augmentation de la réabsorption de sodium, une augmentation de la volémie et donc une hausse des chiffres tensionnels.

Le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone présente également un rythme circadien, avec des concentrations plasmatiques de ces 3 substances qui sont maximales en début de matinée et présente une chute nocturne parallèlement à celle de la TA. De plus, les concentrations plasmatiques de rénine, Angiotensine II et aldostérone sont plus élevées chez les patients souffrant d'hypertension artérielle. [30;36]

La présence ou l'absence de cette chute nocturne de la PA devrait donc être un élément à prendre en compte lors du diagnostic et du traitement des patients hypertendus.

C. L'arsenal thérapeutique à visée anti-hypertensive

L'HTA correspond à un déséquilibre au sein des processus contrôlant la pression artérielle. [3]

De façon synthétique, il apparaît que la PA est sous la dépendance d'un :

- Contrôle nerveux avec l'intervention des neurotransmetteurs et de leurs récepteurs ;
- Contrôle endocrinien avec l'intervention du cortisol et du SRAA ;
- Contrôle rénal avec l'intervention du SRAA et de la fluctuation des résistances périphériques.

Le prescripteur devra orienter ses choix thérapeutiques parmi les différentes classes pharmacologiques selon le terrain particulier propre à chaque patient (âge, processus à l'origine de la survenue de l'HTA, pathologies associées, ...). [25]

Parmi les huit classes d'antihypertenseurs disponibles en France, le prescripteur devra privilégier l'utilisation de médicaments appartenant à l'une des cinq classes citées dans les références et recommandées en première intention chez le patient hypertendu. [13;14]

Les molécules des trois autres classes sont, soit en attente d'une évaluation au long cours du fait de leur nouveauté, soit il s'agit de médicaments non cités dans les références. La prescription de ces derniers doit être réservée à des cas particuliers notamment en cas de contre-indications aux autres traitements. [24;25]

1) Les diurétiques

Les diurétiques sont utilisés depuis plus de 50 ans dans le traitement de l'hypertension artérielle [37], cette ancienneté permet d'avoir un recul suffisant sur leur tolérance et sur leur efficacité concernant la morbi-mortalité cardiovasculaire, ce qui en fait le traitement de référence à utiliser en première intention chez le patient hypertendu.

Cette classe comprend trois grands types de diurétiques :

- Les diurétiques de l'anse de Henlé ;
- Les diurétiques thiazidiques ;
- Les diurétiques antagonistes de l'aldostérone.

Mécanisme d'action général :

Un diurétique est défini comme une substance induisant une augmentation de la natriurèse, augmentation de l'excrétion urinaire de sodium associée, de par l'effet osmotique, à une augmentation de la diurèse et donc à une diminution de la volémie sanguine.

C'est cette association entre élimination d'eau et de sodium qui présente un intérêt dans le domaine cardiovasculaire en permettant une réduction des œdèmes et une baisse de la TA.

1-1) Les diurétiques hypokaliémiant

1-1-a) Les diurétiques de l'anse de Henlé

- Principales molécules

DCI	SPECIALITES	DOSAGE	POSOLOGIE
Furosémide	Lasilix	20 ou 40mg, 60mg LP	20 à 160mg/jour
Bumétamide	Burinex	1 ou 5mg	1 à 15 mg/j en 1 à 2 prises
Pirétanide	Eurélix	6mg LP	6mg/j

Tableau 7 : Les diurétiques de l'anse de Henlé

(Source : adapté d'après [38;39])

- Mécanisme d'action

Leur action repose sur les mouvements d'eau et de sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé par inhibition du symporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$.

Il y a inhibition de la réabsorption de sodium, de potassium et de chlore entraînant à dose thérapeutique un effet essentiellement natriurétique et hypokaliémiant. [20]

Dans l'HTA, il faut privilégier les formes orales à faible dose et si possible à libération prolongée. [38]

1-1-b) Les diurétiques thiazidiques et produits apparentés

- Principales molécules

DCI	SPÉCIALITÉS	DOSAGE	POSOLOGIE	
Hydrochlorothiazide	Esidrex	25mg	6.25 à 25mg/j en 1 prise le matin	Thiazidique vrai
Ciclétamine	Tenstaten	50mg	50mg/j	Thiazidiques apparentés
Indapamide	Fludex	1.5mg LP	1cp le matin	

Tableau 8 : Les diurétiques thiazidiques et produits apparentés

(Source : adaptée d'après [38;39])

- Mécanisme d'action

Il y a diminution de la volémie par action sur la réabsorption de NaCl suite à l'inhibition du symporteur Na^+/Cl^- au niveau de la partie initiale du tube contourné distal à l'origine d'un effet salidiurétique, associé à une élimination de potassium. [25]

Ces molécules sont surtout utilisées en association avec des médicaments hyperkaliémiant (IEC, ARAII) afin de limiter l'hypokaliémie.

Et, elles sont réservées au patient ayant une fonction rénale normale avec une clairance à la créatinine supérieure à 30ml/min.

1-1-c) Effets indésirables des diurétiques hypokaliémiants

- **Perturbations hydro-électriques**

Hyponatrémie, hypovolémie, déshydratation à l'origine d'une possible confusion mentale et d'une hypotension.

La survenue de ces EI est favorisée par certaines circonstances : patient déshydraté, dose importante de diurétiques, régime désodé trop strict, patient très âgé, patient en insuffisance rénale.

Pour éviter cela, il est nécessaire de débiter le traitement par de faible dose et de surveiller régulièrement l'hydratation du patient ainsi que la natrémie. [20;24]

- **Hypokaliémie**

La survenue d'une hypokaliémie est dose dépendante. Le risque est plus important avec les diurétiques thiazidiques vrais. Il est nécessaire de surveiller périodiquement la kaliémie qui doit être comprise entre 3.5 et 4.5mmol.

Pour compenser ces pertes, l'apport en potassium peut être d'origine alimentaire (champignon, banane, chocolat) ou médicamenteux (chlorure de potassium par voie orale Kaleorid®, Diffu K®, ...).

Afin de prévenir la survenue d'une hypokaliémie, il est judicieux d'associer un diurétique hypokaliémiant à une molécule anti-hypertensive hyperkaliémiante.

Lors de la dispensation, le pharmacien doit faire attention aux éventuels médicaments hypokaliémiants associés (glucocorticoïde, laxatif stimulant, ...) ou situations à l'origine d'une perte de potassium (diarrhées chroniques, vomissements, insulinothérapies, prises de β 2-stimulant).

Les signes annonciateurs d'une hypokaliémie sont une fatigue musculaire, des crampes, des nausées.

- **Hyperglycémie**

Une diminution du potassium sanguin risque d'entraîner une diminution de la sécrétion d'insuline pouvant être à l'origine d'une hyperglycémie surtout chez le patient diabétique.

- **Hyperuricémie**

L'apparition possible d'une hyperuricémie, suite à une diminution de l'excrétion urinaire d'acide urique peut être à l'origine d'une crise de goutte chez le patient ayant des ATCD d'hyperuricémie.

- **Variation du métabolisme lipidique**

Il y a possibilité d'une légère élévation des triglycérides et du cholestérol, il est donc nécessaire de réaliser régulièrement un bilan lipidique.

1-2) Les diurétiques d'épargne potassique

1-2-a) Les diurétiques anti-aldostérone

- Principales molécules

DCI	SPÉCIALITÉS	DOSAGE	POSOLOGIE
Spironolactone	Aldactone	25, 50 ou 75mg	25 à 150mg/j (jusque 300mg/l)
Spironolactone + Altizide	Aldactazine	25mg + 15mg	1 à 2 cps/j (jusque 4 cps/j)

Tableau 9 : Les diurétiques anti-aldostérone (seuls et en association)

(Source : adapté d'après [38;39])

- Mécanisme d'action

Action au niveau des tubes rénaux distaux par blocage des récepteurs minéralocorticoïdes de l'aldostérone.

Il s'agit d'un antagonisme compétitif de l'aldostérone par analogie structurale, à l'origine d'un blocage de l'ATPase Na^+/K^+ responsable des échanges de sodium et de potassium.

Le blocage de l'aldostérone entraîne une diminution de la rétention hydro-sodée associée à une épargne du potassium. [20;25]

1-2-b) Les diurétiques pseudo anti-aldostérone

- Principales molécules

DCI	SPÉCIALITÉS	DOSAGE	POSOLOGIE
Amiloride	Modamide	5mg	1 à 2cps/j en 1 à 2 prises (jusque 4cps/j)
Amiloride + Furosémide	Logirene	5mg + 40mg	1cp/jour (jusque 2cps/j)
Amiloride + Hydrochlorothiazide	Moduretic	5mg + 50mg	1 à 2cps/j en 1 à 2 prises (jusque 4cps/j)
Triamtérene+ Methyclothiazide	Isobar	150mg + 5mg	0.5 à 1cp/j
Triamtérene + Hydrochlorothiazide	Prestole	50 mg + 25mg	1gel/j (jusque 4gel/j)

Tableau 10 : Les diurétiques pseudo anti-aldostérone (seuls et en association)

(Source : adapté d'après [38;39])

- Mécanisme d'action

Action distale au niveau du néphron par inhibition des canaux NHE1, ce qui interfère avec le système d'échange Na^+/K^+ .

Ces molécules ne possèdent pas d'interaction avec les récepteurs de l'aldostérone.

Ces diurétiques hyperkaliémiants sont généralement utilisés en association aux diurétiques hypokaliémiants.

L'association entre les différents types de diurétiques présente un double avantage :

- Obtention d'une synergie d'action diurétique, liée à un effet, à différents niveaux, sur le néphron ;
- Obtention d'effets opposés sur la kaliémie, ce qui limite la survenue d'effets indésirables mais ne dispense pas d'une surveillance régulière de la kaliémie. [24]

1-2-c) Effets indésirables des diurétiques d'épargne potassique

- **Perturbations hydro-électriques**

Hyponatrémie, hypovolémie, déshydratation.

- **Hyperkaliémie**

Une augmentation excessive du potassium est plus difficile à contrôler qu'une hypokaliémie, cela nécessite l'utilisation de Kayexalate®, résine piégeant le potassium dont l'efficacité est limitée.

Le risque d'hyperkaliémie est majoré chez le patient diabétique ou en cas de traitement concomitant par un IEC ou ARA II.

Il est donc nécessaire de prévenir la survenue d'une hyperkaliémie en surveillant régulièrement la kaliémie, en limitant la posologie de ces molécules ainsi qu'en les associant à des molécules hypokaliémiantes.

Le pharmacien doit être vigilant lors de la délivrance de sels de régime hyposodé (sel de Bouilet®, sel Xal®, dans lesquels le sodium est remplacé par du potassium).

- **Trouble endocrinien**

La Spironolactone présente une structure de type stéroïdienne proche de l'aldostérone. Cette analogie structurelle entraîne une action anti-androgène à l'origine d'une possible gynécomastie et impuissance chez l'homme et de problèmes de dysménorrhées chez la femme. [24;25]

2) Les bêtabloquants

Dans l'HTA, les β -bloquants peuvent être utilisés en 1^{ère} intention. De nombreux essais thérapeutiques ont montré leur efficacité tant au niveau de la diminution des chiffres de la pression artérielle qu'au niveau de la diminution de la morbi-mortalité après plusieurs années de traitements, surtout chez les patients souffrant d'une pathologie vasculaire associée. [3;22]

- **Principales molécules**

DCI	SPECIALITE	DOSAGE	POSOLOGIE
Acébutolol	Sectral	200 ou 400mg	200 à 400mg/jour en 1 prise
Atenolol	Tenormine	50 ou 100mg	100mg/jour en 1 prise le matin
Bétaxolol	Kerlone	20mg	20mg/jour en 1 prise le matin
Bisoprolol	Cardensiel - Détiensiel	1,25mg, 2,5mg, 3,75mg, 5mg, 7,5mg, 10mg	A dose très progressive
Cartéolol	Mikelan	20mg	20mg/jour en 1 prise le matin (jusque 40mg en 1 prise)
Céliprolol	Celectol	200mg	200mg/jour le matin (jusque 400mg/j)
Labétalol	Trandate	200mg	400 à 800mg en 2 à 3 prises
Métoprolol	Seloken - Lopressor	100mg ou 200mg LP	100 à 200mg en 1 à 2 prises; 200mg LP en 1 prise le matin
Nadolol	Corgard	80mg	40 à 80mg/jour en 1 prise le matin
Néбиволol	Nébilox - Temerit	5mg	5 à 10 mg en 1 prise le matin
Pindolol	Visken	5mg	5 à 15mg/jour en 1 à 2 prises
Propranolol	Avlocardyl	40mg ou 160mg LP	4cps à 40mg/jour en 2 prises ou 1gel LP à 160mg de préférence le matin
Tertatolol	Artex	5mg	5mg/jour le matin
Timolol	Timacor	10mg	10 à 30mg en 1 à 3 prises

Tableau 11 : Les Bêtabloquants

(Source : adapté d'après [38;39])

- **Mécanisme d'action des β -bloquants dans l'HTA**

Les molécules β -bloquantes possèdent une action antagoniste sur les 3 types de récepteurs β -adrénergiques :

- Blocage des récepteurs β_1 situés au niveau du myocarde, des petits vaisseaux sanguins des extrémités ainsi qu'au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire rénal ;
- Blocage des récepteurs β_2 situés au niveau des fibres musculaires lisses (vaisseaux, bronches, utérus) et ayant une action dans le métabolisme glucidique ;
- Blocage des récepteurs β_3 situés au niveau des adipocytes et ayant une action dans le métabolisme lipidique.

- **Trois théories sont avancées pour expliquer l'effet antihypertenseur des β -bloquants**

- La théorie hémodynamique

Le blocage des récepteurs β -adrénergiques au niveau cardiovasculaire induit dans un premier temps une chute du débit cardiaque grâce à un effet chronotrope et inotrope négatif puis par la suite, il y a une diminution globale des résistances périphériques totales ;

- La théorie centrale

Le blocage des récepteurs β -adrénergiques au niveau central induit une diminution du centre de la régulation de la pression artérielle centrale et secondairement une baisse du tonus sympathique périphérique ;

- La théorie « rénale »

Le blocage des récepteurs β -adrénergiques au niveau rénal induit une diminution de la libération de rénine au niveau du SRAA.

La théorie hémodynamique semble être à l'origine de l'effet principal des β -bloquants, cependant l'action est renforcée par les deux autres théories. [20;25]

- **Propriétés pharmacologiques des β -bloquants**

Une classification des β -bloquants peut être effectuée en fonction de trois paramètres pharmacologiques : (Cf. *Tableau 12*)

- La cardio-sélectivité

Certaines molécules β -bloquantes possèdent une action antagoniste sur l'ensemble des récepteurs β -adrénergiques (β -bloquants non sélectifs), à l'inverse d'autres molécules possèdent une β_1 sélectivité relative, cette cardio-sélectivité va ainsi permettre de limiter les effets, pas toujours recherchés, liés au blocage des récepteurs β_2 (vasoconstriction, bronchoconstriction, perturbation du métabolisme glucidique).

- L'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)

Certaines molécules β -bloquantes se comportent comme des agonistes partiels des récepteurs Bêta à l'origine d'un effet sympatholytique mais également d'un léger effet sympathomimétique, ce qui limite l'effet bradycardisant trop important.

- L'effet α -bloquant associé

En plus de l'effet β -bloquant, certaines molécules provoquent un blocage des récepteurs alpha-1, à l'origine d'un effet vasodilatateur artériel très puissant, renforçant l'action antihypertensive. [12]

DCI	SPECIALITE	CARDIO- SELECTIVITE	ASI	PARTICULARITE
Acébutolol	Sectral	*	*	Liposoluble
Atenolol	Tenormine	**	0	
Bétaxolol	Kerlone	**	0	Liposoluble++
Bisoprolol	Cardensiel - Dézensiel	***	0	Liposoluble
Cartéolol	Mikelan	0	*	Arrêt de la commercialisation à partir de fin mai 2013
Céliprolol	Celectol	*	*	Action agoniste partiel β -2
Labétalol	Trandate	0	0	Liposoluble ; Action alpha-bloquante
Métoprolol	Seloken - Lopressor	*	0	Liposoluble++
Nadolol	Corgard	0	0	Maintien du débit sanguin rénal
Néбиволol	Nébilox - Temerit	***		Effet vasodilatateur
Pindolol	Visken	0	***	Liposoluble
Propranolol	Avlocardyl	0	0	Liposoluble+++
Tertatolol	Artex	0	0	Liposoluble
Timolol	Timacor	0	0	Liposoluble++

Tableau 12 : Les propriétés des β -bloquants

(Source : adapté d'après [12;24])

Les différentes molécules β -bloquantes possèdent une efficacité anti-hypertensive comparable. Le choix du β -bloquant devra se faire en fonction des propriétés pharmacologiques de chaque molécule, il devra être adapté au terrain individuel propre à chaque patient et notamment en fonction des pathologies associées.

- **Effets indésirables**

- Asthénie transitoire majorée par une augmentation posologique trop rapide ;
- Refroidissement des extrémités ;
- Décompensation cardiaque avec bradycardie sévère, chute tensionnelle ;
- Crise d'asthme ;
- Troubles sexuels ;
- Eruption psoriasiforme ;
- Insomnie, cauchemar surtout avec les molécules les plus liposolubles comme le Propranolol.

- **Contre-indications**

- Bradycardie ;
- Asthme (utilisation possible du Céliprolol) ;
- Syndrome de Raynaud (surtout pour les molécules non cardio-sélectives et sans ASI).

3) Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les IEC correspondent à la première classe introduite en thérapeutique agissant sur le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone. Ces molécules anciennes (commercialisation du Captopril en 1981) sont encore très utilisées, puisqu'au-delà de leur efficacité pour abaisser les chiffres tensionnels, plusieurs études ont montré leur effet bénéfique sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire en prévention primaire chez le patient hypertendu. [37]

- **Principales molécules**

DCI	SPÉCIALITÉS	DOSAGE	POSOLOGIE
Bénazépril	Cibacène	5 ou 10 mg	2.5 à 10 mg / jour en 1 prise
Captopril	Lopril	12.5, 25 ou 50 mg	25 à 150 mg / jour en 2 à 3 prises en dehors des repas
Cilazapril	Justor	0.5, 1 mg ou 2.5 mg	1 à 2.5 mg en 1 prise
Enalapril	Renitec	5 ou 20 mg	2.5 à 20 mg en 1 prise
Fosinopril	Fozitec	10 ou 20 mg	10 à 20 mg / jour
Imidapril	Tanatril	5 ou 10 mg	2.5 à 10 mg en dehors des repas
Lisinopril	Zestril	5 ou 20 mg	5 à 20 mg
Moexipril	Moex	7.5 ou 15 mg	3.75 à 15 mg
Périndopril	Coversyl	2.5, 5 mg ou 10 mg	2.5 à 5 mg / jour en dehors des repas
Quinalapril	Korec	5 ou 20 mg	5 à 20 mg / jour en 1 ou 2 prises
Ramipril	Triatec	1.25, 2.5, 5 ou 10 mg	1.25 à 10 mg / jour
Trandolapril	Odrik	0.5, 2 ou 4 mg	0.5 à 4 mg par jour en 1 prise
Zofénopril	Zofénil	15 ou 30 mg	7.5 à 30 mg / jour

Tableau 13 : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

(Source : adapté d'après [38;39])

- **Mécanisme d'action**

Au niveau du rein, les IEC bloquent l'activité du SRAA par une inhibition de l'enzyme de conversion.

Cette enzyme, présente dans les vaisseaux sanguins, assure :

- La transformation de l'Angiotensine I en Angiotensine II. La fixation de cette dernière sur les récepteurs AT1 provoque in fine un effet hypertenseur ;
- La dégradation de la bradykinine en un peptide inactif. La bradykinine est une substance ayant un effet vasodilatateur et natriurétique.

En conséquence, en inhibant l'action de l'enzyme de conversion, les IEC provoquent une diminution de la pression artérielle par :

- Blocage de la formation d'Angiotensine II à l'origine :
 - d'un effet vasodilatateur direct ;
 - d'une sécrétion d'aldostérone diminuée entraînant un effet natriurétique et une rétention de potassium.
- Augmentation de la concentration en bradykinine suite à une diminution de sa dégradation par inhibition de la kininase de type II qui aura deux effets principaux :
 - un effet vasodilatateur direct de la bradykinine elle-même ;
 - une augmentation de la synthèse de prostaglandine vasodilatatrice.

Par diminution des résistances périphériques, cette vasodilatation va renforcer la diminution de la pression artérielle. [25]

- **Effets indésirables**

- Gêne pharyngée ou quinte de toux sèche la nuit : c'est un effet indésirable fréquent directement lié au mécanisme d'action des IEC et à l'accumulation de bradykinine dans les voies aériennes supérieures à l'origine d'une bronchoconstriction.

En cas d'apparition d'une toux sèche persistante, la solution sera de changer d'IEC ou de passer aux Sartans.

D'autre part la bradykinine peut causer : éruption cutanée, flush du visage, réaction d'angioedème.

- Hypotension et insuffisance rénale : cela nécessite l'instauration du traitement à dose progressive.

- Hyponatrémie et hyperkaliémie : importance de la surveillance régulière de la kaliémie et de la natrémie liée à l'effet anti-aldostérone de ces IEC.
- Photosensibilisation.
- Dysgueusie, agueusie observée principalement en cas de forte dose de Captopril. [24]

- **Contre-indication**

- Femme enceinte au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse.

4) Les antagonistes de l'Angiotensine II

Les antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II (ARAI ou Sartans) sont utilisés depuis 1999 comme molécules anti-hypertensives possédant la même efficacité que les IEC. [37]

Selon les recommandations de la HAS, l'utilisation des ARAII doit être limitée aux patients souffrant d'une toux sèche sous IEC. [40]

Or selon les résultats de l'enquête FLASH 2012, la prescription de Sartans est majoritaire, il s'agit de la classe thérapeutique la plus prescrite dans le traitement de l'HTA (45% contre 36% pour les β -bloquants). [2]

- **Les principales molécules**

DCI	SPÉCIALITÉS	DOSAGE	POSOLOGIE
Candesartan	Atacand / Kenzen	4, 8mg, 16mg ou 32mg	4 à 32mg en 1 prise par jour
Eprosartan	Teveten	300mg	600mg réparties en 1 prise matin et soir
Irbésartan	Aprovel	75, 150 ou 300mg	75 à 300mg/jour en 1 prise
Losartan	Cozaar	50 ou 100mg	50mg à 100/jour en 1 prise
Olmesartan	Alteis / Olmetec	10, 20mg ou 40mg	10 à 40mg/jour en 1 prise
Telmisartan	Micardis / Pritor	40 ou 80mg	20 à 80mg/jour en 1 prise
Valsartan	Nisis / Tareg	40, 80mg ou 160mg	40 à 160mg/jour à jeun

Tableau 14 : Les antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II

(Source : adapté d'après [38;39])

- **Mécanisme d'action**

L'action anti-hypertensive des Sartans repose sur le blocage spécifique des récepteurs de type AT1 de l'Angiotensine II.

