

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

RÉPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Un But—Une Foi



Année Universitaire 2010/2011

Thèse N°...../2011

**ETUDE DES ASPECTS
PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUES DES
INHIBITEURS DE L'ENZÏME DE CONVERSION
AU CHU DU POINT G**

THÈSE DE PHARMACIE

**Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de
Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie,**

Le ... /... /2011

Par Monsieur :

Amadou Aly DIALLO

**Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLÔME D'ÉTAT)**

JURY :

PRÉSIDENT : P_{R.} BOUBAKAR DIALLO

MEMBRE : D_{R.} COUMBA ADIARATOU THIAM

CO-DIRECTEUR : D_{R.} SÉKOU BAH

DIRECTEUR : P_{R.} SAÏBOU MAÏGA

SOMMAIRE

Sommaire

Introduction	1
I. Objectifs	2
II. Généralités	
A- Première partie : Généralités sur les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.	
Historique	3
Rappel sur le système rénine-angiotensine et celui des kinines.....	4
Classification des inhibiteurs de l'enzyme de conversion	9
Présentations pharmaceutiques	16
B- Deuxième partie : Généralités sur les maladies cardio-vasculaires.	
Les maladies cardio-vasculaires	17
III. Méthodologie	37
IV. Résultats	41
V. Commentaires et discussion.....	55
VI. Conclusion.....	60
VII. Recommandations	62
VIII. Références bibliographiques	63
VIV. Annexes	65
SERMENT DE GALIEN	76

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DEDICACES

- Au nom d'ALLAH Le Tout Miséricordieux, Le Très Miséricordieux
- Louange à ALLAH, Seigneur de l'univers.
- Le Tout Miséricordieux, Le Très Miséricordieux.
- Maître du jour de la rétribution.
- C'est Toi Seul que nous adorons et C'est Toi Seul dont nous implorons secours.
- Guide-nous sur le droit chemin,
- Le chemin de ceux que Tu as comblé de faveurs, non pas de ceux qui ont encouru Ta colère, ni des égarés.

Au Prophète messager de Dieu: que la paix, bénédiction et salut soit sur vous, votre famille et à tout ceux qui vous suivront jusqu'au jour du jugement dernier Amen!

À mon père : Aucun mot ne saurait traduire toute ma gratitude. Cette éducation que nous avons reçue n'était en fait que ta volonté de nous voir réussir. Voici le résultat de tes efforts consentis. Qu'Allah, le tout puissant t'accorde longévité et santé ! Amen

À ma mère : je ne saurais comment qualifier ta présence inoubliable dans mon cœur. Toi qui as suivi mes premiers pas dans les études surtout primaires, tu m'as toujours aidé à surmonter les difficultés par tes grandes bénédictions, ton courage et surtout ton amour pour moi. Que Dieu nous donne une longue vie couronnée de paix, de succès et d'amour ! À travers ce travail, je te remercie infiniment et saches que ce travail est le tien.

À mes frères et sœurs : Moussa, Nènè, Abba, Lalla, Ami, Ina

L'unité familiale n'a pas de prix ; qu'elle demeure pour nous l'objectif premier. Nous devons donc rester unis et solidaires à jamais.

Merci pour vos conseils et vos multiples soutiens. Ce travail est le vôtre ; trouvez ici toute mon affection et mon profond attachement. Je souhaite qu'il puisse vous servir d'exemple et vous inciter à faire mieux.

REMERCIEMENTS

À docteur Seydou M COULIBALY

Pour votre humanisme, votre rigueur dans le travail bien fait. Pour les encouragements, la disponibilité, l'assistance et votre ouverture d'esprit à mon égard. Votre soutien et votre confiance m'ont été d'un apport considérable.

Trouvez en ce travail, l'expression de ma profonde gratitude et de ma reconnaissance.

À tout le personnel du service de la pharmacie hospitalière : Mme Diarra, Mme Boly, Mme Sidibé, Hamidou, Astan, M. Kassim, M. Moussa, Tanti Oumou, Kassim Wologuemé... retrouvez ici toute ma reconnaissance et mes sincères attachements.

À Dr Sangaré: votre désir profond de valoriser la profession fait de vous une personne respectable. Recevez ici l'expression de ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.

À tous les étudiants hospitaliers, internes et docteurs de la pharmacie du CHU du Point G : Dr Lassine, Dr Saibou, Dr Diamou, Dr Chiaka, Dr Radiatou, Dr Benjamin, Dr Bernadette, Dr Ibrahim Sangaré, Dr Cheick Kouyaté, Ema, Guindo, Pierre, Sylla, Marcellé, Abdoulaye, Yara, Ken et Touré, vos encouragements et conseils ne m'ont jamais fait défaut. Recevez toute ma sympathie

À tous ceux dont je n'ai pu citer le nom : je vous porte tous dans le cœur et personne ne sera oublié ; merci pour tout !

À tous les amis et étudiants de la promotion Pr. Moussa Harama : Cis, Bob, Amadou, Sory, Abel, Mapi, Ama, Fabé, Mougaré, Oumar, Vincent, Kandja, Ema, Baga, Mariam Dolo, Kaou ...

Retrouvez ici toute ma reconnaissance et mes sincères attachements. Bonne chance pour la suite.

À tout le personnel de l'officine « Espoir Kati » Mamadou Diakité, Modibo Dembélé, Sory I Diallo particulièrement le Dr Moko N'Tafé votre rigueur dans le travail a été pour moi une vraie source d'inspiration. Vous avez corrigé mes erreurs et vous m'avez donné le goût de la pratique officinale. Merci pour votre patience à mon égard. Je vous serai éternellement reconnaissant !

À mes amis et camarades : Amadou Keita, Younouss Keita, Sory Teketé, Aboubacar Cissouma, Djénèba Traoré dite Mah, Fatoumata Haidara dite Fatouma, Bob Full j, Mapi, Ama, Sidy, Oumar... les souvenirs des moments passés avec vous resteront à jamais gravés dans ma mémoire. Vous êtes et vous resterez mes compagnons. Que le tout puissant raffermisse nos liens. Merci pour tout.



MENTION SPECIALE

MENTION SPECIALE

Au Dr Sékou Bah

Cher maître, nous nous inclinons devant votre immense savoir. Vous représentez pour nous un véritable génie et ce fut un honneur de travailler à vos côtés. Merci d'avoir daigné partager avec nous vos connaissances. Soyez remercié.

Au Dr Seydou Moussa Coulibaly

Vous êtes un être d'exception et un mentor d'hommes sans pareil. Travailler sous votre direction à la pharmacie hospitalière a été un véritable plaisir. Nous avons beaucoup appris de vous. Trouvez ici nos sincères remerciements.

A l'informaticien Younouss Keïta

Vous n'avez ménagé aucun effort pour la réalisation de ce document en tant qu'informaticien et ami. Veuillez accepter mes sincères remerciements. Que Dieu raffermisse nos liens.

A MON MEILLEUR AMI, AMADOU KEITA DIT LINK

Tu as été, tu es et tu resteras mon meilleur ami. Je remercie le bon DIEU qui nous a permis de nous connaître. Merci pour tous tes conseils amigo.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

À notre maître et Président du jury :

Professeur Boubakar DIALLO

- * **Professeur titulaire de cardiologie ;**
- * **Spécialiste en pneumologie ;**
- * **Diplômé d'allergologie, d'immunologie clinique, de radiographie thoracique et de médecine de sport ;**
- * **Chef de service de cardiologie au CHU Point G ;**
- * **Chevalier de l'ordre du Mérite National.**

Cher Maître,

Votre disponibilité et votre particulière simplicité nous ont permis d'apprécier vos éminentes qualités humaines et scientifiques. Nous ne saurons jamais trouver les justes mots pour vous témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous portez à notre travail, mais aussi pour la promptitude avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury. Votre expérience, l'ampleur de votre savoir, mais aussi votre personnalité sont des qualités qui font de vous un Maître exemplaire. Veuillez accepter, cher maître le témoignage de notre profond respect et de notre sincère gratitude.

À notre maître et juge :

Docteur Coumba Adiaratou THIAM

*** Docteur en cardiologie ;**

*** Cardiologue à l'hôpital Mère enfant**

Cher Maître,

Votre présence dans ce jury de thèse nous comble au plus haut degré. Nous avons été marqués par vos qualités humaines. Votre dynamisme et votre simplicité nous ont frappés dès les premiers instants. Merci pour la patience que vous avez manifestée à notre égard. Veuillez accepter l'expression de notre profond respect et de notre éternelle reconnaissance.

À notre Maître et Co-directeur de thèse :

Docteur Sékou BAH

*** Maître Assistant en Pharmacologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie ;**

*** Pharmacologue à la pharmacie hospitalière du Point G ;**

*** Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;**

*** Membre du Comité Technique de Pharmacovigilance.**

Cher Maître,

Dès notre premier contact avec vous, nous avons pu représenter l'étendue de votre savoir ainsi que vos nombreuses qualités humaines. Tout au long de notre cursus, nous avons été émerveillés par votre enseignement et encore, ce travail est entièrement le fruit de votre génie scientifique. Guidés pas après pas par vos pertinentes remarques, nous avons pu évoluer dans ce travail dans un sentiment constant de sérénité quant à son aboutissement. Homme de principes, soucieux d'atteindre en toutes choses la perfection, vous nous avez à jamais marqué cher Maître. Nous garderons de vous l'image de l'homme qui a semé en nous l'amour des sciences pharmaceutiques. Merci pour la patience et la compréhension que vous avez eues à notre endroit. Permettez-nous de vous réitérer l'expression de notre reconnaissance et de notre admiration.

À Notre Maître et Directeur de thèse :

Professeur Saïbou MALIQ

- * **Maître de conférence en législation à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'odontostomatologie;**
- * **Membre du comité d'Ethique de la FMPOS ;**
- * **Membre du comité National d'Ethique (CNESS) ;**
- * **Membre du comité National de PHARMACOVIGILANCE ;**
- * **Chevalier de l'ordre du Mérite de la Santé du Mali.**

Cher Maître,

Nous vous sommes infiniment reconnaissants d'avoir accepté de diriger ce travail malgré vos nombreuses occupations professionnelles.

Nous avons eu l'honneur de bénéficier de votre enseignement de qualité au cours de notre cursus académique. En plus de vos mérites scientifiques, nous gardons de vous l'image d'un homme simple, généreux, disponible et dévoué à ses étudiants. Trouvez ici le témoignage sincère de notre profonde reconnaissance et de toute notre gratitude.

ABREVIATIONS ET SIGLES

SIGLES ET ABREVIATIONS

ADH : Hormone Antidiurétique

ARV : Anti Rétroviraux

AT : Angiotensine

ATH : Anti Hypertenseur

ATPase : Adénosine triphosphatase

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-vitamine K

BAV : Bloc auriculo-ventriculaire

BPP : Bradykinine Potentializing Peptide

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I en Angiotensine II

FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire

HDL : High Density Lipoprotein

HMG-CoA: Hydroxy-méthyl-glutaryl coenzyme A

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Insuffisance Cardiaque

Ica : Inhibiteur Calcique

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IM : Intra Musculaire

LDL : Low Density Lipoprotein

OAP : Œdème Aiguë du Poumon

PA : Pression Artérielle

PG : Prostaglandine

PVVIH/Sida: Personne Vivant Avec le Virus de l'immunodéficience humaine/
syndrome d'immuno déficience acquise

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

INDEX DES TABLEAUX

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I. Effets biologiques des médiateurs impliqués dans l'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.....	8
Tableau II. Principales données pharmacocinétiques concernant les I.E.C.....	10
Tableau III. Appréciation de la puissance et de la cinétique de l'inhibition De l'enzyme de conversion après une dose unique d'inhibiteur.....	13
Tableau IV: Posologie des Bêtabloquants.....	20
Tableau V : Posologie des antihypertenseurs centraux.....	22
Tableau VI : Posologie des inhibiteurs calciques.....	23
Tableau VII: Principaux dérivés nitrés et leurs posologies.....	25
Tableau VIII : Posologie des antiarythmiques.....	27
Tableau IX : Posologie des hétérosides cardiotoniques.....	28
Tableau X : Posologie des AVK.....	30
Tableau XI: Posologie des antiagrégants plaquettaires.....	31
Tableau XII : Posologie des thrombolytiques.....	32
Tableau XIII: Posologie des hypolipémiants.....	35
Tableau XIV : Répartition des patients selon l'âge.....	42

Tableau XV : Répartition des patients selon le sexe.....	42
Tableau XVI : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.....	43
Tableau XVII : Répartition des patients selon la résidence.....	43
Tableau XVIII : Répartition des patients selon le niveau socio-économique...	44
Tableau XIX : Répartition des patients selon les motifs de consultation.....	45
Tableau XX : Répartition selon les pathologies.....	45
Tableau XXI : Répartition des IEC selon le dosage, le type, la forme ainsi que la disponibilité à la pharmacie hospitalière.....	46
Tableau XXII : Répartition des médicaments associés au Captopril 25mg	47
Tableau XXIII : Répartition des médicaments associés à l' Ecazide 25/50mg	48
Tableau XXIV : Répartition des médicaments associés au Tritazide 4/25mg	48
Tableau XXV : Répartition des médicaments associés au Coversyl 4mg	49
Tableau XXVI : Répartition des médicaments prescrits selon leur classe pharmaco-thérapeutique.....	50

Tableau XXVII : Prescription de **Captopril 25mg** selon les pathologies.....50

Tableau XXVIII : Prescription d'**Ecazide 25/50mg** selon les pathologies.....51

Tableau XXIX : Prescription de **Tritazide 4/50mg** selon les pathologies.....51

Tableau XXX : Prescription de **Coversyl 4mg** selon les pathologies.....52

Tableau XXXI : Répartition des médicaments prescrits selon le type de médicament.....52

Tableau XXXII : Répartition des inhibiteurs de l'enzyme de conversion prescrits selon les posologies données.....53

Tableau XXXIII : Répartition des médicaments prescrits avec **Captopril 25mg** selon le type d'interactions.....54

Introduction

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) constituent une classe thérapeutique originale dont les propriétés résultent d'une action sur les mécanismes régulateurs neurohormonaux de l'hémodynamique. Les IEC forment un groupe thérapeutique récent, prenant une part importante dans le traitement de l'hypertension systémique ou pulmonaire, de l'insuffisance cardiaque congestive et du post infarctus avec ou sans insuffisance cardiaque [1].

