

Cahier réalisé en partenariat avec



Société Française
d'HyperTension Artérielle



Les antihypertenseurs

CAS PRATIQUES

2 EFFETS INDÉSIRABLES

Les chevilles qui enflent
Pourquoi tu tousses ?
« Mon père a fait une chute »
Bouche sèche
Début de traitement difficile
« Je fais d'horribles cauchemars »
Des genoux douloureux

6 MÉSUSAGE

Pas de vacances sans traitement !

7 PHARMACOLOGIE

11 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Un rhume sous tension...
« J'essaierais bien ce produit naturel »
Pas d'AINS pour Germaine
Se méfier des bulles !

14 PROFILS PARTICULIERS

Aménorrhée sous spironolactone
Antihypertenseurs et maternité

PAR FLORENCE PUISSAN, PHARMACIENNE.
CAHIER COORDONNÉ PAR ALEXANDRA BLANC, PHARMACIENNE, SOUS
LA RESPONSABILITÉ DE FLORENCE BONTEMPS, DIRECTRICE
SCIENTIFIQUE.

Nous remercions les **Pr Jean-Pierre Fauvel**, faculté de médecine Lyon-Est (69), vice-président de la SFHTA, **D' Odile Pointeau** et **D' Sylvain Le Jeune**, centre d'excellence ESH en hypertension artérielle, au CHU Avicenne à Bobigny (93), et **D' Franck Valeau**, gynécologue-obstétricien au Mans (72), pour leur aimable lecture.



CAS
1

EFFETS INDÉSIRABLES

Les chevilles qui enflent

MICHÈLE M., 57 ANS, est traitée depuis un mois par amlodipine, 5 mg par jour, associée à des mesures hygiénodététiques. Devant une réponse clinique insuffisante, son médecin traitant a augmenté la dose à 10 mg par jour. Quelques jours après le changement de posologie, elle vient à la pharmacie demander un gel car ses jambes sont enflées. Nadia, la préparatrice, lui trouve également les joues rouges...

Analyse du cas

- La prise en charge de M^{me} M. est conforme aux recommandations de la Haute Autorité de santé et de la Société française d'hypertension artérielle (SFHTA) qui préconisent de débiter le traitement de l'hypertension artérielle par une monothérapie dont l'efficacité doit être évaluée au bout d'un mois.
- L'amlodipine est un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines. C'est un puissant

vasodilatateur. Plusieurs effets indésirables liés à cette vasodilatation périphérique peuvent survenir : céphalées, flushs cutanés, hypotension et œdèmes des chevilles. Généralement transitoires et bénins, ils surviennent en début de traitement ou lors d'augmentation de la posologie.

- Les œdèmes régressent généralement en diminuant la dose ou à l'arrêt du traitement.

Conduite à tenir

- Nadia explique que l'augmentation récente de la posologie d'amlodipine pourrait expliquer les œdèmes de M^{me} M.
- Elle propose d'appeler le médecin de M^{me} M. pour lui signaler la survenue de ces signes.
- Si l'origine iatrogène est confirmée, le médecin pourra envisager de réduire la posologie d'amlodipine et de l'associer à un autre antihypertenseur.

À RETENIR

Œdèmes et flushs cutanés sont fréquents en début de traitement ou lors d'une augmentation de dose d'inhibiteurs calciques.

CAS
2

EFFETS INDÉSIRABLES

Pourquoi tu tousses ?

JACQUES V., 65 ANS, non fumeur, est traité depuis trois mois pour une hypertension artérielle essentielle par énalapril 20 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg (Co-Rénitec), 1 cp /jour. Ce matin, il demande au pharmacien un nouveau sirop car il a une toux sèche gênante depuis une semaine et il vient de terminer le flacon qui lui restait. Il s'étonne de cette toux tenace et très pénible.

Analyse du cas

- Le traitement associe un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), l'énalapril, et un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide.
- Une toux sèche et irritative d'origine iatrogène, dont le diagnostic est souvent difficile, peut survenir sous IEC chez 10 à 20 % des patients, plus fréquemment chez les non-fumeurs. Elle peut apparaître dès la première semaine du traitement et jusqu'à plusieurs années plus tard. Elle ne régresse pas sous traitement. Réversible à

l'arrêt du traitement, elle disparaît généralement en une à quatre semaines (jusqu'à trois mois).

- Cette toux est liée au mécanisme d'action des IEC. En inhibant l'enzyme de conversion, les IEC empêchent la dégradation de bradykinines pro-inflammatoires. L'accumulation de bradykinines peut induire au niveau du tractus respiratoire une toux mais aussi une rhinite, des picotements pharyngés, une dysphonie et très rarement un angio-œdème.
- Plus rare, la survenue d'une toux sous sartan est possible.

- Des facteurs génétiques semblent expliquer la variabilité de l'incidence selon les populations.

Conduite à tenir

- Le pharmacien explique que la toux persistante pourrait être un effet indésirable de son traitement.
- Il propose de le signaler au médecin de M. J. Si la toux est trop gênante, il pourra être envisagé un arrêt de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion et un remplacement par un autre antihypertenseur (généralement un sartan).

ATTENTION !

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion provoquent dans 10 à 20 % des cas une toux sèche, réversible à l'arrêt du traitement.

« Mon père a fait une chute »

IL FAIT PARTICULIÈREMENT CHAUD. Ce matin, la fille de M. B., 82 ans, passe à la pharmacie très ennuyée. Son père a fait une chute pendant la nuit. Le médecin l'a fait hospitaliser car il souffre de contusions et est confus. La fille de M. B. s'inquiète du retour à la maison. Adeline, la préparatrice, qui vient de suivre une formation sur l'HTA, vérifie le traitement de M. B. : irbésartan 300 mg/j, amlodipine 10 mg/j, pravastatine 20 mg/j, et zopiclone 7,5 mg/j. Elle constate que le dosage d'irbésartan a été augmenté, de 150 mg à 300 mg, il y a un mois.

Analyse du cas

○ Chez le sujet âgé, on constate une baisse de la sensibilité des barorécepteurs aortiques et carotidiens qui favorise la survenue d'hypotension orthostatique. Au-delà de 80 ans, l'objectif thérapeutique est une pression artérielle systolique inférieure à 150 mmHg (140 mmHg chez l'adulte jeune), sans hypotension orthostatique.

○ L'amlodipine est un inhibiteur calcique, puissant vasodilatateur artériel. L'irbésartan est un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) qui agit en diminuant la vasoconstriction. Ces deux molécules sont susceptibles d'entraîner une hypotension orthostatique. Le

risque est plus important à la suite d'une augmentation de posologie.

○ Par ailleurs, de fortes chaleurs peuvent entraîner des pertes importantes d'eau et de sel à l'origine d'une déshydratation et d'une hypotension.

○ Les antihypertenseurs sont des médicaments susceptibles d'altérer l'adaptation de l'organisme à la chaleur. En diminuant la pression artérielle, ils induisent une hypoperfusion de certains organes (notamment le cerveau) et aggravent l'hypotension. D'autre part, les ARA II ainsi que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont susceptibles d'altérer la fonction rénale. Les diurétiques peuvent aggraver une déshydratation.

○ En cas de forte chaleur, chez un patient fragile, une diminution des posologies d'IEC, d'ARA II et de diurétiques peut être nécessaire.

○ Enfin, la prise d'un hypnotique, le zopiclone, expose à un risque de somnolence diurne, à l'origine de chutes.

Conduite à tenir

○ Adeline explique que M. B. a sans doute fait une chute à cause d'une hypotension orthostatique. Son âge, l'augmentation récente de la posologie de l'irbésartan associés à une forte chaleur ont dû favoriser sa survenue.

○ Elle la rassure en lui indiquant que son séjour à l'hôpital va être l'occasion de refaire le point sur son traitement et ses capacités.

ATTENTION !

L'augmentation de la dose d'un antihypertenseur expose à un risque d'hypotension orthostatique, particulièrement chez le sujet âgé. Une forte chaleur augmente ce risque.

HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE ET SUJET ÂGÉ

L'hypotension orthostatique est définie par une baisse de la pression artérielle systolique de plus de 20 mmHg et/ou par une baisse de la pression artérielle diastolique de plus de 10 mmHg dans les trois minutes suivant le passage de la position allongée à la position debout. Le passage de la position allongée à la position debout met en jeu une régulation par des barorécepteurs carotidiens et aortiques qui engendrent une stimulation sympathique permettant une vasoconstriction artériolaire rénale, cutanée et splanchnique. Le but est de maintenir une pression artérielle suffisante pour alimenter le cerveau en évitant la chute du sang vers les membres inférieurs.

