



HAL
open science

Place de l'Aliskiren dans la thérapeutique antihypertensive actuelle : Enquête auprès de médecins et patients de la région Lorraine.

Ilan Thouvenin

► **To cite this version:**

Ilan Thouvenin. Place de l'Aliskiren dans la thérapeutique antihypertensive actuelle : Enquête auprès de médecins et patients de la région Lorraine.. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01732253

HAL Id: hal-01732253

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732253v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2013

FACULTE DE PHARMACIE

Place de l'aliskiren dans la thérapeutique antihypertensive actuelle:
enquête auprès de médecins et patients de la région Lorraine

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 mars 2013

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Ilan THOUVENIN**

né le 05 avril 1985 à Saint Germain en Laye (78)

Membres du Jury

Président :	M. Stéphane GIBAUD,	Maître de Conférences
Juges :	Mme Christelle DIONISIUS, M. Gabriel TROCKLE, M. Michel WIECZOREK,	Pharmacien d'officine Maître de Conférences Médecin Généraliste

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique
Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biologie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

À Monsieur Gabriel TROCKLÉ

Maître de conférence.

Pour avoir accepté la direction de ma thèse.

Pour avoir pris le temps de m'aiguiller, de me conseiller tout au long de ce travail.

Pour votre patience dans sa relecture.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde estime.

À Monsieur Stéphane GIBAUD

Maître de conférence.

Pour avoir accepté de présider le jury chargé d'évaluer ce travail.

Veillez trouver l'expression de mes remerciements les plus sincères.

À Madame Christelle DIONISIUS

Pharmacien d'officine à Nancy (54).

Pour m'avoir fait l'honneur de bien vouloir juger mon travail.

Pour votre accueil, votre pédagogie, votre enthousiasme, lors de mon stage de 6^{ème} année.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de ma reconnaissance.

À Monsieur Michel WIECZOREK

Médecin généraliste à Verny (57).

Pour m'avoir fait l'honneur de votre présence aujourd'hui.

Pour avoir accepté de juger mon travail.

Veillez trouvez l'expression de mes remerciements les plus sincères.

À tous les médecins, les pharmacies et patients qui ont accepté de prendre un peu de temps pour répondre au questionnaire.

À mes parents,

Pour votre soutien en toutes circonstances lors de ces études, surtout lors de la première année assez intense, lorsqu'elle me paraissait parfois insurmontable. C'est en grande partie grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

À Marie,

Pour ta patience, notre complicité, dans les moments agréables, les moments difficiles. Pour tout ce que l'on a vécu jusqu'à maintenant et tout ce qui reste à venir.

À toute ma famille,

À la mémoire de mes grands parents, à mes oncles, mes tantes, les nombreux cousins et cousines, Mathilde, Denis, Kévin et Richard. Pour tous les bons moments passés ensemble.

À ma belle famille,

Dominique, Frédéric, Nini, Kalou, pour les cours de cuisine italienne, de trial, de jeux vidéo... pour m'avoir accueilli dans votre famille.

À mes amis,

De très longue date : Maxime, Lisa, les amis du Lycée que j'ai un peu perdu de vu. De la fac : Guillaume, Arnaud, Yannick, Marie, Nico, Julie, Fnox, Zabouche, Lucile, Crousti Bat, Riton, Steven, Gendrax, Clem,... Aux amis d'ailleurs, Barjam, Régliss, Marsu, Josh... pour tous les bons moments passés ensemble, les soirées, les week-ends, les vacances, à Borvil, dans les Vosges, à Metz... et ceux à venir.

À mes collègues de travail,

Lors de mon stage à la pharmacie Saint Fiacre à Nancy, à Christelle ma maître de stage, à Christelle et Mélanie mes deux anciennes collègues, pour leur bonne humeur, leur accueil, leur sérieux, leurs compétences et leur conscience professionnelle, vous m'avez offert LE stage idéal. Sans oublier Laurent, pour sa gentillesse et sa « polyvalence ».

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PARTIE I. Rappels sur la pression artérielle et l'hypertension artérielle.....	3
1. Définition de la pression sanguine	4
2. Définition et classification de l'hypertension artérielle.....	5
3. Variations physiologiques de la PA.....	6
4. Régulation de la PA.....	7
4.1. Régulation à court terme de la PA.....	7
4.1.1. Le baroréflexe.....	7
4.1.2. Contrôle locorégional du tonus vasomoteur	8
4.1.3. Régulation hormonale	9
4.2. Régulation à moyen terme de la PA.....	9
4.2.1. Mécanismes passifs	9
4.2.1.1. Tension-relaxation vasculaire	9
4.2.1.2. Échanges liquidiens dans les capillaires	10
4.2.2. Mécanisme actif	10
4.2.2.1. Le système rénine-angiotensine	10
4.3. Régulation de la PA à long terme.....	13
4.3.1. Contrôle rénal direct.....	13
4.3.2. Mécanismes hormonaux.....	13
4.3.2.1. L'aldostérone	13
4.3.2.2. L'hormone antidiurétique	14
4.3.2.3. Les peptides natriurétiques cardiaques.....	14
5. Prévalence de l'HTA en France.....	15
6. Facteurs de risque de l'HTA.....	15
7. Complications d'une HTA	16
7.1. Complication aiguë.....	16
7.1.1. L'accident vasculaire cérébral hémorragique.....	16

7.2. Complications chroniques de l'HTA	16
7.2.1. L'insuffisance cardiaque	16
7.2.2. L'insuffisance rénale	16
7.2.3. Pré-éclampsie	17
7.2.4. Encéphalopathie hypertensive	17
7.2.5. Rétinopathie hypertensive maligne	17
8. Stratégies actuelles de traitement.....	18
8.1. Evaluation du risque cardiovasculaire global	18
8.2. Stratégies non médicamenteuses.....	20
8.3. Stratégies médicamenteuses.....	21
8.3.1. Les diurétiques.....	21
8.3.2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion	22
8.3.3. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.....	23
8.3.4. Les bêtabloquants	24
8.3.5. Les inhibiteurs de flux calcique	25
8.3.6. Autres antihypertenseurs non utilisés en 1 ^{ère} intention.....	26
8.3.6.1. Les alphabloquants	27
8.3.6.2. Les antihypertenseurs d'action centrale	27
8.3.6.3. Les inhibiteurs directs de la rénine	28
8.4. Choix d'une classe thérapeutique.....	29
8.5. Association des médicaments du SRA	33
8.5.1. Association IEC-ARA II	33
8.5.2. Association IEC-aliskiren et ARA II-aliskiren.....	34
8.5.3. Triple inhibition du SRA.....	35
8.5.4. Association de l'aliskiren avec les autres antihypertenseurs.....	35
8.6. Aliskiren : études cliniques menées et en cours.....	37
8.7. Traitement de l'HTA d'un point de vue économique.....	38
8.7.1. Coût journalier des traitements antihypertenseurs	38
PARTIE II. Place des inhibiteurs de la rénine parmi les antihypertenseurs : double	
enquête auprès de médecins généralistes, cardiologues de la région Lorraine et	
auprès de patients.....	40
1. Mise en place de l'enquête « médecins».....	41
2. Résultats de l'enquête « médecins »	43

2.1. Taux de réponse	43
2.2. Taille de l'échantillon	43
2.3. Instauration du traitement	45
2.4. Place de l'aliskiren parmi les antihypertenseurs	45
2.4.1. Modalités de prescription de l'aliskiren : remplacement ou supplémentation d'un traitement de 1 ^{ère} intention ?	45
2.4.2. Choix de l'aliskiren par rapport aux autres antihypertenseurs.	47
2.4.3. Pour quelle(s) raison(s) l'aliskiren est-il prescrit ?	51
2.5. Bénéfices apportés par l'aliskiren	52
2.6. Contraintes rencontrées avec l'aliskiren	54
2.6.1. Résultats de l'enquête « médecins »	54
2.6.2. Aliskiren et pharmacovigilance	56
2.7. Aliskiren : réel traitement de seconde intention ?	57
2.8. Profil des patients traités.	59
3. Conclusion de l'enquête «médecins».....	61
4. Mise en place de l'enquête « patients »	62
5. Résultats de l'enquête « patients »	63
5.1. Taille de l'échantillon	63
5.2. Profil des patients.....	63
5.3. Instauration de l'aliskiren	66
5.4. Choix de l'aliskiren par rapport aux autres antihypertenseurs.	68
5.5. L'aliskiren et ses associations aux autres antihypertenseurs.	71
5.6. Bénéfices apportés par l'aliskiren	73
6. Conclusion de l'enquête patient	74
CONCLUSION.....	76
ANNEXES	78
BIBLIOGRAPHIE	98
SITES INTERNET CONSULTÉS	105

Liste des abréviations

ADH : Hormone Antidiurétique

ALTITUDE : Aliskiren Trial In Type 2 diabetes Using cardio-renal Disease Endpoints

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANP : Peptide Natriurétique Atrial

APA : Aminopeptidase A

APN : Aminopeptidase N

APOLLO : Aliskiren Prevention of Later Life Outcomes

ARA II : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

ASI : Activité Sympathomimétique Intrinsèque

ATMOSPHERE : Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVOID : Aliskiren in the eValuation of prOteinuria In Diabetes

BNP : Peptide Natriurétique de type B

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

BHR : Barrière Hémato Rétinienne

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

DC : Débit Cardiaque

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

EI : Effet Indésirable

ENNS : Étude Nationale Nutrition Santé

ET-1 : Endothéline 1

FC : Fréquence Cardiaque

FDR : Facteur De Risque

HAS : Haute Autorité de Santé

HCT : Hydrochlorothiazide

HTA : Hypertension Artérielle

HTAG : Hypertension Artérielle Gravidique

IC : Insuffisance Cardiaque

IDM : Infarctus du Myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IFC : Inhibiteur de Flux Calcique

InVS : Institut National de Veille Sanitaire

IR : Insuffisance Rénale

L : Litre

MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle

MHD : Mesures Hygiéno-Diététiques

mmHg : Millimètre de mercure

MONA-LISA : MOnitoring NationaL du rISque Artériel

NO : Oxyde nitrique ou monoxyde d'azote

PA : Pression Artérielle

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

PTU : Protéinurie

QCM : Question à Choix Multiples

R : Résistance

SA : Semaine d'Aménorrhée

SNC : Système Nerveux Central

SRA : Système Rénine Angiotensine

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

VES : Volume d'Éjection Systolique

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des niveaux de pression artérielle (en mmHg).....	5
Tableau 2 : Stratification du risque en vue de la mise en place d'un traitement antihypertenseur	20
Tableau 3: Indications préférentielles des différents médicaments antihypertenseurs en fonction des tableaux cliniques d'hypertension artérielle	30
Tableau 4: Répartition des courriers selon l'activité et les départements	42
Tableau 5 : Réponse par activité	43
Tableau 6: Répartition des patients selon leur traitement et leur médecins	44
Tableau 7: Introduction de l'aliskiren dans un traitement antihypertenseur.....	46
Tableau 8: Cas observés, au cours de l'enquête « médecins », de remplacement d'antihypertenseur par l'aliskiren.....	47
Tableau 9: Cas d'association aliskiren/antihypertenseurs constatés au cours de l'enquête « médecins ».....	49
Tableau 10: Cas d'association aliskiren/antihypertenseurs mentionnés par les médecins	50
Tableau 11: Motifs d'instauration de l'aliskiren pour chaque patient.....	51
Tableau 12: Motifs d'instauration de l'aliskiren mentionnés par les autres médecins	52
Tableau 13: Patients répondeurs à l'aliskiren.....	53
Tableau 14: Médecins ayant indiqué une tendance quant aux bénéfices apportés par l'aliskiren	53
Tableau 15: Motifs d'interruption de traitement par aliskiren en terme de patients	54
Tableau 16: Médecins ayant mentionné un motif d'interruption de traitement par aliskiren	55
Tableau 17: Nombre de stratégies thérapeutiques recensées avant utilisation de l'aliskiren	57
Tableau 18: Patients de l'enquête « médecins » sous aliskiren répertoriés par tranches d'âge	59
Tableau 19: Répartition des patients sous aliskiren en fonction du sexe	60

Tableau 20: Patients de l'enquête « médecins» présentant d'autres pathologies	60
Tableau 21: Répartition des patients selon leur sexe	64
Tableau 22: Répartition des patients selon leur tranche d'âge	64
Tableau 23: Répartition des patients traités par Rasilez® et Rasilez/HCT®.....	64
Tableau 24: Pathologies associées à l'HTA chez les 40 patients	65
Tableau 25: Patients recevant le Rasilez/HTC comme 1er traitement par aliskiren	67
Tableau 26: Cas observés, au cours de l'enquête « patients », de remplacement d'antihypertenseur par l'aliskiren.....	68
Tableau 27: Cas concernant les remplacements d'anti-hypertenseurs par l'aliskiren chez les 19 patients concernés.....	69
Tableau 28: Nombre de classes d'antihypertenseurs, inhibiteurs de la rénine inclus, dans le traitement actuel des 40 patients	70
Tableau 29: Cas d'association aliskiren/antihypertenseurs constatés au cours de l'enquête « patients »	71
Tableau 30: Bénéfices apportés par l'aliskiren sur les 40 patients	74

Liste des figures

Figure 1 : Schéma de régulation du SRA.....	12
Figure 2 : Arbre décisionnel des mesures à prendre lors d'une HTA	31
Figure 3 : Arbre décisionnel dans la mise en place du traitement antihypertenseur.....	32
Figure 4: Répartition des patients selon les médecins.....	43
Figure 5: Répartition des patients selon le traitement.....	44
Figure 6: Répartition des patients selon que l'aliskiren a remplacé ou non un antihypertenseur	46
Figure 7: Répartition des médicaments remplacés par l'aliskiren	48
Figure 8: Répartition des associations Aliskiren/antihypertenseur constatées au cours de l'enquête « médecins ».....	49
Figure 9: Répartition des motifs d'instauration de l'aliskiren	51
Figure 10: Répartition des motifs d'interruption de traitement par aliskiren.....	55
Figure 11: Répartition des patients en fonction du nombre de stratégies utilisées avant l'utilisation de l'aliskiren.....	58
Figure 12: Répartition des patients de l'enquête « médecins » par tranche d'âge	59
Figure 13: Répartition des patients de l'enquête « médecins » selon les pathologies associées.....	60
Figure 14: Répartition en pourcentage des patients selon leur tranche d'âge	64
Figure 15: L'aliskiren est il parfois prescrit en traitement de 1ère intention ?	66
Figure 16: Répartition des cas de remplacement d'anti-hypertenseurs par l'aliskiren chez les 19 patients concernés	69
Figure 17: Répartition des patients en fonction du nombre de classes d'antihypertenseurs, inhibiteurs de la rénine inclus, dans leur traitement actuel.....	70
Figure 18: Répartition des associations aliskiren/antihypertenseurs constatées au cours de l'enquête « patients ».....	72

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) est une maladie qui touche, en France, un peu plus de 11 millions de personnes chez les plus de 35 ans, selon l'enquête réalisée par la French League Against Hypertension Survey (FLASHS) en 2010. Le poste « médicaments délivrés en officine » pour cette pathologie représentait, pour l'année 2009, 1,98 milliards d'euros, soit 9,4% du poste « médicaments délivrés en officine » global pour 2009 pour la France entière, tous régimes d'assurance maladie confondus (21,12 milliards d'euros). En détaillant ces chiffres, 1,11 milliards d'euros ont été dépensés uniquement pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II). On comprend alors l'importance de ces classes thérapeutiques dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Cette même année, une nouvelle classe thérapeutique est apparue sur le marché : les inhibiteurs de la rénine et plus particulièrement l'aliskiren connu sous deux spécialités en France, le Rasilez® et le Rasilez/HCT® (association fixe d'aliskiren et d'hydrochlorothiazide).

D'un point de vue pharmacologique cette nouvelle classe agit sur le même système régulateur de la tension artérielle, le système rénine-angiotensine (SRA), que la classe des IEC et des ARA II, l'aliskiren agissant en amont de ces deux classes.

Plusieurs questions peuvent dès lors se poser : L'aliskiren va-t-il remplacer ces deux autres classes ? Le blocage du système est-il total ? Si il ne l'est pas, pouvons nous envisager des associations entre l'aliskiren et un IEC ou un ARA II ? À l'heure actuelle, plusieurs publications ont répondu en partie à ces interrogations.

En réalisant ce travail, j'ai voulu faire le point sur l'évolution du traitement de l'HTA depuis la mise sur le marché des inhibiteurs de rénine en réalisant une synthèse des travaux et publications effectuées sur l'aliskiren, mais également faire le point sur son utilisation pratique avec pour base une enquête réalisée avec l'aide de médecins généralistes, médecins cardiologues, mais également auprès des patients concernés par cette classe thérapeutique. Cette enquête a eu pour but, d'une part, de mettre en évidence les associations réellement utilisées par les médecins ou au contraire les associations évitées, non concluantes, voire celles ayant entraîné des problèmes. D'autre

part j'ai voulu vérifier les bénéfices réellement apportés par cette classe et si elle est plus particulièrement prescrite à une ou plusieurs catégories de patients.

PARTIE I

Rappels sur la pression artérielle et l'hypertension
artérielle

1. Définition de la pression sanguine [22]

La pression sanguine correspond à la force par unité de surface exercée par le sang sur la paroi vasculaire. Dans les vaisseaux, le sang circule donc sous une certaine pression et se déplace des zones où la pression est la plus forte vers les zones où elle est la plus faible. Du ventricule gauche puis dans l'artère aorte vers l'oreillette droite pour la grande circulation.

En clinique, le terme de pression artérielle correspond à la pression qui règne dans la circulation systémique, en particulier dans les gros vaisseaux. La pression artérielle est créée par la contraction périodique du ventricule gauche et est maintenue par les résistances périphériques. D'un point de vue purement physique, la pression artérielle (PA, exprimée en mmHg) est égale au produit de deux variables physiologiques : le débit cardiaque (DC, exprimé en L/min) et les résistances périphériques (R, en mmHg/L/min).

$$PA = DC * R.$$

Le débit cardiaque étant lui même égal au produit de la fréquence cardiaque (FC, exprimée en battements par minutes) et du volume d'éjection systolique (VES, exprimé en mL), on peut également écrire :

$$PA = FC * VES * R.$$

Deux autres paramètres interviennent dans la valeur de la pression artérielle. Il s'agit de la volémie et de la compliance artérielle c'est à dire l'élasticité des artères. D'un point de vue physiologique ces deux paramètres varient peu. La compliance diminue un peu avec l'âge.

2. Définition et classification de l'hypertension artérielle [20, 32, 47, 66]

L'hypertension artérielle (HTA) est définie de façon consensuelle par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg mesurées dans un cabinet médical sur deux mesures au cours d'une même consultation. Les résultats doivent être confirmés au cours de trois consultations successives sur une période de trois à six mois. Il est néanmoins recommandé de mesurer la pression artérielle en dehors du cabinet médical par auto-mesures ou mesures ambulatoires afin de s'assurer du caractère permanent de l'HTA et de l'absence d'effet « blouse blanche ».

Historiquement, on accordait une plus grande importance à la PAS par rapport à la PAD comme prédicteur de l'hypertension artérielle et des événements cardiovasculaires. Pourtant de nombreuses études ont montré que la morbidité et la mortalité cardiovasculaire ont une relation à la fois avec la PAS et la PAD. La classification actuelle repose donc aussi bien sur une élévation de la PAS que de la PAD pour établir les différents grades d'HTA.

Catégorie	PAS (en mmHg)		PAD (en mmHg)
Optimale	<120	Et	<80
Normale	120-129	Et/ou	80-84
Normale haute	130-139	Et/ou	85-89
HTA grade 1	140-159	Et/ou	90-99
HTA grade 2	160-179	Et/ou	100-109
HTA grade 3	≥180	Et/ou	≥110
HTA Systolique isolée	≥140	ET	<90

Tableau 1 : Classification des niveaux de pression artérielle (en mmHg) [66]

3. Variations physiologiques de la PA [22, 24, 47]

Les valeurs normales subissent des variations physiologiques en fonction de plusieurs facteurs :

La position : Le passage brutal à l'orthostatisme diminue très transitoirement les valeurs de 5 à 40 mmHg.

Le sexe : les valeurs tensionnelles sont plus faibles de 5 mmHg chez la femme.

La « race » : le niveau tensionnel est plus élevé chez les sujets de « race » noire.

L'âge : au cours du vieillissement, le rapport collagène/élastine de la paroi artérielle augmente, entraînant une rigidification des artères et une diminution de la compliance des gros troncs.

La digestion : on note une élévation de la tension artérielle au cours la digestion.

L'alimentation : une augmentation du rapport sodium/potassium dans l'alimentation est reconnue pour entraîner une augmentation de la PA, mais la sensibilité individuelle est très variable.

Les efforts musculaires : au cours d'une activité physique, on note une augmentation de la pression artérielle mais essentiellement des valeurs de la PAS.

Les émotions : notamment suite à un état de stress, la PA aura tendance à augmenter. Lors de la prise de tension au cabinet médical, ce facteur peut inconsciemment faire monter la tension du patient et fausser légèrement les résultats. On parle dans ce cas précis « d'effet blouse blanche ».

Le nyctémère : la PA augmente tout de suite après le réveil puis se stabilise jusqu'en fin de journée. Le soir elle a tendance à diminuer et atteint son point le plus bas pendant le sommeil.

4. Régulation de la pression artérielle [2, 47]

La régulation dépend de systèmes superposés et complémentaires qui agissent sur les trois facteurs de variation de la pression artérielle : le débit cardiaque, les résistances périphériques et la volémie. Lors d'un déséquilibre de la pression artérielle, ces trois systèmes sont mis à contribution simultanément mais avec une inertie et une durée d'action différentes.

4.1. Régulation à court terme de la PA [2, 22, 47]

4.1.1. Le baroréflexe

Le baroreflexe est commandé par le système nerveux autonome. Des terminaisons nerveuses libres situées dans l'adventice de certains vaisseaux sanguins détectent des modifications de tension pariétale induites par des variations de pression sanguine. Ces terminaisons nerveuses libres sont des barorécepteurs (appelés également chémorécepteurs) qui transforment un signal mécanique en un signal électrique qui sera transmis via le système nerveux central (SNC) au centre de régulation. Certains récepteurs répondent à l'augmentation, d'autres à la diminution de l'étirement pariétal. On les retrouve dans l'adventice des sinus carotidiens et dans la crosse aortique. Des barorécepteurs partent les voies nerveuses afférentes composées du nerf sinusal pour le sinus carotidien et du nerf aortique pour la crosse aortique. Elles suivent respectivement les trajets des nerfs crâniens glossopharyngiens (IX^{ème}) et vague (X^{ème}) pour arriver aux centres d'intégration cardiovasculaires composés d'un ensemble neuronique. Les voies afférentes projettent donc leur activité sur les noyaux du tractus solitaire qui alerte le centre cardio-inhibiteur parasympathique et les centres cardio-accélérateur et vasomoteur sympathiques.

Les fibres à destinée parasympathique rejoindront le noyau ambigu et vague, puis chemineront dans le nerf vague vers les ganglions du plexus cardiaque sous aortique au niveau desquels sera libéré de l'acétylcholine (récepteur nicotinique). Les fibres post ganglionnaires rejoignent ensuite le cœur où elles innervent essentiellement les oreillettes et surtout le nœud sinusal et le tissu de conduction. À ce niveau le neuromédiateur libéré est encore une fois l'acétylcholine qui va se fixer sur les

récepteurs muscariniques M2 qui auront pour effet de ralentir la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif), et la conduction de l'influx électrique (effet dromotrope négatif). Les fibres parasympathiques ont donc pour effet de faire baisser la pression artérielle.

Les fibres à destinée sympathique sont composées de trois groupes de neurones successifs. Les premières fibres efférentes rejoignent la formation réticulée au niveau du bulbe et rejoignent la moelle épinière par le faisceau bulbospinal. Le deuxième groupe constitue les neurones préganglionnaires sympathiques qui cheminent vers la partie ventrolatérale de la moelle épinière et vont quitter cette dernière entre la vertèbre C7 et T6 pour rejoindre un des trois ganglions sympathiques cervical supérieur, moyen et stellaire. À ce niveau le neuromédiateur libéré est l'acétylcholine qui agit sur les récepteurs nicotiniques. Les neurones postganglionnaires sympathiques iront ensuite innervier l'ensemble du myocarde mais aussi les gros vaisseaux. Le neuromédiateur final libéré est la noradrénaline.

Au niveau du myocarde, la noradrénaline stimule les récepteurs β_1 adrénergiques en augmentant la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif), la relaxation musculaire (effet lusitrope positif), la conduction de l'influx électrique (effet dromotrope positif), la contractilité cardiaque (effet inotrope positif) et donc par conséquent augmente le VES.

Au niveau des vaisseaux, la noradrénaline stimule les récepteurs α_1 situés sur la paroi de la cellule musculaire lisse vasculaire et va modifier la vasomotricité.

4.1.2. Contrôle locorégional du tonus vasomoteur

L'endothélium, interface entre le flux sanguin et la paroi artérielle, joue un rôle important dans la transmission et la transduction de l'information du sang vers la paroi artérielle sous-jacente. Sous l'action de différents stimuli, l'endothélium peut synthétiser et sécréter des substances vasoactives qui diffusent vers le muscle lisse et provoquent sa contraction ou sa relaxation. Parmi ces substances on retrouve :

L'endothéline 1 (ET-1), libérée lors de la diminution du débit sanguin. Elle induit une vasoconstriction.

L'oxyde nitrique (NO), libéré lors de contraintes pariétales. Il favorise une vasodilatation, cependant l'effet est bref car le NO est rapidement dégradé.