En Allemagne, environ 20% de la population et une personne de plus 55 ans sur deux prennent des médicaments pour traiter l'hypertension artérielle. Environ 35% des patients hypertendus sont traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en monothérapie et environ 55% en combinaison avec un autre médicament hypotenseur [1].

Aux Etats-Unis, 114 millions de boîtes d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont été prescrites en 2001, représentant un chiffre d'affaires de 4,3 milliards de dollars US [1].

Certes les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont considérablement régressé l'évolution des maladies cardiovasculaires, mais il faut souligner que certaines prescriptions erronées et/ou abusives, l'automédication avec ces médicaments provoquent des effets secondaires.

Au Mali, aucune étude pharmaco-épidémiologique n'a été faite à notre connaissance sur la prescription des IEC en monothérapie, en combinaison avec un autre médicament ainsi que le profil des patients qui sont traités avec un IEC et le prix de ces médicaments.

C'est dans ce contexte que nous avons à travers ce travail, étudié la prescription des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au service de cardiologie B du CHU du Point G.

I. OBJECTIFS

1. Objectif général :

-Etudier les aspects pharmaco-épidémiologiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au CHU du point G.

2. Objectifs spécifiques :

2.1. Identifier les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) prescrits en singleton ou en combinaison.

2.2. Déterminer les profils sociodémographique et pathologique des patients sous IEC.

2.3. Identifier les médicaments prescrits en association et les interactions médicamenteuses potentielles.

2.4. Déterminer le taux de disponibilité des IEC à la pharmacie hospitalière du CHU du point G.

III. GENERALITES

1-Historique :

La première pierre du développement des inhibiteurs de l'ECA a été posée en 1956 avec l'explication de la fonction de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ECA) par Leonard Skeggs. La signification de cette enzyme pour la régulation de la pression artérielle a été largement sous-estimée dans les premiers temps.

Quatorze (14) ans après la découverte de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (1970), le pharmacologue Sergio H. Ferreira a lui-même observé que le venin du serpent « Jararaca » fer de lance entraînait in vitro une inhibition de cette enzyme. Un des composants efficaces a été alors isolé avec le pentapeptide BPP_{5a} contenu dans ce venin de serpent.

Étant donné que BPP_{5a} est très instable dans le corps, une étude a démarré presque au même moment, afin de découvrir des inhibiteurs plus puissants et plus stables de cette enzyme. Un premier succès est intervenu en 1971 avec la découverte de l'action inhibitrice de l'ECA du nonapeptide téprotide. Le développement clinique du téprotide a cependant été arrêté deux ans plus tard par le fabricant, en raison de son intérêt commercial insuffisant.

Au début des années 1970, la structure partielle efficace des peptides inhibiteurs de l'ECA, BPP_{5a} et téprotide a pu être établie. Ces découvertes ont permis de développer de nouveaux inhibiteurs de l'ECA non peptidiques. En 1974, l'inhibiteur de l'ECA Captopril a été décrit pour la première fois : il était le produit d'un grand travail de recherche de principe actif (screening), entrepris par la société pharmaceutique Squibb. C'est en 1981 qu'il a été introduit en thérapie, comme étant le premier inhibiteur de l'ECA. Deux ans plus tard, un deuxième inhibiteur de l'ECA, l'énalapril a été mis sur le marché.

En raison du grand succès thérapeutique et économique des médicaments Captopril et énalapril, une deuxième génération d'inhibiteurs de l'ECA a été

développée et elle est disponible depuis le début des années 1990 (par ex. lisinopril et ramipril) [2].

2- Rappel sur le système rénine-angiotensine et celui des kinines :

2-1- Les différents constituants du système rénine-angiotensine-aldostérone

- **La rénine** : est une aspartyl protéase qui provoque l'hydrolyse de son unique substrat qu'est l'angiotensinogène. Les cellules myoépithélioïdes de l'artériole afférente des glomérules de l'appareil juxtaglomérulaire sont le seul site de sécrétion de la rénine sous forme active. Plusieurs sites de sécrétion de la rénine sous forme inactive sont connus (rein, foie, rate, ovaire et testicule) mais la maturation reste spécifique des cellules myoépithélioïdes.
- **L'angiotensinogène** : est une glycoprotéine bio synthétisée et sécrétée essentiellement par le foie. Son taux de sécrétion est régulé directement au niveau transcriptionnel (sécrétion stimulée par les oestrogènes, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, l'angiotensine II et l'inflammation). La régulation du taux circulant est essentiellement fonction de la sécrétion hépatique et de la consommation par la rénine qui le transforme en angiotensine I par hydrolyse.
- **L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)** : est ubiquitaire et catalyse l'hydrolyse des deux derniers acides aminés de l'extrémité carboxy-terminale des peptides. Elle compte de nombreux substrats comme l'angiotensine I, la bradykinine ou encore la substance P. Elle existe sous trois formes : membranaire (la plus représentée), circulante et testiculaire. Sa distribution est large puisque la forme membranaire est présente sur toutes les cellules endothéliales et épithéliales, et plus particulièrement dans tous les lits capillaires. La quantité d'enzyme ne semble donc pas être un facteur limitant dans la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II.
- **L'angiotensine II** : est l'effecteur du SRAA, en agissant sur ses organes cibles par l'intermédiaire de deux types de récepteurs (AT1 et AT2) présents dans de nombreux tissus (cellules musculaires lisses, cellules corticosurréaliennes,

cellules mésangiales et épithéliales rénales, cellules cardiaques, cellules nerveuses, cellules myoépithélioïdes rénales...).

• **L'aldostérone** : est un minéralocorticoïde sécrété par les cellules de la zone glomérulée du cortex surrénalien sous la stimulation de l'angiotensine II. La régulation de sa sécrétion fait intervenir un rétrocontrôle négatif de l'aldostérone sur la sécrétion de rénine et un facteur environnemental qu'est le niveau d'apport de sodium alimentaire. En effet, un excès de sodium alimentaire entraîne une réduction de la sensibilité de la surrénale à l'angiotensine II, et inversement (le mécanisme de cette régulation n'étant pas clairement établi) [2]. La recherche sur les constituants du SRAA n'est pas encore achevée, comme en témoigne la découverte d'une ECA II dont les propriétés sont largement différentes de celles de l'ECA (elle ne convertit pas l'Angiotensine I en Angiotensine II et semble inhiber la formation d'Angiotensine II) [3].

2.2. La sécrétion de rénine :

Qui correspond au mécanisme régulateur du système rénine-angiotensine dépend de plusieurs facteurs :

- **Des récepteurs vasculaires** : situés sur les cellules juxta-glomérulaires de l'artériole afférente du glomérule. Toute augmentation de la pression de perfusion rénale entraîne une diminution de la sécrétion de rénine. Il s'agit là de récepteurs sensibles de façon spécifique aux variations de la tension de la paroi artériolaire.
- **Du régime sodé** : par l'intermédiaire de récepteurs situés au niveau de la macula densa et sensibles au flux de réabsorption de chlorure de sodium. A ce niveau, la stimulation de la sécrétion de rénine pourrait être liée à une réduction de la charge sodée du néphron distal à l'origine d'une réduction du flux de sodium à travers la cellule tubulaire.
- De l'intervention du **système nerveux sympathique** : par l'intermédiaire des terminaisons nerveuses sympathiques situées au niveau des cellules juxta-glomérulaires. La stimulation sympathique entraîne une libération de rénine qui

met en jeu des récepteurs bêta adrénergiques qui semblent être de nature bêta 1. Le rôle de ces récepteurs bêta est maintenant bien clair. Les données concernant ce contrôle alpha adrénergique de la sécrétion rénine sont en fait contradictoires.

- Des **concentrations de l'angiotensine II** : par l'intermédiaire d'un mécanisme de feed-back négatif faisant que toute réduction de la concentration de l'angiotensine II, par exemple secondaire à l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, se traduit par une stimulation de la libération de rénine et une augmentation des taux d'activité rénine plasmatique.

- De **l'hormone anti-diurétique** : qui inhibe la sécrétion de rénine surtout lorsque celle-ci est stimulée.

- Des **prostaglandines** en particulier de la prostacycline et de la PGE2 qui stimulent la production de rénine in vitro et in vivo.

- Enfin du **potassium** : par un mécanisme qui semble faire intervenir la macula densa, l'hyperkaliémie inhibant la sécrétion de rénine et l'hypokaliémie la stimulant.

Les IEC peuvent interférer également avec le système des kinines dont le fonctionnement est globalement parallèle à celui du système rénine angiotensine. La prékallicréine est convertie en sa forme biologiquement active par de nombreuses substances comme les facteurs X et XII de la coagulation. Cette enzyme va détacher le peptide actif qu'est la bradykinine de son substrat, le kininogène. La bradykinine est dégradée par les kininases I et II. Cette dernière est identique à l'enzyme de conversion de l'angiotensine I. La bradykinine a de nombreuses actions physiologiques : effet vasodilatateur au niveau de nombreux territoires, mais aussi bronchospasme et stimulation des afférences vagales de type C. La bradykinine stimule aussi la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines ceci tout particulièrement dans le muscle lisse vasculaire et dans les cellules médullaires rénales. Au niveau de ces sites, peut être mis en évidence une augmentation de la production de prostacycline et de prostaglandine E2 (prostaglandines vasodilatatrices) [4].

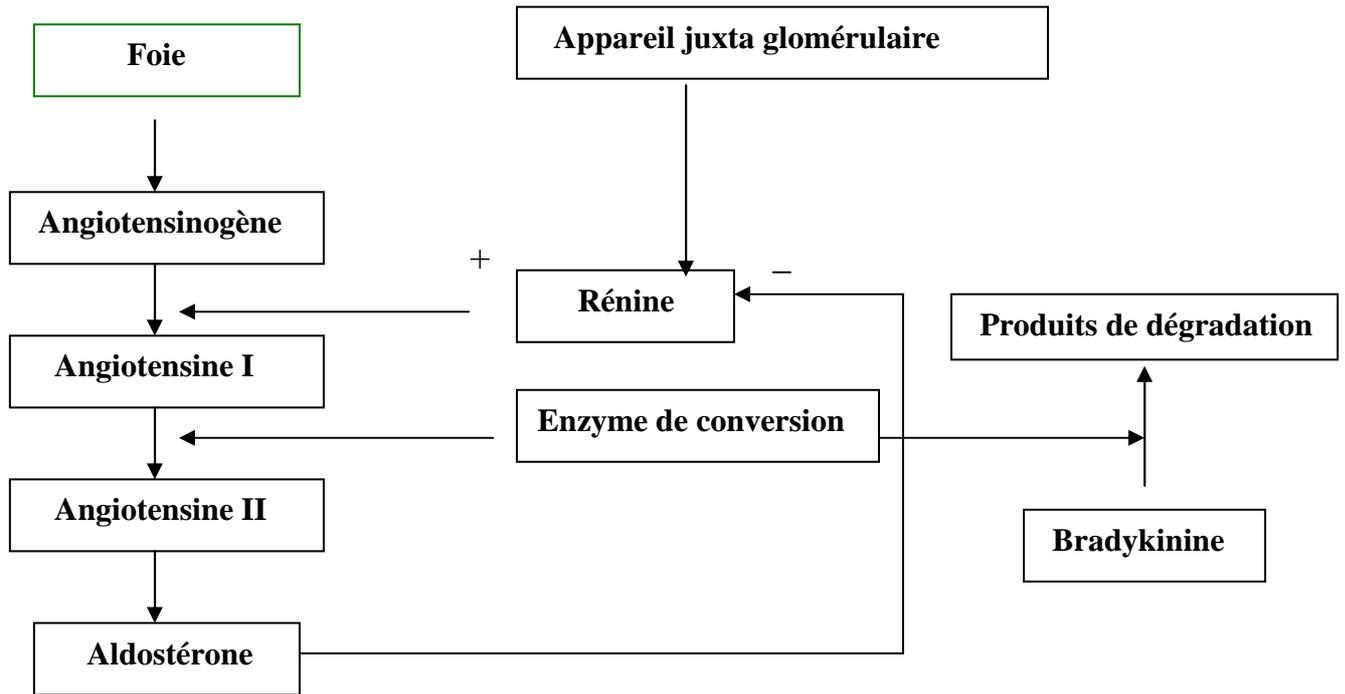


Figure 1: Le système rénine-angiotensine-aldostérone [5].