Or, la stimulation des récepteurs AT1 par l'Angiotensine II entraîne une stimulation du système sympathique avec libération indirecte d'adrénaline associée à une prolifération des cellules musculaires lisses cardiaques et des vaisseaux sanguins, une hypertrophie glomérulaire et une augmentation de la libération d'aldostérone, ce qui a notamment pour conséquence une augmentation de la pression artérielle et de la souffrance cardiaque. [20]

Le blocage des récepteurs AT1 permet de limiter les effets de l'Angiotensine II.

Les Sartans sont des antagonistes des récepteurs AT1 de l'Angiotensine II, il n'y a pas d'action sur les récepteurs AT2, ce qui est un avantage puisque la stimulation de ces derniers entraîne un effet vasodilatateur et antiprolifératif sur les cellules cardiaques et glomérulaires.

- **Effets indésirables**

- Risque d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie surtout en cas d'utilisation à dose trop élevée ;
- Hypotension artérielle brutale et/ou insuffisance rénale notamment en cas de déplétion hydro-sodée ou de traitement concomitant par des diurétiques. Il est donc indispensable de surveiller la créatinémie et la kaliémie en début de traitement ;
- Toux sèche beaucoup moins fréquente qu'avec les IEC puisque les Sartans ne possèdent pas d'action sur la bradykinine ;
- Olmésartan : Risque d'entéropathie grave récemment décrit, en conséquence la survenue de diarrhées chroniques sévères, vomissements ou perte de poids impose une consultation chez un gastro-entérologue.
- Foetotoxicité donc les Sartans sont contre-indiqués chez la femme enceinte aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse.

5) Les inhibiteurs directs de la rénine

Il s'agit de la classe médicamenteuse la plus récente agissant sur le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.

A l'heure actuelle, seule une molécule appartient à cette classe, l'Aliskiren.

L'utilisation de cette molécule n'est pas recommandée en 1^{ère} intention dans le traitement de l'hypertension artérielle. Il n'y a pas assez de recul sur ce médicament pour savoir s'il réduit efficacement la morbi-mortalité associée à l'HTA à long terme. En conséquence, l'Aliskiren ne devrait être utilisé qu'après échec d'un traitement par les 5 classes d'antihypertenseurs recommandés. Il sera utilisé seul ou en association à d'autres molécules anti-hypertensives mais jamais associé à un IEC ou un Sartan. [24]

- **Les principales molécules et associations**

DCI	SPÉCIALITÉS	DOSAGE	POSOLOGIE
Aliskiren	Rasilez	15 ou 300mg	150 à 300mg/jour en 1 seule prise.
Aliskiren + Hydrochlorothiazide	Rasilez 150 HCT	150mg + 12.5 ou 25mg	1 comprimé/jour
Aliskiren + Hydrochlorothiazide	Rasilez 300 HCT	300mg + 12.5 ou 25mg	1 comprimé/jour

Tableau 15 : Les inhibiteurs de la rénine (seul et en association)

(Source : adapté d'après [38;39])

- **Mécanisme d'action**

Blocage direct des récepteurs de la rénine entraînant une forte diminution de l'activité de la rénine plasmatique. Il y aura blocage de la formation d'Angiotensine I à partir de l'angiotensinogène et donc réduction des taux d'Angiotensine I et II à l'origine de l'effet hypotenseur. [20]

- **Effets indésirables**

- Diarrhées parfois sévères ;
- Plus rarement des effets indésirables comparables à ceux des IEC ont été observés (éruption cutané, toux...);
- Risque fœtal d'hypotension et d'anurie. Ces médicaments sont contre-indiqués au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse.

- **Remarque**

La prise de Rasilez doit se faire de préférence au cours d'un repas léger, toujours à la même heure (diminution de son absorption en cas de repas riche en graisses).

Il ne faut pas prendre Rasilez avec du jus de pamplemousse. [39]

6) Les antagonistes calciques

Leur utilisation dans le traitement de l'HTA remonte aux années 80. Au delà d'une simple baisse des chiffres tensionnels, les antagonistes calciques ou antagonistes du calcium possèdent une action bénéfique sur la prévention des accidents cardiovasculaires chez les patients hypertendus.

En provoquant une baisse de 10 à 20% des chiffres de la pression artérielle, les antagonistes calciques ont une efficacité comparable à celle des diurétiques, des β -bloquants ou des IEC. [22]

L'effet hypotenseur dose dépendant, des antagonistes calciques, est d'autant plus fort que la pression artérielle avant le traitement était élevée. [20]

- **Les principales molécules**

DCI	SPÉCIALITÉS	DOSAGE	POSOLOGIE	TROPISME
Amlodipine	Amlor	5 ou 10 mg	5 à 10 mg / jour en 1 prise le matin	Vasculaire
Féلودipine	Flodil	5 mg LP	5 à 10 mg / jour en 1 prise le matin	Vasculaire
Isradipine	Icaz LP	2.5 ou 5 mg LP	5 mg / jour en 1 prise le matin	Vasculaire
Lacidipine	Caldine	2 ou 4 mg	4 à 6 mg / jour en 1 prise le matin	Vasculaire
Lercanidipine	Lercan / Zanidip	10 ou 20 mg	10 à 20 mg / jour en 1 prise	Vasculaire
Manidipine	Ipterten	10 ou 20 mg	10 à 20 mg / jour en 1 prise	Vasculaire
Nicardipine	Loxen	20 mg ou 50 mg LP	60 mg / jour en 3 prises avant les repas / 100 mg / jour en 2 prises avant les repas	Vasculaire
Nifédipine	Adalate / Chronodalate	20 mg LP / 30 mg LP (cp osmotique)	20 mg 2 fois / jour en mangeant / 30 à 60 mg / jour en 1 prise le matin	Vasculaire
Nitrendipine	Baypress / Nidrel	10 ou 20 mg	20 mg à 40 mg / jour en 1 à 2 prises	Vasculaire
Diltiazem	Tildiem / Bi-tildiem / Monotildiem	60 mg / 90 ou 120 mg LP / 200 ou 300 mg LP	60 à 300 mg en 1 à 3 prises au début des repas	Vasculaire et Myocardique
Vérapamil	Isoptine	40, 120 ou 240 mg LP	40 à 360 mg en 2 à 3 prises aux repas	Vasculaire et Myocardique

Tableau 16 : Les antagonistes calciques

(Source : adapté d'après [38;39])

- **Mécanisme d'action**

L'effet antihypertenseur repose sur le blocage des canaux calciques lents potentiel-dépendants, ce qui empêche l'entrée de calcium à l'intérieur des cellules et bloque la contraction musculaire.

Ce blocage s'exerce à différents niveaux :

- Au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, la diminution de l'entrée de calcium entraîne une relaxation musculaire, une baisse des résistances périphériques associée à une vasodilatation et à une baisse de la pression artérielle.

- Au niveau des cellules musculaires myocardiques, la diminution de l'influx calcique est responsable d'une baisse de leur contractilité correspondant à un effet inotrope et chronotrope négatif.

Il existe deux grandes catégories de molécules antagonistes calciques en fonction de leur site d'action préférentiel, ces molécules seront classées plutôt à tropisme vasculaire et/ou à tropisme cardiaque. (Cf. tableau 16)

Chez le patient hypertendu, il est préférable d'utiliser une molécule à tropisme vasculaire active sur l'ensemble du nyctémère d'où le recours aux formes LP pour les molécules avec une demi-vie courte. Les molécules avec un impact vasculaire prépondérant vont permettre une diminution de la PA sans effet inotrope négatif, ni effet bradycardisant. [24]

- **Effets indésirables** [12]

- Liés à la vasodilatation (tropisme vasculaire) : œdèmes des membres inférieurs, flushs, céphalées, bouffées de chaleur.

L'apparition d'œdèmes des membres inférieurs est fréquente chez la personne âgée, il faut donc utiliser ces molécules à dose progressive. L'association à un diurétique présente l'intérêt de contrer cet effet indésirable.

Ces EI indésirables bénins sont les plus fréquents et cèdent à l'arrêt du traitement.

- Liés aux effets cardiaques (tropisme myocardique) : bradycardie, décompensation cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire.

- Constipation chez 40% des patients avec le Vérapamil (peut nécessiter l'arrêt du traitement).

7) Les antihypertenseurs vasodilatateurs (α -bloquants)

- **Les principales molécules**

DCI	SPÉCIALITÉS	DOSAGE	POSOLOGIE
Doxazosine	Zoxan LP	4mg	4 à 8 mg / jour en 1 prise
Prazosine	Minipress / Alpress	1 ou 5 mg / 2.5 ou 5mg LP	A dose très progressive sous surveillance médicale : 0.5mg le soir au coucher puis augmentation de la dose jusqu'à la posologie efficace
Urapidil	Eupressyl / Médiatensyl	30 ou 60 mg	60 à 120 mg en 2 prises/jour

Tableau 17 : Les antihypertenseurs vasodilatateurs

(Source : adapté d'après [38;39])

- **Mécanisme d'action**

Leur effet hypotenseur repose sur le blocage des récepteurs alpha-1 adrénergiques post-synaptiques responsable d'un effet vasodilatateur et d'une baisse des résistances périphériques totales.

La Prazosine exerce un effet hypotenseur uniquement lié à cette vasodilatation, sans modification du travail cardiaque.

L'Urapidil possède en plus une action sur la régulation de la pression artérielle au niveau central. [25]

- **Effets indésirables**

- Hypotension orthostatique : risque majeur lors de l'initiation du traitement ou en cas d'augmentation brutale de la posologie, surtout observée lors de la prise d'une forme à libération immédiate de Prazosine.

Le développement de forme à libération prolongée a permis de limiter cet effet indésirable.

- Vertiges, céphalées. [38]

8) Les antihypertenseurs d'action centrale

- **Les principales molécules**

DCI	SPÉCIALITÉS	DOSAGE	POSOLOGIE
Alphamethyldopa	Aldomet	250 ou 500 mg	250 mg en 2 à 4 fois / jour
Clonidine	Catapressan	0.15 mg	1 cp le soir pouvant être augmenté à 2 à 4 cps / jour en 2 prises
Moxonidine	Physiotens	0.2 ou 0.4 mg	0.2 à 0.4 mg / jour en 1 à 2 prises
Rilménidine	Hypérium	1 mg	1 mg / jour en 1 prise pouvant être augmenté à 1mg matin et soir

Tableau 18 : Les antihypertenseurs centraux

(Source : adapté d'après [38;39])

- **Mécanisme d'action**

Leur action anti-hypertensive repose sur une inhibition des récepteurs alpha-2 sympathomimétiques centraux responsable d'une diminution du tonus sympathique.

Cela entraîne une diminution des résistances périphériques totales, un effet chronotrope négatif ainsi qu'une baisse de l'activité du SRAA. [25]

- **Effets indésirables**
 - Somnolence ou insomnie ;
 - Bouche sèche ;
 - Hypotension orthostatique ;
 - Troubles sexuels ;
 - EI particuliers de l'Aldomet® : troubles hématologiques, troubles hépatiques, coloration brun-rouge des urines.

- **Contre-indication**
 - Antécédents d'états dépressifs ;
 - CI particulière de l'Aldomet® : atteinte hépatique, anémie hémolytique. [39]

9) Les associations fixes d'antihypertenseurs

Ces dernières années de nombreuses associations fixes d'antihypertenseurs ont été mises sur le marché.

Le développement de ces formes médicamenteuses repose sur le fait que plus d'un tiers des patients hypertendus traités prennent plus de deux médicaments antihypertenseurs. [2]

- **Intérêt des associations fixes d'antihypertenseurs**
 - Diminution des dosages individuels : l'association de plusieurs molécules à visée anti-hypertensive dans un seul comprimé, permet d'administrer de petites doses unitaires de chacune de ces molécules initialement prises séparément par le patient.
Ces associations améliorent la tolérance puisqu'elles permettent d'obtenir une diminution de la pression artérielle avec des doses plus faibles de chacune de ces molécules.
 - Amélioration de l'observance : cette association à dose fixe d'antihypertenseurs au sein d'une même présentation pharmaceutique permet, pour le patient, de suivre une bithérapie avec une seule prise quotidienne, ce qui facilite l'observance.
 - Intérêt pharmacologique : les molécules associées ont été choisies en fonction de leur capacité à neutraliser les mécanismes de contre-régulation déclenchés par la prise d'une autre molécule.

En effet, à chaque modification d'un système de contrôle de la tension artérielle, l'organisme met en place à plus ou moins long terme un mécanisme compensatoire dont le but est de conserver la pression artérielle initiale.

- Limitation des effets indésirables : l'association de molécules, provoquant des effets indésirables opposés (ex : médicaments hypo et hyperkaliémiants), permet de limiter ces effets non recherchés.
 - Synergie d'action : les molécules associées possèdent des mécanismes d'actions différents mais complémentaires afin d'obtenir une potentialisation de leurs effets antihypertenseurs. [21;25]
- **Associations fixes d'antihypertenseurs dont l'utilisation est recommandée** [13;14]
 - Antagoniste de l'Angiotensine II + Diurétique thiazidique (HCTZ) ;
 - Antagoniste de l'Angiotensine II + Inhibiteur calcique (Amlodipine) ;
 - Bêta-bloquant + Diurétique ;
 - Bêta-bloquant + Inhibiteur calcique ;
 - Inhibiteur de la rénine + Diurétique thiazidique ;
 - IEC + Diurétique thiazidique et apparentés ;
 - IEC + Inhibiteur calcique.

Classes thérapeutiques		Spécialités
Panier 1 : diurétiques thiazidiques (DT et D pour non thiazidiques), inhibiteurs calciques (IC)	Panier 2 : bêta-bloquants (BB), IEC, ARA II	
Diurétique thiazidique	bêta-bloquant <i>(intérêt : augmenter la réponse thérapeutique)</i>	CoNebiloX, Lodoz, Logroton (D), Moducren (D+DT), Temeritduo, Tenoretic, Trasitensine (D), Viskaldix (D), Wytens
	IEC <i>(intérêt : réduire le risque d'hypokaliémie)</i>	Acuilix, Bipreterax, Briazide, Captea, Cibadrex, Co-Renitec, Cotriatec, Ecazide, Foziretic, Koretic, Preterax, Prinzide, Zestoretic, Zofenilduo
	ARA II	Alteis duo, CoAprovel, CoKenzen, CoOImetec, CoTareg, Fortzaar, Hytacand, Hyzaar, Micardis Plus, Nisisco, Pritor Plus
Inhibiteur calcique	bêta-bloquant <i>(intérêt : réduire la tachycardie réflexe de l'IC)</i>	Bêta-Adalate, Logimax, Tenordate
	IEC	Coveram, Lercapress, Tarka (IC bradycardisant), Zanextra
	ARA II	Axeler, Exforge, Exforge HCT (+DT), Sevikar, Twinsta

Remarque : Rasilez HCT = Aliskiren (inhibiteur de rénine) + hydrochlorothiazide (DT). Tensionorme = bendrofluméthiazide (DT) + réserpine (anti-HTA central qui diminue les stocks de catécholamine, donc les résistances périphériques, et entraîne une bradycardie).

Tableau 19 : Les associations fixes d'antihypertenseurs disponibles

(Source : adaptée d'après [12;39])

D. La chronothérapie de l'HTA

1) La modification du rythme biologique par les médicaments

L'altération de rythmes biologiques suite à la prise de molécule médicamenteuse peut être à l'origine d'effets indésirables.

La mise en application des connaissances issues de la chronobiologie dans les domaines de la toxicologie ou pharmacologie a démontré que le moment d'administration d'un médicament pouvait avoir une influence majeure sur l'efficacité ou la toxicité de cette molécule médicamenteuse. [32]

L'un des objectifs de la chronopharmacologie est d'étudier l'influence de la prise de médicaments sur les rythmes biologiques. Le but est alors de trouver le moment ou le rythme d'administration minimisera l'altération des différents rythmes biologiques. [10]

2) Les rythmes en pharmacocinétique

Avant d'aboutir à l'effet thérapeutique recherché, un médicament administré par voie orale va subir plusieurs transformations.

L'étude du devenir du médicament dans l'organisme est appelée pharmacocinétique.

La durée et l'intensité de l'effet thérapeutique du médicament administré sont principalement fonction de la concentration en principe actif présente in fine dans l'organe cible.

Au delà de la dose administrée, cette concentration dépend des différents processus pharmacocinétiques successifs que va subir le médicament.

Les principales étapes du devenir d'un médicament administré par voie orale sont :

- la résorption ;
- la distribution ;
- la métabolisation ;
- l'élimination.

La chronopharmacocinétique va permettre de prévoir les variations des paramètres cinétiques d'un médicament (C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$, AUC). [41]

La détermination de la fréquence d'administration se fait selon la vitesse d'absorption ainsi que selon la demi-vie d'élimination du médicament. Cela dans le but d'arriver à un état d'équilibre où la concentration plasmatique du médicament sera plus ou moins stable dans le temps.

Ce processus est basé sur le principe de l'homéostasie décrit par Claude Bernard, qui considère que « les fonctions physiologiques et biochimiques de tout organisme vivant sont relativement constantes en fonction du temps ». [10]

Selon cette notion, les processus biologiques étant constants dans le temps, le moment d'administration d'un médicament n'aurait aucune conséquence sur l'effet thérapeutique obtenu.

Or, une concentration plasmatique constante ne permet pas d'obtenir un effet thérapeutique constant. [42]

Tout comme les processus biologiques ou physiologiques, les paramètres pharmacocinétiques présentent également des fluctuations au cours des 24 heures.

La chronopharmacocinétique est donc l'étude des variations rythmiques de l'absorption, de la distribution, de la métabolisation et de l'élimination d'un médicament. [10]

L'étude de ces variations apparaît primordiale dans certaines circonstances particulières, notamment lors de la prise d'un médicament à marge thérapeutique étroite, lors de l'administration d'un médicament à prise unique quotidienne ou encore lors du traitement de pathologie dont les symptômes eux-mêmes présentent des variations chronobiologiques. [41]

L'intérêt est donc de mettre en évidence des modifications de l'effet thérapeutique en fonction de l'heure de prise d'un médicament. [34]

3) La chronopharmacocinétique des médicaments antihypertenseurs

La pharmacocinétique d'un médicament peut être modifiée par de multiples facteurs, notamment physiologiques (âge, sexe, ...), pharmacologiques (interactions médicamenteuses, ...), pathologiques (insuffisance rénale ou hépatiques, ...), ou encore environnementales (alimentation, tabac, ...). L'importance du moment d'administration d'un médicament est liée à la présence de facteurs sous la dépendance de rythmes biologiques.

Chacune des étapes de la cinétique d'un médicament peut subir des variations temporelles, cependant c'est au niveau du processus de résorption des médicaments que les données sont les plus développées et les plus manifestes. [41]

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine des variations temporelles au cours du processus d'absorption par voie orale d'un médicament.

La prise d'un repas avec la présence du bol alimentaire, une modification du pH gastro-intestinal, la vitesse de la vidange gastrique, une formulation galénique particulière peuvent ainsi être à l'origine d'une fluctuation dans l'absorption d'un médicament.

Une étude de PM. Belanger datant de 1993, réalisée chez des volontaires sains de sexe masculin, a permis d'établir une liste (non exhaustive) de médicaments possédant une vitesse d'absorption orale plus rapide, lorsque leur administration est effectuée le matin (entre 6h00 et 12h00) plutôt que le soir. [26]

Parmi les médicaments utilisés à visée anti-hypertensive, cette liste comprend :

- Enalapril ;
- Nitrendipine ;
- Nifédipine ;
- Propranolol.

En 1993, Shiga et coll. ont étudié les profils pharmacocinétiques du Propranolol et de l'Atenolol en fonction de l'heure de leur administration chez des patients hypertendus, une prise orale avait lieu à 9h00 et une autre prise à 21h00. [26]

L'étude de ces 2 molécules présente l'intérêt de mettre en évidence une différence d'absorption en fonction de la solubilité des médicaments, ces deux β -bloquants diffèrent de par leur solubilité, le Propranolol est très liposoluble alors que l'Atenolol est hydrosoluble. Les caractéristiques physico-chimiques de ces molécules influencent donc les variations circadiennes de la cinétique des β -bloquants.

Cette étude a montré que l'absorption du Propranolol est plus élevée et plus rapide en début de journée, puisque c'est lorsque le comprimé de Propranolol est pris à 9h00 que d'une part la concentration maximale (C max) est la plus élevée, et que d'autre part le temps pour atteindre cette concentration maximale (t max) est le plus court.

L'administration de Propranolol au début de la période d'activité induit une bradycardie plus importante que lors de la prise vespérale.

Au contraire, pour l'Aténolol aucune variation significative des paramètres pharmacocinétiques n'a été mise en évidence en fonction de l'heure d'administration.

De façon plus générale, l'existence d'un rythme circadien est plus marquée pour les molécules lipophiles, leur prise le matin permet d'augmenter la vitesse de leur absorption. [10]

La formulation pharmaceutique ou forme galénique d'un médicament peut également avoir une influence sur l'absorption d'un médicament au cours du temps, ainsi l'administration d'une forme à libération prolongée de Nifédipine a permis de supprimer les différences temporelles d'absorption de cette molécule. [26;34]

En effet, la prise matinale d'un comprimé de Nifédipine à libération immédiate entraîne une absorption plus rapide de la molécule que la prise vespérale. Cette différence dans la cinétique d'absorption disparaît lors de la prise de la molécule sous une forme à libération retardée.