Des substances vasodilatatrices comme l'histamine, la prostacycline, les kinines, libérées lors d'une réaction inflammatoire et lors de réactions allergiques.

4.1.3. Régulation hormonale

Lors d'hypotensions sévères ou lors d'un stress, la médullosurrénale libère une grande quantité de catécholamines (notamment de l'adrénaline) qui ont un fort pouvoir vasoconstricteur.

4.2. Régulation à moyen terme de la PA [21, 22, 47]

Elle est assurée par des mécanismes agissant sur la résistance vasculaire et également sur la volémie. Leur mise en action demande quelques minutes puis l'effet se manifeste pendant quelques heures, voire quelques jours.

4.2.1. Mécanismes passifs

4.2.1.1. Tension-relaxation vasculaire

Les variations de volémie affectent surtout le secteur veineux (vaisseaux capacitifs). Ces vaisseaux possèdent une grande compliance qui permet de pallier à des variations volumiques importantes (de +30% à -20%), amortissant ainsi les variations tensionnelles du secteur artériel.

4.2.1.2. Échanges liquidiens dans les capillaires

L'augmentation de la pression artérielle est capable de provoquer en une dizaine de minutes une augmentation des transferts liquidiens du secteur capillaire vers le secteur interstitiel et permet ainsi de faire diminuer la volémie et donc la PA et inversement.

4.2.2. Mécanisme actif [21, 22, 29, 30, 38, 41]

4.2.2.1. Le système rénine-angiotensine

- Description globale du système :

Le système rénine-angiotensine (SRA) est un système de contrôle de la PA qui met en jeu plusieurs glycoprotéines, clivées par une succession d'enzymes. Certains de ces peptides sont doués d'activité hypertensive. Le point de départ du SRA est une glycoprotéine sécrétée par le foie: l'angiotensinogène. Celle-ci sera clivée en angiotensine I, elle-même à son tour clivée en angiotensine II. L'angiotensine II étant le peptide actif agissant sur ces récepteurs et provoquant également une augmentation de l'aldostérone. Celle-ci sera clivée en angiotensine III puis IV.

-De l'angiotensinogène à l'angiotensine I :

L'angiotensinogène est une glycoprotéine composée de 13 acides aminés, synthétisée par le foie. Celle-ci est dénuée d'activité sur la tension artérielle. Elle est clivée par une protéase, la rénine, sécrétée exclusivement par les cellules musculaires lisses pariétales de l'appareil rénal juxtaglomérulaire à partir d'un précurseur : la prorénine. La rénine hydrolyse l'angiotensinogène en un décapeptide, l'angiotensine I, encore inactif. Lors de cette étape, la rénine est le facteur limitant de la production d'angiotensine I et sa sécrétion est contrôlée par plusieurs facteurs :

La concentration de sodium dans la branche ascendante du tube rénal (anse de Henlé). Une variation de cette concentration est détectée par des chémorécepteurs situés dans la macula densa de l'appareil juxta glomérulaire et provoque une augmentation de sécrétion de rénine en cas de diminution de la concentration de sodium et inversement.

La pression sanguine dans l'artériole glomérulaire afférente. Une variation de cette pression qui engendre une variation de l'étirement de la paroi artérielle est alors détectée par des barorécepteurs et provoque une augmentation de la sécrétion de rénine lorsque la pression diminue et inversement.

La noradrénaline libérée par le système sympathique stimulant les récepteurs β_1 provoque aussi une augmentation de sa sécrétion.

- De l'angiotensine I à l'angiotensine II :

L'étape qui conduit à la formation de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I se fait également par clivage grâce à une métalloprotéine à zinc : l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) exprimée principalement à la surface des cellules endothéliales pulmonaires même si on la retrouve dans l'ensemble des tissus. L'angiotensine II est un octapeptide actif sur la tension artérielle. Elle agit par le biais de récepteurs hautement spécifiques, AT1 et AT2, situés dans de nombreux tissus différents : les reins, le cœur, les vaisseaux sanguins, le cerveau et les surrénales.

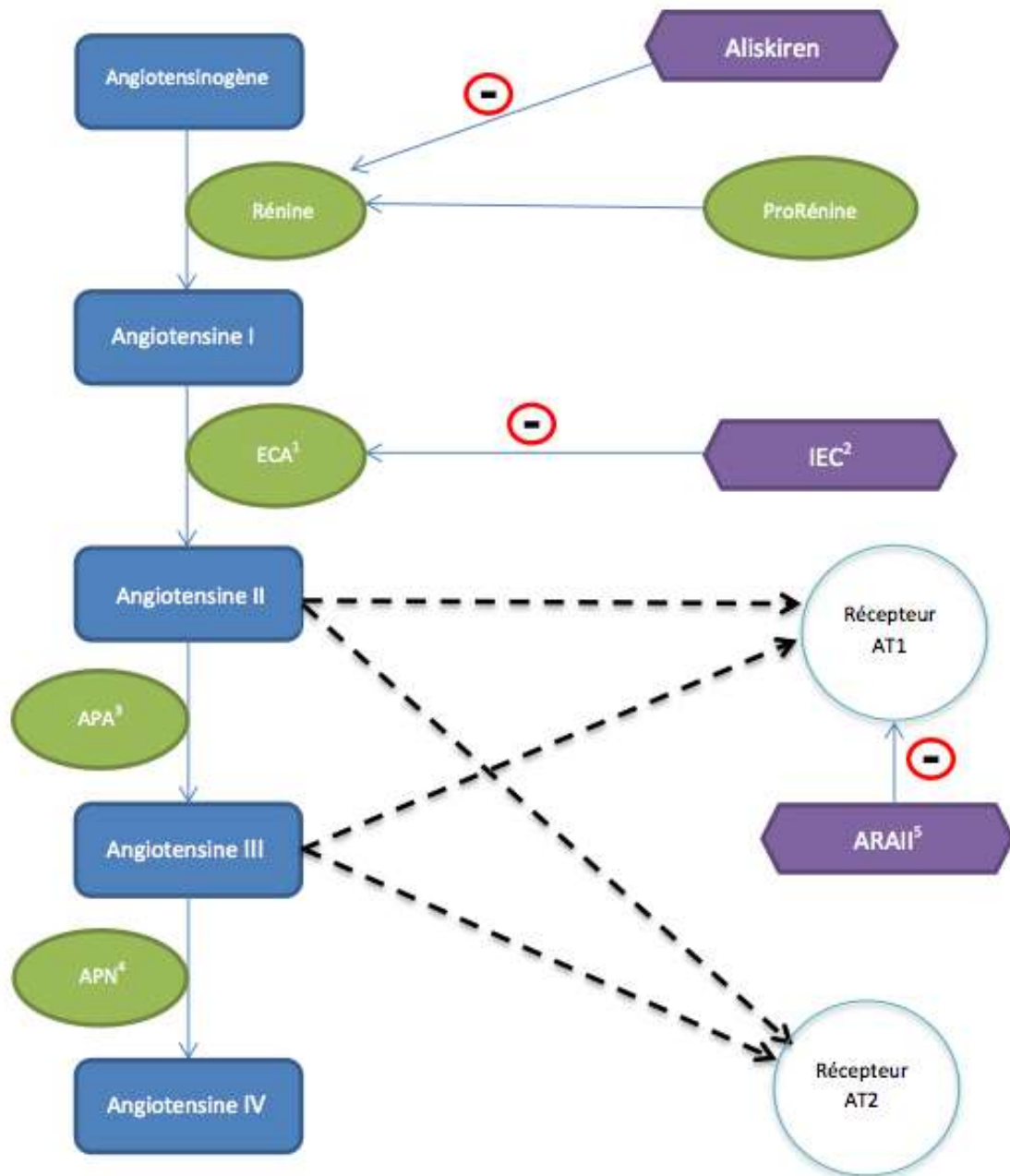
Le récepteur AT1 est celui qui intéresse plus particulièrement la régulation de la pression sanguine. Son activation lors de sa liaison avec l'angiotensine II provoque une vasoconstriction. De plus, la stimulation des récepteurs AT1 participe à l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone (minéralocorticoïde) et potentiellement de la vasopressine, qui ont un effet antidiurétique et par conséquent sont responsables d'une hypervolémie et donc d'une augmentation de la pression sanguine. On peut également noter que la stimulation des récepteurs AT1 a pour conséquence une hypertrophie et une prolifération des cellules vasculaires, cardiaques et rénales.

Le rôle du récepteur AT2 est quant à lui peu connu. On le retrouve dans les tissus fœtaux en grande quantité et de manière plus discrète dans les tissus adultes. La stimulation des récepteurs AT2 provoque une vasodilatation mais les effets dus à la stimulation des récepteurs AT1 sont largement prédominants.

- De l'angiotensine II à l'angiotensine III et IV :

L'angiotensine II est par ailleurs clivée par une aminopeptidase A en angiotensine III, elle-même clivée en angiotensine IV par une aminopeptidase N.

L'angiotensine III est également un agoniste des récepteurs AT1 et AT2 mais son affinité pour ces deux récepteurs est beaucoup plus faible que l'angiotensine II.



- ¹ECA=Enzyme de Conversion de l'Angiotensinogène
- ²IEC=Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
- ³APA=Aminopeptidase A
- ⁴APN=Aminopeptidase N
- ⁵ARA II=Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II

Figure 1 : Schéma de régulation du SRA

4.3. Régulation de la PA à long terme [22, 47]

Les mécanismes impliqués dans la régulation à long terme vont agir essentiellement sur la volémie, soit par le biais d'un contrôle rénal direct soit par le biais d'hormones : l'aldostérone, l'hormone antidiurétique (ADH) également appelée vasopressine et les peptides natriurétiques cardiaques, le peptide natriurétique atrial (ANP) et le peptide natriurétique de type B (BNP).

4.3.1. Contrôle rénal direct [13, 21, 22]

Une variation de la volémie va entraîner directement une variation de pression artérielle et par conséquent de la pression dans les capillaires glomérulaires qui conditionne la filtration glomérulaire. Ainsi une baisse de la volémie va provoquer une réabsorption d'eau et de sodium par le tube proximal.

4.3.2. Mécanismes hormonaux [13, 21, 22, 48]

4.3.2.1. L'aldostérone

Une baisse de la pression dans l'artériole afférente du glomérule augmente la libération de rénine et donc d'angiotensine II et III qui vont stimuler, par le biais de récepteur AT1, la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale. Cette hormone favorise la réabsorption de sodium en échange de potassium ou de protons H⁺ au niveau du tube distal du néphron.

Cette rétention de sodium provoque une rétention d'eau afin de maintenir l'homéostasie.

4.3.2.2. L'hormone antidiurétique

L'hormone antidiurétique (ADH) est un octapeptide neurohypophysaire qui agit en synergie avec l'aldostérone pour réguler la volémie. La stimulation des récepteurs V2 par l'ADH induit une augmentation de la perméabilité à l'eau du tube collecteur dans la partie corticale et médullaire du rein ce qui permet la réabsorption de l'eau. L'ADH modifie donc la diurèse.

La sécrétion de cette hormone est influencée par plusieurs facteurs :

L'osmolarité plasmatique, dont les variations sont détectées au niveau d'osmorécepteurs hypothalamiques très sensibles.

La volémie, dont les variations sont détectées au niveau de volorécepteurs auriculaires qui informent par voie réflexe les noyaux hypothalamiques.

L'ADH agit également dans des situations exceptionnelles (hémorragie par exemple) sur les récepteurs V1, retrouvés principalement au niveau des cellules musculaires lisses, en augmentant la concentration intracellulaire de calcium ce qui induit un accroissement des résistances périphériques.

4.3.2.3. Les peptides natriurétiques cardiaques.

L'ANP est un polypeptide sécrété par les myocytes des oreillettes lors de leur distension. Le BNP est un polypeptide sécrété par les myocytes des ventricules en réponse à un étirement.

Ces deux peptides sont donc libérés lors d'une augmentation de la pression artérielle et ont des effets opposés au système rénine-angiotensine-aldostérone. Dans le rein, ils agissent en augmentant la diurèse et la natriurèse à la suite d'une augmentation de la filtration glomérulaire et d'une diminution de la réabsorption sodée et hydrique. Ils ont des propriétés vasodilatatrices sur les vaisseaux.

5. Prévalence de l'HTA en France [59, 61, 62, 63]

Au cours de la dernière décennie, différentes études ont été menées notamment par la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM), l'institut de veille sanitaire (InVS), la haute autorité de santé (HAS). Le but était de dresser un bilan chiffré des hypertendus en France : patients traités pour une HTA, patients hypertendus mais non traités, patients hypertendus n'ayant pas connaissance de leur maladie.

Parmi les études réalisées nous pouvons citer l'étude MONA-LISA (MONitoring National du rISque Artériel) réalisée entre 2005 et 2007 sur une population de 4825 personnes, âgées de 35 à 74 ans, choisies au hasard sur les listes électorales sur trois régions françaises sélectionnées de manière aléatoire (communauté urbaine de Lille, Bas-Rhin, Haute Garonne). L'étude nationale nutrition santé (ENNS) réalisée entre 2006 et 2007 sur 2266 personnes de 18 à 74 ans. Elle portait notamment sur la prévalence de l'HTA en France. Ces deux études s'accordent sur le fait que la prévalence de l'HTA en France augmente très largement avec l'âge soit environ 16% pour les 35-45 ans et 75% pour les 65-75 ans. Les hommes sont également plus touchés que les femmes. En moyenne la prévalence de l'HTA en France est d'environ 31% chez l'adulte de plus de 18 ans.

D'après les données de la CNAM, en 2006, 10,5 millions de personnes ont été traitées pour une HTA, un tiers de la population française des plus de 18 ans souffre d'une HTA et près d'une personne sur deux ignore sa maladie.

6. Facteurs de risque de l'HTA

Les facteurs de risque sont essentiellement liés au mode de vie et finalement peuvent être éliminés, en théorie, assez aisément pour la plupart d'entre eux. Ils sont essentiellement liés à l'alimentation et à l'activité physique. On peut citer les principaux facteurs, de manière non exhaustive : le surpoids et l'obésité, le manque d'activité physique, l'insuffisance rénale, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme ou encore les régimes trop riche en sodium.

7. Complications d'une HTA [2, 25]

7.1. Complication aiguë

7.1.1. L'accident vasculaire cérébral hémorragique

Il s'agit de la complication aiguë la plus connue dont le pronostic de survie reste faible. On constate le décès d'un malade sur dix le jour même de l'accident vasculaire cérébral (AVC). La mortalité passe rapidement à un malade sur deux au cours du mois suivant l'AVC (ces données prennent en compte les AVC hémorragiques mais également les AVC ischémiques). À la fin de la première année, les patients ayant survécu retrouvent à peu près la même espérance de vie qu'un individu n'ayant jamais fait d'AVC.

7.2. Complications chroniques de l'HTA

7.2.1. L'insuffisance cardiaque [9, 25]

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie qui résulte d'une ou plusieurs anomalies cardiaques ou vasculaires et qui vont gêner la capacité de remplissage et/ou d'éjection du sang par un ventricule voire les deux. Le cœur se retrouve donc dans l'incapacité d'assurer un débit sanguin nécessaire aux besoins des différents organes. Une IC va notamment se traduire par une dyspnée, une grande fatigue au moindre effort voire même au repos et par une rétention hydrosodée responsable d'oedèmes périphériques.

7.2.2. L'insuffisance rénale [21, 25]

L'insuffisance rénale se définit par une augmentation de la créatinine (produit azoté de dégradation musculaire) dans le sang. Cette augmentation traduit une capacité de filtration des reins diminuée. L'insuffisance rénale se définit plus particulièrement par la clairance de la créatinine. La clairance correspond à la capacité du rein à éliminer un produit, ici la créatinine, en un temps donné.

Lors de la maladie hypertensive, l'hémodynamie rénale est altérée, avec diminution du débit plasmatique rénale.

7.2.3. Pré-éclampsie [25, 33]

La pré-éclampsie est une maladie caractéristique de la femme enceinte qui repose sur deux critères : une hypertension artérielle (>140/90 mmHg) qui survient après 20 semaines d'aménorrhée (SA), une protéinurie (PTU) élevée (>0,3g/24h). On parle également de pré-éclampsie sévère lorsque la PA est supérieure à 160/110 mmHg et que la protéinurie est supérieure à 2g/24h.

Il est bon de noter que la pré-éclampsie se différencie d'une hypertension artérielle gravidique (HTAG). Une HTAG se définit comme étant une HTA isolée sans PTU, apparaissant entre la 20^{ème} SA et les premières 24h du post-partum. La pré-éclampsie nécessite une attention toute particulière. Un traitement médicamenteux par inhibiteur calcique ou encore par méthyl-dopa (aldomet®) sera proposé.

7.2.4. Encéphalopathie hypertensive [25]

Une encéphalopathie hypertensive associe une élévation de la pression artérielle, des maux de tête intenses, une confusion, des vomissements dus à cette augmentation de PA et à la présence d'oedèmes. On retrouve généralement une rétinopathie hypertensive associée du fait de l'élévation brutale de la PA. En l'absence de traitement, des convulsions et un coma peuvent survenir. Cette complication reste néanmoins rare.

7.2.5. Rétinopathie hypertensive maligne [25]

Les signes oculaires de l'HTA ne sont présents qu'au cours des HTA sévères. La grande majorité des HTA modérées ou bénignes n'induit pas de manifestations ophtalmoscopiques. La rétinopathie hypertensive est rare du fait d'une autorégulation des vaisseaux rétiniens qui tendent à maintenir une pression artérielle stable. De plus, il existe une particularité au niveau de la circulation rétinienne : c'est la présence d'une barrière hémato-rétinienne (BHR). Dans de rares cas, on peut observer une rupture de cette BHR, entraînant alors des hémorragies rétiniennes superficielles, un oedème rétinien ainsi que des exsudats profonds. La rétinopathie hypertensive est souvent asymptomatique mais peut causer des dégâts

irréversibles de la rétine pouvant aller jusqu'à la cécité complète si elle n'est pas prise en charge.

Il est bon de noter que les rétinopathies hypertensives sont classées en 4 stades selon leur gravité, le stade 1 correspondant à un simple rétrécissement du calibre des artères rétiniennes et le stade 4 correspondant à la présence d'un œdème papillaire, d'exsudats et d'hémorragies. En pratique, ces lésions oculaires sont détectées par fond d'œil, de manière non systématique. Le fond d'œil est réalisé uniquement lors d'une baisse de l'acuité visuelle, chez le diabétique hypertendu, ou encore chez le patient présentant une HTA sévère.

8. Stratégies actuelles de traitement [2, 47]

La décision de mettre en place un traitement médicamenteux doit être pesée avec soin et évoquée avec le patient. L'arsenal thérapeutique est vaste et le choix se fera en fonction des chiffres tensionnels mais aussi de l'âge du patient et des pathologies associées. L'individu présente-t-il une insuffisance cardiaque ? Une insuffisance rénale ? Une néphropathie ? Un diabète ? Un organe cible est-il atteint ? A-t-il des antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, de maladie coronarienne ? Est-il asthmatique ? A-t-il un risque cardiovasculaire plus élevé que la moyenne ? Tout autant de questions qu'il faudra prendre en compte lors du choix final du traitement.

8.1. Evaluation du risque cardiovasculaire global [2, 20, 47, 50, 55]

Le risque cardiovasculaire global est un calcul obtenu par une sommation de facteurs de risque et qui permet d'estimer le niveau de risque de développement d'une pathologie cardiovasculaire pour tout individu. L'évaluation du risque cardiovasculaire global intègre :

L'âge de l'individu, supérieur à 50 ans pour les hommes et supérieur à 60 ans pour les femmes.

Les antécédents familiaux d'accidents cardiovasculaires précoces comme l'infarctus du myocarde (IDM), chez un parent de 1^{er} degré, avant 55 ans pour un homme et avant 65 ans pour une femme, ou encore un AVC avant 45 ans.

Le tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans rentre également en compte dans l'évaluation du risque cardiovasculaire.

Certaines pathologies sont également prises en compte comme le diabète et l'hypercholestérolémie (HDL cholestérol $\leq 0,40$ g/L ou LDL cholestérol $\geq 1,60$ g/L).

Enfin, l'obésité abdominale, l'insuffisance rénale, la consommation d'alcool, la sédentarité sont prises en compte dans certains consensus.

À cela s'ajoute la recherche de l'atteinte d'un ou plusieurs organes cibles : notamment une hypertrophie ventriculaire gauche, une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min) ou une protéinurie > 500 mg/jour, un AVC ou accident ischémique transitoire, une artériopathie des membres inférieurs.

Ainsi on ne traitera pas de manière identique deux patients ayant tous deux une hypertension de stade I, le premier sans aucun facteur de risque et le second présentant plusieurs facteurs de risque ou atteint de diabète. On se basera d'une part sur les valeurs tensionnelles mais également sur le patient dans sa globalité (cf tableau 2 p20). Même si actuellement les recommandations de l'HAS de 2005 quant au traitement de l'HTA sont en cours de remaniement, on peut néanmoins les rappeler.

Facteur(s) de risque/atteinte d'un organe cible	HTA légère (140-159/90-99 mmHg)	HTA modérée (160-179/100-109 mmHg)	HTA sévère (≥180/110 mmHg)
Pas de facteur de risque	Surcroît de risque faible Surveillance sur 6 mois +MHD*	Surcroît de risque moyen Surveillance sur 1 à 3 mois +MHD	Surcroît de risque élevé Traitement médicamenteux rapide (dans les 2 semaines) +MHD
1 ou 2 facteur(s) de risque	Surcroît de risque moyen Surveillance sur 1 à 3 mois +MHD	Surcroît de risque moyen Surveillance sur 1 à 3 mois +MHD	Surcroît de risque élevé Traitement médicamenteux rapide (dans les 2 semaines) +MHD
3 facteurs de risque minimum Ou atteinte d'un organe cible Ou diabète	Surcroît de risque élevé Traitement médicamenteux rapide (dans les 2 semaines) +MHD	Surcroît de risque élevé Traitement médicamenteux rapide (dans les 2 semaines) +MHD	Surcroît de risque élevé Traitement médicamenteux rapide (dans les 2 semaines) +MHD
Maladie rénale/cardiovasculaire	Surcroît de risque élevé Traitement médicamenteux rapide (dans les 2 semaines) +MHD	Surcroît de risque élevé Traitement médicamenteux rapide (dans les 2 semaines) +MHD	Surcroît de risque élevé Traitement médicamenteux rapide (dans les 2 semaines) +MHD

* MHD=Mesures Hygiénodietétiques

Tableau 2 : Stratification du risque en vue de la mise en place d'un traitement antihypertenseur [55]

8.2. Stratégies non médicamenteuses [20, 47]

Modifier le style de vie du patient est un objectif fort qui représente l'essentiel de la prévention de l'HTA. Les objectifs à atteindre notamment pour les personnes ayant un syndrome métabolique (hypercholestérolémie, diabète, etc.) sont nombreux et peuvent apporter une réelle diminution du risque cardiovasculaire qui accompagne l'HTA.

Une réduction de la masse pondérale chez les patients en surpoids ou obèses permet de réduire la pression de 5 à 20 mmHg par palier de 10 kgs de poids perdu.

Un régime hyposodé (réduire au maximum les excès de sel, de plats cuisinés, conserves,

charcuteries, afin de ne pas dépasser 6g/jour de chlorure de sodium) et un régime riche en potassium (fruits, fruits secs) permet de réduire encore les chiffres tensionnels de 2 à 8 mmHg.

Une activité physique régulière (30 minutes de marche quotidienne minimum) permet également de réduire encore un peu plus ces chiffres.

Enfin, une réduction de la consommation d'alcool, une réduction voire un arrêt total et définitif du tabac, une réduction de la consommation de graisses saturées (graisses animales en règle générale) permettent également de réduire les valeurs tensionnelles.

Toutefois il est à noter que le gain apporté par ces mesures est largement variable d'un individu à l'autre et que les effets bénéfiques ne sont pas forcément additifs. Il conviendra de prendre les mesures nécessaires selon l'individu. Il est particulièrement difficile d'obtenir une observance convenable chez bon nombre de patients, ces mesures étant jugées souvent trop contraignantes par le patient lui-même.

8.3. Stratégies médicamenteuses [57]

Cinq classes de médicaments sont actuellement utilisées en première intention du traitement de l'HTA : les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II) également appelés « sartans », les inhibiteurs de flux calcique (IFC) et enfin les bêtabloquants.

8.3.1. Les diurétiques [10, 20]

Les diurétiques sont divisés en plusieurs sous-classes : les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et les diurétiques épargneurs de potassium (notamment les antagonistes de l'aldostérone). Le mode d'action des diurétiques est différent pour ces trois sous classes.

Les diurétiques de l'anse agissent par inhibition de la réabsorption d'ions Cl^- , Na^+ et K^+ au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé. L'excrétion d'eau est également

augmentée dans les mêmes proportions que l'excrétion de NaCl, soit 25 à 30% du filtrat glomérulaire, d'où une diurèse importante provoquée par cette classe.

Les diurétiques thiazidiques agissent au niveau du segment de dilution, par inhibition de la réabsorption de Na⁺, Cl⁻, et K⁺. Cette action salidiurétique est beaucoup moins importante que celle provoquée par les diurétiques de l'anse. Ici, le pourcentage de sodium excrété ne dépasse pas 10%.

Enfin, les diurétiques épargneurs de potassium, avec les antagonistes de l'aldostérone, agissent au niveau du segment distal du tube contourné et du tube collecteur. Leur forte affinité pour les récepteurs minéralocorticoïdes permet d'inhiber l'action de l'aldostérone à savoir l'activation de la pompe Na⁺/ K⁺-ATPase qui conduit à une réabsorption de sodium et donc une réabsorption d'eau contre une excrétion de K⁺.