Tableau I : Effets biologiques des médiateurs impliqués dans l'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion [4].

MEDIATEURS	EFFETS BIOLOGIQUES
<p>Angiotensine II (effets inhibés par le blocage de l'enzyme de conversion)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - action vasoconstrictrice directe - libération d'aldostérone (par la cortico-surrénale) - libération d'adrénaline (par la médulo-surrénale) - libération de noradrénaline (par les terminaisons nerveuses sympathiques) - libération d'hormone anti-diurétique - stimulation centrale du tonus sympathique - vasoconstriction rénale (artériole efférente du glomérule) - réabsorption tubulaire de sodium - inhibition de la libération de rénine
<p>Bradykinine (effets potentialisés par le blocage de l'enzyme de conversion)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - action vasodilatatrice - natriurèse - libération de prostaglandines

3. Classification des inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

3.1. Propriétés chimiques des IEC

L'enzyme de conversion est une métalloenzyme appartenant à la famille des carboxypeptidases. Elle est susceptible d'agir sur de nombreux substrats peptidiques. Elle clive la partie C terminale de l'angiotensine I en libérant l'angiotensine II et un dipeptide. L'affinité des IEC pour l'enzyme de conversion varie suivant les produits, il est possible de classer les IEC selon l'élément structural qui interagit avec l'enzyme de conversion. On trouve alors des IEC interagissant par différentes fonctions :

- ☒ Fonction sulfhydrile
- ☒ fonction carboxylique
- ☒ fonction phosphorée.

Le premier type d'inhibiteur qui correspond à des peptides ne pouvait être utilisé en thérapeutique car détruit lors de la prise orale et donc seulement utilisable par voie intraveineuse. Cet obstacle a été levé par le développement de composés actifs par voie orale, développement qui a été rendu possible grâce à une étude très poussée des relations structure-activité des substrats et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Le premier inhibiteur actif per os, le Captopril sans parenté structurale avec les peptides de venin de serpent est une substance qui contient un groupement thiol (SH). Il s'agit du mercaptopropanoylproline (analogue dipeptidique). Ultérieurement, d'autres inhibiteurs ont été mis au point en particulier l'énalapril dont la structure diffère du Captopril. Hormis le fait qu'il s'agisse d'un analogue tripeptidique, les deux principales différences de l'énalapril et le Captopril sont d'une part l'absence de groupement thiol sur l'énalapril et d'autre part le fait que, pour être actif, l'énalapril doit au préalable être transformé au niveau du foie en un diacide, l'acide énalaprilique. L'énalapril est donc un promédicament correspondant à un acide-ester inactif par lui-même mais qui à la différence du métabolite actif se résorbe par voie digestive. [1]

3.2. Propriétés pharmacocinétiques des IEC

Le maximum de l'action survient de 1 à 8 heures après la prise et la demi-vie est de 1 à 40 heures (mais sur les métabolismes du système rénine-angiotensine-aldostérone est probablement plus longue). Il existe, pour certains produits, une élimination rénale importante en produits inchangés et/ou en métabolites actifs, d'où une nécessité de réduction de la posologie en fonction de la clairance de la créatinine avec ajustement de la fréquence d'administration.

La résorption digestive est parfois modifiée par les aliments (périndopril).

Le passage à travers la barrière foetoplacentaire et dans le lait maternel est faible [6].

Tableau II : Principales données pharmacocinétiques concernant les I.E.C [4].

	Fract.Résor %	Tps. d'app. du pic (h)	Vol. app de dist.	Fix. Prot.	½ vie d'élim. (h)	Elimination rénale (%)
Captopril	70	1	0,7 l/kg	30	1-9	60
Enalapril	60-70	4	1,5 l/kg	50	36	
Lisinopril	25-50	7	2 l/kg	< 30	40	100
Périndopril	77	3	0,16 l/kg	< 30	30	60
Pentopril	60	2	0,83 l/kg		2	60
Fosinopril	75	3	0,12 l/kg	95	51	75
Cilazapril	80-100	1			1-2	
Ramipril	60	2			10-20	37

Légende :

Frac.Résor : fraction résorbée ; Tps. App : temps d'apparition ;

Vol. app de dist : volume apparent de distribution ; d'élim : élimination ;

Fix.Prot : fixation protéique.

3.3. Propriétés pharmacodynamiques des IEC

Tous les inhibiteurs de l'enzyme de conversion empêchent cette enzyme d'agir sur son substrat naturel, l'angiotensine I, et inhibent ainsi la conversion de l'angiotensine I inactive en angiotensine II active.

3.3.1. Effets cardiovasculaires

a- Effets hémodynamiques systémiques

Chez l'hypertendu, la diminution des résistances périphériques totales est nette s'accompagnant d'une chute de la pression artérielle à la fois systolique et diastolique. Une activité rénine plasmatique élevée doit rendre prudent et faire instaurer un traitement à posologie progressive. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion réduisent la masse myocardique et améliorent les indices de relaxation myocardique.

Chez l'insuffisant cardiaque, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion diminuent les résistances périphériques totales améliorent ainsi la post charge mais réduisent également la pré charge par un effet vasodilatateur veineux indirect médié en partie par les prostaglandines. La chute de la pression artérielle est modeste et s'accompagne d'une augmentation nette du débit et de l'index cardiaque, du volume d'éjection systolique avec baisse de la pression télédiastolique ventriculaire gauche et de la pression capillaire pulmonaire.

b- Effets cardiaques

- * Effet sur la fréquence cardiaque : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion n'augmentent pas la fréquence cardiaque à l'inverse de certains autres vasodilatateurs.
- * Effet sur la circulation coronaire : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion pourraient exercer un effet bénéfique au niveau coronaire.
- * Effet sur le remodelage : les IEC ont un effet bénéfique sur le remodelage vasculaire (diminution de prolifération néo-intimale) et myocardique (diminution de l'hypertrophie inappropriée).

3.3.2. Effets rénaux

a- Effets hémodynamiques rénaux

Ces effets sont dans la plupart des cas bénéfiques mais il convient de signaler la possibilité, en cas de sténose bilatérale ou en cas d'hypovolémie, de survenue d'une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique : la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion dans ces conditions provoquera la chute du taux d'angiotensine II et la levée de la vasoconstriction de l'artériole efférente qui maintenait une pression de filtration glomérulaire satisfaisante.

b- Effets tubulaires

Plusieurs facteurs concourent à un effet natriurétique :

- diminution de la production d'aldostérone ;
- chute des taux plasmatiques d'angiotensine II qui ne peut plus dans ces conditions exercer au niveau tubulaire son effet antinatriurétique ;
- potentialisation des effets du facteur natriurétique atrial.

3.3.3. Effets humoraux

a- Effets sur le système rénine-angiotensine-aldostérone

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion entraînent une diminution des concentrations plasmatiques en aldostérone et une élévation de l'activité rénine plasmatique et de l'angiotensine I.

b- Action sur le système kallibréine-kinine et des prostaglandines

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion augmentent la production de prostaglandines vasodilatatrices PGI₂ et PGE₂ par un mécanisme discuté où l'augmentation des taux de bradykinines (moins dégradée) pourrait jouer un rôle important.

c- Action sur les catécholamines circulantes

Une diminution des catécholamines circulantes a pu être observée dans l'insuffisance cardiaque.

d- Action sur l'hormone antidiurétique (ADH)

Les taux plasmatiques d'ADH diminuent en présence d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez l'hypertendu et l'insuffisant cardiaque [6].

Tableau III : Appréciation de la puissance et de la cinétique de l'inhibition de l'enzyme de conversion après une dose unique d'inhibiteur [4].

	Puissance (dose nécessaire pour un blocage maximal)	Délai de survenue de l'inhibition après prise orale	Durée du blocage	
			Maximal	Résiduel
Captopril	20 mg	15min	2h	4h=60%
Enalapril	10mg	4h	6h	24h=70%
Lisinopril	10-20mg	4-8h	6-24h	72h=40%
Périndopril	8-16mg	1-3h	12h	48h=50%
Ramipril	5mg	2h	8h	72h=35%
Cilazapril	5mg	30min	8h	24h=50%
Pentopril	250-500mg	30min	8h	12h=30%

3.4. Indications des IEC

* **Hypertension artérielle :** l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion est équivalent à celui des diurétiques ou des bêtabloquants dans l'hypertension artérielle modifiée et de moyenne importante. L'association des inhibiteurs de l'enzyme de conversion avec les diurétiques thiazidiques ou d'autres diurétiques de l'anse renforce l'efficacité antihypertensive et permet de réduire les risques d'hypokaliémie induits par ces diurétiques.

* **Insuffisance cardiaque congestive :**

- Effets hémodynamiques à court terme

Les IEC diminuent les pressions de remplissage ventriculaire et pulmonaire et augmentent le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque sans modifier la fréquence cardiaque.

- Insuffisance cardiaque chronique congestive

L'efficacité clinique est là encore largement démontrée ainsi qu'une amélioration de la survie au cours de l'insuffisance cardiaque congestive chronique sévère.

- Infarctus du myocarde [6].

3.5. Effets indésirables des IEC

3.5.1. Effets indésirables en rapport avec l'action pharmacologique

- modification de la fonction rénale ;

-hyperkaliémie ;

- hypotension artérielle ;

3.5.2. Effets indésirables éventuellement en rapport avec l'action pharmacologique

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

3.5.3. Autres effets indésirables

a- effets indésirables non spécifiques

Ce sont :

- des troubles digestifs banals ;

- des rashes morbilliformes prurigineux ;

- des sensations d'asthénie ou d'étourdissement, céphalées.

b- effets indésirables spécifiques du Captopril

Ce sont :

- des troubles transitoires du goût pouvant aller jusqu'à la disparition complète (agueusie) ;
- une leuconéutropénie ;
- une protéinurie [6].

3.6. Interactions médicamenteuses

* Sels de potassium et les diurétiques épargneurs potassiques :

L'association de ces substances à des IEC expose au risque grave d'hyperkaliémie.

* Insuline et les sulfamides hypoglycémiantes :

L'association aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut être responsable d'hypoglycémie.

* Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Ils peuvent inhiber les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

* Lithium :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent entraîner des élévations de la lithémie [6].

4. Présentations pharmaceutiques [1]

Captopril	LOPRIL* Cp 25 et 50 mg
Enalapril	RENITEC* 5 et 20 mg
Lisinopril	PRINIVIL* 5 et 20 mg
Périndopril	COVERSYL* 2,5 5 et 10 mg
Quinapril	ACUITEL* 5 et 20 mg
Ramipril	TRIA TEC* Cp 1,5 2,5 et 5 mg
Bénazépril	CIBACENE* Cp 5 et 10 mg
Cilazapril	JUSTOR* Cp 0,5 1 et 2,5 mg
Trandolapril	ODRIK* Gl à 0,5, 2 et 4 mg
Fisinopril	FOZITEC* Cp 10 et 20 mg
Moexipril	MOEX* Cp 7,5 et 10 mg
Imidapril	TANATRIL* Cp 5 et 10 mg
Zofénopril	ZOFENOPRIL* Cp 15 et 20 mg

L'association d'un diurétique de type thiazidique à un IEC est souvent utile et il existe plusieurs préparations pharmaceutiques de ce type. Nous en citons quelques exemples.

Captopril +Hydrochlorothiazide	ECAZIDE* Cp 50mg/25mg
Enalapril+Hydrochlorothiazide	CORENITEC* Cp 5mg/25mg
Lisinopril+Hydrochlorothiazide	PRINZIDE* Cp 5mg/25mg
Bénazépril+Hydrochlorothiazide	BRIAZIDE* Cp 5mg/25mg
Quinapril+Hydrochlorothiazide	ACUILIX* Cp 20mg/12.5mg
Périndopril+Indapamide	PRETERAX* Cp 2mg/0,625mg

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion à un inhibiteur calcique existe également.

Trandolapril+Vérapamil	TARKA* LP GI 4mg/40 mg
Perindopril+Amlodipine	COVERAN* Cp 2,5mg/10mg

5. Les maladies cardio-vasculaires

Elles se repartissent en trois groupes :

5.1.1. Les maladies cardiaques

- l'insuffisance cardiaque : c'est l'incapacité du cœur d'adapter son débit aux besoins de l'organisme.
- l'oedème aigu du poumon (OAP) : c'est l'inondation brutale des alvéoles pulmonaires par transsudation du plasma à travers les parois vasculaires et alvéolaires.
- l'insuffisance coronarienne : l'irrigation du cœur est assurée par les coronaires. Si ses artères sont artérioscléreuses, rétrécies, leur irrigation est insuffisante à l'effort ; le muscle ne reçoit plus assez d'oxygène et de glucose, il en souffre.
- les troubles du rythme cardiaque: ce sont des anomalies de fonction du tissu nodal et de sa régulation par le système nerveux végétatif.

5.1.2. Les affections vasculaires générales

- Artériosclérose : il s'agit d'un durcissement des artères qui deviennent plus fragiles, supportant moins bien les variations de pression. Il est lié au vieillissement, favorisé par le diabète.
- Athérosclérose : elle est définie par le dépôt de graisses (cholestérol) dans la paroi des artères. Ces dépôts forment des plaques qui se calcifient et diminuent le calibre des artères.