Il n'est cependant pas possible de généraliser cette règle à toutes les formulations à libération prolongée, puisque pour certaines, notamment pour le Vérapamil, il y a persistance des fluctuations circadiennes d'absorption.

Or, aujourd'hui de plus en plus de molécules sont présentées sous une forme à libération retardée, qui possède l'avantage de diminuer le nombre de prises quotidiennes pour parfois ne plus avoir qu'une prise unique quotidienne, mais dans ce cas, la problématique du choix de l'heure d'administration du médicament semble prendre toute son importance.

D'autres facteurs peuvent également influencer l'absorption des médicaments, c'est notamment le cas de la sécrétion biliaire, de la vidange gastrique, de la motilité intestinale ou encore du débit sanguin au niveau de l'intestin. Chacun de ces processus possède un rythme circadien dont l'effet (sécrétion, vitesse) est maximal au cours de la matinée, ce qui correspond au moment où l'absorption de la plupart des médicaments est à son niveau le plus élevé. [41]

Des rythmes circadiens ont également été mis en évidence au niveau de la cinétique de distribution, de métabolisation et d'élimination des médicaments, mais les données dans le domaine cardiovasculaire restent peu nombreuses. D'autres études s'avèrent donc nécessaire pour approfondir ces connaissances et leur trouver une application en pratique clinique. [35]

Dès les années 1970, différentes études ont porté sur l'évaluation des effets de molécules à visée anti-hypertensive en fonction de leur rythme d'administration. [26]

De ces études, il a été mis en évidence que la prise de Vérapamil à la posologie de 10mg 3 fois par jour sur le long terme entraîne une diminution de la PA durant 24h, avec cependant un effet dominant durant l'activité diurne.

De leur côté, la prise de Furosémide ou Hydrochlorothiazide au milieu de la journée (moment qui coïncide avec le pic circadien de la diurèse) permet d'avoir une élimination d'eau et de sodium maximale.

La chronopharmacocinétique permet donc de mettre en évidence un des processus expliquant les variations de l'effet thérapeutique d'un médicament en fonction de l'heure d'administration. [42]

Les études menées depuis les années 80, ont montré qu'il existait des variations répétées et reproductibles au niveau des paramètres pharmacocinétiques des médicaments, à l'origine d'une modification de la cinétique de certains médicaments en fonction de l'heure d'administration.

4) La chronopharmacologie des médicaments antihypertenseurs

La chronopharmacologie correspond à l'étude des modifications des effets thérapeutiques d'un médicament en fonction du moment de son administration. [10;34]

Il s'agit de l'observation des variations temporelles de l'activité ou de la toxicité des molécules médicamenteuses ainsi que de la survenue de perturbation des rythmes biologiques.

L'objectif de la chronopharmacologie est d'améliorer la thérapeutique médicamenteuse en potentialisant l'efficacité et la tolérance des médicaments (augmenter l'activité d'un médicament et limiter la survenue d'effets indésirables).

Cette étude de l'heure optimale d'administration des médicaments à visée anti-hypertensive, est effectuée et est applicable chez le patient possédant une activité diurne constante et une période de repos durant la nuit. Classiquement, il s'agit d'un patient se levant vers 7h00 et se couchant vers 23h00. Ces données ne peuvent donc pas être appliquées au passager de vol transméricain ou aux travailleurs de nuit. [32]

4-1) Les β -bloquants

La mise en relation et l'observation des résultats obtenus d'après une vingtaine d'études concernant l'effet de la prise d'un antagoniste des récepteurs β sur les variations circadiennes de la pression artérielle a abouti à la conclusion que les β -bloquants ne modifient pas le rythme circadien de la pression artérielle, mais que leur effet hypotenseur s'exprime essentiellement sur la pression artérielle diurne, lors de la période d'activité du patient. Au contraire, la prise de β -bloquants n'a que très peu d'influence sur la PA lors du repos nocturne ainsi que sur l'augmentation de la pression artérielle, qui a lieu dans la dernière partie de la nuit et au moment de l'éveil du patient. [26]

En pratique, il faut savoir que la prise matinale des β -bloquants permet d'obtenir une réduction du rythme cardiaque la plus forte. Un traitement chronique par une forme à libération prolongée induit également une baisse maximale des pressions artérielles durant la période d'activité diurne. L'effet hypotenseur de ces molécules lors de la période nocturne est négligeable.

Ces données sont à prendre en compte notamment chez les patients présentant une tension artérielle anormalement élevée durant la nuit.

4-2) Les diurétiques

Les données de chronobiologie ont montré que l'excrétion urinaire de sodium, potassium et chlore atteint son maximum en milieu ou en fin d'après-midi. L'excrétion minimale ayant lieu durant la période de repos nocturne.

Il apparaît donc logique que l'augmentation de la diurèse et de la natriurèse recherchée lors du traitement par un diurétique est maximale lors de l'administration de ces médicaments durant la journée.

En revanche, d'après A. Reinberg, citant une étude menée par HW. Simpson en 1979, l'administration vespérale d'Hydrochlorothiazide permet de réduire au maximum l'excrétion urinaire de potassium. [26]

Contrairement aux β -Bloquants, la prise de diurétiques peut induire une baisse de la pression artérielle présente sur l'ensemble du nycthémère, même si l'efficacité maximale est également obtenue durant la période d'activité diurne.

4-3) Les inhibiteurs des canaux calciques

L'effet hypotenseur des inhibiteurs calciques est lié d'une part à leur effet inotrope négatif par inhibition de l'entrée des ions calcium dans les cellules, et d'autre part à leur effet sur la relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires.

Les différentes études réalisées sur l'effet des inhibiteurs calciques sur la pression artérielle mettent en évidence une préservation du rythme circadien de la PA.

D'après une étude réalisée par Gould et coll. sur 16 patients hypertendus, il s'avère que la prise 3 fois par jour d'une dose de 120 à 160mg de Vérapamil provoque une baisse importante de la tension artérielle durant l'ensemble du nycthémère. Le profil du rythme circadien de la PA n'est pas modifié cependant comme avec les β -bloquants, il apparaît que l'effet hypotenseur des inhibiteurs calciques soit majoritairement obtenu sur la pression artérielle lors de l'activité diurne plutôt que durant la nuit. [26]

D'autres études portant sur l'administration d'Amlodipine, Isradipine, Nifédipine et Nitrendipine amènent aux mêmes résultats et ce, même avec l'utilisation de formes galéniques à libération prolongée.

En s'intéressant maintenant au moment d'administration du médicament, il apparaît que la prise du matin provoque une baisse de la pression artérielle légèrement supérieure à celle obtenue avec une prise vespérale du médicament.

Une étude menée par Kohno et coll. en 1997, chez 30 patients souffrant d'hypertension artérielle traités par une prise unique quotidienne de 200mg de Diltiazem à libération prolongée, a conclu que l'administration à 8h00 induisait une baisse maximale de la tension artérielle durant la nuit, surtout chez les patients « *non dippers* ». A l'opposé, l'administration du médicament à 19h00 était à l'origine d'une baisse de la PA plus importante durant l'activité diurne. [26]

Il serait donc intéressant de savoir à quel moment de la journée devrait se faire la prise des médicaments antihypertenseurs afin de limiter l'augmentation matinale de la pression artérielle et ainsi d'obtenir une baisse maximale de la pression artérielle au début de journée.

C'est dans ce but qu'a été développé en Amérique du Nord, le Chronovera®, il s'agit d'une formulation de Vérapamil dont la forme galénique correspond à une pompe osmotique permettant une libération de Vérapamil sur 24heures.

Afin d'obtenir une concentration plasmatique maximale en fin de nuit, une membrane a été placée à l'intérieur du comprimé, ce qui retarde de 4 à 6 heures la libération de Vérapamil après son administration vespérale (libération de la molécule à partir de 2-3heures du matin).

Des études réalisées chez 382 patients hypertendus ont montré que la prise au coucher de ce Chronovera® diminue fortement la pression artérielle durant l'ensemble du nycthémère et que c'est 8 à 12 heures après la prise que l'effet hypotenseur est maximal (pic d'efficacité vers 8-9 heures du matin), ce qui coïncide avec l'augmentation progressive de la PA.

Au cours des dernières années, différents travaux menée par RC. Hermida et son équipe ont permis d'apporter de nouvelles données concernant la chronothérapie de l'hypertension.

Ainsi, une étude menée en 2005 a permis de montrer que la prise vespérale d'inhibiteurs calciques de type dihydropyridiniques permettait de réduire de 75% la survenue d'effets indésirables par rapport à la prise le matin avec notamment une réduction de plus de 90% de la survenue d'œdèmes des membres inférieurs. [36]

D'autre part, la consommation régulière de jus de pamplemousse (un verre 3 fois par jour pendant 5 jours) provoque une augmentation de plus de 500% de la concentration plasmatique de Félodipine. Cette augmentation est liée à la présence de certains composants dans le jus de pamplemousse (la bergamottine et la 6,7 dihydroxybergamottine) qui inhibent d'une part les cytochromes P450 3A4, enzymes majeures du métabolisme de nombreux médicaments, et d'autre part, la P-glycoprotéine intestinale, à l'origine d'une diminution de l'efflux des molécules. [43]

4-4) Les antagonistes du Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

Deux principales classes thérapeutiques agissent sur le système SRAA ; d'une part les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), et d'autre part, les ARAII ou antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II. Ces deux classes induisent une baisse de la pression artérielle en réduisant la libération d'aldostérone à l'origine d'une rétention hydro-sodée.

Encore, peu d'études de chronopharmacologie se sont penchées sur ces deux classes de médicaments.

Un résumé des études qui ont été réalisées sur ce thème montre que [26] :

- L'administration matinale du Bénazépril permet d'obtenir un effet hypotenseur qui persiste plus longtemps ;

- L'administration matinale du Bénazépril et de l'Enalapril permet d'obtenir un effet antihypertenseur maximal, cependant pour un effet hypotenseur maximal sur la PA nocturne il est préférable de privilégier la prise vespérale ;
- L'administration vespérale de Quinalapril induit une baisse plus importante de la PA que lorsque la prise se fait le matin ;
- L'administration matinale de l'association entre Captopril et HCTZ permet d'obtenir une baisse de la pression artérielle sur 24heures, cependant pour obtenir une baisse maximale de la PA durant la nuit, il est préférable de privilégier la prise vespérale.

Une étude menée en 2009 par RC. Hermida et DE. Ayala [44] a mis en évidence l'intérêt de répartir la prise des médicaments antihypertenseurs au cours du nyctémère. Ils ont montré que la prise vespérale d'antihypertenseurs (5mg de Ramipril) chez des patients hypertendus souffrant d'insuffisance rénale permettait un meilleur contrôle de la pression artérielle associé à une diminution du nombre d'accidents cardiovasculaires par rapport à la prise matinale. [30]

E. L'optimisation de l'heure d'administration des médicaments antihypertenseurs

1) Les notions à retenir (notions de base)

Lors de la mise en place de l'optimisation thérapeutique à visée anti-hypertensive, il est nécessaire de tenir compte de certains éléments :

- Les facteurs de risques cardiovasculaires sont présents pour l'essentiel le matin, c'est notamment le cas de l'élévation de la tension artérielle lors de l'éveil ;
- L'enregistrement continu pendant au moins 24heures des pressions artérielles systoliques et diastoliques a permis d'obtenir des éléments de réponses concernant l'effet réel des médicaments antihypertenseurs sur la tension artérielle ;

Ainsi, la MAPA permet d'obtenir une évaluation strictement individuelle du profil de la tension artérielle propre à chaque individu, ce qui permet d'ajuster la chronothérapie et ainsi d'optimiser le contrôle de la tension artérielle sur l'ensemble du nyctémère, notamment en contrôlant que la chute nocturne de la tension artérielle ne soit pas trop exagérée ;

- Encore trop souvent, la prise de l'ensemble des antihypertenseurs se fait le matin, or des données récentes tirées de la littérature scientifique [45] ont montré l'intérêt de répartir la prise des médicaments antihypertenseurs sur l'ensemble du nyctémère ;

- Ainsi, la prise d'au moins un antihypertenseur au coucher permettrait d'obtenir :
 - un meilleur contrôle de la pression artérielle ;
 - une diminution du risque de survenue d'hypotension ;
 - une diminution de la prévalence de patients hypertendus « *non-dippers* » ;
 - une diminution du risque cardiovasculaire associé.

2) **Les heures optimales d'administration des antihypertenseurs**

Les différentes données et recommandations actuellement disponibles concernant le moment d'administration optimal de différentes molécules antihypertensives ont été regroupées de façon synthétique dans le tableau ci-dessous [10;26;43].

CLASSE THERAPEUTIQUE	CARACTERISTIQUES	HORAIRE D'ADMINISTRATION
β -BLOQUANTS		
<ul style="list-style-type: none"> • Atenolol • Labetalol • Sotalol 	Molécules peu liposolubles : Effet thérapeutique non dépendant de l'heure d'administration	Quelque soit l'heure de prise, pas d'influence sur l'efficacité.
<ul style="list-style-type: none"> • Metoprolol • Propranolol 	Molécules liposolubles : effet thérapeutique dépendant de l'heure d'administration. Efficacité maximale le jour	Prise le matin lors du lever (limite la survenue de cauchemar).
DIURETIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> • Furosémide • Hydrochlorothiazide 		Prise le matin (limite la polyurie nocturne)
<ul style="list-style-type: none"> • Spironolactone 	Grosse molécule	Prise en mangeant
INHIBITEURS CALCIFIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> • Amlodipine • Diltiazem • Nicardipine • Nitrendipine • Vérapamil 	La chute nocturne reste dans les limites physiologiques	Prise le soir au coucher. Eviter la consommation de jus de pamplemousse.
<ul style="list-style-type: none"> • Nifédipine (comprimé osmotique) 		Prise le matin, permet un meilleur contrôle de la TA sur les 24h.
IEC		
<ul style="list-style-type: none"> • Enalapril • Ramipril • Captopril • Bénazépril 	Effets obtenus rapidement, dans les heures suivant la prise.	Prise à 20h00, plus efficace que la prise à 7h00. Mais attention à la chute nocturne de la PA qui peut être trop importante.
<ul style="list-style-type: none"> • Périndopril 		Prise le matin avant le petit-déjeuner.
ANTIHYPERTENSEUR CENTRAL		
<ul style="list-style-type: none"> • Alphaméthyl-dopa 	Structure voisine de celle des AA alimentaires → il y aura compétition vis-à-vis du transporteur	Prise en dehors des repas contenant des protéines

Tableau 20 : Synthèse concernant le moment optimal d'administration des médicaments antihypertenseurs.

(Source : adapté d'après [10;26;43])

Il a été mis en évidence que la prise de molécules à visée anti-hypertensive :

- Abaisse le niveau moyen des pressions artérielles systoliques et diastoliques sans en modifier le profil (conservation de l'heure des pics et des creux) ;
- Leur efficacité thérapeutique est plus prononcée durant la période d'activité diurne que durant la période de repos nocturne. [32]

L'application des données de chronothérapie permet de réduire l'amplitude de la courbe du cycle circadien de la tension artérielle, en adaptant l'heure d'administration de certains médicaments, il est possible de réduire l'acrophase et la profondeur du creux.

Ainsi, en cas d'HTA non contrôlée, il serait intéressant de modifier et de réajuster le plan de prise des médicaments, en conseillant au patient la prise vespérale d'au moins un médicament antihypertenseur. [45]

Ces adaptations dans le plan de prise du médicament permettent une réelle individualisation du traitement, celle-ci doit être mise en place et adaptée en fonction du profil circadien de la tension artérielle propre à chaque patient obtenu grâce à la mesure ambulatoire de la pression artérielle. [36]

Une meilleure connaissance des mécanismes physiologiques régulant la tension artérielle associée à un développement des données concernant les propriétés chronopharmacologiques des médicaments antihypertenseurs devrait permettre d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

➔ *Quel peut-être le rôle du pharmacien dans l'amélioration de la prise en charge de l'HTA ?*

III. LE ROLE DU PHARMACIEN DANS L'OPTIMISATION THERAPEUTIQUE

Les patients hypertendus diagnostiqués et traités constituent une part importante de la patientèle de l'officine.

Au comptoir, le conseil doit se baser sur 3 points incontournables : le bon usage du traitement, l'adaptation de l'hygiène de vie et la bonne pratique de l'automesure tensionnelle.

A. L'importance de l'observance

1) Les généralités

L'observance thérapeutique, se définit comme le degré avec lequel un patient respecte et applique les prescriptions médicales concernant le traitement médicamenteux (posologie, nombre de prises journalières, horaire des prises, durée du traitement) et les recommandations corrélées concernant notamment la diète et l'exercice. [46]

Au-delà du terme d'observance, habituellement utilisé comme la traduction anglo-saxonne du terme « compliance », qui renvoie à une notion d'obéissance et donc à un patient passif subissant son traitement ; les termes d'adhésion ou d'adhérence du patient au traitement se retrouvent également dans la littérature.

L'adhésion au traitement traduit l'implication du patient dans la stratégie thérapeutique mise en place avec 3 phases :

- L'adhésion primaire, c'est-à-dire le respect de la prescription inaugurale chez le patient nouvellement diagnostiqué ;
- L'observance, c'est-à-dire la façon dont le patient respecte le plan de prise de son traitement ;
- La persistance, c'est-à-dire la durée de prise d'un médicament. [47]

L'observance est quantifiée en pourcentage, un patient observant est dès lors décrit comme un patient prenant au moins 80% de son traitement.

Le processus de l'observance est difficile à évaluer puisqu'il est dynamique, évolutif et multifactoriel.

Un patient ne doit pas être simplement catalogué comme « observant » ou « inobservant » puisqu'il peut être plus ou moins observant (de 0% à plus de 100%), de plus une observance initiale à l'instauration du traitement, ne veut pas dire qu'elle perdurera dans le temps. [9]

Différents facteurs semblent jouer un rôle dans le développement du manque d'observance comme la complexité du traitement, la survenue d'effets indésirables, les facteurs intrinsèques à chaque patient comme l'humeur, la consommation de substances psycho-actives, la catégorie socioprofessionnelle ou encore la relation patient-professionnel de santé. [25]

Même s'il est encore mal et sous estimé, le phénomène d'inobservance est à l'origine de conséquences majeures en termes de santé publique et d'économie, puisque 15% des hospitalisations seraient liées à une pathologie d'origine iatrogène, dont 7,6% imputable à une non-observance.

L'inobservance se retrouve au sein de chaque groupe d'âge, cependant c'est parmi les personnes âgées que ce phénomène est majoritaire. [46]

L'observance est donc un processus complet et complexe qui, au delà de la « simple » prise régulière d'un traitement médicamenteux, comprend le suivi médical, la réalisation des examens complémentaires et le respect des mesures d'hygiène de vie (sur le plan alimentaire et sportif).

2) L'observance dans l'HTA

Pour les pathologies chroniques nécessitant un traitement sur le long terme voire à vie, seule la moitié des patients seraient adhérents au traitement, ce défaut d'observance apparaît dès la première année de traitement. [48]

Les plus faibles taux d'observance se retrouve chez les patients souffrant de pathologies dites « silencieuses », c'est notamment le cas de l'HTA, qui, en plus de la prise de médicaments, nécessite une modification des habitudes de vie du patient.

Concernant l'HTA chez le sujet âgé, différentes études ont montré qu'un an après la mise en place du traitement, seulement 15% des patients suivaient correctement leur traitement (MHD + médicaments). Ce manque d'observance semble corrélé à une difficulté de compréhension du traitement prescrit. [46]

Cette inobservance peut s'expliquer par la polyprescription découlant de polypathologies liées à l'âge avancé, mais aussi par des modifications physiologiques, par la survenue d'effets indésirables et enfin par la présence chez certains patients de problèmes cognitifs.

C'est d'autant plus difficile pour le patient de suivre à la lettre les recommandations thérapeutiques que les bénéfices résultant d'une parfaite observance ne peuvent être envisagés que sur le long terme alors que les contraintes, voire les effets indésirables, sont immédiats. Il est aisé de comprendre que l'adhésion au traitement est meilleure lorsque le patient peut en vérifier rapidement les effets bénéfiques.

L'oubli ponctuel ou répété de la prise des médicaments à visée anti-hypertensive ne provoque pas forcément d'effets néfastes ressentis par le patient mais la réciproque est vraie également, puisque la prise régulière du traitement n'améliore pas la symptomatologie du patient.

C'est cet aspect qui rend difficile l'adhésion du patient au traitement, puisqu'autant la prise d'un antalgique va soulager rapidement un symptôme ressenti par le patient, autant la prise d'un antihypertenseur ne va pas provoquer d'effets « visibles » pour le patient. [16]

Dans l'HTA, le plus difficile pour le patient est de comprendre qu'il se soigne pour éviter l'apparition de complications futures. [48]

La suppression de l'ALD 12 correspondant à la prise en charge à 100% de l'HTA sévère est vue par certains spécialistes comme un élément néfaste qui pourrait engendrer une baisse supplémentaire de l'observance chez les patients hypertendus, puisque le coût des médicaments, mais également celui du suivi médical dans son ensemble est décrit chez certains patients comme une cause de non-observance. [6]

3) L'enjeu de l'observance

Le traitement de l'hypertension artérielle est un traitement chronique qui nécessite au minimum une prise médicamenteuse quotidienne sur le long terme ainsi que le respect de mesures hygiéno-diététiques. Pour être efficace et ainsi obtenir le meilleur bénéfice pour le patient, il est indispensable que ce dernier comprenne, accepte et adhère au traitement dans sa globalité. [49]

Il a été montré qu'une diminution de la PAS de 10 mmHg et/ou de 5 mmHg de la PAD, chez le sujet de 40 à 69 ans, était corrélée sur le long terme à une baisse de 40% du risque d'AVC et de 30% du risque de cardiopathie ischémique. [3]

Or, pour le patient, l'HTA est difficilement reconnue comme un facteur de RCV et les complications qu'une tension non contrôlée peut engendrer sont mal connues. [9] L'objectif du traitement est de normaliser la PA afin de prévenir la survenue d'accidents cardiovasculaires.

Cet enjeu doit être bien compris par le patient puisqu'il est le premier argument permettant de favoriser l'adhésion du patient hypertendu à son traitement et par suite son observance.