Les diurétiques thiazidiques, avec pour chef de file l'hydrochlorothiazide (Esidrex[®]), et les diurétiques épargneurs de potassium comme la spironolactone (Aldactone[®]) sont les plus appropriés pour les traitement de l'HTA. Ils sont utilisés le plus souvent en association avec les IEC, sartans, β-bloquants. Associés aux β-bloquants, ils ont un effet cardioprotecteur et contribuent à la prévention des AVC par rapport aux IEC ou aux inhibiteurs de flux calciques.

Les diurétiques de l'anse (comme le furosémide) sont moins bien adaptés au traitement de l'HTA car leur activité impose des mictions inconfortables ce qui risque de troubler l'observance. De plus la déplétion potassique est plus importante comparée aux diurétiques thiazidiques. On pourra néanmoins les utiliser à faible dose pour le traitement de l'HTA non compliquée mais ils seront plus souvent utilisés pour traiter les œdèmes d'origine cardiaque ou rénale.

8.3.2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [1, 20, 29, 41]

Il s'agit de la plus ancienne classe médicamenteuse sur le marché agissant sur le SRAA. La mise sur le marché du captopril, premier inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) commercialisé, date de 1981. Les IEC réduisent les résistances périphériques artérielles et veineuses par inhibition de la dégradation de l'angiotensine I en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Leur action est d'autant plus importante que les taux de rénine plasmatique sont élevés. Les IEC agissent également

sur la PA, dans une moindre mesure, en réduisant la dégradation, par l'ECA, de la bradykinine, substance dotée de propriétés vasodilatatrices. Les IEC n'agissent ni sur la fréquence cardiaque ni sur le débit.

D'un point de vue tolérance au traitement, une hypotension asymptomatique est parfois observée à l'instauration du traitement. On pourra également observer une augmentation de la kaliémie par action indirecte des IEC sur l'aldostérone. L'effet indésirable spécifique des IEC est la toux réflexe induite par l'accumulation de bradykinine au niveau des poumons. Cet effet relativement bénin mais gênant pourra conduire un médecin à changer de classe d'antihypertenseur.

Les autres effets indésirables généralement perçus sont des céphalées, vertiges, troubles digestifs. Dans certains cas de patients néphropathes ou recevant une thérapeutique immunosuppressive, on repèrera des cas de neutropénie ou d'agranulocytose qui conduiront à un arrêt du traitement.

Les contre-indications à cette classe de médicaments sont assez peu nombreuses et concernent la grossesse (2^{ème} et 3^{ème} trimestres), l'allaitement et les antécédents d'angiooedème.

8.3.3. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [1, 20, 29, 49]

Les ARA II, également appelés « sartans » ont été découverts au début des années 1990 avec le losartan (Cozaar[®]). Les ARA II possèdent une grande affinité pour les récepteurs AT1, inhibant ainsi la vasoconstriction et la libération d'aldostérone, mais n'agissent pratiquement pas sur les récepteurs AT2. La suppression de l'effet de rétrocontrôle négatif de l'angiotensine II sur la sécrétion de la rénine entraîne alors une élévation de la concentration plasmatique de cette dernière et par conséquent d'angiotensine II circulante. Malgré cette augmentation, l'action antihypertensive et la diminution d'aldostérone plasmatique se maintiennent, traduisant une bonne efficacité et une très bonne affinité des sartans pour les récepteurs AT2.

Un traitement par un ARA II est généralement bien toléré et on rapporte peu d'effets

indésirables. Contrairement aux IEC, les ARA II ne provoquent pas l'accumulation de bradykinines dans les poumons d'où l'absence de toux.

Les contre-indications concernent la grossesse (2^{ème} et 3^{ème} trimestres), l'allaitement, les sténoses unilatérales ou bilatérales des artères rénales (losartan), les obstructions biliaires (telmisartan, olmésartan), l'insuffisance hépatique sévère ainsi que l'insuffisance rénale sévère (telmisartan).

Il est intéressant de noter qu'une étude innovante pour créer un vaccin ciblant l'angiotensine II a été réalisée (*Tissot et al, 2008*). Cette étude a été conduite chez 72 patients hypertendus versus placebo. Ces patients ont reçu une injection à 0, 4 et 12 semaines. Ce premier essai a permis de conclure à une baisse significative de l'hypertension chez les patients ayant reçu le vaccin.

8.3.4. Les bêtabloquants [12, 13, 20]

Les bêtabloquants sont des antagonistes compétitifs et sélectifs des récepteurs β -adrénergiques périphériques et centraux. Les récepteurs β sont répartis en trois classes : les récepteurs β_1 , β_2 , β_3 .

Dans le cadre de l'HTA, les récepteurs β_1 situés en majorité au niveau du cœur et dont la stimulation provoque des effets inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope positif, sont la cible. On retrouve des récepteurs β_2 au niveau rénal et une stimulation de ces derniers augmente la sécrétion de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire. Néanmoins, la cible majeur des β -bloquants reste les récepteurs β_1 cardiaques. D'un point de vue pharmacologique, les β -bloquants vont s'opposer aux effets cités précédemment et vont donc agir sur le débit.

Les β -bloquants sont différenciés selon deux notions essentielles : la cardioselectivité (c'est à dire la capacité d'un β -bloquant à agir uniquement sur les récepteurs β_1) et l'effet d'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI). Cet effet résulte du fait que certaines molécules ont une activité agoniste partielle des récepteurs β et ont un effet sur le rythme cardiaque beaucoup plus modéré et sont par conséquent moins

bradycardisante que les molécules sans ASI.

Concernant la tolérance à cette classe, on peut noter la survenue d'une asthénie à l'instauration du traitement pendant 10 à 15 jours qui correspond à une période d'adaptation. On retrouve assez fréquemment une hypotension orthostatique surtout lors de l'instauration mais cet effet peut subsister dans le temps.

Du fait de la non cardioselectivité de certaines molécules on retrouve des effets indésirables liés au blocage des récepteurs β_2 : une bronchoconstriction et une vasoconstriction des extrémités. Certaines molécules seront donc préférées à d'autres en fonction de leurs caractéristiques et du profil du patient. Ainsi, on préférera un β -bloquant cardioselectif chez un patient ayant des antécédents d'asthme.

On renforcera également la surveillance chez les diabétiques, les β -bloquants masquant les palpitations lors d'hypoglycémie.

Les contre-indications concernent l'asthme (contre indication relative, choix d'une molécule cardioselective.), le bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} ou 3^{ème} degré non appareillé, l'insuffisance cardiaque aigüe (contre indication relative, surveillance rigoureuse), les artériopathies périphériques et notamment le syndrome de Raynaud. Enfin les contre-indications avec d'autres médicaments : un seul β -bloquant est concerné, il s'agit du sotalol, possédant un effet anti-arythmique de classe III supplémentaire et qui est contre indiqué avec les anti-arytmiques ainsi que les médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointes.

8.3.5. Les inhibiteurs de flux calcique [1, 20]

Les inhibiteurs de flux calcique (IFC) sont de puissants vasodilatateurs. Ils agissent sur les flux de calcium entre les cellules et le milieu extérieur. La membrane cellulaire est dotée de canaux perméables aux ions calcium qui se trouvent en plus grande concentration à l'extérieur de la cellule. Ces canaux s'ouvrent par dépolarisation de la membrane, ce sont des canaux voltage-dépendants. Il est à noter que certains canaux calciques sont ligand-dépendants et s'ouvrent sous l'influx de substances chimiques car ils sont liés à des récepteurs spécifiques (notamment des récepteurs α_1 -adrénergiques).

Les inhibiteurs de flux calcique bloquent les canaux calciques voltage-dépendants de type L, empêchant le passage du calcium extracellulaire vers le cytoplasme et donc la contraction musculaire. Ces canaux prédominent au niveau cardiaque et sur les fibres musculaires lisses des vaisseaux.

Les inhibiteurs de flux calcique sont divisés en deux classes : les dihydropyridines regroupant la plus grande majorité des IFC et d'un autre coté le diltiazem et le vérapamil.

Les dihydropyridines ont un effet vasculaire prédominant provoquant une relaxation des muscles lisses vasculaires diminuant ainsi la résistance périphérique. Cette action hypotensive est antagonisée par un réflexe sympathique donnant lieu à une augmentation de rythme cardiaque et de la force contractile.

Le vérapamil et le diltiazem ont un effet cardiaque plus marqué avec une activité inotrope, chronotrope et dromotrope négative.

Concernant la tolérance du traitement, on retrouve des effets indésirables liés au profil pharmacologique de la molécule. Ainsi, pour les dihydropyridines on constate des effets liés à la brutale vasodilatation à savoir des bouffées de chaleur, flush, céphalées mais aussi des effets liés à la réponse sympathique réflexe : tachycardie, douleurs angineuses. Ce type d'effet est transitoire et limité au début du traitement, sinon il peut être limité par l'association à un β -bloquant.

Concernant le vérapamil et le diltiazem, les effets indésirables sont des troubles de rythme ou une décompensation cardiaque (insuffisance cardiaque, bradycardie sinusale).

Les IFC n'induisent pas de problème d'hypotension orthostatique comme les β -bloquants, n'induisent pas ou peu de rétention sodée.

Il n'existe pas de contre-indication absolue si ce n'est une hypersensibilité au produit.

8.3.6. Autres antihypertenseurs non utilisés en 1^{ère} intention

L'utilisation des classes thérapeutiques suivantes pour le traitement de l'HTA n'est pas préconisée en 1^{ère} intention mais elles pourront être instaurées en cas d'échec ou de mauvaise tolérance à l'une des cinq classes citées précédemment.

8.3.6.1. Les alphabloquants [12]

Le blocage des récepteurs α -1-adrénergiques périphériques entraîne une diminution de la vasoconstriction artérielle et veineuse, diminue donc les résistances périphériques et par conséquent abaisse la pression artérielle. Certains alphabloquants peuvent donc être utilisés comme antihypertenseurs notamment la prazosine (Alpress® et Minipress®), l'urapidil (Eupressyl® et Médiatensyl®) et enfin le labétalol (Trandate®). Leurs principaux effets indésirables sont des vertiges, des céphalées, une hypotension orthostatique.

Il est bon de noter que le labétalol (Trandate®) a la singularité de présenter des propriétés à la fois bêtabloquante et alphabloquante et par conséquent il aura les mêmes contre-indications que les autres bêtabloquant d'autant plus que le labétalol se comporte comme un bêtabloquant non cardioselectif.

Les contre-indications concernent la grossesse, l'allaitement, l'association avec d'autres α -1-bloquants, l'insuffisance cardiaque à débit cardiaque élevé (pour la prazosine), les angors non contrôlés par le traitement médical (pour la prazosine) et les enfants de moins de 12 ans (pour la prazosine).

8.3.6.2. Les antihypertenseurs d'action centrale [12]

On peut scinder cette famille en deux classes :

D'un côté, les agents actifs sur les récepteurs α -adrénergiques centraux comme l' α -methyldopa (Aldomet®) et la clonidine (Catapressan®) qui vont stimuler les récepteurs α 2-adrénergiques centraux ayant pour effet de diminuer le tonus sympathique en inhibant la libération de catécholamines, avec baisse de la tension artérielle. L'Aldomet® est très souvent prescrit comme antihypertenseur chez la femme enceinte, mais en règle générale, ces deux molécules sont rarement prescrites en monothérapie. Le principal effet indésirable de ces deux traitements est une sédation qui peut conduire à un syndrome dépressif. Outre cet effet indésirable, on peut également citer des problèmes d'hypotension, de sécheresse buccale et de constipation (effets cholinergiques), bradycardie, congestion nasale, ces effets cédant le plus souvent avec la poursuite du

traitement.

De l'autre côté les agents actifs sur les récepteurs aux imidazolines (récepteurs différents des récepteurs α -adrenergiques mais ayant une fonction similaire au niveau des zones de régulation de la pression artérielle) avec comme chef de file la rilménidine (Hyperium®) mais aussi la moxonidine (Physiotens®). Cette dernière agit également sur les récepteurs α 2-adrénergiques mais dans une moindre mesure.

Les contre-indications concernent les états dépressifs graves, l'insuffisance rénale sévère (rilmenidine, moxonidine), l'insuffisance cardiaque sévère (moxonidine), un AVC récent (methyldopa), une atteinte hépatique (methyldopa).

8.3.6.3. Les inhibiteurs directs de la rénine [15, 17, 19, 26, 34]

Les inhibiteurs de la rénine sont les antihypertenseurs les plus récents, la première mise sur le marché datant de 2009. Une seule molécule, l'aliskiren, est actuellement utilisée en seconde intention dans le traitement de l'HTA. Celui-ci agit également sur le SRAA par inhibition directe de la rénine, point de départ du système. Le blocage de la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I réduit donc le taux de celle-ci et par conséquent réduit aussi le taux d'angiotensine II douée de propriétés hypertensive.

L'efficacité de l'aliskiren sur la réduction de la tension artérielle a été démontrée lors de différentes études (*Frampton et al, 2007*) (*Duprez, 2009*)

L'aliskiren est commercialisé en France sous le nom de Rasilez®, décliné en deux dosages 150mg et 300mg. Tout comme les IEC ainsi que les ARA II, on retrouve également plusieurs spécialités comprenant une association fixe d'aliskiren et d'un diurétique : l'hydrochlorothiazide.

La tolérance au traitement semble bonne, on note néanmoins un certain nombre d'effets indésirables. Les plus fréquents sont des céphalées, rencontrées dans 11% des cas environ, des vertiges dans 5,5% des cas, et des problèmes digestifs : des diarrhées dans près de 4% des cas, des nausées et des dyspepsies dans 2,5% des cas environ. Concernant les effets indésirables plus graves, la littérature fait mention de rares cas d'insuffisance rénale et d'angiooedème.

Les contre-indications sont peu nombreuses et concernent les antécédents d'angioedèmes, les second et troisième trimestres de grossesse, l'allaitement. Plus récemment et suite aux résultats intermédiaires de l'enquête ALTITUDE menée sur l'utilisation de l'aliskiren, chez des patients diabétiques, en association avec un IEC ou un ARA II, il a été décidé de proscrire l'utilisation concomitante d'aliskiren et d'IEC ou ARA II chez les diabétiques ainsi que chez l'insuffisant rénal ayant un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m².

8.4. Choix d'une classe thérapeutique [32, 53, 57, 58]

Le choix d'une classe thérapeutique se fera bien évidemment en fonction de la non contre indication au traitement. En fonction de la réponse au traitement, on décidera de changer ou non de classe. Au delà des résultats attendus au niveau tensionnel, le choix se fera aussi par rapport à la particularité de certaines classes ou de certaines associations pouvant apporter un bénéfice sur d'autres pathologies que peuvent présenter certains patients (cf tableau 3 page 30).

Il est recommandé de débiter un traitement antihypertenseur par une monothérapie ou une association fixe à faibles doses.

Contexte clinique	Diurétiques thiazidiques	IEC	ARA II	Bêtabloquants	IFC	Anti-aldostérone
Diabète de type 1 - Néphropathie -Protéinurie		0 0	0 0			
Diabète de type 2 - Néphropathie -Protéinurie -Microalbuminurie			0 0 0			
Hypertrophie ventriculaire gauche			0			
Insuffisance cardiaque	0	0	0	0		0
Maladie coronarienne				0	0	0
Post infarctus du myocarde		0	0	0		0

0 : en 1^{ère} intention

0 : en 2^{ème} intention

Tableau 3: Indications préférentielles des différents médicaments antihypertenseurs en fonction des tableaux cliniques d'hypertension artérielle [55]

On peut résumer la prise en charge globale de l'HTA par les arbres décisionnels suivants :

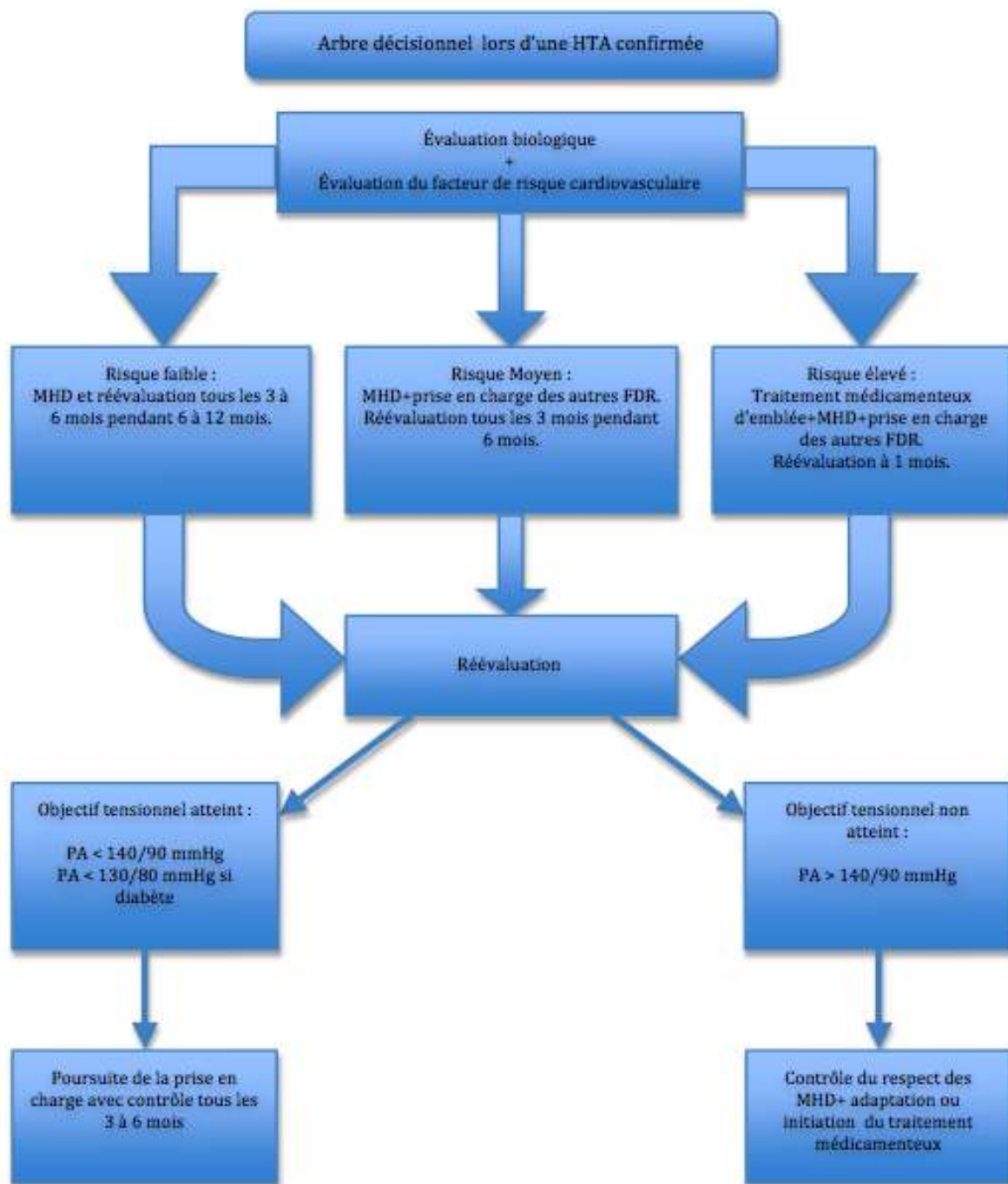


Figure 2 : Arbre décisionnel des mesures à prendre lors d'une HTA [53]

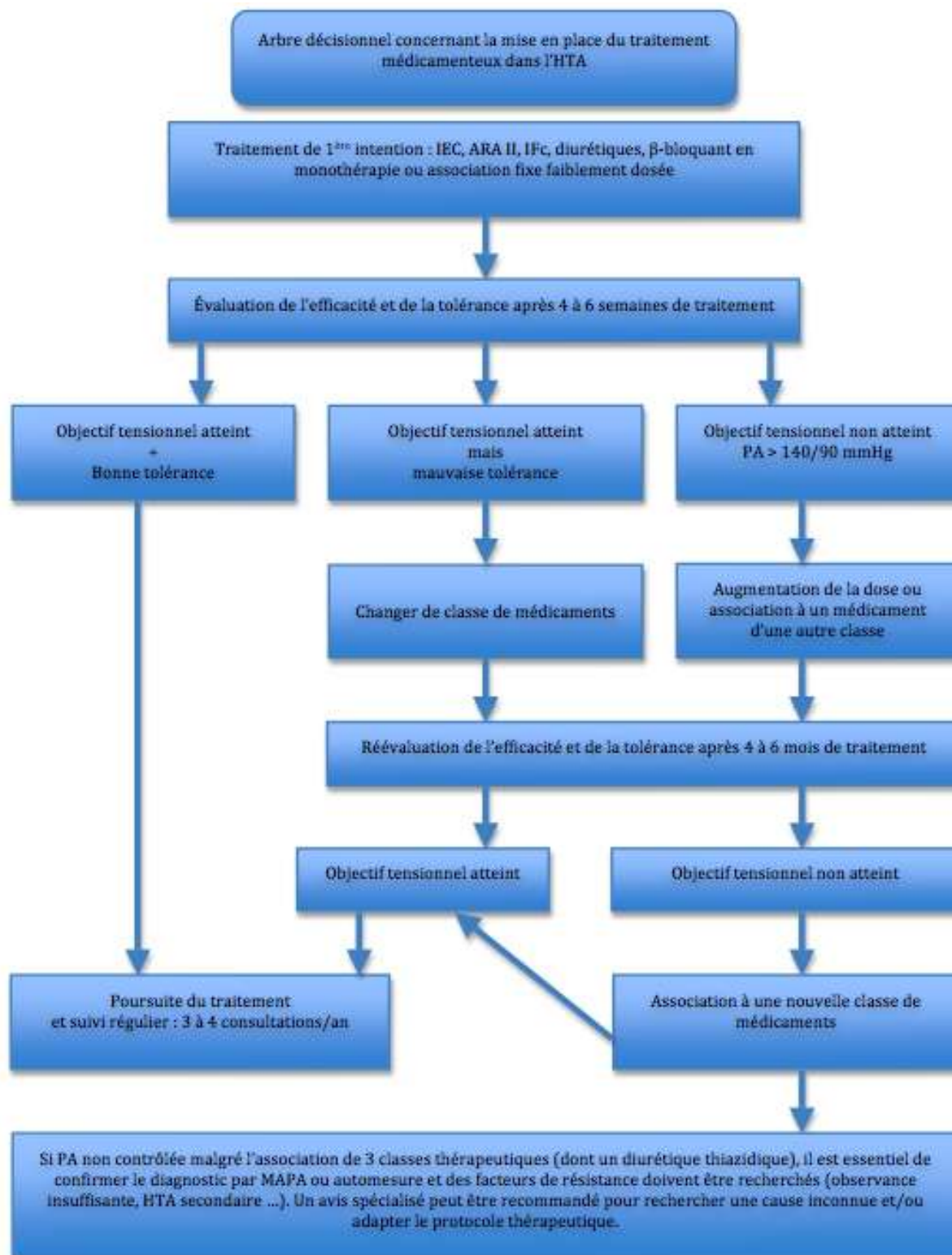


Figure 3 : Arbre décisionnel dans la mise en place du traitement antihypertenseur [53]

8.5. Association des médicaments du SRA

De prime abord, on peut penser avec raison que l'utilisation de plusieurs classes agissant sur un même système de régulation de la tension artérielle n'est pas un choix des plus judicieux. Cependant plusieurs études ont montré que ces associations ont pourtant un effet bénéfique sur la tension artérielle.

8.5.1. Association IEC-ARA II [3, 4, 5, 6, 16, 35, 46]

Nombreuses sont les publications qui ont été réalisées depuis le milieu des années 90 quant à un blocage combiné du SRA grâce aux associations IEC-ARA II. On sait aujourd'hui que l'utilisation combinée de ces deux classes apporte de meilleurs résultats sur la diminution de la pression artérielle par rapport à l'utilisation seule de l'une ou de l'autre.

Des études ont notamment été réalisées chez le rat avec l'énalapril et le losartan (*Richer et al, 1998*) (*Ménard et al, 1997*). Celles ci ont montrées que l'utilisation concomitante de losartan et d'énalapril à dosage fixe renforce la baisse de pression artérielle par rapport à l'utilisation de losartan ou d'énalapril seul à dosage équivalent.

Des études conduites également chez l'humain ont poussé dans ce sens. Une étude menée par une équipe suisse (*Forclaz et al, 2003*) a permis de comparer les effets sur la pression artérielle du telmisartan, du losartan et enfin de l'association telmisartan-lisinopril et losartan-lisinopril. Les patients, normotendus, ont reçu la dose thérapeutique maximale à savoir telmisartan 80 mg seul ou losartan 100 mg seul pendant une semaine. Les patients ont reçu par la suite l'association telmisartan-lisinopril ou losartan-lisinopril durant une semaine également. Les résultats ont montré une baisse plus importante de la PA lors de la prise associant IEC et ARA II.

Deux autres études antérieures avaient également été réalisées à ce sujet. La première réalisée sur un échantillon de 12 hommes normotendus afin de comparer les effets lors de la prise de captopril 50 mg seul, de losartan 50 mg seul et enfin de la prise combinée des deux (*Azizi et al, 1995*). La seconde réalisée avec l'énalapril ou le losartan en prise seule et l'association des deux (*Azizi et al, 1997*). Les équipes ayant réalisé ces travaux sont également arrivées à la même conclusion que l'équipe suisse.

