

Effets secondaires des antihypertenseurs

Jacques Amar

Les effets indésirables

Effets indésirables

Class of Drug	Indications	Contraindications	Side Effects
Diuretics	Heart failure, advanced age, systolic hypertension	Gout	Hypokalemia, hyperuricemia, glucose intolerance, hypercalcemia (thiazides), hyperlipidemia, hyponatremia, impotence (thiazides)

Effets indésirables

Class of Drug	Indications	Contraindications	Side Effects
ACE inhibitors	Heart failure, left ventricular dysfunction, previous myocardial infarction, diabetic or other nephropathy or proteinuria	Pregnancy, bilateral renal-artery stenosis, hyperkalemia	Cough, angioedema, hyperkalemia, rash, loss of taste, leukopenia
Calcium-channel antagonists	Advanced age, systolic hypertension, cyclosporine-induced hypertension	Heart block (verapamil, diltiazem)	Headache, flushing, gingival hyperplasia, edema; short-acting calcium-channel antagonists may precipitate coronary ischemia
Alpha-blockers	Prostatic hypertrophy	Orthostatic hypotension	Headache, drowsiness, fatigue, weakness, postural hypotension
Angiotensin-receptor antagonists	ACE-inhibitor-associated cough, diabetic or other nephropathy or proteinuria, congestive heart failure	Pregnancy, bilateral renal-artery stenosis, hyperkalemia	Angioedema (rare), hyperkalemia

N Engl J Med 2003;348:610-7.

	ICA	β Bloq	IEC	Diu	α bloq	ara2	IDR	Double blocage	Spirolactone
Œdème	20-30								
Céphalée	10								
constipation	5								
impuissance		4		2					oui
gynécomastie									oui
toux			10						
goutte				2					
vertiges					15				
Angiooedème			+						
Diarrhée							2	4	

Il y a les effets indésirables dose dépendants

Inhibiteur calcique

Alpha bloquant

Spironolactone

Il y a les effets indésirables dose indépendants

Toux sous IEC

Angio-œdème sous IEC

Il y a les effets indésirables classiques

Leur fréquence est très variable

Selon les études

Selon le type d'étude

Selon la population

Le palmarès : les inhibiteurs calciques, les alpha bloquants, les IEC;

Il y a les effets indésirables peu classiques ou pas classiques du tout..

Au moins aussi fréquent

Que faire face aux effets indésirables?

1.Limiter leur survenue: ne pas prescrire en fonction du terrain

D'alpha bloquant à un dysautonomique

De verapamil à un constipé

De diurétique à un goutteux (sauf encadrement par colchicine et allopurinol

De spironolactone à un patient décrivant une asthénie sexuelle

D'ICA à une patiente variqueuse ou présentant un lymphoedème

D'antihypertenseur centraux à un dépressif ou à un somnolent

...

Un élément à surveiller : angio-œdème sous IEC et inhibiteur de la DPP4?

Que faire face aux effets indésirables?

Limiter leur impact

Prévenir le patient de leur existence

Les décrire pour qu'il les reconnaissent

Avantage de cette attitude

- améliore la relation médecin malade
 - confiance
 - responsabilisation
 - éducation
 - introduction à la notion bénéfice risque
- limite l'impact sur la qualité de vie
 - le patient qui tousse 6 mois sous IEC
 - le patient impuissant pendant des mois sous spironolactone

Que faire face aux effets indésirables?

Envisager leur conséquences sur le contrôle de la pression artérielle

- mauvaise observance
- surtout s'ils sont peu classiques

Les reconnaître comme tels qu'ils soient ou non classiques

Puis

négozier la poursuite ou envisager l'arrêt et le remplacement

Effets secondaires graves

Pour les prévenir

Il faut les envisager avant la prescription

Il faut les rechercher si nécessaire de manière systématique après

Diurétiques

L'hypokaliémie sous diurétique modifie le pronostic

Doses fortes de diurétiques

➤ un risque accru de mort subite :