4) La conséquence du manque d'observance : HTA mal contrôlée

Parmi les patients hypertendus recevant un traitement antihypertenseur, seul 50.9% ont un traitement efficace, c'est-à-dire que les chiffres tensionnels sont normalisés, à savoir une PAS < 140 mm Hg et une PAD < 90 mm Hg. [50]

Ces faibles chiffres d'HTA contrôlée conduisent à s'interroger sur les niveaux d'observances puisqu'une des causes avérées de l'HTA mal contrôlée est l'inobservance au traitement.

En effet, deux tiers des HTA non contrôlées seraient liées à un manque d'observance thérapeutique. [48]

Pour tenter d'expliquer le manque d'adhésion au traitement, différentes raisons sont mises en avant :

- L'absence de symptômes chez le patient hypertendu qui ne se sent pas malade ;
- Une compréhension insuffisante concernant l'intérêt thérapeutique des règles d'hygiène de vie ;
- Une diminution des effets du traitement liée à d'autres facteurs de RCV (tabagisme, obésité...);
- Un suivi médical insuffisant ;
- L'existence de pathologies associées (polyprescriptions, polymédications).

Or, cette inobservance entraîne en terme de santé publique, des répercussions graves pour le patient avec une augmentation de la morbi-mortalité, mais également au niveau économique une augmentation des dépenses de santé (polyprescriptions inutiles, hospitalisation, prise en charge des complications, médicaments délivrés mais non consommés). [47]

5) Le pharmacien et l'observance

La mise en application de la loi HPST datant de 2009, puis la signature de la convention nationale des pharmaciens en 2012 marquent la réelle évolution du métier de pharmacien. [51]

Le rôle du pharmacien apparaît revalorisé, il (re-)devient un acteur de santé publique reconnu par l'état, avec à la clef une rémunération des actes pharmaceutiques à condition d'apporter la preuve des économies générées par les actions mises en place.

En effet, les missions menées par les pharmaciens auront pour but, à terme, d'éviter des hospitalisations. [52]

Citant une étude danoise réalisée en 2006, T. Chapusot, directeur du directoire Welcoop, explique dans un article du magazine « Impact pharmacien » [52], que l'utilisation de piluliers par des patients âgés de plus de 65 ans permet de réduire les erreurs de prise médicamenteuses ainsi que les surdosages, de plus cela a engendré une baisse de 62% du nombre de jours d'hospitalisation.

Il est primordial pour le pharmacien d'assurer un véritable suivi de l'observance quelque soit le domaine thérapeutique, puisqu'une bonne adhésion aux recommandations thérapeutiques est associée à une diminution significative des hospitalisations et donc à une diminution des coûts des soins de santé.

Le suivi de l'observance doit donc faire partie intégrante des missions du pharmacien [51], si demain un patient observe mieux son traitement, cela induira un bénéfice pour sa santé et par suite des économies pour la collectivité.

La dispensation d'un traitement antihypertenseur, lors de son instauration ou lors d'un renouvellement, doit être l'occasion pour le pharmacien d'évoquer avec le patient les risques liés à un manque d'observance.

Il ne s'agit pas d'accabler le patient ou de le faire culpabiliser mais au contraire de lui faire comprendre que la non-observance est un phénomène naturel et qu'il existe des moyens pour la combattre. [53]

Pour accompagner le patient dans cette démarche, le pharmacien doit être capable d'évaluer le niveau d'observance mais également de motiver chaque patient à respecter au mieux la prescription médicale.

Pour évaluer l'observance thérapeutique, différentes techniques plus ou moins sophistiquées existent :

- Interrogatoire du patient ;
- Décompte des comprimés restants ;
- Vérification de la délivrance régulière du traitement via la fiche patient ou le dossier pharmaceutique ;
- Utilisation de piluliers électroniques ;
- Dosage de la concentration de médicaments dans le sang, ... [25;47]

Au niveau de l'officine, il est intéressant de mettre en place la méthode du questionnaire permettant au pharmacien d'évaluer l'observance thérapeutique au cours du dialogue avec le patient. [21]

Pour cela, il existe un questionnaire préétabli permettant d'évaluer le niveau d'observance. [54] (Cf. *Annexe 1* : « Test d'évaluation de l'observance »)

La pharmacie d'officine est un des rares lieux où il existe un véritable accueil du patient, de plus, le rôle social du pharmacien et de l'ensemble de l'équipe officinale n'est pas négligeable, ce qui facilite ce type d'échange.

Cet échange doit bien entendu se faire dans un climat serein au sein duquel il existe un lien de confiance entre le professionnel de santé et le patient, afin que ce dernier puisse réaliser un bilan objectif du suivi de son traitement.

5-1) Les éléments clés de la non-observance

Pour comprendre, et par suite, lutter contre l'inobservance, 3 points clés sont à définir :

- **L'observance en fonction du vécu de chaque patient autour du traitement**

Le défaut de prise de médicaments qu'il soit ponctuel ou renouvelé, accidentel ou volontaire, peut être un moyen pour le patient hypertendu de vérifier les effets sur son organisme de l'interruption du traitement et ainsi d'acquérir une connaissance sur sa pathologie qui peut être totalement asymptomatique.

Paradoxalement, cette expérience de l'inobservance peut être à l'origine d'un renforcement futur de l'adhérence du patient au traitement.

- **L'observance en fonction de l'objectivation du risque**

L'HTA étant le plus souvent asymptomatique, elle reste une « pathologie » abstraite pour le patient, qui ne comprend pas toujours la nécessité de ce traitement au long cours.

L'adhésion thérapeutique du patient est favorisée par la représentation concrète du RCV, celle-ci dépend de l'expérience personnelle notamment avec l'apparition de complications ou par le biais de chocs affectifs, suite à la survenue de séquelles ou décès dans l'entourage proche du patient. [16]

- **L'observance en fonction de la compréhension de l'intérêt des traitements**

Pour mieux comprendre le manque d'observance, il semble important d'informer et de rechercher avec le patient l'intérêt de ses médicaments.

Il est donc nécessaire que le patient acquiert des connaissances sur le mode d'action du médicament et son effet sur le corps. [21]

Cependant, cet « apprentissage » doit être fait avec précaution puisque chez certains patients ces représentations symboliques du mécanisme d'action peuvent entraîner une hiérarchisation dans le traitement.

Ainsi, pour le patient, un médicament agissant sur le cœur peut rapidement sembler plus important, et sera donc pris plus régulièrement qu'un médicament perçu comme secondaire, par exemple une molécule agissant sur le sang (hypocholestérolémiant, fluidifiant..). [16]

Il suffit parfois de quelques conseils simples pour réussir à améliorer l'adhésion du patient au traitement.

En complément du rôle du médecin prescripteur, le pharmacien doit s'intéresser au traitement que suit le patient, notamment en le questionnant sur la prise régulière des médicaments mais aussi sur l'impact du traitement (chiffres tensionnels lors de la dernière consultation, restriction alimentaire, pratique d'une activité physique, ...).

5-2) L'origine de la non-observance

Le pharmacien doit évoquer avec le patient les facteurs pouvant être à l'origine de la non-observance pour y remédier [25;47] :

- **Le patient**

Un patient ayant été concerté, au sujet des modalités de mise en place du traitement et de correction des facteurs de RCV, se sentira acteur de son traitement, facilitant ainsi son observance.

Le pharmacien doit être capable de mettre en place « un arsenal » afin d'aider le patient dans son suivi thérapeutique.

La prise en charge doit bien sûr être personnalisée et adaptée à chaque patient.

Cela passe notamment par la délivrance d'une information écrite concernant la pathologie, le traitement médicamenteux ou encore les MHD, mais également par la réalisation de fiche avec les horaires détaillés de prise journalière du traitement ainsi que par le conseil sur l'utilisation d'un pilulier ou d'un semainier.

Chez le patient hypertendu, l'auto-prise en charge peut amener à une augmentation de l'observance, en effet l'automesure de la PA permet au patient d'avoir bien conscience des objectifs tensionnels qu'il peut atteindre.

- **Le traitement**

L'apparition d'effets indésirables (dysfonctions sexuelles, polyurie, ...) [22], plus que l'absence d'effets bénéfiques semble être le principal obstacle à l'observance.

Le pharmacien doit anticiper ce problème en informant le patient et en discutant avec lui de la survenue d'éventuels effets indésirables, ceci dans le but d'éviter l'effet de surprise.

CLASSE THERAPEUTIQUE	EFFETS INDESIRABLES MAJEURS
Diurétiques	Pollakiurie, déshydratation, asthénie, troubles sexuels, crise de goutte
β-bloquants	Bradycardie, syndrome de Raynaud, asthénie, troubles sexuels, refroidissement des extrémités, cauchemar/insomnie
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Toux sèche, hyperkaliémie
Antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II	Hypotension artérielle, insuffisance rénale
Antagonistes calciques	Œdèmes des membres inférieurs, flushs, céphalées, gingivites, constipation avec le Vérapamil
α-bloquants	Hypotension orthostatique
Antihypertenseurs d'action centrale	Sécheresse buccale, somnolence, tendance dépressive, hypotension orthostatique, troubles sexuels

Tableau 21 : Principaux effets indésirables rencontrés en fonction des classes thérapeutiques utilisées

(Source : adapté d'après [19;38;39])

D'autres éléments doivent également être pris en compte :

- La forme galénique doit d'une part être choisie pour être la mieux acceptée par le patient, et d'autre part doit être adaptée aux capacités de chaque patient : taille des comprimés chez les patients ayant des difficultés à déglutir, reconstitution de suspension, ouverture de blister ou sirop pouvant s'avérer difficile chez la personne âgée, ... [46]
- La durée et la régularité du traitement : établir avec l'aide du patient un plan de prise adapté à son rythme de vie (heure du lever et du coucher, heure des repas, ...). Il faut indiquer au patient le moment de prise des médicaments (avant, pendant, après les repas, ...) et la fonction de chaque molécule. [55] (Cf. *ANNEXE 2 « Plan de prise d'un traitement médicamenteux »*)

De plus, pour faciliter et améliorer l'observance, il faut toujours privilégier, quand c'est possible, l'utilisation de médicaments nécessitant une prise unique quotidienne et donc recourir aux molécules à longue durée d'action ou aux formes « retard », mais aussi penser aux associations fixes de molécules, ce qui permet de réduire le nombre de prise par jour. [25;48]

L'optimisation et la simplification du traitement semble indispensable dans le processus d'amélioration de l'observance, réussir à motiver le patient pour qu'il adhère au traitement prescrit est un véritable travail d'équipe.

Chaque intervention du pharmacien sur le traitement du patient doit être faite en concertation avec le médecin prescripteur.

La loi HPST, en renforçant les relations et les interactions entre chaque acteur du système de soin, doit permettre de conforter le rôle actif du pharmacien dans le processus d'adhésion du patient au traitement. [51]

B. L'apprentissage de l'automesure tensionnelle

1) Les chiffres de la pression artérielle

La pression artérielle correspond à la pression exercée sur les parois des vaisseaux durant la circulation sanguine.

1-1) La signification des chiffres

Quelque soit la méthode de mesure utilisée (mesure conventionnelle au cabinet médical, MAPA ou automesure), la pression artérielle est exprimée au moyen de deux chiffres.

Ces deux chiffres représentent la variation de la pression artérielle entre deux extrêmes :

- La pression artérielle systolique (PAS) correspond à la pression maximale mesurée lors de la systole (contraction du cœur) et l'éjection du sang dans l'aorte ;
- La pression artérielle diastolique (PAD) correspond à la pression minimale mesurée lors de la diastole (remplissage des cavités cardiaques). Cette pression est fonction des résistances périphériques et de la volémie. [3]

Sur les autotensiomètres, ces deux pressions sont indiquées sous forme d'abréviations : « Sys » et « Dia ». [56]

Le patient doit être informé que l'objectif tensionnel diffère en fonction des conditions de prise de la mesure (cabinet médical ou automesure tensionnel). [11;13]

POPULATION	VALEUR SEUIL AU CABINET MEDICAL	VALEUR SEUIL EN AUTOMESURE TENSIONNELLE
Générale	140/90 mmHg	135/85 mmHg
Patients diabétiques ou souffrant d'atteinte rénale	130/80mmHg	130/80 mmHg

Tableau 22 : Valeurs seuils à partir desquelles est définie l'HTA selon la méthode de mesure et la population

(Source : adapté d'après [56;57])

1-2) Le fonctionnement d'un tensiomètre

- **Au cabinet médical**

Lors d'une consultation médicale, pour mesurer la tension artérielle, le médecin utilise le plus souvent la méthode auscultatoire. (Cf. Figure 6)

Il s'agit le plus souvent d'un appareil muni d'un brassard avec un manchon gonflable relié à un manomètre, permettant la lecture des chiffres correspondants à la pression qu'il règne dans le brassard, ce dispositif étant associé au stéthoscope. [21]

Le médecin va alors placer le brassard autour du bras et le gonfler, le but est d'interrompre le passage du sang dans l'artère humérale, puis le médecin va progressivement dégonfler le brassard.

Grace au stéthoscope posé sur l'artère humérale, en aval du brassard, le médecin sera capable d'entendre les bruits provoqués par le passage du sang dans l'artère humérale.

Tant que la pression du brassard reste supérieure à la pression systolique, il n'y a pas d'écoulement de sang dans l'artère humérale, donc aucun son n'est entendu (suppression du pouls radial).

Avec la diminution de pression exercée sur l'artère humérale par le brassard, le sang va de nouveau s'écouler dans l'artère et ainsi provoquer une vibration des parois encore comprimées par l'appareil. Un bruit régulier est alors audible, provoqué par chaque battement cardiaque synchrone du pouls.

La pression artérielle systolique correspond au chiffre lu sur le manomètre lorsque le premier bruit apparaît.

A partir du moment où la pression exercée par le brassard sur l'artère humérale devient inférieure à la pression exercée par l'écoulement du sang dans l'artère, les bruits ne seront plus audibles.

La pression artérielle diastolique correspond au chiffre lu sur le manomètre lorsque le bruit disparaît. [19]

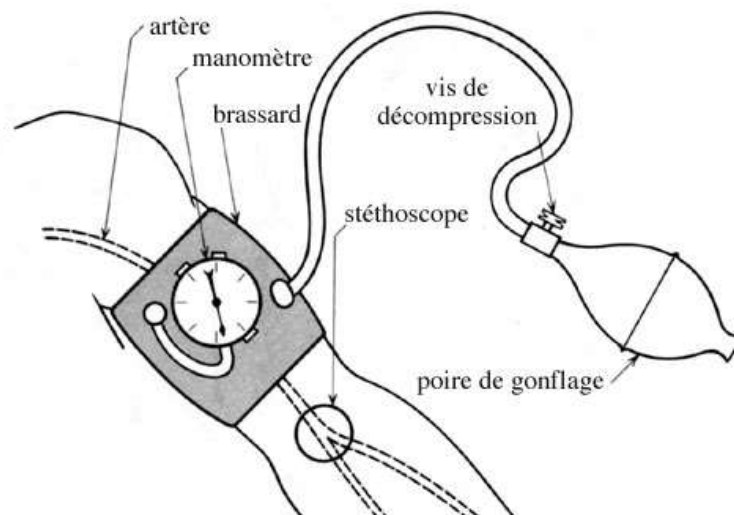


Figure 6 : Illustration de la prise de PA par la méthode auscultatoire

(Source : www.soins-infirmiers.com)

- **Autotensiomètre**

L'automesure tensionnelle (AMT) peut être réalisée selon 2 méthodes de mesure :

- Par méthode auscultatoire, utilisant un microphone intégré dans le brassard positionné en regard de l'artère humérale, à la place du stéthoscope (ancienne méthode) ;
- Par méthode oscillométrique, basée sur l'enregistrement des oscillations liées aux variations de volume du bras (huméral) et de l'avant-bras (poignet) en fonction du passage sanguin. Ces variations sont alors transmises et mesurées lorsque le manchon se dégonfle à partir de la levée de l'occlusion artérielle. La mesure de ces oscillations est interprétée par un algorithme mathématique permettant d'estimer la valeur de la PAS et de la PAD.

Avec cette méthode il n'est pas nécessaire de repérer l'artère humérale pour obtenir le signal oscillométrique, ce qui facilite la mesure et la rend moins dépendante de l'utilisateur.

La méthode oscillométrique est la technique la plus souvent retrouvée dans les appareils d'automesure tensionnel. [58]



Figure 7 : Illustration de deux types d'autotensiomètres utilisant la méthode oscillométrique

(Source : www.tensoval.fr)

2) L'intérêt de l'autocontrôle tensionnel

L'automesure tensionnelle (AMT) est définie par la Société Française d'HTA comme étant « la mesure de la pression artérielle par le sujet lui-même, conscient et volontaire ». [17;19]

D'après les dernières recommandations des sociétés savantes, les mesures tensionnelles en dehors du cabinet médical (MAPA / AMT) présentent un intérêt renforcé pour la confirmation du diagnostic d'HTA et le suivi du patient hypertendu. [4]

En effet, grâce à la répétition des mesures, l'AMT permet une meilleure représentation de la pression artérielle. Cette technique de mesure permet de mettre en évidence une HTA « blouse blanche » ou au contraire une HTA masquée. [59]

D'autre part, le patient se sent acteur de sa prise en charge, il possède un moyen d'objectiver l'effet de son traitement (MHD / Médicaments), ce qui permet d'améliorer l'observance. Utilisée en tant qu'alternative à la MAPA, l'AMT permet de réduire le coût de la prise en charge des patients souffrant d'HTA. [57]

2-1) Les indications de l'AMT [4;57]

- **Avant de débiter un traitement par antihypertenseurs**

Il est recommandé de réaliser des mesures répétées en ambulatoire de la pression artérielle hors du cabinet médical, sauf chez le patient présentant une TA supérieure à 180/110mmHg lors de la mesure chez le médecin.

Cette mesure ambulatoire permet de s'assurer de la persistance de l'HTA au domicile, et ainsi de rechercher un effet « blouse blanche ».

L'effet « blouse blanche » correspond à une élévation transitoire et artificielle de la pression artérielle d'un individu lorsqu'il se trouve au cabinet médical. Quand cet effet n'est pas détecté, il peut conduire à la mise en place d'un traitement médicamenteux antihypertenseurs inutile chez ces patients.

L'AMT sera dans ce cas précis indiqué :

- Lorsque les chiffres de la PA sont compris entre 140-179/90-109mmHg chez un patient ne présentant pas, lors du bilan initial d'atteinte des organes cibles, de diabète, d'insuffisance rénale ou d'antécédents cardio- ou cérébrovasculaire ;
- Chez la personne âgée qui présente une augmentation de la variabilité tensionnelle et chez qui l'effet « blouse blanche » est plus fréquent.

- **En cas d'hypertension artérielle résistante**

Chez certains patients, malgré la mise en place d'un traitement médicamenteux antihypertenseurs, les chiffres de la pression artérielle restent élevés. [15]

- **Afin d'évaluer l'effet thérapeutique des traitements mis en place**

Les résultats des mesures de la pression artérielle, effectuées par le patient à domicile, devront bien sur être interprétés par le médecin lors d'une consultation. Si nécessaire, l'adaptation de la thérapeutique par le médecin sera faite en fonction des résultats obtenus par l'AMT et des recommandations en vigueur.

L'AMT ne doit pas être utilisée comme un dispositif d'ajustement du traitement par le patient lui-même. [56]

2-2) Les précautions d'emploi et contre-indications de l'AMT

Même si elle est de plus en plus fréquente, la pratique de l'automesure tensionnelle requiert des précautions d'emploi que le pharmacien doit connaître : [57;59]

- **L'AMT est à proscrire dans certaines situations**
 - Chez les patients souffrant d'arythmies, chez qui il existe un risque de mesures erronées ;
 - Chez les patients en obésité ou très musclés, malgré l'utilisation d'un brassard large (circonférence du bras supérieure à 33cm), l'évaluation de la fiabilité des mesures est insuffisante ;
 - Chez les enfants, puisqu'ils présentent un pouls trop rapide n'ayant pas fait l'objet d'évaluation ;
 - Chez les patients souhaitant utiliser l'AMT comme moyen d'auto-ajustement de leur traitement sans avis médical ;
 - Chez les patients souffrant de lymphoedème, il ne faut pas réaliser de mesure de la pression artérielle sur le bras atteint. [56]
- **Le pharmacien devra déconseiller l'achat d'un autotensiomètre et la pratique de l'AMT**
 - Chez les patients trop anxieux, pour qui le contrôle de la tension pourrait devenir obsessionnel (multiplication des mesures, panique en cas de mesures discordantes) ;
 - Chez les femmes enceintes pour lesquelles cette technique manque d'évaluation. Seules les femmes souffrant préalablement d'hypertension pourront utiliser l'AMT durant leur grossesse ;
 - Chez les patients souffrant de troubles cognitifs ou sensoriels.

2-3) Les limites de l'AMT

Les limites de l'AMT sont les suivantes :

- Seules des mesures diurnes et au repos peuvent être effectuées par l'AMT, contrairement à la MAPA qui permet d'obtenir des mesures de la pression artérielle en période nocturne ou d'activité physique ;

- Il est impossible d'analyser les variations circadiennes de la tension puisque le patient n'effectue que quelques mesures de la pression artérielle ;
- Pour être correctement utilisée et efficace, un temps d'apprentissage est indispensable à la pratique de l'AMT. Au delà d'une simple information, le patient doit recevoir une réelle éducation concernant l'appareil d'automesure, mais également sur le principe de l'AMT qui nécessite un respect indispensable des règles de mesure (nombres, position, ...);
- L'achat de l'autotensiomètre n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie, la pratique de l'AMT correspond donc à un investissement financier à la charge du patient (plusieurs dizaines d'euros). [21;57]

C'est au professionnel de santé de donner des conseils clairs au patient avant un achat, et de lui faire comprendre que l'acquisition de l'appareil correspond à un investissement pour sa santé et à une aide dans l'optimisation de son traitement antihypertenseur.

3) Les autotensiomètres

Les dispositifs permettant la mesure de la pression artérielle à domicile sont de plus en plus utilisés.

Pour faciliter son utilisation par le patient, l'autotensiomètre doit être simple d'utilisation, adapté à la morphologie du patient et doit permettre une mémorisation ou une impression des valeurs de la pression artérielle. [60]

3-1) Les différents types d'autotensiomètres

Deux grands types d'appareils d'AMT sont disponibles [57]:

- **L'autotensiomètre huméral**

Il s'agit d'un tensiomètre utilisant un brassard occlusif s'adaptant au bras. Lors de la dispensation, le pharmacien doit vérifier que le brassard est adapté à la morphologie du patient (bras de circonférence inférieure à 33cm).