Enfin, on peut également citer une étude pilote de plus grande envergure réalisée chez l'Homme (*Azizi et al, 2000*). Cette étude a été conduite en double aveugle sur 177 patients ayant une hypertension modérée. Pendant 6 semaines, un groupe de patients a reçu un traitement combiné de losartan 50 mg et d'énalapril 10 mg. Un autre groupe a reçu du losartan 50 mg seul et un autre de l'énalapril 10 mg seul. Enfin un groupe recevait un placebo. Les résultats de cette étude montre une fois de plus que l'association est favorable à une réduction plus importante de la pression artérielle que la prise de l'IEC ou de l'ARA II seul.

8.5.2. Association IEC-aliskiren et ARA II-aliskiren [7, 8, 31, 40, 42]

L'utilisation combinée d'un ARA II ou d'un IEC avec l'aliskiren a montré un renforcement du blocage du SRA. D'un point de vue clinique, les résultats sur la pression artérielle d'une telle association vont également dans ce sens. On observe une synergie accrue et donc une diminution de la pression artérielle plus forte par rapport à l'utilisation seule d'une de ces trois classes.

Une étude réalisée en double aveugle versus placebo, sur 12 patients masculins, normotendus, auxquels on a administré séparément 300 mg d'aliskiren, 320 mg de valsartan et enfin une association de 160 mg de valsartan et 150 mg d'aliskiren (*Azizi et al, 2007*) a montré les résultats suivants :

- L'étude valsartan versus placebo a permis de mettre en évidence une baisse de la pression artérielle moyenne (PAM) de 5 mmHg, 4 heures après absorption de la molécule. Il en est de même pour l'étude aliskiren versus placebo qui a montré également une diminution de la PAM de 5 mmHg 4 heures après absorption du médicament. Enfin l'étude valsartan + aliskiren versus placebo met en évidence une baisse de la PAM de 8,1 mmHg, 4 heures après absorption des deux molécules.

Ces résultats ont été confirmés par deux autres études réalisées par des équipes différentes. Une étude réalisée avec le valsartan (*Oparil et al, 2007*) ainsi qu'une étude réalisée avec l'irbésartan (*O'Brien et al, 2007*).

Cette dernière met également en avant le bénéfice apporté par l'association aliskiren-IEC. L'étude réalisée sur des patients hypertendus âgés de 18 à 80 ans à montré que la

combinaison aliskiren 150 mg-ramipril 5mg apporte une diminution d'environ 9mmHg sur la PAS par rapport au traitement par ramipril 5mg seul et une diminution d'environ 13 mmHg par rapport à la PAS moyenne des patients non traités (136,4 mmHg contre 149,5 mmHg avant traitement).

8.5.3. Triple inhibition du SRA [14, 18, 31, 37, 51, 56]

Actuellement, aucune publication n'a vu le jour quant à une éventuelle association des 3 classes agissant sur le SRA. L'utilité et la tolérance d'un tel traitement pourraient bien faire l'objet d'une étude. Plusieurs études ont par ailleurs été menées quant à la tolérance et l'efficacité d'une double inhibition du SRA associée à un antagoniste de l'aldostérone, la libération de cette dernière étant en partie régulée par l'angiotensine II et III. Ces études ont été réalisées en particulier chez les insuffisants rénaux. L'étude de *Tylicki et al, 2008*, a montré que la prise de spironolactone 25 mg associée à du cilazapril 5 mg et du telmisartan 80 mg ralentit la progression de la dégradation de la fonction rénale, mais provoque fréquemment une hyperkaliémie. Une autre étude de *Furumatsu et al, 2008*, va également dans ce sens après avoir ajouté de la spironolactone 25 mg chez des patients présentant une néphropathie et déjà traités par un ARA II et un IEC. L'étude a montré une réduction de la microalbuminurie plus importante qu'avec l'adjonction de furosémide ou de diurétique thiazidique.

Enfin, le même type de traitement (IEC-ARA II-spironolactone) chez l'insuffisant cardiaque semble également donner de bons résultats en terme d'efficacité et de sécurité selon l'étude CHARM-added (*Weir et al, 2008*).

Ces études pourraient donc bien conduire à des essais ARA II-IEC-aliskiren. Cependant l'étude récente ALTITUDE semblerait freiner cette hypothèse.

8.5.4. Association de l'aliskiren avec les autres antihypertenseurs [27, 31, 36, 54]

Hormis les associations avec les IEC ou les ARA II, l'aliskiren peut également être associé aux autres antihypertenseurs utilisés en 1^{ère} intention, notamment les diurétiques thiazidiques qui ont donné de bons résultats. L'étude de *Villamil et al, 2007*, menée

pendant 8 semaines, sur un groupe de 277 patients hypertendus à démontré que l'association de l'aliskiren et de l'hydrochlorothiazide donne de meilleurs résultats que chacune des deux molécules prise séparément à dosage équivalent.

Dans une seconde étude (*Jordan et al, 2007*) randomisée, réalisée en double aveugle, contre placebo, conduite chez 560 patients obèses et hypertendus non contrôlés par 25 mg d'hydrochlorothiazide, l'efficacité de l'aliskiren (inhibiteur de la rénine), de l'irbésartan (ARA II) et de l'amlodipine (IFC) aux doses initiales respectives de 150 mg, 150 mg et 5 mg/j pendant 4 semaines puis de 300 mg, 300 mg et 10 mg pendant les 8 semaines suivantes a été contrôlée. Les résultats montrent que l'introduction de l'aliskiren induit une baisse tensionnelle supplémentaire de 4,02 mmHg en moyenne pour la PAD et de 7,17 mmHg en moyenne pour la PAS. Cependant, ce bénéfice n'est pas différent de celui observé avec l'irbésartan et l'amlodipine.

Concernant l'association avec les inhibiteurs de flux calcique, une étude a également été menée (*Munger et al, 2006*). Un essai d'efficacité et de bonne tolérance de l'association aliskiren/amlodipine a été conduit sur des patients hypertendus recevant déjà une dose journalière d'amlodipine 5mg depuis 4 semaines. Durant les 8 semaines suivantes, un groupe de patient a continué l'amlodipine 5mg sans autre changement, un second groupe s'est vu administrer une dose journalière d'amlodipine 10 mg et un dernier groupe recevait l'association amlodipine 5mg et aliskiren 150 mg. La conclusion des essais est plus nuancée. L'association amlodipine 5mg et aliskiren 150 mg améliore les résultats sur l'HTA par rapport à l'amlodipine 5 mg seule (-9,6 mmHg en moyenne). En revanche les résultats obtenus en doublant la dose d'amlodipine (amlodipine 10mg) sont quasi équivalents à ceux obtenus avec l'association (-10,9 mmHg en moyenne). De plus l'amlodipine 10 mg a montrée de meilleurs résultats quant à la diminution d'oedèmes des membres inférieurs par rapport à l'association.

Enfin aucune étude n'a été réalisée à ce jour sur une association aliskiren/ β -bloquant.

8.6. Aliskiren : études cliniques menées et en cours [11, 23, 36, 39, 43, 44, 45, 60]

Hormis son efficacité démontrée sur la réduction de la tension artérielle, d'autres études ont été menées ou sont en cours dans le but de tester les effets de l'aliskiren sur différents critères d'évaluation.

L'étude AVOID (Aliskiren in the eValuation of prOteinuria In Diabetes) (*Parving et al, 2008*) avait pour objet de montrer l'intérêt de l'aliskiren associé au losartan dans la diminution de la protéinurie chez les patients présentant une néphropathie diabétique. L'étude a été effectuée en double aveugle versus placebo avec 599 patients pendant 6 mois. Les résultats ont montré un effet rénoprotecteur. Cette étude ne va évidemment pas dans le sens de l'enquête ALTITUDE qui a été réalisée par la suite.

L'étude ALTITUDE (ALiskiren Trial In Type 2 diabetes Using cardio-renal Disease Endpoints) (*Parving et al, 2009*) (*Parving et al, 2012*) était un essai international, de morbi-mortalité de phase III, mené dans 39 pays en double aveugle. Celle-ci devait être conduite pendant 4 ans chez 8606 patients diabétiques de type 2 présentant une altération de la fonction rénale (microalbuminurie, macroalbuminurie et/ou débit de filtration glomérulaire diminué) et au moins un facteur de risque cardiovasculaire (antécédent d'accident vasculaire cérébral, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou maladie coronaire). 50% des patients étaient traités par Aliskiren 300 mg et l'autre moitié par placebo. Ce traitement était administré en supplément d'un IEC ou d'un ARA II.

Cette étude a été stoppée en janvier 2012, suite aux résultats intermédiaires. Le comité de surveillance indépendant a conclu à une absence de bénéfice apporté par l'aliskiren aux patients inclus dans l'étude mais surtout un taux élevé d'événements cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, décès d'origine cardiovasculaire) et d'insuffisances rénales sévères, des hyperkaliémies et des hypotensions.

Une autre étude (*Harel et al, 2012*) a également montré un risque accru d'hyperkaliémie chez les patients traités par aliskiren et une autre classe agissant sur le SRA et recommande une surveillance plus importante de la kaliémie.

D'autres études sont également en cours concernant l'évaluation sur l'insuffisance cardiaque (étude ATMOSPHERE (Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE) dont les résultats sont prévus pour 2013) ainsi qu'une étude portant sur les personnes âgées à haut risque cardiovasculaire (étude APOLLO : Aliskiren Prevention of Later Life Outcomes) dont les résultats sont attendus pour 2015.

8.7. Traitement de l'HTA d'un point de vue économique [64]

D'après un rapport de l'assurance maladie, paru en décembre 2010, concernant les dépenses de santé pour 2009, le poste « médicaments antihypertenseurs » représente 1,98 milliards (annexe 1) d'euros de dépense tous régimes confondus sur les 21,12 milliards concernant le poste « médicaments remboursés global », ce qui représente 9,4% des dépenses du poste « médicaments ». Même si les antihypertenseurs représentent une part importante des dépenses, celle-ci a tendance à se stabiliser voire même à diminuer de 0,9% entre 2008 et 2009 (annexe 1). Ceci peut s'expliquer par l'augmentation du volume des médicaments génériques délivrés et l'apparition de nouvelles molécules au répertoire des médicaments génériquables. Avec l'arrivée en 2012 du valsartan connu sous les spécialités Tareg®, Kenzen®, Cotareg® et Cokenzen® très largement prescrit ou encore très récemment l'irbésartan connu sous la spécialité Aprovel® et Coaprovel® et l'absence de nouvelles molécules sur le marché hormis les inhibiteurs directs de la rénine en 2009, le coût du traitement médicamenteux de l'HTA devrait encore réduire en 2012.

8.7.1. Coût journalier des traitements antihypertenseurs [65]

Les coûts journaliers présentés dans le tableau en (annexe 2 et 3) sont issus du Vidal® 2012 en reprenant les princeps les plus représentatifs de chaque classe ainsi que le générique lorsque celui-ci existe. La comparaison du coût du traitement ne peut se faire qu'entre princeps étant donné que le Rasilez et le Rasilez/HCT sont trop récents pour être génériqués. Cependant, j'ai volontairement choisi de faire apparaître le coût

journalier des médicaments générique pour se faire une idée de l'économie réalisée par l'assurance maladie.

À première vue et d'un point de vue purement économique, et j'insiste sur ce dernier point, il apparaît clairement qu'un traitement par diurétique a un coût de revient pour l'assurance maladie largement favorable par rapport aux autres classes. Il est bien évident que lorsque qu'un traitement est mis en place, l'aspect économique n'est pas le critère de choix majoritaire et la décision se prend par rapport au patient et au contexte qui l'entoure. Dans ce paragraphe, je prends en compte volontairement l'aspect économique uniquement et en considérant que le bénéfice apporté par le médicament est identique pour toutes les classes thérapeutiques, il apparaît logique de choisir les classes dans cet ordre. La réalité est différente.

PARTIE II

Place des inhibiteurs de la rénine parmi les
antihypertenseurs : double enquête auprès de médecins
généralistes, cardiologues de la région Lorraine et auprès de
patients.

1. Mise en place de l'enquête « médecins »

Pour appréhender au mieux ce problème, plusieurs questions se sont posées. Quelles sont les interrogations auxquelles je souhaite apporter une réponse et donc quelles questions poser aux médecins ? Comment rédiger mon questionnaire ? Questions ouvertes ou fermées ? Sous forme de QCM ? Quelle doit être la taille de l'échantillon afin que les résultats soient les plus représentatifs et les plus proches de la réalité ? Comment faire parvenir les questionnaires aux médecins et comment collecter les réponses ?

L'idée de réaliser un questionnaire sous forme de QCM est apparue rapidement comme une évidence pour plusieurs raisons. Tout d'abord, collecter des informations sur des points bien précis sans s'éloigner du sujet, ce qui n'aurait pas été le cas en optant pour des réponses ouvertes. De plus, le QCM permet une collecte et un traitement des données plus aisés. Enfin, en partant sur ce modèle, je savais pertinemment mes chances de réponse plus grandes en facilitant le travail et en faisant gagner du temps aux médecins.

En ce qui concerne la distribution des questionnaires, l'idée d'envoyer des mails semblait être la plus intéressante de prime abord : gain de temps, de papier, d'argent même si mon sondage ne couvre qu'une centaine de médecins, il faut bien prendre en compte que plus l'échantillon est grand et plus cette solution par mailing devient incontournable. Cette méthode présente néanmoins un inconvénient majeur : se procurer les adresses mail des médecins. Il est plus simple de se procurer les adresses des cabinets, hôpitaux, cliniques sur un simple annuaire ou par internet. J'ai donc opté pour la solution du sondage par lettre avec enveloppe réponse pré-timbrée pour cette unique raison.

Pour faire parvenir mes questionnaires, j'ai pu bénéficier d'un tarif réduit proposé pour un envoi massif de sondage anonyme avec enveloppes réponses. Ce contrat est très souvent proposé par la poste aux sociétés réalisant des sondages papier. Ce type d'envoi nécessite de remplir certaines conditions :

- Envoi uniquement dans la région.
- Poids du courrier limité à 35g
- Envoi de 100 lettres au minimum

- Présenter à la poste une enveloppe type supplémentaire avec l'intégralité du contenu.
- Création d'un contrat entre la poste et l'entreprise ou le particulier.

Cependant ce contrat n'inclut pas les timbres nécessaires pour les enveloppes réponses. J'ai donc envoyé 100 courriers (contenant 1 questionnaire, une lettre explicative, une enveloppe retour) (annexe 4 et 5), sur la région lorraine par ce biais et déposé 20 courriers directement à des cabinets proche de mon domicile.

Le choix des destinataires s'est porté sur les médecins les plus aptes à prescrire du Rasilez ou Rasilez/HCT. Je me suis donc restreint à deux catégories de médecins :

- Les cardiologues qui sont les plus à même d'instaurer un traitement antihypertenseur et pour leur connaissances pointues dans ce domaine.
- Les médecins généralistes également les plus à même de prescrire, mais aussi pour la proximité, le suivi et le dialogue permanent avec leurs patients.

J'ai décidé d'envoyer mes courriers dans les quatre départements de la région Lorraine (Meurthe-et-moselle, Meuse, Moselle, Vosges) selon la répartition suivante :

	Médecins cardiologues	Médecins généralistes
Meurthe-et-moselle	20	20
Meuse	7	5
Moselle	23	20
Vosges	10	15
TOTAL	60	60

Tableau 4: Répartition des courriers selon l'activité et les départements

Les 20 courriers distribués directement aux cabinets ont été donnés entre le 20 et 30 juin 2012 et les 100 courriers distribués par la poste ont été envoyés le 9 juillet 2012 avec une réponse souhaitée avant le 31 Août 2012.

Les premières réponses ont été très rapidement retournées. Environ 15 retours dès la semaine suivant l'envoi et près de 30 retours au total avant le 25 juillet. Au 5 Août, soit moins d'un mois après l'envoi massif, j'ai totalisé 40 retours. Le 48^{ème} et dernier courrier m'est parvenu le 29 août.

En parallèle à ce questionnaire destiné aux médecins, ayant le souci d'avoir un échantillon de patients pertinent j'ai décidé également de réaliser un questionnaire destiné à des patients traités par Rasilez® ou Rasilez/HCT® que j'ai transmis à quatre officines, une dans les Vosges, trois en Meurthe et Moselle, pour qu'elles puissent les distribuer à leurs patients souhaitant répondre de manière anonyme (le questionnaire « patient » étant simplifié par rapport au questionnaire « médecins »).

2. Résultats de l'enquête « médecins »

2.1. Taux de réponse

Après deux mois d'attente le total des réponses s'élève à 48 questionnaires sur 120 envois soit 40% de retour. Sur les 48 médecins ayant répondu (exemple d'un questionnaire en annexe 6), la répartition s'établit ainsi :

	Médecins cardiologues	Médecins généralistes
Total des réponses/total des envois	24/60	24/60

Tableau 5 : Réponse par activité

Sur les 48 réponses, le nombre de patients traités par Rasilez® ou Rasilez/HCT® pour chaque médecin est très variable. Comme on peut s'y attendre, les cardiologues sont les principaux prescripteurs. Sur les 24 réponses il est bon de souligner et nous le verrons un peu plus loin que l'aliskiren fait matière à débat même entre spécialistes !

2.2. Taille de l'échantillon

Le nombre total de patients traités par Rasilez® ou Rasilez/HCT® se porte à 677 personnes pour l'ensemble des 48 prescripteurs. Les patients se répartissent de la manière suivante :

	Médecins cardiologues	Médecins généralistes	Total des patients traités
Patients traités par Rasilez®	383	109	492
Patients traités par Rasilez/HCT®	146	39	185
Total des patients traités	529	148	677

Tableau 6: Répartition des patients selon leur traitement et leur médecins

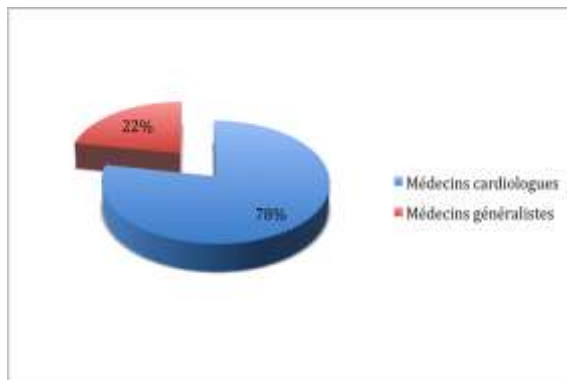


Figure 4: Répartition des patients selon les médecins

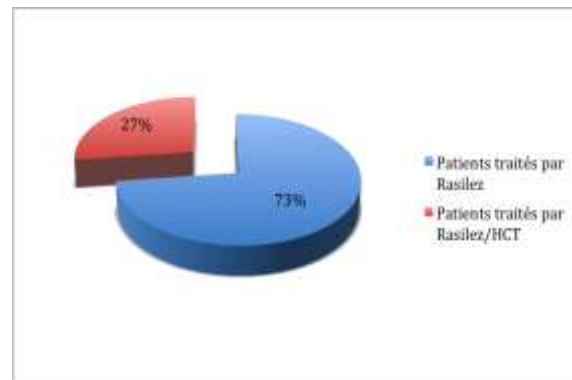


Figure 5: Répartition des patients selon le traitement

Il apparaît logique que les cardiologues soient les plus gros prescripteurs. En tout état de cause un patient hypertendu, traité par Rasilez® ou Rasilez/HCT®, sous entend logiquement que plusieurs stratégies thérapeutiques ont été envisagées précédemment. Dès lors ces patients ont été sans doute amenés à consulter un cardiologue.

Concernant les médecins cardiologues, il serait inexact de calculer une moyenne patients/médecin, les écarts étant trop variables (de 0 patients à 250 patients par spécialiste). De plus sur les 24 cardiologues ayant répondu, 8 retours ne sont pas exploitables : quatre d'entre eux n'ont pas indiqué le nombre de patients traités et n'ont pas souhaité répondre aux questions par manque de précisions. Deux d'entre eux ne prescrivent plus du tout d'aliskiren dont un estime clairement qu'il n'y a aucun d'avantage par rapport aux IEC et aux ARA II. Enfin les deux derniers ne prescrivent pas d'aliskiren de par leur activité (l'un ne réalisant que des explorations vasculaires et le second étant spécialisé en cardiologie pédiatrique).

En réalité je comptabilise 16 questionnaires exploitables sur les 24 cardiologues ayant répondu. Si on exclut encore l'un d'eux comptabilisant 250 patients à lui seul on

retrouve une moyenne de 17 patients par spécialiste.

Concernant les médecins généralistes, il est beaucoup plus aisé de tirer une moyenne : environ 6 patients par médecin. Cependant sur les 24 réponses, 6 d'entre eux ne prescrivent ni Ralisez®, ni Rasilez/HCT® et un d'entre eux ne prescrit plus mais a rapporté un cas d'arrêt de Rasilez® suite à un effet indésirable. Par conséquent les résultats et les conclusions tirés de l'enquête seront donc réellement exploités à partir de 34 médecins généralistes et spécialistes sur les 48.

Le premier élément important et pas des moindres en regardant les premiers chiffres est que l'aliskiren est plus largement prescrit seul avec 73% des prescriptions totales pour le Rasilez® plutôt qu'en association avec l'hydrochlorothiazide, Rasilez/HCT®, qui représente 27% des prescriptions totales (figure 5).

2.3. Instauration du traitement

Sur l'ensemble des 34 médecins ayant répondu, 22 d'entre eux, soit 65%, affirment que l'aliskiren a été introduit dans le traitement de leurs patients en majeure partie par un cardiologue contre 12 médecins, soit 35% déclarant une instauration du traitement par un médecin généraliste ou autre spécialiste. Sans grande surprise, ce sont les cardiologues qui introduisent majoritairement un traitement par Rasilez® ou Rasilez/HCT®.

2.4. Place de l'aliskiren parmi les antihypertenseurs

2.4.1. Modalités de prescription de l'aliskiren : remplacement ou supplémentation d'un traitement de 1^{ère} intention ?

La question était posée aux médecins (cf : question 3). Sur l'ensemble des 34 médecins 32 ont répondu à la question, 24 réponses sont exploitables en terme de chiffre, en voici les résultats :

	Nombre de patients
Aliskiren a remplacé un ou plusieurs antihypertenseur(s)	205
Aliskiren n'a pas remplacé un autre antihypertenseur	332
TOTAL	537

Tableau 7: Introduction de l'aliskiren dans un traitement antihypertenseur

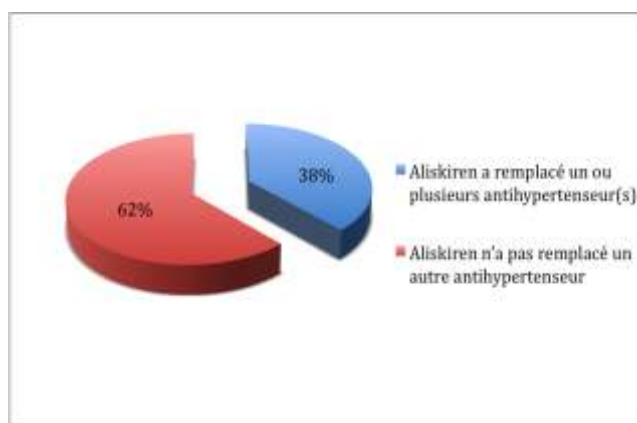


Figure 6: Répartition des patients selon que l'aliskiren a remplacé ou non un antihypertenseur

Dans 38% des cas, l'aliskiren est prescrit en remplacement d'un autre médicament tandis que dans 62% des cas, il a été prescrit en supplément d'un traitement déjà mis en place sans avoir modifié ce dernier. Ce résultat est à considérer avec précaution pour plusieurs raisons.

Parmi les 537 patients, 250 font partie de l'effectif d'un seul et même prescripteur ce qui représente près de la moitié de l'effectif. Cependant les habitudes de prescription peuvent varier d'un praticien à l'autre et cette étude ne peut représenter à mon sens la réalité sur l'ensemble du territoire. De plus, parmi les médecins n'ayant pas chiffré leur réponse certains ont répondu en terme de majorité des cas. Parmi eux 1 cardiologue ayant un effectif de 35 patients pour lesquels l'aliskiren a souvent remplacé un autre médicament.

Enfin si l'on prend les résultats en terme de médecins et non de patients, les résultats s'inversent : 25 médecins affirment prescrire majoritairement l'aliskiren en remplacement d'un autre traitement contre 7 affirmant ajouter l'aliskiren à un traitement antihypertenseur sans forcément ôter d'autres médicaments.

Il n'est donc pas aisé de conclure de manière tranchée sur la méthode d'introduction de l'aliskiren. Il est aussi bien prescrit dans le but de remplacer que de compléter un

traitement déjà existant. Je pourrais simplement en conclure qu'il n'y a pas de règle précise ou de choix particulier concernant cette question. Le choix s'effectue au cas par cas selon les patients. En revanche, étant donné que l'aliskiren est un antihypertenseur de seconde intention, il apparaît logique qu'il vienne compléter un traitement de 1^{ère} intention sans forcément remplacer un autre médicament.

2.4.2. Choix de l'aliskiren par rapport aux autres antihypertenseurs.

Cette question globale m'a en fait amené à me poser plusieurs autres questions. L'aliskiren a-t-il remplacé une partie des prescriptions d'IEC et des ARA II ? Est-il prescrit en association avec ces deux derniers malgré leur appartenance à un même système de régulation de la tension ? A-t-il apporté une solution là où les IEC ou les ARA II n'étaient pas efficaces ou posaient des problèmes ? A-t-il remplacé d'autres antihypertenseurs ? Quelles sont les associations les plus fréquentes ?

