

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA  
RECHERCHESCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ DE BLIDA1



FACULTÉ DE MÉDECIN  
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

**Place des thérapeutiques antihypertensives dans  
la prise en charge de l'HTA modérée à sévère**

Thèse d'exercice de fin d'études  
Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie 2022

**Soutenue par :**

- GUECHTOULI ABDEL AZIZE.
- HADJ SADOK ABDEL AZIZE
- OUCHENE OUSSAMA

**Membres du jury :**

- **Président** : Pr. ABDI.S. Professeur en Biochimie et chef de service du laboratoire central. CHU Blida.
- **Examineur** : Pr. BENAIZ.O Chef du département de Pharmacie à l'Université de Blida.
- **Promotrice** : Dr. BENNOUR.S maitre de conférences B. laboratoire central. Unité des urgences. CHU Blida

Année universitaire : 2021\_2022

## REMERCIEMENT

*Nos remerciements s'adressent d'abord à ALLAH le tout Puissant et le Miséricordieux et à son prophète MOHAMED (صلى الله عليه وسلم) pour les chances qui nous ont été offertes dans l'intention de réaliser ce travail, pour nous avoir donné la santé, la volonté et la patience afin de surmonter toutes les difficultés de ce mémoire. Nous tenons par la suite à remercier Pr. BENNOUAR. En leurs qualité d'encadreurs. Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger notre thèse, pour vôtres disponibilités, vos conseils, vôtres soutiens et surtout votre patience pendant la réalisation de ce mémoire et Pr. BACHIR pour l'accueil de son service et pour la proposition du thème. Nous vous sommes sincèrement reconnaissants.*

*Nos remerciements s'adressent au président du jury Pr. ABDI ainsi qu'au membre du jury Pr. BENAZIZ de l'intérêt et du temps qu'ils nous ont accordé en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions. On tient aussi à remercier la Chef du département de Pharmacie à l'Université de Blida Pr. BENAZIZ O. et tout le personnel du département pour leur soutien inestimable. On remercie également Pr. ABDI S. et toute l'équipe pédagogique (maîtres assistant et personnel) de Laboratoire Centrale et la Pharmacie Centrale de CHU Frantz Fanon pour avoir assuré le bon déroulement de notre internat. A tous nos enseignants depuis la première année, qui nous ont donné le bagage nécessaire pour faire ce mémoire, qui nous ont initiés aux valeurs authentiques, en signe d'un profond respect et d'un profond amour. Enfin, un grand merci à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la concrétisation de ce mémoire.*

## Dédicaces

*Avec reconnaissance, je dédie ce mémoire à :*

*A ma chère mère **ZAHRA**, qu'Allah ait pitié d'elle et s'entre au paradis. Elle était la raison pour laquelle j'ai continué dans ce chemin. Elle est toujours dans mon cœur et j'espère pouvoir continuer à la rendre fière.*

*A mon cher papa et mon bras droit **BRAHIM**, qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études. Je le remercie pour son affection, son amour, sa compréhension, son conseil, son encouragement, ce travail est le résultat de son effort et sa patience.*

*Qu'Allah le tout puissant lui accorde une longue vie, une bonne santé et de bonheur infini.*

*A ma femme **DJHANE**, pour sa patience, ses conseils, sa tolérance et le soutien, dont elle a fait preuve pendant toute la durée de ce travail et à qui je voudrais exprimer mes affections et mes gratitude.*

*A ma chère petite sœur **AMINA**, pour son aide et sa patience. Que Dieu te garde, et t'accorde tout le bonheur du monde.*

*A ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.*

*A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.*

*A tous ceux que j'aime.*

**GUETHOULJABDEL AZIZ**

# Dédicaces

*Je tiens en premier lieu à remercier Dieu tout puissant pour sa volenté, sa santé et le courage qu'il m'a donné pour suivre mes études et de choisir un métier aussi noble. Pour les deux premières personnes qui me viennent à l'esprit et qui se sont efforcées à faire de moi ce que je suis en ce moment même, restent sans contestation, mes chers parents : C'est à vous que je me mets à genou pour vous dire un grand merci que dieu vous garde pour moi et me donne l'opportunité de vous rendre le bien incha'allah. À mes très chères frères et sœurs qui ont été toujours un soutien dans ma vie, que dieu vous protège, Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Au reste de ma famille, un par un pour leur soutien, et leur encouragement. À mes chers frères et binôme : Abdel Aziz Guechtouli et Abdel Aziz Hadj Sadouk Je ne peux pas trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et des amies sur qui je peux compter. Ce travail reflète de la bonne ambiance qui a toujours régné entre nous. Merci pour les bons moments que nous avons passés ensemble pendant toutes ces années d'études. À ceux qui m'ont donné la chance d'apprendre, qui m'ont ouvert de nouveaux horizons. À tous ceux qui me sont chers, À tous mes amies et mes camarades de promotion À tous mes enseignants depuis mes premières années d'études À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail Je vous aime toutes et tous Que le tout Puissant vous bénisse et vous garde.*

*Oussama Ouchene*

# Dédicaces

*Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail*

*A ma très chère mère **SALIMA***

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.*

*A mon très cher père **ALI**, A l'homme, l'épaule solide qui doit ma réussite et tout mon respect. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection. Puisse dieu vous accorder santé, bonheur et longue vie.*

*A mon chers frère **YACINE***

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point vous remercier comme il se doit. Votre affection me couvre, votre bienveillance me guide et votre présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Puisse le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.*

*A mon cher petit frère et petite soeur et sœur **HADIL** et **OTHMANE**,*

*Pour leur appui et encouragement de loin.*

*A mes très chères tantes **SAIDA** et **NACERA**, qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études, que Dieu le tout puissant vous préserve,*

*A mes très chères oncles **MOHAMED**, **ABOUBAKER**, **ABDOUNE** et **MAHFODH** qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études, que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et vous protège de tout mal.*

*Et enfin à mes très chères amies **RAMZI, AZIZE** et **OUSSAMA**, je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et des amies sur qui je peux compter.*

*Je vous souhaite une vie pleine de santé.*

**HADJ SADOK ABDELAZIZE**

## Table des matières

REMERCIEMENT

DEDICACES

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAU

INTRODUCTION .....18

### **Revue de littérature**

Chapitre I : De la pression artérielle à l'hypertension artérielle

I- La Pression artérielle .....21

1- Définition.....21

2- Principes généraux des mesures de la PA.....21

3- Les différentes mesures de la PA.....22

3-1- Auto-mesure (HBPM).....22

3-2- Mesure clinique .....23

3-3- Surveillance ambulatoire de la pression sanguine : LE MAPA .....23

4- Valeurs normale et optimale de la pression artérielle .....24

II-L'HTA.....24

1- Définition.....24

2- Historique.....25

3- Physiopathologie de l'HTA.....25

4- Mécanismes de régulation de la pression artérielle .....25

5- Les stades de l'hypertension artérielle .....29

6- Etiologies de l'hypertension artérielle .....30

6-1- Facteurs de risques modifiables :.....30

6-2- Facteurs de risques non modifiables.....32

7- Symptômes de l'HTA.....33

Chapitre II : Les médicaments antihypertenseurs

I-Classification des médicaments anti-hypertenseurs.....36

1- Diurétiques.....36

1-1- Classes des diurétiques .....37

1-2- Effets indésirables des diurétiques .....37

2- Bêtabloquants.....37

3- Les médicaments du système rénine-angiotensine .....38

3-1-	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ..	38
3-2-	Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2, ARAII ou Sartans)	39
4-	Les inhibiteurs calciques.....	40
5-	Les inhibiteurs de la rénine (aliskirène) .....	41
6-	Les vasodilatateurs directs .....	42
7-	Les antihypertenseurs d'action centrale (Les agonistes et les antagonistes du système adrénergique) .....	42
7-1-	Les alpha-2-agonistes (méthylodopa, clonidine, guanabenz, guanfacine)	42
7-2-	Les alpha-1-bloqueurs post-synaptiques (prazosine, térazosine, doxazosine)	42
II-	Pharmacodynamique des médicaments antihypertenseurs .....	43
1-	Diurétiques.....	43
1-1-	Mode d'action.....	43
1-2-	Pharmacodynamie des effets utiles en clinique.....	44
2-	Bêtabloquants .....	45
2-1-	Mode d'action.....	45
2-2-	Pharmacodynamie des effets utiles en clinique.....	46
3-	Les médicaments du système rénine-angiotensine (IECA et ARA2, ARAII ou Sartans).....	47
3-1-	Mode d'action.....	47
3-2-	Pharmacodynamie des effets utiles en clinique.....	49
4-	Les inhibiteurs calciques.....	50
4-1-	Mode d'action.....	50
4-2-	Pharmacodynamie des effets utiles en clinique.....	51
5-	Les inhibiteurs de la rénine (aliskirène) .....	51
5-1-	Mode d'action.....	51
6-	Les vasodilatateurs directs .....	52
6-1-	Mode d'action.....	52
6-2-	Pharmacodynamie des effets utiles en clinique.....	53
7-	Les antihypertenseurs d'action central (Les agonistes et les antagonistes du système adrénergique) .....	53
7-1-	Les alpha-2-agonistes (clonidine, méthylodopa, moxonidine, rilmédine)	53
7-2-	Les alpha-1-bloqueurs post-synaptiques (Prazosine, Urapidil) .....	53
III-	Pharmacocinétique des médicaments anti-hypertensives.....	55
1-	Diurétique .....	55



2-	Bêta-bloquants .....	55
3-	Les médicaments du système rénine-angiotensine (IECA et ARA2, ARAII ou Sartans) .....	56
4-	Les inhibiteurs calciques.....	58
5-	Les vasodilatateurs directs (Minoxidil, Hydralazine) .....	59
6-	Les anti-hypertenseurs d'action centrale.....	60
6-1-	Les alpha-2-agonistes.....	60
6-2-	Les alpha-1-bloqueurs post-synaptiques (Prazosine, Urapidil) .....	61
IV-	Propriétés et potentiel d'interaction des anti-hypertenseurs .....	62
1-	Diurétiques.....	62
2-	Bêta-bloquants .....	62
3-	Les médicaments du système rénine-angiotensine .....	63
3-1-	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IECA) .....	63
3-2-	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans).....	63
4-	Les inhibiteurs calciques.....	63
V-	Situations à risque ou déconseillées .....	64
1-	Diurétique .....	64
2-	Bêta-bloquants .....	65
3-	Les médicaments du système rénine-angiotensine (IECA et ARA2, ARAII ou Sartans) .....	65
4-	Les inhibiteurs calciques.....	66
5-	Les vasodilatateurs directs : (Minoxidil et Hydralazine) .....	67
6-	Les antihypertenseurs d'action centrale.....	67
6-1-	Les alpha-2-agonistes.....	67

## **PARTIE PRATIQUE**

1.1.	Objectif principal .....	70
1.2.	Objectifs secondaires .....	70
2.	Méthodologie.....	71
2.1.	Type et cadre de l'étude.....	71
2.2.	Population de l'étude .....	71
3.	Analyse statistiques.....	77
4.	Résultats .....	78
I.	Etude descriptive .....	78
1.	Population d'étude.....	78
2.	Données démographiques.....	78
3.	Données anthropométriques .....	79
4.	Les antécédents médicaux personnels .....	84

5.	Répartition selon la pratique d'une activité physique .....	87
6.	Paramètres biologiques .....	89
7.	Paramètres hémodynamiques .....	90
8.	Répartition de la population totale en fonction du traitement par bithérapie et trithérapie anti-hypertensives.....	90
9.	Répartition des différents classes anti hypertensives en trithérapie en fonction du sexe.....	92
10.	Répartition selon la prise des différentes classes anti hypertensives en bithérapie dans la population totale et en fonction du sexe .....	93
II.	Partie analytique.....	95
1.	Répartition du traitement (bithérapie/trithérapie) selon l'âge moyen des patients	95
2.	Répartition du traitement (bithérapie/trithérapie) selon IMC des patients	95
3.	Répartition du traitement (bithérapie/trithérapie) selon le tour de taille des patients	96
4.	Comparaison de la PAS , PAD et FC avant la bithérapie et la trithérapie	96
5.	Comparaison des paramètres biologique des sujets sous bi et trithérapie	97
6.	Répartition selon la différence de la moyenne de PAS et PAD et FC au cours d'un suivi du traitement (bi + trithérapie) .....	98
7.	Répartition selon la différence de la moyenne de PAS et PAD et FC au cours d'un suivi du traitement bithérapie.....	99
8.	La corrélation entre PAS, PAD et FC au cours d'un suivi du traitement bithérapie	99
9.	Répartition selon la différence de la moyenne de PAS et PAD et FC au cours d'un suivi du traitement trithérapie.....	100
10.	La corrélation entre PAS, PAD et FC au cours d'un suivi du traitement trithérapie .....	101
11.	La différence de PAS, PAD et FC au cours d'un suivi du traitement bithérapie antihypertensive .....	102
12.	La différence appariée de PAS, PAD et FC au cours d'un suivi du traitement trithérapie antihypertensive.....	104
	Discussion .....	106
	Conclusion .....	112
	BIBLIOGRAPHIE.....	113
	ANNEXES.....	120

## LISTE DES ABREVIATIONS :

<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>AINS</b>	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
<b>AMT</b>	Auto Mesure Tensionnelle
<b>ARAII</b>	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
<b>ASC</b>	Aire Sous la Courbe
<b>AT1</b>	récepteur de l'Angiotensine Type 1
<b>ATCD</b>	Antécédent
<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>BB</b>	$\beta$ -Bloquant
<b>Créa</b>	Créatinine
<b>CV</b>	Cardiovasculaire
<b>DASH</b>	Dietary Approaches to Stop Hypertension
<b>DFG</b>	Débit de Filtration Glomérulaire
<b>DHP</b>	DiHydroPyridine
<b>DS</b>	Diabète Sucré
<b>DT2</b>	Diabète Type 2
<b>DU</b>	Diurétique
<b>ECA</b>	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
<b>ECG</b>	Électrocardiographie
<b>ESC</b>	European Society of Hypertension
<b>ESH</b>	European Society of Cardiology
<b>FC</b>	Fréquence cardiaque
<b>FDC</b>	Fixed-Dose Combination
<b>GB</b>	Globules Blancs
<b>GITS</b>	GastroIntestinal Therapeutic System
<b>GTA</b>	Gros Troncs Artériels
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>Hb</b>	Hémoglobine
<b>HBPM</b>	Home Blood Pressure Monitoring
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein.
<b>HTA</b>	Hypertension Artérielle
<b>HTO</b>	Hypotension Orthostatique
<b>HVG</b>	Hypertrophie Ventriculaire Gauche

<b>HYVET</b>	HYPertension in the Very Elderly Trial
<b>IC</b>	Insuffisance Cardiaque
<b>IC</b>	Inhibiteur calcique
<b>IDM</b>	Infarctus du Myocarde
<b>IEC</b>	Inhibiteur de l'enzyme de Conversion
<b>IMAO</b>	Inhibiteur de Monoamine Oxydase
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>IRC</b>	Insuffisance Rénale Chronique
<b>IRT</b>	Insuffisance Rénale chronique Terminale
<b>JNC</b>	Joint National Committee
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein
<b>LL</b>	Libération Lente
<b>LP</b>	Libération Prolongée
<b>MAP</b>	Maladie Artérielle Périphérique
<b>MAPA</b>	Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
<b>MCV</b>	Maladies CardioVasculaires
<b>MET</b>	Metabolic Equivalent of Task
<b>MRC</b>	Medical Research Council
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PA</b>	Pression Artérielle
<b>PAD</b>	Pression Artérielle Diastolique
<b>PAR</b>	Risque Attribuable à la Population
<b>PAS</b>	Pression Artérielle Systolique
<b>PP</b>	Pression Pulsée
<b>RCVA</b>	Risque Cardio-Vasculaire Absolu
<b>RCVG</b>	Risque Cardio-Vasculaire Global
<b>SCA</b>	Syndrome Coronarien Aigue
<b>SFHTA</b>	Société Française de l'Hypertension Artérielle
<b>SHEP</b>	Systolic Hypertension in the Elderly Program
<b>SNC</b>	Système Nerveux Central
<b>SRAA</b>	Système Rénine Angiotensine-Aldostérone
<b>STOP-H</b>	Swedish Trial in Old Patients with Hypertension
<b>Syst-Eur</b>	Systolic Hypertension in Europe
<b>TG</b>	Triglycérides
<b>TT</b>	Tour de Taille

## LISTE DES FIGURES

### Partie théorique

**Figure n°01** : Système rénine-angiotensine-aldostérone

**Figure n°02** : Boucle de régulation nerveuse de la pression artérielle

**Figure n°03**: Les facteurs de risque modifiables et non (ou peu) modifiables de l'hypertension artérielle

**Figure n°04** : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)

### Partie pratique

**Figure n°1**: Répartition de la population selon l'obésité

**Figure n°2** : Répartition de la population selon le tour de taille (TT) et le sexe

**Figure n°3** : Répartition de la population selon les facteurs de risque associés à l'HTA et le sexe

**Figure n°4**: **Répartition** de la population selon les antécédents d'AVC, de cardiopathies et de néphropathies et selon le sexe

**Figure n°5**: Répartition selon la pratique d'une activité physique

**Figure n°6** : Répartition de la population totale en fonction du traitement par bithérapie et trithérapie

**Figure n°7**: Répartition selon la prise de trithérapie en fonction du sexe

**Figure n°8** : Répartition selon la prise des différentes classes antihypertensives en bithérapie dans la population totale et en fonction du sexe

## LISTE DES TABLEAU

### Partie théorique

**Tableau n° 01** : Les différents stades de la PA selon Fédération française de cardiologie

**Tableau n° 02**: Sites d'action et effets de deux récepteurs bêta-adrénergiques

**Tableau n°03** : Caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments du système rénine-angiotensine

**Tableau n° 04** : caractéristiques pharmacocinétiques utiles en clinique des alpha-1-bloqueurs post-synaptiques (Prazosine, Urapidil)

**Tableau n°05** : les Contre-indications des inhibiteurs calcique

**Tableau n°06** : Les contre-indications des vasodilatateurs directs (Minoxidil et Hydralazine)

### Partie pratique

**Tableau n° 1**: Répartition de la population selon le sexe

**Tableau n° 2**: Répartition des patients en fonction du sexe et de l'âge

**Tableau n° 3**: Caractéristiques de l'IMC selon le sexe

**Tableau n° 4**: Répartition de la population selon l'obésité et le sexe

**Tableau n° 5**: Répartition de la population selon le tour de taille et le sexe

**Tableau n° 6**: Tour de taille des patients en fonction du sexe.

**Tableau n° 7**: Poids moyen des patients en fonction du sexe

**Tableau n° 8**: La taille Moyenne des patients en fonction du sexe

**Tableau n° 9**: Répartition de la population selon les facteurs de risque cardiovasculaires et le sexe

**Tableau n° 10**: Répartition de la population totale en fonction des ATCD et selon le sexe

**Tableau n° 11**: Répartition de la population totale en fonction de l'activité physique et selon le sexe

**Tableau n° 12**: la moyenne des paramètres biologiques dans la population Etudiée

**Tableau n° 13:** Les paramètres hémodynamiques de la population totale en fonction du sexe

**Tableau n° 14:** Répartition de la population totale en fonction de bithérapie et trithérapie anti-hypertensives chez les deux sexes.

**Tableau n° 15:** Répartition selon la prise de trithérapie antihypertenseur chez les deux sexes.

**Tableau n° 16:** Répartition selon les différentes classes anti hypertensives en bithérapie en fonction du sexe.

**Tableau n° 17:** Comparaison entre la bithérapie et la trithérapie en fonction de l'âge moyen des patients

**Tableau n° 18:** Comparaison entre la bithérapie et la trithérapie en fonction d'IMC des patients.

**Tableau n° 19:** Comparaison entre la bithérapie et la trithérapie en fonction de tour de taille des patients.

**Tableau n° 20:** Répartition de traitement (bithérapie/trithérapie) selon la moyenne de PAS et PAD et FC avant le traitement.

**Tableau n° 21:** Comparaison entre la bithérapie et la trithérapie en fonction des paramètres biologiques.

**Tableau n° 22:** Répartition selon la différence de la moyenne de PAS et PAD et FC au cours d'un suivi du traitement (bi +trithérapie).

**Tableau n° 23:** Comparaison de la différence de la moyenne de PAS et PAD et au cours d'un suivi du traitement bithérapie.

**Tableau n° 24:** Corrélation de PAS, PAD et FC au cours d'un suivi du traitement bithérapie

**Tableau n° 25:** Répartition selon la différence de la moyenne de PAS et PAD et FC au cours d'un suivi du traitement trithérapie

**Tableau n° 26:** Corrélation de PAS, PAD et FC au cours d'un suivi du traitement trithérapie.

**Tableau n° 27:** Moyenne  $\pm$  écart-type de la différence de PAS, PAD et FC au cours d'un suivi du traitement bithérapie antihypertensive.

**Tableau n° 28:** Moyenne  $\pm$  écart-type de la différence appariée de PAS, PAD et FC au cours d'un suivi du traitement trithérapie antihypertensive



# INTRODUCTION

## Introduction

Les maladies cardiovasculaires sont à l'origine du quart des décès enregistrés dans le monde et représentent la première cause de décès prématuré de l'adulte. L'HTA est l'un des principaux déterminants de ces maladies, maladie probablement en relation avec le vieillissement de la population, l'urbanisation et le changement des habitudes nutritionnelles favorisant l'obésité[1] [2]. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), elle reste la première cause de décès prématuré dans le monde. On estime que 7,5 millions de personnes meurent chaque année en raison de complications de l'hypertension, ce qui représente 12,8 % de tous les décès dans le monde [3].

Selon l'OMS elle constitue un problème majeur de santé publique aussi bien dans les pays développés que dans les pays en voie de développement, C'est la raison pour laquelle l'OMS a élaboré un plan d'action 2008-2013 pour la stratégie mondiale de lutte contre cette maladie [4].

En raison de l'efficacité limitée de la monothérapie antihypertensive et son incapacité à atteindre une réduction optimale de la pression artérielle (PA), la prise en charge de la majorité des patients hypertendus de stade modéré à sévère se dirige vers les associations bithérapie et trithérapie antihypertensives pour atteindre l'objectif tensionnel souhaité [5].

L'objectif général de l'utilisation des associations fixes d'antihypertenseurs est d'améliorer l'acceptabilité des traitements, l'observance médicamenteuse, le contrôle de la pression artérielle et la réduction des complications cardiovasculaires.[6]

Notre étude a pour objectif principal de décrire et comparer les caractéristiques cliniques et hémodynamiques au cours d'un suivi de traitement des sujets hypertendus sous bithérapie et trithérapie antihypertensives.

# Revue de littérature

# Chapitre I : De la pression artérielle à l'hypertension artérielle

I- **La Pression artérielle :**

1- **Définition :**

La pression (ou tension) artérielle (PA) mesure la force de pression exercées par les parois des artères pour expulser le sang qu'ils contiennent [7].

Lors de la mesure de la pression artérielle par un brassard, deux chiffres sont habituellement donnés, mesurés en millimètres de mercure (mm Hg).

- ❖ **Le premier chiffre :** appelé pression artérielle systolique (PAS), mesure la pression dans les artères lorsque le cœur bat, c'est la force que le cœur crée lorsqu'il pompe le sang, et cette force exerce une pression sur ces vaisseaux sanguins, c'est la pression sanguine. [8]
- ❖ **Le deuxième chiffre :** appelé pression artérielle diastolique (PAD), , c'est la pression dans les vaisseaux sanguins lorsque le cœur est au repos. C'est à ce moment que le cœur se remplit de sang et reçoit de l'oxygène.[7]

2- **Principes généraux des mesures de la PA :**

La PA peut être mesurée :

- **Manuellement :** par la méthode auscultatoire, il s'agit d'écouter les bruits artériels (appelés "bruits de Korotkoff", d'après Nicolai Korotkoff, un chirurgien russe qui a été le premier à décrire la méthode d'auscultation pour mesurer la pression artérielle en 1905).

La méthode auscultatoire repose sur l'auscultation des bruits artériels de Korotkov, entendus en aval de gonfler un brassard pneumatique dans le haut du bras que l'on dégonfle progressivement. Le site de la pression artérielle systolique (phase I) et diastolique (phase V) du patient est enregistrée à partir de la lecture du sphygmomanomètre. Le sphygmomanomètre, appareils à utiliser avec la technique d'auscultation manuelle [9].

- **Automatiquement :** par la méthode oscillométrique, elle détecte les variations des oscillations de pression dues aux mouvements de la paroi artérielle.

La plupart des appareils de mesure automatique de la pression artérielle, non invasifs actuellement et largement disponibles, utilisent la méthode oscillométrique. La méthode oscillométrique consiste à détecter les changements dans les fluctuations de pression causées par le mouvement de la paroi artérielle sous la manchette occlusive, qui contient un ballon qui s'enroule autour du membre supérieur (bras). Pendant le dégonflage, les

oscillations de la pression du brassard commencent au-dessus de la pression systolique (PAS) et continuent en dessous de la pression diastolique (PAD). Ces oscillations sont causées par des impulsions rayonnant le long de l'artère et créant des changements de pression dans les sacs aériens [10]. Ces petits changements de pression, appelés pulsations oscillométriques, sont plus prononcés à la pression artérielle moyenne (PAM) et s'affaiblissent à mesure que la pression du brassard diminue [11].

Les deux méthodes utilisent un dispositif de mesure attaché à un brassard gonflable qui est placé autour du bras, gonflé pour occlure l'artère sous le brassard, puis relâché de manière contrôlée [12].

### **3- Les différentes mesures de la PA:**

#### **3-1- Auto-mesure (HBPM) :**

La surveillance de la pression artérielle à domicile Home Blood Pressure Monitoring (HBPM) surmonte bon nombre des limites de la mesure traditionnelle de la pression artérielle (PA) en cabinet et est à la fois moins chère et plus facile à réaliser que la surveillance ambulatoire de la PA. Les avantages potentiels de la prise de la tension artérielle par les patients eux-mêmes sont doubles : la distorsion produite par l'effet blouse blanche est éliminée, et des lectures multiples peuvent être effectuées sur des périodes prolongées [13]. L'auto-mesure de la pression artérielle à domicile s'est avérée utile pour prédire les lésions des organes cibles, les événements cardiovasculaires et la mortalité [14].

En raison du plus grand nombre de mesures qui peuvent être prises par le HBPM qu'en cabinet et de l'élimination de l'effet blouse blanche (l'augmentation de la pression artérielle pendant une visite au cabinet), les mesures à domicile sont plus reproductibles que les mesures en cabinet et montrent de meilleures corrélations avec les mesures des dommages aux organes cibles [13]. En outre, les études prospectives qui ont utilisé de multiples lectures à domicile pour exprimer la vraie PA ont montré que la PA à domicile prédit mieux le risque que la PA en cabinet [15].

Il est recommandé que l'HBPM fasse partie intégrante de la mesure de la pression artérielle chez la plupart des patients souffrant d'hypertension connue ou suspectée, avec une pression artérielle dans le bras mesuré par un moniteur oscillométrique, avec une taille de brassard et une précision prouvées selon les protocoles internationaux standard. Les mesures doivent être prises deux à trois fois par semaine le matin et le soir pendant que le sujet se repose en position assise. Un total de  $>$  ou  $=$  12 lectures sont

recommandées pour la prise de décision clinique, l'HBPM est indiquée pour les patients hypertendus nouvellement diagnostiqués ou suspectés et peut faire la différence entre l'hypertension blouse blanche et l'hypertension persistante [15].