L'autotensiomètre huméral peut être automatique (gonflement du brassard par l'appareil) ou semi-automatique (gonflement du brassard par le patient à l'aide d'une poire). [56]

Chez les patients dont la circonférence du bras est supérieur à 33cm, il sera préférable de recourir au 2^{ème} type d'autotensiomètre, ou à défaut d'utiliser un brassard large.



Figure 8 : Exemples d'autotensiomètres huméraux

(Source : www.ocp.fr)

- **L'autotensiomètre radial**

Il s'agit d'un tensiomètre utilisant un brassard occlusif s'adaptant au poignet.

Son coût étant plus faible, ce type de tensiomètre est de plus en plus populaire malgré les recommandations des sociétés savantes qui privilégient l'utilisation des appareils de mesures au niveau du bras, plutôt que celle au niveau du poignet, qui serait moins fiable. [13] L'utilisation d'un autotensiomètre radial requiert en effet de la part du patient, une parfaite maîtrise de la technique de mesure, notamment concernant la position du poignet par rapport au cœur. [19]



Figure 9 : Exemples d'autotensiomètres radiaux

(Source : www.ocp.fr)

A l'officine, il sera donc préférable de recommander l'utilisation des tensiomètres huméraux validés, avec un brassard adapté à la morphologie du patient. [13]

Cependant chez le patient obèse, le modèle poignet semble mieux adapté, puisque les artères du poignet sont situées proches de la surface de la peau et seront donc moins enveloppées de tissus que celles situées au niveau du bras.

	AVANTAGES	INCONVENIENTS
Modèle huméral	<ul style="list-style-type: none"> • Mesure plus fiable • Pas de nécessité d'un positionnement précis du bras ; • Appareil proche de celui du médecin. 	<ul style="list-style-type: none"> • Encombrant ; • Ne pas plier le brassard lors du rangement ; • Mise en place au niveau du bras parfois difficile pour une personne seule ; • Nécessité de dénuder le bras ; • Adapter le brassard à la morphologie.
Modèle radial	<ul style="list-style-type: none"> • Faible encombrement et facilement transportable ; • Mise en place facile par une personne seule ; • Seul l'avant bras doit être dénudé. 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'oubli du positionnement du bras au niveau du cœur ; • Fréquence d'erreur de mesure plus élevée ; • Tour de poignet limité selon les marques.

Tableau 23 : Comparaison entre autotensiomètres huméraux et radiaux

(Source : adapté d'après [57])

3-2) Les appareils validés par l'ANSM

Quelque soit le type d'autotensiomètre, pour être sûr de sa fiabilité, l'appareil utilisé doit être validé et figuré sur la liste établie par l'ANSM.

Depuis 2001, l'AFSSAPS (devenu ANSM) a mis en place une procédure d'enregistrement et de vérification des autotensiomètres, permettant un contrôle du marché des autotensiomètres et l'établissement d'une liste positive des appareils validés.

Seuls les autotensiomètres inscrits sur cette liste peuvent être vendus en officine.

La liste des autotensiomètres enregistrés, dans le cadre de la surveillance du marché par l'ANSM, permet de valider la conformité de la fonction de mesure de la tension artérielle. Cette liste consultable sur le site internet de l'ANSM est régulièrement actualisée mais seuls les laboratoires volontaires effectuant une demande d'enregistrement y figurent. [61] Cependant, aucune réglementation spécifique ne régit la vente des autotensiomètres, ainsi des autotensiomètres non validés peuvent être achetés en grande surface ou sur internet.

4) L'apprentissage de la technique de l'automesure

Pour le pharmacien, l'éducation à la santé est une obligation déontologique. Lors de la délivrance d'un dispositif d'auto-surveillance notamment un autotensiomètre, le pharmacien doit systématiquement aider le patient dans l'apprentissage de la technique de l'autosurveillance. [16]

Une information pédagogique claire et complète concernant le mode d'utilisation de l'appareil, la fréquence et les conditions de mesures, doit être donnée au patient. [56]

4-1) La démonstration pratique

Chaque délivrance d'un appareil d'automesure doit être accompagnée d'une démonstration permettant au patient d'apprendre à automesurer sa pression artérielle de façon optimale.

Il est donc indispensable que l'équipe officinale connaisse le fonctionnement de l'ensemble des autotensiomètres référencés dans l'officine.

Le pharmacien doit effectuer une démonstration de l'utilisation de l'appareil puis laisser le patient effectuer lui-même une automesure de sa tension artérielle. [16;24]

C'est l'occasion pour le pharmacien d'expliquer les modalités d'utilisation et surtout de vérifier que le patient connaît et sait exécuter les gestes adéquats. [49]



Figure 10 : Illustration du fonctionnement d'un autotensiomètre

(Source : Cespharm)

Il faut informer le patient sur la possibilité d'éventuelles discordances de résultats entre les mesures prises au cabinet médical et celles prises à domicile. De même, le patient doit connaître ses objectifs tensionnels, qui en automesure sont de 135/85mmHg.

4-2) Les conseils associés à la réalisation d'une automesure tensionnelle [17;57]

- **Préparation à l'automesure**

La mesure doit être effectuée dans une pièce normalement chauffée, pour obtenir une mesure optimale, il faut conseiller au patient de :

- Réaliser la mesure au moins 30 minutes après un effort physique, la prise d'un thé, d'un café ou la consommation de tabac ;
- Vider la vessie avant la mesure (majoration de la pression artérielle en cas de distension vésicale) ;
- S'asseoir confortablement et se reposer (repos physique et psychique) au moins 5 minutes avant la mesure ;
- Avoir le bras (brassard huméral) ou l'avant bras (brassard radial) dénudé. Il est nécessaire pour le patient de retirer d'éventuels montres ou bijoux présents au poignet et d'éviter de porter des vêtements serrant le bras (ne pas remonter ses manches) ;
- Garder le silence durant la mesure, ne pas croiser les jambes, ni serrer le poing.

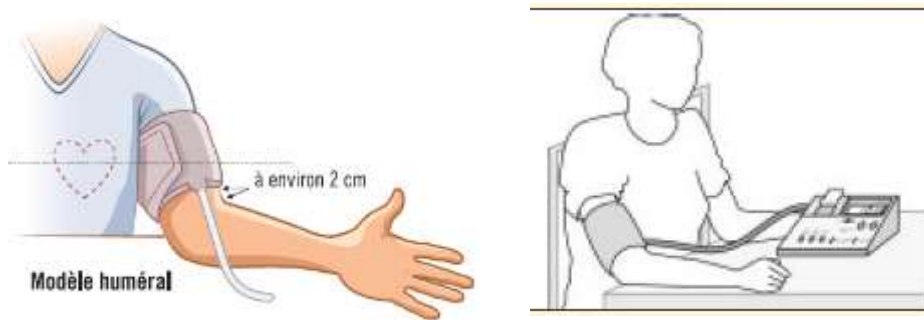
- **L'automesure en elle-même**

- Toujours réaliser la mesure sur le même bras afin de pouvoir effectuer une comparaison entre les chiffres obtenus. Le plus simple pour un droitier est de réaliser la mesure sur le bras gauche ;
- S'installer confortablement dans la bonne position avant d'allumer l'appareil et de commencer la mesure ;
- Durant la mesure (gonflage et dégonflage), ne pas bouger, ne pas parler, ne pas rire, rester détendu et demander à l'entourage de ne pas faire de bruit ;
- Réaliser trois mesures de suite espacées chacune de une ou deux minutes.

- **Avec un autotensiomètre huméral**

- Enfiler le brassard gonflable et l'ajuster autour du bras en tirant sur le rabat en évitant de trop serrer le scratch ;

- Diriger le tube en caoutchouc vers la main en le plaçant sur la face interne du bras ;
- Le rebord inférieur du brassard doit être situé à 2cm (deux doigts) au dessus du pli du coude ;
- Poser l'avant-bras sur la table, coude légèrement plié et paume de la main orientée vers le haut.

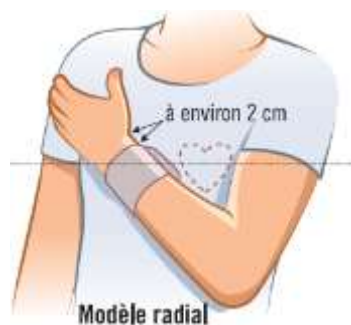


(Sources : [56]; Cespharm)

- **Avec un autotensiomètre radial**

- Enfiler le brassard au niveau de l'avant-bras gauche et le placer à 2cm (deux doigts) du poignet. Le capteur doit être situé sur la face interne du poignet ;
- Poser le coude sur la table et garder le poignet portant le brassard à hauteur du cœur durant toute la mesure. Cette position peut être réalisée en touchant l'épaule droite du bout des doigts.

La fiabilité de la mesure est très dépendante du respect de la bonne position de l'appareil d'automesure, une mauvaise position de l'appareil au niveau du poignet est une source fréquente d'erreur. En cas de position trop basse par rapport au cœur, la mesure obtenue sera majorée, à l'inverse un autotensiomètre placé plus haut que le cœur donnera une pression artérielle inférieure à la réalité.



(Source : [56])

- **Après la mesure**

- Recopier l'ensemble des chiffres obtenus lors des trois mesures successives sur un relevé d'automesure tensionnelle. (Cf. *ANNEXE 3* : « *Fiche relevée d'automesure tensionnelle* »)

Ce relevé devra être présenté à chaque consultation chez le médecin et éventuellement au pharmacien. Pour que les chiffres soient interprétables, le patient ne doit pas oublier de noter la date, l'heure ainsi que la prise des médicaments.

La majorité des appareils disponibles à l'officine sont munis d'une mémoire électronique (le plus souvent de 30 à 60 mesures mémorisables) et permettent un calcul de la moyenne des mesures. Le patient devra cependant penser à retranscrire ses résultats sur papier avant la consultation médicale.

Il faudra attirer l'attention du patient sur le fait de ne pas « prêter » son appareil au risque de mélanger les résultats des mesures ce qui rendrait les chiffres obtenus inexploitable. [56]

4-3) La technique de la « Règle des 3 »

La règle dite « des 3 » a été mise en place par le Comité français de lutte contre l'HTA afin de créer un réflexe chez le patient hypertendu pratiquant l'AMT grâce à un moyen mnémotechnique. [21;56]

Cette règle consiste en la réalisation le matin de 3 mesures consécutives de la pression artérielle à 2 minutes d'intervalle chacune, et de 3 mesures consécutives de la pression artérielle le soir, et ceux 3 jours de suite.

En résumé, il faut réaliser une série de 3 mesures espacées d'une minute, 2 fois par jour pendant 3 jours de suite.

Les mesures doivent être effectuées à heures régulières d'un jour à l'autre, et jamais après un effort physique ou un malaise.

En règle générale, ces mesures doivent être effectuées les jours précédant la consultation médicale.

- **3 mesures consécutives le matin**

Cette séance de mesures doit être réalisée le matin entre le lever et la prise du petit-déjeuner, avant la prise des médicaments.

- **3 mesures consécutives le soir**

Cette séance de mesures doit être réalisée le soir entre le dîner et le coucher, au moins une heure après la prise des médicaments.

- **3 jours de suite**

Il est nécessaire de répéter les deux séances de mesures au moins pendant 3 jours consécutifs. L'idéal sera de répéter les mesures durant une semaine, ceci permet de calculer et de prendre en compte la moyenne des mesures en éliminant le premier jour.

De plus, la réalisation des mesures durant une semaine complète, permet au patient de se sentir actif dans sa prise en charge et facilite ainsi l'observance.

Le patient doit comprendre qu'il ne doit pas éliminer de mesures, même si les chiffres lui paraissent trop élevés ou trop bas, ceci fausserait la moyenne de la tension artérielle.

Cependant, en cas de valeurs aberrantes, le professionnel de santé (médecin, pharmacien, infirmière) devra s'assurer de la bonne maîtrise du geste par le patient. [57]

LA REGLE DES 3 :

- 3 mesures le matin

- 3 mesures le soir

- 3 jours de suite

5) La procédure qualité à l'officine lors de la délivrance d'un appareil d'AMT [59]

Au comptoir ou lors d'un entretien pharmaceutique, l'ensemble de l'équipe officinale doit connaître le fonctionnement des autotensiomètres et surtout être capable de fournir aux patients des conseils simples et clairs pour leur utilisation.

5-1) Conseiller l'automesure tensionnelle

Généralement, les patients intéressés par l'achat d'un autotensiomètre le sont suite aux recommandations de leur médecin.

En cas de demande spontanée du patient, il est préférable de lui conseiller d'en parler dans un premier temps avec son médecin, qui pourra évaluer l'intérêt de l'AMT en fonction de son état clinique. Mais, c'est à la lecture d'une ordonnance, pour un patient souffrant d'hypertension artérielle ou pour un sujet à risque cardiovasculaire (patient obèse, fumeur ou sous contraception), que le pharmacien doit être capable d'aborder le sujet du suivi de l'hypertension artérielle et de l'automesure tensionnelle : « Comment contrôlez-vous votre tension ? », « Votre tension est-elle stable ? ».

Le but sera d'attirer l'attention du patient sur l'intérêt de contrôler lui-même sa tension artérielle.

La mise en place d'une procédure de prêt ou de location d'un autotensiomètre au sein de l'officine est un moyen d'inciter la pratique de l'automesure, sans que le patient ait le sentiment que le conseil n'est donné que dans un but purement commercial. [57]

5-2) Les conseils pratiques

Seuls les appareils d'automesure tensionnelle homologués et inscrits sur la liste publiée par l'ANSM doivent être vendus en officine. [61]

Lors de la vente d'un autotensiomètre, il est préférable de toujours régler la date et l'heure de l'appareil afin d'éviter au patient des manipulations pouvant être compliquées, surtout chez une personne âgée.

Le pharmacien doit prendre le temps d'éduquer le patient à l'AMT.

Une lecture des points essentiels de la notice d'utilisation de l'appareil est recommandée, notamment la description de la réalisation de la mesure, les écrans-type, les messages d'erreur, l'entretien, ...

Une démonstration par le pharmacien dans un espace calme de l'officine est indispensable, de plus si cela est possible il faut laisser le patient prendre 3 fois de suite sa tension de la même façon qu'il sera amené à le faire à domicile.

Il est nécessaire de discuter avec le patient et de vérifier que les points principaux soient correctement assimilés :

- La bonne position lors de la mesure ;
- La « règle des 3 » ;
- La retranscription correcte au médecin des mesures effectuées.

Le pharmacien doit rester disponible (téléphone, courriel), pour le patient, en cas d'éventuelle question concernant la pratique de l'AMT.

Il sera intéressant d'inscrire dans la fiche client, le modèle et la date d'acquisition de l'autotensiomètre. Cette procédure permettra dans les premières semaines ou mois, de vérifier le bon déroulement des mesures, lors du passage du patient à l'officine.

La remise d'un livret d'informations concernant sa pathologie ainsi qu'un relevé d'automesure tensionnelle apparaît comme un plus permettant au patient de poursuivre son apprentissage à la sortie de l'officine. De nombreux documents concernant l'HTA sont disponibles gratuitement sur le site du CESPARM.

Le site « automesure.com » permet un suivi informatisé. Le patient peut insérer les chiffres tensionnels obtenus en automesure, et ainsi obtenir une moyenne des résultats et un graphique.

Pour finir, le pharmacien ne doit pas oublier de remplir la garantie de l'autotensiomètre. [22]

C. Le conseil afférent à la thérapeutique médicamenteuse

La mise en place d'un traitement par antihypertenseur doit toujours être associée au respect des mesures hygiéno-diététiques. Le recours aux moyens pharmacologiques seuls ne suffit pas au traitement du patient hypertendu. C'est pour cela que le patient doit comprendre que la seule prise d'un médicament n'est pas suffisante pour réduire le risque cardiovasculaire.

Néanmoins, au-delà des MHD et afin d'optimiser l'efficacité des molécules à visée anti-hypertensive, il est nécessaire d'informer le patient sur les différents médicaments qui lui ont été prescrits. [62]

En tant que professionnel du médicament, il est du devoir du pharmacien et de l'équipe officinale d'assurer ce rôle de conseil lors de la dispensation de chaque ordonnance.

Quelque soit le médicament antihypertenseur utilisé, il est maintenant bien établi que la baisse du risque cardiovasculaire est fonction de la réduction de la PA.

Dans le traitement de l'HTA essentielle non compliquée, le recours à l'une des cinq classes d'antihypertenseurs majeurs est associé à un bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. [4]

Pour rappel, il s'agit :

- Des diurétiques ;
- Des β -bloquants ;
- Des IEC ;
- Des sartans ;
- Des inhibiteurs calciques.

Ces médicaments, pouvant être utilisés en 1^{ère} intention lors de la prise en charge médicamenteuse du patient hypertendu, sont très fréquemment délivrés à l'officine.

Il semble intéressant de rappeler les conseils de bases associés à leur dispensation.

1) Les diurétiques

Dans le traitement de l'HTA, les diurétiques peuvent être utilisés en monothérapie, cependant ils présentent l'avantage de potentialiser les effets de chacun des autres antihypertenseurs associés.

La dose minimale efficace doit toujours être recherchée puisque l'effet pharmacologique des diurétiques n'est pas dose-dépendant, alors qu'au contraire la survenue d'effets indésirables est corrélée à une posologie inutilement élevée. [63]

Or, chez un patient traité au long cours, la survenue d'effets indésirables risque d'entraîner une mauvaise observance avec un risque d'arrêt du traitement ou d'auto-ajustement de la dose, s'il s'aperçoit que la « non-prise » ou une diminution de la posologie du médicament fait disparaître ces effets indésirables. [16]

1-1) La surveillance clinique et biologique

Un traitement par diurétique doit toujours être associé à une surveillance biologique et clinique régulière. [20]

Avant la mise en place et tout au long du traitement, le patient devra régulièrement faire des prises de sang afin de surveiller au niveau biologique :

- **La natrémie**

Une déplétion sodée trop élevée risque d'être responsable de la survenue d'une hypotension orthostatique voire de confusion mentale.

Il est nécessaire d'instaurer le traitement par diurétique de façon très progressive et de veiller à ce que le patient ne suive pas un régime désodé trop strict.

- **La kaliémie**

- Il existe un risque de déplétion potassique, lors de la prise d'un diurétique hypokaliémiant (diurétique de l'anse de Henlé ou diurétique thiazidique), se manifestant le plus souvent par des signes peu spécifiques tels qu'une asthénie, une fatigabilité musculaire, des crampes. De plus, l'hypokaliémie est un facteur de risque de survenue de troubles du rythme cardiaque.

Cette perte en potassium sera majorée chez le patient souffrant de diarrhées chroniques (maladie des laxatifs), ou de vomissements.

Il faut conseiller au patient de manger des aliments riches en potassium (légumineuses, champignons, bananes, chocolat, ...).

Il sera nécessaire de renforcer la surveillance du taux de potassium chez les patients traités par insulinothérapie, β_2 stimulants ou glucocorticoïdes au long cours puisque ces traitements majorent la perte en potassium.

- Il existe un risque de surcharge potassique, lors de la prise d'un diurétique hyperkaliémiant (anti-aldostérone et pseudo anti-aldostérone), se manifestant également le plus souvent par des signes peu spécifiques tels que des

fourmillements. La répercussion la plus redoutée est le blocage de la conduction cardiaque.

Cependant, les surcharges sont rares et apparaissent le plus souvent suite à une erreur médicale ou à l'utilisation par les patients des sels de régime désodé.

- **La glycémie**

Les dérivés thiazidiques, de par leur effet hypokaliémiant, risquent de provoquer une diminution de la sécrétion d'insuline causant une hyperglycémie chez le diabétique, à l'origine d'une aggravation du diabète préexistant, ou de la survenue d'une intolérance glucidique chez le patient non diabétique.

- **L'uricémie**

Les diurétiques thiazidiques et les diurétiques de l'anse entraînent une diminution de l'excrétion d'acide urique et donc la survenue d'une hyperuricémie le plus souvent asymptomatique, mais pouvant être responsable d'une crise de goutte chez le patient ayant des antécédents.

- **Le bilan lipidique**

Une légère augmentation du cholestérol total et des triglycérides peut être causée par la prise de diurétiques. Cette variation du métabolisme lipidique impose un bilan lipidique régulier associant si nécessaire un traitement des dyslipidémies. [24]

1-2) Les informations particulières

- **Effets indésirables**

Au comptoir, le patient peut exprimer une plainte associée à la survenue d'effets indésirables directement corrélée à une baisse de sa qualité de vie.

L'équipe officinale ne doit donc pas méconnaître les autres effets indésirables survenant lors la prise de diurétiques, et dont l'apparition est inconstante [38] : céphalées, somnolence, hypersensibilité cutanée avec éruption cutanée et photosensibilisation, troubles sexuels avec impuissance, gynécomastie et troubles des règles.

- **Personnes âgées**

Une attention particulière devra être portée au sujet âgé recevant un traitement par diurétique, puisque plus exposé au risque de déshydratation, d'hypotension orthostatique ou encore à la survenue d'une insuffisance rénale fonctionnelle. [46;62]

Ces risques sont majorés en cas de fortes chaleurs, fièvre, diarrhées ou vomissements, un avis médical sera donc à recommander afin de diminuer si nécessaire la dose de diurétique.

Dans ce contexte, les diurétiques de l'anse présentent l'avantage de pouvoir être utilisés et de conserver leur efficacité chez le patient ayant une fonction rénale altérée.