1. Étude MRFIT JAMA 1982

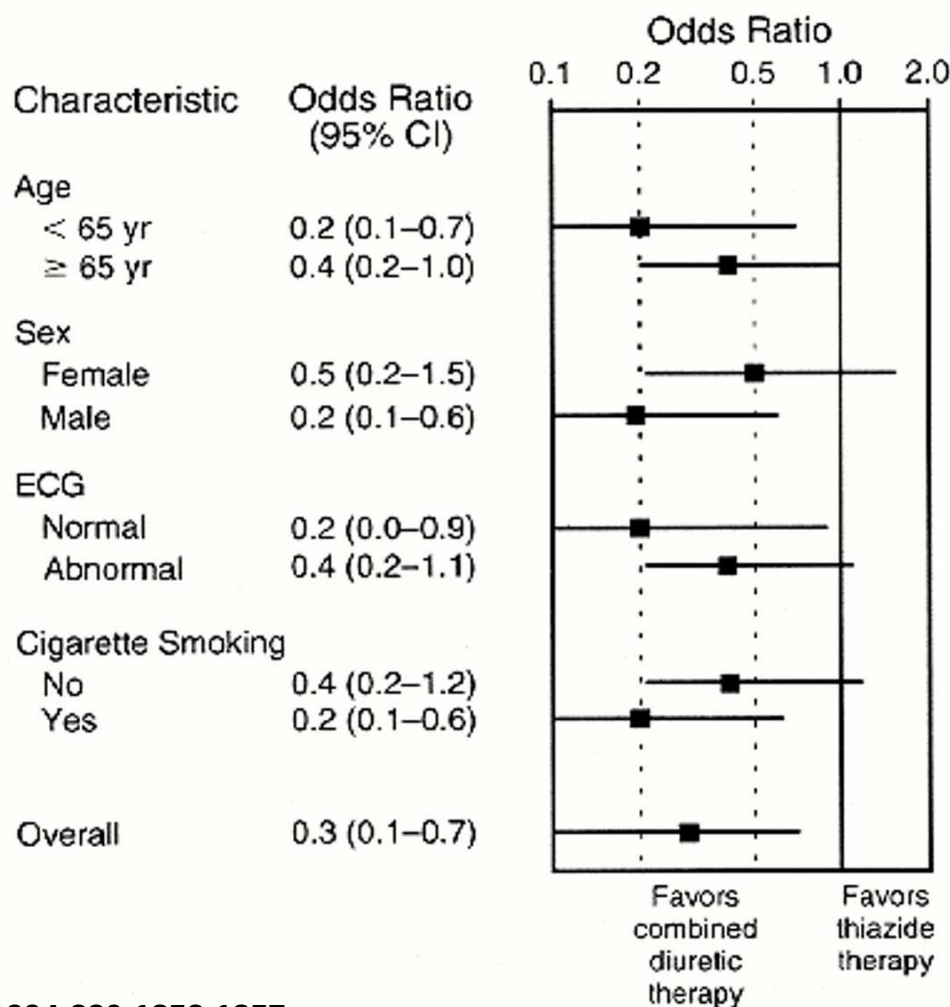
2. une étude d'observation (Siscovick et al New England Journal of Medicine 1994)

Doses faibles de diurétique

➤ pas de bénéfice du traitement chez les sujets qui développent une hypokaliémie sous faible dose de diurétique

1. Étude SHEP (Applegate et al Hypertension 2000; 35)

Risk of Primary Cardiac Arrest Associated with Combined Thiazide and Potassium-Sparing Diuretic Therapy, as Compared with Thiazide without Potassium-Sparing Therapy, among Patients Treated with Single or Multiple Antihypertensive Drugs, According to Age, Sex, Electrocardiographic (ECG) Abnormalities, and Cigarette-Smoking Status



Siscovick, D. S. et al. N Engl J Med 1994;330:1852-1857

Diurétiques

Hyponatrémie

Surtout avec les thiazidiques qui négativent la clairance de l'eau libre

Un effet dose dépendant

Majoration du risque en cas d'association avec un diurétique de l'anse

3 populations à risque

- ✓ Chez le sujet âgé
- ✓ Chez le sujet âgé à qui il est recommandé de boire beaucoup
- ✓ Chez le sujet sous psychotropes
 - Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
 - Antidépresseur tricycliques
 - Thymorégulateurs : carbamazepime
 - neuroleptiques

Comment s'en prémunir?

Surveillance au préalable et au décours des électrolytes sanguins

À l'initiation

Puis périodiquement

En cas d'épisode aigu susceptible de modifier l'équilibre

Éduquer le patient âgé:

Interruption des diurétiques en cas de diarrhées, de forte fièvre, de vomissements...

Périodicité? : $\text{Clairance}/10$

Combiner avec des épargneurs de potassium selon les données de la surveillance

Association déconseillée?

IEC- épargneur de potassium

mais avec des diurétiques?