La première question qui se pose est de savoir si l'aliskiren est souvent prescrit à la place d'un IEC ou d'un ARA II lorsque celui-ci est prescrit en remplacement d'un ou plusieurs médicaments. Les résultats obtenus à partir de l'enquête sont les suivants :

Médicaments remplacés	Nombre de cas
IEC ou ARA II	164
β -bloquant	4
Inhibiteur de flux calcique	11
Diurétique	11
Autres (anti-hypertenseurs centraux, α -bloquant)	24
TOTAL	214

Tableau 8: Cas observés, au cours de l'enquête « médecins », de remplacement d'antihypertenseur par l'aliskiren

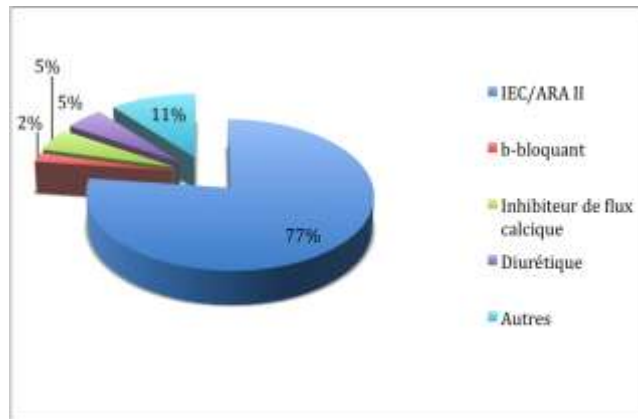


Figure 7: Répartition des médicaments remplacés par l'aliskiren

Les résultats sont sans appel, dans 77% des cas, lorsque l'aliskiren à remplacé un autre anti-hypertenseur, il s'agissait d'un IEC ou d'un ARA II. Les résultats obtenus sont assez logiques étant donné que les 3 classes (inhibiteur de rénine, IEC et ARA II) agissent sur un même système. Ces résultats sont d'autant plus concordants que, depuis le 21 février 2012 les associations ARA II/aliskiren ou IEC/aliskiren sont contre-indiquées chez les diabétiques de type I et II mais également chez l'insuffisant rénal.

Il est également bon de noter qu'au départ la population étudiée compte 205 patients et que le nombre total de remplacements est de 214. Il y a donc plusieurs patients pour lesquels l'aliskiren a remplacé au minimum 2 médicaments. Étant donné que l'aliskiren existe en association avec l'hydrochlorothiazide, il ne serait pas impossible que le Rasilez/HCT remplace un diurétique et une molécule d'une autre classe.

Une seconde question concerne les associations entre l'aliskiren et les autres antihypertenseurs. Certaines associations sont-elles plus fréquentes que d'autres ? En théorie l'aliskiren peut être associé avec toutes les autres classes d'antihypertenseurs y compris les ARA II ainsi que les IEC (exceptions faites des nouvelles contre-indications chez le diabétique et l'insuffisant rénal). D'un point de vue purement pharmacologique, l'association entre l'aliskiren et un IEC ou un ARA II peut apporter un bénéfice notable, nous l'avons vu lors de la première partie. Il n'est pas inintéressant de se poser la question suivante : la pratique suit elle la même logique que la théorie ? De plus il n'est pas rare de trouver déjà chez certains patients une association IEC-ARA II. Les résultats obtenus à partir des questionnaires sont les suivants :

19 médecins ont donné des réponses chiffrées. La population étudiée totalise 214

patients. Les chiffres donnés dans le tableau suivant sont exprimés en terme d'associations constatées et non pas en terme de patients comme les questions précédentes pour une simple raison : un seul et même patient peut présenter une ou plusieurs associations, voire pas d'association.

Classes d'antihypertenseurs associés à l'aliskiren	Nombre de cas d'associations constatés
IEC	13
ARA II	12
Inhibiteur de flux calcique	39
β -bloquant	25
Diurétique	78
Autres (α -bloquant, antihypertenseurs centraux...)	2
Sans association	2

Tableau 9: Cas d'associations aliskiren/antihypertenseurs constatés au cours de l'enquête « médecins »

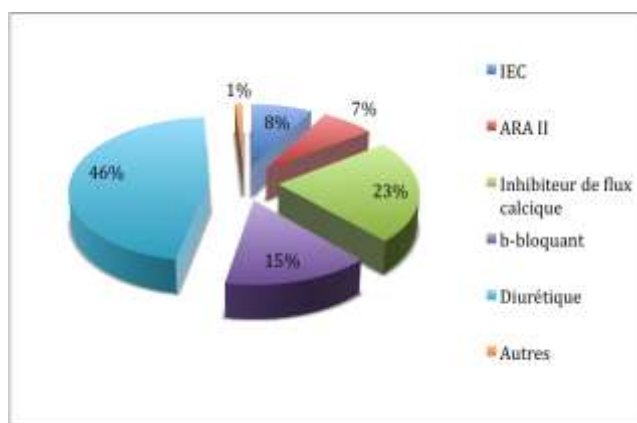


Figure 8: Répartition des associations Aliskiren/antihypertenseur constatées au cours de l'enquête « médecins »

À ces résultats on peut également ajouter les réponses des médecins qui n'ont pas chiffré mais uniquement mentionné des associations. 11 médecins ont mentionné des associations. Les résultats sont les suivants :

Classes d'antihypertenseurs associées à l'aliskiren	Nombre de médecins ayant mentionné une association
IEC	5
ARA II	5
Inhibiteurs de flux calcique	8
β -bloquants	6
Diurétiques	7
Autres (α -bloquant, antihypertenseurs centraux...)	1
Sans association	0

Tableau 10: Cas d'associations aliskiren/antihypertenseurs mentionnés par les médecins

On constate d'après les résultats obtenus qu'aucune association n'est exclue même avec les IEC et les ARA II. Les associations qui reviennent le plus souvent sont de loin les associations avec les diurétiques, puis les associations avec les inhibiteurs de flux calcique ou les β -bloquants. Les associations IEC/aliskiren ou ARA II/aliskiren sont également mentionnées, et ce de manière non négligeable, ce qui confirme bien les études menées quant au blocage partiel du SRA lorsqu'une seule classe est utilisée. Enfin les associations qui semblent les moins répandues sont celles concernant les antihypertenseurs centraux à l'instar de la rilménidine (Hyperium®) ainsi que les α -bloquants (Eupressyl®, Alpress®...) ce qui apparaît comme logique car considérés comme antihypertenseurs de seconde intention. Le grand nombre d'associations avec un diurétique apparaît logique au niveau pharmacologique (économique également) ceux-ci sont généralement bien tolérés, peu d'effets indésirables, peu de contre-indications.

Néanmoins, une question se pose concernant l'utilisation du double blocage du SRA en pratique.

Ces associations concernent-elles des patients polymédiqués pour lesquels l'aliskiren représente un dernier recours? Le questionnaire effectué auprès des médecins ne peut répondre à cette question. Le questionnaire rempli avec les patients devrait nous permettre d'apporter une réponse par la suite.

2.4.3. Pour quelle(s) raison(s) l'aliskiren est-il prescrit ?

Comme nous l'avons vu précédemment, l'aliskiren est considéré comme un antihypertenseur de seconde intention. Il est donc prescrit quand le précédent traitement n'a pas rempli sa mission à 100%. 32 médecins ont répondu à cette question dont 15 ont pu chiffrer leur réponse.

Motifs du changement	Nombre de patients
Absence de réponse au traitement précédent	29
Réponse partielle au traitement précédent	285
Effet(s) indésirable(s)	79
Non observance du traitement précédent	0
Autres	4

Tableau 11: Motifs d'instauration de l'aliskiren pour chaque patient

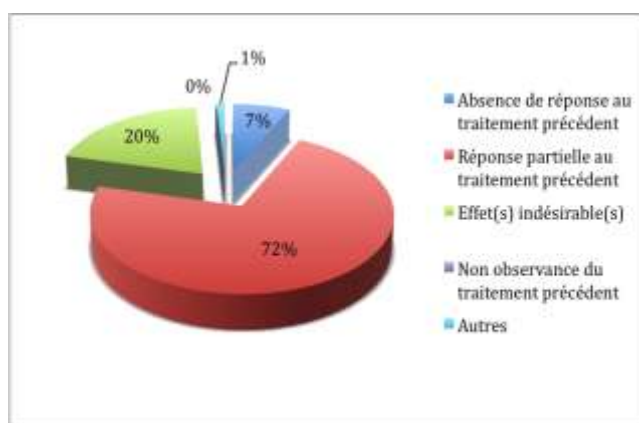


Figure 9: Répartition des motifs d'instauration de l'aliskiren

Motifs du changement	Nombre de médecins ayant mentionné la raison du changement
Absence de réponse au traitement précédent	10
Réponse partielle au traitement précédent	29
Effet(s) indésirable(s)	10
Non observance du traitement précédent	0
Autres	1

Tableau 12: Motifs d'instauration de l'aliskiren mentionnés par les autres médecins

Le résultat de l'enquête est sans appel : sur les 397 patients mentionnés, 285 d'entre eux, soit 72% des cas, se sont vu prescrire de l'aliskiren parce que le traitement précédent n'était pas totalement efficace. De même si on comptabilise les réponses des médecins qui ont indiqué ce motif sans chiffrer la réponse, il s'agit de la raison la plus souvent mentionnée. Un prescripteur a même précisé 4 cas d'échappement thérapeutique à un autre traitement d'où passage à l'aliskiren. Enfin, on dénombre également 79 patients, soit 20% des cas, pour lesquels il y a eu nécessité de changer de traitement à la suite d'effets indésirables avec d'autres classes. Les patients se sont vu prescrire de l'aliskiren à la place d'un autre antihypertenseur. La réponse à cette question nous conduit directement à nous en poser une autre à savoir si l'aliskiren s'est révélé être un antihypertenseur efficace là où certains médicaments n'ont pas rempli leur fonction de manière efficace.

2.5. Bénéfices apportés par l'aliskiren

Les IEC et les ARA II occupent déjà une grosse part du marché des antihypertenseurs et agissant déjà au niveau du SRA. On est en droit de se poser la question si une 3^{ème} classe agissant sur ce même système mais à un palier différent peut s'avérer utile chez certains patients. La question s'était peut être déjà posée à l'époque où les ARA II sont arrivés sur le marché peu après les IEC ; or on connaît et reconnaît aujourd'hui l'efficacité de ceux-ci.

La première chose à laquelle penser avant de poser la question au prescripteur est qu'entend-t-on par bénéfice ? Quelles limites définir ? Finalement la réponse à cette

question, je l'ai choisi arbitrairement en posant qu'un bénéfice correspond soit à une baisse de la tension d'au moins 10 mmHg ou à la suppression d'un effet indésirable gênant pour le patient tout en maintenant des valeurs tensionnelles équivalentes à celles obtenues avec l'ancien traitement. J'ai demandé aux médecins de prendre en compte leurs patients anciennement traités par aliskiren et qui ont dû stopper le traitement pour raison particulière. 30 médecins ont répondu à la question dont 20 ont pu chiffrer leur réponse en nombre de patients et 10 médecins ont donné une tendance.

Apport d'un bénéfice	Nombre de patients
OUI	286
NON	141

Tableau 13: Patients répondeurs à l'aliskiren

Apport d'un bénéfice	Nombre de médecins ayant donné une tendance
OUI	6
NON	4

Tableau 14: Médecins ayant indiqué une tendance quant aux bénéfices apportés par l'aliskiren

Le résultat à la question posée se base sur 427 patients. Pour 286 d'entre eux, soit 67% des cas, l'instauration de l'aliskiren dans le traitement à été bénéfique. Il a permis soit une baisse significative de la tension artérielle, soit d'éviter un effet indésirable constaté avec une autre classe d'antihypertenseurs, tout en maintenant un effet bénéfique sur l'hypertension. Ces résultats plaident donc en faveur de l'aliskiren comme étant un antihypertenseur capable d'apporter un bénéfice chez bon nombre de patients (plus des deux tiers) pour lesquels d'autres classes n'ont pas su corriger la pathologie. Pourtant tous les médecins ne sont pas en faveur de l'aliskiren, en témoigne la réponse d'un cardiologue qui a fait le choix de ne pas prescrire d'aliskiren, estimant qu'aucun bénéfice n'était apporté par cette classe par rapport aux IEC ou aux ARA II. Ce prescripteur n'a pas précisé si il avait eu des patients anciennement traités ou si il a pris cette décision dès la mise sur le marché du Rasilez®. Un second cardiologue m'a également répondu qu'il n'instaurait pas de traitement par aliskiren car il n'a constaté aucun avantage par rapport aux IEC ou aux ARA II.

2.6. Contraintes rencontrées avec l'aliskiren

2.6.1. Résultats de l'enquête « médecins »

Souhaitant approfondir le sujet, j'ai également demandé aux prescripteurs si ils avaient dû interrompre un traitement par aliskiren pour une raison particulière et si ils avaient déjà été confrontés à des effets indésirables (E.I). Depuis le 21 février 2012, deux nouvelles contre indications se sont ajoutées à la liste. Concernant les patients diabétiques et les insuffisants rénaux il est désormais contre indiqué d'associer un IEC ou un ARA II avec l'aliskiren. 16 médecins ont pu me chiffrer leurs réponses en nombre de patients, 12 ont mentionné le ou les motifs d'interruption de traitement par aliskiren.

Motifs d'interruption de traitement	Nombre de patients
Absence de réponse au traitement	3
Réponse partielle au traitement	8
Survenue d'effet(s) indésirable(s)	16
Non observance du traitement	0
Diabétique de type 1 ou 2 déjà traité par IEC ou ARA II	41
Insuffisant rénal déjà traité par IEC ou ARA II	12

Tableau 15: motifs d'interruption de traitement par aliskiren en terme de patients

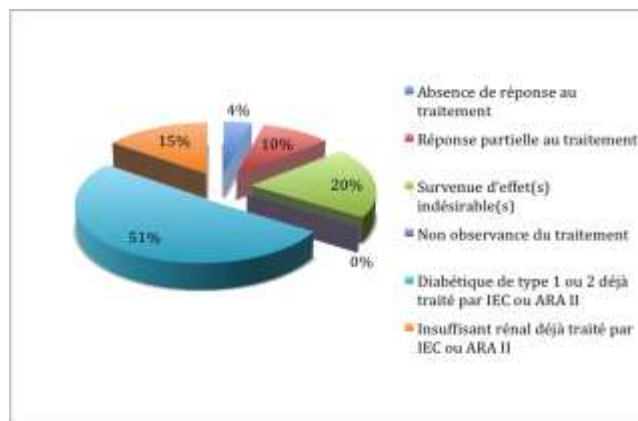


Figure 10: Répartition des motifs d'interruption de traitement par aliskiren

Motifs d'interruption de traitement	Nombre de médecins ayant mentionné le motif (sur un total de 12 médecins)
Absence de réponse au traitement	5
Réponse partielle au traitement	4
Survenue d'effet(s) indésirable(s)	2
Non observance du traitement	0
Diabétique de type 1 ou 2 déjà traité par IEC ou ARA II	7
Insuffisant rénal déjà traité par IEC ou ARA II	7

Tableau 16: Médecins ayant mentionné un motif d'interruption de traitement par aliskiren

Il apparaît très nettement qu'il y a eu beaucoup d'interruptions de traitement suite aux nouvelles contre-indications du 21 février 2012 et par déduction que bon nombre de diabétiques étaient traités à la fois par aliskiren et soit par IEC ou ARA II. Le phénomène de syndrome métabolique (diabète associé à une dyslipidémie) fortement lié à l'HTA, rencontré de plus en plus dans les pays occidentalisés, explique en partie ces chiffres, d'où les associations régulières qu'il y a pu avoir. Les interruptions liées à l'inefficacité du traitement ne sont quant à elles pas légion (seulement 16 cas mentionnés) même si 5 médecins supplémentaires affirment avoir déjà stoppé un traitement pour cause d'absence totale de réponse. Combien de patients cela représente-t-il ? Ces patients

étaient ils déjà traités par un IEC ou un ARA II ce qui peut sans doute limiter l'efficacité en cas d'ajout de l'aliskiren.

En revanche, concernant les E.I, on dénombre 16 cas qui ont nécessité une interruption de traitement. Peu de médecins ont précisé le ou les E.I en question. L'un d'eux a rapporté des troubles digestifs, des diarrhées ainsi que des céphalées. Plus important encore, deux médecins m'ont rapporté un cas d'insuffisance rénale (I.R) suite à la prise d'aliskiren, l'un d'eux fait état d'un cas d'I.R sévère chez un patient non diabétique traité par Rasilez® et qui ne présentait pas d'altération de la fonction rénale en début de traitement. Suite à l'arrêt du traitement par Rasilez® la fonction rénale s'est progressivement rétablie.

2.6.2. Aliskiren et pharmacovigilance [28, 39, 52]

Suite à ces deux déclarations, j'ai contacté le centre de pharmacovigilance de Nancy afin de collecter des informations complémentaires sur les cas d'I.R imputables au Rasilez® ou Rasilez/HCT®. Au 21 août 2012, le centre de pharmacovigilance a recensé 12 cas de défaillance rénale imputable à l'aliskiren, ce qui n'est pas négligeable compte tenu de la gravité de l'effet.

Des études ont également été publiées. On pourra mentionner à nouveau l'enquête ALTITUDE, mais également d'autres publications : *Venzin et al, 2009* a mentionné le cas d'une femme de 76 ans chez qui la tension artérielle était insuffisamment contrôlée par spironolactone et irbésartan/hydrochlorothiazide. Ce dernier a été stoppé et remplacé par aliskiren 150 mg/jour pendant 10 jours puis augmenté à 300 mg/jour. Quatre jours après, la patiente a présenté de nombreux troubles : hyperkaliémie, bradycardie, oedèmes des membres inférieurs, et une dégradation de la fonction rénale. Cette dégradation générale semble être imputable, sans certitude absolue, à la prise concomitante de spironolactone et aliskiren.

L'étude de *Kelland et al, 2011* a montré également des dégradations importantes de la fonction rénale chez 2 patients âgés de 16 ans et chez un patient de 5 ans. Ces patients étaient déjà traités par losartan à doses adaptées à leur morphologie et présentaient déjà une maladie rénale chronique au départ. L'adjonction d'aliskiren a provoqué une

augmentation de la protéinurie pour l'un d'eux, une hyperkaliémie avec dysfonctionnement rénal aggravé pour le second et une insuffisance rénale terminale pour le dernier.

Il est bon de noter également que pour 6 médecins (représentant 90 patients), aucune interruption de traitement par aliskiren n'a été mentionnée.

2.7. Aliskiren : réel traitement de seconde intention ?

Le Rasilez est un médicament récent dans l'arsenal thérapeutique. On peut même dire que la classe des inhibiteurs directs de la rénine est la dernière classe d'antihypertenseurs mise sur le marché à ce jour.

J'ai donc cherché à savoir si les médecins se dirigeaient spontanément et rapidement vers cette classe à la suite d'un premier échec thérapeutique. Je leur ai donc demandé par combien de stratégies différentes étaient passés leurs patients avant de se voir proposer de l'aliskiren dans leur traitement. Les résultats sont basés sur les réponses chiffrées de 20 médecins (13 médecins généralistes et 7 cardiologues) et sur des tendances mentionnées par 11 autres (4 médecins généralistes et 7 cardiologues):

Nombre de stratégies avant instauration de l'aliskiren	Nombre de patients	Tendance globale (mentionnée par les autres médecins mais non chiffrée)
1 ^{ère} intention	18	0
1 stratégie	38	2
2 stratégies	68	7
3 stratégies	283	4
>3 stratégies	28	0

Tableau 17: nombre de stratégies thérapeutiques recensées avant utilisation de l'aliskiren

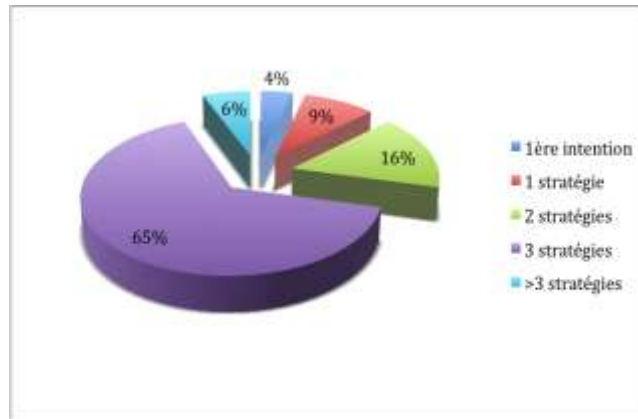


Figure 11: Répartition des patients en fonction du nombre de stratégies utilisées avant l'utilisation de l'aliskiren

Sachant qu'il est mis à disposition 5 classes thérapeutiques de 1^{ère} intention, composées de nombreux médicaments, et que bon nombre d'associations sont possibles entre ces 5 classes, il me semble surprenant de voir que dans de nombreux cas une ou deux stratégies seulement ont été envisagées avant le passage à l'aliskiren. La majorité des cas se situe entre 2 et 3 stratégies mises en place avant l'utilisation de l'aliskiren. Ces résultats nous montrent bien l'intérêt suscité par cette nouvelle classe.

Au cas par cas, nous nous apercevons néanmoins que les habitudes de prescriptions sont extrêmement différentes d'un médecin à l'autre. Un généraliste affirme avoir prescrit de l'aliskiren dès le 1^{er} échec thérapeutique pour la totalité de ses patients. Inversement, un cardiologue affirme avoir instauré l'aliskiren après au moins 3 stratégies différentes pour la totalité de ses patients. Il est intéressant de constater que sur les 38 patients qui ont suivi 1 seule autre stratégie thérapeutique, 36 sont des patients mentionnés par des généralistes qui ont instauré eux même le traitement. Les médecins généralistes auraient peut être tendance à introduire le Rasilez de manière plus rapide que les cardiologues. Il faudrait néanmoins un échantillon plus important pour confirmer cette tendance d'autant plus que sur ces 38 patients, 30 proviennent d'un seul et même généraliste.

En revanche, un résultat inattendu vient compléter le tableau : 18 patients ont reçu le traitement en tant que médicament de 1^{ère} intention, ce qui ne suit pas les recommandations émises par l'HAS et même si ces patients proviennent encore une fois d'un seul et même prescripteur, ces chiffres restent surprenants. Nous verrons si cette

pratique reste isolée ou si d'autres patients, dans la seconde enquête, sont également traités par aliskiren en 1^{ère} intention.

2.8. Profil des patients traités.

L'intérêt de poser la question aux médecins était d'établir le profil du patient type traité par Rasilez®. La plupart des médecins ont été en mesure de me fournir une tranche d'âge, le sexe, et si une pathologie de type diabète ou dyslipidémie était associée pour chacun de leurs patients. Voici les résultats obtenus qui vont nous permettre d'établir le profil type.

Tranche d'âge	Nombre de patients
<30 ans	0
30-39 ans	0
40-49 ans	7
50-59 ans	108
60-69 ans	207
≥70 ans	95
TOTAL	417

Tableau 18: Patients de l'enquête « médecins » sous aliskiren répertoriés par tranche d'âge

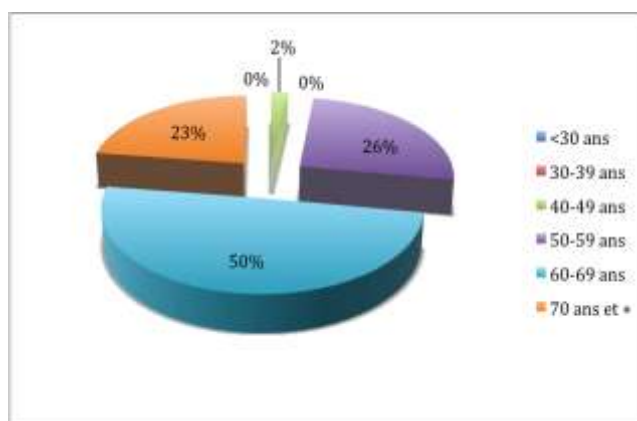


Figure 12: Répartition des patients de l'enquête « médecins » par tranche d'âge

Homme	Femme
251	255
TOTAL : 506	

Tableau 19: Répartition des patients sous aliskiren en fonction du sexe

Pathologie(s) associée(s)	Nombre de patients
Type syndrome métabolique (diabète, dyslipidémie...)	278
Aucune	97
Autres	29
TOTAL	404

Tableau 20: Patients de l'enquête « médecins » présentant d'autres pathologies

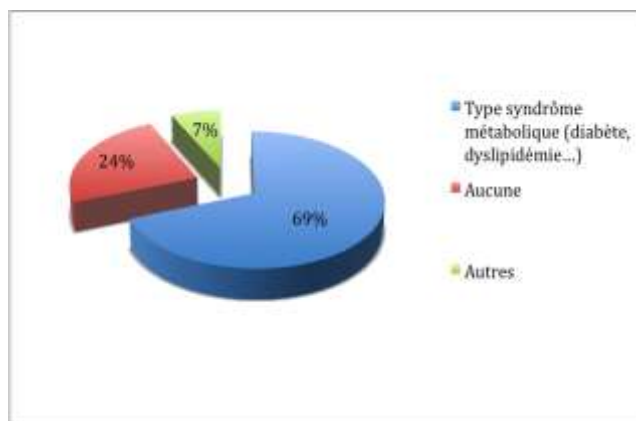


Figure 13: Répartition des patients de l'enquête « médecins » selon les pathologies associées

À partir des ces trois questions posées aux médecins, nous pouvons rapidement en conclure que le patient type traité par aliskiren est un homme ou une femme ayant une soixantaine d'année, présentant des désordres métaboliques tel qu'un diabète ou une dyslipidémie associés. Ce sont donc bien souvent des patients polymédiqués. Bien que la prévalence de l'HTA augmente avec l'âge, on se rend compte qu'après 70 ans l'aliskiren occupe une place moins importante dans l'arsenal thérapeutique des antihypertenseurs. Les raisons invoquées peuvent être les suivantes : les personnes âgées présentent le plus souvent de multiples pathologies dont certaines limitent l'utilisation de l'aliskiren (comme un diabète ou une insuffisance rénale). Cette dernière pathologie invoquée est fréquente chez les personnes âgées, il convient donc d'éviter une dégradation rénale qui à priori se retrouve assez fréquemment lors d'un traitement par aliskiren.