### **3-2- Mesure clinique :**

L'intérêt récent pour les méthodes alternatives de mesure de la pression artérielle a permis de mettre en évidence certaines des déficiences potentiellement corrigibles de la mesure clinique de routine de la pression artérielle. En augmentant le nombre de lectures effectuées par visite et le nombre de visites ainsi qu'en essayant d'éliminer les sources d'erreur telles que la préférence digitale, la fiabilité de la pression clinique pour estimer la véritable pression artérielle et ses conséquences peut être considérablement augmentée. [16]

Malgré cela, il faut se rappeler qu'il existe un nombre important de sujets souffrant d'hypertension en blouse blanche chez qui les lectures cliniques continueront à donner des valeurs non représentatives, quel que soit le nombre de mesures effectuées. Les enquêtes sur les techniques utilisées par les médecins et les infirmières dans la pratique réelle ont révélé qu'un travailleur sur 172 ne suivait pas les directives de l'American Heart Association pour la mesure de la pression artérielle en milieu hospitalier. Bien que 68 % d'entre eux considéraient le sphygmomanomètre à mercure comme le plus précis, seuls 38 % ont choisi de l'utiliser lorsqu'ils avaient le choix, et 60 % ont été jugés comme prenant la pression artérielle de manière inexacte.[16]

### **3-3- Surveillance ambulatoire de la pression sanguine : LE MAPA :**

Les mesures ambulatoires de la pression artérielle sont plus prédictives des résultats cliniques que les mesures conventionnelles prises en clinique, grâce à la nature du sang qui est variable tout au long de la journée en fonction de l'état de la personne. [14]

Le monitoring ambulatoire effectue une surveillance de la pression artérielle lors des activités quotidiennes. Le MAPA permet de prendre connaissance des valeurs de pression artérielle à différents moments du jour, du soir et de la nuit. La surveillance ambulatoire présente également plusieurs autres avantages, étant pratique et réduisant considérablement les coûts des soins de santé. Elle aboutit à plus d'années de vie de qualité de vie pour les hommes et les femmes âgées de 50 ans. Confirmer le diagnostic d'hypertension artérielle , avec la MAPA s'avère aussi la stratégie la plus rentable pour le diagnostic de l'HTA, pour les hommes et les femmes de tous âges . [17]

La surveillance ambulatoire de la pression artérielle permet aussi d'évaluer la tension artérielle sur une période de 24 heures et "dans le quotidien" grâce à un petit appareil portatif équipé d'un brassard. L'appareil prend une mesure toutes les 15 minutes dans la journée et toutes les 30 minutes pendant la nuit sur une période de 24 h , elle facilite le diagnostic de pic de tension lié au stress temporaire de la visite du médecin, appelé syndrome de la blouse blanche. [18]

Les dommages aux organes associés à l'hypertension sont plus étroitement liés à la pression artérielle ambulatoire (PAA) qu'aux mesures de la pression artérielle en clinique ou occasionnelle .[19]

#### **4- Valeurs normale et optimale de la pression artérielle :**

La pression artérielle normale est lorsque la pression artérielle systolique (PAS) est inférieure à 140 mmHg et supérieure à 100 mmHg , et lorsque la pression artérielle diastolique est inférieure à 90 mmHg et supérieure à 70 mmHg [20] .

La pression artérielle est considérée comme optimale lorsque la pression artérielle systolique est inférieure à 120 mmHg et la pression artérielle diastolique est inférieure à 80 mmHg. La tension artérielle est considérée comme normale jusqu'à 129/84 et normale haute jusqu'à 139/89, selon les recommandations de Fédération française de cardiologie [20] .

### **II- L'HTA :**

#### **1- Définition :**

L'hypertension (HTA) est actuellement définie comme une pression artérielle systolique (PAS)  $\geq 140$  mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD)  $\geq 90$  mmHg. L'hypertension est l'une des maladies chroniques les plus courantes caractérisées par une pression artérielle constamment élevée, mesuré en clinique et confirmé par au moins deux mesures par visite pendant trois visites consécutives sur une période de 3 à 6 mois.[21]

En d'autre terme, la pression artérielle élevée, est une pression artérielle supérieure à la normale. La tension artérielle varie tout au long de la journée en fonction des activités. [21]

Plus la tension artérielle est élevée, plus il y a risque de faire des complications cardiovasculaires, tels que l'insuffisance cardiaque, le syndrome coronarien aigu et les accidents vasculaires cérébraux. [22]



Les mesures supérieures à 140/90 mmHg sont communément appelées "hypertension», bien que les médecins divisent l'hypertension en trois catégories : légère, modérée ou sévère , en fonction de la valeur de la pression artérielle. [22]

### **2- Historique :**

L'histoire de l'hypertension artérielle n'a pas encore été écrite dans son entier. Seule l'histoire de la mesure tensionnelle a fait l'objet de travaux bien documentés. [23]

Bien que la circulation sanguine ait été décrite par Harvey en 1628, la première mesure de pression artérielle revient à Stephen Hales en 1730, en utilisant un manomètre relié par une canule insérée dans l'artère crurale d'un cheval. [23]

En 1896, un médecin italien Scipione Riva-Rocci a conçu un brassard artériel relié à une colonne contenant du mercure et à une poire en caoutchouc permettant de mettre en pression le brassard. [23]

Plus tard, en 1905, P.Korotkoff a mis au point la méthode classique utilisée encore et qui consiste à mesurer à l'aide d'un manomètre la contrepression exercée sur l'artère humérale par un brassard gonflable en auscultant l'artère. [23]

### **3- Physiopathologie de l'HTA :**

Puisque la pression artérielle équivaut au débit cardiaque  $\times$  la résistance vasculaire périphérique totale, les mécanismes physiopathologiques impliquent toujours une augmentation :

- Du débit cardiaque.
- De la résistance vasculaire périphérique totale.
- Les deux en même temps. [24]

Chez la plupart des patients hypertendus, le débit cardiaque est normal ou légèrement augmenté et la résistance vasculaire périphérique totale est augmentée.[24]

### **4- Mécanismes de régulation de la pression artérielle :**

La variabilité de la pression artérielle conduit à disposer de nombreux mécanismes de régulation, la régulation de la pression artérielle est sous la dépendance :

- De la quantité de sang présente dans les vaisseaux ou volémie qui peut, en augmentant, élever le débit cardiaque et le volume de sang contenu dans les veines et donc augmenter la pression artérielle.[25]

- De la capacité des artères et des artéoles à se contracter et à se dilater (vasoconstruction et vasodilatation) en fonction des circonstances. Cette réactivité vasculaire est en rapport avec des modifications de la teneur en calcium et en sodium. [25]
- Le système rénine-angiotensine-aldostérone :
  - Désigne un système hormonal localisé dans le rein et dont le rôle est de maintenir l'homéostasie hydrosodée. Ce système joue un rôle prépondérant dans la régulation de la pression artérielle.[26]

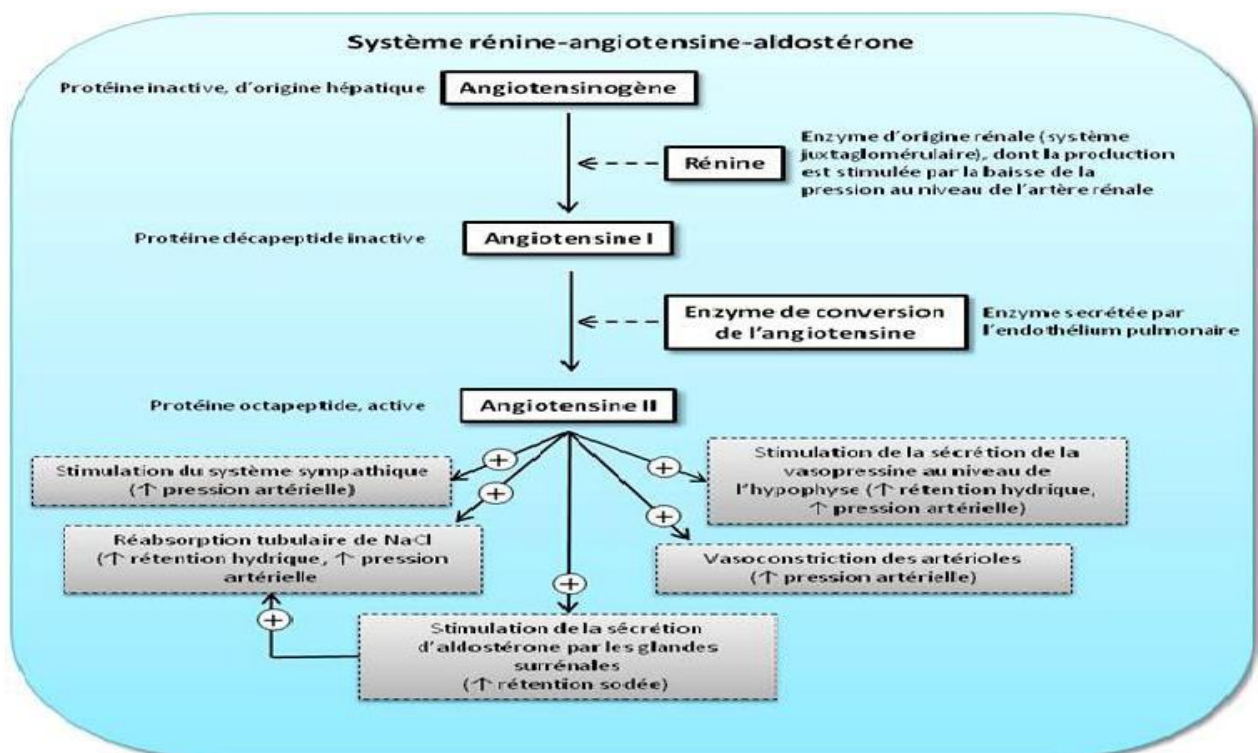


Figure n°01 : Système rénine-angiotensine-aldostérone[26]

- Un élévation prolongée de la pression artérielle est due à l'association de multiples facteurs et parmi eux, l'interaction entre le système nerveux sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone. [26]
- L'innervation sympathique de l'appareil juxtaglomérulaire du rein libère de la rénine ; l'angiotensine stimule les centres nerveux végétatifs du cerveau et augmente le tonus sympathique.[26]

- L'angiotensine stimule aussi la synthèse d'aldostérone, ce qui provoque une rétention de sodium (Na) ; des taux excessifs de Na intracellulaire augmentent la réactivité du muscle vasculaire lisse à la stimulation sympathique.[26]

- Des perturbations du transport du Na transmembranaire dues à une inhibition de la pompe à Na-K (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>ATPase) ou à une perméabilité accrue au Na<sup>+</sup> induit une augmentation du Na intracellulaire, ce qui rend la cellule plus sensible à l'hypertonie sympathique. Parce que le calcium (Ca) suit le Na, on suppose que c'est l'accumulation intracellulaire de Ca qui est responsable de l'hypersensibilité.[26]

- Système nerveux sympathique :

- La contribution du système nerveux sympathique dans le développement, le maintien et la progression de l'hypertension artérielle n'est plus à prouver.[27]

- La présence d'une activité sympathique de base plus importante, ainsi qu'une augmentation du relargage de la noradrénaline du rein dans la circulation ont été démontrées dans de nombreux modèles animaux d'hypertension, ainsi que chez les patients avec une hypertension artérielle essentielle en comparaison avec des sujets non hypertendus. Ce phénomène serait modulé par les nerfs afférents et efférents du système sympathique rénal.[27]

- Cette hyperactivité sympathique joue un rôle important dans la pathogénie de l'hypertension du sujet âgé, mais également dans celle de l'obèse, du patient atteint d'une résistance à l'insuline ou du syndrome métabolique.[27]

- Toutes les fibres nerveuses vont cheminer depuis le hile rénal au niveau de l'adventice de la paroi de l'artère rénale. L'activité sympathique entre le système nerveux central et le rein est bidirectionnelle. [27]

- Les influx nerveux efférents, qui proviennent du système nerveux central et aboutissent aux reins, augmentent l'activité du système rénine-angiotensine, ainsi que la rétention sodée, tout en diminuant le flux sanguin rénal. [27]

Dans le même temps, des influx provenant du rein aboutissent au cerveau, plus particulièrement à l'hypothalamus, ce qui a pour effet indirect de favoriser l'athérosclérose, l'hypertrophie myocardique, l'insuffisance cardiaque et l'insulino-résistance. [27]

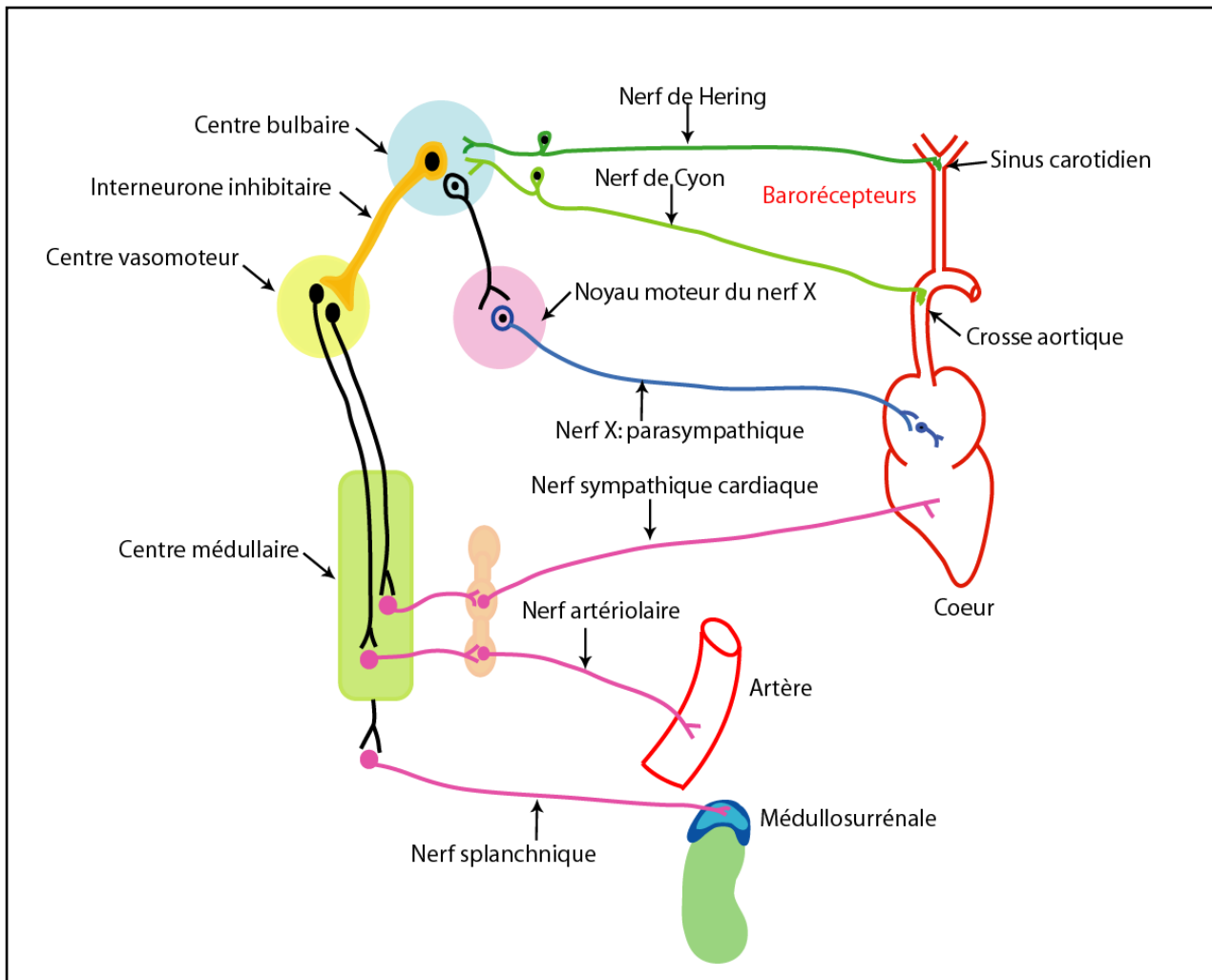


Figure n°02 : Boucle de régulation nerveuse de la pression artérielle [24]

- Rôle du sodium :

- Chez l'homme, comme chez l'animal, un bilan sodé positif entraîne fréquemment une hypertension artérielle. [24]
- L'excès de sel s'accompagne d'une hypovolémie plasmatique et, de ce fait, d'une augmentation du débit cardiaque. Secondairement, survient une vasoconstriction artériolaire réflexe, pérennisée par l'augmentation du tonus sympathique, et une hyper-réactivité vasculaire à l'angiotensine II. [24]
- Il est intéressant de noter que des anomalies dues à une perméabilité membranaire anormale au sodium peuvent être présentes chez l'enfant normotendu de parents hypertendus ceci relèverait d'une prédisposition héréditaire. [24]

5- Les stades de l'hypertension artérielle :

❖ Normale : Systolique inférieure à 120 mm Hg et diastolique inférieure à 80 mmHg. Les patients dont la tension artérielle est normale sont incités à maintenir un mode de vie sain pour conserver leurs niveaux de tension artérielle normale et prévenir l'apparition de l'hypertension. Les patients dont la tension artérielle est normale peuvent être évalués annuellement. [28]

❖ 2) Pré-hypertension : Systolique entre 120 et 139 mm Hg ou diastolique entre 80 et 89 mm Hg, C'est se retrouver entre un niveau de tension normal et de l'hypertension, cependant, il existe un risque de développer une hypertension. [28]

❖ 3) Stade 1(légère) : Systolique entre 140 et 159 mm Hg ou diastolique entre 90 et 99 mm Hg.

À ce stade, une combinaison de changements de mode de vie plus sains et de traitements antihypertenseur devrait abaisser la tension artérielle, ainsi que le risque de maladie cardiaque et/ou d'accident vasculaire cérébral. [28]

❖ 4) Stade 2 (modérée) : Systolique entre 160 et 179 mm Hg ou diastolique entre 100 et 109 mmHg.

À ce stade de l'hypertension, il existe un risque élevé de maladies cardiaques, de l'insuffisance rénale, et des accidents vasculaires cérébraux. Elle apparaît généralement avec l'âge, souvent accompagnée d'un excès de poids. [28]

La tension artérielle doit être vérifiée régulièrement et un régime strict doit être suivi, qui peut inclure des changements de mode de vie tels que l'alimentation et l'exercice physique. [28]

❖ 5) Stade 3 (sévère) : Tension artérielle systolique clinique de 180 mmHg ou plus ou tension artérielle diastolique clinique de 120 mmHg ou plus.[28]

**Tableau n°01** : Les différentes stades de la PA selon Fédération française de cardiologie[24]

Définitions	Systolique	Diastolique
Tension optimale	< 120	< 80
Tension normale	120-129	80-84
Tension normale élevée	130-139	85-89
Hypertension légère	140-159	90-99
Hypertension modérée	160-179	100-109
Hypertension sévère	> 180	> 110

#### **6- Etiologies de l'hypertension artérielle :**

Dans 90% des cas, l'origine de l'hypertension est inconnue et n'a pas de causes directes. Dans certains cas, l'HTA est liée à de multiples facteurs sur lesquels il est possible d'agir ou pas (facteurs modifiables et non modifiables), on parle d'hypertension essentielle.[29]

#### **6-1- Facteurs de risques modifiables :**

Certains facteurs liés à l'hygiène de vie ont des effets négatifs sur la pression artérielle. Parmi lesquels :

- L'alimentation déséquilibrée et notamment trop riche en sel : Une consommation excessive de sel favorise l'élévation de la pression artérielle. Chez une personne hypertendue, il est recommandé des apports inférieurs à 6 g par jour.[30]
- Le surpoids et l'obésité : la perte de poids peut contribuer à l'abaissement des chiffres tensionnels. C'est d'autant plus important que ce surpoids est souvent associé à d'autres facteurs de risques cardiovasculaires comme l'excès de cholestérol et le diabète.[31]

- L'alcool :

Bien que n'étant pas un facteur de risque d'athérosclérose dans la majorité des enquêtes épidémiologiques, la consommation excessive d'alcool est associée à différentes pathologies cardiovasculaires: hypertension artérielle, cardiomyopathie dilatée primitive, accident vasculaire cérébral, notamment hémorragique. [32]

L'alcool élève le niveau de PA, il peut interférer avec le traitement médicamenteux et induire une résistance aux antihypertenseurs. [32]

L'alcool favoriserait l'élévation tensionnelle en induisant souvent un surpoids, mais aussi par un effet vasoconstricteur lié notamment à une augmentation de la sensibilité aux agents vasopresseurs. A l'arrêt de l'alcool la pression artérielle diminue progressivement en une ou deux semaines. L'abstinence chez les alcooliques entraîne souvent une normalisation rapide des chiffres tensionnels. [32]

- Le manque d'activité physique (ou sédentarité) :

L'exercice physique est un adjuvant précieux des traitements antihypertenseurs. Il procure en lui-même un bénéfice, au moins immédiat, sur le contrôle des PA systoliques et diastoliques. Il améliore la qualité de l'observance, aide à la stabilité du poids et contribue positivement à la sensation de «mieux-être». [32]

Le patient sédentaire a un risque de développer une HTA de 20 à 50% plus important que le patient pratiquant une activité physique régulière. La pratique régulière (15 à 20min, trois fois par semaine) d'une activité physique participe à la diminution des chiffres de PA (un exercice d'intensité modérée permet de diminuer la PA systolique d'environ 5 à 10mmHg). [32]

- Le tabac : le tabagisme augmente la pression artérielle, et présente des effets néfastes précoces aussi bien sur le cœur que sur les artères, il agit, en effet, en diminuant le calibre des vaisseaux sanguins. La pression artérielle reste élevée, de manière modérée, au cours des vingt minutes qui suivent la prise d'une cigarette.. [33]

- L'excès de cholestérol (Hypercholestérolémie) : c'est surtout l'élévation de la fraction Low-Density-Lipoprotein/Cholestérol (LDL/Cholestérol), et la baisse du cholestérol HDL, qui sont associées à un risque élevé d'HTA et de complications cardiovasculaires.[34]

Il est possible d'agir sur ces facteurs pour prévenir et réduire l'hypertension en changeant les habitudes de vie et/ou par des traitements médicamenteux adaptés.

### **6-2- Facteurs de risques non modifiables :**

D'autres facteurs sont impliqués dans l'apparition de l'hypertension artérielle, sur lesquels on ne peut pas agir. Parmi les facteurs non modifiables, on trouve :

- L'âge : Est la cause principale de l'hypertension artérielle. En effet, en vieillissant, la paroi des artères devient moins souple, et la pression sanguine se fait plus forte. Ce phénomène abîme encore les artères et les fait vieillir plus vite, c'est un cercle vicieux. Le risque d'être hypertendu augmente avec l'âge, 40 % pour les personnes âgées de plus de 65 ans, puis 90 % pour celles de plus de 85 ans.[35]

- Les antécédents familiaux : Avoir des membres de sa famille atteints d'hypertension augmente le risque de faire une HTA.

- Le sexe : Les femmes sont plus exposées lors de la prise de la pilule contraceptive, la grossesse et la ménopause.

- Plus rarement certaines maladies ou traitements médicamenteux (maladies rénales ou endocriniennes, antidépresseurs, corticoïdes). Il s'agit d'une hypertension dite secondaire.

- Naissance prématurée.
- Catégorie socio-économique défavorisée.
- Petit poids de naissance.
- Apnée du sommeil, stress psychosocial.[31]



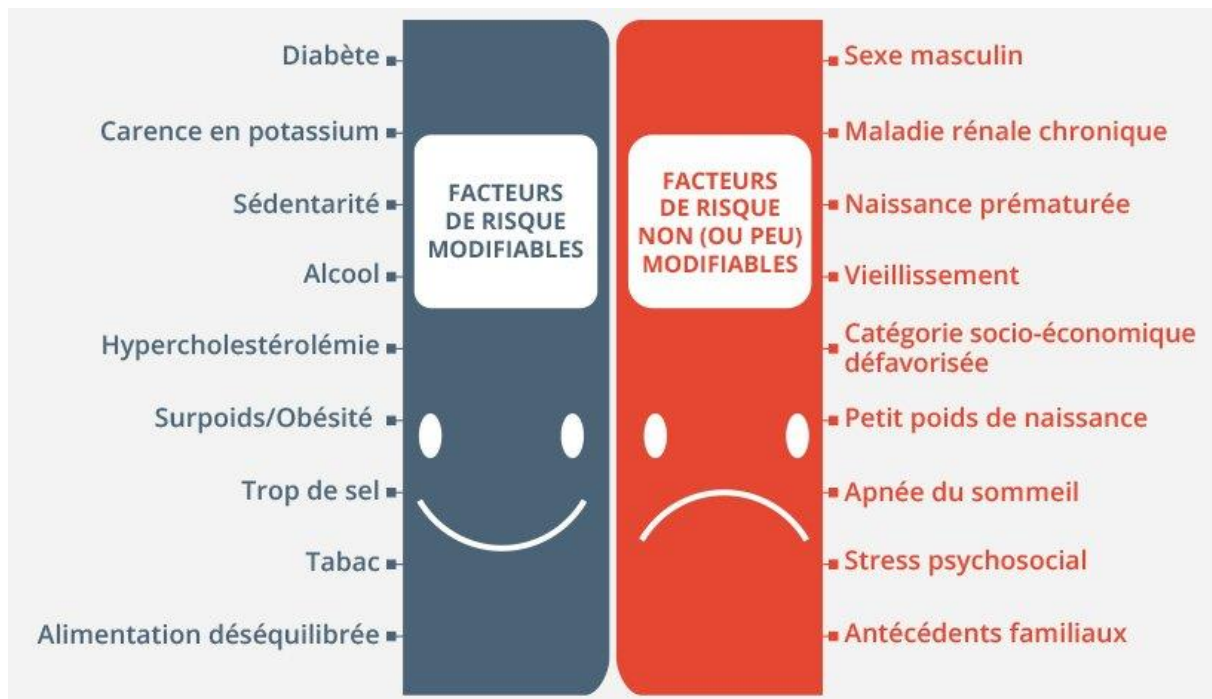


Figure n°03: Les facteurs de risque modifiables et non (ou peu) modifiables de l'hypertension artérielle.[31]

### 7- Symptômes de l'HTA :

L'hypertension artérielle ne provoque souvent aucun symptôme pendant une longue période. Même si la tension artérielle est élevée. [36]

En fait, près d'un tiers des personnes qui souffrent d'hypertension ne le savent pas. Cela s'explique par le fait que l'hypertension ne présente aucun symptôme, sauf si elle est très grave. La meilleure façon pour diagnostiquer une hypertension artérielle est de procéder à des contrôles réguliers. [36]

Si la tension artérielle est extrêmement élevée, il peut y avoir certains symptômes à surveiller, notamment :

- ✓ Maux de tête sévères
- ✓ Saignement de nez
- ✓ Fatigue ou confusion
- ✓ Problèmes de vision
- ✓ Douleurs thoraciques
- ✓ Difficulté à respirer
- ✓ Rythme cardiaque irrégulier, sang dans l'urine

✓ Battements dans la poitrine, le cou ou les oreilles [37]

# **Chapitre II : Les médicaments antihypertenseurs**

### I- Classification des médicaments anti-hypertenseurs :

L'administration de médicaments antihypertenseurs a pour objectif de réduire la mortalité et la morbidité cardio-vasculaire associée à l'hypertension artérielle. [38]

La pression artérielle est maintenue par une régulation du débit cardiaque et des résistances vasculaires périphériques, sous le contrôle rénal du volume de liquide intravasculaire. [38]

Tous les médicaments antihypertenseurs agissent en modifiant un ou plusieurs de ces paramètres. [39]

Les médicaments antihypertenseurs sont nombreux et appartiennent à différentes classes médicamenteuses divergeant par leur mécanisme d'action et leurs effets indésirables: diurétiques, bêtabloquants, médicaments du système rénine-angiotensine (les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), inhibiteurs calciques, inhibiteurs de la rénine (aliskirène), vasodilatateurs directs et antihypertenseurs d'action central (les agonistes et les antagonistes du système adrénergique).[39]

#### 1- Diurétiques :

En 1950, les diurétiques ont été les premiers médicaments administrés pour traiter l'hypertension artérielle. Aujourd'hui, en raison de leur efficacité et de leurs effets secondaires rares, les diurétiques servent toujours au traitement de l'HTA légère ou modérée, en soin de première ligne, Ils sont souvent combinés à d'autres classes d'antihypertenseurs de façon à augmenter leur efficacité. [40]

Leur classification vient de leur structure chimique et de leur site d'action localisé au niveau du tubule rénal. Il existe plusieurs types de diurétiques. Les diurétiques thiazidiques (HydroChloroThiazide :HCTZ) sont principalement recommandés en première intention dans le traitement de l'HTA. Ils sont administrés par voie orale et leur effet thérapeutique optimal survient généralement après quatre semaines. [40]

En 2014, une enquête de la Revue Prescrire estimait que chez les personnes sans diabète et sans atteinte cardiovasculaire ni rénale, les diurétiques thiazidiques demeuraient le traitement de premier choix de l'hypertension artérielle.[40]

### 1-1- Classes des diurétiques :

Il existe quatre classes de diurétiques, qui se distinguent par leurs sites d'action :

Les diurétiques proximaux : ce sont les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) et les substances osmotiques (Mannitol). [41]

Les diurétiques de l'anse : furosémide, bumétanide, pirétanide, ils inhibent la réabsorption de sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. [41]

Les diurétiques thiazidiques : ce sont des dérivés du benzothiazide, et sont donc des sulfamides : hydrochlorothiazide, chlortalidone, indapamide. Ils inhibent la réabsorption de sodium sur la partie proximale du tube distal, au niveau du segment de dilution. [41]

Les diurétiques du tube collecteur cortical : ils regroupent l'amiloride et les antialdostérones, spironolactone, éplérène, ils ont en commun la capacité de s'opposer à l'échange Na/K.[41]

### 1-2- Effets indésirables des diurétiques :

Les diurétiques sont des médicaments généralement bien tolérés par les patients. Ils peuvent néanmoins s'accompagner d'un certain nombre d'effets secondaires :

Une déshydratation, qui se manifeste par une sécheresse de la bouche, une perte d'élasticité de la peau, des crampes musculaires, une faiblesse, une fièvre, un mal de gorge ou une éruption cutanée, des étourdissements, des maux d'estomac. [42]

En période de forte chaleur, les patients sous diurétiques doivent être particulièrement vigilants et penser à s'hydrater régulièrement et abondamment. [42]

### 2- Bêtabloquants :

Les médicaments bêtabloquants agissent sur le cœur et les vaisseaux. Ce sont des traitements bien évalués, qui ont fait la preuve de leur efficacité à long terme. [43]

Les bêtabloquants ou les B-bloquants sont des antagonistes spécifiques et compétitifs des récepteurs bêta-adrénergiques. Ils constituent l'une des premières classes de médicaments validées pour le traitement de l'hypertension. Ils sont recommandés par le Programme éducatif canadien sur l'hypertension comme l'un des traitements en première intention de l'hypertension artérielle systolo-diastolique pour les patients de moins de 60 ans qui n'ont ni complication ni comorbidité. Ils ne sont pas recommandés en monothérapie aux hypertendus de plus de 60 ans[43].