Inhibiteur calcique et maladie coronaire

Dihydropyridine

Phase aiguë: À forte dose lors des syndromes coronaires aigus étude SPRINT 1 et 2

En phase aiguë d'accident vasculaire cérébral: utilisation induite pour limiter la hausse de la PA qui accompagne l'AVC

Verapamil et diltiazem

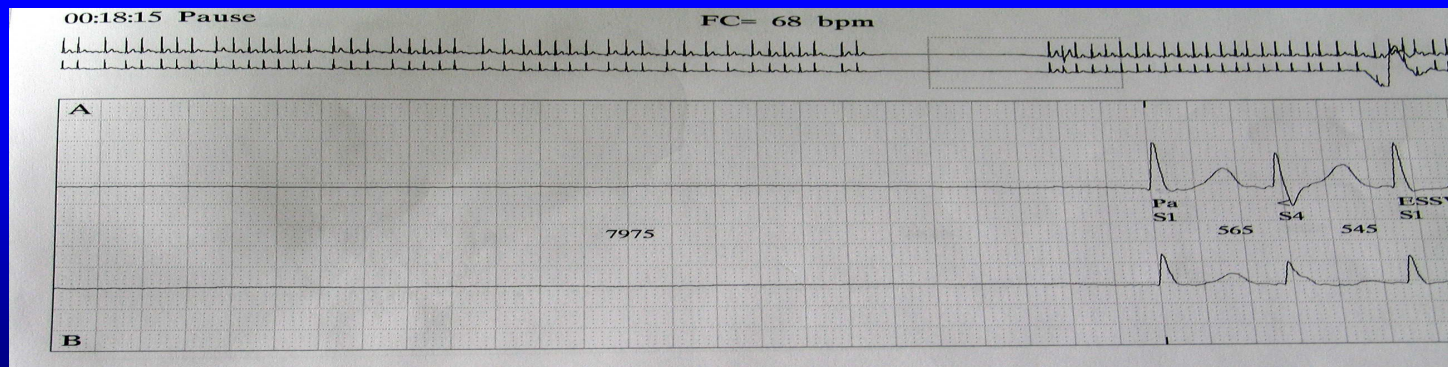
Cardiopathie ischémique avec altération de la fonction systolique VG: extension de l'étude DAVIT II

L'inverse de ce qui est observé avec le bêtabloquant

Risque d'altération de l'automatisme sinusal et de la conduction auriculo-ventriculaire

PAUSE CARDIAQUE

ATTENTION aux malaises lipothymiques sous
B Bloquants ou ICA bradycardisants



Comment s'en prémunir?