- **Traitements associés**

Il faut prendre en compte les traitements associés, qu'il s'agisse de traitements ponctuels ou au long cours, puisque ceux-ci peuvent influencer l'effet des diurétiques, c'est notamment le cas lors de la prise concomitante avec des :

- AINS : Diminution de l'efficacité des diurétiques suite à une majoration de la rétention hydro-sodée par la prise d'AINS ;
- Médicaments hypokaliémiants : risque de majoration de la déplétion potassique en cas d'association entre un diurétique hypokaliémiant et glucocorticoïdes, laxatifs stimulants ou amphotéricine B IV. [20]

2) Les Bêtabloquants

Chacune des molécules β -bloquantes peut être utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle, le choix pour telle ou telle molécule sera orienté par leurs caractéristiques pharmacologiques (cardioselectivité, ASI...). [25]

La prise de β -bloquant se révèle d'autant plus efficace sur l'HTA du patient jeune (sujet de moins de 60 ans), puisque l'élévation de la tension est en général liée à une stimulation sympathique excessive. [63]

A l'opposé, chez le patient de plus de 60 ans, il faudra privilégier les molécules avec ASI afin de limiter l'effet cardio-dépresseur pouvant démasquer une insuffisance cardiaque. Ce risque est majoré en cas de non respect de l'escalade progressive des posologies. [20]

2-1) Les effets indésirables et contre-indications

- **Contre-indications**

L'utilisation des β -bloquants reste contre-indiquée chez le patient asthmatique ou souffrant de BPCO même avec les molécules cardio-sélectives.

Seul le Céliprolol, qui possède une activité sympathomimétique intrinsèque et un effet agoniste bêta-2 partiel, peut être, dans des cas particuliers, utilisé en cas d'asthme. [24]

- **Effets indésirables**

Les effets indésirables provoqués par les β -bloquants sont dans la majorité des cas directement corrélés à leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les β -bloquants sont donc susceptibles de provoquer des effets non recherchés au niveau :

- du cœur avec bradycardie ;
- des bronches avec broncho-constriction pouvant provoquer une crise d'asthme ;
- des vaisseaux avec apparition d'un syndrome de Raynaud ;

- du métabolisme glucido-lipidique avec élévation de la glycémie et augmentation des triglycérides. [39]

2-2) Les informations particulières

- **Effet retardé**

L'instauration d'un traitement par β -bloquant doit toujours se faire de façon très progressive. De plus, il faut informer le patient que l'efficacité thérapeutique du traitement n'apparaît pas immédiatement, mais est retardée dans le temps. Il est nécessaire de respecter une période d'essai, pouvant aller jusqu'à 8 semaines, durant laquelle le traitement ne doit pas être modifié afin de pouvoir évaluer l'effet de la prise du β -bloquant.

- **Arrêt progressif**

Tout comme l'instauration du traitement, en cas d'arrêt de traitement par un β -bloquant, il est indispensable de respecter une décroissance progressive des posologies.

Le traitement par β -bloquant ne doit jamais être suspendu brutalement à cause du risque de rebond, avec survenue d'une élévation brutale de la tension artérielle voire même d'un risque coronaire.

- **Mauvaise tolérance**

La prise de β -bloquants peut être associée à la survenue d'effets non recherchés et gênants la qualité de vie du patient.

Il peut y avoir survenue d'insomnies et/ou de cauchemars (limitée par la prise du β -bloquant le matin), d'une asthénie sexuelle, d'une prise de poids, d'une tendance dépressive, des troubles digestifs, ...

Cette mauvaise tolérance peut être responsable d'une inobservance pouvant mener à l'échec du traitement, il sera donc nécessaire de rassurer et d'informer le patient sur le caractère bénin et réversible de ces effets indésirables.

- **Patients diabétiques**

La prise d'un β -bloquant chez le patient diabétique devra être associée à une surveillance accrue de la glycémie, afin de limiter le risque d'hypoglycémie.

En cas de traitement par β -bloquant, il existe un risque d'aggravation des hypoglycémies, lié d'une part à ses propriétés pharmacodynamiques entraînant une inhibition de la glycolyse hépatique. Cet effet pourra être limité par l'utilisation de molécules cardio-sélectives chez le patient diabétique.

D'autre part, il sera nécessaire de rappeler au patient diabétique que la prise d'un β -bloquant masque les signes d'alerte provoqués par une sécrétion en excès d'adrénaline, mis en place par l'organisme lors d'une hypoglycémie.

En cas de glycémie trop basse, le patient ne ressentira donc pas certains symptômes de l'hypoglycémie, comme les palpitations, tremblements, sueurs ou tachycardie. [20;22;24]

3) Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Il est fréquent de voir prescrit un IEC en 1^{ère} intention dans le traitement de l'HTA.

A fortiori, chez le patient hypertendu souffrant d'un diabète avec protéinurie, puisqu'en plus de faire baisser les chiffres tensionnels, l'IEC va permettre de limiter la souffrance rénale par diminution de la filtration glomérulaire.

La prise de l'IEC associée à un régime hyposodé et/ou à un diurétique permet de potentialiser son efficacité et de compenser l'échappement thérapeutique à long terme. [63]

3-1) La toux sèche persistante

Aux posologies usuelles, les IEC sont de manière générale bien tolérés et la survenue d'effets indésirables reste rare sauf en ce qui concerne la toux.

En cas de survenue d'une toux chez le patient traité par un IEC, c'est l'équipe officinale qui sera la plus fréquemment consultée en première intention, afin d'obtenir un traitement antitussif.

Il sera alors indispensable de faire le lien entre la prise de l'IEC et la survenue d'une toux d'origine iatrogène.

Cette toux non productive associée à une impression d'irritation pharyngée peut être présente tout au long du nyctémère. Elle pourra être exprimée sous forme de quinte et être responsable d'insomnie.

Chaque molécule appartenant à cette classe est susceptible de provoquer cette toux résistante à l'ensemble des traitements antitussifs. Seul l'arrêt de l'IEC permettra en quelques jours la disparition de cette toux.

Son apparition se fait le plus souvent après plusieurs semaines de traitement, cependant elle peut survenir dans les heures suivant la première prise d'un IEC ou après plusieurs mois de traitement.

En cas de bonne tolérance de cette toux par le patient, il n'est pas recommandé de modifier le traitement, dans le cas contraire, il faudra essayer dans un premier temps un autre IEC, sinon il sera nécessaire de changer de classe thérapeutique.

Lors de la première dispensation d'un IEC le pharmacien devra informer le patient sur le risque de survenue de cette toux, de plus il devra régulièrement contrôler la bonne tolérance au traitement lors des renouvellements.

3-2) La surveillance biologique

Une surveillance de la kaliémie, de la natrémie et de la créatininémie doit être effectuée 7 à 15 jours après l'instauration et régulièrement tout au long d'un traitement par IEC. [22]

De plus, la présence d'une déplétion hydro-sodée préexistante majore le risque de survenue d'une hypotension artérielle brutale. Chez le patient âgé, plus sujet au risque de déshydratation, il sera nécessaire d'ajuster la posologie en fonction des résultats de l'évaluation rénale.

3-3) Les interactions médicamenteuses

Il sera nécessaire de renforcer la surveillance glycémique en cas de traitement concomitant par un antidiabétique (majoration de l'effet hypoglycémique).

Il faudra s'assurer de la surveillance de la kaliémie en cas de prescription concomitante avec un diurétique épargneur de potassium, celle-ci étant déconseillée.

De même, le pharmacien devra déconseiller l'utilisation des sels de régimes désodés (sels de potassium) chez le patient hypertendu suivant un régime hyposodé, puisque leur forte teneur en potassium peut-être à l'origine d'un déséquilibre de la kaliémie. [24]

4) Les antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II

Tout comme les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II agissent également au niveau du Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone, il s'agit cependant d'une classe thérapeutique différente.

Selon les dernières recommandations de l'HAS concernant le choix par le praticien entre IEC et Sartan, il apparaît que leur efficacité dans le traitement de l'HTA soit similaire et que seule l'apparition d'une toux sèche décrite sous IEC les différencient. [40]

Tout comme les IEC, les Sartans possèdent un effet néphroprotecteur et leur utilisation présente donc un intérêt chez le patient hypertendu diabétique.

Néanmoins, lorsque le médecin désire prescrire une molécule agissant sur le SRAA, il devra privilégier un IEC en première intention. La prescription d'un Sartan, molécule dont le coût est plus élevé qu'un IEC, devrait donc être réservée aux patients souffrant d'une toux sèche sous IEC. Or en pratique, il est fréquent de voir prescrit en première intention un Sartan. [21]

5) Les inhibiteurs calciques

Tout comme les autres traitements antihypertenseurs, les inhibiteurs calciques peuvent provoquer la survenue d'hypotension orthostatique, de sensations vertigineuses ou de fatigue.

Il faut conseiller au patient, à fortiori la personne âgée, de ne pas changer brutalement de position. Le patient doit apprendre à se lever en deux temps, il doit passer de la position allongée à la position assise qu'il maintient pendant quelques minutes puis seulement après se mettre en position debout. [22]

Certains effets indésirables sont propres à certaines molécules, pour le pharmacien, un lien devra être établi entre la survenue de ces effets indésirables et la prise de médicaments. Ainsi, un traitement par Vérapamil peut être responsable d'une constipation d'origine iatrogène alors qu'une hyperplasie gingivale ou gingivopathie peut survenir le plus souvent en cas de prise de Nifédipine. Il faudra recommander au patient d'avoir une hygiène buccodentaire soignée.

L'apparition d'œdèmes des membres inférieurs pourra être minorée par une prise vespérale de l'antagoniste calcique. [38]

6) Les autres antihypertenseurs

Ces molécules sont utilisées en seconde intention, de façon ponctuelle pour répondre à des cas particuliers puisqu'elles ne permettent pas d'améliorer la cardio- et néphroprotection. [22]

6-1) Les antihypertenseurs centraux

Il est nécessaire de connaître leurs effets indésirables, ceux-ci pouvant altérer la qualité de vie du patient :

- Sédation, troubles digestifs, hypotension orthostatique, bouche sèche, troubles sexuels chez l'homme ;
- Une gynécomastie associée ou non à une galactorrhée peut apparaître lors de la prise d'alpha-méthyl dopa.

La survenue de ces troubles, mal vécue par le patient s'avère être un obstacle à la bonne observance du traitement et peut donc être à l'origine d'un mauvais contrôle de la tension artérielle.

Lors de la dispensation de ces médicaments au comptoir, il est important d'en discuter avec le patient.

L'association de ces molécules avec un bêtabloquant ou un inhibiteur calcique peut se révéler dangereuse du fait de la majoration de l'effet bradycardisant. [63]

6-2) Les antihypertenseurs vasodilatateurs

Leur utilisation est possible en monothérapie dans le traitement des HTA modérées. Cependant, ces molécules présentent le risque d'induire des hypotensions orthostatiques, même à dose faible, et mènent à un échappement thérapeutique plus ou moins rapide à

l'origine d'une inefficacité. Leur instauration doit être progressive et leur prise se fera de préférence le soir. [24]

Quelque soit le médicament prescrit, il est important pour le pharmacien de s'assurer de sa bonne tolérance.

Le pharmacien doit interroger le patient concernant l'éventuelle survenue d'EI, qui pourrait renforcer des problèmes d'observance. En cas d'EI, un changement de molécules est recommandé.

Certaines situations nécessitent un renforcement de la vigilance à ce sujet :

- Après la modification d'un traitement (introduction ou changement de posologie) par diurétiques et/ou médicaments agissant sur le SRAA, il sera nécessaire de s'assurer de la réalisation d'un ionogramme sanguin avec évaluation de la fonction rénale ;
- En cas de situation à risque de déshydratation (canicules, fièvre, épisode de diarrhées ou de vomissements) ; une consultation médicale sera nécessaire afin d'adapter la posologie voire même d'arrêter transitoirement les diurétiques, IEC, ARA2. [20;62]

D. Les conseils hygiéno-diététiques dans le traitement antihypertenseur

Il s'agit de s'intéresser aux mesures non pharmacologiques, recommandées chez l'ensemble des patients souffrant d'hypertension artérielle, quel que soit leurs chiffres tensionnels et suivant ou non un traitement médicamenteux associé. [4]

Au-delà d'une simple information sur ces règles hygiéno-diététiques (RHD), il apparaît nécessaire de mettre en place une réelle **éducation du patient** afin d'augmenter l'efficacité et le bénéfice attendu suite au respect de ces RHD.

L'équipe officinale est définie comme le premier recours dans l'éducation du patient. [51]

Il faut éduquer le patient sur sa pathologie, sur les risques cardiovasculaires associés ainsi que sur les objectifs de sa prise en charge (pharmacologique ou non).

Les objectifs doivent être précis et adaptés à chaque patient afin d'être réalisables.

Le respect de ces RHD peut permettre à lui seul une diminution des chiffres de la tension artérielle et par suite favoriser une diminution des doses et/ou du nombre de médicaments utilisés le cas échéant.

La mise en place de ces mesures hygiéno-diététiques impose une modification plus ou moins forte du mode de vie propre à chaque patient.

Afin de faciliter leur acceptation et leur suivi à long terme, ces règles devront être hiérarchisées individuellement et bien sûr réparties dans le temps. [63]

1) La réduction du poids

En France, 50% des patients hypertendus présentent une obésité abdominale, or une réduction du poids même minime chez le patient en surcharge pondérale, permet une diminution des chiffres tensionnels. [21]

Chez le patient en surpoids, l'objectif sera de maintenir l'IMC inférieur ou égal à 25kg/m².

Chez les patients pour lesquels cet objectif serait difficilement atteignable, le but sera d'obtenir une diminution du poids initial de l'ordre de 10%.

Cette réduction pondérale doit être réalisée sur une période de 6 à 12 mois.

Le plus important sera bien sûr de maintenir dans le temps cette baisse de poids.

Quelques conseils simples et pratiques peuvent aider le patient dans sa démarche de perte de poids.

1-1) Réduire la ration calorique

Dans un premier temps, il faut mener une « enquête calorique », cela implique de prendre du temps afin de discuter et d'échanger avec le patient sur ses habitudes alimentaires et notamment sur la consommation d'aliments à index glycémique élevé (aliments caloriques).

Le patient doit adopter de nouvelles habitudes alimentaires en privilégiant une alimentation plus saine : augmentation de la consommation de fruits et légumes et diminution des graisses d'origine animale.

Lors de cette étape, le mot « régime » doit être banni, il s'agit simplement de la mise en place d'un **équilibre alimentaire**. (Cf. III.D.2) *La modification des habitudes alimentaires*) [64]

1-2) Faire ses courses autrement

Le patient doit éviter de faire ses courses « l'estomac vide ». Se rendre au supermarché après le repas permet de limiter les tentations uniquement liées à la sensation de faim.

De plus, sur place, le patient doit contourner les rayons où se trouvent les boissons sucrées, pâtisseries et bonbons.

Prévoir le menu de la semaine permet de limiter les achats compulsifs, il faut se tenir à la liste de course établie.

Apprendre au patient à lire la composition des aliments inscrite sur les étiquettes permet de reconnaître les aliments à éviter. [66]

1-3) Faire de l'exercice physique

Le patient doit comprendre que ce n'est pas l'intensité de l'exercice mais la régularité de la pratique qui est importante.

La pratique d'une activité physique permet au patient de se sentir mieux moralement et physiquement. [55]

L'activité physique doit bien sûr être adaptée à l'état clinique de chaque patient.

Il est recommandé de pratiquer une activité physique d'au moins 20-30 minutes, 3 fois par semaine. (*Cf. III.D.3) L'activité physique*)

De petits changements faciles à mettre en place dans la vie de tous les jours permettent également de maintenir un poids stable : éviter de prendre la voiture pour les petits trajets, garer la voiture plus loin pour augmenter la distance à parcourir à pied, prendre les escaliers au lieu de l'ascenseur, ... [20]

2) La modification des habitudes alimentaires [64]

2-1) L'équilibre alimentaire

Il sera nécessaire pour le patient hypertendu d'apporter une attention particulière à son alimentation au delà de la recherche de la perte de poids.

Il ne s'agit pas de mettre en place un régime alimentaire, avec pesée des aliments et calcul des calories, qui serait associé chez le patient à une notion de privation et de culpabilité. Mais plutôt d'installer un équilibre alimentaire, riche en légumes, en fruits et pauvres en graisses saturées d'origine animale, pouvant être maintenu sur le long terme.

Au cours de l'échange avec le patient, le pharmacien devra évaluer l'alimentation actuelle et repérer les erreurs.

La mise en place d'un équilibre alimentaire doit être associée à un sentiment de « mieux-être ».

Il est nécessaire d'insister sur le fait que rien n'est interdit, le patient peut manger de tout, tout est une question de fréquence et de quantité.

- **Au cours d'une journée, l'équilibre alimentaire doit se traduire par :**
 - Un vrai petit-déjeuner (pain, matière grasse, produit laitier, fruit) ;
 - Une source de protéine une fois par jour ;
 - Des crudités ou de la salade assaisonnée d'huile au moins une fois par jour ;
 - Des légumes cuits ou une soupe au moins une fois par jour ;
 - Un fruit frais une à deux fois par jour au cours d'un repas.
- **Au cours d'une semaine, l'équilibre alimentaire doit se traduire par :**
 - Charcuterie et frites : une fois tous les 10 jours au plus ;

- Œufs : maximum 5 à 6 œufs par semaine ;
- Poisson : au moins deux fois par semaine ;
- Pâtisserie : 1 à 2 fois par semaine au plus.

2-2) Les groupes alimentaires

Il existe différents types de classification des aliments. Dans un but pratique et pédagogique, la classification des aliments en 9 groupes alimentaires, basée sur leur aspect nutritionnel, apparaît intéressante. La mise en place d'un équilibre alimentaire nécessite un ajustement de leur consommation :

- **Les groupes à valoriser**
 - *Groupe 2* : Poissons et produits de la pêche, crustacées, mollusques ;
 - *Groupe 3* : Fruits et légumes ;
 - *Groupe 4* : Céréales et légumineuses ;
 - *Groupe 5* : Lait et laitages.
- **Les groupes à réduire**
 - *Groupe 1* : Viandes, abats, volailles, charcuteries, œufs et fromages ;
 - *Groupe 6* : Corps gras.
- **Les groupes à limiter**
 - *Groupe 7* : Fruits oléagineux (amandes, noix, noisettes, pignons, pistaches...)
 - *Groupe 8* : Aliments et boissons sucrées ;
 - *Groupe 9* : Boissons alcooliques et alcoolisées.

Dans tous les cas, il faut éviter d'associer au cours d'un repas, des aliments d'une même classe.

Dans le cadre du Programme National Nutrition Santé (PNNS) [65], diverses recommandations ont largement été diffusées auprès du grand public :

- Manger au moins 5 fruits et légumes par jour ;
- Manger 3 produits laitiers par jour ;
- Présence de féculents à chaque repas ;
- Manger de la viande 1 à 2 fois par semaine (privilégier les viandes maigres et éviter le bœuf, le porc ou le mouton) ;
- Manger du poisson 2 fois par semaine ;
- Limiter les aliments riches en graisses saturées (charcuterie, fromages...) ;
- Limiter le sucre et les aliments riches en sucres.

2-3) Apprendre à cuisiner autrement

Le patient doit changer et adapter ses habitudes alimentaires notamment au niveau de la façon de cuisiner. [65;66]

Pour être appétissant, en plus du goût, le patient doit prendre en compte la couleur ainsi que l'odeur des aliments.

- Commencer le repas par une entrée type salade ou crudités ;
- Réaliser soi-même les sauces de salades avec du yaourt, du citron et des herbes aromatiques ;
- Augmenter la consommation de légumes verts riches en fibres (poireaux, haricot verts, épinards, brocolis...) ;
- Privilégier l'utilisation d'huile d'olive ou de margarine végétale à la place du beurre ;
- Diversifier les aliments et les modes de cuisson en privilégiant les moins gras et en respectant les valeurs nutritionnelles des aliments (les fritures sont à éviter !) :
 - Légumes : vapeur, à l'étouffée ;
 - Poissons : vapeur, grill, four, papillote ;
 - Volailles : four, brochette, grill, broche, sautées, ...
- Privilégier les aliments riches en potassium (effet opposé au sodium sur la tension) : légumineuses (lentilles), petits pois, abricots secs, avocats, champignons, pommes de terre, chocolat, banane, ... [23]

3) L'activité physique

Il est recommandé à chaque patient hypertendu de « bouger », le but étant de lutter contre la sédentarité.

Le principe de base à retenir sera donc « **Un peu, vaut mieux que rien du tout** ». [55]

3-1) L'activité physique VS le sport

Le patient peut être effrayé par l'expression « Activité physique » qu'il associe au mot « Sport » évoquant pour lui : intensité, exploit et souffrance physique.

Or, ces deux notions sont bien distinctes.

Le sport est défini par des règles à suivre, ainsi que par une notion de compétition, nécessitant des qualités physiques pour être pratiqué.

Au contraire, tout mouvement peut être considéré comme une activité physique avec comme notion principale la régularité, la progressivité et bien sûr le plaisir.

Quatre domaines peuvent être mis en avant dans l'activité physique :

- L'activité domestique (promener le chien, monter un escalier, faire le ménage, ...) ;

- L'activité professionnelle ;
- Les déplacements (privilégier la marche plutôt que la voiture...) ;
- Les loisirs (jardinage, balade en forêt, promenade à vélo...).

Afin d'obtenir un résultat, il est nécessaire d'agir dans les quatre domaines. [55]

3-2) Les bénéfices pour la santé

Le patient doit comprendre que dès le début, l'activité physique apporte des effets bénéfiques sur la santé, avec un meilleur contrôle de la tension artérielle, une diminution de la masse grasse, un entretien de la masse musculaire, une diminution des facteurs de risques cardiovasculaires ainsi qu'une sensation de bien être physique et psychique.

A condition d'être pratiquée de façon régulière, l'activité physique va permettre une diminution de la pression artérielle à partir de la 3^{ème} semaine, cependant il est en général nécessaire d'attendre 6 mois de pratique pour juger de la réelle efficacité de l'exercice physique sur l'équilibre tensionnel. [63]

3-3) Les activités à conseiller

La mise en place d'une activité physique doit se faire de façon progressive et bien sûr être adaptée à l'état de santé, aux capacités physiques et aux préférences propres à chaque patient.

Toutes les activités qui imposent au patient de bouger peuvent être conseillées (promener le chien, jardiner, ...), l'activité doit être simple afin de limiter l'appréhension du patient.

Les activités d'endurance telles que la marche, le vélo, la natation, pratiquées de façon modérée mais régulière, sont à privilégier.

Le patient doit pratiquer une activité physique au cours de laquelle il peut être essoufflé mais toujours capable de parler, il ne doit pas rechercher une intensité excessive.

D'une manière générale, il est recommandé de pratiquer au moins 30 minutes d'activité physique 3 fois par semaine.