- **Artérite** : d'une façon générale et approximative, on appelle « artérites » les affections liées à l'artériosclérose ou à l'athérosclérose.
- **Hypertension artérielle (HTA)** : c'est l'augmentation de la pression sanguine dans les artères. Avec une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140mm/hg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90mm/hg.

5.1.3. L'insuffisance veineuse

C'est un ensemble de manifestations cliniques attribuées à une altération de la circulation veineuse des membres.

5.2. Classification des médicaments cardiovasculaires

Ils peuvent être classés selon leurs indications thérapeutiques dans les différentes pathologies cardiovasculaires. Dans ce chapitre nous présenterons les principales classes de ces médicaments [7].

5.2.1. Les Diurétiques

Ce sont des agents pharmacologiques qui ont pour but d'augmenter l'excrétion rénale de l'eau et du sodium. Ils ont une action hypotensive propre et une potentialisation de l'action des autres antihypertenseurs.

❖ Les diurétiques de l'anse :

Ils inhibent la réabsorption sodée au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Ce sont des diurétiques puissants qui provoquent une élimination abondante de sodium et de potassium. Ces médicaments se caractérisent par une relation dose effet.

Les produits les plus utilisés sont : le furosémide et le bumétanide.

❖ **Les thiazidiques :**

Ils agissent au niveau de la partie haute de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Moins puissants que les précédents, ils provoquent comme eux un accroissement de l'élimination urinaire de sodium et de potassium.

❖ **Les épargneurs potassiques :**

Ils agissent sur la réabsorption distale du sodium ; faiblement natriurétiques, ils diminuent l'excrétion potassique par effet anti-aldostérone et action tubulaire directe. L'amiloride et le triamtèrene agissent indépendamment de l'aldostérone. Quant à la spironolactone, elle se lie aux récepteurs de l'aldostérone.

❖ **Les effets secondaires des diurétiques**

On en distingue :

~ Les désordres électrolytiques : hypokaliémie, déshydratation, hypocalcémie

~ Les désordres métaboliques : effet diabétogène, hypokaliémie avec alcalose métabolique, élévation des triglycérides et du cholestérol (les thiazidiques surtout) et hyperurécémie.

❖ **Les contre-indications**

On cite parmi elles : allergie aux sulfamides, hyperuricémie importante, la grossesse, allaitement, encéphalopathie hépatique.

Les thiazidiques et les épargneurs potassiques sont contre-indiqués dans l'insuffisance rénale ; le furosémide n'a pas de contre-indication formelle.

❖ **Autres Diurétiques :** diurétiques osmotiques (mannitol), diurétiques de l'anhydrase carbonique (Diamox®)

❖ Surveillance de l'utilisation des diurétiques :

➤ **Cliniques :** diurèse, poids, oedèmes, tension...

➤ **Biologiques :** ionogramme sanguin et urinaire, glycémie [8].

5.2.2. Les Bêtabloquants

❖ Propriétés

Les bêta-bloquants représentent une classe thérapeutique importante en pathologie cardio-vasculaire. Les bêta-bloquants se fixent sur les récepteurs bêta-adrénergiques et exercent un antagonisme compétitif et spécifique : ils empêchent l'action de la noradrénaline. L'action des bêta-bloquants dans l'HTA pourrait s'expliquer aussi par un blocage de la sécrétion de rénine.

❖ Indications

- Hypertension artérielle
- Coronaropathie
- Insuffisance cardiaque (Métoprolol, Bisoprolol, Carvedilol, Nebivolol)
- Trouble du rythme cardiaque.
- Il faut noter que le Carvedilol bloque aussi les adrécepteurs alpha 1

Les contre-indications

L'asthme, les broncho-pneumopathies chroniques obstructives, la bradycardie excessive, le bloc auriculo-ventriculaire, le syndrome de Raynaud.

❖ Les effets secondaires

- Effets broncho constricteurs
- Bradycardie
- Allongement de la conduction auriculo-ventriculaire.

Les principales molécules rencontrées ainsi que leurs posologies quotidiennes sont présentées dans le tableau IV [9] :

Tableau IV: posologie des Bêtabloquants.

Noms chimiques	Noms commerciaux	Dosages standard	Posologies habituelles
Propranolol	Avlocardyl [®]	40 mg	4 cp / jour
Carvédilol (alpha 1 et bêta)	Krédex [®]	6,25 mg	2 cp / jour
Atenolol	Ténormine [®]	100 mg	1 cp / jour

5.2.3. Les antihypertenseurs centraux

❖ Propriétés

Ce sont des produits qui inhibent le système nerveux sympathique au niveau central.

Parmi eux, on distingue :

➤ L'alphaméthyl dopa :

Il a pour effet hémodynamique la baisse de la pression artérielle au repos et à l'effort. A long terme, le débit et la fréquence cardiaque ne varient pas.

➤ La clonidine :

Il a pour effet hémodynamique la baisse du débit et de la fréquence cardiaque. A long terme, le débit cardiaque se normalise, les résistances périphériques s'abaissent et l'activité rénine plasmatique diminue.

❖ Indications

- HTA du sujet âgé en cas de contre-indication à l'utilisation des autres AHT
- HTA mal contrôlée

❖ Contre-indications

- Etat dépressif grave
- Allergie aux produits

❖ **Les effets secondaires sont :**

Il s'agit de la somnolence, de la sécheresse de la bouche, de l'hypotension orthostatique, des troubles sexuels, un effet rebond à l'arrêt du traitement, constipation etc....

Les principaux médicaments rencontrés ainsi que leurs posologies habituelles sont présentés dans le tableau V [10] :

Tableau V : posologie des antihypertenseurs centraux.

Noms chimiques	Noms commerciaux	Dosages standard	Posologies habituelles
Méthyldopa	Aldomet [®] , Equibar [®]	250-500 mg	500-1500 mg
Clonidine	Catapressan [®]	0,15 mg	0,15-0,6 mg
Guanfacine	Estulic [®]	2 mg	1-2 mg
Moxonidine	Physiotens [®]	0,2 – 0,4 mg	0,2 – 0,6 mg

5.2.4. Les inhibiteurs calciques

❖ **Propriétés :**

Ces produits inhibent le transfert membranaire du calcium avec action sur le couplage excitation/contraction, et baisse les résistances périphériques. L'effet hémodynamique se manifeste par une diminution des résistances périphériques, une baisse de la pression artérielle moyenne et de la post charge. On note une augmentation du débit cardiaque et une baisse du travail cardiaque.

❖ **Indications :**

- hypertension artérielle
- insuffisance coronarienne
- HTA pulmonaire

❖ **Contre-indications :**

- Hypersensibilité aux dihydropyridines
- bloc auriculo-ventriculaire (Verapamil et Diltiazem)

❖ **Les effets secondaires**

Il s'agit de céphalées, de bouffées vasomotrices, de palpitations, des oedèmes des membres inférieurs.

Les principaux exemples d'IC ainsi que leurs posologies habituelles sont présentés dans le tableau VI [8] :

Tableau VI : posologie des inhibiteurs calciques.

Noms chimiques	Noms commerciaux	Dosages standard	Posologies habituelles
Nicardipine	Loxen [®]	20-50 mg	60 mg
Nifédipine	Adalate [®]	10-20 mg	10 à 30 mg
Diltiazem	Tildem	60 mg	180 mg
Vérapamil	Isoptine [®]	40-120-240 mg	120-240 mg
Bépridil	Unicordium [®]	100-200-300 mg	200 mg

5.2.5. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Ces médicaments ont des effets semblables à ceux des IEC.

Cependant, au lieu de bloquer la production d'angiotensine II, ils inhibent de façon compétitive sa liaison aux récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Leur utilité et leur tolérance sont similaires à celles des IEC, mais ils n'entraînent pas de toux ni d'angio-œdème [11].

5.2.6. Les vasodilatateurs directs et α -bloquants

♣ Propriétés

-Les vasodilatateurs directs : ils ont pour effet quasi exclusif une relaxation du muscle lisse vasculaire artériolaire, leurs autres effets étant pour l'essentiel des adaptations secondaires à la vasodilatation.

Les principales molécules sont : la dihydralasine, le minoxidil et le nitroprussiate de sodium.

-Les α -bloquants : ce sont des antagonistes de la noradrénaline au niveau des récepteurs α 1 post-synaptique périphériques.

Les principales molécules sont : la prazosine (α 1), le labétalol (α 1 et β), le phentolamine (α 1) et l'urapidil.

♣ Indications

-HTA

-Insuffisance ventriculaire gauche congestive.

♣ Effets secondaires

Il s'agit des palpitations, de l'hypotension orthostatique, des céphalées et de la tachycardie.

♣ Contre-indications

-Allergie aux produits

-Grossesse et allaitement [8].

5.2.7. Les Dérivés nitrés et Molsidomine

♣ Propriétés

Tous les dérivés nitrés ont une action hémodynamique :

- une vasodilatation veineuse avec réduction du retour veineux

- à forte dose uniquement, une vasodilatation diminuant les résistances périphériques et la post-charge ventriculaire.
- une vasodilatation coronaire et un effet antispastique améliorant les perfusions des zones ischémiées et sans perte de contractilité.

Ils entraînent une réduction du travail cardiaque et des besoins en oxygène mais un phénomène de tolérance s'installe rapidement surtout avec des posologies élevées.

♣ **Les effets secondaires :**

Ce sont une hypotension orthostatique avec une tachycardie réflexe, des céphalées, un ralentissement du transit intestinal, une intoxication avec cyanose par méthémoglobinémie.

♣ **Indications :**

- Coronaropathie
- Traitement adjuvant de l'insuffisance cardiaque gauche chronique
- HTA pulmonaire

♣ **Contre-indications**

- Cardiomyopathie obstructive
- Rétrécissement aortique

Les principales molécules rencontrées ainsi que leurs posologies habituelles sont présentées dans le tableau VII [11] :

Tableau VII: Principaux dérivés nitrés et leurs posologies.

Noms chimiques	Noms commerciaux	Dosages standard	Posologies habituelles
Trinitrine	Natispray [®]	0,15 – 0,30 mg	1 à 2 pulvérisations
Dinitrate d'isosorbide	Risordan [®]	5-10 mg	20 à 30mg
Molsidomine	Corvasal [®]	2 à 4 mg	3 à 12 mg

5.2.8. Les Anti-arythmiques

❖ Propriétés

Les médicaments anti-arythmiques constituent une classe très hétérogène de produits agissant soit sur les cellules myocardiques en modifiant les transports ioniques, soit sur les systèmes d'innervation neurovégétative sympathique et parasympathique.

❖ Indications :

Ils sont indiqués dans le traitement des troubles du rythme cardiaque.

❖ Classification

Une classification dite de Vaughan-Williams fondée sur les modifications électrophysiologiques provoquées par les médicaments est couramment utilisée mais n'a pas de fonction thérapeutique [21]. On distingue quatre classes d'anti-arythmiques.

- ✓ **Classe I** : ce sont des médicaments agissant sur le canal Na⁺ en freinant l'entrée de Na⁺ dans la cellule et en réduisant la vitesse de dépolarisation. Cette classe se subdivise en trois sous classes selon les effets observés sur le potentiel d'action.

Classe Ia : se caractérise par un élargissement du QRS et un ralentissement à forte concentration de la conduction intraventriculaire ; prolongation de la durée

de P.A. avec allongement de l'espace QT et allongement de la période réfractaire. Exemples : quinidine, procainamide, disopyramide.

Classe Ib : peu d'effet sur QRS et la conduction intracardiaque, raccourcissement de la repolarisation et de l'espace QT ; élévation des seuils de fibrillation. Exemple : Lidocaïne, méxiletine, phénytoïne.

Classe Ic : élargissement de QRS et ralentissement de la conduction à faible concentration ; pas de modification de la durée de P.A. ; peu d'effet sur la période réfractaire. Exemple :

Flécaïnide, propafénone, cibenzoline.

- ✓ **Classe II** : ce sont des bêtabloquants adrénergiques à l'exception du Sotalol qui est rangé dans la classe III.
- ✓ **Classe III** : ce sont des médicaments dits antithyroïdiens parce que leurs effets rappellent ceux observés après thyroïdectomie : allongement de la durée de P.A. sans effet sur la vitesse de dépolarisation. Exemple : amiodarone, sotalol, ibutilide.
- ✓ **Classe IV** : ce sont des inhibiteurs du canal calcique lent provoquant une inhibition de l'entrée de calcium et sa mobilisation à partir du réticulum sarcoplasmique nécessaire à la contraction musculaire myocardique ou des artères coronaires ou périphériques. Certains d'entre eux ont une action prédominante cardiaque : vérapamil, diltiazem, bépridil.

Contre-indications

Ils sont contre-indiqués en cas de bloc de conduction auriculo-ventriculaire et insuffisance cardiaque.

Les principaux médicaments ainsi que leurs posologies quotidiennes sont donnés dans le tableau ci-dessous [12] :

Tableau VIII : posologie des antiarythmiques.