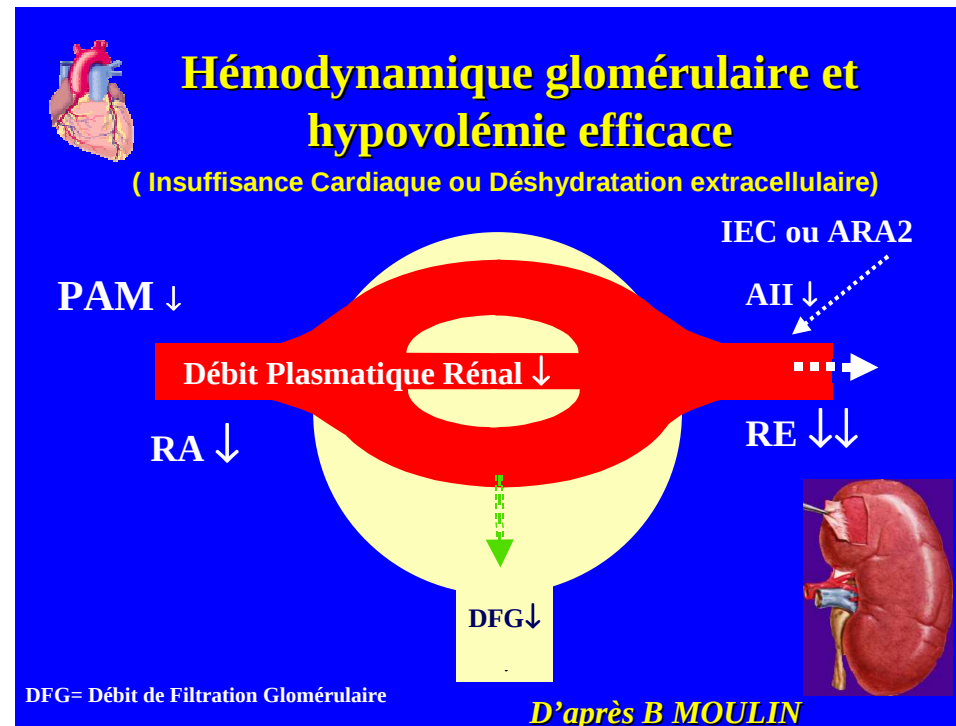
Connaître le terrain

ECG avant de prescrire du diltiazem ou du verapamil

Surtout chez le sujet âgé

Inhibiteur d'enzyme de conversion et ARA 2

Insuffisance rénale



Les IEC et les ARA2: limitation de la vasoconstriction de l'artériole efférente

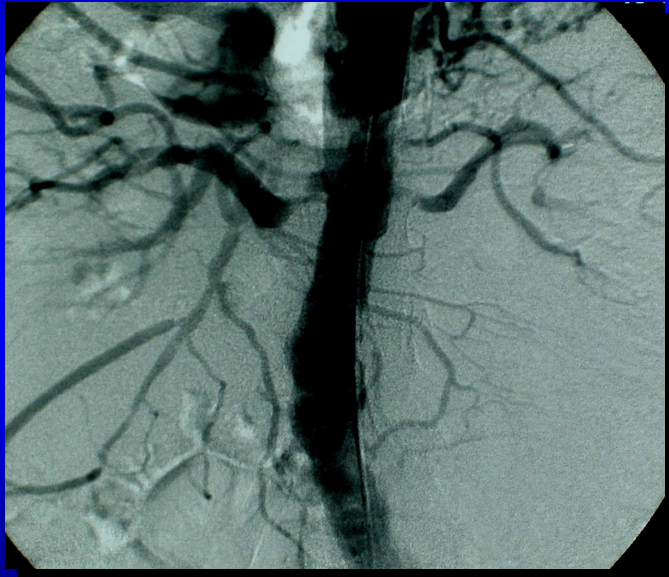
Situation à risque

- baisse du débit sanguin rénal
- limitation de la vasodilatation de l'artériole afférente du glomérule

Baisse du débit sanguin rénal

1.

STENOSE BILATERALE DES ARTERES RENALES



**PAS D' IEC !
PAS D'INH AII!
Surveiller la
créatinine et la
kaliémie**

Certaines néphroangiosclérose miment des sténoses bilatérales

- 2. Déshydratation