Chez le sujet âgé, la réponse à l'orthostatisme est moins bonne car la sensibilité des barorécepteurs est diminuée, la rigidité de la paroi artérielle augmentée et la relaxation myocardique troublée. Chez le sujet âgé, l'hypotension orthostatique est très fréquente (jusqu'à 60 % des patients) et peut avoir de graves conséquences : chutes avec risque de fracture, troubles cognitifs, altération de la qualité de vie et perte d'autonomie... Un diabète, une maladie de Parkinson, une démence favorisent sa survenue. Certains médicaments peuvent également être impliqués : les diurétiques par diminution de la

volémie, les antihypertenseurs dont la posologie doit être augmentée très progressivement, les dérivés nitrés, certains neuroleptiques, les alphabloquants, et les antidépresseurs tricycliques, les médicaments indiqués dans les troubles de l'érection, les bêtabloquants par suppression de la tachycardie réflexe, entre autres. L'hypotension orthostatique peut être prévenue en se levant en deux temps. Elle peut être améliorée par le port, sur avis médical, de bas de compression veineuse posés avant le lever ou par le port d'une ceinture abdominale. Éviter les environnements surchauffés et bien s'hydrater permet également de la prévenir.

Bouche sèche

M^{me} C., 75 ANS, souffre d'un diabète de type II avec micro-albuminurie et d'une hypertension artérielle mal équilibrée. Elle est sous antidiabétiques oraux et traitée par ramipril 10 mg, félodipine LP 5 mg et hydrochlorothiazide 25 mg. Il y a un mois, son cardiologue a introduit de la rilménidine 1 mg, qu'elle prend matin et soir. Elle vient renouveler son traitement et se plaint d'avoir la bouche sèche depuis quelques jours.

Analyse du cas

- L'hypertension artérielle est fréquemment associée au diabète. Les patients concernés sont très exposés aux complications cardiovasculaires.
- Le traitement antihypertenseur de M^{me} C. comporte la triade diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide), inhibiteur calcique (félodipine) et bloqueur du système rénine-angiotensine, ici un inhibiteur de l'enzyme de

conversion (ramipril). Le ramipril est recommandé chez le diabétique en raison de son effet néphroprotecteur démontré dès le stade de micro-albuminurie.

- La rilménidine est un antihypertenseur central qui induit une baisse du tonus sympathique périphérique par déplétion cérébrale en noradrénaline. Cette action permet d'abaisser la pression artérielle mais est responsable d'effets indésirables

tels que somnolence, bouche sèche et constipation.

Conduite à tenir

La pharmacienne explique que la sensation de bouche sèche est probablement un effet indésirable lié à la rilménidine, le plus souvent transitoire. M^{me} C. doit bien poursuivre son traitement. Si la gêne est importante, un spray humectant Gum Hydral ou Artisial peut être utilisé.

À RETENIR

Une sensation de bouche sèche liée à une hyposialie, généralement transitoire, survient fréquemment avec les antihypertenseurs centraux dont la rilménidine.

Début de traitement difficile

LE MÉDECIN DE M. T., 51 ANS, peine à équilibrer l'hypertension diagnostiquée chez son patient il y a 4 mois. La semaine dernière, il lui a prescrit bisoprolol 5 mg/hydrochlorothiazide 6,25 mg. Ce matin, M. T. vient à la pharmacie chercher du paracétamol car il a mal à la tête : « Je suis fatigué avec ce médicament... je ne sais pas si je vais continuer à le prendre. »

Analyse du cas

- Le nouveau traitement de M. T. associe deux antihypertenseurs : l'hydrochlorothiazide, un diurétique thiazidique, et le bisoprolol, un bêtabloquant.
- Le bisoprolol est dit cardioselectif. Il agit préférentiellement sur les récepteurs β_1 adrénergiques cardiaques et peu sur les récepteurs β_2 au niveau des vaisseaux sanguins.
- Le mode d'action des

bêtabloquants n'est pas encore totalement connu. Ils ralentissent la fréquence cardiaque et diminuent le taux de rénine plasmatique par action sur les récepteurs β_1 rénaux.

- Au début du traitement, des manifestations liées à l'action bradycardisante du bisoprolol, dose-dépendantes, peuvent survenir telles que fatigue et étourdissements. Ces effets indésirables sont le plus souvent bénins et disparaissent en une à

deux semaines. Des céphalées sont aussi fréquemment observées.

Conduite à tenir

- Le pharmacien rassure M. T. et l'encourage à continuer son traitement. En effet, un traitement par bêtabloquant ne doit jamais être arrêté brutalement car cela peut entraîner une poussée hypertensive par effet rebond.
- Si ces effets indésirables perdurent, M. T. devra en discuter avec son médecin.

À RETENIR

Vertiges, céphalées et fatigue sont fréquents en début de traitement par bêtabloquants et disparaissent généralement en une à deux semaines.

« Je fais d'horribles cauchemars »

NADINE J., 55 ANS, a un terrain migraineux. Récemment, des mesures ambulatoires ont mis en évidence une pression artérielle élevée et une tachycardie au cours de son activité professionnelle. Un traitement par propranolol LP 160 mg est commencé, agissant également sur les symptômes liés au stress et la fréquence des migraines. M^{me} J. vient faire renouveler son ordonnance : « Ma tension est bonne et mes migraines semblent s'espacer, mais je fais d'horribles cauchemars... »

Analyse du cas

- Le propranolol est un bêta-bloquant non cardio-sélectif, indiqué dans le traitement de l'hypertension mais aussi en traitement de fond de la migraine.
- Une insomnie et des cauchemars surviennent fréquemment sous bêta-bloquants. Plus rarement, des troubles psychiques de type anxiété ou dépression ont été décrits. Ils sont surtout observés avec des

molécules lipophiles (propranolol, métoprolol) qui se diffusent facilement dans le cerveau.

- Ces effets secondaires, dose-dépendants, surviennent au terme de quelques semaines de traitement. Le mécanisme de survenue des cauchemars reste mal expliqué mais un blocage au niveau central des adréno-récepteurs bêta-2 et/ou des récepteurs à la 5-hydroxytryptamine pourraient en être la cause.

Conduite à tenir

- La pharmacienne conseille à M^{me} J. de revoir son médecin si ces manifestations sont trop gênantes.
- Elle lui rappelle qu'elle ne doit pas interrompre son traitement sans avis médical.
- Une modification du traitement incluant une diminution de la dose de propranolol et le passage à une bithérapie pourraient être envisagés.

ATTENTION !

Les bêta-bloquants liposolubles, tels que propranolol et métoprolol, entraînent fréquemment des cauchemars et des insomnies.

Des gencives douloureuses

CONSTANT H., 64 ANS, fumeur, traité depuis deux ans pour une hypertension artérielle bien équilibrée par féléodipine 5 mg/métoprolol 47,5 mg (Logimax), vient à la pharmacie demander un bain de bouche. Depuis quelques semaines, ses gencives saignent par moment au brossage et sont douloureuses. Adèle, la préparatrice, constate que les gencives de M. H. sont enflées.

Analyse du cas

- L'hypertension artérielle de M. H. est traitée par une association fixe contenant un bêta-bloquant, le métoprolol et un inhibiteur calcique, la féléodipine.
- Les inhibiteurs calciques peuvent entraîner une augmentation du volume des gencives (hyperplasie gingivale) souvent plus importante au niveau du maxillaire supérieur, dont le mécanisme de survenue n'est pas précisément connu.
- Ce phénomène rare survient précocement dans les trois

premiers mois mais aussi lors d'une utilisation prolongée du médicament. Il ne semble pas dose-dépendant et régresse à l'arrêt du traitement.

- Une mauvaise hygiène dentaire, la présence de tartre, de plaque dentaire, d'une gingivite ou d'une parodontite importante, ainsi que le tabagisme, semblent être des facteurs aggravants. Une hygiène bucco-dentaire rigoureuse permet d'éviter et de guérir cette hyperplasie. Dans les formes sévères, le recours à la chirurgie est parfois nécessaire.