Noms chimiques	Noms commerciaux	Dosages standard	Posologies habituelles
Hydroquinidine	Sérécor [®]	300 mg	600 à 1200 mg
Lidocaïne	Xylocard [®] 5%	1 g / flacon	20à50µg/kg/min
Propafénone	Rythmol [®]	300 mg	600 à 900 mg/ jour
Amiodarone	Cordarone [®]	200 mg	400 mg/jour

5.2.9. Les médicaments de l'insuffisance cardiaque

a. Les hétérosides cardiotoniques

❖ Propriétés

Ces glucosides sont extraits des végétaux. Ceux présentés ici sont encore commercialisés (digitaline extraite de la digitale pourpre ; digoxine et deslanoside de la digitale laineuse).

Ils modifient les mouvements ioniques membranaires des ions sodium potassium et calcium par :

- Inhibition de la pompe Na^+/K^+ ATPase dépendante provoquant une augmentation de sodium et une diminution de potassium intracellulaire.
- Le couplage de la pompe $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ ATPase dépendante avec la pompe à sodium entraînant une augmentation du calcium intracellulaire disponible pour les protéines contractiles d'où le renforcement de la force de la contraction à condition qu'il existe encore une réserve contractile myocardique. Leurs effets sur le myocarde (règle des trois R : renforce, ralentie et régularise) se caractérisent par:
 - une action inotrope positive, une action chronotrope négative
 - une action bathmotrope positive

Effets secondaires

Il s'agit de troubles digestifs résultant de l'action contracturant de ces produits sur les fibres lisses (nausée, vomissement), des troubles cardiaques (bradycardie), des troubles liés à l'action centrale (vertiges et céphalées) et autres (gynécomastie, allergie cutanée).

❖ **Indications**

- Troubles du rythme supra ventriculaire
- Insuffisance cardiaque congestive à débit diminué

❖ **Contre-indications**

Ces produits sont contre-indiqués en cas de trouble de conduction de type B.A.V., de trouble de l'excitabilité et en association avec les sels de calcium en I.V. et avec le sultopride.

Les principales molécules rencontrées ainsi que leurs posologies habituelles sont présentées dans le tableau IX [13] :

Tableau IX : posologie des hétérosides cardiotoniques.

Noms chimiques	Noms commerciaux	Dosages standard	Posologies habituelles
Digitoxine	Digitaline®	100 µg	4 à 8 cp / semaine
Digoxine	Digoxine®	250 µg	500 à 1000 µg

5.2.10. Les médicaments de la coagulation

5.2.10.1 Les anticoagulants : héparines.

❖ **Propriétés**

L'héparine est une substance naturelle de structure glycosaminoglycane, c'est-à-dire composée de chaînes comportant des résidus alternés de D-Glucosamine et d'acide uronique. On distingue l'héparine standard (non fractionnée:

calciparine® et héparine) et les héparines de bas poids moléculaire (H.B.P.M.) : enoxaparine, Nadroparine, tinzaparine, dalterapine.

Indications

- Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire ;
- Pathologies coronariennes : angor instable, infarctus du myocarde ;
- Circulation extracorporelle ;
- Chirurgie vasculaire ;
- Coagulation intra vasculaire.

❖ **Effets secondaires**

Hémorragie en cas de surdosage et une thrombopénie.

❖ **Contre-indications**

Absolues : les voies I.M et intra-articulaires, des pathologies où toute hémorragie est désastreuse (neurochirurgie, AVC hémorragique....)

Relatives : liées à l'impossibilité de surveillance : les AVC récents, ulcère gastroduodenal évolutif, insuffisance rénale et hépatique [14].

5.2.10.2- les anti-vitamines k (AVK)

❖ **Propriétés**

Ce sont des anticoagulants actifs par voie orale.

Ils inhibent, au niveau des hépatocytes, la dernière étape de la synthèse vitamine k-dépendante des facteurs II, VII, IX et X.

❖ **Indications**

Les AVK sont indiqués :

- chez les porteurs de prothèse intracardiaque ;
- dans toutes les cardiopathies emboliques ;
- dans la maladie thrombo-embolique veineuse ou les AVK prennent le relais de l'héparine pour une durée minimum de 3 mois dans les thromboses veineuses distales.

Contre-indications

- Syndromes hémorragiques ;
- Troubles de l'hémostase ;
- AVC non embolique.

❖ Effets secondaires

Les accidents hémorragiques

Les principales molécules ainsi que leurs posologies habituelles sont présentées dans le tableau suivant [14] :

Tableau X : posologie des AVK.

Noms chimiques	Noms commerciaux	Dosages standard	Posologies habituelles
Acénocoumarol	Sintrom®	4 mg	1 cp/j
Warfarine	Coumadine®	5 mg	1 cp/j
Fluindione	Préviscan®	20 mg	1cp/j

5.2.10.3 Les antiagrégants plaquettaires

Les antiagrégants plaquettaires comprennent plusieurs substances de mécanismes d'action différents mais aboutissant tous à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Ce sont les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1 (COX-

1) dont le chef de file est l'aspirine qui inhibe la thromboxane A₂, les inhibiteurs de la voie de l'ADP (Adénosine Diphosphate) et les antagonistes des récepteurs GpIIbIIIa.

☉ Inhibiteurs de la cyclo-oxygénase plaquettaire

❖ **Indications :**

L'aspirine en tant qu'antiagrégant plaquettaire est indiquée dans la prévention des complications thrombotiques de l'athérosclérose, la prévention secondaire après un I.D.M., la prévention des accidents ischémiques cérébraux.

❖ **Effets indésirables**

Troubles gastriques, troubles neurologiques, réactions allergiques...

❖ **Contre-indications :**

-Ulcère gastroduodenal évolutif ;

-Allergie connue à la molécule ;

☉ Inhibiteur de la voie de l'ADP

Ce sont le dipyridamole, la ticlodipine et le clopidogrel.

-le dipyridamole inhibe la production d'ADP par les plaquettes, ce qui inhibe l'une des voies de l'agrégation plaquettaire. Une association de dipyridamole 200mg et d'aspirine 25 mg est commercialisée sous le nom d'Asasantine[®] et indiquée dans la prévention secondaire des accidents ischémiques cérébraux.

La ticlodipine et le clopidogrel inhibent la fixation de l'ADP au niveau de son récepteur plaquettaire. Ces deux substances sont particulièrement utilisées au cours des interventions d'angioplastie coronaire avec mise en place des stents intra-coronaire pour éviter les complications thrombotiques.

❖ **Effets indésirables :** Risque hémorragique, trouble digestif, élévation des transaminases, troubles hématologiques [14].

Tableau XI: posologie des antiagrégants plaquettaires.

Noms chimiques	Noms commerciaux	Dosages standard	Posologies habituelles
Aspirine	Catalgine®	500 mg	70 à 325 mg
Ticlopidine	Ticlid®	250 mg	500 mg
Clopidogrel	Flavix®	75 mg	75 mg
Dipyridamole	Persantine®	75 mg	300 mg

5.2.10.4- Les Thrombolytiques

❖ Propriétés

Ils ont pour objectifs de dissoudre les caillots pour restaurer une perméabilité vasculaire aussi complète et aussi rapide que possible et réduire ainsi au minimum les dommages créés par l'ischémie ou l'obstruction.

❖ Indications

- IDM à la phase aigue ;
- Embolie pulmonaire grave.

❖ Contre-indications

- Pathologie intracrânienne connue ;
- Antécédent d'hémorragie cérébrale.

❖ Effets secondaires

- Risque hémorragique ;
- Risque allergique (surtout avec Streptokinase) ;

Les principales molécules rencontrées ainsi que leurs posologies quotidiennes sont présentées dans le tableau ci-dessous [15] :

Tableau XII : posologie des thrombolytiques.

Noms chimiques	Noms commerciaux	Dosage standard
Streptokinase	Streptase®	250000 et 1500000 UI
Urokinase	Urokinase®	75000 et 225000UI
Activateur du plasminogène	Actilyse®	20 et 50 mg

5.2.10.5 Les hypolipémiants

Il existe 2 grandes classes :

a. Les inhibiteurs de la synthèse du cholestérol

Deux principaux groupes existent dans cette classe : les fibrates et les statines.

➤ Les fibrates

Propriétés pharmacologiques

Les fibrates agissent en activant un sous type des facteurs nucléaires appelés PPAR alpha (peroxisome proliferator activating receptors) qui régulent la transcription des gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides et des HDL. L'activité de la lipoprotéine lipase est augmentée, d'où la baisse des triglycérides et des VLDS plasmatiques.

Le métabolisme des HDL est également modifié. En effet les PPARs régulent en partie les gènes des protéines majeures des HDL : Apo A I et Apo II à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de HDL.

Les principales molécules sont : Gemfibrozil (Lipur®), bezafibrate (Befizal®), fenofibrate (Lipanthyl®), clofibrate (Lipavlon®).

➤ Effets indésirables

- Atteinte musculaire dose-dépendante (myalgie, rhabdomyolyse) ;
- Troubles digestifs, rash cutané, élévation des transaminases.

➤ **Indications**

Hypercholestérolémie essentielle et hyperlipidémie.

➤ **Contre-indications :**

- Insuffisances rénales ou hépatiques sévères ;
- Grossesse et allaitement.

➤ **Les statines**

Ils représentent la principale classe des hypolipémiants.

➤ **Propriétés pharmacologiques**

Les statines inhibent le fonctionnement de l'HMG Co A réductase qui contrôle la synthèse hépatique de cholestérol en transformant l'hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A en acide mévalonique précurseur des stérols. La réduction de synthèse hépatique de cholestérol entraîne une augmentation des récepteurs à haute affinité des LDL et l'extraction par le foie des LDL et VLDL plasmatiques circulants. Il en résulte une baisse des LDL et VLDL plasmatiques. Une légère diminution des triglycérides et une modeste augmentation des HDL sont également observées lors de l'administration des statines.

La réduction du taux des LDL est dose dépendante avec les différentes statines.

➤ **Effets indésirables**

Toxicité hépatique : augmentation des transaminases (jusqu'à trois fois le taux normal habituellement). Myalgies traduisant une toxicité musculaire détectée par une augmentation des CPK sériques (observée chez environ 10 % des patients traités par statines).

Survenue très rare de rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë favorisée par les associations médicamenteuses inhibant le catabolisme des statines : itraconazole, érythromycine, clarithromycine, ciclosporine, fibrates.

➤ **Indications thérapeutiques**

Hypercholestérolémies pures ou mixtes,
Les individus atteints d'une hypercholestérolémie familiale homozygote, dépourvus de récepteurs aux LDL, ne répondront pas à l'action des statines. Plusieurs essais ont montré que l'administration de statines soit en prévention secondaire après un infarctus du myocarde quel que soit le niveau de cholestérol, soit en prévention primaire chez les patients présentant une hypercholestérolémie, réduisait la fréquence de la mortalité cardiovasculaire. Après un infarctus du myocarde, leur usage est ainsi devenu quasiment systématique, même pour les niveaux quasi normaux de cholestérol sanguin. Cependant, leur prix élevé engendre une augmentation des coûts de santé. Les principaux exemples sont : Simvastatine (Zocor®), Pravastatine (Elisor®, Vasten®), Fluvastatine (Lescol®) et atorvastatine (Tahor®).

b. Les inhibiteurs de l'absorption digestive des lipides (cholestyramine)

Le Cholestyramine

➤ **Propriétés**

C'est une résine basique échangeuse d'ion, de haut poids moléculaire non résorbée par la muqueuse digestive fixant les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble ce qui inhibe leur cycle entéro-hépatique et augmente leur élimination fécale.

➤ **Effets indésirables**

- Constipation très fréquente ;
- Augmentation modérée des triglycérides ;
- Possibilité théorique d'acidose hyperchlorémique.

➤ **Indications**

- Hypercholestérolémie essentielle pure ;
- Prurit des cholestases hépatiques incomplètes.

➤ **Contre-indications**

- Obstruction complète des voies biliaires ;

- Constipation chronique sévère ;

Les principales molécules ainsi que leurs posologies sont présentées dans le tableau suivant [16] :

Tableau XIII: Posologie des hypolipémiants.

Noms chimiques	Noms commerciaux	Dosages standard	Posologies habituelles
Simvastatine	Zocor®	20 mg	40 mg/ jour
Fénofibrate	Lipantyl®	200mg	200mg / jour
Cholestyramine	Questran®	4g par sachet	3 sachets / jour

IV. METHODOLOGIE

1. CADRE D'ETUDE :

1.1. Hôpital du point G :

l'hôpital du Point G existe depuis le début du siècle passé ; il est constitué à partir d'un hôpital militaire issu de la période coloniale et s'est développé grâce aux constructions progressives de 1906, 1937, 1955 ,1956 ; 1972 ; 1973 ; et 1986- 2000 . Érigé en hôpital en 1959 et après avoir expérimenté l'autonomie de gestion il est transformé en 1992 en Etablissement Public à caractère Administratif doté de la personnalité morale et de l'autonomie de gestion.

L'hôpital du point G est le centre national de référence et est situé sur la colline du point G dans la partie nord de Bamako.

Il constitue avec les hôpitaux Gabriel Touré, Kati et CNOS les centres hospitalo- universitaires.

Il est situé à neuf (9) kilomètres du centre ville et comprend :

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

1.2. Lieu d'étude :

1.2.1 Pharmacie hospitalière :

Structures :

La pharmacie de l'hôpital du point G comprend :

- Quatre (4) bureaux de fonction dont un servant pour la dispensation des ARV.
- un magasin de stockage et de dispensation des produits de cession aux services ;
- Un espace de traitement informatisé des ordonnances nominatives, l'encaissement des recettes et la dispensation des produits ;
- et une salle de garde pour la dispensation en dehors des heures normales de service.