Chez certains patients, il est difficile de maintenir l'activité durant 30 minutes consécutives, dans ce cas le patient peut fractionner son activité physique au cours de la journée (3 fois 10 minutes par exemple) même si le bénéfice notamment sur la sécrétion d'insuline sera moins important.

Quelque soit l'activité conseillée, le patient doit avoir en tête les 3 notions essentielles :

- **Régularité** : il est préférable de fractionner l'exercice physique au cours de la semaine ou du mois plutôt que de tout miser sur des journées ou des semaines d'exercices intensifs ;

- **Progressivité** : le patient doit reprendre une activité physique en visant de tout petits objectifs facilement atteignables afin de ne pas se décourager ;
- **Plaisir** : la notion de plaisir chez le patient pratiquant une activité physique est primordiale puisque seule cette notion permettra un maintien de la pratique dans le temps. Le plaisir est intrinsèque à chaque patient, il est donc nécessaire de discuter et d'échanger avec le patient afin de savoir quel plaisir il trouve dans l'activité physique et comment le renforcer (contrôle de la pression artérielle, s'oxygéner, faire des rencontres, ...). [55]

4) La limitation de la consommation de sel

4-1) L'apport journalier en sel

La consommation moyenne de sel (NaCl) en France est de 8 à 9 grammes par jour et par habitant, alors que 5 à 6 grammes suffisent au bon fonctionnement de l'organisme (recommandation de l'OMS). [67;68]

Une alimentation désordonnée et non contrôlée peut même conduire à absorber jusque 15-20g de sel par jour.

Chez les personnes qui ont tendance à avoir une tension élevée, une consommation excessive de sel peut induire une augmentation de la tension artérielle de 10 à 20 mmHg.

Chez les patients hypertendus, il est conseillé de respecter un apport journalier maximal de 5 à 6 g de NaCl, ce qui permet sans trop d'effort d'aboutir à une normalisation de la TA.

En effet, une diminution de l'apport en NaCl permet de diminuer la rétention hydrique, ce qui induit une diminution de la volémie et par suite du débit cardiaque avec au final une normalisation de la TA. [68]

4-2) Le régime hyposodé

Ces objectifs peuvent facilement être atteints grâce au respect de conseils simples :

- Toujours goûter les plats avant de resaler ;
- Ne pas ajouter de sel dans les plats au moment du repas (ne pas mettre de salière à table, salé uniquement au moment de la cuisson) ;
- Réduire la quantité de sel ajouté à l'eau de cuisson des pâtes ou du riz ;
- Pour donner du goût aux plats sans utiliser systématiquement le sel, il existe différentes astuces :
 - Penser aux aromates pour accommoder les plats. Les herbes aromatiques telles que les herbes de Provence, le thym, l'aneth, le basilic sont parfaites pour relever

le goût des plats. Le jus de citron peut remplacer le sel pour l'assaisonnement de poisson ou de salade ;

- Utiliser les épices (paprika, curry, muscade, ...) et les diverses variétés de poivre ;
- Agrémenter les préparations alimentaires avec de l'ail, des oignons ou des échalotes.
- Favoriser la consommation de plats préparés maison plutôt que ceux d'origine industrielle, généralement très riches en sodium ;
- Préférer l'achat de légumes frais ou surgelés plutôt que les légumes en conserve qui contiennent souvent du sel ;
- Connaître et limiter la consommation d'aliments très riche en NaCl : conserves alimentaires, charcuterie, boisson gazeuse comme l'eau de Vichy, fromages, laitage, fast-food, ...

Durant les premières semaines, le professionnel de santé doit surveiller la survenue d'une éventuelle perte d'appétit chez le patient, pouvant être liée à la perception d'un goût très fade des aliments.

Il suffit en général de quelques semaines pour s'habituer au goût moins salé et redécouvrir le vrai goût des aliments. [23;66]

Les sels désodés (sel de Bouillet, Xal) ne présentent aucun intérêt dans le régime hyposodé et sont au contraire contre-indiqués chez certains patients (traités par diurétique hyperkaliémiant, IEC, Sartans, Ralisez ou à risque d'hyperkaliémie) du fait de l'apport non négligeable en potassium lors de leur consommation. [24]

4-3) Le choix des aliments en fonction de leur teneur en sel

Le patient doit apprendre à connaître les aliments apportant le plus de sel afin de modifier ses habitudes alimentaires et ainsi limiter leur consommation. (Cf. *Annexe 4 : Teneur en sodium et équivalence en sel de produits alimentaires courants*)

Certains aliments sont naturellement riches en sel :

- Pain et biscottes ;
- Bouillons cubes et soupes prêtes à consommer ;
- Conserves alimentaires ;
- Fromages (Roquefort, Emmental, Feta, ...) ;
- Condiments et sauces ;
- Charcuteries (saucisson, jambon sec, ...) ;
- Produits de la mer (morue, anchois, ...) ;
- Sandwichs ;

- Viandes et poissons fumés ;
- Plats cuisinés, pizzas et quiches.
- Biscuits apéritifs ;

Pour d'autres aliments, la teneur élevée en sel est moins facile à déceler pour le patient, puisque perçus comme des aliments sucrés, c'est notamment le cas des céréales, biscuits et viennoiseries.

Ces aliments ont été identifiés comme responsables des principaux apports en sel. [69] (*Cf. ANNEXE 5 : Liste des aliments vecteurs de sodium et de sel selon les résultats de l'enquête InCa2*).

Il ne s'agit pas pour le patient de supprimer complètement ces aliments de son alimentation, mais de les consommer occasionnellement et de varier les apports (par exemple : ne pas consommer toujours le même type de fromage). [66;69]

Au delà des aliments, le patient hypertendu devra éviter la consommation de certaines eaux minérales gazeuses riche en sodium, telles que l'eau de Vichy Celestin ou Vichy Saint Yorre, Badoit, Rozanna.

De plus, le pharmacien devra attirer l'attention du patient hypertendu sur la teneur non négligeable en sodium apportée lors de la prise de comprimé effervescent.

En effet, un comprimé effervescent d'Effergal 1g contient 370 milligrammes de sodium soit environ 1,0 grammes de sel.

Ainsi, la prise de 4 comprimés effervescents d'Effergal 1g au cours d'une journée apporte 4 grammes de sel soit plus de la moitié de la dose journalière recommandée ! [23]

4-4) Savoir lire les étiquettes

La majorité des emballages alimentaires présente une étiquette indiquant notamment la teneur en sel. Celle-ci peut être exprimée sous diverses appellations.

Le sel peut ainsi être appelé « sel », « sodium », «chlorure de sodium ». A savoir qu'un gramme de sodium équivaut à 2.5g de sel. [70]

Le patient doit avoir conscience de ces notions pour réussir son équilibre alimentaire. Pour manger moins saler il doit prendre l'habitude de lire les étiquettes afin de comparer les teneurs en sel des aliments. [23]

Valeurs nutritionnelles moyennes		
	Pour 100 g	Pour ce plat
Énergie	177 Kcal 734 Kj	512 Kcal 2127 Kj
Protéines	5,3 g	15,4 g
Glucides	8,9 g dont sucres: 2,6 g	25,8 g dont sucres: 7,5 g
Lipides	13,3 g dont sucres: 7,01 g	38,6 g dont sucres: 20,33 g
Fibres	0,7 g	2 g
Sel	1,10 g dont sodium: 0,48 g	3,19 g dont sodium: 1,39 g

Figure 11 : Informations nutritionnelles présentes sur une étiquette alimentaire

(Source : www.France5.fr)

5) L'arrêt du tabac

La consommation de tabac entraîne une élévation de la pression artérielle, associée à un vieillissement prématuré des artères, il est donc indispensable pour le patient hypertendu, par définition à risque d'accident CV, de stopper l'intoxication tabagique. C'est la mesure la plus efficace pour prévenir les pathologies CV.

Le consommateur de tabac présente deux types de dépendance, une dépendance pharmacologique et une dépendance psychique.

Le pharmacien peut être amené à jouer un rôle important dans la réussite du sevrage tabagique puisqu'il est en première ligne lors de la délivrance des traitements nicotiniques substitutifs à prescription facultative mais aussi lors de la dispensation du Champix et Zyban, médicaments nécessitant une prescription médicale. [20;63]

Pour maintenir le sevrage sur le long terme, il faut inciter le patient à se rendre à des RDV de soutien ainsi qu'à des consultations anti-tabac. Le plus dur étant en effet de réussir à combattre la dépendance psychique.

6) Les autres conseils

6-1) **Limiter la consommation d'alcool**

Chez le patient hypertendu, il est indispensable de réduire la consommation d'alcool.

L'alcool présente une très forte toxicité pour la paroi artérielle, de plus il favorise la prise de poids de par sa très forte teneur calorifique, de l'ordre de 100 kcal par verre standard d'alcool.

Les recommandations actuelles préconisent de limiter la consommation d'alcool à moins de 3 verres de vin ou équivalent par jour pour un homme et 2 chez une femme.

6-2) Connaitre et éviter les substances hypertensives

Lors de la dispensation d'un traitement antihypertenseur, le pharmacien devra informer le patient sur l'existence de nombreuses substances pouvant majorer son hypertension artérielle.

C'est notamment le cas de certains médicaments pouvant être pris sans ordonnance, le recours à l'automédication est donc fortement déconseillé chez le patient hypertendu.

Il faut rappeler au patient que s'il est amené à solliciter un professionnel de santé, concernant un conseil sur sa santé (affection respiratoire, douleur, ...), il doit systématiquement préciser son traitement antihypertenseur. [22] Parmi les substances à risque :

- Substances sympathomimétiques comme les antimigraineux de la crise, les vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnant ORL ;
- Substances entraînant une rétention hydro-sodée (œdème) : AINS et GC, de par le blocage de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices dû à leur effet anti-inflammatoire ;
- Les œstrogènes présents dans les contraceptifs oraux combinés. Les patientes hypertendues doivent donc avoir un suivi régulier par un gynécologue et bénéficier d'une méthode contraceptive adaptée à la situation clinique ;
- La réglisse ou les substances anisées (Pastis sans alcool) qui peuvent causer des HTA graves. Le patient hypertendu doit éviter la consommation de produits contenant de la réglisse notamment certains bonbons ou tisanes vendus en officine. [20;63]

Chez certains patients à risque cardiovasculaire élevé (PA>18/10cmHg, diabète associé, ...), la mise en place d'un traitement médicamenteux peut être justifiée d'emblée, en plus des RHD.

Cette éducation du patient hypertendu demande des connaissances, du temps et des moyens pas toujours faciles à mettre en place à l'officine.

C'est pourquoi l'équipe officinale doit être en mesure d'accompagner et d'orienter le patient vers des associations spécialisées mettant en place des programmes de prévention cardiovasculaire. Différentes structures existent sur la région du Nord-Pas-de-Calais, c'est notamment le cas de l'association Prevert (www.prevert.fr) qui couvre la région béthunoise ou l'association HTAvasc sur la région d'Arras (www.htavasc.fr). [21;51]

CONCLUSION

L'hypertension artérielle, en tant que principal facteur de risque cardiovasculaire, reste un des problèmes de santé publique majeur en France.

Même si le plus souvent cliniquement silencieuse, l'HTA reste redoutable du fait des conséquences qu'elle engendre, à plus ou moins long terme, sur l'organisme.

Or, le diagnostic et l'instauration d'un traitement antihypertenseur s'avèrent réellement efficace dans la prévention des complications cardiovasculaires.

Il apparaît donc indispensable de renforcer la prise en charge du patient hypertendu, trop souvent insuffisamment contrôlé.

C'est en ce sens que l'optimisation thérapeutique de l'hypertension artérielle apparaît comme un enjeu de santé publique.

La loi HPST accorde de nouvelles missions au pharmacien avec notamment un rôle renforcé en termes de santé publique grâce à sa fonction d'acteur de proximité.

En tant que spécialiste du médicament, le pharmacien doit être capable d'accompagner le patient tout au long du suivi de la prise en charge médicamenteuse.

Les conseils, concernant le bon usage du médicament, fournis par le pharmacien, permettent de renforcer l'adhésion du patient à son traitement grâce à une meilleure compréhension de l'effet et de l'intérêt des médicaments prescrits.

Afin de renforcer la qualité de son acte de dispensation, une discipline en plein essor tente d'apporter des réponses à une question essentielle à laquelle chaque pharmacien a déjà été confronté « A quel moment faut-il prendre ce médicament ? ».

Malgré l'intérêt que revêt l'application pratique des données de chronothérapie antihypertensive, encore trop peu d'études sont consacrées à la rythmicité des phénomènes pharmacologiques et à l'optimisation du traitement grâce au respect d'un plan posologique individualisé selon la chronopharmacologie des molécules et le profil de la tension artérielle propre à chaque patient.

Ainsi, d'autres études seront nécessaires avant qu'une chronothérapie antihypertensive individualisée puisse être proposée et adaptée à chaque patient hypertendu.

Au-delà de cette notion, de nombreuses actions peuvent d'ores et déjà être mises en place à l'officine afin d'améliorer la prise en charge des patients hypertendus, dont l'objectif est fixé à 70% de patients contrôlés en 2015.

Le but est d'augmenter la normalisation des chiffres tensionnels et ainsi prévenir les complications cardiovasculaires.

L'ensemble de l'équipe officinale doit être formé afin de faire bénéficier au patient d'un véritable encadrement concernant la connaissance de sa pathologie, le respect de l'observance mais aussi la maîtrise de gestes techniques comme l'automesure tensionnelle.

La facilité d'échange avec le pharmacien ainsi que la répétition du contact chaque mois permettent de créer une relation de confiance privilégiée entre l'officinal et le patient, propice au développement d'un dialogue au cours duquel le pharmacien doit jouer son rôle d'éducateur de santé.

Au cours des prochaines années, de nouvelles perspectives thérapeutiques vont être proposées avec le développement de nouvelles classes pharmacologiques (antagonistes sélectifs des récepteurs de l'endothéline) ou la technique de dénervation rénale dont les premiers essais se sont révélés encourageants.

Cependant dès aujourd'hui, il semble qu'une meilleure connaissance des médicaments antihypertenseurs actuellement disponibles, mais surtout une utilisation beaucoup plus individualisée et orientée vers le patient, ainsi que l'implication de l'équipe officinale dans l'éducation thérapeutique du patient soit l'avenir du traitement de l'HTA.

ANNEXES

TEST D'EVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

Respect du traitement prescrit : où en est le patient ?

	OUI	NON
Ce matin, avez-vous-oublié de prendre votre médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Interprétation : (sensibilité 50 %, Spécificité 71%)

0 "oui" = très bonne observance ---> gratifier

1 "oui" = observance possiblement non satisfaisante ---> encourager

2 "oui" = observance probablement non satisfaisante ---> explorer

3 "oui" = observance certainement non satisfaisante ---> intervenir

(Source : adapté d'après Girerd X et al [54])

ANNEXE 2 : Fiche « plan de prise d'un traitement médicamenteux »





Nom Prénom _____
 Né(e) le : _____

*A remplir avec votre :
 Médecin, pharmacien, infirmière ...*

MES MEDICAMENTS



A quoi servent-ils ?

Nom du médicament	DOSE			A quoi sert-il ?
				
				



Association Prévention Vasculaire Artois
 42-48 rue de la Ferme du Roy - 62400 BETHUNE
 Tél : 03.21.68.80.80 - fax : 03.21.68.11.93 - reseau-cardiovasculaire@prevart.fr - www.prevart.fr



(Source : Prevart [55])

ANNEXE 3 : Fiche « relevé d'automesure tensionnelle »

Nom : Prénom :

Période du relevé : du au

Traitement :

Cachet de l'officine

Important : Montrer ce document
 - au pharmacien lors de votre venue à l'officine
 - au médecin à la prochaine consultation

RELEVÉ D'AUTOMESURE TENSIONNELLE

3 mesures consécutives (à quelques minutes d'intervalle) le matin avant le petit déjeuner
 3 mesures consécutives (à quelques minutes d'intervalle) le soir entre le dîner et le coucher
 3 jours de suite

Inscrire tous les chiffres qui apparaissent sur l'écran du tensiomètre

Jour 1	Matin			Soir		
	systolique	diastolique	pouls	systolique	diastolique	pouls
Mesure 1	----	----		----	----	
Mesure 2	----	----		----	----	
Mesure 3	----	----		----	----	

Jour 2	Matin			Soir		
	systolique	diastolique	pouls	systolique	diastolique	pouls
Mesure 1	----	----		----	----	
Mesure 2	----	----		----	----	
Mesure 3	----	----		----	----	

Jour 3	Matin			Soir		
	systolique	diastolique	pouls	systolique	diastolique	pouls
Mesure 1	----	----		----	----	
Mesure 2	----	----		----	----	
Mesure 3	----	----		----	----	

MOYENNE SYSTOLIQUE	MOYENNE DIASTOLIQUE	
		Autotensiomètre Marque : Modèle : <input type="checkbox"/> poignet <input type="checkbox"/> bras

CESPHARM, janvier 2006

(Source : Cespharm [57])

ANNEXE 4 : Teneur en sodium et équivalence en sel de produits alimentaires courants

Aliments	Teneur en sodium (en mg)	Equivalence en sel (en mg)
1/4 de baguette ou un pain individuel	390	975
1 tranche de jambon de Bayonne (30 g)	455	1 138
1 tranche de jambon blanc (50 g)	438	1 095
5 rondelles fines de saucisson sec (50 g)	1 050	2 625
2 petites saucisses (100 g)	950	2 377
une portion individuelle de Roquefort (25 g)	400	1 000
une portion individuelle de camembert (30 g)	240	600
une portion individuelle d'emmental (30 g)	66	165
un plat cuisiné surgelé pour 1 personne (300 g)	au moins 750	au moins 1 875
une part individuelle de quiche ou pizza(150 g)	750	1 875
un sandwich jambon/beurre	1 100	2 750
3 cuillères à soupe de vinaigrette industrielle (30 g)	300	750
un sachet individuel de chips (30 g)	165	413
un bol (1/4 l) de potage en sachet	au moins 875	au moins 2 188
un croissant (50 g)	246	615
4 "petits beurres" (30 g)	150	375
2/3 de bol (50 g) de corn-flakes	500	1 250
un demi-bol de muesli (50 g)	125	313
1 verre (150 ml) d'eau de Vichy	190	475

(Source : www.doctissimo.fr)

ANNEXE 5 : Liste des aliments vecteurs de sodium et de sel selon les résultats de l'enquête InCa2

GROUPE D'ALIMENTS	Quantité consommée (en g/j)		Sodium consommé (en mg/j)		Sel consommé (en g/j)			
	Moyenne	P95	Moyenne	P95	Moyenne	P95	% du produit dans l'apport total en sel	% cumulé
Pain, biscottes	122,58	280,71	780	1830	1,97	4,66	25,1%	25,1%
Charcuterie	38,4	100,71	410	1090	1,03	2,76	13,1%	38,3%
Soupes *	86,37	328,57	320	1230	0,81	3,13	10,3%	48,6%
Fromages	39,25	100,71	270	750	0,69	1,91	8,8%	57,4%
Plats composés	79,62	228,57	270	810	0,67	2,06	8,5%	65,9%
Pizzas, quiches et pâtisseries salées	23,57	89,29	120	460	0,31	1,18	4,0%	69,9%
Sandwiches, casse-croûte	13,8	74,29	90	490	0,24	1,24	3,1%	73,0%
Viennoiseries	17,34	85,71	90	430	0,23	1,09	2,9%	75,9%
Condiments et sauces	9,68	24,7	90	270	0,22	0,68	2,8%	78,7%
Pâtisserie	35,82	122,43	80	260	0,2	0,67	2,6%	81,3%
Poissons	29,54	85,71	70	210	0,17	0,54	2,2%	83,4%
Biscuits	13,87	57,14	60	230	0,14	0,59	1,8%	85,2%
Lait	119,46	356,07	60	170	0,14	0,43	1,8%	87,0%
Légumes (hors pommes de terre)	122,46	256,43	60	180	0,14	0,46	1,8%	88,8%
Oufs et dérivés	18,29	57,14	40	140	0,11	0,36	1,4%	90,2%
Viandes	59,55	138,57	40	100	0,11	0,24	1,4%	91,6%
Ultra frais laitier	75,52	223,71	40	120	0,1	0,3	1,3%	92,9%
Crustacés et mollusques	4,5	22,86	40	230	0,09	0,58	1,1%	94,0%
Pommes de terre et apparentés	63,21	150	30	120	0,09	0,32	1,1%	95,2%
Volailles et gibiers	36,95	111,86	30	90	0,08	0,24	1,0%	96,2%
Entrées	10	43,57	30	160	0,07	0,41	0,9%	97,1%
Céréales pour petit déjeuner	5,21	35,71	20	170	0,06	0,42	0,8%	97,8%
Légumes secs	10,27	42,86	10	100	0,02	0,26	0,3%	98,1%
Eaux	556,85	1234,29	10	20	0,02	0,06	0,3%	98,3%
Boissons alcoolisées	159,88	628,57	10	30	0,02	0,08	0,3%	98,6%
Entremets	24,46	95	10	40	0,02	0,1	0,3%	98,9%
Beurre	13,59	34,09	0	10	0,01	0,02	0,1%	99,0%
Margarine	3,66	9,17	0	10	0,01	0,03	0,1%	99,1%
Abats	3,22	21,43	0	20	0,01	0,05	0,1%	99,2%
Fruits	134,16	397,86	10	20	0,01	0,06	0,1%	99,4%
Glaces	5,92	32,14	0	20	0,01	0,06	0,1%	99,5%
Chocolat	3,04	15	0	10	0,01	0,03	0,1%	99,6%
Sucres et dérivés	27,94	76,07	0	10	0,01	0,03	0,1%	99,7%
BRSA	99,79	414,29	0	20	0,01	0,05	0,1%	99,9%
Boissons chaudes	73,32	400	10	30	0,01	0,09	0,1%	100,0%
Pâtes	36,09	100	0	0	0	0	0,0%	100,0%
Riz et semoule	20,79	71,43	0	0	0	0	0,0%	100,0%
Autres céréales	0,81	0	0	0	0	0	0,0%	100,0%
Huiles	2,14	8,43	0	0	0	0	0,0%	100,0%
Autres graisses	0,13	0	0	0	0	0	0,0%	100,0%
Fruits secs et graines oléagineuses	3	17,86	0	0	0	0	0,0%	100,0%
Café	200,67	600	0	0	0	0	0,0%	100,0%
Compotes et fruits cuits	10,73	57,14	0	0	0	0	0,0%	100,0%
Boissons de l'effort et substitut de repas	1,25	0,06	0	0	0	0	0,0%	100,0%
TOTAL	2416,7		3100		7,84		100,0%	

* « Soupes » = 75 % de soupes « faites maison » et 25 % de soupes toutes prêtes.