Les médicaments bêtabloquants sont: Acébutolol, Aténolol, Bétaxolol, Bisoprolol, Cartéolol, Carvédilol, Céliprolol, Labétalol, Métoprolol Nadolol, Nébivolol, Pindolol, Propranolol, Tertatolol, Timolol .[44]

### Effets indésirables

Bradycardie, Troubles de la conductivité, maladie du sinus, l'asthme (dans des circonstances impérieuses, un bêta<sub>1</sub>-bloquant ou un bloquant avec activité bêta<sub>2</sub>-agoniste peut être administré), troubles du sommeil, hypoglycémie en cas de diabète, endurance physique réduite, fatigue, impotence.[45]

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, les bêtabloquants (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) en association aux inhibiteurs de l'ACE et aux diurétiques réduisent la mortalité cardiaque et les taux d'hospitalisation. L'insuffisance cardiaque est donc une indication pour les bêtabloquants. [45]

Les bêtabloquants peuvent aggraver l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI). Ils peuvent néanmoins être utilisés en cas d'AOMI légère à modérée. [45]

### **3- Les médicaments du système rénine-angiotensine:**

#### **3-1- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA):**

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) servent au traitement de l'HTA. Ils sont utilisés en monothérapie ou combinés à d'autres antihypertenseurs. [46]

Ces médicaments réduisent la pression artérielle chez un grand nombre de patients hypertendus et cela indépendamment de l'activité rénine plasmatique. Ces produits permettant une protection rénale, ce sont les médicaments de choix en cas de diabète. Ils ne sont pas recommandés pour le traitement initial chez les Noirs, chez qui ils semblent augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral si utilisés en traitement initial. [46]

Les diurétiques thiazidiques potentialisent l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA plus que celui des autres classes d'antihypertenseurs. La spironolactone et l'éplérénone semblent également accroître l'effet des inhibiteurs de l'ECA.[46]

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont: Benazépril, Captopril, Cilazapril, Énalapril, Fosinopril, Lisinopril, Périndopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril.[47]

### Effets indésirables

Une toux sèche, irritative, est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté, mais l'œdème de Quincke est le plus grave et peut être fatal s'il atteint l'oropharynx. L'œdème de Quincke est plus fréquent chez les Noirs et chez les fumeurs. Les inhibiteurs de l'ECA peuvent augmenter la kaliémie et la créatininémie, en particulier en cas de maladie rénale chronique, de prise de diurétiques épargneurs du potassium, de suppléments de potassium ou d'AINS. [46]

Les inhibiteurs de l'ECA sont les antihypertenseurs les moins susceptibles d'entraîner des troubles de l'érection. Les inhibiteurs de l'ECA sont contre-indiqués pendant la grossesse. En cas de néphropathie, la créatininémie et la kaliémie doivent être contrôlées au moins tous les 3 mois. Les patients qui ont une néphropathie de stade 3 (taux de filtration glomérulaire estimé  $< 60$  mL/min à  $> 30$  mL/min) et reçoivent des inhibiteurs de l'ECA peuvent habituellement tolérer jusqu'à 30 à 35% d'augmentation de la créatinine sérique au-dessus de la ligne de base. [46]

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent entraîner une lésion rénale aiguë en cas d'hypovolémie, d'insuffisance cardiaque sévère, de sténose bilatérale des artères rénales importante ou de sténose importante de l'artère à un rein unique. [46]

### **3-2- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2, ARAII ou Sartans) :**

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) forment une famille relativement nouvelle d'antihypertenseurs. On les appelle aussi les sartans. Ils sont aussi utilisés pour traiter d'autres maladies y compris l'insuffisance cardiaque.. Ils possèdent certaines caractéristiques des IECA et présentent moins d'effets secondaires liés à l'accumulation de bradykinine, comme les IECA, ils affectent l'angiotensine II. [39]

Cependant, leur mécanisme diffère : les IECA inhibent la production d'angiotensine II alors que les ARA inhibent l'action de l'angiotensine II en bloquant sélectivement certains récepteurs. [39]

Les ARA peuvent être prescrits en première intention en monothérapie ou en association avec d'autres antihypertenseurs tels les bloqueurs des canaux calciques (BCC) ou les diurétiques. Leur efficacité anti-hypertensive est équivalente, mais pas nécessairement supérieure à celle des IECA. Ainsi, la substitution d'un IECA pour un

ARA élimine la toux des patients réactifs en quelques jours et on obtient une réponse anti-hypertensive semblable. [39]

Les inhibiteurs de l'angiotensine II sont : Candésartan et Candésartan Cilexétil, Éprosartan, Irbésartan, Losartan, Olmésartan, Telmisartan, Valsartan . [43]

### Effets indésirables

L'incidence des effets indésirables est faible, la survenue d'un œdème de Quincke est possible mais beaucoup plus rare qu'avec les inhibiteurs de l'ECA. [39]

Précautions d'utilisation des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II en cas d'hypovolémie et de grave insuffisance cardiaque sont les mêmes que ceux des inhibiteurs. Les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II sont contre indiqués pendant la grossesse. [39]

### **4- Les inhibiteurs calciques :**

Les bloqueurs des canaux calciques (BCC) constituent une famille hétérogène d'antihypertenseurs dont le point commun consiste à diminuer la pénétration du calcium dans les cellules musculaires lisses striées cardiaques et squelettiques, ainsi que les cellules musculaires lisses artérielles. On les appelle aussi les antagonistes calciques ou les inhibiteurs des canaux calciques (ICC). Le calcium joue un grand rôle dans la contraction des fibres myocardiques, les cellules lisses vasculaires, ainsi que dans l'activité normale des nœuds sinusoïdaux et auriculo-ventriculaire, les bloqueurs des canaux calciques entraînent leur relaxation. [43]

Les BCC, par exemple l'amlopidine, le diltiazem, la nifedipine et le vérapamil, sont de puissants dilatateurs artériels. Ils sont efficaces pour contrôler l'hypertension artérielle en monothérapie ou en association avec d'autres classes d'antihypertenseurs. Ils sont aussi utilisés pour traiter l'insuffisance coronaire et l'arythmie. [48]

Les BCC sont très efficaces pour contrôler l'HTA : la baisse de la pression artérielle est dépendante de la dose et constante dans le temps. La classification des BCC tient compte de leurs effets pharmacologiques et de leur sélectivité tissulaire ou du type de canaux calciques qu'ils bloquent préférentiellement. [48]

On distingue deux types de BCC, soit les BCC dihydropyridines (BCC-DHP) et les BCC non dihydropyridines (BCCNDHP). Les BCC-DHP inhibent les canaux calciques lents sans engendrer d'effets antiarythmiques. Leur action vasodilatatrice artérielle et coronaire est très puissante. [48]



Les antagonistes calciques non dihydropyridiniques comme le vérapamil et le diltiazem ralentissent la fréquence cardiaque, diminuent la conduction auriculo-ventriculaire et réduisent la contractilité myocardique. Par conséquent, ces médicaments ne doivent pas être prescrits à des patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré ou une insuffisance ventriculaire gauche. [48]

La nifédipine, le vérapamil ou le diltiazem à libération prolongée sont utilisés pour traiter l'HTA, par contre, la nifédipine et le diltiazem à courte durée d'action sont associés à un risque élevé d'infarctus du myocarde et ne sont donc pas recommandés. [48]

Un inhibiteur calcique est préféré à un bêta-bloqueur en cas d'angor associé à une hyperréactivité bronchique, à des spasmes coronaires ou à un syndrome de Raynaud. [48]

Les inhibiteurs calciques sont : Amlodipine, Diltiazem, Félodipine, Nifédipine, Vérapamil. [43]

### Effets indésirables

Les inhibiteurs des canaux calciques ont relativement peu d'effets secondaires. Si des effets se manifestent, ils sont habituellement incommodes, sans être graves. [49]

Les effets secondaires comprennent : la fatigue, les étourdissements, les brûlures d'estomac, l'enflure des chevilles ou des pieds. [49]

### **5- Les inhibiteurs de la rénine (aliskirène) :**

Les inhibiteurs de la rénine bloquent l'action de la rénine. Actuellement, seul un inhibiteur de la rénine, l'aliskirène, est commercialisé. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs. [40]

### Effets indésirables

En association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, il existe un risque majoré d'hyperkaliémie. Cette même association augmente le risque de complications rénales et d'accidents vasculaires cérébraux chez le diabétique de type II avec une insuffisance rénale modérée. [40]

**6- Les vasodilatateurs directs :**

Les vasodilatateurs directs, dont le minoxidil et l'hydralazine, agissent directement sur les vaisseaux sanguins, indépendamment du système nerveux végétatif. Le minoxidil est plus puissant que l'hydralazine mais a plus d'effets indésirables, y compris une rétention hydro-sodée et une hypertrichose qui est mal supportée par les femmes. Le minoxidil doit être réservé à l'HTA sévère et résistante. [48]

L'hydralazine est utilisée pendant la grossesse, et comme antihypertenseur d'appoint. L'utilisation de l'hydralazine à long terme et à dose élevée (> 300 mg/jour) a été associée à un syndrome lupique, qui guérit lorsque le médicament est interrompu.[48]

**Effets indésirables**

Hypotension, accélération du rythme cardiaque, céphalée, rétention d'eau. [48]

**7- Les antihypertenseurs d'action centrale (Les agonistes et les antagonistes du système adrénergique) :**

Les modificateurs adrénergiques comprennent les alpha-2-agonistes centraux, les alpha-1-bloqueurs post-synaptiques et les antagonistes adrénergiques périphériques non sélectifs. [39]

**7-1- Les alpha-2-agonistes (méthyldopa, clonidine, guanabenz, guanfacine) :**

Stimulent les récepteurs alpha-2-adrénergiques du tronc cérébral et diminuent l'activité du système nerveux sympathique, abaissant ainsi la PA. Du fait de leur action centrale, ils sont plus susceptibles que d'autres antihypertenseurs d'entraîner une sécheresse de bouche, une somnolence ou une dépression, ils ne sont plus largement utilisés. La clonidine peut être appliquée en patch par voie transdermique à raison d'1 fois/semaine; sous cette forme, elle peut être utile chez les patients non coopérants (atteints de démence). [39]

**7-2- Les alpha-1-bloqueurs post-synaptiques (prazosine, térazosine, doxazosine) :**

Ne sont plus utilisés en première intention dans le traitement de l'HTA, car les données disponibles ne démontrent pas de réduction de la mortalité. En outre, la doxazosine utilisée seule ou en association avec des antihypertenseurs autres que les diurétiques augmente le risque d'insuffisance cardiaque. Cependant, ils peuvent être utilisés chez les patients qui ont une hypertrophie prostatique ou chez ceux dont le tonus sympathique est élevé (c'est-à-dire, ceux qui ont une fréquence cardiaque élevée et des

pressions sanguines de pic élevées) et qui reçoivent déjà des doses maximales d'un bêtabloqueur.[39]

### Effets indésirables

Somnolence, sécheresse de la bouche et risque d'hypotension sont présents avec tous les antihypertenseurs d'action centrale. Ils tendent à disparaître avec le temps, même après augmentation de la dose suite à l'échappement médicamenteux initial. Leur persistance peut conduire à l'arrêt du traitement.

Les patients peuvent manifester des troubles de type dépressif, anxieux et asthéniques. Baisse de la libido et difficultés érectiles sont relativement fréquentes.

Méthyldopa : propriétés anti-dopaminergiques marquées. Elle peut donc entraîner des signes extrapyramidaux (par exemple syndrome parkinsonien, dystonies) et une galactorrhée secondaire à une hyper-prolactinémie. Elle expose à un risque d'angor, des œdèmes, des atteintes digestives rares mais graves et des atteintes hépatiques, surtout pendant les 3 premiers mois de traitement. Elle est associée à une anémie hémolytique.[50]

## **II- Pharmacodynamique des médicaments antihypertenseurs:**

### **1- Diurétiques :**

#### **1-1- Mode d'action :**

Les diurétiques diminuent la pression artérielle en réduisant le sodium (NaCl) dans l'organisme. La quantité réabsorbée diffère selon le site du néphron où ils agissent. Dans le cas des diurétiques thiazidiques, c'est au niveau du tube contourné distal (TCD) qu'ils inhibent la réabsorption du sodium. En fait, les thiazides agissent de deux façons. Tout d'abord, la réabsorption du sodium étant bloquée dans le TCD, l'excrétion du sodium dans l'urine augmente. [51]

L'ion chlore (Cl<sup>-</sup>) et l'eau suivent le sodium, ce qui favorise la diurèse, première action du diurétique. Ceci entraîne une baisse du volume sanguin, du débit cardiaque et par conséquent, de la pression artérielle. Toutefois, après deux mois, le débit cardiaque se normalise et c'est alors que le deuxième mécanisme d'action des thiazides entre en jeu, soit l'effet vasodilatateur qui, en réduisant la résistance périphérique, maintient la baisse de pression artérielle à long terme. [51]

### 1-2- Pharmacodynamie des effets utiles en clinique :

#### Diurétique de l'anse :

Ces diurétiques sont étroitement liés à l'albumine (96 %), ne sont pas filtrés par le glomérule et doivent être sécrétés dans le tubule contourné proximal pour atteindre leur site d'action.[52]

Ils ne subissent pas de métabolisme hépatique. En cas d'insuffisance rénale sévère, la sécrétion tubulaire proximale active est réduite, et la dose doit alors être augmentée pour maintenir le même effet natriurétique (dans certains cas, le furosémide oral a été administré quotidiennement à des doses allant jusqu'à 500 mg). [52]

Les diurétiques de l'anse entrent en compétition avec d'autres médicaments liés à l'albumine, en particulier les antagonistes de la vitamine K, ce qui peut entraîner des modifications de l'INR. [52]

Ils ont un délai d'action court (30 minutes par voie orale et 10 minutes par voie intraveineuse) et une courte durée d'action (4 heures par voie orale et 3 heures par voie intraveineuse).

Ce sont les diurétiques les plus puissants. C'est une des raisons pour lesquelles ils ne sont presque plus utilisés pour l'hypertension artérielle. [52]

En raison de la rapidité d'action, ils seront pris le matin (si pris au coucher, l'augmentation importante de la diurèse empêche de dormir) .[52]

#### Diurétiques thiazidiques :

Initialement, les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire de sodium et diminuent le volume sanguin. Cette réduction de la consommation de sodium et du volume sanguin est responsable de la baisse de la pression artérielle. [53]

L'inhibition de la réabsorption du NaCl stimule aussi indirectement la réabsorption du Ca<sup>2+</sup>. [53]

#### Diurétiques épargneur de potassium :

Ce sont principalement des natriurétiques. Les effets indésirables secondaires à une déplétion hydrique et sodée (hypotension orthostatique, insuffisance rénale fonctionnelle) sont également la conséquence d'effets natriurétiques. [54]

L'inhibition de la sécrétion urinaire de K<sup>+</sup> entraîne une hyperkaliémie. [54]

La diminution de la sécrétion de protons dans le collecteur entraîne une tendance à l'acidose.

La spironolactone interagit également avec les récepteurs aux androgènes et à la progestérone, provoquant une gynécomastie et une impuissance dose-dépendante. [54]

Ces diurétiques sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale en raison du risque d'hyperkaliémie. [54]

### **2- Bêtabloquants :**

#### **2-1- Mode d'action :**

Ces médicaments viennent contrer l'action des médiateurs adrénrgiques en agissant sur les récepteurs, notamment au niveau du cœur, des vaisseaux sanguins et des bronches. Ils diminuent les effets de l'épinephrine (adrénaline) et d'autres hormones du stress. [55]

Les antagonistes des récepteurs bêta-adrénrgiques ont de nombreuses propriétés pharmacologiques : celles qui les distinguent principalement sont la cardio-sélectivité, l'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) et la solubilité. La cardio-sélectivité est une propriété dont le rôle est essentiel au bénéfice thérapeutique. [55]

Les B-bloquants cardio-sélectifs ont la capacité de bloquer de manière préférentielle les récepteurs B1-adrénrgiques de la région du cœur, ce qui permet de maintenir les actions des récepteurs B2 telles que la relaxation bronchique, la vasodilatation périphérique et la régulation de la glycémie. [55]

Cette sélectivité est optimale à faibles doses, mais diminue à doses élevées. À l'inverse, les B-bloquants non cardio-sélectifs bloquent les récepteurs B1 et B2-adrénrgiques pulmonaires et vasculaires et peuvent occasionner de la bronchoconstriction surtout chez les personnes asthmatiques ou atteintes de broncho-pneumopathie obstructive chronique (BPOC). [55]

L'activité sympathomimétique intrinsèque peut être comparée à celle d'un agoniste partiel. En effet, la molécule se fixe sur le récepteur adrénrgique et bloque ainsi son activation complète, qui serait normalement déclenchée par les catécholamines circulantes, tout en le stimulant faiblement. Ce mécanisme se traduit par une réduction moins importante de la fréquence et du débit cardiaque au repos. [55]

**Tableau n° 02:** Sites d'action et effets de deux récepteurs bêta-adrénergiques. [55]

Type de récepteur bêta (β)	Site d'action	Effets
<b>Récepteurs β1-adrénergiques</b>	Cœur Rein	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Augmentation de la force des contractions cardiaques (effet inotrope positif).</li> <li>■ Augmentation de la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif).</li> <li>■ Augmentation de la vitesse de conduction auriculoventriculaire (effet dromotrope positif).</li> <li>■ Augmentation de l'excitabilité ventriculaire (effet bathmotrope positif).</li> <li>■ Augmentation de la sécrétion de rénine.</li> </ul>
<b>Récepteurs β2-adrénergiques</b>	Poumons et vaisseaux sanguins desservant le cœur, le foie et les muscles squelettiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Dilatation des vaisseaux sanguins et des bronchioles, relâchement des muscles du tube digestif, de l'utérus et de la vessie.</li> <li>■ Déclenchement de la sécrétion d'insuline par le pancréas : augmentation de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse hépatique et de la glycogénolyse musculaire.</li> <li>■ Diminution de la kaliémie par stimulation de la pompe <math>Na^+/K^+</math> (entraînant ainsi un tremblement des extrémités).</li> </ul>

### 2-2- Pharmacodynamie des effets utiles en clinique :

Traitement de l'hypertension artérielle : L'efficacité des bêtabloquants repose sur leurs effets cardiaques (inotrope positif et chronotrope négatif) et rénaux (diminution de la rénine plasmatique).

Traitement prophylactique des épisodes angineux (traitement de base de l'angor d'effort stable) et traitement prophylactique chronique de l'infarctus du myocarde non intentionnel. Leur efficacité repose sur des effets inotropes et chronotropes négatifs, entraînant une diminution du travail cardiaque et donc une diminution de la consommation myocardique en oxygène. [56]

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque systolique chronique, ces effets semblent être liés à un débit cardiaque réduit et à un remodelage myocardique réduit en inhibant les effets mitogènes des catécholamines. [56]

Du fait de l'effet inotrope négatif de ces molécules, elles ne doivent pas être utilisées chez les patients en décompensation cardiaque ou dans le mois suivant la décompensation et la posologie doit être augmentée progressivement et prudemment jusqu'à la dose maximale tolérée dans cette indication. [56]

### **3- Les médicaments du système rénine-angiotensine (IECA et ARA2, ARAII ou Sartans) :**

#### **3-1- Mode d'action :**

##### **3-1-1- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) :**

Le mécanisme d'action des inhibiteurs de l'ECA repose sur une inhibition de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine. Cette enzyme assure deux missions principales dans l'organisme. D'une part, elle est compétente pour la synthèse de l'octapeptide actif sur la vasoconstriction l'angiotensine II, à partir de son précurseur inactif, le décapeptide l'angiotensine I, en scindant les deux acides aminés C terminaux. D'autre part, elle catalyse la dégradation du médiateur, la bradykinine en produits inactifs. [57]

L'inhibition de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine entraîne une diminution de la concentration d'angiotensine II au niveau des récepteurs de l'angiotensine (AT<sub>1</sub> et AT<sub>2</sub>). Premièrement, de ce fait, le tonus vasculaire diminue et la pression artérielle baisse. Deuxièmement, la baisse des taux d'angiotensine II induit une diminution de la libération d'aldostérone de la corticosurrénale et donc un effet sur le bilan hydrique. Au niveau cellulaire, on peut observer une baisse des effets mitogènes médiés par l'angiotensine II sur les fibroblastes et les myocytes du cœur, qui conduisent, notamment après un infarctus, à des changements défavorables (remodelage). [57]

En cas de pathologies rénales telles que la néphropathie diabétique, les inhibiteurs de l'ECA diminuent l'excrétion urinaire en protéines et empêchent ainsi toute progression de l'affection (néphroprotection). [57]

L'inhibition de la dégradation de la bradykinine entraîne en revanche son accumulation et ses effets indésirables associés. [57]

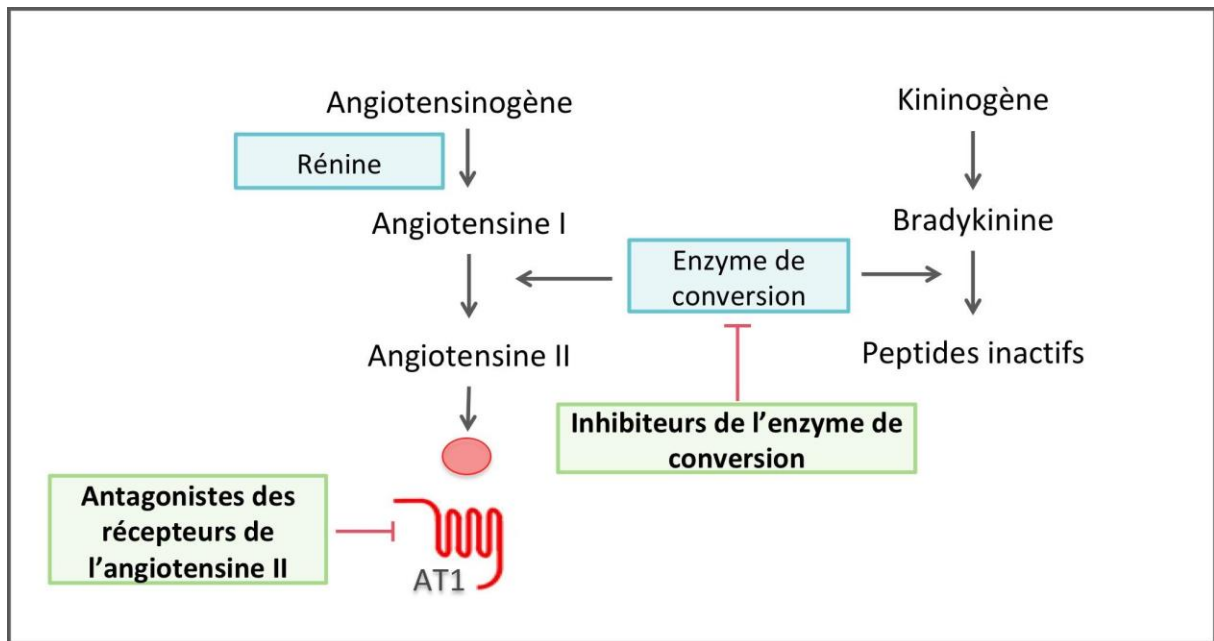


Figure n°04 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). [57]

### 3-1-2- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2, ARAII ou sartans) :

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II agissent principalement par un blocage plus spécifique et plus complet de la cascade du système rénine-angiotensine. Leur principal mécanisme d'action consiste à bloquer les effets négatifs de l'angiotensine II en se liant de façon spécifique aux récepteurs AT1. [58]

Les ARA II entraînent une augmentation du taux de l'angiotensine II circulante et peuvent stimuler les récepteurs AT2. Ceci a des effets contre-modulateurs bénéfiques conduisant à une diminution de l'hypertrophie et de la vasodilatation:

Le candésartan : est un antagoniste non compétitif des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Il bloque ainsi la réponse pressive de l'angiotensine II.

L'éprosartan : est un antagoniste compétitif des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Il bloque ainsi la réponse pressive de l'angiotensine II.



L'irbésartan et le telmisartan : sont des antagonistes spécifiques et non compétitifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II.

Le losartan : est le premier antagoniste non peptidique spécifique des récepteurs de type AT1 de l'angiotensine II.