Conduite à tenir

- Adèle explique que ces signes pourraient provenir de la prise de féléodipine, le tabac aggravant ce phénomène. Une bonne hygiène dentaire permet généralement de limiter cet effet. Elle lui propose un bain de bouche antiseptique à utiliser pendant quelques jours et lui conseille de voir rapidement son dentiste.
- Elle l'encourage à envisager un sevrage tabagique.
- En cas de persistance des symptômes, un changement de molécule devra être envisagé.

À RETENIR

Bien que rare, une hypertrophie gingivale réversible à l'arrêt du traitement peut survenir avec la féléodipine et les autres inhibiteurs calciques.



Pas de vacances sans traitement !

FRANÇOISE G., 58 ANS, rentre d'un long week-end à la mer avec ses petits-enfants. Ce matin, à l'ouverture, elle arrive à la pharmacie, fatiguée et se plaignant de maux de tête. Elle vient renouveler son traitement antihypertenseur, nébivolol 5 mg/hydrochlorothiazide 25 mg, 1 cp le matin, qu'elle prend depuis plusieurs années et qu'elle tolère très bien. En questionnant la patiente, Hélène, l'étudiante en pharmacie, constate que cela fait trois jours que M^{me} G. n'a plus de médicaments. Elle alerte M^{me} G. et lui propose de prendre sa tension qui s'avère être élevée. « Pour trois jours, je pensais pouvoir me passer de mon traitement ! », s'étonne M^{me} G.

Analyse du cas

○ Le traitement antihypertenseur de M^{me} G. comprend deux molécules antihypertensives : l'hydrochlorothiazide, diurétique thiazidique hypokaliémiant, et le nébivolol, un bêta-bloquant. L'association fixe de ces deux principes actifs en un seul comprimé doit permettre de favoriser l'observance en limitant le nombre de médicaments à prendre.

○ Les bêta-bloquants sont des antagonistes compétitifs des récepteurs β adrénergiques, notamment des récepteurs β_1 présents au niveau du cœur et des récepteurs β_2 présents au niveau des vaisseaux sanguins. Le nébivolol est un bêta-bloquant cardio-sélectif qui se lie

préférentiellement aux récepteurs β_1 cardiaques.

○ Une poussée hypertensive peut survenir à l'arrêt brutal d'un traitement par bêta-bloquant. Le blocage des récepteurs β -adrénergiques est associé à un phénomène de « up regulation ». Ce phénomène de compensation de l'organisme se traduit par une augmentation du nombre des récepteurs à la surface des cellules. En cas d'arrêt brutal, ces récepteurs plus nombreux sont alors stimulés par les catécholamines sans aucun blocage entraînant une augmentation de la pression artérielle et d'autres effets indésirables tels que des céphalées. Un traitement par bêta-bloquant ne doit donc

pas être interrompu brutalement raison du risque d'effet rebond.

Conduite à tenir

○ Hélène explique à M^{me} G. que sa fatigue et ses maux de tête sont probablement liés à une augmentation brutale de sa pression artérielle suite à l'arrêt de son traitement ces trois derniers jours.

○ Elle lui recommande de prendre son traitement dès son retour chez elle et de renforcer l'auto-surveillance de sa pression artérielle durant les prochains jours afin de vérifier que tout rentre dans l'ordre.

○ Elle lui conseille de prendre du paracétamol afin de soulager son mal de tête.

À RETENIR

Éviter toute interruption brutale des traitements par bêta-bloquant en raison du risque d'effet rebond.

Favoriser l'observance



Aides à l'observance :

- préférer des molécules à demi-vie longue ou à libération prolongée (à prise unique/jour), en association fixe
- prévenir et prendre en charge les effets indésirables
- suivre les dispensations (dossier pharmaceutique...)
- établir un plan de prise
- proposer des outils de rappel de prise : application mobile, alarme du téléphone, pilulier connecté...
- expliquer l'automesure tensionnelle (perception de l'efficacité des traitements)

Exemple d'outil

Proposé par le Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle, Flash-Observance est un calculateur de risque d'observance destiné aux professionnels de santé prenant en compte l'âge du patient (> 55 ans), le nombre de comprimés par jour et le traitement éventuel de pathologies associées, ainsi que les antécédents médicaux.

<http://www.comitehta.org/flahs-observance-ha/>

Données démographiques

Nom : [] Sexe : []

Age (ans) : [58.0] [55.0 à 60] [60 et plus]

Traitements

Nombre de comprimés par jour pour votre rituel : [1] [2] [3]

Diabète traité : [Non] [Oui]

Hypercholestérolémie traitée : [Non] [Oui]

Alertes

Alertes activées en raison d'effets indésirables, mal tolérés : [Non] [Oui]

Intolérance respiratoire connue, bronchite chronique après un arrêt : [Non] [Oui]

Cancer : [Non] [Oui]

Problème de vue important (cataracte, glaucome, cécité) : [Non] [Oui]

Intolérance de modèles cardiovasculaires : [Non] [Oui]

Résultat

Risque faible | Risque intermédiaire | Risque élevé

Le risque d'observance des traitements de l'HTA est faible.

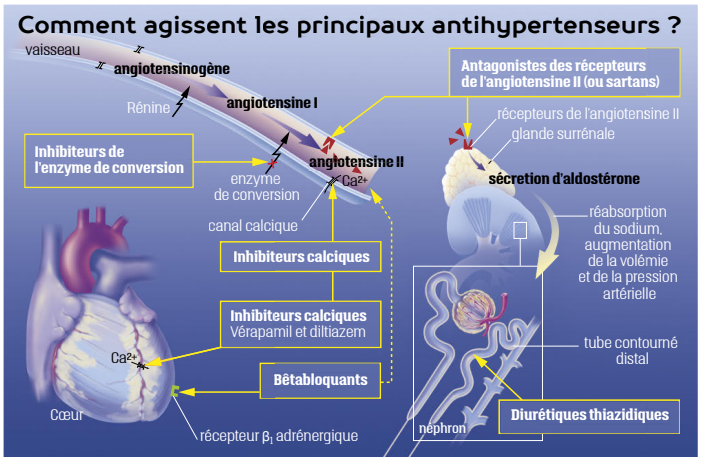
Stratégie thérapeutique

L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une pression systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg mesurée au cabinet médical et confirmée sur plusieurs consultations.

- L'HTA est un facteur de risque cardiovasculaire et rénal.
- Chez la majorité des hypertendus, aucune cause n'est retrouvée, on parle d'HTA essentielle. Environ 5 à 10 % des hypertendus ont une HTA secondaire dont l'étiologie est rénale, iatrogène, gravidique...
- En France, environ 12 millions de personnes sont traitées pour une HTA.
- Chez la majorité des patients, l'objectif tensionnel dans les six premiers mois de traitement est une PAS

comprise entre 130 à 139 mmHg et une PAD inférieure à 90 mmHg au cabinet médical ou à la pharmacie (135/85 mmHg en automesure). Un délai d'un mois est nécessaire pour évaluer l'efficacité du traitement.

- Les chiffres tensionnels ainsi que les facteurs de risque cardiovasculaires conditionnent la mise en route du traitement et sa nature. En plus de mesures hygiéno-diététiques, les classes pharmacologiques ayant démontré leur efficacité en termes de prévention des complications cardiovasculaires sont les diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants, les antagonistes calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans. Les bêtabloquants apparaissent moins efficaces en termes de prévention des accidents vasculaires cérébraux.



- Les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)** diminuent la synthèse de l'angiotensine II, tandis que les **antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II ou sartans)** bloquent les récepteurs de l'angiotensine II, bloquant ainsi la synthèse de l'aldostérone.

- Les **diurétiques thiazidiques** bloquent la réabsorption du sodium par le rein induisant une fuite urinaire de sodium et d'eau, et une baisse de la volémie.

- Les **inhibiteurs calciques** empêchent l'entrée des ions calcium dans les cellules. Les **dihydropyridiniques** agissent au niveau vasculaire et induisent une vasodilatation. Le **vérapamil** et le **diltiazem** agissent préférentiellement au niveau cardiaque et sont bradycardisants.

- Les **bêtabloquants** cardio-sélectifs agissent spécifiquement sur les récepteurs β_1 cardiaques. Les molécules non cardio-sélectives agissent en plus sur les récepteurs β_2 vasculaires.