(Source: Enquête Inca2 [69])

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS :	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIT :	Accident ischémique transitoire
ALD :	Affection de longue durée
AMT :	Automesure tensionnelle
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARAII :	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
ASI :	Activité sympathomimétique intrinsèque
ATCD :	Antécédent
ATS :	Athérosclérose
AUC :	Area under the curve (Aire sous la courbe)
AVC :	Accident vasculaire cérébral
CFLHTA :	Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle
C_{max} :	Concentration maximale
Cps :	Comprimés
CV :	Cardiovasculaire
ECG :	Electrocardiogramme
EI :	Effet indésirable
ENNS :	Etude nationale nutrition santé
FFC :	Fédération française de cardiologie
FLASH:	French League Against Hypertension Survey
GC:	Glucocorticoïdes
HAS :	Haute autorité de la santé
HCTZ :	Hydrochlorothiazide
HDL-Chol:	High density lipoprotein cholesterol
HPST:	Loi du 21 juillet 2009 dite « Hôpital, patients, santé et territoire »
HTA:	Hypertension artérielle
HVG :	Hypertrophie ventriculaire gauche
IDM :	Infarctus du myocarde
IEC :	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC :	Indice de masse corporel
InVS :	Institut national de veille sanitaire
LDL-Chol:	Low density lipoprotein cholesterol

LP :	Libération prolongée
MAPA :	Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MHD :	Mesures hygiéno-diététiques
mmHg :	Millimètre de mercure
NaCl :	Chlorure de sodium
OMS :	Organisation mondiale de la santé
PA :	Pression artérielle
PAD :	Pression artérielle diastolique
PAS :	Pression artérielle systolique
PNNS :	Plan national nutrition santé
RDV :	Rendez-vous
RCV :	Risque cardiovasculaire
RHD :	Règles hygiéno-diététiques
SFHTA :	Société française d'hypertension artérielle
SRAA :	Système rénine-angiotensine-aldostérone
t1/2 :	Temps de demi-vie
TA :	Tension artérielle
TG :	Triglycérides
Tmax :	Temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

- Tableau 1 :** Classification des niveaux de PA chez le sujet adulte (18 ans et plus)
- Tableau 2 :** Interprétation de l'IMC
- Tableau 3 :** Calcul du risque cardiovasculaire global
- Tableau 4 :** Stratégie de prise en charge de l'HTA
- Tableau 5 :** Exemples de rythmes biologiques en fonction de leur période
- Tableau 6 :** Illustration d'un rythme biologique hypothétique par une fonction sinusoïdale permettant de représenter de façon visuelle ses différents paramètres fondamentaux
- Tableau 7 :** Les diurétiques de l'anse de Henlé
- Tableau 8 :** Les diurétiques thiazidiques et produits apparentés
- Tableau 9 :** Les diurétiques anti-aldostérone (seuls et en association)
- Tableau 10 :** Les diurétiques pseudo anti-aldostérone (seuls et en association)
- Tableau 11 :** Les Bêtabloquants
- Tableau 12 :** Les propriétés des Bêtabloquants
- Tableau 13 :** Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- Tableau 14 :** Les antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II
- Tableau 15 :** Les inhibiteurs de la rénine (seul ou en association)
- Tableau 16 :** Les antagonistes calciques
- Tableau 17 :** Les antihypertenseurs vasodilatateurs
- Tableau 18 :** Les antihypertenseurs centraux
- Tableau 19 :** Les associations fixes d'antihypertenseurs disponibles
- Tableau 20 :** Synthèse concernant le moment optimal d'administration des médicaments antihypertenseurs
- Tableau 21 :** Principaux effets indésirables rencontrés en fonction des classes thérapeutiques utilisées
- Tableau 22 :** Valeurs seuils à partir desquelles est définie l'HTA selon la méthode de mesure et la population.
- Tableau 23 :** Comparaison entre autotensiomètres huméraux et radiaux.
-
- Figure 1 :** Représentation du mode d'action des principaux antihypertenseurs
- Figure 2 :** Les différentes associations d'antihypertenseurs recommandées
- Figure 3 :** Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone
- Figure 4 :** Représentation d'un enregistrement ambulatoire de la PA sur 24h d'un patient hypertendu
- Figure 5 :** Représentation de l'aspect circadien de la PA à partir des PA systoliques et diastoliques mesurées en MAPA
- Figure 6 :** Illustration de la prise de la PA par la méthode auscultatoire
- Figure 7 :** Illustration de 2 types d'autotensiomètres utilisant la méthode oscillométrique
- Figure 8 :** Exemples d'autotensiomètres huméraux
- Figure 9 :** Exemples d'autotensiomètres radiaux
- Figure 10 :** Illustration du fonctionnement d'un autotensiomètre
- Figure 11 :** Informations nutritionnelles présentes sur une étiquette alimentaire

BIBLIOGRAPHIE

- [1] WORLD HEALTH ORGANISATION. *A global brief on hypertension: Silent killer, global public health crisis*. WHO, Avril 2013. [Internet] [Cité le 30 Avril 2013] Disponible sur : www.who.int
- [2] *Hypertension : près de 12 millions de malades chroniques en France : ne la banalisons pas ! Résultats de l'enquête FLASH 2012*. Conférence de presse du comité Français de Lutte contre l'HTA, organisée le 11 décembre à Paris, à l'occasion de la Journée Nationale de Lutte contre l'hypertension artérielle (Mardi 18 décembre 2012). [Internet] [Cité le 25 Avril 2013] Disponible sur : www.medscape.com
- [3] Item130 – Hypertension artérielle de l'adulte. Référentiel national de cardiologie pour le DCEM. [Internet] [Cité le 20 Avril 2013] Disponible sur : www.sfcadio.net
- [4] SOCIETE FRANÇAISE D'HYPERTENSION ARTERIELLE. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte, Recommandations de Janvier 2013. [Internet] [Cité le 19 Avril 2013]. Disponible sur : www.sfhta.org
- [5] Décret n° 2011-726 du 24 juin 2011 supprimant l'hypertension artérielle sévère de la liste des affections ouvrant droit à la suppression de la participation de l'assuré mentionnée au 3° de l'article L. 322-3 du code de la sécurité sociale. *JORF n°0147 du 26 juin 2011*
- [6] Suppression de l'hypertension artérielle sévère de la liste ALD, les associations de patients et celles de la cardiologie s'opposent à une telle mesure. Fédération française de cardiologie et Alliance Cœur. Communiqué du 28 juin 2011. [Internet] [Cité le 30 Avril 2013] Disponible sur : www.fedecardio.com
- [7] L'hypertension artérielle, un facteur de risque sous-traité. Interview du professeur Claire Mounier-Vehier, première vice-présidente de la FFC. *Le Monde*, 29-10-2012
- [8] Objectif 2015 : 70 % des hypertendus contrôlés. Comité français de lutte contre l'HTA. [Internet] [Cité le 28 Avril 2013] Disponible sur : http://www.comitehta.org/wp-content/uploads/downloads/2012/01/cflhta_Obj2015-vDEF-0901-vWEB.pdf
- [9] GALLOIS A. *Hypertension artérielle: recherche d'un lien entre le niveau d'observance et la connaissance des complications* [Thèse de médecine]. [Tours, France]. Université François Rabelais. UFR de médecine; 2011.
- [10] NGUYEN B. *De la chronobiologie à la chronothérapie antihypertensive: les notions de base de la chronobiologie et son application dans le traitement de l'hypertension artérielle*. [Thèse d'exercice]. [Nancy, France]. Université de Nancy I; 2001.
- [11] LABORATOIRE TAKEDA. *Mon carnet de suivi pour mieux prendre en charge mon hypertension artérielle*. 2012.
- [12] TEKNETZIAN M. *L'hypertension artérielle*. *Porphyre*, Avril 2013 ; 491:25-33.

- [13] HAUTE AUTORITE DE SANTE. Recommandations de bonne pratique, prise en charge des patients adultes atteints d'HTA essentielle. Actualisation 2005, actuellement suspendue. [Internet] [Cité le 15 Avril 2013] Disponible sur : www.has-sante.fr
- [14] CAULIN C, COLLECTIF. *Vidal recos*, Recommandations en pratique : 165 stratégies thérapeutiques. 4e édition 2012. Vidal; 2011.
- [15] BENTOUNES A, SAFAR M. *L'hypertension artérielle : pratique clinique*. Elsevier Masson; 2011.
- [16] JUILLIERE Y. *HTA : s'impliquer dans le projet thérapeutique du patient*. Impact santé / Pharmacie. Mai 2011. [Internet] [Cité le 30 Avril 2013] Disponible sur : www.impact-sante.fr.
- [17] SOCIETE FRANÇAISE D'HYPERTENSION ARTERIELLE. *Mesure de la pression artérielle : Pour le diagnostic et le suivi du patient hypertendu. Recommandations de Novembre 2011*. [Internet] [Cité le 19 Avril 2013]. Disponible sur : www.sfhta.org
- [18] POSTEL-VINAY N, BOBRIE G. *Bien mesurer la pression artérielle, Recommandation de pratique*. Imothep médecine sciences. Paris, Mai 2008. [Internet] [Cité le 20 Avril 2013] Disponible sur : www.automesure.com.
- [19] PARMENTIER C. *Hypertension artérielle, automesure tensionnelle, patients et acteurs de santé*. [Thèse d'exercice] ; [Lille, France] : Université du droit et de la santé ; 2006.
- [20] GIRERD X, DIGEOS-HASNIER S, HEUZÉY J-YL. *Guide pratique de l'hypertension artérielle*. 3e édition. Masson; 2005.
- [21] MAGNIER A. *Evaluation à distance de l'impact des ateliers du circuit d'éducation thérapeutique HTVA Vasc sur la prise en charge des patients à haut risque cardio-vasculaire: évaluation des acquis éducatifs de 73 patients par enquête téléphonique à distance du programme HTA Vasc* [Thèse de médecine]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2012.
- [22] *L'hypertension artérielle*. Le moniteur des pharmacies. 18 Déc. 2010 ; n°2860 ; Cahier formation.
- [23] COUVREUR A. *Le sel dans l'alimentation, un risque pour la santé?* [Thèse d'exercice]. [Lille; France]; Université du droit et de la santé; 2011.
- [24] *Les antihypertenseurs : 14 cas pratiques*. Le moniteur des pharmacies. 7 Janv. 2012 ; n°2913-2914 ; Cahier 2.
- [25] LECOCQ D. *L'observance dans le traitement de l'hypertension artérielle* [Thèse d'exercice]. [Lille, France]; Université du droit et de la santé; 2001.
- [26] LABRECQUE G, SIROIS-LABRECQUE M. *Chronopharmacologie: rythmes biologiques et administration des médicaments*. PUM; 2003.
- [27] MULLER JE, STONE PH, TUZI ZG et coll. *Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction*. N Engl J Med; 1985; 313: 1315-1322.

- [28] GENES N.; VAUR L. ; RENAULT M. ; CAMBOU J. P. ; DANCHIN N. ; *Circadian patterns of myocardial infarction in France: Results of the USIK study*. La Presse médicale 1997, vol. 26, n°13, pp. 603-608 (18 ref.).
- [29] REINBERG A. *Des rythmes biologiques à la chronobiologie*. Gauthier-Villars; 1979.
- [30] BONNY O, FIRSOV D. *L'importance des rythmes circadiens en pratique clinique*. Schweiz Med Forum ; 2012 ; Vol 12(45) ; 879-881.
- [31] BRUGUEROLLE B. Chronopharmacologie: importance du moment d'administration des médicaments. Collection les grands médicaments, Ellipses; 1984.
- [32] REINBERG A, LABRECQUE G, SMOLENSKY MH. *Chronobiologie et chronothérapie: Heure optimale d'administration des médicaments*. Flammarion médecine-sciences; 1991.
- [33] BRUGUEROLLE B. *Rythmes biologiques et médicaments : une source de variabilité souvent négligée en pharmacologie*. Annales Pharmaceutiques Fr ; 2008 ; Vol 66 : 185-190.
- [34] HASLER C, BURNIER M. *Rythme circadien de la tension artérielle et chronothérapie : Hypertension*. Médecine Hygiène. 2003 ; Vol 61(2449):1694-1698.
- [35] KRZESINSKI J.M, VANDERWECKENE P, ERPICUMP. *Intérêt de la chronothérapie dans le traitement de l'hypertension artérielle*. Revue Médicale Suisse, 8(351), 1604-1610. Switzerland (2012).
- [36] POIRRIER L ; MOREAU P. *La prise en charge de l'hypertension artérielle : vers une approche personnalisée du traitement*. Pharmactuel ; Juillet-Aout-Septembre 2012 ; Vol 45 :153-154.
- [37] BOSSARD A. *Apport de l'automesure tensionnelle à la prise en charge de l'hypertension artérielle au cabinet médical de la SNCF des pays de la Loire*. [Thèse de médecine] ; [Nantes, France] ; Université de Nantes ; 2011.
- [38] DOROSZ P, DURAND DV, JEUNNE CL. *Guide pratique des médicaments 2013*. 32e édition. Maloine; 2012.
- [39] *Vidal 2013 : Le dictionnaire*. 89e édition. Vidal; 2013.
- [40] HAUTE AUTORITE DE SANTE. *Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA essentielle non compliquée. Comment choisir entre IEC et Sartans ? Bon usage des médicaments*. Septembre 2010. [Internet] [Cité le 2 mai 2013] Disponible sur : www.has-sante.fr
- [41] BRUGUEROLLE B. *Chronopharmacocinétique des médicaments*. Revue française des laboratoires; Octobre 1998 ; N°306.
- [42] POITEAUX D. *De la chronobiologie à la chronothérapie à propos de l'asthme* [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 1998
- [43] COSTENTIN J. *Pharmacothérapie pratique à l'officine: l'essentiel*. Elsevier; 2004.

- [44] HERMIDA RC, AYALA DE. *Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing*. Hypertension. 2009; 54:40-6.
- [45] CHARBONNEAU A ; MIAN J. *Le moment d'administration des antihypertenseurs a-t-il une influence significative sur la réduction du risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ?* Pharmactuel ; Juillet-Aout-Septembre 2012; Vol45 :159-164.
- [46] FAGNONI P, MENAT C, GIL H, ANDREINI J, BELON-LENEUTRE M, DUPOND J.L, WORONOFF-LEMSI M.C. *Malaise hypotensif d'origine iatrogène chez une patiente inobservante*. Journ de Pharm Clin. Vol 21, Numéro 3, 211-4, Septembre 2002.
- [47] GIET D, SCHEEN A.J. *Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions*. Rev Med Liège 2010; 65 : 5-6 : 239-245.
- [48] BLANC M-A, EGROT M, FAURE M, SARRASON-ECK A. *Approche anthropologique des déterminants de l'observance dans le traitement de l'hypertension artérielle*. Pratique et organisation des soins. Janv.-Mars 2008, vol39 (1) : 3-12.
- [49] TRENDEL C. *Hypertension artérielle : optimiser le contrôle*. Profession pharmacien ; mai 2010 ; vol 57 :42-43.
- [50] GODET THOBIE H, VERNAY M, NOUKPOAPE A, SALANAVE B, MALON A, CASTETBON K, ET AL. *Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans*, ENNS 2006-2007. BEH. Déc. 2008; (49-50):478-483.
- [51] PREVOST H. *L'entretien personnalisé en pharmacie dans le cadre de l'éducation thérapeutique du patient* [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2012.
- [52] « Les économies générées, grâce aux pharmaciens, par le suivi de l'observance justifieront une rémunération » Interview de Thierry Chapusot, président du directoire de Welccp. Impact pharmacien, Juin 2011 ; 297 : 9.
- [53] BOUFFETTE L, FERNANDEZ C. *Un outil pédagogique innovant: les fiches d'information et d'aide à la prise de médicaments* J Pharm Clin, Avril-Mai-Juin 2010, Vol 29 (2):108-12. [Internet] [Cité le 30 Avril 2013]
Disponible sur: http://www.jle.com/e-docs/00/04/5B/85/vers_alt/VersionPDF.pdf
- [54] GIRERD X. ET AL. *Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées* - Arch Mal Coeur Vaiss. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42
- [55] « La personne diabétique à la pharmacie : conseils, aide et nouveautés ». Formation PREVART, suivie le 02 Avril 2013.
- [56] POSTEL-VINAY N. *Le matériel d'autosurveillance : Autotensiomètres*. Le Moniteur des pharmacies. 26 Mars 2011 ; n°2875 ; Cahier2 :10-12.

- [57] FAURE S, MELIANI-POHU M, MARZELLIER A, CAILLEMET H, LERIV H. *L'automesure tensionnelle*. Act. Pharmaceutiques, Janv. 2013, Vol 52, Issue 522, 27–32.
- [58] BAGUET J.P, BARONE-ROCHETT GE, MALLION J.M. *Mesure ambulatoire de la pression artérielle*. EMC - Cardiologie 2007:1-8 [Article 11-301-C-10].
- [59] BASSILIOS A, BOSCHERR A, VUILLERMET P, DUPIN-SPRIET T. *Autotensiomètre personnel: Conseils et dispensation*. Procédure qualité, Pharmacie clinique, Lille2. Mai 2005 [Internet] [Cité le 2 Mai 2013]
Disponible sur : qualiteofficine.univ-lille2.fr
- [60] CHIPARD A. *Attention à votre tension*. Le pharmacien de France ; Avril 2011, vol 1229 :58-59.
- [61] Listes des autotensiomètres enregistrés dans le cadre de la surveillance du marché. [Internet] [Cité le 30 Avril 2013] Disponible sur : <http://ansm.sante.fr>
- [62] Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. Mise au point de l'AFSSAPS. Juin 2005
- [63] BELON J-P. *Conseils à l'officine: Aide au suivi pharmaceutique et à l'éducation thérapeutique du patient*. 7^{ème} édition ; Elsevier Masson SAS; 2009.
- [64] CHEVALLIER L. *Nutrition : principes et conseils*. 3^{ème} édition ; Elsevier Masson SAS ; 2009.
- [65] La santé vient en mangeant. Le guide alimentaire pour tous. Document élaboré dans le cadre du Programme National Nutrition-Santé (PNNS). Septembre 2002. [Internet] [Cité le : 19 Avril 2013] Disponible sur : www.inpes.sante.fr.
- [66] COMITE FRANÇAIS DE LUTTE CONTRE L'HYPERTENSION ARTERIELLE. *Soigner son HTA : Quelques conseils simples*. [Internet] [Cité le 20 Avril 2013]
Disponible sur : <http://www.comitehta.org/soigner-son-hta/quelques-conseils-simples/>
- [67] INSTITUT NATIONAL DE PREVENTION ET D'EDUCATION POUR LA SANTE. « Le sel, comment limiter sa consommation ? » [Internet] [Cité le 30 Avril 2013]
Disponible sur : www.inpes.sante.fr
- [68] ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Réduire les apports en sel au niveau des populations : rapport du forum et de la réunion technique OMS, 5-7 octobre 2006, Paris (France).
- [69] LAFAY L. *Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) (2006-2007)*. Rapport. AFSSA.
- [70] LESCURE M. *Le régime hyposodé*. Le moniteur des pharmacies. 11 Nov. 2012 ; n°2957 ; Cahier 1.



DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : BUISSART.....ADELINE.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 31 09 2013 à 18 h. 15. Amphithéâtre ou salle : CURIE.....
jour mois année

Avis du conseiller de thèse:


Nom : DINE.....

Prénom: Thierry.....

- favorable
 défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 17/6/2013

Signature: 

Avis du Président de Jury


Nom : DINE.....

Prénom: Thierry.....

- favorable
 défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 17/6/2013

Signature: 

Décision de Monsieur le Doyen:

- favorable
 défavorable

Le Doyen


L. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2012 / 2013

Nom : BUISSART
Prénom : Adeline

Titre de la thèse : Le conseil officinal dans le bon usage des médicaments à visée anti-hypertensive : chronothérapie et optimisation thérapeutique

Mots-clés : Hypertension artérielle ; Risque cardiovasculaire ; Rythmes biologiques ; Chronothérapie ; Antihypertenseurs ; Optimisation thérapeutique ; Observance ; Automesure tensionnelle ; Conseils hygiéno-diététiques

Résumé :

Avec près de 12 millions de français recevant un traitement antihypertenseur, l'HTA est la maladie chronique la plus fréquente en France. Elle constitue un facteur de risque majeur dans la survenue de pathologies cardiovasculaires.

Malgré la mise en place d'un traitement, les objectifs tensionnels ne sont atteints que chez 50% des patients. C'est dans ce contexte d'HTA non contrôlée, qu'il apparaît indispensable d'améliorer et d'individualiser la prise en charge des patients hypertendus.

Le développement des techniques d'enregistrement continu ambulatoire de la pression artérielle a permis de mieux évaluer le profil individuel et le niveau réel de PA propre à chaque individu.

L'étude de la chronobiologie a mis en évidence l'importance de la notion « temps », aussi bien en pathologie qu'en thérapeutique.

Le choix du moment d'administration d'un médicament antihypertenseur, en fonction des données de chronothérapie, a pour objectif d'augmenter les effets pharmacologiques recherchés tout en limitant la survenue d'effets indésirables.

Au delà de cette notion de « chronoptimisation » thérapeutique, le pharmacien doit rechercher et développer la mise en place d'une optimisation pharmaceutique grâce à l'éducation du patient hypertendu en ce qui concerne l'observance, le bon usage des médicaments, ainsi que le respect des conseils hygiéno-diététiques et la pratique de l'automesure tensionnelle.

Membres du jury :

Président :

M. le Professeur Thierry Dine, Professeur des Universités, Pharmacie Clinique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille II.

Assesseur(s) :

M. Nicolas Kambia, Maître de conférences, Pharmacologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille II.

Membre(s) extérieur(s) :

Mme Anne LE BLANC, Pharmacien titulaire d'officine.