Ressources humaines :

Le personnel comprend :

- quatre (4) pharmaciens ;
- sept (7) étudiants faisant fonction d'internes en pharmacie ;
- un technicien supérieur de labo- pharmacie major du service ;
- une technicienne, agent technique de santé ;
- une technicienne de chimie industrielle ;
- deux secrétaires ;
- un aide comptable ;
- une caissière ;
- trois manœuvres, agents de surface.

1.2.2. Service de cardiologie B :

- Service de cardiologie B :

Il est situé à l'Est de l'entrée principale de l'hôpital et se compose :

- dix (10) salles d'hospitalisation contenant vingt deux (22) lits dont deux (2) VIP, quatre (4) salles individuelles de première catégorie et quatre (4) salles de troisième catégorie avec dans chacune quatre (4) lits.
- Quatre (4) bureaux pour les médecins

- Une salle des internes
- Une salle de garde pour les infirmiers
- Une salle pour les garçons de salle
- Un secrétariat
- Une salle commune de consultation
- Une salle de conférence
- Une unité d'exploration et une autre de soins intensifs
- Enfin des magasins et des toilettes pour le personnel et d'autres malades.

1.3. Type d'étude et période d'étude :

L'étude était rétrospective portant sur les dossiers des patients hospitalisés dans le-dit service du 1^{er} janvier 2009 au 31 janvier 2010 avec simultanément enquête auprès de la pharmacie hospitalière.

Notre étude s'est effectuée du 20 février au 30 Avril 2010

Elle a été répartie comme suit:

- la validation du protocole ;
- l'élaboration d'une fiche d'enquête et sa validation ;
- l'enquête auprès de la pharmacie hospitalière et du service de cardiologie B ;
- la saisie et l'analyse des données ;
- la rédaction de la thèse.

1.5. Critères d'inclusion :

Etait éligible au protocole tout patient des deux sexes et de tout âge admis dans le service pour pathologie cardiaque et ayant dans son traitement un IEC.

1.6. Critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus :

- les patients sans IEC dans leur traitement
- ou avec IEC mais pour pathologies extra cardiaque.

1.7. Déroulement de l'étude :

L'étude s'est déroulée dans le bureau du major du service de cardiologie B du CHU point G. Elle consistait à consulter le dossier des patients.

1.8. Echantillonnage :

Il était constitué de 100 patients répondant tous au critère inclusif et bénéficiant chacun d'un support individuel de données avec enregistrement systématique.

1.9. Collecte des données :

Les données ont été collectées sur des fiches d'enquêtes contenant les paramètres suivants :

- le profil du prescripteur ;
- l'identification du patient ;
- motif(s) de consultation ;
- diagnostics retenus ;
- l'inhibiteur de l'enzyme de conversion prescrit ;
- autres médicaments prescrits ;
- enfin les interactions médicamenteuses ;

1.10. Aspects éthiques :

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

1.11. Définition des variables :

- **sociodémographique** : tient compte de l'âge, du sexe, de la profession, et du lieu de résidence du patient.
- **Diagnostic retenu** : est l'acte médical permettant d'identifier la nature de l'affection dont un patient est atteint.
- **Médicament** : est une préparation utilisée pour prévenir, diagnostiquer, soigner une maladie, un traumatisme ou pour restaurer, corriger, modifier, les fonctions organiques.
- **Niveau socio économique** : caractérise ici l'emploi qu'exerce le patient dans la vie. Il a été catégorisé en bas, moyen, élevé suivant la profession.
- **Taux de disponibilité** : c'est un indicateur permettant de connaître le pourcentage de médicaments disponibles à la pharmacie hospitalière. Elle a été

calculée à partir de la proportion du nombre de médicaments servis à la pharmacie sur le nombre de médicaments demandés.

- **les types d'interactions ont été catégorisés en :** interactions favorables et défavorables.

1.12. Saisie et analyse des données :

Les données ont été saisies sur Microsoft Word 2003 et analysées sur le logiciel SPSS (version 12).

V. RESULTATS

1. TITRE DES PRESCRIPTEURS

Le titre d'aucun prescripteur n'était précisé sur le dossier des patients.

2. ASPECTS SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

Tableau XIV: répartition des patients selon l'âge.

Age (an)	Fréquence	Pourcentage %
15-30	6	6
31-50	18	18
> 50	76	76
Total	100	100

L'âge moyen des patients dans la série était de 48.8 ans plus ou moins 50 ans avec des extrêmes à 15 ans et à 92 ans. Plus de 3/4 (76%) des malades avaient plus de 50 ans.

Tableau XV : Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Fréquence	Pourcentage %
Masculin	52	52
Féminin	48	48
Total	100	100

Cinquante deux pour cent (52%) des patients étaient de sexe masculin et 48% de sexe féminin avec un sexe ratio de 1,08% en faveur des hommes.

Tableau XVI : répartition des patients selon l'âge et le sexe.

Age	Sexe		Nombre
	Féminin	Masculin	
15-30	2	4	6
31-50	6	12	18
> 50	40	36	76
Total	48	52	100

Toutes les tranches d'âges étaient représentées avec un recrutement croissant selon l'âge. Dans les deux sexes la classe modale était la tranche de plus de 50 ans.

Tableau XVII : Répartition des patients selon la résidence.

Résidence	Fréquence	Pourcentage%
Bamako	81	81
Hors Bamako	19	19
Total	100	100

Les patients en majorité (**81%**) résidaient à **Bamako**.

Tableau XVIII : Répartition des patients selon le niveau socio-économique.

Niveau social	Fréquence	Pourcentage %
Bas	60	60
Moyen	1	1
Elevé	39	39
Total	100	100

Le niveau socio-économique Bas (60%) était prédominant et plus du 1/3 (39%) des patients étaient de niveau socio-économique élevé.

3. ASPECTS CLINIQUES

Tableau XIX : Répartition des patients selon les motifs de consultation.

Motifs de consultation	Nombre
dyspnée d'effort	38
Orthopnée	24
Toux	21
Oedèmes des membres inférieurs	20
Douleur thoracique	6
Vertige	6
Céphalée	5
Palpitations	5
Total	125

Les motifs de consultation étaient dominés par la dyspnée, à type d'effort (30 cas) et d'orthopnée (24 cas).

Tableau XX : répartition selon les pathologies.

Pathologies	Nombre
Hypertension artérielle	47
Coronaropathies	30
Cardiomyopathie primitive	20
Cœur pulmonaire chronique	2
Valvulopathies	1
Total	100

Les deux pathologies majeures étaient l'hypertension artérielle (47%) et les coronaropathies (30%).

4. ASPETCS THERAPEUTIQUES

Tableau XXI : répartition des IEC selon le dosage, le type, la forme ainsi que la disponibilité à la pharmacie hospitalière.

Dénomination et dosage	Type	Forme	pourcentage%	Disponibilité à la pharmacie
Captopril 25mg	DCI	Comprimé	91	OUI
LOPRIL (Captopril) 25mg	Spécialité	Comprimé	1	Non
ECAZIDE (Captopril +HCT) 50/25mg	Spécialité	Comprimé	3	Non
TRITAZIDE (ramipril+HCT) 5/25mg	Spécialité	Comprimé	2	Non
COVERSYL (Perindopril) 4mg	Spécialité	Comprimé	3	Non
Total			100	

Le Captopril 25mg en DCI était la molécule la plus prescrite (**91%**) et la seule disponible à la pharmacie hospitalière.

Tableau XXII : répartition des médicaments associés au Captopril 25mg.

Dénomination et dosage	Fréquence	Pourcentage %
DCI furosémide 40mg	61	29
AAS 500mg	20	10
Simvastatine 20mg	17	8
Atenolol 50mg	9	4
Nifédipine 20mg	3	2
Ibuprofen 400mg	1	1
Sp. Aspégic 100mg	69	33
Carloc 6,25mg	10	5
Aldactone 75mg	9	4
Risordan 10mg	3	2
Dilatrane 300mg	3	2
Amlopres 10mg	1	1
Total	207	100

Le furosémide et l'Aspégic étaient les médicaments les plus souvent associés avec des taux respectifs à 29% et 33%.

Tableau XXIII : répartition des médicaments associés à l'**Ecazide (Captopril+HCT 50/25mg)**.

Dénomination et dosage	Fréquence	Pourcentage%
Atenolol 50mg	1	50
Vastarel 35mg	1	50
Total	2	100

L'Atenolol 50mg et Vastarel 35mg y étaient associés (50% chacun).

Tableau XXIV : répartition des médicaments associés au **Tritazide (ramipril+HCT 5/25mg)**.

Dénomination et dosage	Fréquence	Pourcentage%
Amlodipine 10mg	1	25
Simvastatine 20mg	1	25
Blokium 100mg	1	25
Somazina 1000mg	1	25
Total	4	100

L'Amlodipine, la Simvastatine, le Blokium et le Somazina étaient associés à co-égalité 25% chacun.

Tableau XXV: répartition des médicaments associés au **Coversyl (Perindopril) 4mg.**

Dénomination et dosage		Fréquence	Pourcentage%
DCI	Furosémide 40mg	3	30
	AAS 500mg	1	10
	Amlodipine 10mg	1	10
	Verapamil 120mg	1	10
Spécialités	Aspégic 100mg	2	20
	Propofan 400/30mg	1	10
	Risordan 10mg	1	10
Total		10	100

Dans 1/3 des cas environ (30%) le furosémide 40mg était associé au Coversyl 4mg.

Tableau XXVI : répartition des médicaments prescrits selon leur classe pharmaco-thérapeutique.

Classe du médicament	Fréquence	Pourcentage %
Antihypertenseurs	202	62
Antiagrégants plaquettaires	93	29
Hypolipémiant	18	6
Dérivés nitrés	4	1
Antalgiques	3	1
Bronchodilatateurs	3	1
Total	323	100

Les antihypertenseurs et les antiagrégants plaquettaires étaient les classes pharmaco-thérapeutiques les plus utilisées avec des pourcentages respectifs à 62% et 29%

Tableau XXVII : prescription de **Captopril 25mg** selon les pathologies.

Pathologies	Fréquences	Pourcentages
Hypertension artérielle	40	48
coronaropathies	24	29
Cardiomyopathie primitive	17	20
Cœur pulmonaire chronique	2	2
Valvulopathie	1	1
Total	84	100

L'hypertension artérielle (48%) et les coronaropathies (29%) en étaient les indications majeures.

Tableau XXVIII : prescription d'**Ecazide 50/25mg** selon les pathologies.

Pathologies	Fréquence	Pourcentage%
Hypertension artérielle	2	100
Total	2	100

L'hypertension artérielle en était la seule indication.

Tableau XXIX : prescription de **Tritazide 5/25mg** selon les pathologies.

Pathologies	Fréquence	Pourcentage%
Hypertension artérielle	4	100
Total	4	100

L'hypertension artérielle était là encore la seule indication.

Tableau XXX : prescription de **Coversyl 4mg** selon les pathologies.

Pathologies	Fréquence	Pourcentage%
Coronaropathies	3	43
Cardiomyopathie primitive	3	43
Hypertension artérielle	1	14
Total	7	100

Les coronaropathies et les Cardiomyopathies primitives en étaient les indications majeures avec 43% chacune.

Tableau XXXI : répartition selon le type de médicament.

Type de médicament	Fréquence	Pourcentage
Générique	245	67
Spécialité	119	33
Total	364	100

Dans plus de 2/3 des cas (67%) il s'agissait de génériques.

Tableau XXXII : répartition des inhibiteurs de l'enzyme de conversion prescrits selon les posologies données.

Dénomination et dosage	Posologies				
	1/2cp/j	1/2cpx2/j	1cp/j	1cpx2/j	1cpx3/j
Captopril 25mg	8	39	4	39	1
Coversyl 4mg	1	0	1	1	0
Ecazide 25/50mg	1	0	0	0	0
Lopril 25mg	1	0	0	0	0
Tritazide 4/25mg	1	1	2	0	0
Total	12	40	7	40	1

Le Captopril était le plus souvent prescrit à la dose de 25 cg/j (43 fois) ; 39 fois 1/2 cpx2/j et 4 fois 1cp/j en prise unique.

Tableau XXXIII : répartition des médicaments associés au **Captopril 25mg** selon le type d'interactions.

Associations médicamenteuses	Types d'interactions
Captopril + Ibuprofen	Défavorable
Captopril + Spironolactone	Défavorable
Captopril + Amlodipine	Favorable
Captopril + Carvedilol	Favorable
Captopril + Théophylline	Défavorable

Trois associations étaient défavorables et deux favorables.

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Notre étude, première du genre à notre connaissance a connu quelques insuffisances notamment :

- la non prise en compte des paramètres biologiques;
- la taille réduite de l'échantillon;
- le non enregistrement des effets secondaires;
- enfin l'absence de suivi post hospitalier.

L'âge moyen des patients dans la série était de 48,8 ans et plus de $\frac{3}{4}$ (76%) avaient plus de 50 ans contre 37% chez SIDIBE [18]. Cette rupture entre les taux était expliquée par la réalisation de notre étude dans un service de cardiologie. Selon la littérature [22], la pathologie cardiovasculaire prédomine chez l'adulte.

Le sexe masculin prédominait (52%) comme chez BERTHE [20].