Le valsartan : est un antagoniste compétitif puissant et sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine II.[58]

### **3-2- Pharmacodynamie des effets utiles en clinique :**

L'effet initial était lié à l'activité rénine plasmatique et à la concentration d'angiotensine II, mais cette corrélation disparaît lors d'un traitement à long terme. [59]

Il n'y a pas d'indication pour quantifier ces paramètres, mais des précautions sont à prendre dans les situations cliniques à forte activité rénine plasmatique. [59]

L'effet hypotenseur est associé à une diminution de la résistance artérielle périphérique et ne s'accompagne pas d'une augmentation de la fréquence cardiaque ou du tonus sympathique. L'hyperkaliémie survient principalement en présence d'insuffisance rénale et d'administration concomitante de diurétiques potassiques ou épargneurs de potassium. [59]

Dans l'hypertension artérielle essentielle isolée, les inhibiteurs de l'ECA et les ARA ont une efficacité anti hypertensive et une tolérance similaire. La seule différence est la survenue d'une toux sèche, plus fréquente avec les IEC, entraînant l'arrêt du traitement. [59]

En revanche, le coût du traitement des ARA II est généralement plus élevé que celui des inhibiteurs de l'ECA. [59]

Comparés aux IEC, les ARA sont potentiellement des inhibiteurs plus complets de l'angiotensine II car l'enzyme de conversion n'est pas la seule enzyme capable de générer de l'angiotensine II. Cependant, les ARA n'inhibent pas la dégradation de la bradykinine, molécule vasodilatatrice contribuant à l'effet thérapeutique des IEC mais aussi, à certains effets indésirables (angio-œdème et toux). Les études conduites en thérapeutique n'ont pas démontré de supériorité de l'une ou l'autre de ces molécules. [60]

### 4- Les inhibiteurs calciques :

#### 4-1- Mode d'action :

Les inhibiteurs de flux calcique bloquent les canaux calciques de la classe L avec comme cible principale les canaux Cav1.2. En limitant l'entrée de calcium dans les cellules, les inhibiteurs calciques ont plusieurs effets :

- Effets vasculaires : vasodilatation générale, à prédominance coronaire ou cérébrale pour certains inhibiteurs.
- Effets cardiaques :
  - Au niveau du tissu nodal : effet chronotrope négatif suite à un ralentissement de la dépolarisation diastolique lente (réduction de l'automatisme, phase 4) et à une augmentation de la durée du potentiel d'action (phase 2).
  - Au niveau du myocarde : possibilité d'un effet inotrope négatif.
- Effets sur les fibres lisses non vasculaires : relaxation aux niveaux bronchique, gastro-intestinal et utérin.
- Effets neurologiques : diminution de l'excitabilité. [61]

Ainsi, les inhibiteurs de flux calcique diminuent les résistances vasculaires périphériques et la consommation en oxygène du myocarde. [61]

Chaque inhibiteur calcique a, en fonction de son affinité pour certains canaux calciques et pour certains tissus, un effet prédominant auquel correspond une indication thérapeutique préférentielle :

- Les dihydropyridines (DHP), désignées par une DCI (Dénomination Commune Internationale) avec le suffixe « dipine » comme la nifédipine, présentent un tropisme vasculaire prépondérant car elles se fixent préférentiellement sur les canaux à l'état inactivé. Il en résulte un effet vasodilatateur artériel très puissant supérieur à celui des autres inhibiteurs calciques. Ils n'ont qu'une action peu marquée sur le myocarde et aucune sur le tissu de conduction. Leurs effets s'expriment donc principalement par une baisse de la pression artérielle. L'action vasodilatatrice s'accompagne d'un puissant effet préventif et curatif des spasmes artériels. Cette propriété est mise à profit dans les maladies liées au spasme des artères coronaires, cérébrales, interdigitales... [61]

- Les autres inhibiteurs de flux calcique, appartenant au groupe des benzothiazépines pour le diltiazem et aux phénylalkylamines pour le vérapamil, se fixent préférentiellement sur les canaux à l'état ouvert. Ainsi ces deux molécules possèdent un tropisme mixte, à la fois vasculaire et myocardique. Toutefois le vérapamil inhibe davantage les fonctions chronotrope, dromotrope et inotrope du myocarde que le diltiazem.[61]

### **4-2- Pharmacodynamie des effets utiles en clinique :**

Les inhibiteurs calciques réduisent le tonus artériel, La vasodilatation périphérique implique principalement les artères de résistance. [62]

Une diminution de la résistance vasculaire périphérique entraîne une diminution de la pression artérielle. Cette diminution de la postcharge favorise l'éjection ventriculaire gauche et diminue indirectement la consommation myocardique d'oxygène. [62]

Les inhibiteurs calciques ont des effets veineux très légers et n'altèrent donc pas la précharge contrairement aux dérivés nitrés. [62]

Des effets vasodilatateurs sont également présents au niveau cérébral (la nimodipine est indiquée pour réduire le vasospasme des artères cérébrales lors d'une hémorragie sous-arachnoïdienne). [62]

## **5- Les inhibiteurs de la rénine (aliskirène) :**

### **5-1- Mode d'action :**

Le développement d'un inhibiteur de la rénine présente l'intérêt d'une plus grande spécificité d'inhibition du système rénine-angiotensine. La rénine est en effet l'enzyme qui permet la production d'angiotensine I en clivant l'angiotensinogène. L'angiotensine I, inactive, est secondairement transformée en angiotensine II, biologiquement active, sous l'action de l'enzyme de conversion. L'aliskiren a une partie lipophile qui interagit avec la grande poche hydrophobe de la rénine. De plus, l'aliskiren interagit avec une grande sous-poche distincte antérieurement non reconnue de la rénine. Cette liaison est responsable de la haute affinité entre l'aliskiren et la rénine. [63]

En inhibant l'enzyme rénine, l'aliskiren inhibe le SRA au point d'activation, en bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et en réduisant les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II. Alors que d'autres inhibiteurs du SRA (IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) entraînent, par compensation, une élévation de l'activité rénine plasmatique (ARP), le traitement par l'aliskiren diminue

l'ARP d'environ 50 à 80 % chez les patients hypertendus. Des réductions similaires ont été observées lorsque l'aliskiren a été associé à d'autres antihypertenseurs. L'élévation de l'ARP a été indépendamment associée à un risque cardiovasculaire accru chez les patients hypertendus et normotendus. Les conséquences cliniques des différences d'effet sur l'ARP ne sont pas connues à ce jour. [63]

Par ailleurs, la découverte d'un récepteur à la rénine et à la prorénine, présent aux niveaux rénal, cardiaque et vasculaire, confère à la rénine et à la prorénine une activité propre indépendante de l'angiotensine II et de son récepteur, pouvant entraîner une prolifération cellulaire et favoriser la fibrose. Si les inhibiteurs de la rénine interfèrent avec cette nouvelle voie de signalisation, ils pourraient apporter une protection supplémentaire par rapport aux autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine, en particulier chez les patients diabétiques, dont les concentrations de prorénine plasmatiques sont élevées et fréquemment associées aux complications microvasculaires du diabète. Les inhibiteurs de la rénine permettent donc de réduire l'activité catalytique de la rénine «à la source» et de s'opposer aux effets du système rénine-angiotensine au niveau de son point d'activation, qui constitue l'étape limitante du système.[63]

### **6- Les vasodilatateurs directs :**

#### **6-1- Mode d'action :**

##### Minoxidil :

Le minoxidil est un puissant vasodilatateur oral agissant sur le côté artériolaire de la circulation. [64]

Agissent directement sur les vaisseaux sanguins, indépendamment du système nerveux végétatif.[64]

Le minoxidil n'a pas d'action stimulante directe sur le cœur ni sur la réabsorption hydrosodée par le rein. Cependant, son administration s'accompagne d'une élévation réflexe du débit cardiaque, d'une rétention hydrosodée et d'une élévation de l'activité rénine plasmatique, ces effets sont réduits par l'administration simultanée de diurétiques et bêtabloquants.[64]

##### Hydralazine :

L'hydralazine exerce un puissant effet vasodilatateur périphérique par action directe sur la musculature lisse, cet effet vasodilatateur entraîne une diminution de la pression

artérielle (essentiellement diastolique, et pouvant entraîner une augmentation du débit cardiaque).[65]

### **6-2- Pharmacodynamie des effets utiles en clinique :**

Le minoxidil est plus puissant que l'hydralazine mais a plus d'effets indésirables, y compris une rétention hydrosodée et une hypertrichose qui est mal supportée par les femmes. Le minoxidil doit être réservé à l'HTA sévère et résistante. [66]

L'hydralazine est utilisée pendant la grossesse et comme antihypertenseur d'appoint. L'utilisation de l'hydralazine à long terme et à dose élevée (> 300 mg/jour) a été associée à un syndrome lupique, qui guérit lorsque le médicament est interrompu.[66]

### **7- Les antihypertenseurs d'action central (Les agonistes et les antagonistes du système adrénergique) :**

#### **7-1- Les alpha-2-agonistes (clonidine, méthyldopa, moxonidine, rilmédine) :**

##### **7-1-1- Mécanisme d'action :**

Les médicaments à action centrale stimulent les récepteurs adrénergiques vasomoteurs centraux (par exemple, le noyau tractus solitarii) et inhibent le débit sympathique central vers le cœur et les vaisseaux périphériques.[67]

Les taux plasmatiques de catécholamines diminuent avec les traitements à action centrale, ce qui peut être lié, en partie, à leur stimulation des récepteurs  $\alpha_2$  présynaptiques situés à la périphérie.[67]

##### **7-1-2- Pharmacodynamie des effets utiles en clinique :**

Effets dose-dépendants de l'antagonisme central sur la pression artérielle chez les sujets après adaptation aux récepteurs cibles présynaptiques (régulation à la baisse sous des agonistes  $\alpha_2$  spécifiques). Un risque modéré d'hypotension est attendu au début du traitement.[68]

#### **7-2- Les alpha-1-bloqueurs post-synaptiques (Prazosine, Urapidil) :**

##### **7-2-1- Mécanisme d'action :**

##### **Prazosine :**

La prazosine est un dérivé chimique de la quinazoline et le premier produit d'une nouvelle famille d'antihypertenseurs.[69]

C'est un médicament antihypertenseur en réduisant la résistance périphérique totale. Des études pharmacologiques ont montré que l'effet vasodilatateur de la prazosine est principalement lié au blocage des récepteurs postsynaptiques  $\alpha_1$ . [69]

### Urapidil :

La urapidil est un Vasodilatateur agissant par l'intermédiaire du blocage des récepteurs alpha-1-adrénrgiques périphériques post-synaptiques et par un effet sur la régulation centrale de la pression artérielle et du tonus sympathique par une inhibition des récepteurs alpha-1-adrénrgiques et une stimulation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> sérotoninergiques. [70]

### **7-2-2- Pharmacodynamie des effets utiles en clinique :**

#### Prazosine :

Des études hémodynamiques après un traitement à dose unique ou à long terme par la prazosine ont été réalisées dans des populations hypertendues. [71]

Les résultats de ces études confirment que l'effet thérapeutique habituel est une réduction de la pression artérielle sans modifications cliniquement significatives du débit cardiaque, du débit sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire. [71]

Contrairement à ce qui a été observé avec d'autres vasodilatateurs, l'activité de la prazosine n'a pas été associée à une tachycardie réflexe. [71]

La plupart des études montrent qu'un traitement à long terme a peu d'effet sur l'activité rénine plasmatique. [71]

L'arrêt brutal du traitement n'entraîne pas de rebond de la pression artérielle. [71]

#### Urapidil :

Les sécrétions de rénine et d'aldostérone ne sont pas augmentées par la prise d'urapidil. [72]

Il n'a pas été observé d'effet de première dose, ni de tachyphylaxie, ni de phénomène de rebond. [72]

Au cours des études, l'urapidil n'a pas modifié l'équilibre hydro électrolytique, le métabolisme des lipides, la tolérance aux hydrates de carbone, les fonctions hépatiques et rénales et (où) les constantes hématologiques. [72]

L'urapidil n'a pas d'effet délétère sur les paramètres lipidiques et certaines études mettent en évidence chez les patients hypertendus et hypercholestérolémiques une tendance à l'abaissement du taux sanguin de cholestérol total et des triglycérides. La signification clinique de ces changements n'a pas été établie. [72]

Chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire avec insuffisance respiratoire chronique (hypoxie et hypercapnie) et hypertension pulmonaire secondaire, de multiples études ont montré que l'urapidil a un effet vasodilatateur sur la circulation pulmonaire.[72]

### **III- Pharmacocinétique des médicaments anti-hypertensives:**

#### **1- Diurétique :**

##### Diurétiques thiazidiques :

C'est le profil pharmacocinétique qui permet de distinguer les diurétiques thiazidiques les uns des autres. [73]

Une caractéristique commune des thiazides est une durée d'action beaucoup plus longue (2 à 4 heures) que les diurétiques de l'anse.[73]

La digestion et l'absorption sont rapides et complètes. La biodisponibilité varie avec la solubilité des lipides. La liaison aux protéines plasmatiques varie de 46 % à plus de 90 %, ce qui peut entraîner une durée d'action prolongée. [73]

L'hydrochlorothiazide et le xypamide sont principalement excrétés par les voies urinaires, principalement sous forme inchangée.[73]

D'autres comme l'indapamide et l'acide ciclétanine sont métabolisés par le foie. Ils traversent la barrière foetoplacentaire ainsi que le lait maternel. Leur durée d'action est variable, selon les produits, entre 6 et 50 heures.[73]

La variabilité de la durée d'action dépend des différences de distribution, liées à la lipophilie du produit et au taux d'élimination.[73]

#### **2- Bétabloquants :**

Absorption : se produit principalement dans l'intestin grêle, où la plupart des molécules liposolubles sont le plus facilement absorbées. La biodisponibilité des  $\beta$ -bloquants est importante pour la plupart des molécules, Bien que l'effet de premier passage hépatique de la plupart des molécules liposolubles soit important, cela rend leur pharmacocinétique plus variable.[56]

Métabolisme : les bêta-bloquants lipophiles sont métabolisés dans le foie. Certains bêtabloquants (propranolol, acébutolol) ont un effet de premier passage hépatique important et libèrent des métabolites actifs. Certains CYP (Cytochrome) impliqués dans le métabolisme des bêtabloquants, comme le CYP2D6, sont polymorphes. Ce profil métabolique lent des cytochromes réduit les effets de premier passage hépatique et augmente la biodisponibilité des  $\beta$ -bloquants. Distribution : La plupart des molécules liposolubles traversent facilement la barrière hémato-encéphalique, entraînant des concentrations élevées dans le système nerveux central. Ce passage central peut expliquer la survenue d'effets indésirables tels que l'insomnie et les cauchemars. Le franchissement de la barrière fœto-placentaire peut provoquer une bradycardie fœtale. [56] [74]

Élimination : la plupart des  $\beta$ -bloquants sont éliminés de façon mixte (rénale et dans les fèces). Les plus hydrosolubles sont éliminés par voie rénale (aténolol, céliprolol, nadolol). Le temps de demi-vie varie de façon importante d'une molécule à l'autre.

### **3- Les médicaments du système rénine-angiotensine (IECA et ARA2, ARAII ou Sartans) :**

La structure chimique des IEC comporte un groupe acide. Certains IEC comme le captopril, le lisinopril sont administrés sous forme acide, c'est à-dire que le produit administré est lui-même actif. [75]

D'autres comme l'énalapril, le périndopril, le bénazépril, le moexipril sont administrés sous forme d'esters inactifs. L'estérification favorise leur absorption digestive et la liaison ester est ensuite hydrolysée dans l'organisme, libérant la forme acide active. [75]

Tous les médicaments sont administrés en une prise quotidienne, sauf le captopril (deux à trois prises par jour). [75]



**Tableau n°03 :** Caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments du système rénine-angiotensine. [76]

	Demi-vie	Absorption	Métabolisme	Élimination
<b>IECA</b>				
<b>Bénazépril</b>	10h	37 %	Prodrogue	Rénale
<b>Captopril</b>	2h	75 %		Rénale
<b>Cilazapril</b>	9h	75 %	Prodrogue	Rénale
<b>Enalapril</b>	11h	60 %	Prodrogue	Rénale
<b>Fosinopril</b>	12h	35 %	Prodrogue	50 % Rénale et 50 % hépatique
<b>Imidapril</b>	24h	42 %	Prodrogue	50 % Rénale, 50 % fèces
<b>Lisinopril</b>	12h	25 %		Rénale
<b>Moexipril</b>	NA	NA	Prodrogue	50 % Rénale, 50 % fèces
<b>Perindopril</b>	17h	27%	Prodrogue	Rénale
<b>Quinapril</b>	26h	60%	Prodrogue	Rénale
<b>Ramipril</b>	15h	60%	Prodrogue	50 % Rénale, 50 % bile
<b>Trandolapril</b>	16-24h	50%	Prodrogue	Rénale
<b>Zofénopril</b>	5.5h		Prodrogue	Rénale et biliaire
<b>ARA II</b>				
<b>Candésartan</b>	9h	34%	Prodrogue	Rénale et biliaire
<b>Eprosartan</b>	7h	13%	Hépatique par glucuroconjugaison	Rénale et biliaire
<b>Irbésartan</b>	13h	70%	Glucuroconjugaison	Rénale et

			et oxydation	biliaire
<b>Losartan</b>	7h	33%	Prodrogue	Rénale et biliaire
<b>Olmésartan</b>	12h	25%	Prodrogue	Biliaire Sous forme inchangée
<b>Telmisartan</b>	20h	50%		Fèces sous Forme inchangée
<b>Valsartan</b>	9h	23%		Rénale et biliaire
<b>Inhibiteurs de la rénine</b>				
<b>Aliskirène</b>	40h	2%	non	Fèces, sous Forme inchangée

#### **4- Les inhibiteurs calciques :**

Les antagonistes du calcium sont des agents précieux et largement utilisés dans le traitement de l'hypertension essentielle et de l'angine.[77]

Il existe un nombre croissant de nouveaux agents à ajouter aux 3 substances prototypes que sont la nifédipine, le diltiazem et le vérapamil. Ces nouveaux agents sont des dihydropyridines structurellement apparentées à la nifédipine, ils ont caractérisés par une bonne absorption digestive mais avec un effet de premier passage hépatique marqué, expliquant une biodisponibilité orale moyenne. [77]

Cependant, ils ont tendance à avoir des demi-vies d'élimination plus longues ( $t_{1/2}$  bêta) et peuvent convenir à une administration biquotidienne.[77]

L'amlodipine est un nouvel antagoniste calcique de type dihydropyridine présente un profil pharmacocinétique complètement différent, avec une  $t_{1/2}$  supérieure à 30h, elle est lentement absorbée, sa biodisponibilité absolue est élevée, et elle est largement métabolisée dans le foie Ce sont des médicaments à forte clairance, qui se lient relativement bien aux protéines.[77]

L'amlodipine, en raison de sa nouvelle pharmacocinétique, peut offrir des avantages pratiques par rapport aux antagonistes du calcium existant dans le traitement à long terme des maladies cardiovasculaires. Cependant, à part les taux d'élimination, les nouveaux agents ont des propriétés pharmacocinétiques similaires à celles des agents établis. [77]

L'âge avancé et l'insuffisance hépatique augmentent leurs concentrations plasmatiques en raison d'un effet de premier passage réduit. L'insuffisance rénale a peu d'effet sur leur pharmacocinétique, car la fraction éliminée sous forme inchangée par le rein est faible. Les médicaments affectant le flux sanguin hépatique et la capacité de métabolisation des médicaments ont un potentiel d'interaction prévisible.[77]

### **5- Les vasodilatateurs directs (Minoxidil, Hydralazine) :**

Pour minoxidil ,90% de sa biotransformation se fait dans le foie, et il n'y a aucune preuve de son accumulation lorsque le minoxidil est pris de manière chronique chez des patients ayant une fonction rénale normale ou anormale. La demi-vie est d'environ 3 heures, qu'il soit administré en une ou plusieurs doses. Il est largement distribué dans tout le corps, son volume de distribution dépasse donc 200 litres. Étant donné que le minoxidil quitte rapidement le plasma pour atteindre le principal site d'action, le site des récepteurs des muscles lisses vasculaires, il semble y avoir une séparation entre les concentrations plasmatiques maximales et les réponses anti hypertensives. [78]

A propos hydralazine, il est bien absorbée à partir du tractus gastro-intestinal, il a un métabolisme étendu et complexe qui dépend du statut d'acétylateur : les acétylateurs lents subissent un métabolisme oxydatif primaire, tandis que les acétylateurs rapides sont acétylés. Les demi-vies, les clairances et la biodisponibilité du médicament ne sont pas significativement modifiées dans l'insuffisance cardiaque congestive par rapport aux patients hypertendus. [79]

## **6- Les anti-hypertenseurs d'action centrale :**

### **6-1- Les alpha-2-agonistes :**

Dans la plupart des cas, ces médicaments ont une demi-vie qui permet un traitement avec 1 à 2 prises par jour. Chez les sujets âgés ou sensibles, la dose peut parfois être fractionnée en 3 prises quotidiennes.[68]

Les réponses centrales et le risque d'hypotension varient en fonction du temps nécessaire pour atteindre les pics plasmatiques (Tmax) :

- Clonidine : 3-5 heures
- Méthylodopa : 2 heures
- Moxonidine : 1 heure
- rilmedine : 1h30 à 5h, 4h en moyenne

La demi-vie plasmatique de la clonidine est de 10 heures contre seulement 2 heures pour la méthylodopa, qui est convertie in situ en méthyldopamine et méthylnorépinéphrine, et son effet dure au moins 24 heures.[68]

La clonidine est hautement lipophile et traverse facilement la barrière hémato-encéphalique, elle se diffuse donc très rapidement dans le système nerveux central et agit immédiatement. Un format de patch hebdomadaire existe pour minimiser les réponses hypotensives pendant les pics plasmatiques, mais peut provoquer des problèmes cutanés localisés.[68]

**6-2- Les alpha-1-bloqueurs post-synaptiques (Prazosine, Urapidil) :**

**Tableau n° 04 :** caractéristiques pharmacocinétiques utiles en clinique des alpha-1-bloqueurs post-synaptiques(Prazosine, Urapidil).[80]

Molécule	Absorption	Distribution	Métabolisme	Elimination
<b>Prazosine</b>	-Comprimé à libération prolongée; un cp/jour, moins de variations de concentrations sur 24h. -Concentrations plasmatiques proportionnelles aux doses absorbées.	- La liaison aux protéines plasmatiques est de 95 %.	- Est fortement métabolisée par déméthylation et conjugaison.	-Excrétée principalement par la bile et les fèces. - La clairance du produit diminue chez les patients âgés et chez les patients insuffisants rénaux.
<b>Urapidil</b>	La biodisponibilité absolue est de 72 %.	La liaison aux protéines plasmatiques est de 80 %.	Métabolisé au niveau hépatique en métabolites, dont le principal est inactif.	Urinaire : - 30 à 50 % sous forme de métabolites ; - 10 à 15 % inchangée Fécale : - 35 à 60 %

**IV- Propriétés et potentiel d'interaction des anti-hypertenseurs :**

**1- Diurétiques :**

Les diurétiques sont peu enclins aux interactions pharmacocinétiques. Toutefois, plusieurs données suggèrent une incidence relativement élevée d'effets indésirables chez les patients âgés ou polymédiqués en raison des interactions dynamiques comme les désordres électrolytiques, les hypotensions orthostatiques ou l'insuffisance prérénale. Hormis le métabolisme du torasémide dépendant du CYP2C9 et celui de la spironolactone, les diurétiques sont éliminés principalement sous forme inchangée par voie rénale. Les diurétiques n'exercent ni d'inhibition, ni d'induction sur le métabolisme d'autres médicaments. En revanche, ils interfèrent avec l'élimination rénale de certains médicaments: à titre illustratif, les thiazidiques augmentent significativement la lithémie et l'incidence d'effets indésirables dose-dépendants particulièrement dangereux, compte tenu de l'index thérapeutique particulièrement étroit du lithium.[81]

Que ce soit en monothérapie, associés à un IEC, à un bêta-bloquant ou chez un patient polymédiqué hypertendu sensible au sodium, les diurétiques constituent un traitement de choix pour l'HTA primaire. La chlortalidone est considérée au long cours comme le diurétique thiazidique de référence en raison de sa longue demi-vie et de sa bonne biodisponibilité. Les diurétiques se trouvent fréquemment conditionnés avec d'autres antihypertenseurs, comme la chlortalidone associée aux bêtabloquants (aténolol, métoprolol, etc.) ou l'hydrochlorothiazide associé aux IEC et aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans).[82]

**2- Bêta-bloquants :**

Les bêtabloquants ont des propriétés pharmacocinétiques et des voies d'élimination hétérogènes, mais n'exercent ni action inhibitrice, ni inductrice sur l'élimination des médicaments coadministrés. La grande majorité des bêta-bloquants sont métabolisés par le CYP2D6, dont le polymorphisme génétique touche environ 10% de la population caucasienne (métaboliseurs lents, rapides et ultrarapides). L'activité du CYP2D6 détermine la biodisponibilité, la demivie et la vitesse d'élimination. De plus, le métabolisme de la plupart des bêtabloquants subit fortement l'effet inhibiteur d'autres molécules comme l'amiodarone. [80]

Seuls l'aténolol, le nadolol et le sotalol (prescrit essentiellement comme antiarythmique) sont éliminés par voie rénale: le risque de fluctuations interindividuelles par polymorphisme génétique et par interactions pharmacocinétiques est par conséquent nettement réduit par rapport aux autres bêta-bloquants. L'aténolol a

une longue demi-vie d'élimination et une biodisponibilité avoisinant 50%, rendant les variations intraindividuelles nettement plus faibles : un ajustement posologique est à prévoir si la clairance calculée de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Quel que soit le polymorphisme du CYP2D6, la prescription de carvedilol (avec une activité alpha1-bloquante de l'énantiomère R), métoprolol, nébivolol et propranolol est indiquée en cas d'insuffisance rénale ou en monothérapie.[83]

### **3- Les médicaments du système rénine-angiotensine :**

#### **3-1- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IECA) :**

Il y a plus de vingt IEC sur le marché et seuls le fosinopril et le spirapril sont éliminés par voie mixte, hépatique et rénale. Les autres IEC et leurs métabolites respectifs sont éliminés par les reins. Ils présentent un faible potentiel d'interactions pharmacocinétiques, mais peuvent précipiter une insuffisance rénale et une hyperkaliémie chez les patients à risque. Les IEC sont les antihypertenseurs de choix chez les patients polymédiqués eukaliémiques avec une fonction rénale conservée. [84]

#### **3-2- Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) :**

Contrairement aux IEC, les sartans ont un mode d'élimination et un potentiel d'interaction pharmacocinétique hétérogène: ils doivent être considérés individuellement et non comme les IEC en une classe médicamenteuse aux paramètres pharmacocinétiques similaires. L'irbésartan excepté, les sartans ont une faible biodisponibilité et une forte liaison aux protéines plasmatiques, deux propriétés qui augmentent le risque d'interaction. De plus, le métabolisme du losartan (CYP2C9 et CYP3A4), de l'irbésartan (CYP2C9) et dans une moindre mesure celui du candésartan (CYP2C9) dépend des cytochromes P450. Seuls l'irbésartan et le losartan possèdent une faible activité inhibitrice sur le CYP2C9. L'éprosartan, le telmisartan, l'olmésartan et le valsartan sont éliminés par voie mixte rénale et biliaire avec un risque d'interaction pharmacocinétique sensiblement plus faible que leurs congénères.[85]

### **4- Les inhibiteurs calciques :**

D'un point de vue cinétique et dynamique, il faut distinguer les anticalciques dihydropyridines prescrits essentiellement pour traiter l'hypertension artérielle des anticalciques non dihydropyridines (vérapamil, diltiazem) qui interviennent en plus sur la conduction cardiaque. Contrairement aux dihydropyridines, le vérapamil et le diltiazem sont associés à un potentiel d'interactions élevé. Au plan pharmacodynamique, ils renforcent l'effet chronotrope et inotrope négatif des bêtabloquants. Le diltiazem et le

vérapamil inhibent fortement le CYP3A4 et certains transporteurs comme la P-GlycoProtéine(PGP). [86]

Par conséquent, l'élimination de nombreux médicaments, substrats de l'une de ces voies (par ex. la ciclosporine, l'atorvastatine ou encore la digoxine pour la PGP) sera fortement ralentie avec une augmentation très marquée de la demi-vie et des taux plasmatiques. Il s'en suit un risque de surdosage voire d'intoxication du médicament prescrit simultanément avec le vérapamil ou le diltiazem.[86]

En revanche, les anticalciques de type dihydropyridine n'exercent pas d'inhibition sur les mécanismes d'élimination des médicaments coadministrés. Comme ils ont un effet de premier passage hépatique élevé (hepatic first pass) et que leur métabolisme dépend essentiellement d'une seule voie métabolique (CYP3A4), les dihydropyridines sont sujets aux interactions et peuvent être soumis à de fortes fluctuations plasmatiques, si un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4 est coadministré. Les dihydropyridines comprennent la nifédipine, l'amlodipine, la félodipine, l'isradipine, la lacidipine, la nitrendipine, la nisoldipine et la lercanidipine: ils ont un index thérapeutique large et les effets indésirables dose-dépendants les plus fréquents sont les céphalées et les œdèmes des membres inférieurs qui disparaissent rapidement à l'arrêt ou à la diminution de la dose. [86]

### **V- Situations à risque ou déconseillées:**

#### **1- Diurétique :**

- Hypokaliémie pré existante ou association avec autres médicaments hypokaliémiants ou bradycardisants (laxatifs par exemple, risque d'allongement de l'espace QT et de torsades de pointe).
- Association avec médicaments allongeant l'espace QT (risque de torsade de pointes).
- Insuffisance rénale chronique sévère (inefficacité).
- Goutte (hyperuricémie induite par les diurétiques).
- Patients traités conjointement par des médicaments néphrotoxiques et du lithium.
- Encéphalopathie hépatique.
- Grossesse et allaitement
- Diarrhée – vomissements (pertes extra rénales de sodium et de potassium)



- Hypovolémie et déshydratation extracellulaire (risque de majorer l'hypovolémie)
- Hypotension artérielle (risque de majorer l'hypotension)
- Hyponatrémie (risque d'aggravation)
- Association avec médicaments entraînant une hyponatrémie (IPP, antidépresseurs..).[87] [88]

### **2- Bêta-bloquants :**

Il y a une contre-indication en cas de :

Phénomènes de Raynaud (pour les agents non cardiosélectifs et sans activité sympathomimétique intrinsèque ASI), et bronchopneumopathies chroniques obstructives et l'asthme.[89]

### **3- Les médicaments du système rénine-angiotensine (IECA et ARA2, ARAII ou Sartans) :**

La plupart de ces médicaments sont éliminés principalement par excrétion rénale, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques en cas d'insuffisance rénale. Ainsi, en cas d'insuffisance rénale, la dose sera adaptée à la clairance de la créatinine sérique, et la biosurveillance (kaliémie, créatininémie) sera plus étroite en raison du risque d'aggravation de la fonction rénale.[90]

Chez les patients dont la fonction rénale dépend principalement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, il existe un risque d'hypotension artérielle sévère et d'insuffisance rénale aiguë. Les cas typiques sont une sténose bilatérale de l'artère rénale, une insuffisance cardiaque congestive sévère ou une atteinte rénale sous-jacente. [90]

En cas d'utilisation de l'anesthésie, Il est recommandé d'interrompre le traitement la veille de l'intervention car il peut y avoir un risque accru d'hypotension artérielle. [90]

En cas d'Injection du produit de contraste iodé, il y a un Risque accru d'insuffisance rénale aiguë, l'arrêt du traitement avant 24 heures est recommandé. [90]