3. Conclusion de l'enquête «médecins»

L'enquête médecin a permis de faire le point sur les modalités de prescription de l'aliskiren sur une population de 677 patients. Ces patients sont pour la plupart (69%) des patients polymédiqués, présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (cholestérol, diabète, un syndrome métabolique). Ils sont passés par au moins deux stratégies médicamenteuses antihypertensives différentes dans 87% des cas. La tranche d'âge la plus représentée est celle des 60-69 ans. Dans la majeure partie des cas, l'aliskiren est venu s'ajouter à un traitement sans remplacer un autre médicament (62% des cas).

On peut donc en déduire très probablement que pour bon nombre d'entre eux l'aliskiren présente une énième solution après plusieurs échecs thérapeutiques. Les médecins mentionnent 79% des cas où l'aliskiren est venu renforcer le traitement suite à une inefficacité partielle ou totale du traitement précédent. On peut également souligner le fait que dans 20% des cas, l'aliskiren a été prescrit dans le but de supprimer un effet indésirable lié à une autre classe.

Concernant les associations médicamenteuses, on remarque que le fait de bloquer le SRA à deux niveaux différents n'est pas le cas le plus répandu (15% des cas). Les associations les plus fréquentes sont les associations avec les diurétiques (46%) ce qui s'explique aussi par le fait de la commercialisation d'une association fixe (Rasilez®/HCT) prescrite dans 38% des cas, mais également avec les IFC qui représentent 23% des associations.

Le premier motif d'interruption de traitement par aliskiren reste les nouvelles recommandations émises suite aux résultats de l'enquête ALTITUDE. On constate également la survenue d'effets indésirables avec tout de même deux cas d'insuffisance rénale mentionné parmi les 48 praticiens !

Enfin pour conclure cette première enquête, les médecins ont constaté en majorité (67%) une efficacité de l'aliskiren.

4. Mise en place de l'enquête « patients »

Afin d'affiner le questionnaire envoyé aux médecins, notamment la partie concernant les associations entre aliskiren et autres antihypertenseurs, j'ai procédé à l'élaboration d'un questionnaire directement destiné aux patients traités par Rasilez® ou Rasilez/HCT®. Le but était d'obtenir des cas concrets et précis sur le traitement et l'évolution de celui-ci avant et après l'arrivée de l'aliskiren. J'ai également souhaité vérifier si la majorité des patients sont des personnes polymédiquées, ayant déjà testé plusieurs traitements et donc établir si possible un profil type, si il en existe un, du patient traité par aliskiren.

Le questionnaire était également destiné aux patients anciennement traités par aliskiren et pour lesquels le traitement a été stoppé.

Bien évidemment, le questionnaire se veut anonyme vis à vis du patient, tout comme celui des médecins.

Le questionnaire a été réalisé de la même manière que le questionnaire destiné aux médecins c'est-à-dire sur la base d'un QCM, composé de 10 questions sur le patient lui-même (âge, sexe) et l'évolution de son traitement antihypertenseur avant et après l'introduction de l'aliskiren.

Pour diffuser au mieux le questionnaire, le meilleur moyen était de le distribuer par le biais d'officines qui le souhaitent, et de le faire remplir par le patient, éventuellement avec l'aide d'un membre de l'équipe officinale. Le questionnaire devait être rédigé de manière simple et concise afin que le patient puisse y répondre seul en prenant le moins de temps possible.

Concernant la diffusion aux officines, j'ai préféré me rendre sur place pour discuter de mon projet directement avec chaque titulaire plutôt qu'un envoi massif par le biais de la poste ou des grossistes-répartiteurs. D'une part, il est plus aisé de trouver quelques minutes pour discuter au comptoir avec le titulaire alors qu'il est plus délicat de s'intercaler entre deux rendez-vous dans un cabinet de médecins. D'autre part, le taux de réponse est bien meilleur qu'avec un envoi massif d'autant plus que ce dernier suppose au minimum une distribution à une cinquantaine d'officines, 5 questionnaires par officine, or le contrat proposé par la poste impose au moins l'envoi de 100 courriers n'excédant pas 35g chacun. L'alternative de l'envoi par le biais des grossistes ne m'a pas semblé être une bonne solution pensant que le taux de réponse aurait été trop faible.

Pourquoi avoir fait le choix d'un questionnaire destiné aux patients ? Pour une simple raison : un questionnaire pour chaque patient permet d'obtenir des informations plus précises et plus complètes que les informations émanant des médecins. Les réponses médicales avaient pour but de m'apporter des informations en « masse », obtenir l'échantillon le plus grand possible, cependant je savais par avance que certaines informations ne seraient pas exploitables. Il était essentiel de réaliser une enquête directement auprès des patients concernés.

J'ai trouvé quatre officines, trois situées en Meurthe-et-moselle, une dans les Vosges, au nombre important de patients traités par Rasilez ou Rasilez/HCT® et qui ont accepté sans hésitation de distribuer et d'aider au besoin les patients à remplir le questionnaire. Les questionnaires ont été distribués avec une lettre explicative (annexe 7 et 8) durant la première semaine du mois de juillet 2012, le délai de retour étant fixé au 31 août 2012. Je suis retourné collecter les questionnaires début septembre.

5. Résultats de l'enquête « patients »

5.1. Taille de l'échantillon

Sur l'ensemble des quatre pharmacies, 40 patients ont bien voulu prendre le temps de répondre au questionnaire et l'ont rempli de manière générale avec l'aide d'un membre de l'équipe officinale et bien souvent à l'aide de l'historique informatique (exemple d'un questionnaire en annexe 9).

5.2. Profil des patients

Pour mieux cerner les patients traités par aliskiren, je me dois en premier lieu d'établir un profil « type » du patient.

Hommes	Femmes
20	20

Tableau 21: Répartition des patients selon leur sexe

Tranche d'âge (en années)	Nombre de patients
< 30	1
30-39	1
40-49	4
50-59	9
60-69	14
≥ 70	11

Tableau 22: Répartition des patients selon leur tranche d'âge

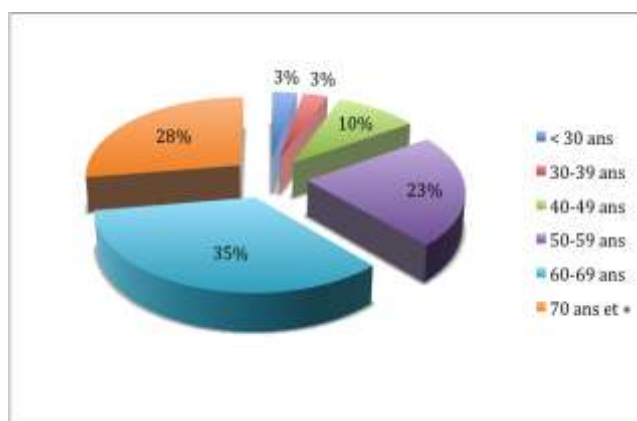


Figure 14: Répartition en pourcentage des patients selon leur tranche d'âge

Type de traitement	Nombre de patients
Traitement par Rasilez®	24
Traitement par Rasilez/HCT®	15
Patients anciennement traités	1

Tableau 23: Répartition des patients traités par Rasilez® et Rasilez/HCT®

Pathologies associées à l'HTA	Nombre de patients
Hypercholestérolémie/Dyslipidémie	13
Diabète (type 1 ou 2)	3
Autres/Sans pathologie associée	25

Tableau 24: Pathologies associées à l'HTA chez les 40 patients

L'aliskiren est aussi bien prescrit aux hommes qu'aux femmes sans grande surprise (cf tableau 21). Notre échantillon compte une parfaite égalité. Les tranches d'âge les plus concernées suivent également une logique indiscutable, les plus de 50 ans représentent 86% des prescriptions (cf figure 14) ce qui apparaît comme normal lorsque l'on sait que la prévalence de l'HTA augmente fortement avec l'âge.

La tranche d'âge des 60-69 ans représente plus du tiers des patients mais on remarque une diminution chez les plus de 70 ans alors que la prévalence de l'HTA ne cesse de croître avec l'âge. Ceci peut éventuellement s'expliquer par les contre-indications liées à l'aliskiren à savoir notamment un affaiblissement de la fonction rénale qui s'observe en plus grande proportion chez la personne âgée.

Concernant l'association de l'aliskiren avec l'hydrochlorothiazide (cf tableau 23), on constate encore une fois qu'elle est largement moins utilisée que l'aliskiren seul. 61,5% de l'échantillon est traité par Rasilez contre 38,5% pour Rasilez/HCT. Il est bon de noter qu'un patient de l'échantillon n'est plus traité par aliskiren. Même si les pourcentages varient par rapport à l'échantillon des médecins, l'ordre de grandeur reste identique.

Je me suis également intéressé au profil pathologique des patients (cf tableau 24) et plus particulièrement les dyslipidémies et le diabète qui sont deux pathologies très souvent et de plus en plus associées à l'HTA. L'association de ces pathologies est maintenant connue sous le terme de syndrome métabolique, reflétant les impacts négatifs sur la santé du mode de vie des pays industrialisés (sédentarisation, manque d'activité physique, « mal-bouffe »). Les personnes atteintes de syndrome métabolique sont largement polymédiquées et sont des patients susceptibles d'être traités par plusieurs classes d'antihypertenseurs dont les inhibiteurs de rénine.

Au vu des résultats de l'enquête, 33% des patients interrogés affirment avoir une dyslipidémie. Seuls 3 patients (moins de 10%) affirment avoir un diabète. Si le pourcentage de patients dyslipidémiques est attendu, le pourcentage de patients diabétiques est en revanche faible. Ceci peut s'expliquer par les nouvelles contre indications citées précédemment.

Si on effectue une moyenne sur ces 40 patients, on peut dire que le patient « type » traité par aliskiren est un homme ou une femme de 61 ans et 6 mois, traité depuis 1 an et 10 mois par Rasilez®.

Le recul sur le Rasilez® est donc actuellement assez faible (pour rappel l'obtention de l'AMM date du 1^{er} trimestre 2009).

5.3. Instauration de l'aliskiren

Au cours de ce paragraphe qui va répondre à plusieurs questions, je vais traiter différents aspects de la mise en place d'un traitement par aliskiren : les associations, l'instauration du dosage, mais également l'évolution du traitement avec l'arrivée de cette nouvelle classe.

Dans un 1^{er} temps, j'ai voulu vérifier si l'aliskiren est bel et bien un anti-HTA de seconde intention ou si certains médecins l'utilisent éventuellement en 1^{ère} intention.

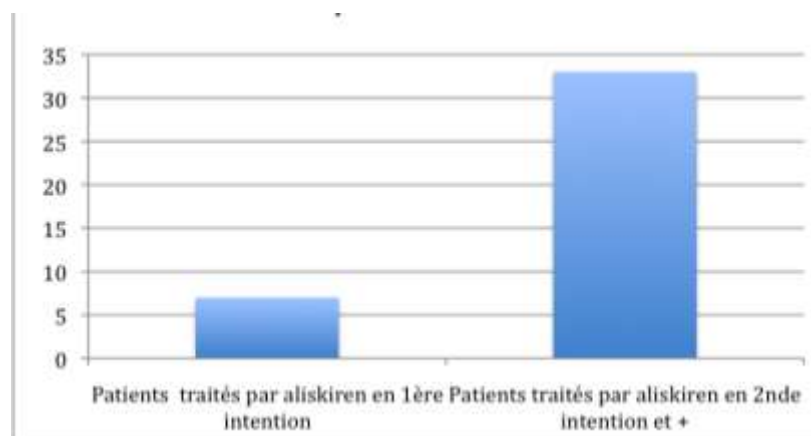


Figure 15: L'aliskiren est il parfois prescrit en traitement de 1^{ère} intention ?

Constat assez surprenant, sur les 40 patients interrogés, 7 patients affirment ne prendre que du Rasilez pour traiter leur tension et n'avoir jamais eu d'autre antihypertenseur !

Dans un second temps, je me suis posé la question concernant le choix de départ entre Rasilez et Rasilez/HCT. Les médecins ont-ils tendance à prescrire Rasilez en premier lieu puis Rasilez/HCT dans un second temps si l'efficacité demeure insuffisante ?

Voici les résultats concernant les patients traités par Rasilez/HCT :

	Nombre de patients
Patients traités par Rasilez/HCT dès le départ	7
Patients traités par Rasilez/HCT et anciennement traités par Rasilez	8
Total	15

Tableau 25: Patients recevant le Rasilez/HCTC comme 1er traitement par aliskiren

Les résultats semblent suivre une logique de prescription puisque près de la moitié des patients traités par Rasilez/HCT ont déjà été traités par Rasilez auparavant. Concernant l'autre moitié, s'agit-il d'une volonté de la part des médecins de traiter de manière « forte » des patients en échec thérapeutique ?

Si on se penche sur ces 7 cas on s'aperçoit que :

- Pour 4 d'entre eux le Rasilez/HCT a remplacé une association IEC/HCT ou IEC/diurétique ou IFC/diurétique.
- Pour 1 d'entre eux le Rasilez/HCT a remplacé un IEC.
- Pour 2 d'entre eux Rasilez/HCT est venu compléter le traitement initial.

Finalement lorsque le Rasilez/HCT est prescrit d'emblée, il s'agit de remplacer une autre association. Ceci peut expliquer pourquoi certains patients reçoivent directement une association aliskiren/HCT.

5.4. Choix de l'aliskiren par rapport aux autres antihypertenseurs.

De même que la question était posée aux médecins, j'ai également demandé aux patients si l'aliskiren a suppléé le traitement antérieur ou si il est venu remplacer un autre médicament.

	Nombre de patients
L'aliskiren a remplacé un ou plusieurs autres anti-HTA	19
L'aliskiren a supplémenté un traitement antérieur	21
TOTAL	40

Tableau 26: Cas observés, au cours de l'enquête « patients », de remplacement d'antihypertenseur par l'aliskiren

Les résultats sont très proches et si les pourcentages tendent à se rapprocher un peu plus du 50%-50% par rapport à l'enquête des médecins, on constate bien qu'il n'y a pas de règle précise à ce sujet. Pour conclure cette question, je peux déjà affirmer que pour la moitié des cas, l'aliskiren est venu renforcer un traitement antihypertenseur déjà mis en place. Concernant l'autre moitié, il y a eu modification du traitement antérieur avec suppression d'un ou plusieurs autres antihypertenseurs. Dans ce cas, l'aliskiren a été apporté en solution à des problèmes d'inefficacité ou d'intolérance à une ou plusieurs autres classes de médicaments.

Je me suis intéressé plus précisément à ces cas où l'aliskiren a remplacé un autre médicament, et particulièrement à la classe thérapeutique du médicament en question afin de recouper ces données avec celles fournies par les médecins. Les résultats sont les suivants :

Médicament(s) remplacé(s)	Nombre de cas
IEC	9
ARA II	6
Inhibiteur de flux calcique	2
diurétique	4
β -bloquant	1
Autres	2
CAS TOTAL	24 (pour 19 patients)

Tableau 27: Cas concernant les remplacements d'anti-hypertenseurs par l'aliskiren chez les 19 patients concernés

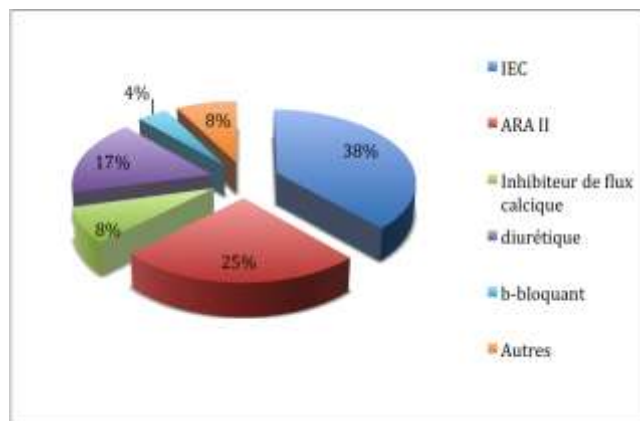


Figure 16: Répartition des cas de remplacement d'anti-hypertenseurs par l'aliskiren chez les 19 patients concernés

Une fois de plus les résultats entre les enquêtes « médecins » et « patients » tendent à montrer la même chose. Chez 79% des patients lorsque l'aliskiren a remplacé un médicament (77% des cas « médecins ») il s'agissait d'un médicament actif sur le SRA (IEC ou ARA II). À noter que le nombre de cas est supérieur au nombre de patients comme lors de l'enquête « médecins », en effet dans certains cas le médicament concerné correspond à une association, il est donc comptabilisé sous deux classes différentes.

Cette dernière remarque m'amène également à conclure que dans la grande majorité des cas, lorsque l'aliskiren a remplacé d'autres antihypertenseurs, il n'en a remplacé qu'un seul. On comptabilise 5 patients pour lesquels il y a eu remplacement de 2 classes. Parmi ces 5 patients, j'ai constaté qu'on a remplacé des associations par une autre association, Rasilez/HCT, pour 4 d'entre eux. Il n'y a donc qu'un seul patient pour qui le Rasilez seul a remplacé deux classes d'antihypertenseurs.

J'ai également demandé aux patients de m'indiquer leur traitement actuel, complet, concernant l'HTA, dans le but de compléter les informations fournies par les médecins à propos des associations aliskiren/autres antihypertenseurs. J'ai voulu également vérifier si ces patients sont des patients polymédiqués pour cette pathologie, à savoir si ils cumulent trois ou quatre antihypertenseurs différents voir plus pour la majeure partie.

Nombre de classes d'antihypertenseurs dans le traitement actuel	Nombre de patients concernés
1	11
2	11
3	7
4	6
>4	5

Tableau 28: Nombre de classes d'antihypertenseurs, inhibiteurs de la rénine inclus, dans le traitement actuel des 40 patients

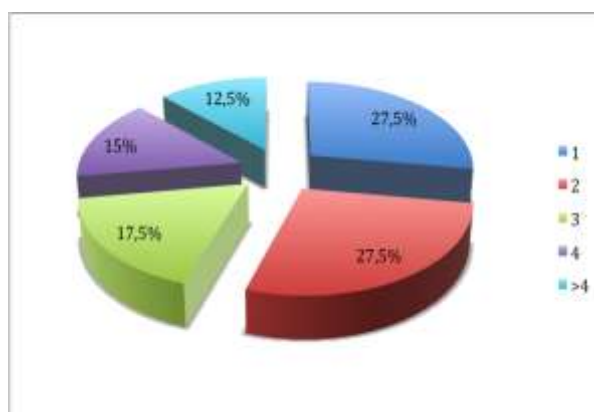


Figure 17: Répartition des patients en fonction du nombre de classes d'antihypertenseurs, inhibiteurs de la rénine inclus, dans leur traitement actuel

Je constate que plus de la moitié des patients traités n'ont pas ou ont un seul autre antihypertenseur accompagnant l'aliskiren. Ces résultats sont aux antipodes de ceux attendus. En effet, de par le positionnement de l'aliskiren dans les recommandations du traitement de l'HTA, je m'attendais à retrouver une utilisation complémentaire de ce dernier parmi un traitement déjà conséquent, or force est de constater que l'aliskiren se trouve être le seul traitement antihypertenseur pour 27,5% des patients interrogés. Plusieurs explications peuvent être proposées et ont été vérifiées pour expliquer ce phénomène :

- Prescription de l'aliskiren en 1^{ère} intention par certains prescripteurs, ce qui est confirmé en partie par certains patients (7 d'entre eux affirment avoir commencé un traitement antihypertenseur avec Rasilez® ou Rasilez/HCT®).

- Concernant les 3 autres cas, le Rasilez® a remplacé soit un IEC soit un ARA II. On a donc voulu conserver un antihypertenseur du SRAA suite à l'arrêt du médicament précédent, notamment pour 2 cas où les IEC ont causé des problèmes de toux récurrente.

L'usage hors autorisation de mise sur le marché (AMM) reste donc élevé mais l'enquête ne pourra nous dire si il s'agit d'un ou deux prescripteurs isolés ou si la pratique est plus répandue.

5.5. L'aliskiren et ses associations aux autres antihypertenseurs.

Dans la continuité de l'enquête « médecins », l'enquête « patients » s'avérait être essentielle pour déterminer précisément les associations les plus fréquemment rencontrées avec l'aliskiren. Les résultats obtenus lors de l'enquête sont les suivants :

Classes d'antihypertenseurs associées à l'aliskiren	Nombre de cas d'associations constatés
IEC	4
ARA II	5
Inhibiteurs de flux calcique	12
β-bloquant	13
Diurétiques	22*
Autres (α-bloquant, antihypertenseurs centraux...)	10
Sans association	11

Tableau 29: Cas d'associations aliskiren/antihypertenseurs constatés au cours de l'enquête « patients »

*Ce chiffre tient compte du diurétique contenu dans l'association Rasilez/HCT®

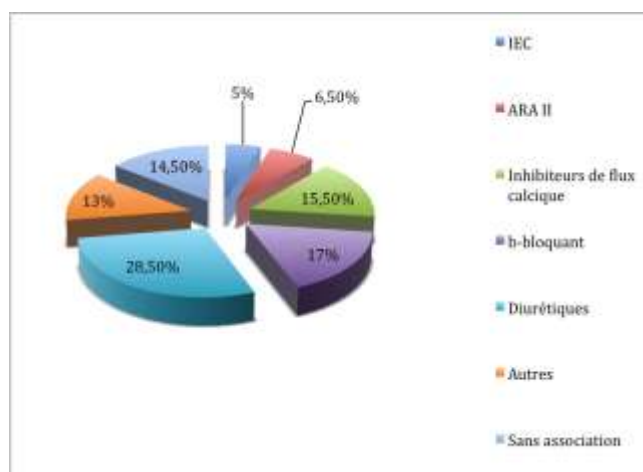


Figure 18: Répartition des associations aliskiren/antihypertenseurs constatées au cours de l'enquête « patients »

* Ce chiffre tient compte du diurétique contenu dans l'association Rasilez/HCT®

Les associations les plus fréquentes sont les associations réalisées avec les diurétiques. Les associations avec les inhibiteurs de flux calcique, les β -bloquants et les antihypertenseurs centraux comme la rilmenidine sont également relativement fréquentes. Enfin les associations avec les IEC ainsi que les ARA II sont relativement moins fréquentes même si on les rencontre dans quelques cas.

Ces résultats confirment ceux obtenus lors de l'enquête « médecins » à savoir que les diurétiques sont de loin les antihypertenseurs de choix lors d'association avec l'aliskiren, suivi des inhibiteurs de flux calcique, des β -bloquants et des antihypertenseurs centraux, suivant ainsi une logique pharmacologique (association avec les ARA II et IEC moins fréquente) et économique.

Néanmoins, il existe une part non négligeable de patients dont le traitement ne comporte que du Rasilez® sans autre association et surtout comme nous l'avons vu précédemment, s'agissant d'un traitement de 1^{ère} intention. Cette part relativement importante ne s'expliquant pas, j'émet l'hypothèse, avec beaucoup de réserve qu'il s'agit de la volonté de quelques prescripteurs de tenter ce genre de traitement en 1^{er} lieu.

5.6. Bénéfices apportés par l'aliskiren

La finalité du questionnaire est d'établir un profil type du patient traité par aliskiren, si tant est qu'il en existe un mais également de vérifier si ce dernier a bel et bien apporté un avantage net par rapport aux autres traitements. La question a donc également été posée aux patients. Néanmoins il est difficile de tirer une conclusion solide concernant ce point pour les raisons suivantes :

- Les patients interrogés sont des patients qui sont actuellement traités par aliskiren et donc à priori des patients pour lesquels l'aliskiren apporte un bénéfice.
- l'enquête ne comporte pratiquement pas de patients anciennement traités et ayant dû interrompre un traitement par aliskiren.

Ce dernier point porte à discussion. Y-a-t il si peu d'interruptions de traitements ? La raison principale vient surtout du fait que l'interrogatoire se déroule avec le patient au comptoir et suppose donc que le pharmacien a proposé le questionnaire suite à une prescription de Rasilez ou Rasilez/HCT. La probabilité de voir un patient anciennement traité interrogé est beaucoup plus faible, cela implique que le pharmacien se souvienne des anciens traitements de ses patients au moment de la délivrance.

Les résultats apportés au cours de l'enquête sont les suivants :

	Nombre de patients
Diminution des valeurs tensionnelles sous le seuil de l'HTA	29
Diminution partielle des valeurs tensionnelles, nécessitant l'ajout d'un médicament supplémentaire par la suite	3
Diminution des valeurs tensionnelles mais apparition d'E.I	1
Disparition d'E.I provoqué(s) par une autre classe	5

Maintient des valeurs tensionnelles	
Aucun bénéfice	2
TOTAL	40

Tableau 30: Bénéfices apportés par l'aliskiren sur les 40 patients

85% des patients semblent bien tolérer le traitement et présentent des résultats satisfaisants concernant leurs chiffres tensionnels, 1 seul patient a déclaré des effets indésirables liés à l'aliskiren.