- Ainsi, une diminution de la pression artérielle est obtenue par :

- diminution de la fréquence cardiaque : bêtabloquants, diltiazem et vérapamil
- diminution de la volémie : diurétiques thiazidiques et apparentés, IEC et ARA II
- diminution de la résistance artérielle : dihydropyridines, IEC et ARA II.

Les traitements

ANTIHYPERTENSEURS DE PREMIÈRE INTENTION

Diurétiques thiazidiques et apparentés

Cette classe comprend l'hydrochlorothiazide, l'altizide, la chlortalidone ainsi que des molécules apparentées, l'indapamide et la ciclétanine.

Principaux effets indésirables

- Hypokaliémie pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes.
- Hyponatrémie et hypovolémie pouvant induire une hypotension orthostatique, une déshydratation, une insuffisance rénale et un syndrome confusionnel en particulier chez le sujet âgé.

Principales interactions

- L'association au lithium est déconseillée (risque de toxicité liée à la diminution de l'excrétion urinaire du lithium).
- L'association à des médicaments entraînant des torsades de pointes est déconseillée, l'effet hypokaliémiant majore le risque de troubles du rythme ventriculaire.
- Risque d'insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire en particulier en cas d'association aux AINS et aux IEC.
- Risque d'hypovolémie et d'hypokaliémie avec les diurétiques de l'anse.

Principales contre-indications

Insuffisance rénale sévère, grossesse et allaitement, insuffisance hépatique.

Inhibiteurs calciques

Cette classe comporte les dihydropyridines, les plus utilisées, dont la dénomination commune termine par *-dipine* (amlodipine, félodipine, nifédipine...), ainsi que le diltiazem et le vérapamil.

Principaux effets indésirables

- Les dihydropyridines, vasodilatateurs puissants, entraînent des flushs cutanés, des céphalées, des vertiges et des œdèmes des membres inférieurs doses-dépendants qui surviennent notamment en début de traitement. Plus rarement, des troubles digestifs et une hyperplasie gingivale peuvent survenir.
- Le vérapamil et le diltiazem peuvent aggraver des troubles du rythme existants ou une insuffisance cardiaque. Ils sont inhibiteurs des cytochromes P 450 3A4/5. Une constipation parfois opiniâtre peut survenir sous vérapamil.

Principales interactions

- Risque d'hypotension orthostatique en association aux alphabloquants.
- Sous vérapamil ou diltiazem, des interactions pharmacocinétiques avec la simvastatine, l'atorvastatine (risque de surdosage en statine) et le dabigatran (avec le vérapamil) doivent être prises en compte.
- Risque de surdosage avec les immunosuppresseurs sous diltiazem, vérapamil et nicardipine.
- Le jus de pamplemousse peut interagir avec le métabolisme du vérapamil et de la lercanidipine.
- Vérapamil et diltiazem expose à un risque de troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction avec les bêta-bloquants.
- Le diltiazem est contre-indiqué avec la nifédipine (risque d'hypotension sévère), les dérivés de l'ergot de seigle (risque d'ergostisme) et le pimozide.
- Le vérapamil est contre-indiqué avec l'aliskiren et le millepertuis.

Principales contre-indications

Bloc auriculoventriculaire non appareillé et insuffisance cardiaque non contrôlée pour le vérapamil et le diltiazem.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

La dénomination commune de cette classe se termine par *-pril* (captopril, énalapril, périmopril...).

Principaux effets indésirables

- Toux sèche, hypotension orthostatique, hypotension artérielle brutale, insuffisance rénale en cas de déplétion sodée préalable ou en association avec un diurétique.
- Rarement : augmentation transitoire de la kaliémie, modification du goût particulièrement sous captopril.
- Exceptionnels mais graves : angioœdèmes (gonflement rapide de la peau, des muqueuses, œdème de Quincke).

Principales interactions

- L'association de deux bloqueurs du système rénine-angiotensine n'est pas recommandée et une triple association (IEC + ARAII + aliskirène) est contre-indiquée.
- Interactions exposant à un risque d'hyperkaliémie : diurétiques épargneurs de potassium, sels de potassium.
- L'association au lithium est déconseillée (surdosage).
- Associations à utiliser avec précaution : AINS (risque d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie).

Principales contre-indications

Grossesse (2^e et 3^e trimestres), sténose des artères rénales, antécédent d'angioœdème ou de choc anaphylactique lié ou non à un IEC.

Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II

Leur dénomination commune se termine par *-sartan* (candésartan, irbésartan, olmésartan...). Leur mécanisme d'action étant proche de celui des IEC.

Principaux effets indésirables

- Identiques à ceux des IEC, la toux sèche étant nettement moins fréquente (3 % des cas).
- L'olmésartan a été déremboursé en janvier 2017 pour deux raisons : absence de démonstration d'efficacité sur les complications de l'HTA et surrisque d'entéropathie très rare mais grave. Les études de pharmacovigilance ne permettent pas de conclure à un effet de classe, bien que le surrisque puisse exister avec tous les sartans mais à moindre degré.

Principales contre-indications

- En plus de celles des IEC, l'insuffisance hépatique sévère, une cirrhose biliaire et une cholestase contre-indiquent leur utilisation.

Les bêtabloquants

La dénomination commune de cette classe se termine par le suffixe *-lol*. Elle comprend des bêtabloquants cardiosélectifs (acébutolol, céliprolol, aténolol, bisoprolol...) et non cardiosélectifs (propranolol, labétalol...). Certains ont une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI), limitant la bradycardie au repos (acébutolol, pindolol...). Leur lipophilie ou hydrophilie influence leur cinétique.

Principaux effets indésirables

- Bénins et fréquents : bradycardie, fatigue importante en début de traitement, troubles digestifs, cauchemars et troubles du sommeil (surtout avec les molécules lipophiles passant la barrière hémato-encéphalique), extrémités froides, troubles de l'érection.
- Rares mais imposant l'arrêt du traitement : bradycardie sévère, syndrome de Raynaud.
- Bronchoconstriction et vasoconstriction entraînant dyspnée, refroidissement des extrémités et impuissance surviennent principalement avec des bêtabloquants non cardiosélectifs. Ils peuvent aggraver un asthme et une bronchite chronique.

Principales interactions

○ Risque de troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction en association avec des antiarythmiques de classes I et III, les digitaliques, le vérapamil et le diltiazem.

- Potentialisation de l'effet antihypertenseur avec les neuroleptiques et les antidépresseurs tricycliques.
- L'association bêtabloquant et diurétique thiazidique a un caractère diabétogène.

Principales contre-indications

- Insuffisance cardiaque non contrôlée, bloc auriculoventriculaire de haut grade, angor de Prinzmetal, asthme sévère.
- Syndrome de Raynaud pour les molécules non cardiosélectives sans ASI.
- BPCO et asthme pour les molécules non cardiosélectives (sauf céliprolol).

Précaution d'emploi

Les bêtabloquants masquent les signes annonciateurs de l'hypoglycémie (tremblements et tachycardie).

AUTRES ANTIHYPERTENSEURS

○ Les antihypertenseurs centraux et les

alphanbloquants n'ayant pas démontré d'efficacité en termes de prévention de la morbidité et mortalité cardiovasculaires sont indiqués en quatrième intention. La méthyldopa, recommandée en première intention au cours de la grossesse peut entraîner une hyposialie, asthénie, des troubles psychotiques dont une dépression. La prazosine entraîne une hypotension orthostatique liée à son mécanisme d'action vasodilatateur.

○ **La spironolactone**, diurétique épargneur de potassium est recommandée à doses progressives si un quatrième médicament est nécessaire. Elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique sévères. Elle peut entraîner impuissance, gynécomastie et aménorrhée en raison de ses propriétés antiandrogéniques.

○ **Les diurétiques de l'anse de Henlé**, hypokaliémiantes (furosémide, bumétanide, pirétanide...) ne sont indiqués qu'en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance cardiaque associées à l'hypertension artérielle. Ils entraînent une polyurie et une pollakiurie.

○ Les spécialités à base d'**aliskiren**, inhibiteur de la rénine, seront déremboursées à compter du 7 octobre 2017. Les études n'ont pas démontré d'efficacité en termes de prévention des complications cardiovasculaires et ont mis en évidence un excès d'accidents vasculaires cérébraux et d'effets secondaires.