En présence d'une activation du système rénine-angiotensine, il existe un risque important d'hypotension artérielle sévère nécessitant une correction des facteurs pertinents et la prescription de doses modérées et progressives tant sur le plan clinique (tension artérielle) que biologique (kaliémie, créatinine), Les situations classiques sont

insuffisance cardiaque, traitement diurétique intensif, régime sévère sans sodium, hypovolémie, diarrhée ou vomissements. [90]

Les médicaments du système Rénine-Angiotensine sont contre indiqué en cas de Grossesse (passage placentaire), Du fait de l'hypotension artérielle fœtale, de retard de croissance, et de mort fœtale in utero, et contre indiqué aussi en cas d'allaitement grâce du passage dans le lait maternel. [90]

#### 4- Les inhibiteurs calciques :

##### Contre-indications :

Tableau n°05 : les Contre-indications des inhibiteurs calcique[91]

Molécule	Contre-indications (CI)
Diltiazem	-Bradycardie sévère -Insuffisance ventriculaire gauche avec stase pulmonaire
Vérapamil	-Hypotension artérielle -Insuffisance cardiaque non contrôlée
Vérapamil, Diltiazem	-Hypersensibilité -Blocs auriculo-ventriculaires du 2ème et du 3ème non appareillés -Insuffisance cardiaque non contrôlée -Dysfonctions sinusales -Grossesse et allaitement
Dihydropyridines	-Hypersensibilité -Grossesse et allaitement
Féلودipine	-Infarctus du myocarde aigue -Insuffisance cardiaque décompensée -Angor instable
Isradipine, Nicardipine, Lercanidipine, Nifédipine	- Insuffisance mitrale (IM) datant de moins d'un mois -Angor instable
Isradipine, Nifédipine	-Choc cardiogénique
Lacidipine	-Altération marquée de la fonction ventriculaire gauche

<b>Lercanidipine, Manidipine</b>	- Insuffisance hépatique (IH) sévère, modérée à sévère pour manidipine -Insuffisance rénale (IR) sévère (<10ml/min de clairance à la créatinine), patient sous dialyse
<b>Manidipine</b>	-Angor instable/ Insuffisance mitrale (IM) récent -Insuffisance cardiaque (IC) non traitée

**5- Les vasodilatateurs directs : (Minoxidil et Hydralazine) :**

**Contre-indications :**

**Tableau n°06 :** Les contre-indications des vasodilatateurs directs(Minoxidil et Hydralazine).[92]

<b>Minoxidil</b>	<b>Hydralazine</b>
-Hypertension artérielle pulmonaire secondaire à un rétrécissement mitral -Infarctus du myocarde récent -Phéochromocytome -Enfant de moins de 6 ans -Allaitement -Intolérance au galactose -Déficit en lactase	-Hypersensibilité à l'hydralazine  - Anévrisme disséquant aigu de l'aorte  - Cardite rhumatismale touchant la valve mitrale

**6- Les antihypertenseurs d'action centrale :**

**6-1- Les alpha-2-agonistes :**

- Insuffisance rénale : adapter les doses en fonction de la fonction rénale
- Insuffisance coronaire ou angor : la baisse de tension artérielle peut aboutir à une ischémie myocardique d'origine iatrogène
- Brady-arythmie sévère due à une maladie du nœud sinusal ou bloc auriculo-ventriculaire du 2ème et 3ème degrés : contre-indication
- Sujet âgé : très sensible aux pics d'action hypotensive, avec un risque d'hypotension et de chutes très important

- Dépression et syndrome de Raynaud : majorés sous traitement
- Allaitement : les effets chez le nouveau-né sont à surveiller
- Méthildopa : risque hépatique et anémique
- Sevrage : limiter le sevrage brusque ou les oublis de prise, rebond hypertensif majeur
- Prise concomitante d'alcool interdite.[93]

**6-2- Les alpha-1-bloqueurs post-synaptiques (Prazosine,Urapidil) :**

**Contre-indications :**

- Association des alpha-1- bloquants entre eux qu'ils soient indiqués dans l'HTA ou dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate
- Grossesse, allaitement
- Urapidil: contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans.[94]

# **PARTIE PRATIQUE**

---

## 1. Objectifs :

### 1.1. Objectif principal:

Décrire et comparer les caractéristiques cliniques et hémodynamiques au cours d'un suivi de traitement des sujets hypertendus sous bithérapie et trithérapie anti-hypertensives.

### 1.2. Objectifs secondaires :

- Déterminer les classes thérapeutiques les plus utilisées en bithérapie et en trithérapie, dans le traitement de HTA modérée à sévère.
- Comparer les caractéristiques biologiques entre les sujets hypertendus de stade modérée à sévère.

---

## 2. Méthodologie :

### 2.1. Type et cadre de l'étude :

Il s'agit d'une étude cohorte rétrospective, incluant les patients suivis entre Janvier 2017 et Février 2022, au niveau de l'unité de consultation de l'hypertension artérielle, du service de médecine interne, hôpital Frantz Fanon, centre hospitalo-universitaire Blida.

### 2.2. Population de l'étude:

Dans cette étude, les sujets inclus sont des patients hypertendus de stade modéré à sévère.

#### 2.2.1. Critère d'inclusion :

- Tous les sujets hypertendus de stade modéré à sévère.
- Tous les sujets hypertendus traités par bithérapie ou trithérapie anti-hypertensives.

#### 2.2.2. Critères d'exclusion :

- Tous les sujets hypertendus traités par monothérapie ou plus d'une trithérapie anti-hypertensive.

### 2.3. Méthode de travail :

#### Recueil des données :

Une fiche technique préétablie a été utilisée et qui contient les données suivantes :

- Caractéristiques sociodémographiques:
  - Nom et prénom.
  - Age
  - Sexe
- Caractéristiques anthropométriques:
  - Poids
  - Taille
  - IMC : Indice de masse corporelle calculé par la formule :  $\frac{\text{Poids}}{\text{Taille}^2}$

Selon l'OMS, les classes d'IMC ont été définies ainsi :

---

IMC : 25-29.9 kg /m<sup>2</sup> : Surpoids

IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> : Obésité

- Tour de taille : L'obésité abdominale a été définie selon les critères de la NCEP ATP III par :

TT ≥ 88cm chez les femmes.

TT ≥ 102cm chez les hommes

- Les valeurs de la pression artérielle : mesurés à l'aide d'un tensiomètre électronique :
  - La pression artérielle systolique (PAS).
  - La pression artérielle diastolique (PAD).
  - FC (Fréquence cardiaque).
- Activité physique : Inférieur à 30 minutes/J : sédentarité
- Antécédents personnels :
  - Diabète : défini par une glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/L, confirmée sur deux prélèvements ou par la prise d'un traitement antidiabétique.
  - Facteurs de risque cardio-vasculaires :
    - Les hypertriglycéridémies : définies par une concentration plasmatique élevée de triglycérides (>1,5 g/L).
    - Hypercholestérolémie : se définit par :  
Cholestérol total : supérieure à 2,00 g/L
  - Tabagisme
- Les Paramètres biologiques :

#### Glycémie :

Le dosage enzymatique de glucose oxydase est fondé sur l'oxydation du glucose en acide gluconique par l'oxygène avec libération d'eau oxygénée en présence de glucose oxydase. En fait la déshydratation du glucose conduit à la delta-34 gluconolactone qui est transformé en acide glucuronique par une réaction non enzymatique. Le principe



---

général consiste à faire agir une peroxydase en présence d'un accepteur d'oxygène chromogénique.

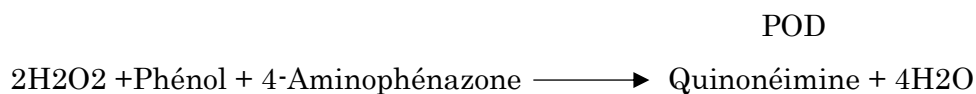
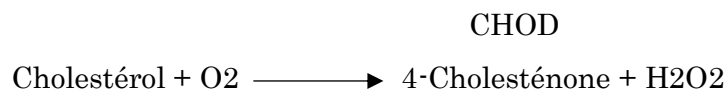


\*Valeurs de référence :

- Glycémie à jeun : 0.7 – 1.1 g/L

### Cholestérol total (CT):

Méthode enzymatique, colorimétrique (CHOD/PAP) utilisant la cholestérol-estérase, la cholestérol-oxydase et la 4-aminoantipyrine. La cholestérol-estérase (CE) hydrolyse les esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. La cholestérol-oxydase (CHOD) catalyse ensuite l'oxydation du cholestérol en cholestène-4 one-3 et en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. En présence de peroxydase (POD), le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du phénol et de la 4-amino- antipyrine (4-AAP) pour former un colorant quinoneimine rouge.



CHE : cholestérol estérase

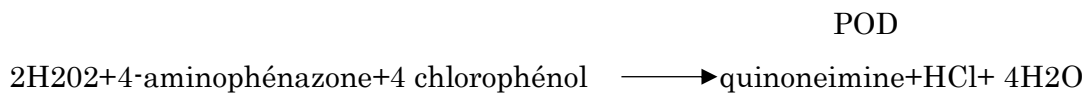
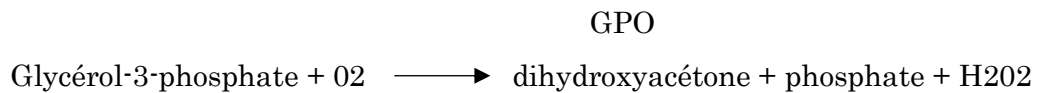
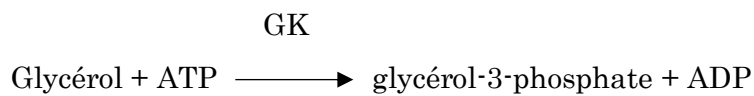
CHOD : cholestérol peroxydase

\*Valeurs de référence : < 2g/l.

### Triglycérides:

Les triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine-lipase (LPL) en glycérol et acides gras. Le glycérol est alors phosphorylé en glycérol- 3-phosphate par l'ATP lors d'une

réaction catalysée par la glycérol-kinase (GK). L'oxydation du glycérol-3-phosphate est catalysée par la glycérol-phosphate-oxydase (GPO) pour former du dihydroxyacétone-phosphate et du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). En présence de peroxydase (POD), le peroxyde d'hydrogène formé entraîne le couplage oxydatif du 4- chlorophénol et de la 4- aminophénazone pour former un colorant quinoneimine rouge, qui est mesuré à 512 nm. L'augmentation d'absorbance est directement proportionnelle à la concentration de triglycérides dans l'échantillon.



\*Valeurs de référence : 0.50 – 1.50 g/L.

### HDL :

Le dosage est fondé sur la formation de complexes hydrosolubles entre les chylomicrons, VLDL et LDL et les sulfates de magnésium et de dextrane. Les complexes ainsi formés sont alors insensibles à l'action de la cholestérol estérase et de la cholestérol oxydase. En présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène généré réagit avec la 4- aminophénazone pour former un dérivé quinone-imine dont l'intensité de la coloration mesurée à 600 nm est proportionnelle à la concentration de cholestérol-HDL.

\*Valeurs de référence :

- Homme : >0,40 g/l
- Femme : >0,50 g/l

---

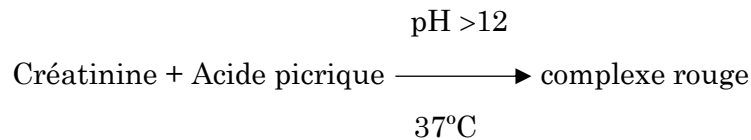
Risque vasculaire établi si  $< 0,35$  g/l

**LDL :**

Calculé par la formule de FRIEDWALD :  $LDLc = \text{Cholestrol T} - (\text{HDLc} + \text{TG}/5)$  Cette formule n'est valable que si les triglycérides sont inférieurs à 4 g/l.

**Créatinémie :**

Par la Réaction de Jaffé cinétique, en présence d'acide picrique, La créatinine en milieu alcalin réagit avec les ions picrate formant un complexe rougeâtre. Le taux de formation du complexe mesurée par l'augmentation de l'absorbance dans un intervalle de temps prédéfini, est proportionnel à la concentration de créatinine dans l'échantillon. La lecture se fait à 492nm.

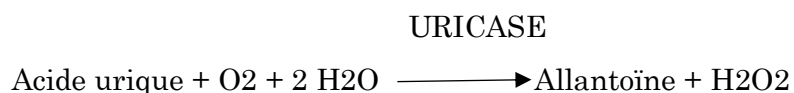


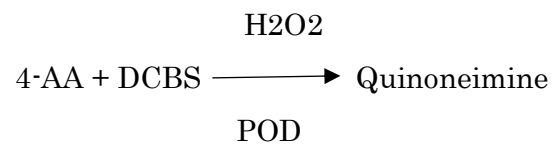
\*Valeurs normales :

- Homme : 6 – 12 mg/L.
- Femme : 4 – 10 mg/L

**L'acide urique :**

L'uricase agit sur l'acide urique pour produire de l'allantoïne. du dioxyde de carbone et du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxydase. le peroxyde d'hydrogène réagit avec un chromogène (dichloro-hydroxybenzène sultonate et amino-antipyrine) pour former une quinonéimine, complexe de couleur rouge. L'absorbance mesurée 505 nm est proportionnelle à la quantité d'acide urique dans le spécimen.





\*Valeurs de référence :

- Homme : 34 – 70 mg/L.
- Femme : 24 – 60 mg/L

---

### 3. Analyse statistiques :

Le test t de Student, pour échantillons indépendants, a été utilisé pour comparer les variables quantitatives, les variables quantitatives continues sont présentées par leurs moyennes et écarts-types, minimum et maximum.

Le test X<sup>2</sup> de Pearson a été utilisé pour comparer les variables qualitatives, les variables qualitatives sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages.

Le teste de corrélation (r) est utilisés pour tester l'association entre deux variables quantitatives, Variant de -1 à +1, il vaut 0 lorsqu'il n'existe pas d'association. Plus ce coefficient est proche de -1 ou +1, plus l'association entre les deux variables est forte, les valeurs positives de « r » indiquent une corrélation positive, les valeurs négatives une corrélation négative. Pour être interprété, le coefficient de corrélation doit être significatif (la valeur de p doit être plus petite que 0,05), si le coefficient est non significatif, on considère qu'il est semblable à  $r = 0$ .

Le test t de Student, pour échantillon apparié, a été utilisé pour comparer les variables hémodynamiques, avant et après, entre le début et la fin du suivi.

$P < 0.05$  est considérée comme significatif,  $p > 0.05$  a été retenue comme non significatif.

Le logiciel Excel a été utilisé pour la confection des graphes.

---

#### 4. Résultats :

##### I. Etude descriptive :

##### 1. Population d'étude :

Notre d'étude a inclus 200 patients suivis pour une hypertension artérielle au niveau de l'unité de consultation du service de médecine interne, Frantz Fanon, CHU Blida.

Les patients inclus ont consulté durant la période allant du janvier 2017 à février 2022.

##### 2. Données démographiques :

##### 2.1. Répartition des patients en fonction du sexe :

Le tableau 1 présente la répartition de la population en fonction du sexe. Notre population était majoritairement constituée de patients de sexe masculin, avec un pourcentage de 52.5%.

Tableau 1 : Répartition de la population selon le sexe			
Sexe	Homme	Femme	Total
N	105	95	200
%	52.5%	47.50 %	100%

N : Nombre  
% : Pourcentage

## 2.2. Répartition des patients en fonction du sexe et de l'âge :

Tableau 2 représente l'âge moyen des patients en fonction du sexe de la population :

Tableau 2: Répartition des patients en fonction du sexe et de l'âge			
	Homme N=105(52,5%)	Femme N=95(47,5%)	P
Age (an)	58,69±11,389	57,01±12,402	0.321

P: test t de Student  
N : Nombre  
% : pourcentage

On note que l'âge moyen des hommes était de 58,69±11,389 et l'âge moyen des femmes était de 57,01±12,402, Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux sexes (p=0,321).

## 3. Données anthropométriques :

### 3.1. Répartition de la population selon obésité (définie par l'IMC) et le sexe :

Le tableau 3 présente les caractéristiques de l'IMC de la population totale et en fonction du sexe :

Tableau 3: Caractéristiques de l'IMC selon le sexe.					
	Homme n=105 (52.5%)	Femme n=95(47.5%)	p	Min	Max
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,9±4,9	29,8±5,3	0,013	18,73	50,75

p : Test t de Student  
n: Nombre des patients

A travers ces résultats, on note que :

Dans notre population la moyenne d'IMC chez les hommes est de  $27,9 \pm 4,9$ , alors que la moyenne d'IMC chez les femmes est de  $29,8 \pm 5,3$ . Les femmes avaient significativement des valeurs plus élevées d'IMC ( $p=0.013$ ).

Le tableau 4 et la figure 1 présentent la répartition de l'obésité selon le sexe, l'obésité était significativement plus fréquente chez les femmes.

<b>Tableau 4: Répartition de la population selon l'obésité et le sexe</b>				
<b>Obésité</b>	<b>Homme</b>	<b>Femme</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
<b>Non</b>	(62,3%)	(37,7%)	(65%)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Oui</b>	(34,3%)	(65,7%)	(35%)	

N : Nombre.  
 % : Pourcentage.  
 p : Test de X<sup>2</sup> de Pearson.  
 IMC : Indice de Masse corporel

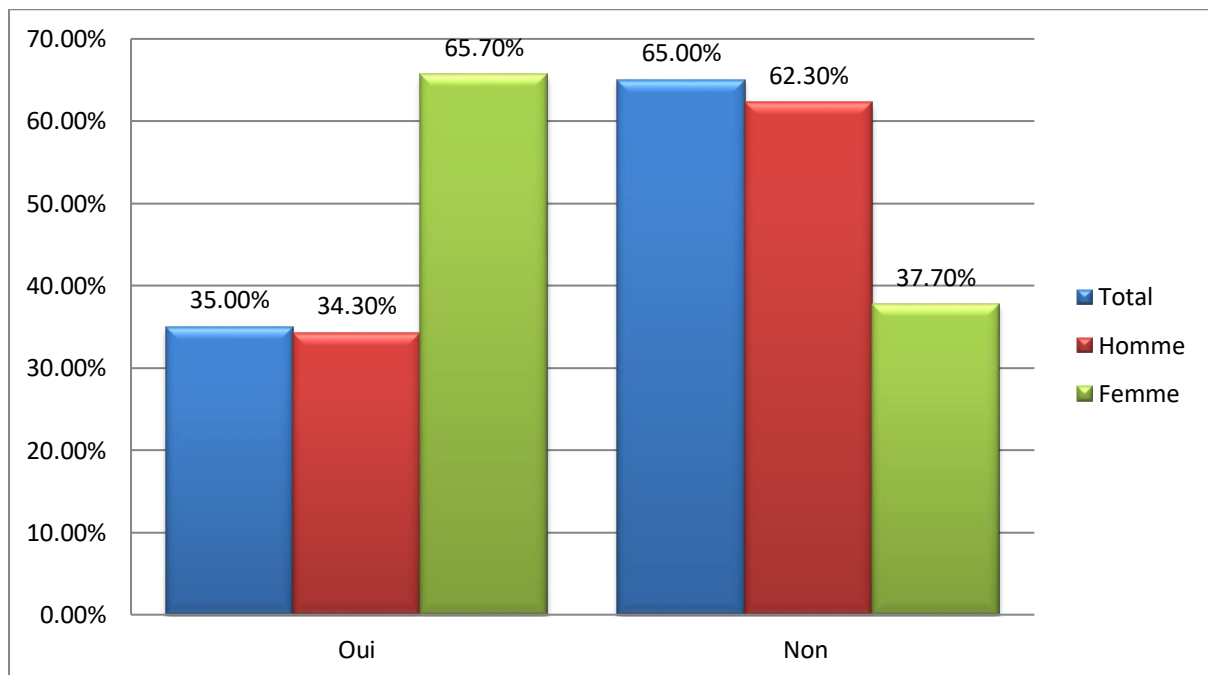


Figure n° 1: Répartition de la population selon l'obésité



### 3.2. Répartition de la population selon le tour de taille (TT) et le sexe :

Le tableau 5 présente une répartition de la population en fonction de l'obésité abdominale définie par le tour de taille en fonction du sexe :

Tableau 5 : Répartition de la population selon le tour de taille et le sexe				
Obésité abdominale	Homme	Femme	Total	P
Oui	(27.6%)	(72.4%)	(49%)	<0.0001
Non	(76.5%)	(23.5%)	(51%)	

N : Nombre.  
% : Pourcentage.  
P : Test de X2 de Pearson.

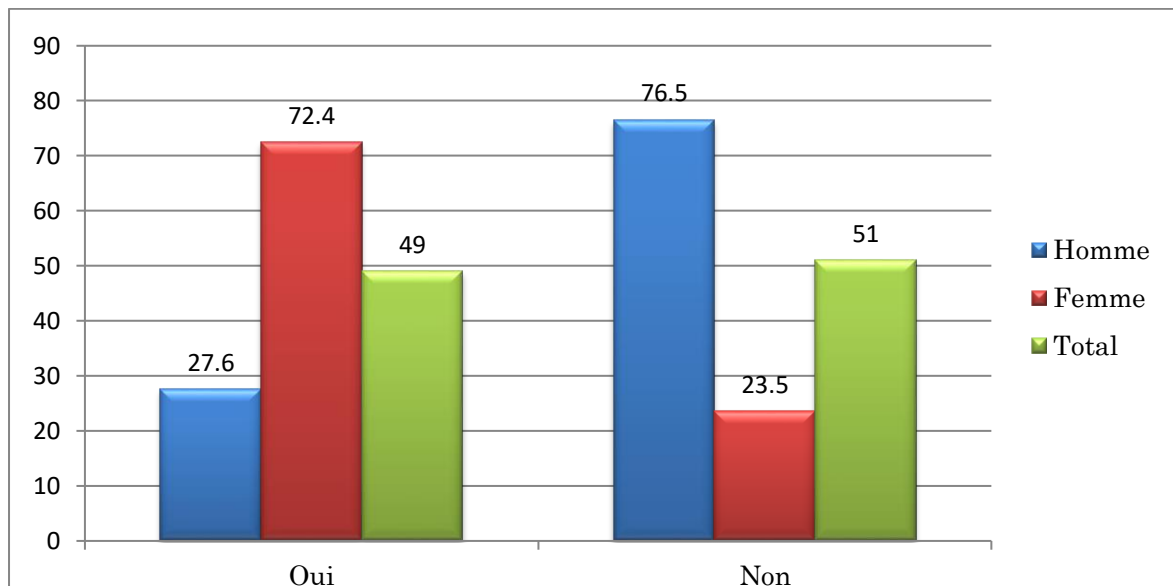


Figure n° 2 : Répartition de la population selon le tour de taille (TT) et le sexe.

### 3.3. Tour de taille des patients :

Tableau 6: Tour de taille des patients en fonction du sexe.					
	Homme n=105 (52.5%)	Femme n=95(47.5%)	p	Min	Max
<b>TT (cm)</b>	96,2±14,3	94,9±13,6	0,536	63	145

p : test t de Student  
n: Nombre des patients

On constate que les femmes ont un TT de 94,9±13,6 cm et les hommes de 96,2±14,3 cm (p=0.412), il n'y avait pas de différence entre les deux valeurs moyennes. Cependant, en considérant la définition de la NCEP ATPIII ; l'obésité abdominale était significativement plus fréquente chez les femmes (tableau 5 et figure 2).

### 3.4. Le poids moyen des patients en fonction du sexe de la population :

Tableau 7 représente le poids moyen des patients en fonction du sexe de la population

Tableau 7 : Poids moyen des patients en fonction du sexe.						
	MT	Homme	Femme	P	MIN	MAX
<b>Poids (kg)</b>	79±14,6	81±15,3	77±13,6	<b>0.041</b>	50	139

P : test t de Student.  
MT : Moyenne dans la population totale.  
MIN : Poids Minimum.  
MAX : Poids Maximum.

Dans notre série, le poids des patients est compris entre 50 et 139 kg.

On note que le poids moyen des hommes était de 81±15,3 kg, et le poids moyen des femmes était de 77±13,65 kg, Il existe une différence statistiquement significative entre les deux sexes (p=0,04).

---

### 3.5. La taille moyenne en fonction du sexe et de la population totale :

**Tableau 8 :** La taille Moyenne des patients en fonction du sexe.

	MT	Homme	Femme	p	MIN	MAX
<b>Taille (cm)</b>	165,5±8.55	170±7	160,5±7,3	<0,0001	143	189

p : test t de Student  
MT : Moyenne de la population totale.  
MIN : Taille Minimum.  
MAX : Taille Maximum.

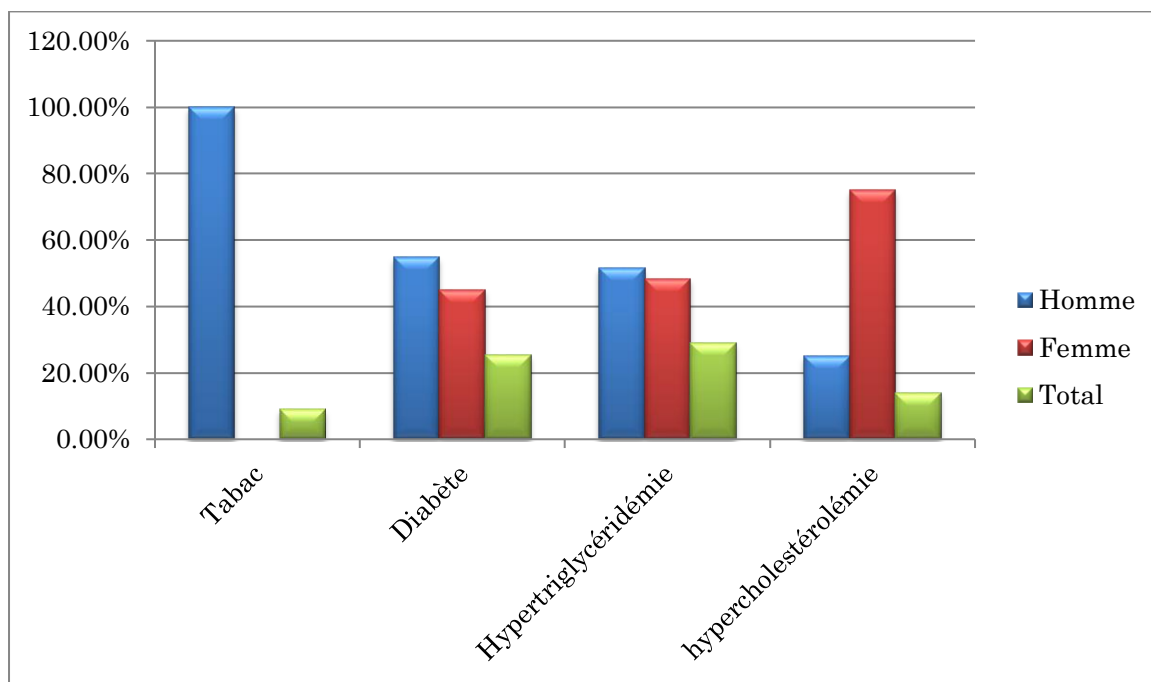
On note que la taille moyenne des hommes était de 170±7 cm, et la taille moyenne des femmes était 160,5±7,3 cm, on constate qu'il y a une différence significative entre les deux sexes ( $p < 0,0001$ ).

#### 4. Les antécédents médicaux personnels :

##### 4.1. Répartition de la population selon les facteurs de risque associés à l'HTA et le sexe :

<b>Tableau 9 : Répartition de la population selon les facteurs de risque cardiovasculaires et le sexe</b>					
<b>Facteurs de risques</b>		<b>N(%)</b>		<b>Total</b>	<b>P</b>
<b>Sexe</b>		<b>Homme</b>	<b>Femme</b>		
<b>Tabac</b>	Fumeur	(100%)	(0%)	(9%)	<b>&lt; 0.0001</b>
	Non-fumeur	(47.8%)	(52.2%)	(91%)	
<b>Diabète</b>	Diabétique	(54.9%)	(45.1%)	(25.5%)	<b>0.69</b>
	Non diabétique	(51.7%)	(48.3)	(74.5%)	
<b>Hypertriglycémie</b>	Oui	(51.7%)	(48.3%)	(29%)	<b>0.88</b>
	Non	(52.8%)	(47.2%)	(71%)	
<b>Hypercholestérolémie</b>	Oui	(25%)	(75%)	(14%)	<b>0.002</b>
	Non	(57%)	(43%)	(86%)	

% : pourcentage  
P : Test de X2 de Pearson



**Figure n° 3 : Répartition de la population selon les facteurs de risque associés à l'HTA et le sexe**

**Tabac :**

Le pourcentage des fumeurs est plus important chez les hommes (100%) par rapport aux femmes (0%), alors il existe une différence significative entre les deux sexes ( $P < 0.001$ ).