Pour 3 d'entre eux (7,5%), le traitement n'a pas permis d'abaisser suffisamment les chiffres et a nécessité l'ajout d'une autre classe thérapeutique.

Enfin 2 patients déclarent ne pas avoir obtenu de bons résultats avec cette classe thérapeutique dont 1 qui a dû stopper le traitement suite une tension trop faible.

Encore une fois même si dans une grande majorité des cas (85%) l'aliskiren a joué pleinement son rôle, il ne m'est pas possible d'affirmer que ces chiffres représentent la réalité puisqu'il y a de fortes chances qu'un bon nombre de patients, ayant subi un échec thérapeutique avec l'aliskiren, aient été exclus involontairement de l'enquête. Cette proportion de patient étant inconnue, on ne pourra se baser que sur l'enquête « médecins » pour conclure.

6. Conclusion de l'enquête patient.

Le patient type traité par aliskiren est un patient de 61 ans (âge moyen) sous traitement depuis en moyenne 1 an et 10 mois et pour qui l'aliskiren a soit remplacé un ancien traitement soit s'est ajouté à ce dernier. Lorsque l'aliskiren a remplacé un traitement, il s'agit dans 79% des cas d'un IEC ou d'un ARA II. Contrairement à la population observée lors de l'enquête « médecins » la majeure partie des patients interrogés n'ont pas beaucoup d'autres antihypertenseur associés (56% affirment n'avoir qu'un seul autre médicament associé contre l'HTA, voire parfois aucun). Ce fort pourcentage peut s'expliquer par le fait que sur les 40 patients interrogés, 7 d'entre eux affirment n'avoir jamais eu d'autre traitement contre l'HTA. L'aliskiren serait prescrit en 1^{ère} intention dans certains cas.

Concernant les associations, une nouvelle fois les diurétiques semblent être les antihypertenseurs les plus souvent associés à l'aliskiren (30% des associations) suivi des β -bloquants (18%) et des IFC (16%). Les ARA II et les IEC représentent à eux deux 12% des associations seulement. L'ordre de grandeur semble suivre celui indiqué dans l'enquête « médecins ».

Pour terminer sur la tolérance et l'efficacité du traitement environ 85% des patients traités affirment avoir une PA bien contrôlée depuis l'instauration de l'aliskiren et 7,5% affirment avoir eu recours à un antihypertenseur supplémentaire après l'aliskiren pour cause d'efficacité partielle.

CONCLUSION

L'aliskiren, premier inhibiteur de la rénine commercialisé en France depuis 2009 sous le nom commercial Rasilez® et en association fixe avec l'hydrochlorothiazide sous le nom de Rasilez®/HCT est indiqué dans le traitement de l'HTA essentielle en seconde intention. Depuis le début de la commercialisation et même en amont, des travaux ont été réalisés sur ce dernier afin d'évaluer son efficacité et sa bonne tolérance notamment chez les patients présentant des atteintes rénales. Bon nombre de publications ont également vu le jour concernant l'intérêt d'ajouter un inhibiteur de la rénine en supplément d'un IEC ou d'un ARA II. Concernant les effets sur l'HTA, tous les essais effectués semblent approuver l'usage concomitant de 2 classes agissant sur le SRA. Aussi bien les associations IEC+ARA II, aliskiren+IEC, aliskiren+ARA II avec dans chaque cas un renforcement du blocage du système. Cependant d'autres essais, concernant les mêmes associations, effectués dans le but d'évaluer la morbi-mortalité et l'atteinte d'organes cibles semble prouver le contraire. En témoignent les mauvais résultats de la récente étude ALTITUDE qui visait à évaluer les effets de l'association l'aliskiren-ARA II et aliskiren-IEC chez les patients diabétiques présentant une altération de la fonction rénale. Cette étude a récemment conduit à contre indiquer l'aliskiren associé à un ARA II ou un IEC chez les diabétiques et les insuffisants rénaux. D'autres études ont également été conduites sur d'autres pathologies notamment chez l'insuffisant cardiaque dont l'étude la plus importante (étude ATMOSPHERE) devrait fournir les résultats pour cette année 2013.

La double enquête réalisée auprès de médecins et directement auprès de patients m'a permis de faire le point sur les modalités de prescription de l'aliskiren. On peut en conclure que celui ci est largement prescrit chez les sujets d'une soixantaine d'années. En revanche, on le retrouve moins fréquemment chez les plus de 70 ans. Une étude est notamment prévue pour 2015 concernant l'évaluation de l'aliskiren chez les hypertendus âgés. La majorité des patients traités semble présenter des facteurs de risque cardiovasculaire comme les diabétiques ou encore les patients présentant des dyslipidémies. Les résultats semblent indiquer que l'aliskiren est prescrit le plus souvent en supplément d'un traitement déjà existant et lorsqu'il remplace un traitement

il s'agit dans la majeure partie des cas soit d'un IEC soit d'un ARA II. Les associations avec d'autres antihypertenseurs semblent également se diriger plus naturellement vers les diurétiques ou les IFC voire les β -bloquants plutôt qu'avec les classes agissant sur le SRA même si celles ci ne sont pas totalement écartées (environ 12 à 15%).

Concernant l'efficacité du traitement, une majorité de praticiens semble obtenir de bons résultats sur l'HTA. En revanche concernant la tolérance, certains praticiens ont mentionné des effets indésirables digestifs de type diarrhée, mais plus inquiétant deux cas d'insuffisance rénale parmi les 677 patients ont été signalés.

L'aliskiren étant le premier médicament d'une nouvelle classe thérapeutique, certaines études doivent encore être effectuées afin d'écartier tout risque sur les sujets les plus sensibles (diabétiques, insuffisants cardiaques, insuffisants rénaux, personnes âgées...) d'autant plus qu'il s'agit des catégories de patients les plus à même à se voir prescrire ce médicament.

ANNEXES

Annexe 1 : Dépenses de médicaments remboursées par classe thérapeutique pour l'année 2009 [64]

Classe de médicaments	Dépenses remboursées en 2009 (en milliers d'euros)	Taux d'évolution 2009 / 2008	Croissance 2009 / 2008 (en milliers d'euros)
Médicaments des épisodes aigus	2 965 558	1,4 %	41 226
Antalgiques, vertiges, migraines	886 490	5,3 %	44 458
<i>dont Antalgiques</i>	764 447	6,2 %	44 753
<i>dont Traitements des migraines et des vertiges</i>	122 044	-0,2 %	-295
Antiacides et antiulcéreux	734 665	-2,6 %	-19 417
<i>dont Inhibiteurs de la pompe à protons</i>	678 551	-2,2 %	-15 274
<i>dont Autres</i>	56 114	-6,9 %	-4 142
Antiallergiques dont rhinite	149 142	4,8 %	6 871
Anti-infectieux	782 508	0,6 %	5 041
<i>dont Antibiotiques</i>	556 949	0,6 %	3 296
<i>dont Antimycotiques et antirétroviraux hors VIH</i>	110 788	-2,4 %	-2 736
<i>dont Anti-infectieux gynécologiques et urinaires</i>	43 629	-0,2 %	-87
<i>dont Anti-infectieux rhinologiques et stomatologiques</i>	55 439	3,0 %	1 590
<i>dont Antiparasitaires, antituberculeux & antilépreux</i>	15 702	23,4 %	2 977
Anti-inflammatoires	64 489	1,8 %	1 112
Antitussifs	37 790	16,4 %	5 310
Appareil digestif divers	275 930	-1,4 %	-3 965
Autres (antianémiques, antihémorragiques, ...)	34 544	5,5 %	1 815
Traitements des pathologies chroniques	6 159 202	1,2 %	71 400
Antiagrégants, Antithrombotiques	716 567	-0,5 %	-3 835
<i>dont Inhibiteurs agrégation plaquettaire</i>	479 302	-3,9 %	-19 641
<i>dont Autres</i>	237 265	7,1 %	15 806
Anti-asthmatiques et bronchodilatateurs	797 176	5,2 %	39 664
Antidiabétiques et anti-obésité	716 951	3,4 %	23 891
<i>dont Antidiabétiques</i>	716 942	5,9 %	39 649
Anti-hypertenseurs	1 979 305	-0,9 %	-18 735
<i>dont IEC-Sartans</i>	1 110 123	0,2 %	1 801
<i>dont Autres antihypertenseurs et thérapie coronarienne</i>	869 182	-2,3 %	-20 536
Anti-ostéoporotiques	228 157	0,2 %	494
Anti-rhumatismaux	276 781	-0,3 %	-780
Antiglaucomeaux	153 321	3,7 %	5 433
Hypolipémiants	1 009 336	3,4 %	33 369
Antiarythmiques et stimulants cardiaques	83 458	-3,2 %	-2 734
Urologie	119 038	0,5 %	539
Vasodilatateurs périphériques et centraux	79 111	-6,9 %	-5 906
Médicaments de psychiatrie	1 147 388	-0,2 %	-2 040
Antidépresseurs	388 984	-6,0 %	-24 705
Antipsychotiques	438 203	6,5 %	26 662
Psychotropes	185 427	-0,8 %	-1 439
Toxicomanie et psychostimulants	134 774	-1,9 %	-2 559
Médicaments de spécialité	3 553 158	6,9 %	228 464
Alzheimer	189 800	-1,6 %	-3 075
Antidotes et chélateurs	81 378	6,3 %	4 788
Epilepsie et Parkinson	379 587	5,9 %	21 248
<i>dont Antiépileptiques</i>	284 429	8,2 %	21 494
<i>dont Antiparkinsoniens</i>	95 159	-0,3 %	-246
EPO	275 992	-0,0 %	-48
Hormones de croissance	136 082	9,7 %	12 063
Immunosuppresseurs	200 609	4,8 %	9 205
Antirhumatismaux spécifiques (dont polyarthrite rhumatoïde)	355 592	19,6 %	58 376
Produits de la DMLA	140 023	24,3 %	27 335
Sclérose en plaques	208 026	2,6 %	5 213
Traitement du cancer	954 084	2,9 %	26 705
Traitements du VIH et des hépatites	631 984	11,8 %	66 654
<i>dont VIH</i>	488 906	19,9 %	81 168
<i>dont Hépatites</i>	143 078	-9,2 %	-14 514
Autres	1 383 779	-1,9 %	-26 675
Aide à la procréation (traitement infertilité)	120 367	8,5 %	9 471
Anesthésiques	28 334	2,3 %	630
Contraceptifs	132 500	-5,3 %	-7 469
Dermatologie	221 611	-0,1 %	-183
Hormones	194 362	2,1 %	3 926
Ophtalmologie et otologie (hors DMLA)	77 652	4,6 %	3 389
Produits de diagnostic	109 586	4,6 %	4 781
Solutés massifs	42 048	6,9 %	2 721
Vaccins	293 053	-13,3 %	-44 777
Vitamines et minéraux	134 809	3,5 %	4 560
Autres (nutrition, ...)	29 456	-11,2 %	-3 723
Ensemble (champ Medic'AM)	15 209 070	2,1 %	312 358
Tous régimes - France entière	21 123 709	2,1 %	433 831

Champ : Régime général hors SLM - France métropolitaine
Source : Medic'AM (CNAMTS)

Annexe 2: tableau comparatif du coût du traitement journalier* (CTJ) en euros des antihypertenseurs fréquemment utilisés au 01/10/2012.

Classes Thérapeutiques	Princeps/DCI (générique)	CTJ du princeps/générique (en euros)
IEC	Triatec®1,25mg/Ramipril 1,25mg	0,41/0,25
	Triatec®2,5mg/Ramipril 2,5mg	0,48/0,29
	Triatec®5mg/Ramipril 5mg	0,60/0,37
	Triatec®10mg/Ramipril 10mg	0,88/0,53
	Coversyl®2,5mg/ Perindopril 2mg	0,30/0,30
	Coversyl®5mg/ Perindopril 4mg	0,42/0,42
	Coversyl®10mg/ Perindopril 8mg	0,68/ 0,68
	Renitec®5mg/Enalapril 5mg	0,17/0,17
	Renitec®20mg/Enalapril 20mg	0,42/0,42
	Zestril®5mg/Lisinopril 5mg	0,15/0,15
	Zestril®20mg/Lisinopril 20mg	0,60/0,40
	Odrik®0,5mg/Trandolapril 0,5mg	0,10/0,10
Odrik®2mg/Trandolapril 2mg	0,25/0,25	
Odrik®4mg/Trandolapril 4mg	0,39/0,39	
ARA II	Cozaar®50mg/Losartan 50mg	0,62/0,37
	Cozaar®100mg/Losartan 100mg	1,09/0,62
	Micardis®Pritor®40mg/Telmisartan 40mg	0,59/NC
	Micardis®Pritor®80mg/Telmisartan 80mg	0,71/NC
	Atacand®Kenzen®4mg/Candesartan 4mg	0,43/0,26 0,55/0,34 0,60/0,36 1,10/0,66
	Atacand®Kenzen®8mg/Candesartan 8mg	
	Atacand®Kenzen®16mg/Candesartan 16mg	
	Atacand®Kenzen®32mg/Candesartan 32mg	
	Tareg®Nisis®40mg/Valsartan 40mg	
	Tareg®Nisis®80mg/Valsartan 80mg	0,50/0,30
	Tareg®Nisis®160mg/Valsartan 160mg	0,61/0,36
	Aprovel®75mg/Irbésartan 75 mg	0,76/0,44
Aprovel®150mg/Irbésartan 150mg	0,43/0,23	
Aprovel®300mg/Irbésartan 300mg	0,66/0,34	
	0,88/0,45	
Inhibiteurs de flux calcique	Amlor®5mg/Amlodipine 5mg	0,45/0,29
	Amlor®10mg/Amlodipine 10mg	0,45/0,29
	Flodil®lp 5mg/Féلودipine lp 5mg	0,35/0,25
	Lercan®Zanidip®10mg /Lercanidipine 10mg	0,44/0,29
	Lercan®Zanidip®20mg/Lercanidipine 20mg	0,44/0,29
	Isoptine®lp 120mg/Vérapamil lp 120mg	0,30/ 0,30
Isoptine®lp240mg/Vérapamil lp 240mg	0,24/0,24	

β-bloquants	Ténormine®50mg/Aténolol 50mg	0,15/0,13
	Ténormine®100mg/Aténolol 100mg	0,29/0,21
	Sectral®200mg/Acébutolol 200mg	0,2 à 0,4/0,17 à 0,34
	Sectral®400m/ Acébutolol 400mg	0,27/NC

β-bloquants	Cardensiel®1,25mg/Bisoprolol 1,25mg	0,29/0,29
	Cardensiel®2,5mg/Bisoprolol 2,5mg	0,29/0,29
	Cardensiel®3,75mg/Bisoprolol 3,75mg	0,29/0,29
	Cardensiel®5mg/Bisoprolol 5mg	0,21/0,14
	Cardensiel®7,5mg/Bisoprolol 7,5mg	0,21/0,21
	Cardensiel®10mg/Bisoprolol 10mg	0,21/0,21
	Nébilox® Témérit®5mg/Néбиволol 5mg	0,41/0,26
	Avlocardyl®40mg/Propranolol 40 mg	0,28/0,20
	Avlocardyl®lp160mg/Propranolol lp 160mg	0,28/
Diurétiques	Aldactone®25mg/Spironolactone 25mg	0,22/0,16
	Aldactone®50mg/Spironolactone 50mg	0,29/0,17
	Aldactone®75mg/Spironolactone 75mg	0,42/0,23
	Esidrex®25mg/Hydrochlorothiazide 25mg	0,09/NC
	Lasilix faible®20mg/Furosémide 20mg	0,08/0,07
Lasilix®40mg/Furosémide 40mg	0,11/0,09	
Antihypertenseurs centraux	Hyperium®1mg/Rilmenidine 1mg	0,38/0,29
	Physiotens®0,2mg/Moxonidine 0,2mg	0,32/0,20
	Physiotens®0,4mg/Moxonidine 0,4mg	0,34/0,34
α-bloquant	Eupressyl®Médiatensyl®30mg/Urapidil 30mg	0,47/NC
	Eupressyl®Médiatensyl®60mg/Urapidil 60mg	0,91/NC
	Alpress®lp 2,5mg/Prazosine lp 2,5mg	0,36/NC
	Alpress®lp 5mg/Prazosine lp 5mg	0,59/NC
Inhibiteur de la rénine	Rasilez®150mg/Aliskiren150mg	0,64/NC
	Rasilez®300mg/Aliskiren 300mg	0,77/NC

*Les coûts journaliers tiennent compte de la posologie usuelle des médicaments.

NC : Médicaments non commercialisés [65]

Annexe 3: tableau comparatif du coût du traitement journalier* (CTJ) en euros des médicaments antihypertenseurs associant un antihypertenseur du système SRAA à l'hydrochlorothiazide (HCT) et fréquemment utilisés au 01/10/2012.

Classes Thérapeutiques	Princeps/DCI (générique)	CTJ du princeps/générique (en euros)
IEC/HCT	Cotriatec®5/12,5mg Ramipril/HCT 5/12,5mg	0,78 NC
	Corenitec®20/12,5mg Enalapril/HCT 20/12,5mg	0,42 0,42
	Zestoretic®20/12,5mg Lisinopril/HCT 20/12,5mg	0,53 0,38
ARA II/HCT	Hyzaar®50/12,5mg Losartan/HCT 50/12,5mg	0,62 0,37
	Fortzaar®100/12,5mg Losartan/HCT 100/12,5mg	1,06 0,62
	Fortzaar®100/25mg Losartan/HCT 100/25mg	1,06 0,62
	Cotareg® Nisisco®80/12,5mg Valsartan/HCT 80/12,5mg	0,61 0,36
	Cotareg® Nisisco®160/12,5mg Valsartan/HCT 160/12,5mg	0,76 0,44
	Cotareg® Nisisco®160/25mg Valsartan/HCT 160/25mg	0,76 0,44
	Hytacand® Cokenzen®8/12,5mg Candesartan/HCT 8/12,5mg	0,55 0,34
	Hytacand® Cokenzen®16/12,5mg Candesartan/HCT 16/12,5mg	0,60 0,36
	Micardisplus® Pritorplus®40/12,5mg Telmisartan/HCT 40/12,5mg	0,59 NC
	Micardisplus® Pritorplus®80/12,5mg Telmisartan/HCT 80/12,5mg	0,71 NC
Micardisplus® Pritorplus®80/25mg Telmisartan/HCT 80/25 mg	0,71 NC	
ARA II/HCT	Coaprovel®150/12,5mg Irbésartan/HCT 150/12,5mg	0,62 0,37

	Coaprovel®300/12,5mg Irbésartan/HCT 300/12,5mg	0,83 0,49
	Coaprovel®300/25mg Irbésartan/HCT 300/25mg	0,83 0,49
Inhibiteurs de la rénine/HCT	Rasilez /HCT®150/12,5mg Aliskiren/HCT 150/12,5mg	0,64 NC
	Rasilez /HCT®300/12,5mg Aliskiren/HCT 300/12,5mg	0,77 NC
	Rasilez /HCT®300/25mg Aliskiren/HCT 300/25mg	0,77 NC

*Les coûts journaliers tiennent compte de la posologie usuelle des médicaments.
NC : Médicaments non commercialisés. [65]

Annexe 4 : lettre destinée aux Médecins cardiologues et généralistes

THOUVENIN Ilan
2^{ter} avenue de la garenne
54000 NANCY

Nancy, le 20 juin 2012,

Madame, Monsieur,

Ancien étudiant à la faculté de pharmacie de Nancy, j'ai choisi d'orienter mon sujet de thèse sur l'évolution du traitement de l'hypertension artérielle depuis l'arrivée des inhibiteurs de la rénine (Rasilez® et Rasilez/HCT®).

Ma thèse repose sur l'exploitation d'un questionnaire que vous trouverez ci-joint et qui a pour but de collecter un maximum d'informations sur le terrain afin de vérifier si l'arrivée de cette nouvelle classe d'antihypertenseurs a apporté un bénéfice notable notamment par rapport aux IEC et aux ARA II présents dans l'arsenal thérapeutique depuis de nombreuses années.

Votre collaboration est d'une importance majeure pour l'avancée de ma thèse et je vous remercie par avance pour le temps et l'expérience que vous pourrez m'accorder.

Vous trouverez donc un questionnaire unique, pour l'ensemble de vos patients sous Rasilez® ou Rasilez/HCT®, sous forme de QCM ainsi qu'une enveloppe pré-timbrée afin de me retourner le questionnaire. J'insiste sur le fait que le questionnaire reste complètement anonyme vis à vis de vos patients et de vous même.

Dans un souci d'organisation, j'aurais besoin de votre réponse pour le 31 août 2012.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

I.THOUVENIN

Annexe 5 : Questionnaire destiné aux médecins cardiologues et généralistes

Enquête : L'aliskiren apporte-t-il un bénéfice par rapport aux autres antiHTA et notamment par rapport aux IEC et aux ARA II (sartans) ?

Vous êtes : Un Médecin Généraliste Un Médecin Spécialiste (précisez) :.....

1) Prescrivez-vous Rasilez ou Rasilez/HCT ?

Indiquez le nombre de patients pour Rasilez :

Indiquez le nombre de patients pour Rasilez/HCT :

2) Dans la majorité des cas, Rasilez (ou Rasilez/HCT) a été introduit au traitement par :

- Vous même
- Un cardiologue
- Autre spécialiste :.....

3) A-t-il remplacé un autre médicament ?

- Oui (nombre de patients.....)
- Non (nombre de patients.....)

4) Le médicament remplacé était-il un sartan (ARA II) ou un IEC ?

- Oui (nombre de patients.....)
- Non (nombre de patients.....)

5) Si le médicament remplacé appartient à une autre classe, laquelle ?

- β -bloquant (nombre de patients.....)
- Inhibiteur de flux calcique (nombre de patients.....)
- Diurétique (nombre de patients.....)
- Autres... (ex : anti HT centraux, α -bloquant) (nombre de patients.....)

5) A-t-il été associé à un ou plusieurs autre(s) médicament(s) antihypertenseur(s)?
Si oui, le(s)quel (s)?

- IEC (nombre de patients.....)
- Sartan (ARA II) (nombre de patients.....)
- Inhibiteur de flux calcique (nombre de patients.....)
- β -bloquant (nombre de patients.....)
- Diurétique (nombre de patients.....)
- Autres... (nombre de patients.....)

6) Quel(s) a/ont été le(s) motif(s) de ce changement ?

- Absence de réponse au traitement précédent (nombre de patients.....)
- Réponse partielle au traitement précédent (nombre de patients.....)
- Survenue d'un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) (nombre de patients.....)
- Non observance du traitement (nombre de patients.....)

7) Sachant que le Rasilez et le Rasilez/HCT ne sont pas des antiHTA de 1^{ère} intention, combien de stratégies différentes ont été envisagées avant la prescription de Rasilez ?

- 1 (nombre de patients.....)
- 2 (nombre de patients.....)
- 3 (nombre de patients.....)
- >3 (nombre de patients.....)

8) Le passage au Rasilez a-t-il été bénéfique ? (On entend ici par bénéfique une diminution d'au moins 10 mmHg OU un EI supprimé avec maintien des valeurs tensionnelles)

- Oui (nombre de cas / nombre de cas total).....
- Non (nombre de cas / nombre de cas total)..... (patients anciennement traités)

9) Pour certains patients vous avez peut être été amené à interrompre un traitement par Rasilez ? si oui, pour quel(s) motif(s) ?

- Absence de réponse au traitement précédent (nombre de patients.....)
- Réponse partielle au traitement précédent (nombre de patients.....)
- Survenue d'un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) (nombre de patients.....)
- Non observance du traitement (nombre de patients.....)
- Diabétique (type 1 et 2) déjà traité par ARA II ou IEC (nouvelle contre indication du 21/02/12) (nombre de patients.....)
- Insuffisant rénal déjà traité par ARA II ou IEC (nouvelle contre indication du 21/02/12) (nombre de patients.....)

10) Si 1 ou plusieurs effet(s) indésirable(s) ont été à l'origine de l'arrêt du Rasilez ou Rasilez HTC, pouvez-vous préciser le(s)quel(s) ?

11) Profil des patients traités par Rasilez (ou Rasilez HCT) :

- Moyenne d'âge :
- Inférieur à 30 ans (nombre de patients.....)
 - 30-39 ans (nombre de patients.....)
 - 40-49 ans (nombre de patients.....)
 - 50-59 ans (nombre de patients.....)
 - 60-69 ans (nombre de patients.....)
 - 70 ans et plus (nombre de patients.....)

Nombre d'hommes traités :

Nombre de femmes traitées :

Pathologie(s) associée(s) :

- De type syndrome métabolique (diabète, dyslipidémie...) (nombre de patients.....)
- Aucune (nombre de patients.....)
- Autres (nombre de patients.....)

Annexe 6: exemple de questionnaire rempli par un médecin cardiologue

Enquête : L'aliskiren apporte-t-il un bénéfice par rapport aux autres antiHTA et notamment par rapport aux IEC et aux ARA II (sartans) ?

Vous êtes : Un Médecin Généraliste Un Médecin Spécialiste (précisez) : ... *CARDIOLOGUE*

1) Prescrivez-vous Rasilez ou Rasilez/HCT ?

Indiquez le nombre de patients pour Rasilez : *3*

Indiquez le nombre de patients pour Rasilez/HCT : *3*

2) Dans la majorité des cas, Rasilez (ou Rasilez/HCT) a été introduit au traitement par :

- Vous même
 Un cardiologue
 Autre spécialiste :

3) A-t-il remplacé un autre médicament ?