- 3. Insuffisance cardiaque
- 4. Cirrhose

Limitation des possibilités de vasodilatation de l'artériole afférente

Les AINS

Comment s'en prémunir?

Reconnaître les situations à risque

Prévoir de manière systématique un contrôle des électrolytes sanguins avant et après la prescription

Les IEC et les ARA2: hyperkaliémie

Un risque dissocié au moins partiellement de l'altération de la fonction rénale

Reconnaître les situations à risque

Co-prescription

- Sels de potassium = sels de régime
- Amiloride, triamterene, spironolactone
- AINS (effet dissocié de l'altération de la fonction rénale)
- IEC ou ARA 2
- héparine

Insuffisant rénal

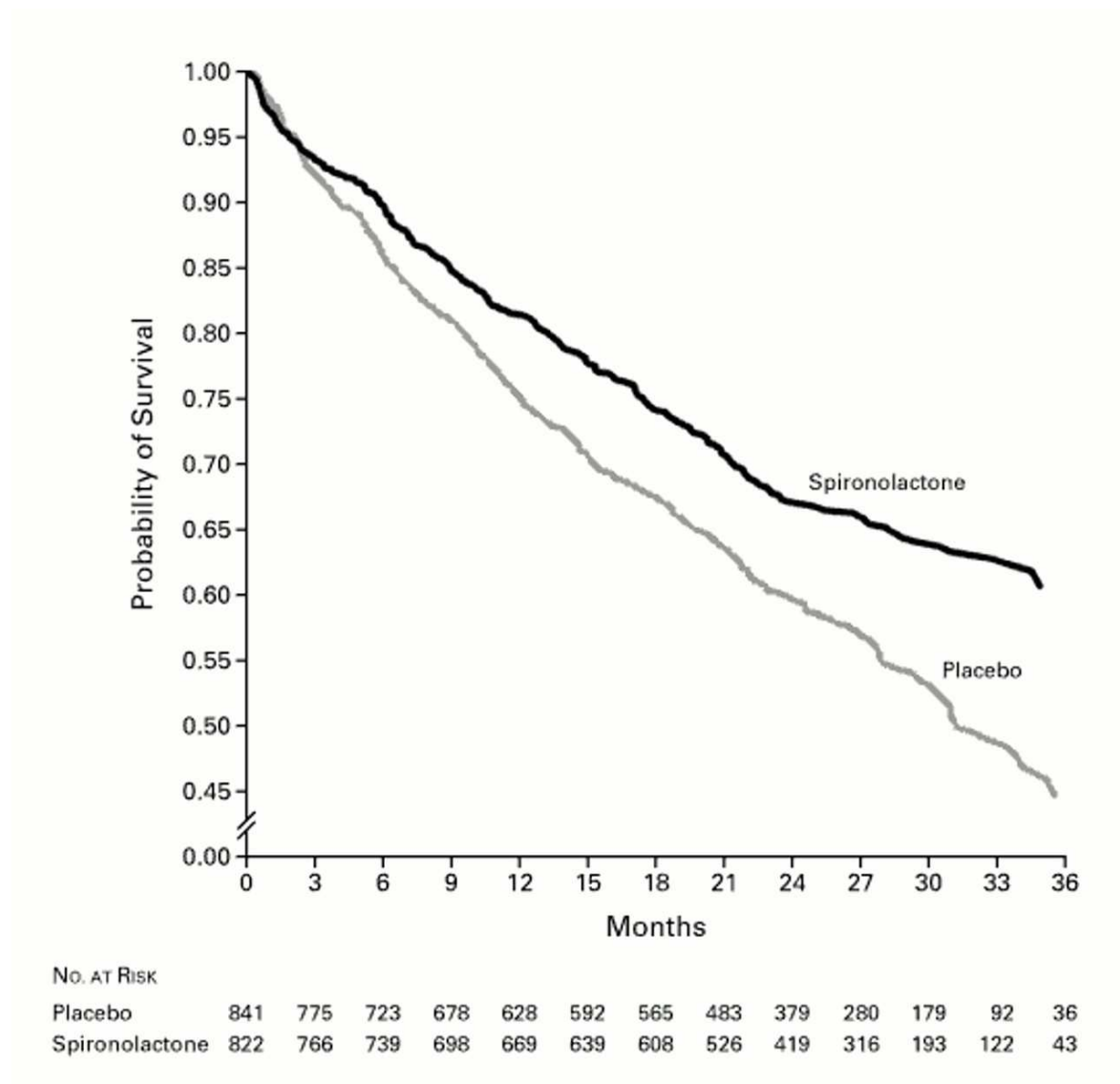
Diabétique:

Insuffisant rénal +
hyporéninisme, hypoaldostéronisme

Le cas d'école: diabétique, hypertendu, néphropathe, insuffisant rénal, traité par IEC +ARA 2 sous enoxaparine et prenant 'clandestinement' des AINS.

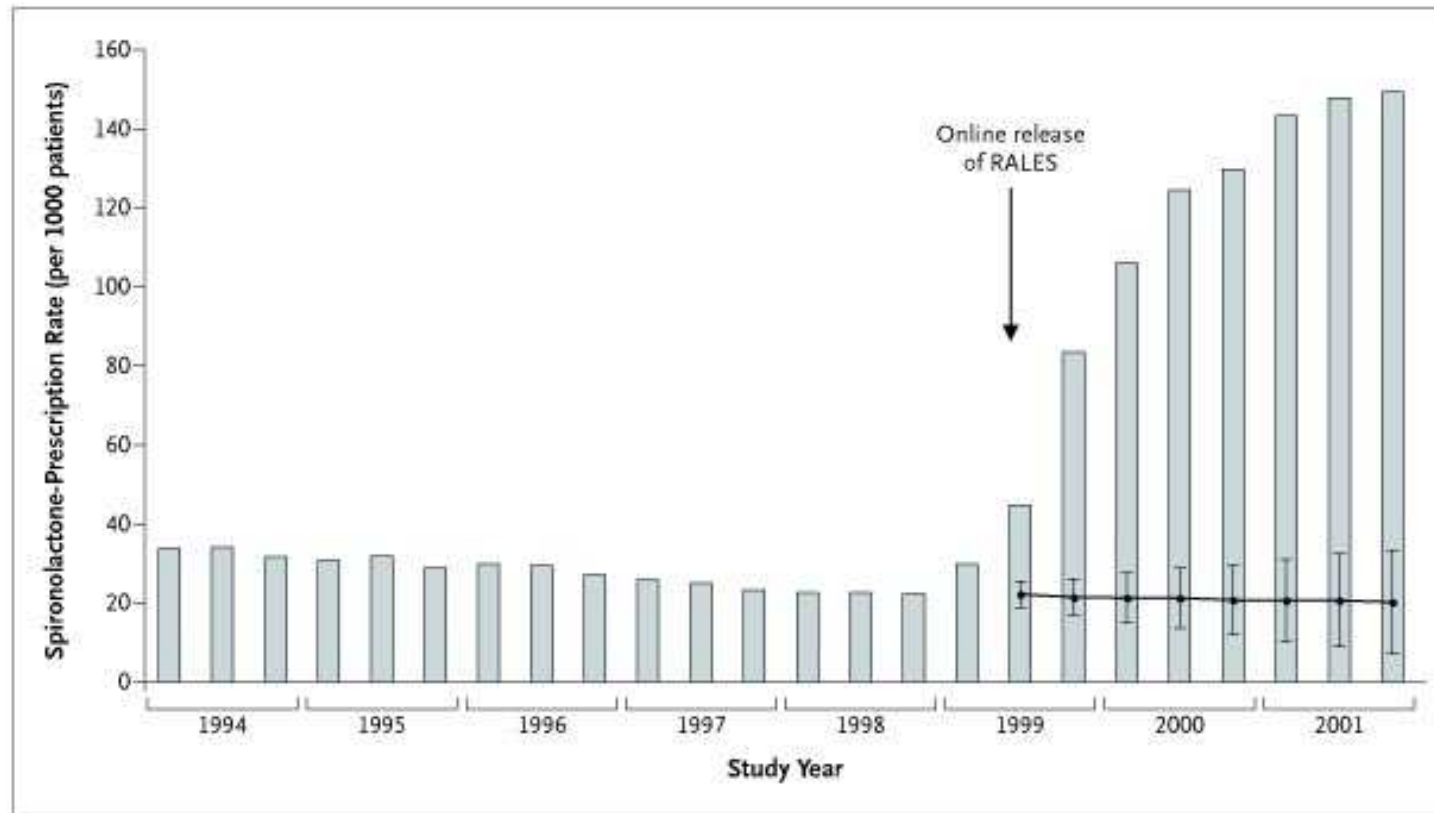
Des illustrations

Kaplan-Meier Analysis of the Probability of Survival among Patients in the Placebo Group and Patients in the Spironolactone Group



Pitt, B. et al. N

Rate of Prescriptions for Spironolactone among Patients Recently Hospitalized for Heart Failure Who Were Receiving ACE Inhibitors



Juurlink, D. N. et al. N Engl J Med 2004;351:543-551

IEC+ARA2 chez l'hypertendu néphropathe: lire les messages des essais

**ASSOCIATION IEC + INH AII:
CHARM ADDED : Adverse Events**

	Candesartan (n=1276)	Placebo (n=1272)	p
Cause of discontinuation			
Hypotension	58 (4.5)	40 (3.1)	0.079
Increase in creatinine	100 (7.8)	52 (4.1)	0.0001
Hyperkalaemia	44 (3.4)	9 (0.7)	<0.0001
Any adverse event or laboratory abnormality	309 (24.2)	233 (18.3)	0.0003

Mac Muray ; Lancet : Septembre 2003

	Losartan (n=89)	Trandolapril (n=86)	Combination (n=88)
Death			
Sudden	1	0	0
Non-fatal cardiovascular event			
Stroke	0	1	1
Angina	1	1	1
Myocardial infarction	1	0	0
Hypotension	0	1	1
Other non-fatal event			
Hyperkalaemia	4	8	7
Dry cough	1	5	5
Gastrointestinal symptoms	2	2	2
Skin reaction	1	1	1
Total adverse reaction	11	19	18
Discontinuation	2	1	2
Moved away	1	0	0
Protocol invalidation	0	0	1

rétractation

Un bénéfice observé au prix d'une surveillance très stricte
D'un investissement très fort des médecins et des patients

There were adverse effects. In the CHARM-Overall Programme, 2·4% of patients developed hyperkalaemia with potassium concentrations of greater than 6·0 mmol/L, and 6·5% doubled their creatinine concentration. These adverse effects are likely to be more common in routine clinical practice, and thus patients on angiotensin-receptor blockers require close monitoring, particularly when they are also treated with ACEIs.