**Diabète :**

On constate d'après le tableau 9 que 25.5% des patients sont diabétiques, dont (54.9%) sont des hommes et (45.1%) sont des femmes.

La différence entre ces pourcentage est statistiquement non significative ( $p = 0.69$ ).

**Hypertriglycéridémie :**

Le pourcentage des patient qui ont une hypertriglycéridémie est (29%) , (48.3%) sont des femmes et (51.7%) sont des hommes, alors que (71%) des patients n'ont pas une hypertriglycéridémie. Il n'existe pas une différence significative ( $p = 0.88$ ).

### Hypercholestérolémie :

On constate d'après ce tableau que (14%) des patients ont une hypercholestérolémie, dont (75%) sont des femmes et (25%) sont des hommes, donc la majorité sont des femmes. Alors que (86%) des patients n'ont pas hypercholestérolémie.

La différence est significative avec ( $p=0.002$ ).

#### 4.2. Répartition de la population selon les antécédents d'AVC, de cardiopathies et de néphropathies et selon le sexe :

Tableau 10: Répartition de la population totale en fonction des ATCD et selon le sexe				
	Total	Homme	Femme	p
AVC	(1,5%)	(66,7%)	(33,3%)	0.6
NON AVC	(98,5%)	(52,3%)	(47,7%)	
Cardiopathie ischémique	(3.5%)	(85.7%)	(14.3%)	0.07
Non cardiopathie ischémique	(96.5%)	(51.3%)	(48.7%)	
Néphropathie	(1%)	(50%)	(50%)	0.7
Non néphropathie	(99%)	(52.5%)	(47,5%)	

%; pourcentage  
p : test X2 de Pearson

D'après le tableau 10, on constate que la cardiopathie ischémique est la complication la plus fréquente dans notre population avec un pourcentage de (3.5%), dont (85.7%) sont des hommes et (14.3%) sont des femmes, suivie par l'AVC (1.5%) et les néphropathies (1%).

On ne note pas une différence significative d'antécédents entre les hommes et les femmes.

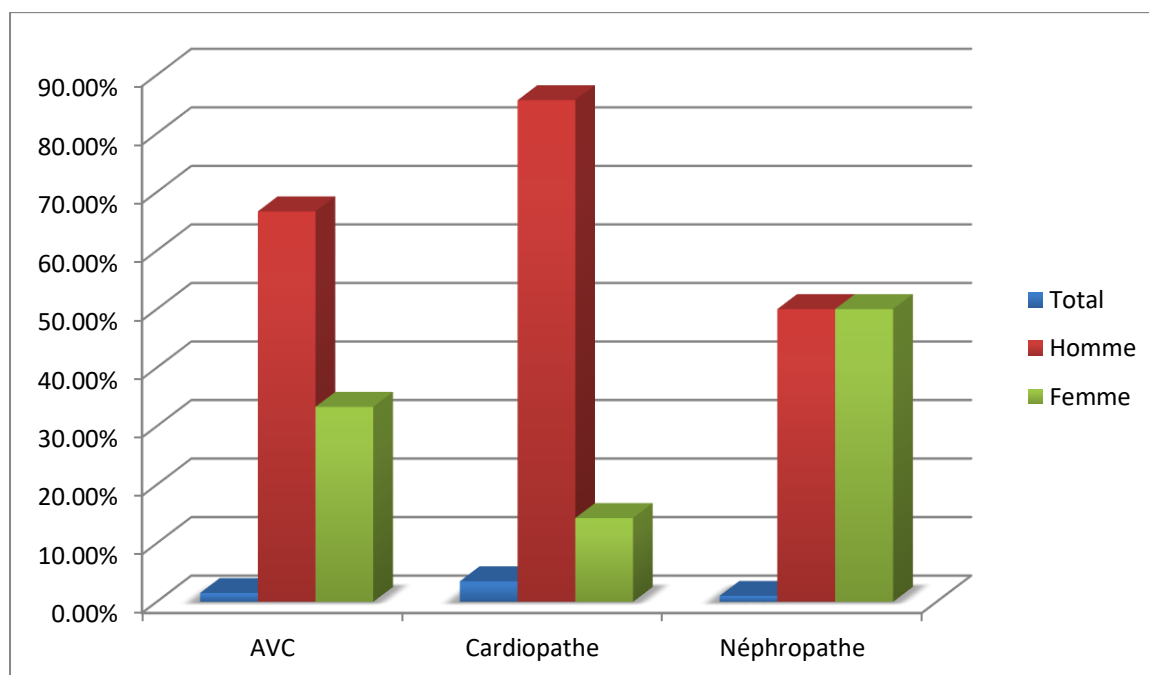


Figure n°4: Répartition de la population selon les antécédents d'AVC, de cardiopathies et de néphropathies et selon le sexe

##### 5. Répartition selon la pratique d'une activité physique :

Tableau 11: Répartition de la population totale en fonction de l'activité physique et selon le sexe.

	Total	Homme	Femme	p
>60min	(4%)	(75%)	(25%)	0.07
30-60min	(45%)	(56.7%)	(43.3%)	
<30min	(51%)	(47.1%)	(52.9%)	

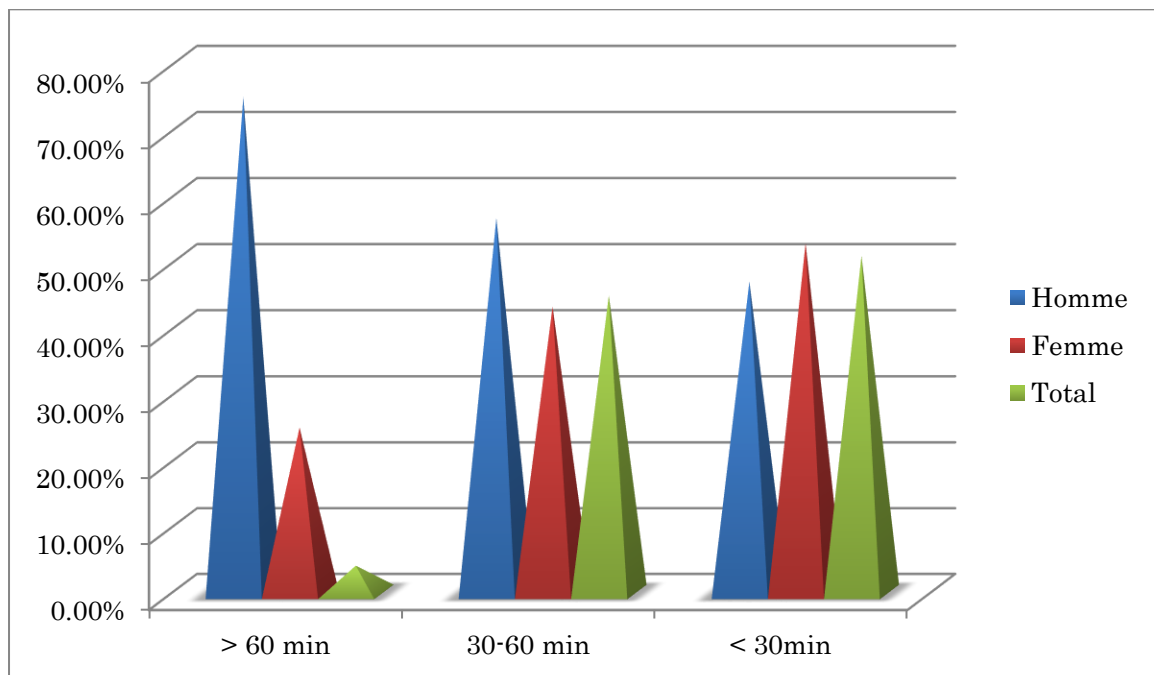
%; pourcentage

p : test X2 de Pearson

>60: activité intense , 30-60: modérée, <30: sédentarité.

Le pourcentage de patients pratiquant une activité physique régulière est (51%), avec une sédentarité chez les femmes de (52.9%) et de (47.1%) chez les

hommes. De plus, le pourcentage de l'activité sportive modérée est (45%) dont (56.7%) sont des hommes et (43.3%) sont des femmes. Alors que (4%) pratiquant une activité physique intense.



**Figure n°5: Répartition selon la pratique d'une activité physique**



## 6. Paramètres biologiques :

### Les paramètres biologiques de la population étudiée en fonction du sexe et de la population totale :

Tableau 12: la moyenne des paramètres biologiques dans la population Etudiée.						
	Totale	Homme	Femme	P	MIN	MAX
Glycémie (g/l)	1,2±0,5	1,2±0,4	1,2±0,5	0,9	0,6	4,4
Albuminurie (mg/24h)	38,2±38,68	31,11±42,1	25±34,92	0,36	1	278
Cholestérolémie (g/l)	1,79±0,41	1,75±0,4	1,8±0,43	0,14	0,8	3,3
HDL (g/l)	0,44±0,12	0,42±0,12	0,46±0,12	0,1	0,13	0,9
LDL (g/l)	1,13±0,36	1,14±0,33	1,13±0,40	0,94	0,2	2,2
Triglycéridémie (g/l)	1,35±0,65	1,4±0,7	1,3±0,51	0,13	0,5	4,9
Créatininémie (mg/l)	10±4,2	11±5,25	8,5±2,15	<0,0001	1	52
Kaliémie (mmol/L)	4,11±0,43	4,1±0,41	4,1±0,44	0,21	3,1	6,4
Acide urique (mg/l)	54±18	60±18	48±17	<0,0001	15	109

MIN : Minimum (valeur minimal)  
MAX : Maximum (valeur maximal)  
HDL : lipoprotéines à haute densité, LDL : lipoprotéines à faible densité.  
P : test t de student.

L'analyse du tableau 12 montre que :

Il n'y a pas de différence significative entre les taux de : glycémie, albumine urinaire, cholestérol, HDL, LDL, triglycérides, et kaliémie entre les hommes et les femmes. Cependant, les taux de créatinine et d'acide urique sont significativement plus élevés chez les hommes ( $p < 0.0001$ ).

## 7. Paramètres hémodynamiques :

Le tableau 13 représente les paramètres hémodynamiques de la population totale en fonction du sexe :

Tableau 13 : les paramètres hémodynamiques de la population totale en fonction du sexe			
	Homme N=105(52,5%)	Femme N=95(47,5%)	p
PAS (mmHg)	174,2±23,29	165,88±19,99	0,008
PAD (mmHg)	90,89±13,567	87,98±12,875	0,123
FC (Bpm)	77.42±14,71	78,18±13,9	0.711

PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, FC : fréquence cardiaque  
P : test t de student.

On note que la pression artérielle systolique moyenne était de 174,2±23,29 165,88±19,99, chez les hommes et les femmes respectivement. Cette différence est statistiquement significative (p=0,008).

On note que la pression artérielle diastolique moyenne était de 90,89±13,567 et de 87,98±12,875, chez les hommes et les femmes respectivement. Cette différence est statistiquement non significative (p=0,123).

On note que la fréquence cardiaque moyenne des hommes était de 77.42±14,71 et celle des femmes était de 78,18±13,9, Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux sexes (p=0.711).

## 8. Répartition de la population totale en fonction du traitement par bithérapie et trithérapie anti-hypertensives :

Tableau 14 : Répartition de la population totale en fonction de bithérapie et trithérapie anti-hypertensives chez les deux sexes.				
	Totale N=200	Homme N=105 (52,5%)	Femme N=95 (47,5%)	p
Bithérapie	(53%)	(47,2%)	(52,8%)	0,1
Trithérapie	(47%)	(58,5%)	(41,5%)	

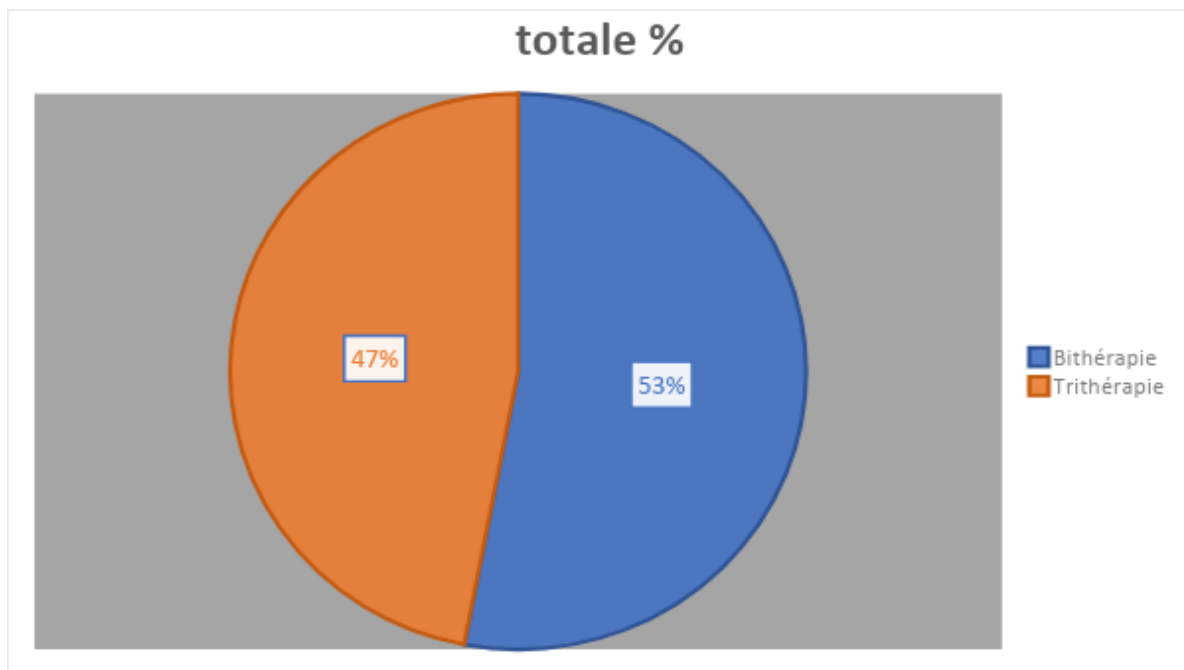
P : test X2 de Pearson  
N : Nombre

---

D'après l'analyse du tableau 14, on note que :

53% de notre population sont sous bithérapie antihypertensive, et 47% sont sous trithérapie.

Il n'existe pas une différence significative entre les deux sexes.



**Figure n°6 : Répartition de la population totale en fonction du traitement par bithérapie et trithérapie**

9. Répartition de différentes classes anti hypertensives en trithérapie en fonction du sexe :

Tableau 15 : Répartition selon la prise de trithérapie antihypertenseur chez les deux sexes.				
	Total	Homme ( 57,70%)	Femme (42,30%)	p
ARA II+DU+IC	(51,5%)	(64%)	(36%)	0,7
ARA II +DU+BB	(16,5%)	(56,30%)	(43,80%)	
DU+BB+IEC	(3,10%)	(33,30%)	(66,70%)	
DU+IC+IEC	(7,20%)	(42,90%)	(57,10%)	
ARA II +BB+IEC	(16,5%)	(50%)	(50%)	
ARA II +IC+IEC	(5,20%)	(60%)	(40%)	
IEC : inhibiteur d'enzyme de conversion ARAII : antagoniste de récepteur de l'angiotensine 2 IC : inhibiteur calcique BB : bêta bloquant DU : diurétiques. P : test X2 de Pearson.				

Dans notre étude, on note que la trithérapie antihypertensive la plus prescrite est l'association (ARA+DU+IC) avec un taux de 51,5%, suivi par l'association (ARA+DU+BB) et (ARA+BB+IEC) avec un taux identique de 16,5%, suivi par l'association (DU+IC+IEC) qui correspond à un pourcentage de 7,20 % de la population d'étude.

(ARA+IC+IEC) et (DU+BB+IEC) représentent les associations les moins prescrites avec des pourcentages de 5,20% et 3,10% respectivement.

On constate qu'il n'existe pas une différence significative dans la prescription de trithérapie entre les deux sexes (p=0,7).

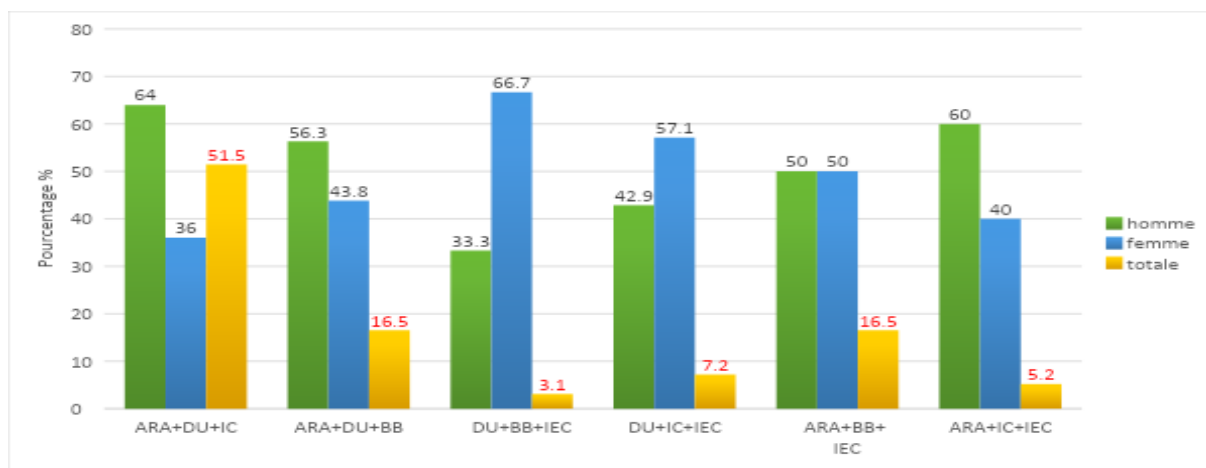


Figure n° 7: Répartition selon la prise de trithérapie en fonction du sexe

**10. Répartition selon la prise des différentes classes anti hypertensives en bithérapie dans la population totale et en fonction du sexe :**

**Tableau 16: Répartition selon les différentes classes anti hypertensives en bithérapie en fonction du sexe.**

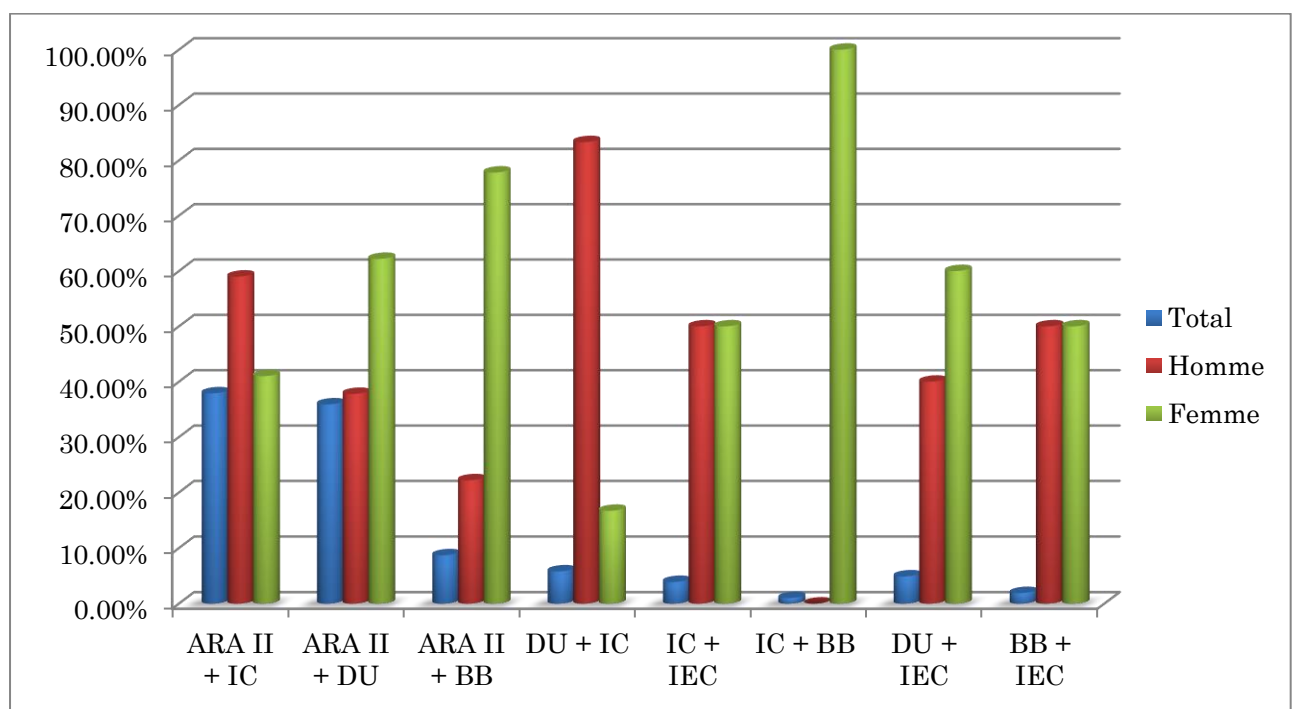
	Totale	Homme	Femme	p
ARA II + IC	(37.9%)	(59%)	(41%)	<b>0.19</b>
ARA II + DU	(35.9%)	(37.8%)	(62.2%)	
ARA II + BB	(8.7%)	(22.2%)	(77.8%)	
DU + IC	(5.8%)	(83.3%)	(16.7%)	
IC +IEC	(3.9%)	(50%)	(50%)	
IC + BB	(1%)	(0%)	(100%)	
DU +IEC	(4.9%)	(40%)	(60%)	
BB + IEC	(1.9%)	(50%)	(50%)	

IC : inhibiteur calcique  
 DU: Diurétique  
 BB : Betabloquants  
 IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion  
 ARA II : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II  
 p : test X<sup>2</sup> de Pearson  
 % : Pourcentage

D'après le tableau 16 les classes anti hypertensives en bithérapie les plus prescrites dans notre population sont : Diurétique + Inhibiteur Calcique (73.2%), (83.3%) chez les hommes et (16.7%) chez les femmes, ARA II + Inhibiteur Calcique (37.9%) puis les ARA II + Diurétiques (35.9%).

Les ARA II + Béta bloquants et les inhibiteurs calciques + inhibiteurs de enzyme de conversion est de (8.7%) et (3.9%) respectivement.

Alors que les inhibiteurs calciques + Béta bloquants et les Béta bloquants + les inhibiteurs d'enzyme de conversion sont moins prescrites.



**Figure n° 8 : Répartition selon la prise des différentes classes antihypertensives en bithérapie dans la population totale et en fonction du sexe**

## II. Partie analytique :

### 1. Répartition du traitement (bithérapie/trithérapie) selon l'âge moyen des patients :

Tableau 17 : Comparaison entre la bithérapie et la trithérapie en fonction de l'âge moyen des patients.			
	Bithérapie	Trithérapie	P
Moyenne	56,72	59,21	0,139
Ecartype	11,053	12,679	

Les résultats du tableau 17 montre qu'il n'existe pas de significativité en ce qui concerne l'âge par rapport aux patients sous bithérapie et ceux sous trithérapie (p=0.139)

### 2. Répartition du traitement (bithérapie/trithérapie) selon IMC des patients :

Tableau 18 : Comparaison entre la bithérapie et la trithérapie en fonction d'IMC des patients.			
	Moyenne	Ecartype	P
Bithérapie	29,2	5,7	0.34
Trithérapie	28,5	4,6	

A travers ces résultat, on note que :

La moyenne d'IMC est de  $29.2 \pm 5.7$  chez les sujets sous bithérapie versus  $28.5 \pm 4.6$  chez ceux sous trithérapie, sans aucune différence significative (p=0.34).

3. Répartition du traitement (bithérapie/trithérapie) selon le tour de taille des patients :

**Tableau 19:** Comparaison entre la bithérapie et la trithérapie en fonction de tour de taille des patients.

Tour de taille	Moyenne	écartype	P
Bithérapie	94.74	14.1	0,358
Trithérapie	96.55	13.7	

Aucune différence significative n'a été signalée (p=0.358).

4. Comparaison de la PAS , PAD et FC avant la bithérapie et la trithérapie :

**Tableau 20 :** Répartition de traitement (bithérapie/trithérapie) selon la moyenne de PAS et PAD et FC avant le traitement.

	Bithérapie	Trithérapie	P
PAS 0 (mmHg)	170,5±20,05	169,97±24,37	0,86
PAD 0 (mmHg)	89,51±12,07	89,5±14,6	0,99
FC 0 (Bpm)	77,52±13,11	78,08±15,56	0,78

PAS 0 = pression systolique avant traitement  
 PAD 0= pression diastolique avant traitement  
 FC 0= fréquence cardiaque avant traitement  
 P : test t de student

Selon les résultats du tableau 20 il n'existe pas de différences significatives concernant les valeurs de la PAS0 (0.866), PAD0 (p=0.996) et Fc0(0.787) pour les patients qui ont pris la bithérapie et ceux qui ont pris la trithérapie.



5. Comparaison des paramètres biologique des sujets sous bi et trithérapie :

<b>Tableau 21 : Comparaison entre la bithérapie et la trithérapie en fonction des paramètres biologiques.</b>			
	<b>Thérapie</b>	<b>Moyenne± Ecartype</b>	<b>p</b>
<b>Glycémie (g/l)</b>	Bithérapie (104)	1,18±0.5	0.77
	Trithérapie (93)	1,20±0.4	
<b>Albuminurie (mg/24h)</b>	Bithérapie (75)	31±40	0.41
	Trithérapie (64)	25±37	
<b>Cholestérolémie (g/l)</b>	Bithérapie (104)	1,82±0.4	0.40
	Trithérapie (93)	1,77±0.4	
<b>HDL (g/l)</b>	Bithérapie (96)	0,47±0.13	<b>0.001</b>
	Trithérapie (82)	0,41±0.10	
<b>LDL (g/l)</b>	Bithérapie (75)	1,15±0.34	0.45
	Trithérapie (66)	1,11±0.38	
<b>Triglycéridémie (g/l)</b>	Bithérapie (105)	1,43±0.62	0.07
	Trithérapie (92)	1,27±0.67	
<b>Créatininémie (mg/l)</b>	Bithérapie (100)	9,5±2.82	0.29
	Trithérapie (88)	10,1±5.34	
<b>Kaliémie (mmol/L)</b>	Bithérapie (87)	4,11±0.46	0.92
	Trithérapie (77)	4,12±0.38	
<b>Acide urique(mg/l)</b>	Bithérapie (85)	52±17	0.06
	Trithérapie (71)	57±20	

HDL : lipoprotéines à haute densité. LDL : lipoprotéines à faible densité.  
P : test t de student.

Les résultats ne montrent aucune significativité entre les deux groupes de patients sous bithérapie et trithérapie concernant les paramètres biologiques, sauf pour le HDL, où il existe une différence significative entre les deux groupes ( $p = 0,001$ ).

**6. Répartition selon la différence de la moyenne de PAS et PAD et FC au cours d'un suivi du traitement (bi + trithérapie):**

<b>Tableau 22: Répartition selon la différence de la moyenne de PAS et PAD et FC au cours d'un suivi du traitement (bi +trithérapie).</b>			
	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart type</b>	<b>P</b>
<b>PAS 0 -PAS2 (mmHg)</b>	18,77	19,0566	<b>&lt;0,0001</b>
<b>PAD0- PAD2 (mmHg)</b>	6,7	10,9947	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Fc 0 - FC2 (Bpm)</b>	3,4821	12,6366	<b>&lt;0,0001</b>
0 : avant le traitement 2 : après le traitement P : test t de student pour échantillons apparié.			

D'après les résultats du tableau 22, on note une baisse significative de PAS ( $18.77 \pm 19.05$ ), PAD ( $6.7 \pm 10.99$ ), et de FC ( $3.48 \pm 12.63$ ) ( $<0,0001$ ) chez les patients sous bi et trithérapie.

7. Répartition selon la déférence de la moyenne de PAS et PAD et FC au cours d'un suivi du traitement bithérapie :

**Tableau 23:** Comparaison de la déférence de la moyenne de PAS et PAD et FC au cours d'un suivi du traitement bithérapie

	Moyenne	Ecart type	P
PAS 0 - PAS2 (mmHg)	21,1981	19,1577	<0,0001
PAD 0 - PAD2 (mmHg)	6,1792	10,9907	<0,0001
FC 0 - FC2 (Bpm)	2,6275	11,9859	0,029

0 : avant le traitement, 2 : après le traitement.  
P : test t de student.

D'après les résultats du tableau ci-dessus on note une baisse significative de PAS ( $p < 0,0001$ ), PAD ( $p < 0,0001$ ), FC ( $p = 0,029$ ) après la prise de bithérapie.