PRINCIPALES ASSOCIATIONS FIXES CONTENANT UN DIURÉTIQUE

Dénomination commune	Spécialités/dosages	A savoir
Bêtabloquant + diurétique		
Bisoprolol + hydrochlorothiazide	Lodoz et Wytens S 2,5 mg/6,25 mg, 5 mg/6,25 mg et 10 mg/6,25 mg	Une prise quotidienne, de préférence le matin Ne pas arrêter brutalement le traitement Réaction positive possible au contrôle antidopage
Néбивол + hydrochlorothiazide	Téméritduo et Conebilox 5 mg /12,5 mg et 5 mg/25 mg	Une prise quotidienne, au cours d'un repas Ne pas arrêter brutalement le traitement Réaction positive possible au contrôle antidopage
Aténolol + chlortalidone	Ténoretic 50 mg/12,5 mg	Une prise quotidienne le matin Ne pas arrêter brutalement le traitement Réaction positive possible au contrôle antidopage
Métoprolol + chlortalidone	Logroton 200 mg/25 mg*	Une prise quotidienne le matin ou, si nécessaire, une prise le matin et une prise le midi Ne pas arrêter brutalement le traitement Réaction positive possible au contrôle antidopage
Inhibiteur de l'enzyme de conversion + diurétique		
Enalapril + hydrochlorothiazide	Co-Renitec 20 mg/12,5 mg S	Une prise quotidienne
Lisinopril + hydrochlorothiazide	Zestorlic 20 mg/12,5 mg S	Demi-dose si la clairance à la créatinine est comprise entre 30 et 80 ml/min
Quinapril + hydrochlorothiazide	Acuillix 20 mg/12,5 mg S	Réaction positive possible au contrôle antidopage
Captopril + hydrochlorothiazide	Captéa et Ecazide 50 mg/25 mg S	Un comprimé en une ou deux prises par jour Demi-dose si la clairance à la créatinine est comprise entre 30 et 80 ml/min Réaction positive possible au contrôle antidopage
Bénazépril + hydrochlorothiazide	Cibadrex et Briazide 10 mg/12,5 mg S	Une prise quotidienne Réaction positive possible au contrôle antidopage
Ramipril + hydrochlorothiazide	Cotriatec 5 mg/12,5 mg S	1 à 2 comprimés, en une prise par jour, de préférence le matin Réaction positive possible au contrôle antidopage
Périndopril + indapamide	Prétérax 2,5 mg/0,625 mg S Biprétérax 5 mg/12,5 mg et 10 mg/2,5 mg S	Une prise quotidienne, de préférence le matin avant le repas Réaction positive possible au contrôle antidopage
Sartan + diurétique		
Candésartan + hydrochlorothiazide	Cokenzen et Hytacand 8 mg/12,5 mg et 16 mg/12,5 mg S	
Irbésartan + hydrochlorothiazide	Coaprovel 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg, 300 mg/25 mg S	
Losartan + hydrochlorothiazide	Hyzaar 50 mg/12,5 mg S Fortzaar 100 mg/12,5 mg et 100 mg/25 mg S	Une prise quotidienne Adaptation posologique en cas d'altération de la fonction hépatique Réaction positive possible au contrôle antidopage
Telmisartan + hydrochlorothiazide	Micardisplus et Priotorplus 40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg et 80 mg/25 mg S	
Valsartan + hydrochlorothiazide	Cotareg 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg et 160 mg/25 mg S	
Diurétique + inhibiteur calcique		
Indapamide + Amlodipine	Natrixam 1,5 mg/5 mg LM et 1,5 mg/10 mg LM	Une prise quotidienne, de préférence le matin Réaction positive possible au contrôle antidopage
Association de diurétiques		
Spirolactone + altizide	Aldactazine 25 mg/15 mg S	Un demi à un comprimé par jour Réaction positive possible au contrôle antidopage
Trithérapie		
Timolol + amiloride + hydrochlorothiazide	Moducen 10 mg/2,5 mg/25 mg	Une prise quotidienne, de préférence le matin Ne pas arrêter brutalement le traitement Réaction positive possible au contrôle antidopage

Sources: medicaments.gouv.fr - Liste non exhaustive ; **S**, substituable

* Un arrêt de commercialisation de cette spécialité est prévu d'ici fin 2017

Un rhume sous tension...

YANN B., 60 ANS, est un patient habituel de la pharmacie. Il est traité pour une hypercholestérolémie par atorvastatine 40 mg et pour une hypertension artérielle difficile à équilibrer par amlodipine 5 mg/valsartan 160 mg et hydrochlorothiazide 25 mg. Le mois dernier, le cardiologue a ajouté de la spironolactone 25 mg. Mais les valeurs tensionnelles de M. B. restent encore fluctuantes. Ce midi, il arrive à la pharmacie avec un gros rhume et pose une boîte vide d'Actifed Jour & Nuit sur le comptoir : « Un collègue m'a donné ça au travail. Cela m'a soulagé. J'en voudrais une autre boîte. »

Analyse du cas

○ La spécialité conseil Actifed Jour & Nuit contient deux types de comprimés « jour » contenant de la pseudoéphédrine et du paracétamol et les comprimés « nuit », de la diphenhydramine (antihistaminique) et du paracétamol.

○ La pseudoéphédrine est un vasoconstricteur aux propriétés sympathomimétiques, utilisé pour diminuer la sensation de nez bouché. Son efficacité est transitoire et limitée. Elle agit en augmentant la libération d'adrénaline, responsable d'un

profil d'effets indésirables cardiovasculaires parfois graves : poussée hypertensive, AVC, infarctus du myocarde liés à l'effet vasoconstricteur alpha-adrénérique et tachycardie, angor, troubles du rythme liés à l'effet bêta-adrénérique.

○ De nombreux médicaments conseils contre le rhume contiennent de la pseudoéphédrine : Actifed Rhume et Jour & Nuit, Dolirhume et DolirhumePro, Fervex rhume Jour & Nuit, Humex Rhume, Nurofen rhume, Rhinadvil Rhume, Rhinureflex, Rhumagrip. Ces médicaments sont contre-

indiqués chez un patient ayant une hypertension artérielle grave ou mal équilibrée. Chez un patient hypertendu équilibré, un avis médical est conseillé.

○ A noter, la diphenhydramine présente dans le comprimé nuit peut entraîner une hypotension orthostatique.

Conduite à tenir

○ La pharmacienne explique à M. B. que la prise de pseudoéphédrine est contre-indiquée avec sa tension mal équilibrée.

○ Elle lui conseille de faire des lavages de nez et de prendre du paracétamol.

À RETENIR

La prise de pseudoéphédrine est contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle grave ou mal équilibrée. Un avis médical est conseillé chez les patients hypertendus équilibrés.

TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR ET AUTOMÉDICATION

• **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** diminuent la synthèse des prostaglandines hypotensives. Chez un patient sous traitement antihypertenseur, l'utilisation d'AINS *per os* requiert un avis médical et une surveillance accrue. Le risque est accru chez le patient âgé en raison de l'altération de la fonction rénale. A noter, la présence de flurbiprofène dans certaines pastilles pour la gorge (Strefen).

• **Les vasoconstricteurs** contenus dans des formes orales (pseudoéphédrine) peuvent augmenter la pression artérielle par leur action sympathomimétique et ne doivent pas être conseillés sans avis médical en cas d'hypertension. Ils sont contre-indiqués en cas d'hypertension grave ou mal équilibrée. De même, l'utilisation de phényléphrine sous forme de collyre (Visiodose) requiert un avis médical.

• Une hypotension orthostatique et un risque de chute peuvent être favorisés par la prise d'**antihistaminiques de 1^{re} génération** (phéniramine, chlorphéniramine, diphenhydramine...) en raison de leur effet neurovégétatifs. Ils doivent être évités en cas d'hypertension artérielle mal équilibrée et chez le patient âgé.

• **Certains médicaments contenant du sodium** en quantité importante (formes effervescentes ou orodispersibles d'analgésiques ou de mucolytiques, certains laxatifs – Transipeglib – et antiacides – Gaviscon suspension buvable, Gavisconell...), doivent être évités chez l'hypertendu. A défaut, la quantité de sodium devra être prise en compte.

• **La quantité de potassium** apportée par certains médicaments (Veinoblaste comprimé

effervescent, Transilane poudre pour suspension buvable, sels de régime...) impose une certaine vigilance avec un traitement hyperkaliémiant. Les laxatifs stimulants à base de bisacodyl (Dulcolax, Contalax) ou riches en dérivés anthracéniques (bourdaine, cascara...) peuvent induire une fuite de potassium et ne doivent pas être associés à un traitement antihypertenseur hypokaliémiant.