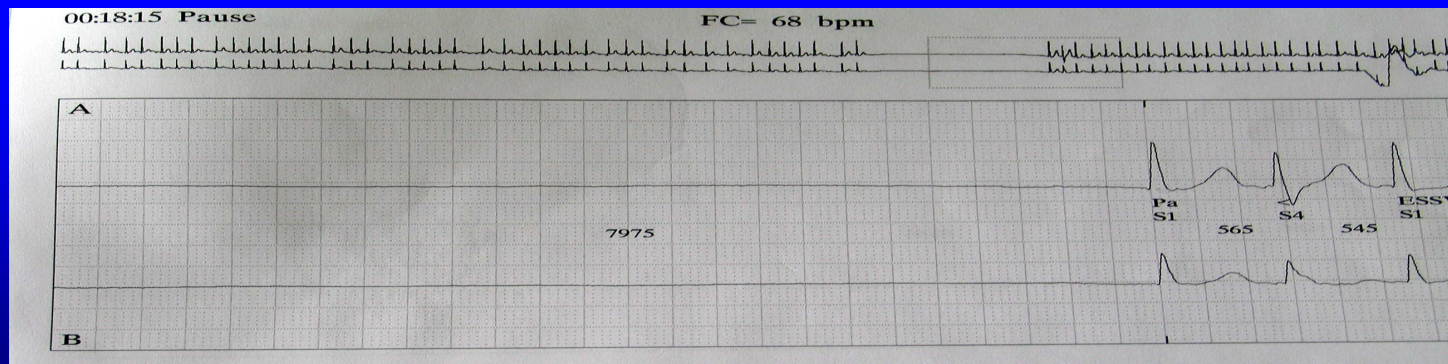
Harvey D White
Lancet 362, 2003

β bloquant

Risque d'altération de l'automatisme sinusal et de la conduction auriculo-ventriculaire

PAUSE CARDIAQUE

ATTENTION aux malaises lipothymiques sous
B Bloquants ou **ICA bradycardisants**



Bronchopathie chronique et antécédent d'asthme

Indication dans l'HTA : non

Rapport bénéfice/risque: mauvais

Rapport bénéfice/tranquilité du praticien: très mauvais

Une situation très différente pour d'autres indications où les β -bloquant un effet sur la mortalité:

Phase aigüe d'infarctus

Post infarctus

Insuffisance cardiaque congestive

Syndrome de Raynaud

Même raisonnement

Risque de diabète

Risk of Diabetes Mellitus among 3804 Subjects with Hypertension, According to Category of Antihypertensive Medication

TABLE 3. RISK OF DIABETES MELLITUS AMONG 3804 SUBJECTS WITH HYPERTENSION, ACCORDING TO CATEGORY OF ANTIHYPERTENSIVE MEDICATION.*

ANTIHYPERTENSIVE MEDICATION	HAZARD RATIO (95% CONFIDENCE INTERVAL)		
	MODEL 1	MODEL 2	MODEL 3
None	1.0	1.0	1.0
ACE inhibitor	0.99 (0.73–1.35)	0.96 (0.71–1.31)	0.98 (0.72–1.34)
Beta-blocker	1.26 (1.03–1.52)†	1.25 (1.03–1.52)†	1.28 (1.04–1.57)†
Calcium-channel antagonist	1.17 (0.85–1.62)	1.16 (0.84–1.60)	1.17 (0.83–1.66)
Thiazide diuretic	0.95 (0.77–1.17)	0.93 (0.76–1.15)	0.91 (0.73–1.13)

*Model 1 adjusted for age, sex, race, and use of other antihypertensive medications. Model 2 adjusted for the variables included in model 1, as well as body-mass index, waist-to-hip ratio, level of education, smoking status, alcohol use, and physical-activity level. Model 3 adjusted for the variables included in model 2, as well as systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting serum insulin concentration, and the presence or absence of hypercholesterolemia, cardiovascular disease, pulmonary disease, renal insufficiency, and a family history of diabetes. ACE denotes angiotensin-converting enzyme.

† $P < 0.05$ for the comparison with subjects taking no antihypertensive medication.

Un résultat observé confirmé dans les études d'intervention
L'apparition de ce diabète a-t-il une conséquence sur le pronostic?
La glycémie n'est pas un objectif thérapeutique pour prévenir l'IDM

Quelle sanction en pratique?

Ne pas se priver des β bloquant
Chez le coronarien
L'insuffisance cardiaque congestive
Le trouble du rythme
Un bénéfice sur la morbidimortalité

Les éviter chez les patients avec syndrome X qui ne présentent pas ces indications

Fracture du col et alpha bloquant

Use of alpha-blockers and the risk of hip/femur fractures.

Souverein PC, Van Staa TP, Egberts AC, De la Rosette JJ, Cooper C, Leufkens HG.

Étude cas témoin:

Current use of alpha-blockers on the index date was associated with an increased risk of hip/femur fracture [adjusted odds ratio (OR) 1.9, 95% confidence interval (CI): 1.1-3.0] in the overall analysis. The effect was particularly strong for first prescriptions within a treatment episode (adjusted OR 5.1, 95% CI: 1.0-31.7) and during the first month of treatment (adjusted OR 4.1, 95% CI: 0.7-23.9)..

Imaginons un patient sous alpha-bloquant et glitazone !

Comment s'en prémunir?

En évitant de les prescrire (étude ALLHAT)

En mesurant la pression artérielle couchée et debout de manière systématique chez la personne âgée ou diabétique ou parkinsonnienne

En évitant l'association aux ICA

En évitant l'association aux alpha bloquant à visée prostatique

En évitant l'association avec les AD3C

Effets secondaires et interactions

Quelques mécanismes à connaître...