8. La corrélation entre PAS, PAD et FC au cours d'un suivi du traitement bithérapie :

**Tableau 24:** Corrélation de PAS, PAD et FC au cours d'un suivi du traitement bithérapie.

	N	r	P
PAS 0 & PAS 2	106	0,49	<0,0001
PAD 0 & PAD 2	106	0,59	<0,0001
FC 0 & FC 2	102	0,47	<0,0001

N : Nombre.  
r : Coefficient de corrélation. 0 : avant le traitement. 2 : après le traitement.  
P : Test t de student.

Les coefficients de corrélation de PAS, PAD et FC sont 0,49, 0,59 et 0,47 respectivement, on note alors qu'il existe une corrélation positive (proche de 1), et significative pour les trois chiffres avant et après le traitement (bithérapie)  $p < 0.05$ .

**9. Répartition selon la différence de la moyenne de PAS et PAD et FC au cours d'un suivi du traitement trithérapie :**

<b>Tableau 25: Répartition selon la différence de la moyenne de PAS et PAD et FC au cours d'un suivi du traitement trithérapie</b>			
	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart type</b>	<b>P</b>
<b>PAS 0 - PAS2 (mmHg)</b>	16,0319	18,6654	<b>&lt;0,0001</b>
<b>PAD 0 - PAD2 (mmHg)</b>	7,2872	11,0284	<b>&lt;0,0001</b>
<b>FC 0 - FC2 (Bpm)</b>	4,4194	13,3158	<b>0,002</b>
<b>0 : avant le traitement, 2 : après le traitement. P : test t de student.</b>			

D'après les résultats du tableau 25 on note une baisse significative de PAS ( $p < 0,0001$ ), PAD ( $p < 0,0001$ ), FC ( $p = 0,002$ ) après la prise de trithérapie.

---

10. La corrélation entre PAS, PAD et FC au cours d'un suivi du traitement trithérapie :

**Tableau 26:** Corrélations de PAS, PAD et FC au cours d'un suivi du traitement trithérapie.

	<b>N</b>	<b>r</b>	<b>P</b>
<b>PAS 0 &amp; PAS 2</b>	94	0,68	<0,0001
<b>PAD 0 &amp; PAD 2</b>	94	0,66	<0,0001
<b>FC 0 &amp; FC 2</b>	93	0,55	<0,0001

N : Nombre.  
r : Coefficient de corrélation, 0 : avant le traitement, 2 : après le traitement.  
P : Test t de student.

La corrélation, entre la PAS, PAD et FC avant et après le traitement (trithérapie) est positive et totalement significative avec des  $P < 0,0001$ .

11. La différence de PAS, PAD et FC au cours d'un suivi du traitement bithérapie antihypertensive :

**Tableau 27:** Moyenne ± écart-type de la différence de PAS, PAD et FC au cours d'un suivi du traitement bithérapie antihypertensive.

	Différence appariée	Moyenne	Ecartype	P
<b>ARA II +IC</b>	PAS 0 - PAS2	21,1	18,9	<0,0001
	PAD 0 - PAD2	6	10,9	0,002
	FC 0 - FC2	0,8	12,7	0,689
<b>ARA II +DU</b>	PAS 0 - PAS2	23,3	17,9	<0,0001
	PAD 0 - PAD2	6,7	10,8	0,001
	FC 0 - FC2	4,4	12,8	0,049
<b>ARAII +BB</b>	PAS 0 - PAS2	17,3	21,9	0,045
	PAD 0 - PAD2	9,7	12,9	0,055
	FC 0 - FC2	1,4	16,2	0,796
<b>DU+IC</b>	PAS 0 - PAS2	28,5	24,2	0,034
	PAD 0 - PAD2	2,8	9,2	0,482
	FC 0 - FC2	0,3	1,8	0,661
<b>IC+IEC</b>	PAS 0 - PAS2	14,5	23,6	0,307
	PAD 0 - PAD2	11,3	22	0,382
	FC 0 - FC2	7,8	10,5	0,236
<b>DU+IEC</b>	PAS 0 - PAS2	28,8	17,7	0,022
	PAD 0 - PAD2	2,2	6,8	0,507
	FC 0 - FC2	4,4	8,3	0,303
<b>BB+IEC</b>	PAS 0 - PAS2	14,5	17,7	0,453
	PAD 0 - PAD2	4,5	6,4	0,5
	FC 0 - FC2	3,5	6,4	0,579

IEC : inhibiteur d'enzyme de conversion  
 ARA II : antagoniste de récepteur de l'angiotensine 2  
 IC : inhibiteur calcique  
 BB : bêta bloquant  
 DU : diurétique.  
 P: test t de student.  
 0 : avant le traitement, 2 : après le traitement.

Les résultats du ce tableau montre que :

L'association (**ARA II + DU**) provoque une baisse très significative de PAS, PAD et FC par rapport aux autres associations avant et après la bithérapie anti-hypertensive (p<0,0001), (p=0.001) et (p=0.049).

L'association (**ARA II + IC**) provoque une différence significative de PAS et PAD (p<0.0001) et (p=0.002), suivi par (**ARA II + BB**) avec (p=0.045) pour le

---

PAS et ( $p=0.05$ ) pour le PAD qui sont significative, alors que l'évolution de la FC n'est pas significative, pour **(DU + IC)** et **(DU + IEC)**, seul la baisse de la PAS qu'est significative avec ( $p=0.034$ ) et ( $p=0.022$ ).

Alors que **(IC + IEC)** et **(BB + IEC)**, il n'existe aucune baisse significative de PAS, PAD et FC.

D'après ces résultats on constate que **(ARA II+ DU)** représente l'association la plus efficace, suivi par **(ARA II + IC)** et **(ARA II + BB)** puis les autres associations **(DU + IC)**, **(DU + IEC)**, **(IC+ IEC)**, **(BB+ IEC)**.

**12. La différence appariée de PAS, PAD et FC au cours d'un suivi du traitement trithérapie antihypertensive :**

**Tableau 28:** Moyenne  $\pm$  écart-type de la différence appariée de PAS, PAD et FC au cours d'un suivi du traitement trithérapie antihypertensive.

	<b>Différence appariée</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Ecart-type</b>	<b>p</b>
<b>ARA II+DU+IC</b>	PAS 0 - PAS2	15,8	20,06	<0,0001
	PAD 0 - PAD2	7,68	11,22	<0,0001
	FC 0 - FC2	4,3	14,05	0,035
<b>ARAII+DU+BB</b>	PAS 0 - PAS2	13	17,41	0,009
	PAD 0 - PAD2	6,62	8,50	0,007
	FC 0 - FC2	5,33	10,95	0,08
<b>DU+BB+IEC</b>	PAS 0 - PAS2	3	12,53	0,719
	PAD 0 - PAD2	-2	3,60	0,44
	FC 0 - FC2	0,66	5,50	0,85
<b>DU+IC+IEC</b>	PAS 0 - PAS2	21,28	18,88	0,02
	PAD 0 - PAD2	6	20,78	0,47
	FC 0 - FC2	3,42	11,11	0,44
<b>ARAII+BB+IEC</b>	PAS 0 - PAS2	16,31	18,87	0,004
	PAD 0 - PAD2	7,12	8,26	0,004
	FC 0 - FC2	3,68	16,31	0,38
<b>ARAII+IC+IEC</b>	PAS0-PAS2	19,2	11,66	0,02
	PAD 0 - PAD2	10,2	6,49	0,02
	FC 0 - FC2	6,6	5,07	0,04

IEC : inhibiteur d'enzyme de conversion  
 ARA : antagoniste de récepteur de l'angiotensine 2  
 IC : inhibiteur calcique  
 BB : bêta bloquant  
 DU : diurétique.  
 P: test t de student.  
 0 : avant le traitement, 2 : après le traitement



---

L'analyse de ce tableau 27 montre que :

Pour l'association **(ARA II+DU+IC)**, on note qu'il y a une baisse très significative de PAS, PAD et FC par rapport aux autres associations ( $p < 0.0001$ ), suivi par les associations **(ARA II+DU+BB)**, **(ARA II+BB+IEC)**, **(ARA II+IC+IEC)** et **(DU+IC+IEC)**.

Pour l'association **(DU+BB+IEC)**, il n'existe aucune baisse significative de la PAS, PAD et FC ( $p > 0.05$ ).

D'après ces résultats on constate que **(ARA II+DU+IC)** représente l'association la plus efficace, suivi par **(ARA II+DU+BB)**, puis le reste des associations **(ARA II+BB+IEC)**, **(ARA II+IC+IEC)**, **(DU+IC+IEC)** et **(DU+BB+IEC)**.

---

## Discussion :

L'hypertension est un grave problème de santé publique, c'est le facteur de risque cardiovasculaire (CV) le plus fréquent et probablement le plus intensivement étudié.

Notre travail a été réalisé sur l'étude de décrire et de comparer les caractéristiques cliniques et hémodynamiques et les chiffres tensionnels au cours d'un suivi de traitement des sujets hypertendus sous bithérapie et trithérapie antihypertensives.

Dans notre population, la répartition des patients selon le sexe a montré une prédominance masculine, avec un pourcentage de 52.5%, une observation similaire a été rapportée par plusieurs études , l'étude de Millogo et al qui a inclus 1213 patients a révélé également une prédominance masculine (55,3%)[95].

Dans notre étude, l'âge moyen global des patients était de  $57,89 \pm 11,88$  ans, ce constat est totalement en accord avec celui trouvé dans l'étude de Millogo et al avec un âge moyen de  $57,6 \pm 13,6$  [95]. Dans l'étude de Houchinné et al inclus qui a inclus 850 patients hypertendus, la moyenne d'âge était de  $60,51 \pm 10,87$  ans, un âge qui n'est pas trop éloigné de ce que nous avons trouvé[96].

En effet, pour les hommes comme pour les femmes, la tension artérielle moyenne au repos augmente de façon significative avec l'âge, et c'est ce qu'on appelle « le vieillissement artériel » qui se traduit par un épaississement et une rigidification de la paroi des artères causée par la perte de son élasticité [97] [98].

Dans notre étude, la répartition de la population selon l'obésité a montré une prédominance féminine, ce qui concorde avec plusieurs études, par exemple : dans l'étude de Bâ Ho et Traoré A, 67 % des patients inclus étaient des femmes, l'IMC était significativement plus élevé chez les femmes ( $P < 0,001$ ), de plus, le surpoids et l'obésité étaient plus fréquents chez les femmes et chez les sujets ayant un âge compris entre 30-44 ans [99].

Notre étude a trouvé que de 49% de la population étudiée présentaient une obésité abdominale, particulièrement plus fréquente chez les femmes ( $p < 0,001$ ) avec un pourcentage de 72,4%, ce qui est proche des constatations rapportées dans plusieurs études antérieures, par exemple, dans l'étude de Ostchega et al, sur un échantillon de 11 145 patients, ils ont montré que la prévalence de l'obésité abdominale était de 52,8 %, et elle était plus élevée chez les femmes (62,6 %) que chez les hommes (38,4 %)[100].

---

Dans l'étude Krzesiński et al qui avait inclus 144 patients, les auteurs ont trouvé une obésité abdominale chez plus de la moitié des patients (55 %) [101].

Dans notre étude 25.5% de patients sont diabétiques, dont 54.9% étaient des femmes. Il existe une relation entre le diabète et l'HTA, une étude de la fédération française des diabétiques montre que les personnes hypertendues ont un risque plus important de développer un diabète et les personnes diabétiques ont également un risque accru d'hypertension artérielle[102].

Dans notre étude, nous avons trouvé une légère prédominance de la prescription de la bithérapie par rapport à la trithérapie, bien que nous n'ayons enregistré aucune différence significative entre le sexe masculin et féminin ( $p=0,1$ ).

Notre étude a révélé que les associations bithérapie les plus prescrites sont : (ARA II + IC) (37.9%), (ARA II + DU) (37.8%), (ARA II + BB) (8.7%), (DU + IC) (5.8%), (DU + IEC) (4.9%) et (IC + IEC) (3.9%), et les associations les moins prescrites sont de (IC + BB) et (BB + IEC), ceci est très proche d'une étude de Weber et al réalisée aux états unis en 2014, où les associations les plus prescrites et les plus recommandées sont les (DU+IEC), (DU+ARAI), (DU+IC), (ARAI+ IC) et (IEC+IC), et les associations possibles mais moins documentées sont celles qui sont liées aux bêtabloquants (BB+ARAI), (BB+IC) et (BB+IEC) [103].

Par contre, une autre étude faite à l'institut de Cardiologie d'Abidjan-cote d'ivoire ayant inclus 531 patient, a rapporté des résultats qui ne s'accordent pas aux nôtres, les auteurs ont trouvé que l'association bithérapie la plus prescrite est (IEC +DU) avec un pourcentage 73 %, suivi par les autres associations (BB+DU), (IC+IEC), (ARAI+DU), (IC+DU) respectivement[104].

Concernant la trithérapie notre étude a révélé une prédominance bien claire de prescription de l'association (ARAI+DU+IC) de pourcentage (52%), puis le reste des associations (ARA+DU+BB), (ARA+BB+IEC) et (DU+IC+IEC) de pourcentage (16,5%), (16,5%), (7,20 %) respectivement.

Une enquête de FLAHS 2009–2010 réalisée en France sur les 2292 ordonnances a noté que lorsqu'une trithérapie est prescrite le taux d'une association (IEC ou ARAI ou IDR +DU + BB) est de (46 %), et d'une association (IEC ou ARAI ou IDR +DU + IC) est de (30 %), ces résultats ne sont pas complètement identiques aux nôtres, mais ils sont quelque peu proches de ce que nous avons trouvé[105].

---

L'étude de Weber et Schiffrin a confirmé la validité de ce que nous avons trouvé concernant l'association trithérapie la plus prescrite, c'est l'association (ARAII+DU+IC)[103].

A propos des classes antihypertensives les plus prescrites en association (bithérapie et trithérapie) notre étude montre une prédominance remarquable des ARAII et des diurétiques par rapport aux autres classes, de taux proche de (50%) des prescriptions ou plus, ce qui concorde avec l'étude de Gererd et Hanon qui a trouvé que les ARAII et les diurétiques sont présents dans (70%) à (80%) des associations [106].

En cas de nécessité d'association médicamenteuse, il est recommandé préférentiellement l'association (IC + IEC) ou (IC+ARAII). L'IC sont donc préférés aux diurétiques thiazidiques mais cette classe reste une alternative efficace aussi[107] [106].

Lorsqu'une trithérapie est nécessaire, elle doit obligatoirement comporter un diurétique, et préférentiellement un inhibiteur calcique et une classe pharmacologique du panier 1 (IEC, BB, ARA II).[108]

D'après notre étude la moyenne d'abaissement de PAS, PAD et FC par une bithérapie était de  $21 \pm 9$  mm Hg ,  $6 \pm 10$  mm Hg et  $3 \pm 12$  bpm respectivement, ces résultats s'accordent avec les résultats de plusieurs études dont l'étude de Jean-Baptiste et Erica qui ont trouvé que la prescription d'une bithérapie permet en moyenne une baisse de PAS de 15 à 20 mmHg[109] .

Les mêmes résultats ont été montrés par l'étude de Wald et al mais avec une moyenne de baisse de PAS un peu inférieure par rapport à nos résultats de 8,3 à 18 mmHg [110].

La moyenne de la pression artérielle dans la population étudiée, a diminué de (169,97/89,5/78.08) mm Hg/bpm ( $\pm 24,37/14,60/15,57$ ) pour la PAS, PAD et FC respectivement avant le traitement trithérapie à (153,94/82,21/73,65) mm Hg/Bpm ( $\pm 22,58/11,35/11,45$ ) après le traitement, ces valeurs sont conformes aux résultats trouvés dans l'étude de « Trithérapie amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide dans l'hypertension artérielle modérée/sévère» [111] , où les patients âgés de 18 à 85 ans avec une pression artérielle systolique moyenne de 145 à 200 mmHg et une pression artérielle diastolique moyenne de 100 à 120 mmHg ont été randomisés pour recevoir un traitement trithérapie, les réductions moyennes des moindres carrés de la pression artérielle systolique et diastolique moyenne étaient significativement plus importantes avec la

---

trithérapie avec réduction de (2,5 %), (9,7 %), (23,2 %), (46,9 %) et (74,5 %) respectivement, la trithérapie est très efficace pour réduire la PA par rapport aux deux composants au début du traitement, et les effets de diminution de la PA systolique étaient proportionnels à la sévérité de l'hypertension.

Notre étude met en évidence une prédominance bien claire de prescription de l'association (ARA II + DU) qui a une baisse très significative de PAS, PAD et FC, la moyenne de la PA dans la population étudiée a diminué de 172,81/89,41/79,23 mm Hg et bpm ( $\pm 20,29/11,7/13,93$ ) avant le traitement à 149,49/82,73/74,83 mm Hg et bpm ( $\pm 20,10/13,96/9,98$ ) après le traitement. J. Ménard a rapporté sur le « Développement clinique d'une thérapie avec deux agents antihypertenseurs en association fixe », la combinaison (ARAII + DU) peut être développée pour neutraliser les effets de la contre-régulation et obtenir un contrôle de la pression artérielle à des doses de médicaments plus faibles et donc avec moins d'effets secondaires, l'un des avantages de la thérapie combinée est qu'elle améliore l'observance[112].

L'association (ARAII + IC) a une efficacité significative sur la baisse de PAS, PAD et FC et permet d'obtenir un contrôle de la PA, de 172/89,82/75,16 mm Hg et bpm ( $\pm 15,59/11,59/12,43$ ) avant la prise de cette combinaison à 150,87/83,82/74,32 mm Hg et bpm ( $\pm 15,3/12,25/9,43$ ) après le traitement. L'étude (OSCAR) a été conçue pour étudier l'efficacité de la combinaison ARAII plus inhibiteur calcique dans la prévention de la morbidité/mortalité cardiovasculaire chez les hypertendus japonais âgés à haut risque. Les patients hypertendus âgés atteints de diabète ou de maladies cardiovasculaires ont reçu ARA II + IC, les principaux critères d'évaluation étaient le composite des événements cardiovasculaires mortels et non mortels et des décès quelle qu'en soit la cause[113].

Dans notre série on trouve que la combinaison (ARA II+DU+IC) est la combinaison la plus efficace, et montre une réponse très significative ( $P < 0,0001$ ), avec une moyenne de baisse importante de PAS ( $15,8 \pm 20,6$  mm Hg), PAD ( $7,68 \pm 11,22$  mm Hg), et FC ( $4,3 \pm 14,05$  bpm), ce qui est compatible avec l'étude de Tocci et al et l'étude de Düsing et al, ils ont montré que la combinaison (ARA II+DU+IC) est très efficace pour faire baisser la PAS à un chiffre tensionnel de ( $158,8 \pm 17,7$  à  $135,0 \pm 11,8$  mmHg), et faire baisser le PAD jusqu'à ( $91,5 \pm 10,7$  mm Hg), et FC à ( $80,2 \pm 7,3$  bpm) [114] [115].

L'étude de Gradman incluant 2271 patients a trouvé que la combinaison (ARA II+DU+IC) réduit la PAS et PAD jusqu'à 39,7 à 24,7 mm Hg [116].

---

Düsing et al a également sont sorti avec un résultat finale indiquant que cette combinaison est très efficace pour le traitement de l'hypertension artériel modérée à sévère [115].

Selon notre étude, la combinaison (ARAII+DU+BB) est la deuxième association efficace après la combinaison (ARA II+DU+IC), et elle est significativement très efficace avec une moyenne de baisse de PAS de ( $13 \pm 17.41$  mm Hg) et PAD de ( $6.62 \pm 6.5$  mm Hg).

La combinaison (ARAII+BB+IEC) montre une bonne efficacité par une moyenne de baisse de PAS ( $16.31 \pm 18.87$  mm Hg) et PAD ( $7.12 \pm 8.26$  mm Hg). La combinaison ARAII+IC+IEC aussi montre une efficacité significative avec une baisse moyenne de PAS ( $19.2 \pm 11.66$  mm Hg) et PAD ( $10.2 \pm 6$  mm Hg).

A propos de la combinaison (DU+IC+IEC), notre étude a montré que la moyenne de baisse de PAS est significative ( $21.28 \pm 18.88$  mm Hg), mais la moyenne de baissede PAD n'est pas significative ( $6 \pm 20.78$  mm Hg). Une étude qui ne s'accorde pas à la nôtre ,c'est l'étude de Mbanya et al, qui a inclus 198 patients , les auteurs ont montré une efficacité significative de la combinaison (DU+IC+IEC) par une baisse moyenne de PAS (3,4 mm Hg) après un mois et ( 8.5mm Hg) après 3 mois , et une baisse moyenne de PAD (2.4mm Hg) après un mois et (5.4mm Hg) après 3 mois [117].

Et enfin, si nous revenons aux résultats précédents en ce qui concerne la comparaison entre la bithérapie et la trithérapie à propos de la meilleure efficacité pour réduire la pression artérielle, notre étude a montré une légère supériorité du côté de la bithérapie , avec une moyenne d'abaissement de PAS ,PAD et FC ( $21 \pm 19$ ), ( $6 \pm 10$ ), ( $2 \pm 11$ ) mmHg et bpm respectivement, par rapport à la trithérapie ,(16±18), (7±12), (4±13) mmHg et bpm respectivement. Ceci n'est pas en accord avec d'autres études, par exemple l'étude de Gradman incluant 2271 patients hypertendus a montré que la PAS et la PAD ont été réduites de manière significativement plus importante chez les patients recevant une trithérapie (réduction moyenne de la PA : 39,7 à 24,7 mm Hg) que chez les patients recevant une bithérapie [116]. L'étude de Calhoun et al a inclus 2060 patients, les auteurs ont montré que La trithérapie était significativement supérieure à toutes les bithérapies en ce qui concerne la réduction de la PA systolique moyenne et de la PA diastolique moyenne du début à la fin (toutes  $P < 0,0001$ ), produisant des réductions de PA plus importantes, avec de plus grandes proportions de patients obtenant un contrôle de la PA par rapport aux bithérapies [118].

---

L'étude de Düsing et al a également démontré la validité de ce qui a été dit dans les études précédentes ,ou cette étude est sortie avec un résultat final que les trithérapies produisent des réductions de PA plus importantes, par rapport aux bithérapies.[115]

**Limite de l'étude :**

Notre étude présente cependant quelques limites. La limite la plus importante est le fait que cet échantillon d'étude a été recruté dans un seul centre. La population étudiée était relativement petite (n= 200) et peut être difficile à généraliser sur l'ensemble de la population hypertendue.

Finalement le nombre limité des articles pour évaluer l'efficacité des combinaisons de médicaments anti-hypertenseurs les plus fréquemment utilisées (bithérapie et trithérapie) pour contrôler les valeurs élevées de la pression artérielle.

### Conclusion :

Sur la base de l'étude menée, on peut conclure que l'hypertension est un grave problème de santé publique avec un contrôle inadéquat de la pression artérielle (PA) dans le monde.

Notre étude a montré la grande efficacité des deux combinaisons étudiées : la bithérapie et la trithérapie concernant la baisse des chiffres tensionnels des patients hypertendus de stade modéré à sévère, mais, il n'a pas montré la validité du reste des études en ce qui concerne la comparaison entre la bithérapie et la trithérapie à propos de la meilleure efficacité pour réduire la pression artérielle, où les résultats enregistrés sont très discordants.

Cette étude soutient les preuves à propos de la grande efficacité des combinaisons (ARAII+DU+IC), (ARAII + DU), (ARAII + IC) et leurs prédominances remarquable par rapport aux autres associations utilisées dans le traitement de l'HTA modérée à sévère.

Les objectifs du traitement antihypertenseur comprennent une réduction optimale de la pression artérielle (PA) tout en offrant un profil de tolérance favorable qui favorise l'adhésion à long terme au traitement. Pour la plupart des patients hypertendus, ces objectifs de traitement ne peuvent pas être atteints avec la monothérapie. Cependant, lorsqu'elle est instituée tôt, la thérapie combinée entraîne un contrôle plus rapide de la PA. Cette approche peut faciliter l'amélioration des résultats cliniques à long terme, par rapport aux soins échelonnés.

En fin, il faut rappeler que le choix d'un médicament particulier ou d'une association de préférence à une autre doit prendre en compte un certain nombre de facteurs. Ces facteurs sont notamment l'expérience préalable favorable ou non du patient avec une classe donnée, l'effet des médicaments sur le risque cardiovasculaire du patient, l'existence d'une atteinte des organes cibles, l'existence d'autres pathologies qui limitent l'usage de certaines classes thérapeutiques, une interaction éventuelle avec d'autres traitements du patient et enfin le coût du traitement.



### BIBLIOGRAPHIE :

- [1] « Accueil ». <https://www.sante.gov.ma/Pages/Accueil.aspx> (consulté le 14 septembre 2022).
- [2] « Hypertension artérielle (HTA) · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/dossier/hypertension-arterielle-hta/> (consulté le 14 septembre 2022).
- [3] M. A. Weber, « How Well Do We Care for Patients With Hypertension? », *J. Clin. Hypertens.*, vol. 14, n° 11, p. 737-743, oct. 2012, doi: 10.1111/jch.12022.
- [4] World Health Organization, « Plan d'action 2008-2013 pour la stratégie mondiale de lutte contre les maladies non transmissibles », World Health Organization, 2010. Consulté le: 14 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44253>
- [5] R. Düsing, « Optimizing blood pressure control through the use of fixed combinations », *Vasc. Health Risk Manag.*, vol. 6, p. 321-325, 2010.
- [6] « Prescription des associations fixes d'antihypertenseurs ». <https://www.larevuedupraticien.fr/article/prescription-des-associations-fixes-dantihypertenseurs> (consulté le 14 septembre 2022).
- [7] « High Blood Pressure and Older Adults », *National Institute on Aging*. <http://www.nia.nih.gov/health/high-blood-pressure-and-older-adults> (consulté le 6 mars 2022).
- [8] « Blood Pressure Chart & Numbers (Normal Range, Systolic, Diastolic) », *WebMD*. <https://www.webmd.com/hypertension-high-blood-pressure/guide/diastolic-and-systolic-blood-pressure-know-your-numbers> (consulté le 6 mars 2022).
- [9] « Blood\_pressure\_measurement\_devices.pdf ». Consulté le: 6 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/956263/Blood\\_pressure\\_measurement\\_devices.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/956263/Blood_pressure_measurement_devices.pdf)
- [10] D. Zheng, J. Amooore, S. Mieke, F. E. Smith, S. King, et A. Murray, « Automated blood pressure measurement: Reasons for measurement variability uncovered », oct. 2009, vol. 36, p. 21-24.
- [11] M. Ramsey, « Noninvasive automatic determination of mean arterial pressure », *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 17, n° 1, p. 11-18, janv. 1979, doi: 10.1007/BF02440948.
- [12] N. T. Contributor, « Blood pressure 1: key principles and types of measuring equipment », *Nursing Times*, 15 mai 2020. <https://www.nursingtimes.net/clinical-archive/assessment-skills/blood-pressure-1-key-principles-and-types-of-measuring-equipment-15-05-2020/> (consulté le 6 mars 2022).
- [13] J. George et T. MacDonald, « Home Blood Pressure Monitoring », *Eur. Cardiol. Rev.*, vol. 10, n° 2, p. 95-101, déc. 2015, doi: 10.15420/ecr.2015.10.2.95.
- [14] P. E. Drawz, M. Abdalla, et M. Rahman, « Blood Pressure Measurement: Clinic, Home, Ambulatory, and Beyond », *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 60, n° 3, p. 449-462, sept. 2012, doi: 10.1053/j.ajkd.2012.01.026.
- [15] T. G. Pickering *et al.*, « Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: executive summary: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society Of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association », *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 52, n° 1, p. 1-9, juill. 2008, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.189011.
- [16] I. Villegas, I. C. Arias, A. Botero, et A. Escobar, « Evaluation of the technique used by health-care workers for taking blood pressure », *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 26, n° 6 Pt 2, p. 1204-1206, déc. 1995, doi: 10.1161/01.hyp.26.6.1204.
- [17] T. G. Pickering, D. Shimbo, et D. Haas, « Ambulatory blood-pressure monitoring », *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, n° 22, p. 2368-2374, juin 2006, doi: 10.1056/NEJMra060433.
- [18] J. R. Turner, A. J. Viera, et D. Shimbo, « Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Clinical Practice: A Review », *Am. J. Med.*, vol. 128, n° 1, p. 14-20, janv. 2015, doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.021.