• Les composants de **certaines plantes** peuvent augmenter la pression artérielle : la glycyrrhizine contenue dans la réglisse, la synéphrine contenue dans l'orange amère...

• L'heptaminol (Heptamyl, Ginkor fort) peut également augmenter la pression artérielle. **Inciter les patients hypertendus à ne pas prendre de médicaments de médication familiale sans avis du pharmacien.**

« J'essaierais bien ce produit naturel »

ANNIE F., 60 ANS, est traitée pour une hypertension artérielle essentielle depuis plusieurs années par ramipril 5 mg/hydrochlorothiazide 12,5 mg. Un déséquilibre tensionnel a conduit le cardiologue à ajouter le mois dernier du vérapamil LP 240 mg à son traitement. Ce matin, elle vient à la pharmacie et demande une boîte de Boldoflorine en tisane, en expliquant : « Je suis constipée ces temps-ci, j'essaierais bien ce produit naturel... ». Nadine, la pharmacienne, la met en garde.

Analyse du cas

- Le traitement antihypertenseur de M^{me} F. comporte trois molécules : l'hydrochlorothiazide, diurétique hypokaliémiant qui agit au niveau du tube contourné distal, le ramipril, inhibiteur de l'enzyme de conversion, et le vérapamil, inhibiteur calcique à action cardiaque et vasculaire.
- Le vérapamil peut induire une constipation, parfois opiniâtre, imposant l'arrêt du traitement.
- Boldoflorine est une tisane à base de plantes qui contient un mélange de folioles de séné et d'écorce de bourdaine, laxatifs stimulants de type anthracéniques et des feuilles de romarin et de boldo traditionnellement utilisés pour favoriser la digestion.

- Les laxatifs stimulants activent la motricité cholique et entraînent une modification des échanges électrolytiques intestinaux pouvant engendrer des diarrhées avec fuite de potassium.
- L'association de la Boldoflorine avec l'hydrochlorothiazide doit être prise en compte en raison du risque majoré d'hypokaliémie pouvant avoir des conséquences graves pour la patiente. Par ailleurs, la constipation induite par le vérapamil pourrait nécessiter l'introduction d'un traitement laxatif sur le long cours pour laquelle la Boldoflorine n'a pas l'indication.

Conduite à tenir

- Nadine explique à M^{me} F. que le

séné et la bourdaine comme l'hydrochlorothiazide peuvent entraîner une fuite de potassium qui pourrait avoir de graves conséquences cardiaques.

- Par ailleurs, elle indique que le vérapamil récemment ajouté à son traitement antihypertenseur entraîne fréquemment une constipation.
- Elle lui recommande d'augmenter la quantité de fibres dans son alimentation, de boire 1,5 à 2 litres par jour et lui conseille un laxatif osmotique (macrogol...) n'interagissant pas avec son traitement.
- Elle lui propose de faire un point dans 15 jours. En cas d'échec, une consultation médicale sera alors nécessaire.

ATTENTION !

Pouvant entraîner une hypokaliémie, les laxatifs stimulants (séné, bourdaine...) ne doivent pas être associés à un diurétique hypokaliémiant.

MÉDICAMENTS HYPOKALIÉMIANTS ET HYPERKALIÉMIANTS

• **L'hypokaliémie** est définie par une concentration plasmatique en ions potassium inférieure à 3,5 mmol/l. Ses principales conséquences cliniques sont des troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes), un iléus (occlusion intestinale), ainsi que des troubles musculaires (faiblesse musculaire et paralysie). Elle fait suite à une fuite digestive (diarrhées, vomissements) ou à une fuite rénale de potassium (hypercorticisme, hyperaldostéronisme, alcalose métabolique chronique).

Les antihypertenseurs hypokaliémiants sont les diurétiques thiazidiques et apparentés et ceux de l'anse de Henlé.

D'autres médicaments peuvent entraîner une

hypokaliémie, principalement, les glucocorticoïdes en stimulant la sécrétion surrénalienne, les laxatifs stimulants et les cytotoxiques émetteurs par augmentation des pertes digestives du potassium...

• **L'hyperkaliémie** est définie par une concentration plasmatique en ions potassium supérieure à 5 mmol/l. Ses principales conséquences sont l'apparition de troubles du rythme cardiaques ventriculaires avec risque d'arrêt cardiaque et de troubles musculaires (faiblesse musculaire et paralysie). Elle fait généralement suite à une insuffisance rénale ou surrénalienne diminuant l'élimination du potassium. Elle est plus fréquente en cas de

diabète par carence en insuline. Brûlure, hémolyse, rhabdomyolyse et syndrome de lyse tumorale entraînent aussi une augmentation transitoire du potassium plasmatique.

Les antihypertenseurs hyperkaliémiants sont les diurétiques hyperkaliémiants (spironolactone, éplérénone...), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II et l'alisikrén.

D'autres médicaments peuvent entraîner une hyperkaliémie : les sels de potassium, certains immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus...), les héparines, les ANS, le triméthoprim. Ces risques sont majorés en cas d'association de médicaments hypo ou hyperkaliémiants.

Pas d'AINS pour Germaine

GERMAINE H., 82 ANS, est traitée depuis plusieurs années par captopril 50 mg/hydrochlorothiazide 25 mg (Captéa). Depuis la veille, elle a des douleurs dans les genoux non calmées par la prise de paracétamol. Ayant vu une publicité pour Spédifen, elle vient à la pharmacie acheter une boîte et en profite pour renouveler son ordonnance. La pharmacienne la met en garde...

Analyse du cas

- Le traitement antihypertenseur de M^{me} H. comprend un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), le captopril, et un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide.
- Spédifen contient de l'ibuprofène. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) agissent en inhibant la synthèse des prostaglandines, notamment au niveau rénal. Ces prostaglandines sont vasodilatatrices et limitent la réabsorption tubulaire de l'eau et du

sodium. Or, le sujet âgé a une fonction rénale précaire. Tout produit agissant sur la fonction rénale et/ou la volémie peut décompenser la fonction rénale et entraîner une poussée d'insuffisance rénale aiguë. L'association d'un AINS aux diurétiques, IEC ou ARA II majore le risque d'insuffisance rénale aiguë et réduit l'effet des antihypertenseurs. Cette association fait l'objet d'une précaution d'emploi. Elle nécessite une surveillance biologique de la fonction rénale.

- Par ailleurs, l'association d'un AINS à un IEC favorise une hyperkaliémie.

Conduite à tenir

- La pharmacienne explique à M^{me} H. que l'ibuprofène n'est pas indiqué en raison de son traitement antihypertenseur et de son âge.
- Elle l'invite à consulter son médecin si les douleurs persistent. En attendant, elle lui conseille de prendre du paracétamol à heure fixe pendant quelques jours.

ATTENTION !

Les AINS en automédication sont déconseillés chez les patients âgés hypertendus sous IEC, ARA II et diurétiques en raison d'un risque majoré d'insuffisance rénale aiguë.

Se méfier des bulles !

DAVID B., 55 ANS, fumeur, est délégué commercial. C'est un bon vivant qui déjeune très fréquemment au restaurant. Il est traité depuis quelques mois par péridopril 10 mg/indapamide 2,5 mg (Biprétéax), ainsi qu'atorvastatine 40 mg. Il vient à la pharmacie car il a mal à la tête et demande une boîte d'Efferalganmed 500 mg effervescent. La pharmacienne, qui connaît bien M. B., l'alerte.

Analyse du cas

- M. B. a des difficultés à appliquer les règles hygiéno-diététiques qui doivent être associées à son traitement antihypertenseur.
- Chez les hypertendus, une consommation maximale de sel (chlorure de sodium) de 6 g par jour est recommandée, soit 2,4 g de sodium (1 g de sel équivaut à 0,4 g de sodium). En effet, le sodium induit une rétention d'eau et peut augmenter la pression artérielle. Lorsqu'un patient doit prendre un médicament contenant du sodium

et qu'aucune alternative n'existe, il doit l'intégrer dans le calcul de sa ration journalière.