....Pour finir

Some Common Drugs with Low Oral Bioavailability and Susceptibility to First-Pass Drug Interactions

Table 1. Some Common Drugs with Low Oral Bioavailability and Susceptibility to First-Pass Drug Interactions.

Drug	Metabolizing Enzyme	Bioavailability*
		<i>percent</i>
Amiodarone	CYP3A	46±22
Amitriptyline	CYP2D6, CYP3A	48±11
Aspirin	Esterases	68±3
Bromocriptine	CYP3A	3–6
Captopril	S-methyltransferase	~75
Codeine	Glucuronosyltransferase	50±7
Cyclosporine	CYP2C9, CYP3A	28±18
Desipramine	CYP2D6	38±13
Diclofenac	CYP2C9	54±2
Diltiazem	CYP3A	38±11
Erythromycin	CYP3A	35±25
Felodipine	CYP3A	15±8
Imipramine	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A	42±3
Labetalol	Glucuronosyltransferase	18±5
Losartan	CYP2C9, CYP3A	36±15
Lovastatin	CYP3A	<5
6-Mercaptopurine	TPMT	12±7
Metoprolol	CYP2D6	38±14
Midazolam	CYP3A	44±17
Morphine	Glucuronosyltransferase	24±12
Naloxone	Glucuronosyltransferase	~2
Nefazodone	CYP2C9, CYP3A	15–23
Nicardipine	CYP3A	18±11
Nimodipine	CYP3A	10±4
Omeprazole	CYP2C19, CYP3A	53±29
Propafenone	CYP2D6	5–10
Propranolol	CYP2D6, CYP1A2	26±10
Saquinavir	CYP3A	4–13
Spironolactone	Thioesterase	25±9
Tacrine	CYP1A2	17±3
Tacrolimus	CYP3A	25±10
Terbutaline	Sulfotransferase	14±2
Triazolam	CYP3A	44
Venlafaxine	CYP2D6, CYP3A	10–45
Verapamil	CYP3A	22±8

* Plus–minus values are means ±SD.

Common Drug Substrates, Inhibitors, and Inducers of CYP3A, According to Drug Class

Table 2. Common Drug Substrates, Inhibitors, and Inducers of CYP3A, According to Drug Class.*

CYP3A Substrates	CYP3A Inhibitors	CYP3A Inducers
Calcium-channel blockers Diltiazem Felodipine Nifedipine Verapamil	Calcium-channel blockers Diltiazem Verapamil	Rifamycins Rifabutin Rifampin Rifapentine
Immunosuppressant agents Cyclosporine Tacrolimus	Azole antifungal agents Itraconazole Ketoconazole	Anticonvulsant agents Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin
Benzodiazepines Alprazolam Midazolam Triazolam	Macrolide antibiotics Clarithromycin Erythromycin Troleandomycin (Not azithromycin)	Anti-HIV agents Efavirenz Nevirapine
Statins Atorvastatin Lovastatin (Not pravastatin)	Anti-HIV agents Delavirdine Indinavir Ritonavir Saquinavir	Others St. John's wort
Macrolide antibiotics Clarithromycin Erythromycin	Others Grapefruit juice Mifepristone Nefazodone	
Anti-HIV agents Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir		
Others Losartan Sildenafil		

* These inhibitors and inducers can interact with any CYP3A substrate and may have important clinical consequences. HIV denotes human immunodeficiency virus.

Common Drug Substrates and Clinically Important Inhibitors of CYP2D6

Table 3. Common Drug Substrates and Clinically Important Inhibitors of CYP2D6.

CYP2D6 Substrates	CYP2D6 Inhibitors
Beta-blockers - Alprenolol - Bufuralol - Carvedilol - Metoprolol - Propranolol - Timolol	
Tricyclic antidepressants - Amitriptyline (in part) - Clomipramine (in part) - Desipramine - Imipramine (in part) - Nortriptyline	Clomipramine
Antiarrhythmic agents - Flecainide - Mexiletine - Propafenone	Quinidine
Antipsychotic agents and SSRIs* - Fluoxetine - Haloperidol - Paroxetine - Perphenazine - Venlafaxine	- Fluoxetine - Haloperidol - Paroxetine
Opioids - Codeine - Dextromethorphan	

* SSRIs denotes selective serotonin-reuptake inhibitors.

Synthèse

Les effets secondaires sont fréquents, plus fréquents que dans les essais

Il faut:

1. Les prévenir

- prescription selon le terrain
- doses modérées
- éducation du patient

2. Limiter leur impact

- information du patient
- une recherche systématique