Les patients en majorité étaient urbains ; observation faite par DJIBRIL [17] et expliquée par la proximité du CHU du point G.

Le niveau socio-économique << bas >> était prédominant, observation faite par KONATE [12].

La dyspnée constituait le motif dominant de consultation ; observation faite par CISSE [19] et témoin du stade clinique avancé de la pathologie.

L'hypertension artérielle en accord avec la littérature [22] était le groupe nosologique dominant. Suivait la coronaropathie (30%), pathologie en expansion dans nos contrées déshéritées.

Le Captopril générique était la molécule la plus prescrite (91%) avec une disponibilité permanente à la pharmacie hospitalière. Chez BERTHE, l'Ecazide était la molécule la plus prescrite (23%).

Cette étude nous a permis ainsi d'apprécier la large prescription des IEC chez les hypertendus en milieu cardiologique.

Elle nous a également donné une large vision sur les formes pharmaceutiques, les voies d'administration des médicaments, les types de médicaments, les interactions et associations médicamenteuses et la disponibilité des IEC à la pharmacie hospitalière.

Les antihypertenseurs et les antiagrégants étaient les classes pharmacothérapeutiques les plus utilisées avec des taux respectifs à 62% et 29%. Cette prédominance des prescriptions des antihypertenseurs était liée à la place de l'hypertension artérielle rencontrée dans les groupes nosologiques.

Parmi les IEC le Captopril était le plus administré avec un choix préférentiel lié à son faible coût sa disponibilité et son efficacité dans la prise en charge de l'HTA. DJIBRIL en avait fait le même constat.

Le Coversyl 4mg était prescrit dans 3% des cas et il constituait avec le Captopril les IEC prescrits en singleton. Toutes les autres molécules étaient des coformulations d'un IEC et d'un diurétique thiazidique.

Environ 2/3 (67%) des médicaments prescrits étaient des génériques et ceci depuis l'initiative de Bamako responsable d'une large diffusion des génériques au détriment des spécialités plus onéreuses et moins souvent disponibles. DJIBRIL et SIDIBE en ont fait le même constat contre CISSE qui rapportait une prescription presque à égalité entre spécialités et génériques. La rupture avec

CISSE est expliquée par notre lieu d'enquête qu'est la pharmacie hospitalière du point G ne dispensa que des génériques.

Nous avons observé des associations :

- **favorables :**

. Captopril et Amlodipine

Avec un effet agoniste sur la baisse des résistances périphériques et de la post charge, sur la dépression des systèmes sympathiques et rénine angiotensine aldostérone et sur la coronaroprotection.

. Captopril et Carvédilol

Un double effet de baisse des résistances de la pression artérielle.

- **mais aussi défavorables**

. Captopril et spironolactone

Tous deux responsables d'hyperkaliémie.

. Captopril et théophylline

Le Captopril responsable souvent d'effets immuno allergiques par défaut de dégradation de la bradykinine.

. Captopril et Ibuprofen

Les AINS entraînent une inhibition des prostaglandines alors qu'ils sont impliqués dans la vasodilatation.

VII. CONCLUSION

Nous avons mené une étude qui avait pour objectif général l'étude des aspects pharmaco-épidémiologique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au C.H.U. du Point G.

- La gamme des inhibiteurs de l'enzyme de conversion prescrite sur toute la durée de l'étude n'a montré que quatre (Captopril, Ecazide, Tritazide, Coversyl) ont été prescrits avec une prédominance plus élevée de Captopril 25mg.
- Parmi les molécules les plus prescrites figurait le Captopril 25mg suivi du furosémide 40mg.
- La presque totalité des médicaments prescrits était disponible à la pharmacie hospitalière vu la préférence des génériques figurants sur ces ordonnances par rapport aux spécialités pharmaceutiques. Tandis que le Captopril 25mg a été le seul inhibiteur de l'enzyme de conversion disponible à la pharmacie.
- La gamme des médicaments cardiovasculaires prescrite sur toute la durée de l'étude n'a montré au total que quatre classes thérapeutiques (les AHT, les antiagrégants plaquettaires, les dérivés nitrés et les Hypolipémiants). Elles ont été prescrites avec une prédominance plus élevée des antihypertenseurs.
- Les paramètres comme la posologie, la forme, le type et le dosage de tous les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont été mentionnés sur toutes les ordonnances, ce qui montre une bonne qualité des ordonnances prescrites.
- Notre étude nous a montré trois (3) interactions qui étaient défavorables (associations Captopril, Ibuprofen, Spirinolactone et Théophylline) et deux (2) qui étaient favorables (associations Captopril, Amlodipine, Carvedilol).
- Les prescripteurs peuvent jouer un rôle beaucoup plus important en santé publique, en prescrivant d'avantage des génériques.

VIII. RECOMMANDATIONS

Au terme de cette étude certaines recommandations ont été faites :

A l'intention des autorités sanitaires :

- * d'œuvrer plus efficacement pour le respect de la législation médicale

A l'intention des prescripteurs :

- * de respecter les principes d'une bonne prescription qui est sensée comporter les paramètres suivants : identification du prescripteur (nom, adresse), identification du malade (nom, prénom, âge, taille et poids si nécessaire), identification du médicament (dénomination, forme, posologie et mode d'emploi), la signature et la date,
- * de donner plus d'informations et sensibiliser les malades au moment de leur remettre l'ordonnance,
- * prescrire d'avantage en DCI les IEC et communiquer avec les patients pour leurs adhésions.

Aux pharmaciens :

- * privilégier la vente des IEC en DCI,
- * d'augmenter la disponibilité des médicaments inhibiteurs de l'enzyme de conversion à la pharmacie hospitalière.

Aux patients :

- * éviter l'automédication,
- * veiller à une bonne observance du traitement,
- * demander toujours conseils auprès des professionnels de la santé.

VIV. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Article de WIKIPEDIA,

L'encyclopédie libre, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, février 2010.
Consulté le 04 Mars 2010 à 9h 17mn.

2. DLUHY RG, WILLIAMS GH.

Endocrine hypertension. In: WILSON JD, FOSTER DW. Williams textbook
Of endocrinology. 9th edition. Philadelphia. 1998, p 729-749.

3. CARCY RM, SIRAGY HM.

Newly recognized components of the rennin-angiotensine system: potential
Roles in cardiovascular and renal regulation. Endocr. Rev, 2003, p 261-271.

4. MONTRASTRUC JL, SOFAR M.

Collection les grands médicaments, les anti-hypertenseurs (12 ed) p 112-
119, 1999.

5. DEVAUX J.

Evaluation par scintigraphie de l'efficacité du bénazepril chez des chats
insuffisants rénaux chroniques de stade 2 de la classification IRIS
(International Renal Interest Society) p 14.

6. LIBERSA, BORDET, CARON.

Thérapeutiques de cardiologie-Pharmacologie, Inhibiteurs de l'enzyme de
conversion (20ed) 2002 CHAP9, p 107.

7. LA BATIDE-ALANORE A et JULIEN J.

Traitement médical de l'hypertension artérielle. Encyclopédie Med, chir.
Cardiologie, 2000, p 11-302.

8. CHAMONTIN B, MILON H et LANTELME

Traité de chimie thérapeutique, Médicament du système cardiovasculaire; vol
3 p 132 (édition 2002).

9. MOULIN M, COQUEREL A.

Abrégés de pharmacologie. 2édition Masson II, 1992 p 469-470.

10. DOROSZ

Guide pratique des médicaments, 2006 (26 Ed).

11. BORY M et DJANE P.

Abrégés thérapeutiques cardiovasculaires Masson II, 2003 p 123.

12. KONATE A.

Etude de la prescription et de la dispensation des anti-hypertenseurs à l'hôpital Gabriel Touré.

Thèse de pharmacie, 1998, FMPOS, Bamako, 98-P-98, p123.

13. KEITA M.

Prescription et dispensation des produits pharmaceutiques pour les urgences chirurgicales graves à l'hôpital du point G : 567 cas.

Thèse de pharmacie, Bamako, FMPOS. 2000, 00-P-23, p30.

14. OUEDRAOGO M.N.D.

Etude de la prescription médicamenteuse à l'hôpital Gabriel Touré chez les consultants externes.

Thèse de pharmacie, Bamako, 1995, 95-P-05, p178.

15. FULLASTRE JP, LE ROYF et COLL.

La prescription des médicaments antihypertenseurs chez les malades ayant Une insuffisance cardiaque chronique. 2^e édition Masson, p 45-47.

16. BEAUFILS M.

Le traitement de l'hypertension artérielle du sujet âgé.

Mensuel de l'hypertension et des facteurs de risques 1994, septembre, p3-6.

17. DJIBRIL M.

Etude de la prescription, de la disponibilité et de la dispensation des Médicaments cardiovasculaires à la pharmacie hospitalière du point G,

Thèse de pharmacie, Bamako, FMPOS, 2008 p26-27.

18. SIDIBE A.

Etude de la délivrance des anti-hypertenseurs à l'officine MOCTAR KONE de Koutiala (Sikasso).

Thèse de pharmacie, 2001, FMPOS, Bamako, 01-P-61, p106

19. CISSE A.

Etude de la dispensation des anti-hypertenseurs à l'hôpital de NARA.

Thèse de pharmacie, 2003, FMPOS, Bamako, 03-P-103, p 62.

20. BERTHE S.

Traitement des maladies cardiovasculaires au CHU Gabriel Touré.

Thèse de médecine, 2006, FMPOS, Bamako, 06-M-86, p89

21. PEQUIGNOT JM

Guide du préparateur en Pharmacie 2e édition Masson II p 895.

22. Pr. DIALLO BOUBAKAR

Morbidité et mortalité cardiovasculaires dans le service de cardiologie de Bamako (Mali).

Cardiologie tropicale 1994 20 (77) 21-25.

X. ANNEXES

Annexe1

FICHE D'ENQUETE

Date : le /.... /.2010.

N° de la fiche :.....

Service :.....

A-IDENTIFICATION DU PATIENT ET DU PRESCRIPTEUR

I. Profil du Prescripteur

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Professeur | <input type="checkbox"/> Interne |
| <input type="checkbox"/> Spécialiste | <input type="checkbox"/> Infirmier |
| <input type="checkbox"/> CES | <input type="checkbox"/> Etudiant |
| <input type="checkbox"/> Médecin généraliste | <input type="checkbox"/> Rien n'est précisé |

II. Identification du patient

Age :

Sexe :

Profession :.....

Résidence :.....

Ethnie :.....

III. Motif de consultation :

VI. Diagnostics retenus :

B- L'IEC ET LES AUTRES MEDICAMENTS PRESCRITS

I. l'inhibiteur de l'enzyme de conversion prescrit

N°	D.C.I	Spécialité	Famille	Principe actif
1				
2				
N°	Forme pharm.	Dosage	Posologie	Voie d'adm.
1				
2				
Disponibilité à la pharmacie hospitalière du point G				Prix

II. Autres médicaments sur l'ordonnance

N°	DCI	Spécialité	Famille	Principes actifs
1				
2				
3				
4				
5				
6				

N°	Forme pharm.	Dosage	Posologie	Voie d'ad
1				
2				

3				
4				
5				
6				

III. Interactions médicamenteuses :

a- quantitatifs :

Renforcement des effets :

Synergie additive	Synergie renforçatrice	Potentialisation

Antagonisme des effets :.....

b- qualitatifs :

Type pharmaceutique :.....

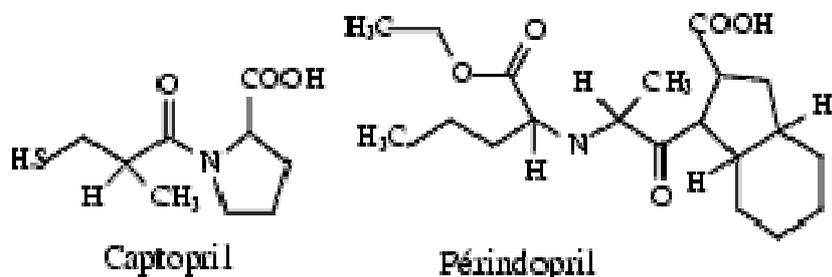
Type pharmacocinétique :.....

Type pharmacodynamique :.....

VI. Contre-indication :

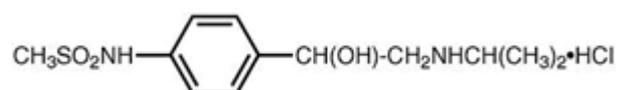
.....

Annexe 2. Structure chimique de quelques molécules

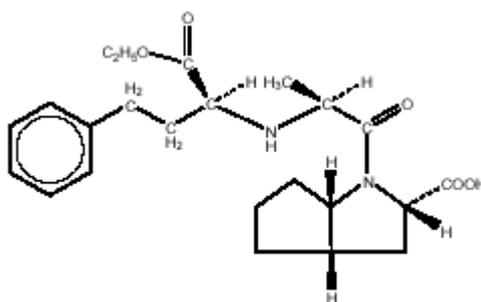


.....