- La composition d'une forme effervescente comprend un acide et un bicarbonate de sodium, de potassium, de calcium... Ainsi, chaque comprimé effervescent Efferalganmed 500 mg contient environ 400 mg de sodium, soit pour 6 comprimés, environ 2,4 g de sodium, ce qui équivaut à la quantité journalière totale recommandée.
- A noter également que la forme

Efferalgan orodispersible 500 mg contient 39 mg de sodium par comprimé.

Conduite à tenir

- La pharmacienne explique à M. B. que les formes effervescentes contiennent généralement du sodium qui peut augmenter sa pression artérielle. Elle lui propose du paracétamol en comprimés secs.
- Elle lui recommande d'être vigilant avec tous les médicaments vendus sans ordonnance et qui peuvent contenir du sodium caché.

ATTENTION !

Toutes les formes galéniques contenant du sodium doivent être évitées chez un patient hypertendu. A défaut, en tenir compte dans la ration journalière.

Aménorrhée sous spironolactone

FLORE C., 43 ANS, souffre depuis plusieurs années d'une hypertension artérielle sévère mal équilibrée, traitée par candésartan 16 mg et hydrochlorothiazide 25 mg. La découverte récente d'une hypokaliémie, son jeune âge et sa tension non contrôlée, l'ont conduite à consulter un spécialiste. Celui-ci a diagnostiqué un hyperaldostérionisme primaire bilatéral. Il décide de remplacer son traitement par de la spironolactone 50 mg/jour associé à Kaléorid LP 600mg. Non ménopausée, Flore utilise comme contraceptif des préservatifs. Ce matin, elle demande un test de grossesse car elle n'a pas eu ses règles et a 10 jours de retard.

Analyse du cas

○ L'hyperaldostérionisme primaire est une cause fréquente d'hypertension artérielle secondaire et concerne environ 6 % des hypertendus. C'est une pathologie d'origine surrénalienne caractérisée par une augmentation de la synthèse d'aldostérone entraînant une augmentation de la pression artérielle. L'hypersecretion d'aldostérone fait suite soit à un adénome habituellement unilatéral, soit à une hyperplasie surrénalienne souvent bilatérale. Une hypokaliémie peut ou non être associée. Certaines formes dites « familiales » ont une cause

génétique identifiée. Les complications cardiovasculaires sont souvent plus importantes que dans l'hypertension artérielle essentielle.

○ En l'absence d'indication chirurgicale, la spironolactone est le traitement de choix. C'est un diurétique épargneur de potassium, antagoniste de l'aldostérone. Elle possède des effets secondaires liés à ses propriétés antiandrogéniques, qui limitent son utilisation : gynécomastie pouvant être douloureuse, dose-dépendante, survenant dans 10 % des cas, le plus souvent réversible à l'arrêt, impuissance chez l'homme et

troubles de règles chez la femme.

○ Par ailleurs, du potassium a été transitoirement ajouté afin de pallier l'hypokaliémie, et ce malgré la présence de spironolactone hyperkaliémiante. Une surveillance fréquente de la kaliémie doit être effectuée.

Conduite à tenir

○ Le pharmacien explique que la prise de spironolactone peut perturber le cycle et supprimer les règles. Il lui conseille cependant de faire un test pour écarter toute grossesse.

○ Si cet effet indésirable lui apparaît trop gênant, le médecin pourrait réévaluer son traitement.

À RETENIR

Gynécomastie, troubles des règles et impuissance sont les principaux effets secondaires induits par la spironolactone résultant de ses propriétés anti-androgéniques.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE SECONDAIRE

• **L'hypertension artérielle secondaire** fait suite à une cause identifiable, curable ou non. Elle concerne environ 600 000 personnes en France soit 5 à 10 % de la population des hypertendus. **Sa recherche doit être systématique** lors de l'interrogatoire chez tout patient chez qui une hypertension artérielle est nouvellement diagnostiquée. Une cause doit particulièrement être recherchée chez un hypertendu avant l'âge de 30 ans et un patient ayant une hypertension sévère ou résistante au traitement.

• **Parmi les causes non curables** figurent des atteintes rénales : néphropathies, glomérulopathies et polykystoses rénales (maladie génétique caractérisée par l'apparition de kystes sur le tubule rénal entraînant une destruction du rein et une insuffisance rénale).

• **Les trois principales causes d'hypertension artérielle secondaires curables** sont liées à un syndrome d'hypersecretion surrénale, à une lésion médicamenteuse et à la sténose d'une ou des artères(s) rénales(s). Parmi les syndromes d'hypersecretion surrénale, l'hyperaldostérionisme primaire est la première cause d'hypertension secondaire curable. Des tumeurs de la surrénale (adénome de Cushing, phéochromocytome...) entraînent également une hypertension secondaire.

• **Les principaux médicaments pouvant entraîner une augmentation de la pression artérielle** sont :
- Les AINS et les coxibs, surtout en cas d'insuffisance rénale associée, ou chez le patient âgé, agissent par diminution de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices.

- Lors de la prise de contraceptifs contenant de l'éthinylestradiol, un effet tensiogène est constaté, souvent faible et dans les limites normales, quel que soit le mode d'administration. Il est dose-dépendant et modéré aux dosages actuellement commercialisés en France. Le surpoids, l'obésité, un âge supérieur à 35 ans et des facteurs de risque cardiovasculaires sont favorisants.

- Les antidépresseurs, IMAO et tricycliques, la pseudoéphédrine, la ciclosporine et le tacrolimus, les corticoïdes (syndrome de Cushing).

- Une hypertension artérielle est fréquemment associée aux apnées du sommeil et est souvent retrouvée en cas d'hyperparathyroïdie.

• **La consommation de drogues, en particulier de cocaïne**, est une source d'hypertension secondaire.

Antihypertenseurs et maternité

ELODIE, 34 ANS, souffre d'une hypertension artérielle chronique traitée et équilibrée par quinapril 20 mg. Ayant fait part de son désir de grossesse à son cardiologue, celui-ci a modifié son traitement par labétalol 200 mg deux fois par jour. Actuellement enceinte de 7 mois et demi, elle surveille sa pression artérielle à la maison trois fois par semaine et porte des bas de compression de classe II. Elle sort de son cours de préparation à l'accouchement et passe renouveler son ordonnance : « Après discussion avec la sage-femme, je me dis que j'ai bien envie d'essayer d'allaiter mon bébé. Mais savez-vous si je peux le faire avec ce médicament, je ne le lui ai pas demandé ? ».

Analyse du cas

- Chez la femme enceinte, l'hypertension artérielle dite chronique, c'est-à-dire présente avant la grossesse ou constatée avant 20 semaines d'aménorrhée (SA), expose à un risque plus élevé de prééclampsie. Elle peut également survenir après 20 SA, on parle alors d'hypertension artérielle gravidique, et touche 5 à 10 % des patientes enceintes.
- En raison de ses complications graves (prééclampsie, crise d'éclampsie), l'hypertension au cours de la grossesse reste la première cause de morbidité et de mortalité maternelle et foetale. La surveillance d'une femme souffrant d'hypertension au cours de sa grossesse doit être multidisciplinaire.
- Chez une femme souffrant d'hypertension artérielle chronique

comme Elodie, une consultation préconceptionnelle est indispensable afin d'adapter au mieux le traitement médicamenteux. Le désir de grossesse d'Elodie a conduit le cardiologue à remplacer l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, le quinapril, par un bêta-bloquant, le labétalol.

- Chez la femme enceinte, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sartans (ou ARAII) et l'aliskiren ne doivent pas être utilisés quel que soit le terme de la grossesse. Ils sont contre-indiqués au cours des 2^e et 3^e trimestres en raison d'un passage transplacentaire pouvant entraîner une toxicité rénale foetale responsable d'un oligoamnios (quantité trop faible de liquide amniotique), parfois irréversible voire fatal, et un retard

d'ossification des os du crâne. Leur utilisation au cours du premier trimestre est déconseillée faute de données suffisantes.

- Il est préférable de trouver une alternative à l'hydrochlorothiazide chez une femme enceinte hypertendue en raison de son effet hypovolémiant.

- Le labétalol est un alpha et bêta-bloquant dont l'utilisation au cours de la grossesse est la mieux évaluée. Sa demi-vie est courte, quatre heures, ce qui nécessite une prise biquotidienne. Il est faiblement excrété dans le lait maternel, ce qui rend son utilisation possible au cours de l'allaitement.