- Oui (nombre de patients...*6*...)
 Non (nombre de patients.....)

4) Le médicament remplacé était-il un sartan (ARA II) ou un IEC ?

- Oui (nombre de patients...*3*...)
 Non (nombre de patients...*3*...)

5) Si le médicament remplacé appartient à une autre classe, laquelle ?

- β -bloquant (nombre de patients...*8*...)
 Inhibiteur de flux calcique (nombre de patients...*1*...)
 Diurétique (nombre de patients.....)
 Autres... (ex : anti HT centraux, α -bloquant) (nombre de patients.....)

5) A-t-il été associé à un ou plusieurs autre(s) médicament(s) antihypertenseur(s)?
Si oui, le(s)quel (s)?

- IEC (nombre de patients.....)
- Sartan (ARA II) (nombre de patients.....)
- Inhibiteur de flux calcique (nombre de patients...2...)
- β -bloquant (nombre de patients...2...)
- Diurétique (nombre de patients...2...)
- Autres... (nombre de patients.....)

6) Quel(s) a/ont été le(s) motif(s) de ce changement ?

- Absence de réponse au traitement précédent (nombre de patients.....)
- Réponse partielle au traitement précédent (nombre de patients...2...)
- Survenue d'un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) (nombre de patients.....)
- Non observance du traitement (nombre de patients.....)
- Echappement au traitement* 4

7) Sachant que le Rasilez et le Rasilez/HCT ne sont pas des antiHTA de 1^{ère} intention, combien de stratégies différentes ont été envisagées avant la prescription de Rasilez ?

- 1 (nombre de patients...1...)
- 2 (nombre de patients...2...)
- 3 (nombre de patients...1...)
- >3 (nombre de patients...2...)

8) Le passage au Rasilez a-t-il été bénéfique ? (On entend ici par bénéfique une diminution d'au moins 10 mmHg OU un EI supprimé avec maintien des valeurs tensionnelles)

- Oui (nombre de cas / nombre de cas total)....3
- Non (nombre de cas / nombre de cas total)...2... (patients anciennement traités)

9) Pour certains patients vous avez peut être été amené à interrompre un traitement par Rasilez ? si oui, pour quel(s) motif(s) ?

- Absence de réponse au traitement précédent (nombre de patients...2...)
- Réponse partielle au traitement précédent (nombre de patients...2...)
- Survenue d'un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) (nombre de patients...1...)
- Non observance du traitement (nombre de patients.....)
- Diabétique (type 1 et 2) déjà traité par ARA II ou IEC (nouvelle contre indication du 21/02/12) (nombre de patients.....)
- Insuffisant rénal déjà traité par ARA II ou IEC (nouvelle contre indication du 21/02/12) (nombre de patients.....)

10) Si 1 ou plusieurs effet(s) indésirable(s) ont été à l'origine de l'arrêt du Rasilez ou Rasilez HTC, pouvez-vous préciser le(s)quel(s) ?

11) Profil des patients traités par Rasilez (ou Rasilez HCT) :

- Moyenne d'âge :
- Inférieur à 30 ans (nombre de patients.....)
 - 30-39 ans (nombre de patients.....)
 - 40-49 ans (nombre de patients.....)
 - 50-59 ans (nombre de patients...1...)
 - 60-69 ans (nombre de patients...2...)
 - 70 ans et plus (nombre de patients.....)

Nombre d'hommes traités : 2

Nombre de femmes traitées : 1

Pathologie(s) associée(s) :

- De type syndrome métabolique (diabète, dyslipidémie...) (nombre de patients...1...)
- Aucune (nombre de patients.....)
- Autres (nombre de patients...2...)

Annexe 7 : lettre destinée aux pharmaciens

THOUVENIN Ilan
2^{ter} avenue de la garenne
54000 NANCY

Nancy, le 1 juillet 2012,

Madame, Monsieur,

Ancien étudiant à la faculté de pharmacie de Nancy, j'ai choisi d'orienter mon sujet de thèse sur l'évolution du traitement de l'hypertension artérielle depuis l'arrivée des inhibiteurs de la rénine (Rasilez® et Rasilez/HCT®).

Ma thèse repose sur l'exploitation d'un questionnaire destiné aux patients traités par Rasilez® ou Rasilez/HCT®, que vous trouverez ci-joint et qui a pour but de montrer si l'arrivée de cette nouvelle classe d'antihypertenseurs a apporté un bénéfice notable notamment par rapport aux IEC et aux ARA II présents dans l'arsenal thérapeutique depuis de nombreuses années.

Votre collaboration est d'une importance majeure pour l'avancée de ma thèse et je vous remercie par avance pour le temps et l'expérience que vous pourrez m'accorder.

Vous trouverez donc un questionnaire sous forme de QCM que vous pourrez remplir en quelques minutes avec vos patients qui l'acceptent. J'insiste sur le fait que le questionnaire reste complètement anonyme vis à vis de vos patients.

Dans un souci d'organisation, j'aurais besoin de vos réponses pour le 31 août 2012 au plus tard. Je passerai dans votre officine entre le 1^{er} et le 15 septembre pour collecter les questionnaires.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

I.THOUVENIN

Annexe 8 : Questionnaire destiné aux patients qui sont ou ont été sous Rasilez ou Rasilez HTC

Questionnaire destiné aux patients qui sont ou ont été sous Rasilez ou Rasilez HTC

âge :.....

sexe : M F

Pour les patients qui ont été traités par Rasilez ou Rasilez HCT mais ne le sont plus aujourd'hui, passer directement à la question n°4

1) Depuis quand êtes vous traité par Rasilez (ou Rasilez HTC)

2) Quel dosage de Rasilez prenez-vous ?

- Rasilez 150 mg
- Rasilez 300 mg
- Rasilez HTC 150/12,5 mg
- Rasilez HTC 300/12,5 mg
- Rasilez HTC 300/25 mg

3) Si vous êtes traité actuellement avec Rasilez HTC étiez-vous précédemment traité par Rasilez ?

- Oui
- Non

4) Avez-vous actuellement d'autres médicaments pour traiter votre hypertension ? le(s)quel(s) ?

5) Lorsque l'on vous a prescrit Rasilez ou Rasilez/HTC pour la 1^{ère} fois était-ce :

- En remplacement d'un ou plusieurs médicament(s) antihypertenseur(s)
(Si oui le(s)quel(s)).....
- En supplément d'un ou d'autres médicaments antihypertenseurs
(Si oui le(s)quel(s))

6) Avez vous eu d'autres médicaments, arrêtés à ce jour, pour traiter votre hypertension avant ou pendant votre traitement par Rasilez ou Rasilez/HTC ? Le(s)quel(s) ?

7) Concernant les médicaments cités à la question précédente pour quelle(s) raison(s) a/ont il(s) été arrêté(s) ?

- Suite à une absence d'efficacité
- Suite à une efficacité partielle
- Suite à des effets indésirables non contrôlés avec d'autres classes
- Autres raisons :.....

8) L'arrivée du Rasilez ou Rasilez HTC dans votre traitement a-t-elle été bénéfique ?

- Oui, diminution des valeurs tensionnelles
- Oui, diminution des valeurs tensionnelles mais apparition d'effet indésirables
- Oui, les valeurs tensionnelles étaient déjà bonnes avant mais disparition des effets indésirables
- Non, pas d'amélioration des valeurs tensionnelles

9) Avez-vous ressenti des effets indésirables avec l'arrivée du Rasilez ou Rasilez/HCT dans votre traitement ? Si oui le ou lesquels ?

10) Avez-vous été obligé(e) de stopper un traitement par Rasilez ou Rasilez HTC ? Si oui pour quelle(s) raison(s)

- Suite à l'absence d'efficacité
- Suite à des effets indésirables non contrôlés. Le(s)quel(s).....
- Vous êtes diabétique (type 1 ou 2) **ET** vous avez un traitement par ARA II ou IEC (ex : ramipril, valsartan, lisinopril, losartan candésartan, olmésartan, périndopril, énalapril, fosinopril, Triatec, Tareg, Zestril, Cozaar, Atacand, Kenzen, Olmetec, Coversyl, ...) (nouvelle contre-indication du 21/02/12)
- Vous êtes insuffisant rénal **ET** vous avez un traitement par ARA II ou IEC (nouvelle contre-indication du 21/02/12)

11) Avez-vous d'autres pathologie(s) associée(s) parmi les suivantes :

- Hypercholestérolémie ou dyslipidémie
- Diabète
- Autres

Annexe 9 : exemple d'un questionnaire rempli par un patient

Questionnaire destiné aux patients qui sont ou ont été sous Rasilez ou Rasilez HTC

âge : ...42

sexe : M

F

Pour les patients qui ont été traités par Rasilez ou Rasilez HCT mais ne le sont plus aujourd'hui, passer directement à la question n°4

1) Depuis quand êtes vous traité par Rasilez (ou Rasilez HTC)

2 ans

2) Quel dosage de Rasilez prenez-vous ?

- Rasilez 150 mg
- Rasilez 300 mg
- Rasilez HTC 150/12,5 mg
- Rasilez HTC 300/12,5 mg
- Rasilez HTC 300/25 mg

3) Si vous êtes traité actuellement avec Rasilez HTC étiez-vous précédemment traité par Rasilez ?

- Oui → Rasilez 300/12,5 mg
- Non

4) Avez-vous actuellement d'autres médicaments pour traiter votre hypertension ? le(s)quel(s) ?

- Calcine 2 mg
- Selothen 200 mg

5) Lorsque l'on vous a prescrit Rasilez ou Rasilez/HTC pour la 1^{ère} fois était-ce :

- En remplacement d'un ou plusieurs médicament(s) antihypertenseur(s) (Si oui le(s)quel(s)).....
- En supplément d'un ou d'autres médicaments antihypertenseurs (Si oui le(s)quel(s)) Selothen 200 mg

6) Avez vous eu d'autres médicaments, arrêtés à ce jour, pour traiter votre hypertension avant ou pendant votre traitement par Rasilez ou Rasilez/HTC ?
Le(s)quel(s) ?

7) Concernant les médicaments cités à la question précédente pour quelle(s) raison(s) a/ont il(s) été arrêté(s) ?

- Suite à une absence d'efficacité
- Suite à une efficacité partielle
- Suite à des effets indésirables non contrôlés avec d'autres classes
- Autres raisons :

8) L'arrivée du Rasilez ou Rasilez HTC dans votre traitement a-t-elle été bénéfique ?

- Oui, diminution des valeurs tensionnelles → facile, ajout de Captopril par la suite
- Oui, diminution des valeurs tensionnelles mais apparition d'effet indésirables
- Oui, les valeurs tensionnelles étaient déjà bonnes avant mais disparition des effets indésirables
- Non, pas d'amélioration des valeurs tensionnelles

9) Avez-vous ressenti des effets indésirables avec l'arrivée du Rasilez ou Rasilez/HCT dans votre traitement ? Si oui le ou lesquels ?

10) Avez-vous été obligé(e) de stopper un traitement par Rasilez ou Rasilez HTC ? Si oui pour quelle(s) raison(s)

- Suite à l'absence d'efficacité
- Suite à des effets indésirables non contrôlés. Le(s)quel(s).....
- Vous êtes diabétique (type 1 ou 2) **ET** vous avez un traitement par ARA II ou IEC (ex : ramipril, valsartan, lisinopril, losartan candésartan, olmésartan, périndopril, énalapril, fosinopril, Triatec, Tareg, Zestril, Cozaar, Atacand, Kenzen, Olmetec, Coversyl, ...) (nouvelle contre-indication du 21/02/12)
- Vous êtes insuffisant rénal **ET** vous avez un traitement par ARA II ou IEC (nouvelle contre-indication du 21/02/12)

11) Avez-vous d'autres pathologie(s) associée(s) parmi les suivantes :

- Hypercholestérolémie ou dyslipidémie
- Diabète
- Autres

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLAIN P. : « pharmacologie » CdM éditions, 3^{ème} édition, 2000, 101-106, 287-291, 151-157
2. AMBROSI P. : « Traité de thérapeutique cardiovasculaire », Éditions Médecine-Sciences Flammarion, 2009, 36-42, 47-61, 90-96
3. AZIZI M, CHATELLIER G, GUYENE TT, MURIETA-GEOFFROY D, MENARD J. : « Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives ». *Circulation*. 1995 Aug 15, 92(4):825-34
4. AZIZI M, GUYENE TT, CHATELLIER G, WARGON M, MENARD J. : « Additive effects of losartan and enalapril on blood pressure and plasma active renin. » *Hypertension*. 1997 Feb, 29(2):634-40
5. AZIZI M, LINHART A, ALEXANDER J, GOLBERG A, MENTEN J, SWEET C, MENARD J. : « Pilot study of combined blockade of the renin-angiotensin system in essential hypertensive patients. » *J Hypertens*. 2000 Aug, 18(8):1139-47
6. AZIZI M., MENARD J. : « Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists » *Circulation*, 2004, 109 : 2492-2499
7. AZIZI M., MENARD J., BISSERY A., THAN-TAM G., BURA-RIVIERE A. : « Hormonal and hemodynamic effects of aliskiren and valsartan and their combination sodium replete normotensive individuals. » *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2 :947-955

8. AZIZI M., MENARD J., BISSERY A., THAN-TAM G., BURA-RIVIERE A., VAIDYANATHANS S., CAMISASCA RP. : « pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II–renin feedback interruption » J Am Soc Nephrol 15, 2004, 3126-3133
9. BOUNHOURE JP., ISNARD R. : « Insuffisance cardiaque, de la physiopathologie au traitement », Éditions médicales, 2000, 17-25
10. BRISAC AM., SAFAR M. : « Les diurétiques », Éditions INSERM, 1998, 59-81
11. CASAS JP, CHUA W, LOUKOGEORGAKIS S et al. : « Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes : systematic review and metaanalysis » The Lancet , 2005, 366 (9502):2026-33
12. CLIVE P. Page, MICHAEL J. Curtis, MORLEY C. Sutter, MICHAEL J. Walker, BRIAN B. Hoffman. : « Médicaments et système cardiovasculaire » Pharmacologie intégrée, 178-189
13. COLBERT BJ., KENNEDY BJ. : « Cardiopulmonary pharmacology », Pearson Prentice Hall, second édition, 2008, 191-202
14. CRAVEDI P, RUGGENENTI P, REMUZI G. : « Intensified inhibition of renin-angiotensin system : A way to improve renal protection ? » Curr Hypertens Rep 2007, 9:430-6
15. DUPREZ DA. : « Aliskiren : the next innovation in renin-angiotensin-aldosterone blockade .» Aging Health, 2009, 5, 269-279
16. FORCLAZ A, MAILLAIRD M, NUSSBERGER J, BRUNNER HR, BURNIER M. : « Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? ». Hypertension 2003 Jan, 41(1):31-6

17. FRAMPTON JE, CURRAN MP. : « Aliskiren: a review of its use in the management of hypertension. » : Drugs. 2007, 67(12):1767-92
18. FURUMATSU Y, NAGASAWA Y, TOMIDA K, MIKAMI S, KANEKO T, OKADA N, TSUBAKIHARA Y, IMAI E, SHOJI T. : « Effect of renin-angiotensin-aldosterone system triple blockade on non-diabetic renal disease : Addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker. » Hypertens Res 2008, 31:59-67
19. GRADMAN AH, KAD R. : « Renin inhibition in hypertension », J Am Coll Cardiol. 2008, 51(5):519-528
20. GIRERD X., DIGEOS-HASNIER S., LE HEUZEY J-Y. : « Guide pratique de l'hypertension artérielle », Édition Masson, 2004, 9-12, 75-77
21. GOUROUX. A. : « Physiologie des reins et des liquides corporels », 297-304
22. GUÉNARD. H. : « Physiologie humaine », édition Pradel ,156-176
23. HAREL Z, GILBERT C, WALD R, BELL C, PERL J, JUURLINK D, BEYENNE J, SHAH SP. : « The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. » BMJ. 2012, 344: e42
24. HASLER C., BRUNIER M. : « Rythme circadien de la tension artérielle et chronothérapie », Médecine et Hygiène 61(2449), 2003, 1694-1698
25. HERPIN.D. : « Les complications de l'hypertension artérielle », Éditions espaces 34, 2000, X-1-X-15
26. JENSEN C., HEROLD P., BRUNER H.R. : « Aliskiren : the first renin inhibitor for clinical treatment ». Nat. Rev. Drug Discov., 2008, 7, 399-410.

27. JORDAN J, ENGELI S, BOYCE SW, LE BRETON S, KEEFE DL. « Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension ». *Hypertension* 2007, 49 : 1047-55
28. KELLAND EE, MCAULEY LM, FILLER G. : « Are we ready to use aliskiren in children ? » *Ped Nephrol* 2011, 26 : 473-477
29. KOBORI H, NANGAKU M, NAVAR LG, NISHIYAMA A : « The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. » *Pharmacol Rev.* 2007 Sep, 59(3):251-87
30. LANDRY Y., GIES J-P. : « Des cibles vers l'indication thérapeutique » *Dunod pharmacologie*, 2004, 437-442
31. LEGRAND D., KRZESINSKI JM., SCHEEN AJ. : « Quelle place pour une double ou triple inhibition du système rénine angiotensine aldostérone ? » *Rev med Suisse* 2008 ; 4 :1792-1797
32. MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A et al : « 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) », *Journal of hypertension* 2007 ;25 :1105-1187
33. MARPEAU L. : « traité d'obstétrique, hypertension artérielle et grossesse » collège national des sages femmes, association française des sages femmes enseignantes, Elsevier Masson, 2010, 215-225
34. MENARD J., AZIZI M. : « The difficult conception, birth and delivery of renin inhibitor : controversies around aliskiren ». *J. Hypertens.*, 2007, 25, 1775-1782

35. MENARD J, CAMPBELL DJ, AZIZI M, GONZALES MF. : « Synergistic effects of ACE inhibition and Ang II antagonism on blood pressure, cardiac weight, and renin in spontaneously hypertensive rats. » *Circulation*. 1997 Nov 4, 96(9):3072-8
36. MUNGER MA, DRUMMOND W, ESSOP MR, MABOUDIAN M, KHAN M, KEEFE DL. « Aliskiren as add-on to amlodipine provides significant additional blood pressure lowering without increased oedema associated with doubling the amlodipine dose. » *Eur Heart J*. 2006, 121 (Suppl. 1):177-784
37. MURRAY A.V., KOENIG W., GARCIA-PUIG J., Patel S., UDDIN A., ZHANG J. : « Safety and efficacy of aliskiren/amlodipine/hydrochlorothiazide triple combination in patients with moderate to severe hypertension: A 54-week, open-label Study ». *J. Am. Soc. of Hypertens.*, 2012, 14, 821-827
38. NGUYEN G, DELARUE F, BURCKLÉ C, BOUZHIR L, GILLER T, SRAER JD. : « Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. » *J Clin Invest*. 2002 Jun, 109(11):1417-27
39. NOVARTIS, communiqué du 21/02/12 de pharmacovigilance
40. O'BRIEN E., BARTON J., NUSSBERGER J., MULCAHY D., JENSEN C., DICKER P., STANTON A. : « Aliskiren Reduces Blood Pressure and Suppresses Plasma Renin Activity in Combination With a Thiazide Diuretic, an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, or an Angiotensin Receptor Blocker ». *Hypertension*, 2007, 49, 276-284
41. ONDETTI MA, RUBIN B, CUSHMAN DW. : « Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. » *Science*. 1977 Apr 22, 196(4288):441-4
42. OPARIL S, YAROW SA, PATEL S, FANG H, ZHANG J, SATLIN A. : « Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial », *Lancet* 2007, 370:221-9

43. PARVING HH, BRENNER BM, MC MURRAY JJ, et al. : «Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE) : rationale and study design. » *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24, 1663-1671
44. PARVING HH, BRENNER BM, MC MURRAY JJ, DE ZEEUW D, HAFFNER SM, SOLOMON SD, CHATURVEDI N, PERSSON F, DESAI AS, NICOLAIDES M, RICHARD A, XIANG Z, BRUNEL P, PFEFFER MA; ALTITUDE Investigators. : « Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. » *N Engl J Med*. 2012 Dec 6, 367(23):2204-1
45. PARVING HH, PERSSON F, LEWIS JB, LEWIS EJ, HOLLENBERG NK; AVOID Study Investigators. : « Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. » *N Engl J Med*. 2008 Jun 5, 358(23):2433-46
46. RICHER C, BRUNEVALL P, MENARD J, GIUDICELLI JF. : « Additive effects of enalapril and losartan in (mREN-2)27 transgenic rats. » *Hypertension*. 1998 Feb, 31(2):692-8.
47. Société française de médecine vasculaire, Collège des enseignants de médecine vasculaire, Collège français de pathologie vasculaire : « Traité de médecine vasculaire », Éditions Elsevier Masson, tome 1, 2010, 579-606
48. SPÄT A, HUNYADY L. : « Control of Aldosterone Secretion: A Model for Convergence in Cellular Signaling Pathways. » *Physiol Rev*, 2004, 84: 489–539
49. TISSOT AC, MAUER P, NUSSBERGER J, SABAT R, PFISTER T, IGNATENKO S, VOLK HD, STOCKER H, MÜLLER P, JENNINGS GT, WAGNER F, BACHMANN MF. : « Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. » *Lancet*, 2008, 371, 821-827
50. TOUSSAINT J-F., JACOB M-P., LAGROST L., CHAPMAN J. : « L'athérosclérose : Physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques », Édition Masson, 2003, 15-21, 79-86

51. TYLICKI L, RUTKOWSKI P, RENKE M, LARCZYNSKI W, ALEKSANDROWICZ E, LYSIAK-SZYDLOWSKA W, RUTKOWSKI B. : « Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD : An open-label crossover randomized controlled trial. » Am J Kidney Dis 2008 Sep, 52(3):486-93
52. VENZIN RM, COHEN CD, MAGGIORINI M, WÜTHRICH RP. : « Aliskiren-associated acute renal failure with hyperkalemia. » Clin Nephrol. 2009, 98:326-328
53. Vidal recos recommandations en pratique 4^{ème} édition 2012
54. VILLAMIL A, CHRYSANT SG, CALHOUN D, SCHOBBER B, HSU H, MATRISCIANO-DIMICHINO L, ZHANG J : « Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. » J Hypertens. 2007 Jan, 25(1):217-26
55. VAUBOURDOLLE Michel : « Le moniteur de l'internat » tome 4 : médicaments 3^{ème} édition 2007, 487-537
56. WEIR RA, MCMURRAY JJ, PUU M, SOLOMON SD, OLOFSSON B, GRANGER CB, YUSUF S, MICHELSON EL, SWEDBERG K, PFEFFER MA, CHARM Investigators. : « Efficacy and tolerability of adding an angiotensin receptor blocker in patients with heart failure already receiving an angiotensin-converting inhibitor plus aldosterone antagonist, with or without a beta blocker. Findings from the candesartan in heart failure : Assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. » Eur J Heart Fail 2008, 10:157-63



Sites internet consultés

57. www.has-santé.fr recommandation sur l'HTA 2005 recommandations suspendues, consulté le 25 juin 2012
58. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/tr_2_j._blacher_2007_12_27_12_07_55_345.pdf, consulté le 24 novembre 2012
59. « Enquête FLAHS 2010 (French League Against Hypertension Survey) » disponible sur :
http://test.comitehta.org/wpcontent/uploads/downloads/2011/10/2010FLAHS_CombienHypertendus_Diapo.pdf consulté le 16 novembre 2012
60. « ESC 2010. L'aliskiren au centre d'un programme complet d'études cliniques, ASPIRE HIGHER » disponible sur <http://www.consensus-online.fr/ESC-2010-L-aliskiren-au-centre-d> consulté le 10 décembre 2012
61. « État des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007 : l'étude Mona Lisa » disponible sur
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/49_50/beh_49_50_2008.pdf consulté le 10 juin 2012
62. « Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006. » Disponible sur
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/49_50/beh_49_50_2008.pdf consulté le 10 juin 2012
63. « Point de repère n°10 : Hypertension artérielle et facteur de risque associés. Évolutions des traitements entre 2000 et 2006 ». Disponible sur
<http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/points-de-repere/n-10-hypertension-arterielle.php> consulté le 28 août 2012

64. « Point de repère n°34 : Médicaments remboursables délivrés en officine : principales évolutions en 2009 ». Disponible sur <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/points-de-repere/n-34-medicaments-delivres-en-officine.php> consulté le 28 août 2012
65. Prix des médicaments vignettés disponible sur : <http://medicprix.sante.gouv.fr> consulté le 1^{er} octobre 2012.
66. « Recommandations ESH 2007 pour la prise en charge de l’hypertension artérielle » disponible sur : <http://www.sfcardio.fr> consulté le 3 juin 2012.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 14 mars 2013

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Ilan THOUVENIN</p> <p><u>Sujet</u> : Place de l'aliskiren dans la thérapeutique antihypertensive actuelle : enquête auprès de médecins et patients de la région Lorraine.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de conférences Directeur : M. Gabriel TROCKLÉ, Maître de conférences Juges : MME Christelle DIONISIUS, Pharmacien M. Michel WIECZOREK, Médecin généraliste</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 25 janvier 2013</p> <p>S. GIBAUD Le Président du Jury</p> <p>G. TROCKLÉ Directeur de Thèse</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 07 février 2013</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Francine PAULUS <small>UNIVERSITE DE LORRAINE</small> <small>FACULTE DE PHARMACIE</small> </p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 18.02.2013.</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pierre MUTZENHARDT </p> <p align="right">N° d'enregistrement : 6075</p>