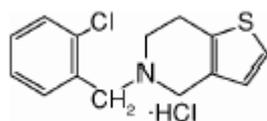
BETAPACE®, (sotalol hydrochloride:



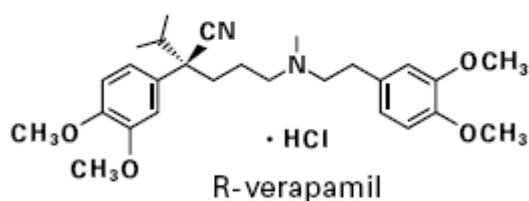
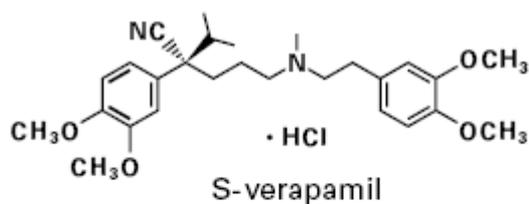
Ramipril



TICLID (ticlopidine hydrochloride)

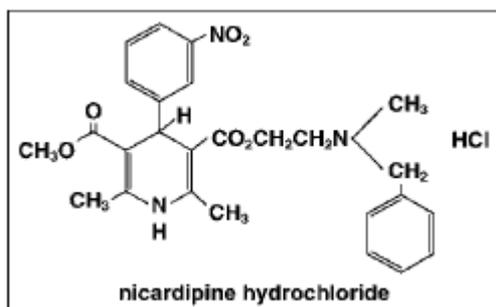


The structural formulae of the vérapamil HCl enantiomers are:

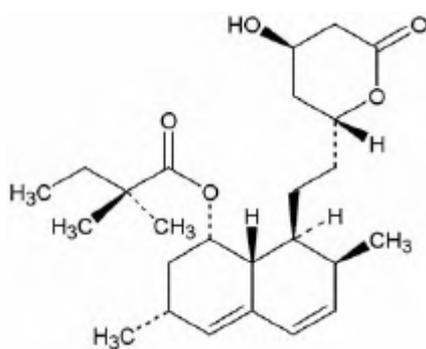


$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$

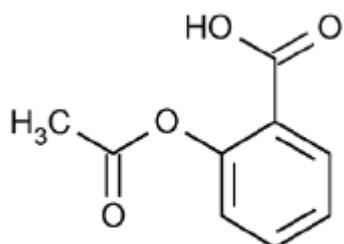
M.W. = 491.07



ZOCOR (Simvastatine)



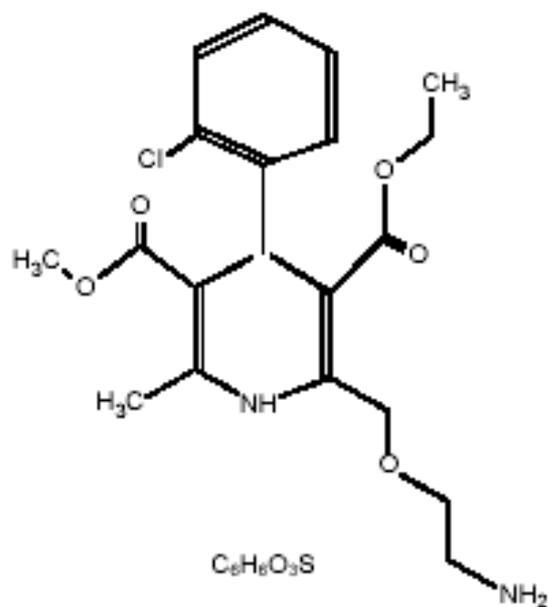
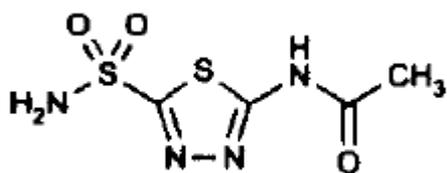
ASPIRINE (acide acétyl salicylique)



C₉H₈O₄ MW 180.16

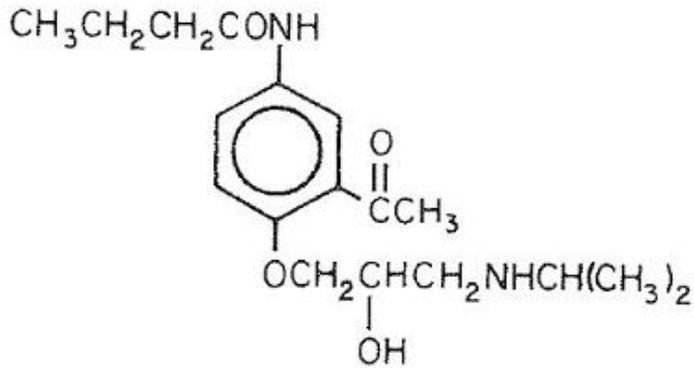
.....

DIAMOX (Acetazolamide)

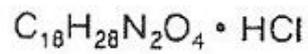


Amlodipine besylate

. Sectral® (acebutolol HCl) is a selective, hydrophilic beta-adrenoreceptor blocking agent

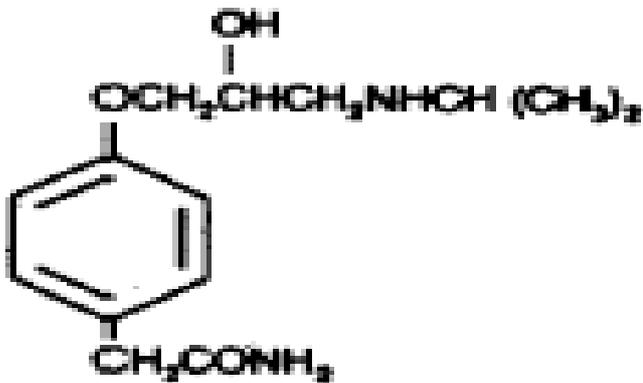


• HCl

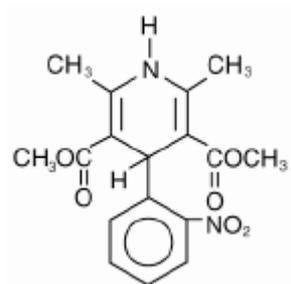


M.W. 372.9

TENORMIN® (Atenolol)

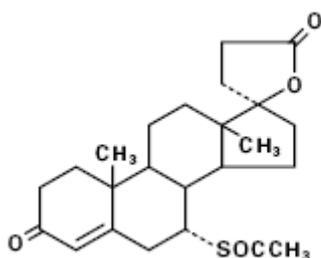


ADALAT® (Nifédipine)



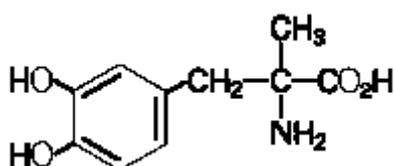
.....

Aldactone® (Spironolactone)



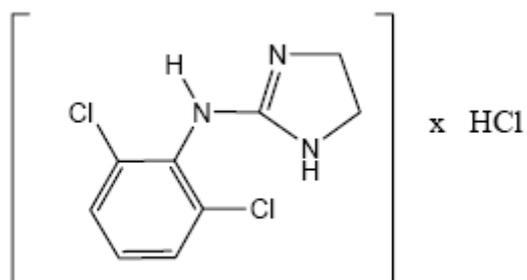
.....

ALDOMET* (Methyldopa)

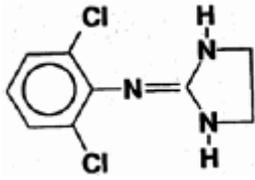


.....

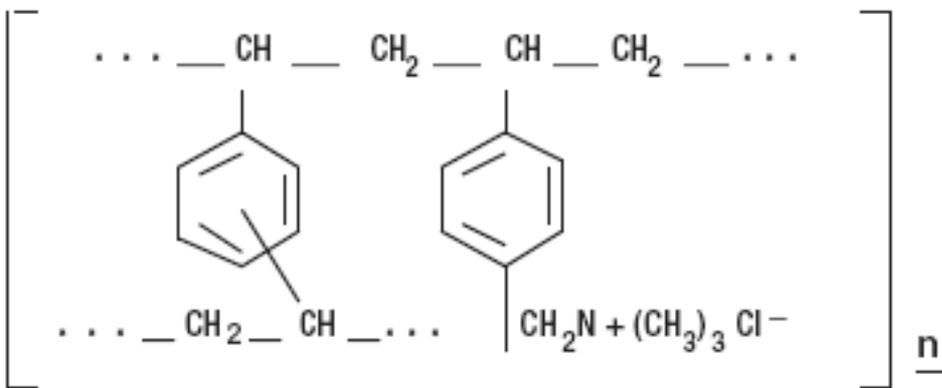
Catapres® (Clonidine hydrochloride, USP)



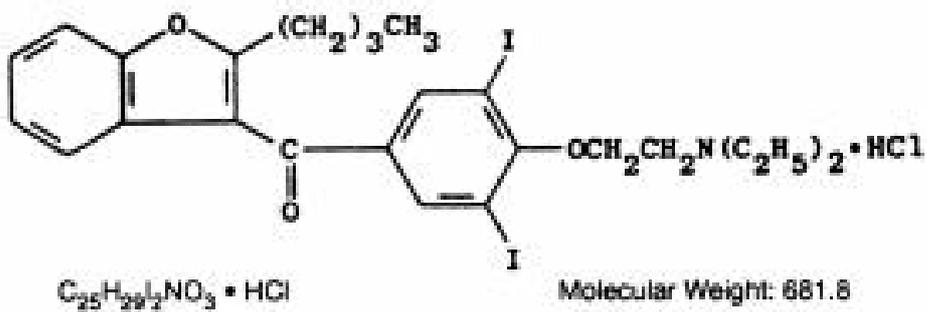
CATAPRES-TTS



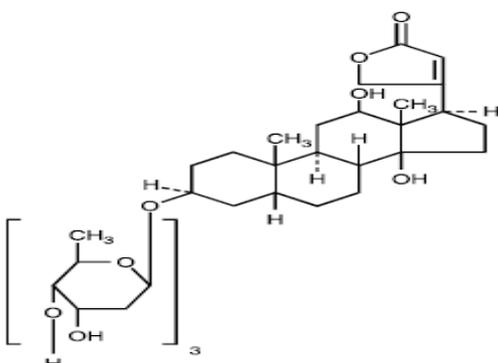
QUESTRAN® (Cholestyramine for Oral Suspension USP),



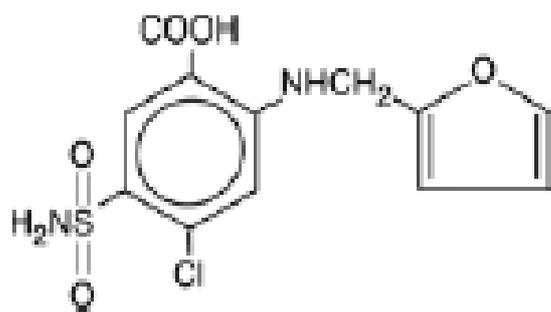
Cordarone (Amiodarone HCl)



LANOXIN (digoxin)

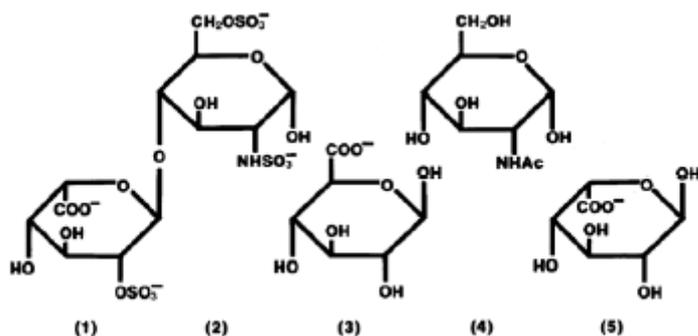


Lasilix (furosémide)



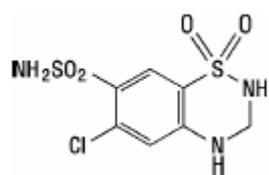
.....

Héparine



.....

Hydrochlorothiazide



FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : DIALL

PRENOM : AMADOU ALY

TITRE : Etude des aspects pharmaco-épidémiologiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au CHU du point G

PAYS D'ORIGINE : MALI

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako (Mali)

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali.

SECTEUR D'INTERET : Pharmacie hospitalière, cardiologie, santé publique, pharmacologie.

RESUME : la prescription des médicaments inhibiteurs de l'enzyme de conversion occupe une place non négligeable en milieu hospitalier .Nous avons effectué une étude rétrospective allant du 20 février au 30 avril 2010 à l'hôpital du CHU du Point G au terme de laquelle 100 dossiers furent colligés.

RESULTATS : le titre d'aucun prescripteur n'était précisé sur les dossiers. La forme, le type, le dosage et la voie d'administration de tous les IEC ont été précisés. Les médicaments génériques ont été les plus prescrits avec 67%. Parmi les inhibiteurs de l'enzyme de conversion prescrits, seul le Captopril 25mg était disponible à la pharmacie hospitalière du CHU du point G avec 91%.

Les classes thérapeutiques les plus prescrites étaient les antihypertenseurs avec 62% suivis des antiagrégants plaquettaires soit 29%.

Le sexe masculin était majoritairement représenté avec 52%.

Le niveau social « bas » était le plus représenté soit 60%.

Les interactions médicamenteuses défavorables du Captopril étaient au nombre de trois (3) et celles favorables au nombre de deux (2).

MOTS CLES: pharmaco-épidémiologie - inhibiteurs de l'enzyme de conversion - disponibilité - hôpital - prescripteurs.

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

JE LE JURE