Conduite à tenir

- Le pharmacien rassure Elodie : le labétalol est peu excrété dans le lait maternel. Son traitement sera donc compatible avec l'allaitement.

À RETENIR

Peu excrété dans le lait maternel, le labétalol peut être utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement chez une patiente hypertendue.

Antihypertenseurs, grossesse et allaitement

Les antihypertenseurs pouvant être administrés quel que soit le terme de la grossesse sont :



- > l'alpha-méthylodopa (antihypertenseur central)
- > la nicardipine (l'inhibiteur calcique le plus utilisé en France), et la nifédipine (la mieux évaluée)
- > le labétalol qui est le mieux évalué des bêta-bloquants ou à défaut un autre bêta-bloquant. Si le traitement par bêta-bloquant est maintenu jusqu'à la naissance, une surveillance accrue du nouveau-né est recommandée car une hypoglycémie, une hypotension ou une bradycardie peuvent survenir.

Les antihypertenseurs pouvant être utilisés au cours de l'allaitement sont :



- > le labétalol et le propranolol (bêta-bloquants)
 - > l'alpha-méthylodopa (antihypertenseur central)
 - > la nifédipine et la nicardipine (inhibiteurs calciques)
 - > le captopril, l'énalapril, le bénazépriel ou le quinapril (inhibiteurs de l'enzyme de conversion), sauf si l'enfant est prématuré ou souffre d'une insuffisance rénale.
- L'excrétion dans le lait de ces molécules est très faible. Il a été montré que l'enfant reçoit en moyenne moins de 1 % de la dose maternelle via le lait (sauf quinapril : 1,6 %).

PRÉVENIR L'IATROGÉNIE

LES QUESTIONS À SE POSER LORS DE LA DISPENSATION

QUEL EST LE PROFIL DU PATIENT ?

- **Personne âgée** : l'hypotension orthostatique est fréquente et expose à un risque de chute et de troubles cognitifs. La prise d'antihypertenseurs est un facteur aggravant. Une vigilance accrue est nécessaire après une augmentation de posologie ou l'ajout d'une nouvelle molécule. Interroger régulièrement les patients sur la survenue de signes d'hypotension (vertiges, confusion...).

- **Femmes enceintes** : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les sartans et l'alisikiren ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. Ils sont contre-indiqués au 2^e et 3^e trimestres de la grossesse et déconseillés avant. L'hydrochlorothiazide est à éviter (se référer au site du Centre de référence sur les agents tératogènes : lecrat.fr)

QUELS SONT PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAITEMENT ?

- **Inhibiteurs calciques** : œdèmes et flushs cutanés sont fréquents en début de traitement ou lors d'une augmentation de dose. Bien que rare, une hypertrophie gingivale réversible à l'arrêt du traitement peut survenir.

- **Inhibiteurs de l'enzyme de conversion** : ils provoquent dans 10 à 20 % des cas une toux sèche, réversible à l'arrêt du traitement.

- **Bêta-bloquants** : vertiges, céphalées, fatigue, fréquents en début de traitement et disparaissant généralement en une à deux semaines, troubles de l'érection. Les bêta-bloquants liposolubles, propranolol et métoprolol, entraînent fréquemment des cauchemars et des insomnies.

- **Antihypertenseurs centraux** : une sensation de bouche sèche liée à une hyposialie, généralement transitoire, survient fréquemment.

EXISTE-T-IL DES DIFFICULTÉS D'OBSERVANCE ?

- Une hypertension bien contrôlée permet de prévenir la survenue de complications cardiovasculaires graves.

- Si besoin, proposer des aides à l'observance : bilan de médication, plan de prise, application mobile, alarme de montre, pilulier connecté...

- **L'automesure tensionnelle**, souvent conseillée par le médecin, permet au patient d'évaluer l'efficacité du traitement et de renforcer la motivation.

LE PATIENT A-T-IL BIEN IDENTIFIÉ LES MÉDICAMENTS À ÉVITER ?

- Les médicaments contenant des vasoconstricteurs (pseudoéphédrine, phényléphrine) ne doivent pas être utilisés sans avis médical chez le patient hypertendu. Ils sont contre-indiqués si l'HTA est mal contrôlée ou sévère.

- Les AINS en automédication sont déconseillés chez les patients âgés hypertendus sous IEC, ARA II et diurétiques en raison d'un risque majoré d'insuffisance rénale aiguë.

- Les formes galéniques contenant du sodium (certaines formes effervescentes, orodispersibles...) doivent être évitées chez un patient hypertendu. A défaut, en tenir compte dans la ration journalière.

- Les médicaments hypokaliémiants (laxatifs stimulants...) ne doivent pas être associés aux diurétiques thiazidiques et de l'anse de Henlé. Les médicaments hyperkaliémiants (sels de potassium, AINS...) sont à éviter avec les IEC, les sartans, l'alisikiren et les diurétiques hyperkaliémiants (spironolactone...)

CONSEILS COMPLÉMENTAIRES

En cas de fortes chaleurs, principalement chez le sujet âgé qui s'hydrate moins, les antihypertenseurs altèrent l'adaptation de l'organisme à la chaleur. Ils peuvent favoriser une déshydratation (diurétiques) et une altération de la fonction rénale (IEC et sartans). Une adaptation temporaire du traitement par le médecin peut être nécessaire et un renforcement de l'automesure tensionnelle est souhaitable chez ces patients.

La charte éditoriale du Moniteur des pharmacies :

lemoniteurdespharmacies.fr/Charte

Les déclarations publiques d'intérêt (DPI) des auteurs, coordinateurs et relecteurs des « Cahiers Formation » :

lemoniteurdespharmacies.fr/DPI

Les bibliographies complètes des « Cahiers Formation » :

lemoniteurdespharmacies.fr/Bibliographies

Chaque « Cahier Formation » est relu par un membre du comité scientifique avant parution.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Françoise Amouroux, pharmacienne d'officine et professeur associé (Bordeaux) ;
Grégoire Arpino, pharmacien d'officine (La Réunion) ;

Mireille Becchio, médecin généraliste ;
Olivier Catala, pharmacien d'officine et professeur associé (Lyon) ;

Geneviève Chamba, professeur de pharmacologie (Lyon) ;

Noëlle Davoust, pharmacienne d'officine et professeur associé (Rennes) ;

Florence Deguline-Riaux, pharmacienne d'officine ;

Eric Douriez, pharmacien d'officine ;

Jeanne Elie, pharmacienne d'officine ;

Pierre Garcia-Santos, pharmacien d'officine ;

Arnaud Lecerf, pharmacien responsable BPDO et pharmacien d'officine ;

Denis Richard, pharmacien hospitalier et enseignant universitaire (Poitiers) ;

Claire Sevin, pharmacienne d'officine ;

Vivien Veyrat, pharmacien d'officine et professeur associé (Paris-Sud) ;

Caroline Wehrli, pharmacienne d'officine et professeur associé (Strasbourg) ;

Patrick Wierre, docteur en pharmacie, expert à la Commission de la transparence.

Le Moniteur des pharmacies

Une publication
Newsmed

11-15 Quai de Dion-Bouton
92 800 Puteaux
www.lemoniteurdespharmacies.fr
Editeur : Newsmed, SAS au capital de 50 000 €
Siège social : 8, rue Montesquieu, 75 001 Paris
RCS Paris 790 007 983

- Président, directeur de la publication : Charles-Henri Rossignol

- Directrice Pharmacie, responsable de la rédaction : Anna Delorme-Marianni, pharmacienne

- Directrice de la stratégie : Isabelle de Gouygnon Matignon

- Imprimeur : Sinirolfator Missot, Puyg-Bas

- N° de la commission paritaire : 0121 T 81808 -

ISSN : 0026-9689

- Dépôt légal : à parution

- Prix du numéro : 7 €

Abonnement : 48 numéros incluent les cahiers spéciaux (formation, entreprise et thématique) + l'accès à l'intégralité du site lemoniteurdespharmacies.fr. Numéros servis sur une durée de 47 à 52 semaines. Accès aux archives réservé pour les auteurs auxquelles vous êtes abonnés.
Tribunaux : 259 € TTC TVA 21% - Adjoint : 192 € TTC TVA 21%
2,10 % DOM TOM et autres pays : consulter le site lemoniteurdespharmacies.fr. Abonnement étudiants sur justificatif : 118 € TTC TVA 21%.