- [19] B. P. McGrath et al. and on behalf of the N. B. P. A. C. of the N. H. F. of Australia, « Ambulatory blood pressure monitoring », *Med. J. Aust.*, vol. 176, n° 12, juin 2002, Consulté le: 6 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mja.com.au/journal/2002/176/12/ambulatory-blood-pressure-monitoring>
- [20] « Blood pressure and blood pressure readings explained ». <https://www.hirslanden.ch/en/corporate/topics-of-focus/heart-in-rhythm/blood-pressure.html> (consulté le 6 mars 2022).
- [21] A. M. Iqbal et S. F. Jamal, « Essential Hypertension », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Consulté le: 8 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539859/>
- [22] P. K. Whelton *et al.*, « 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines », *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 71, n° 6, p. 1269-1324, juin 2018, doi: 10.1161/HYP.0000000000000066.
- [23] *Saidal santé : l'Hypertension artérielle : publication étudiée par le Groupe Saidal/numero 29: 4e trimestre 2016 ISSN 2170-080X.*
- [24] P. D. KROUF, « PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE (HTA) ». 2020 2019.
- [25] « Hypertension artérielle - Comment cela se passe-t-il ? », *Figaro Santé*. <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/hypertension-arterielle/comment-cela-se-passe-t-il> (consulté le 26 mars 2022).
- [26] E. Universalis, « HYPERTENSION », *Encyclopædia Universalis*. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/hypertension/> (consulté le 12 mars 2022).
- [27] « Hypertension - Troubles cardiovasculaires », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/hypertension-art%C3%A9rielle/hypertension> (consulté le 12 mars 2022).
- [28] Swedish Council on Health Technology Assessment, *Moderately Elevated Blood Pressure: A Systematic Review*. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU), 2008. Consulté le: 6 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448011/>
- [29] « Hypertension : causes et traitements de l'hypertension », <https://www.passeportsante.net/>, 20 décembre 2012. [https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=hypertension\\_pm](https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=hypertension_pm) (consulté le 20 février 2022).
- [30] « Hypertension - Troubles cardiovasculaires », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/hypertension-art%C3%A9rielle/hypertension> (consulté le 20 février 2022).
- [31] « Hypertension artérielle (HTA) · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/dossier/hypertension-arterielle-hta/> (consulté le 20 février 2022).
- [32] « Cours ». [http://campus.cerimes.fr/medecine-vasculaire/enseignement/vasculaire\\_130/site/html/1\\_2.html](http://campus.cerimes.fr/medecine-vasculaire/enseignement/vasculaire_130/site/html/1_2.html) (consulté le 20 février 2022).
- [33] « Hypertension artérielle - Quels facteurs de risque ? », *Figaro Santé*. <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/hypertension-arterielle/quels-facteurs-risque> (consulté le 20 février 2022).
- [34] joanna, « Quelles sont les causes de l'hypertension artérielle », *Hellocare*, 7 octobre 2021. <https://hellocare.com/blog/causes-hypertension-arterielle/> (consulté le 20 février 2022).
- [35] joanna, « Quelles sont les causes de l'hypertension artérielle », *Hellocare*, 7 octobre 2021. <https://hellocare.com/blog/causes-hypertension-arterielle/> (consulté le 20 février 2022).

- [36] « What are the common symptoms of high blood pressure? », *HowStuffWorks*, 5 août 2010. <https://health.howstuffworks.com/diseases-conditions/cardiovascular/blood-pressure/common-symptoms-of-high-blood-pressure.htm> (consulté le 7 mars 2022).
- [37] « High Blood Pressure Symptoms - Hypertension Symptoms », *WebMD*. <https://www.webmd.com/hypertension-high-blood-pressure/guide/hypertension-symptoms-high-blood-pressure> (consulté le 7 mars 2022).
- [38] B. Williams *et al.*, « 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension », *Eur. Heart J.*, vol. 39, n° 33, p. 3021-3104, sept. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- [39] « Médicaments antihypertenseurs - Troubles cardiovasculaires », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/hypertension-art%C3%A9rielle/m%C3%A9dicaments-antihypertenseurs> (consulté le 12 mars 2022).
- [40] « Les antihypertenseurs - Société Française des Infirmier(e)s Anesthésistes ». <https://sofia.medicalistes.fr/spip/spip.php?article579> (consulté le 12 mars 2022).
- [41] « 04-LES DIURÉTIQUES - Article complet - - [Manuel de NÉPHROLOGIE 8 e édition] ». <http://cuen.fr/manuel/spip.php?article4> (consulté le 29 mars 2022).
- [42] Doctissimo, « Les diurétiques, traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque », *Doctissimo*. <https://www.doctissimo.fr/sante/maladies-cardiovasculaires/medicaments-coeur-maladies-cardiovasculaires/diuretiques-hypertension-insuffisance-cardiaque> (consulté le 29 mars 2022).
- [43] « Les différents médicaments antihypertenseurs », *Notretemps.com*, 7 juin 2011. <https://www.notretemps.com/sante-bien-etre/medecine/les-differents-medicaments-antihypertenseurs-10371> (consulté le 12 mars 2022).
- [44] « Bêta-bloquants : posologie et effets secondaires », <https://www.passeportsante.net/>, 29 mars 2021. <https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/Fiche.aspx?doc=betabloquants-posologie-effets-secondaires> (consulté le 29 mars 2022).
- [45] « Traitement médicamenteux de l'hypertension », *2019 37*, n° 37, sept. 2019, Consulté le: 29 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2019.08308>
- [46] « Médicaments antihypertenseurs - Troubles cardiovasculaires », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/hypertension-art%C3%A9rielle/m%C3%A9dicaments-antihypertenseurs> (consulté le 12 mars 2022).
- [47] « Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine », *Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada*. <https://www.coeuretavc.ca/fr-ca/heart-disease/treatments/medications/angiotensin-converting-enzyme-inhibitors/> (consulté le 29 mars 2022).
- [48] « Médicaments antihypertenseurs - Troubles cardiovasculaires », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/hypertension-art%C3%A9rielle/m%C3%A9dicaments-antihypertenseurs> (consulté le 12 mars 2022).
- [49] « Inhibiteurs des canaux calciques », *Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada*. <https://www.coeuretavc.ca/fr-ca/heart-disease/treatments/medications/calcium-channel-blockers/> (consulté le 29 mars 2022).
- [50] « Anti-hypertenseurs d'action centrale ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-hypertenseurs-d-action-centrale> (consulté le 31 mars 2022).
- [51] lyne cloutier, L. Anne-Marie, S. Longpré, et N. Maria, « traitement pharmacologique de l'HTA ». Université de Hassen II , Maroc.
- [52] « Diurétiques de l'anse ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/diuretiques-de-l-anse> (consulté le 3 avril 2022).

- [53] « Diurétiques thiazidiques ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/diuretiques-thiazidiques> (consulté le 3 avril 2022).
- [54] « Anti-aldostérone et apparentés ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-aldosterone-et-apparentes> (consulté le 3 avril 2022).
- [55] lyne cloutier, sophie longpré, et L. Anne-Marie, « Traitement pharmacologique de l'HTA », juin 2013.
- [56] « Béta-bloquants ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-bloquants> (consulté le 3 avril 2022).
- [57] «  Inhibiteur de l'enzyme de conversion - Définition et Explications », *Techno-Science.net*. <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Inhibiteur-de-l-enzyme-de-conversion.html> (consulté le 1 avril 2022).
- [58] Blandine P, Renaud D, M. B, et Christophe L, « Sartans : antagonistes de l'angiotensine II. Evaluation thérapeutique ». Tome XX ; 4, Dossier 1999.
- [59] « Médicaments du Système Rénine-Angiotensine ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine> (consulté le 3 avril 2022).
- [60] « VIGItox ». <http://vigitox.cap-lyon.fr/revues/32/articles/150> (consulté le 3 avril 2022).
- [61] « Fiche pratique - Pharmaco-thérapeutique - Inhibiteurs calciques - 02. Mode d'action - Propriétés pharmacologiques ». [http://unt-ori2.crihan.fr/unsfp/2012\\_Angers\\_Faure\\_InhibiteursCalciques/co/02-mode\\_action-proprietes\\_pharmacologiques.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unsfp/2012_Angers_Faure_InhibiteursCalciques/co/02-mode_action-proprietes_pharmacologiques.html) (consulté le 1 avril 2022).
- [62] « Inhibiteurs calciques (sauf comme antiarythmiques) ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-calciques-sauf-comme-antiarythmiques> (consulté le 3 avril 2022).
- [63] Gerard B, « Inhiber la rénine Du concept aux perspectives. Informations médicales ; Le quotidien du medecin », n° (8244), p. p 14, oct. 2007.
- [64] D. T. Lowenthal et M. B. Affrime, « Pharmacology and pharmacokinetics of minoxidil », *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 2 Suppl 2, p. S93-106, 1980, doi: 10.1097/00005344-198000022-00002.
- [65] « HydrALAZINE : Apresoline(md) ». <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Outils/Guide-Pratique/Medicaments/H/HydrALAZINE> (consulté le 3 avril 2022).
- [66] « Médicaments antihypertenseurs - Troubles cardiovasculaires », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/hypertension-art%C3%A9rielle/m%C3%A9dicaments-antihypertenseurs> (consulté le 3 avril 2022).
- [67] P. A. van Zwieten, « The renaissance of centrally acting antihypertensive drugs », *J. Hypertens. Suppl. Off. J. Int. Soc. Hypertens.*, vol. 17, n° 3, p. S15-21, août 1999.
- [68] « Anti-hypertenseurs d'action centrale ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-hypertenseurs-d-action-centrale> (consulté le 3 avril 2022).
- [69] « Résumé des caractéristiques du produit - ALPRESS L.P. 5 mg, comprimé osmotique à libération prolongée - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68403965&typedoc=R> (consulté le 3 avril 2022).
- [70] « Résumé des caractéristiques du produit - EUPRESSYL LP 30 mg, gélule à libération prolongée - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68140336&typedoc=R> (consulté le 3 avril 2022).
- [71] « Résumé des caractéristiques du produit - ALPRESS L.P. 5 mg, comprimé osmotique à libération prolongée - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68403965&typedoc=R>

- publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68403965&typedoc=R (consulté le 3 avril 2022).
- [72] « Résumé des caractéristiques du produit - EUPRESSYL LP 30 mg, gélule à libération prolongée - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68140336&typedoc=R> (consulté le 3 avril 2022).
- [73] « Fiche pratique - Pharmaco-thérapeutique - Diurétiques - 03. Pharmacocinétique ». [http://unt-ori-2.crihan.fr/unspf/2012\\_Angers\\_Faure\\_Diuretiques/co/03-pharmacocinetique.html](http://unt-ori-2.crihan.fr/unspf/2012_Angers_Faure_Diuretiques/co/03-pharmacocinetique.html) (consulté le 3 avril 2022).
- [74] G. Johnsson et C. G. Regårdh, « Clinical pharmacokinetics of beta-adrenoreceptors blockers », *Drugs*, vol. 11 SUPPL 1, p. 111-121, 1976, doi: 10.2165/00003495-197600111-00026.
- [75] « pharmacologie du SRA Cours de pharmacologie 3eme année pharmacie.pdf ». Consulté le: 3 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://fmedecine.univ-setif.dz/ProgrammeCours/pharmacologie%20du%20SRA%20Cours%20de%20pharmacologie%203eme%20ann%C3%A9e%20pharmacie.pdf>
- [76] P. Jean et L. Cracowski, « Médicaments du système rénine-angiotensine », p. 5.
- [77] J. G. Kelly et K. O'Malley, « Clinical pharmacokinetics of calcium antagonists. An update », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 22, n° 6, p. 416-433, juin 1992, doi: 10.2165/00003088-199222060-00002.
- [78] D. T. Lowenthal et M. B. Affrime, « Pharmacology and pharmacokinetics of minoxidil », *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, vol. 2 Suppl 2, p. S93-106, 1980, doi: 10.1097/00005344-198000022-00002.
- [79] J. P. Mulrow et M. H. Crawford, « Clinical pharmacokinetics and therapeutic use of hydralazine in congestive heart failure », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 16, n° 2, p. 86-89, févr. 1989, doi: 10.2165/00003088-198916020-00003.
- [80] « Alpha-bloquants ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/alpha-bloquants> (consulté le 3 avril 2022).
- [81] S. V. Vormfelde *et al.*, « CYP2C9 polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torsemide », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 76, n° 6, p. 557-566, déc. 2004, doi: 10.1016/j.clpt.2004.08.024.
- [82] P. K. Whelton *et al.*, « Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) », *Arch. Intern. Med.*, vol. 165, n° 12, p. 1401-1409, juin 2005, doi: 10.1001/archinte.165.12.1401.
- [83] D. Werner *et al.*, « Effect of amiodarone on the plasma levels of metoprolol », *Am. J. Cardiol.*, vol. 94, n° 10, p. 1319-1321, nov. 2004, doi: 10.1016/j.amjcard.2004.07.125.
- [84] F. J. Morales-Olivas et L. Estañ, « Interacciones farmacológicas de los fármacos antihipertensivos », *Med Clínica Ed Impr*, p. 782-789, 2005.
- [85] P. Taavitsainen, K. Kiukaanniemi, et O. Pelkonen, « In vitro inhibition screening of human hepatic P450 enzymes by five angiotensin-II receptor antagonists », *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 56, n° 2, p. 135-140, mai 2000, doi: 10.1007/s002280050731.
- [86] « Traitement de l'hypertension artérielle et interactions médicamenteuses », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-32/traitement-de-l-hypertension-arterielle-et-interactions-medicamenteuses> (consulté le 2 avril 2022).
- [87] « Diurétiques de l'anse ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/diuretiques-de-l-anse> (consulté le 9 avril 2022).
- [88] « Diurétiques thiazidiques ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/diuretiques-thiazidiques> (consulté le 9 avril 2022).
- [89] « Béta-bloquants ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-bloquants> (consulté le 9 avril 2022).



- [90] « Médicaments du Système Rénine-Angiotensine ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine> (consulté le 9 avril 2022).
- [91] « Inhibiteurs calciques (sauf comme antiarythmiques) ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-calciques-sauf-comme-antiarythmiques> (consulté le 9 avril 2022).
- [92] Doctissimo, « LONOTEN - Minoxidil - Posologie », *Doctissimo*. <https://www.doctissimo.fr/medicament-LONOTEN.htm> (consulté le 9 avril 2022).
- [93] « Anti-hypertenseurs d'action centrale ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-hypertenseurs-d-action-centrale> (consulté le 9 avril 2022).
- [94] « Alpha-bloquants ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/alpha-bloquants> (consulté le 9 avril 2022).
- [95] G. R. C. Millogo *et al.*, « Syndrome métabolique chez les patients hypertendus dans le service cardiologie du CHU Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou, Burkina Faso », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 19, p. 290, nov. 2014, doi: 10.11604/pamj.2014.19.290.4028.
- [96] L. Houchinné, M. D. Houénassi, F. Jarreya, P. M. Adjagba, M. Hounkponou, et Y. Tchabi, « Prévalence, facteurs prédictifs et pronostic de l'Hypertension artérielle résistante à propos d'une cohorte Béninoise de 850 cas. Prevalence, predictive factors and prognosis of resistant hypertension: a Beninese cohort of 850 cases. », vol. 16, p. 8, 2020.
- [97] C.-H. Cottart, C. Laguillier, V. Nivet-Antoine, C. Klimczak, C. Sebban, et J.-L. Beaudoux, « Biologie du vieillissement artériel et artériosclérose », *C. R. Biol.*, vol. 332, n° 5, p. 433-447, mai 2009, doi: 10.1016/j.crv.2008.10.002.
- [98] S. C. Gouvernement du Canada, « Tension artérielle des adultes, 2012 à 2015 ». <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-625-x/2016001/article/14657-fra.htm> (consulté le 11 septembre 2022).
- [99] H. O. Bâ *et al.*, « [Major cardiovascular risk factors according to gender in the hospital environment] », *Mali Med.*, vol. 25, n° 1, p. 57-60, 2010.
- [100] Y. Ostchega, J. P. Hughes, A. Terry, T. H. I. Fakhouri, et I. Miller, « Abdominal Obesity, Body Mass Index, and Hypertension in US Adults: NHANES 2007–2010 », *Am. J. Hypertens.*, vol. 25, n° 12, p. 1271-1278, déc. 2012, doi: 10.1038/ajh.2012.120.
- [101] P. Krzeński, A. Stańczyk, K. Piotrowicz, G. Gielerak, B. Uziębło-Zyczkowska, et A. Skrobowski, « Abdominal obesity and hypertension: a double burden to the heart », *Hypertens. Res.*, vol. 39, n° 5, Art. n° 5, mai 2016, doi: 10.1038/hr.2015.145.
- [102] « Hypertension artérielle et diabète : une ... | Fédération Française des Diabétiques ». <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/hypertension-arterielle-et-diabete-une-association-frequence> (consulté le 12 septembre 2022).
- [103] M. A. Weber *et al.*, « Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension », *J. Clin. Hypertens. Greenwich Conn*, vol. 16, n° 1, p. 14-26, janv. 2014, doi: 10.1111/jch.12237.
- [104] « Prescription des antihypertenseurs à l'Institut de Cardiologie d'Abidjan ANTIHYPERTENSIVE DRUG THERAPY PRESCRIPTION AT ABIDJAN HEART INSTITUTE N'guetta R1\*, Ekou A2\*, Anzouan-Kacou JB3\*\*, N'Cho-Mottoh MP4\*\*, Adoh A ». Consulté le: 11 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.revues-ufhb-ci.org/fichiers/FICHIR\\_ARTICLE\\_726.pdf](https://www.revues-ufhb-ci.org/fichiers/FICHIR_ARTICLE_726.pdf)
- [105] E. Masson, « Utilisation des traitements antihypertenseurs en France et relations avec les pathologies cardiovasculaires. Enquêtes FLAHS 2009–2010 », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/746712/utilisation-des-traitements-antihypertenseurs-en-f> (consulté le 11 septembre 2022).
- [106] X. Girerd, O. Hanon, B. Pannier, B. Vaïsse, et J.-J. Mourad, « Évolution dans l'usage des traitements antihypertenseurs en France entre 2002 et 2012 : enquêtes FLAHS », *Ann. Cardiol. Angéiologie*, vol. 62, n° 3, p. 210-214, juin 2013, doi: 10.1016/j.ancard.2013.04.011.

- [107] National Clinical Guideline Centre (UK), *Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34*. London: Royal College of Physicians (UK), 2011. Consulté le: 12 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274/>
- [108] X. Girerd et D. Pouchain, « Le patient hypertendu : prise en charge globale. Les outils thérapeutiques : associations antihypertensives », p. 3, 2002.
- [109] « Bithérapie antihypertensive En première intention ! Jean-Baptiste de Fréminville, Érika Cornu, Aurélien Lorthioir ». <https://files.zotero.net/eyJleHBpcmVzIjoxNjYyODU5NTI3LCoYXNoljoiNTJlZDNkMzkxNjAzZTM5OGZlMjY0Y2IzZTVjMGU4YmMiLCJjb250ZW50VHlwZSI6InRleHRcL2h0bWwiLCJjaGFyc2V0IjoidXRmLTgiLCJ6aXAiOiJF9/4b2a960eb1d7ab0a635f0502a7999e6259219c573a570c4e645defa2335bba69/bitherapie-antihypertensive.html> (consulté le 11 septembre 2022).
- [110] D. S. Wald, M. Law, J. K. Morris, J. P. Bestwick, et N. J. Wald, « Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials », *Am. J. Med.*, vol. 122, n° 3, p. 290-300, mars 2009, doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
- [111] D. A. Calhoun, N. A. Crikelair, J. Yen, et R. D. Glazer, « Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in moderate/severe hypertension: Secondary analyses evaluating efficacy and safety », *Adv. Ther.*, vol. 26, n° 11, p. 1012-1023, nov. 2009, doi: 10.1007/s12325-009-0077-7.
- [112] I. Ménard, « [Clinical development of therapy with two antihypertensive agents in fixed combination] », *J. Hum. Hypertens.*, vol. 9 Suppl 4, p. S11-17, août 1995.
- [113] H. Ogawa, S. Kim-Mitsuyama, T. Jinnouchi, K. Matsui, et K. Arakawa, « Rationale, design and patient baseline characteristics of Olmesartan and calcium antagonists randomized (OSCAR) study: a study comparing the incidence of cardiovascular events between high-dose angiotensin II receptor blocker (ARB) monotherapy and combination therapy of ARB with calcium channel blocker in Japanese elderly high-risk hypertensive patients (ClinicalTrials.gov no. NCT00134160) », *Hypertens. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hypertens.*, vol. 32, n° 7, p. 575-580, juill. 2009, doi: 10.1038/hr.2009.60.
- [114] G. Tocci, F. Paneni, J. Passerini, et M. Volpe, « Triple combination therapy to improve blood pressure control: experience with olmesartan-amlodipine-hydrochlorothiazide therapy », *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 13, n° 18, p. 2687-2697, déc. 2012, doi: 10.1517/14656566.2012.745510.
- [115] R. Düsing, B. Waeber, M. Destro, C. Santos Maia, et P. Brunel, « Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: a review of the evidence », *J. Hum. Hypertens.*, vol. 31, n° 8, p. 501-510, août 2017, doi: 10.1038/jhh.2017.5.
- [116] A. H. Gradman, « Rationale for Triple-Combination Therapy for Management of High Blood Pressure », *J. Clin. Hypertens.*, vol. 12, n° 11, p. 869-878, 2010, doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00360.x.
- [117] A. Mbanya *et al.*, « Use of Perindopril Arginine/Indapamide/Amlodipine in the Management of Hypertension in Two Sub-Saharan African Island Countries of Madagascar and Mauritius », *Adv. Ther.*, vol. 39, n° 6, p. 2850-2861, juin 2022, doi: 10.1007/s12325-022-02134-0.
- [118] D. A. Calhoun, Y. Lacourcière, Y. T. Chiang, et R. D. Glazer, « Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial », *Hypertens. Dallas Tex 1979*, vol. 54, n° 1, p. 32-39, juill. 2009, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131300.

ANNEXES :

Fiche technique

**Service :.....**

**Information personnelle**

- **Nom :.....**
- **Prénom :.....**
- **Age :.....**
- **Poid :.....**
- **Sexe :.....**
- **Fumeur :.....**
- **Antécédent :.....**

---

**Bilan**

- **Ionogramme :**
- \_ **Natrémie :.....**
- \_ **kaliémie :.....**
- **Urécémie :.....**
- **Bilan lipidique :**
- \_ **Cholestérol total :....**
- \_ **LDL :.....**
- \_ **HDL : ...**



- Créatinémie :....
  - Calcémie :...
  - Hématurie :.....
  - Glycémie :.....
  - Protéinurie :...
  - Glucosurie :...
- 

- Diabète : Oui/Non
  - Hypertension : Oui/Non
  - Amnésie familiaux cardiovasculaire:.....
- 

### Bilan Cardiaque

- |                             |                         |
|-----------------------------|-------------------------|
| *Electrocardiogramme :..... | *Radiographie du thorax |
| *Ecocardiogramme :.....     | *Fond d'œil             |
- 

- PA :.....
- PS :.....
- Maladies associés :
- Médicaments associés :

### Résumé :

- **Objectifs :** Décrire et comparer les caractéristiques cliniques et hémodynamiques au cours d'un suivi de traitement des sujets hypertendus sous bithérapie et trithérapie antihypertensives, déterminer les classes thérapeutiques les plus utilisées en bithérapie et en trithérapie dans le traitement de HTA modérée à sévère, comparer les caractéristiques biologiques entre les sujets hypertendus de stade modérée à sévère.
- **Méthodologie :** Il s'agit d'une étude cohorte rétrospective, incluant les patients suivis entre Janvier 2017 et Février 2022, au niveau de l'unité de consultation de l'hypertension artérielle, du service de médecine interne, hôpital Frantz Fanon, centre hospitalo-universitaire Blida. Une fiche technique a été établie pour le recueil des données, les variables quantitatives continues sont résumées par leurs moyennes et écarts-types. Le test t de student a été utilisé pour comparer les variables quantitatives, et le test  $\chi^2$  pour comparer les variables qualitatives.
- **Résultats :** les associations bithérapie les plus prescrites sont de (ARA II + IC) (37.9%), (ARA II + DU) (37.8%), (ARA II + BB) (8.7%), et les moins prescrites sont de (IC + BB) et (BB + IEC). Les associations trithérapie les plus prescrites sont de (ARAII+DU+IC) (52%) de prédominance bien clair, suivis par (ARA+DU+BB) (16,5%), (ARA+BB+IEC) (16,5%) et (DU+IC+IEC) (7,20 %). ARAII et les diurétiques sont les classifications antihypertensives les plus prescrites en association (bithérapie et trithérapie). La moyenne d'abaissement de PAS, PAD et FC de la bithérapie était de  $21 \pm 9$  mm Hg,  $6 \pm 10$  mm Hg et  $3 \pm 12$  bpm respectivement. La moyenne d'abaissement de PAS, PAD et FC de la trithérapie était de  $21 \pm 9$  mm Hg,  $6 \pm 10$  mm Hg et  $3 \pm 12$  mm Hg respectivement. Une baisse significative de PAS PAD et FC a été trouvée après la prise de la trithérapie ( $p < 0,0001$ ), La moyenne d'abaissement sont de  $16 \pm 19$  mm Hg,  $7 \pm 13$  mm Hg et  $4 \pm 11$  bpm. (ARA II + DU) c'est l'association la plus efficace de la bithérapie avec une moyenne de baisse de PAS, PAD et FC de (23 mm Hg, 6 mm Hg, 4,5 Bpm) respectivement, suivi par (ARA II + IC) et (ARA II + BB). (ARA II+DU+IC) c'est l'association la plus efficace de la trithérapie moyenne de baisse de PAS, PAD et FC (16 mm Hg, 8 mm Hg, 4 Bpm) respectivement, suivi par les associations (ARA II+DU+BB).
- **Conclusion :** la prise en charge de la majorité des patients hypertendus de stade modéré à sévère se dirige vers les associations bithérapie et trithérapie antihypertensives pour atteindre l'objectif tensionnel souhaité.
- **Mots clés:** Hypertension, traitement, bithérapie, trithérapie, efficacité, prédominance.

**Abstract:**

- **Objectives:** To describe and compare the clinical and hemodynamic characteristics during a treatment follow-up of hypertensive subjects under dual and triple antihypertensive therapy, to determine the most used therapeutic classes in dual and triple therapy in the treatment of moderate to severe AH, to compare the biological characteristics between hypertensive subjects of moderate to severe stage.
- **Methodology:** This is a retrospective cohort study, including patients followed between January 2017 and February 2022, at the level of the hypertension consultation unit, internal medicine department, Frantz Fanon hospital, Blida university hospital center. A data sheet was established for the collection of data, the continuous quantitative variables are summarized by their means and standard deviations. The student t test was used to compare quantitative variables, and the  $\chi^2$  test to compare qualitative variables.
- **Results:** The most prescribed dual therapy combinations were (ARB II + IC) (37.9%), (ARB II + DU) (37.8%), (ARB II + BB) (8.7%), and the least prescribed were (IC + BB) and (BB + ACE). The most prescribed triple therapy combinations are (ARAII+DU+IC) (52%) of clear predominance, followed by (ARA+DU+BB) (16.5%), (ARA+BB+IEC) (16.5%) and (DU+IC+IEC) (7.20%). ARAII and diuretics are the most prescribed antihypertensive classifications in combination (dual and triple therapy). The mean reduction in SBP, DBP, and HR with dual therapy was  $21 \pm 9$  mm Hg,  $6 \pm 10$  mm Hg, and  $3 \pm 12$  bpm, respectively. The mean decrease in SBP, DBP, and HR with triple therapy was  $21 \pm 9$  mm Hg,  $6 \pm 10$  mm Hg, and  $3 \pm 12$  mm Hg, respectively. A significant decrease of PAS, PAD and HR was found after taking the triple therapy ( $p < 0.0001$ ), the mean of decrease are  $16 \pm 19$  mm Hg,  $7 \pm 13$  mm Hg and  $4 \pm 11$  bpm. (ARA II+DU) it is the most effective combination of the dual therapy with a mean of decrease of PAS, PAD and HR of (23 mm Hg, 6 mm Hg, 4.5 Bpm) respectively, followed by (ARA II+IC) and (ARA II+BB). (ARA II+DU+IC) is the most effective combination of the triple therapy in lowering PAS, DBP, and HR (16 mm Hg, 8 mm Hg, 4 Bpm), respectively, followed by the combinations (ARA II+DU+BB).
- **Conclusion:** The management of the majority of moderate to severe hypertensive patients is moving towards dual and triple antihypertensive therapy combinations to achieve the desired blood pressure goal.
- **Key words:** Hypertension, treatment, dual therapy, triple therapy, efficacy, prevalence.

