

L'EVALUATION NATIONALE DE L'H.T.A. TRAITEE EN
MEDECINE GENERALE FRANCAISE.

LA TIMIDITE DE PRESCRIPTION DANS LES DOSES NECESSAIRES
DE MEDICAMENT : UNE CAUSE DE RESULTATS INSUFFISANTS.

Telle qu'elle a été menée entre 1984 et 1988 par la Société Française de Médecine Générale, l'évaluation des prises en charge de l'H.T.A. en médecine générale française a fourni un ensemble d'informations démographiques, cliniques, biologiques et pharmacologiques dont la publication est en cours à partir de données recueillies en 1984. Parmi les questions qui se sont posées lors de l'exploitation des données, figure celle d'évaluer l'adéquation des doses de médicaments prescrites à l'objectif clinique visé, à savoir la normalisation des tensions artérielles.

Rappelons qu'il s'agit de 1368 patients, 862 femmes et 506 hommes, qui sont représentatifs de ceux traités en France dans les cabinets de médecine générale pour H.T.A. et qui observent un traitement inchangé depuis

./.

douze mois au moins. Au moment de leur inclusion dans l'étude, ils recevaient l'un des traitements anti H.T.A. tels qu'ils étaient en usage en médecine générale de ville au premier trimestre 1984, traitements choisis et adaptés à chaque patient par son médecin.

I - EMERGENCE DE LA QUESTION POSEE :

Parmi les données recueillies et publiées par ailleurs il en est qui convergent pour émettre l'hypothèse qu'une fraction non négligeable des traitements médicamenteux se pratiquait à des doses insuffisantes.

Rappelons ces constatations (1) - (2) :

- sur 1368 patients, 938, soit 68,5 %, sont entièrement normalisés (chiffres systoliques et diastoliques).

- 4930 {
- 185 sujets atteignent une T.A.D. normale mais avec une T.A.S. restant élevée ;
 - 177 sujets atteignent une T.A.S. normale mais avec une T.A.D. restant élevée ;
 - 128 sujets conservent une T.A.S. et une T.A.D. toutes deux élevées.

Ainsi, 31,5 % de l'effectif traité obtient des résultats qu'on doit s'efforcer d'améliorer.

- Aucune corrélation n'a été constatée entre le sexe

./.

et ces résultats.

- Du point de vue des tranches d'âge, une corrélation significative existe qui confirme l'idée communément admise selon laquelle, lorsque l'âge augmente, le pourcentage des patients bénéficiant des normalisations tensionnelles diminue au profit du pourcentage des patients simplement améliorés.

Les patients aux tensions artérielles non entièrement normalisées se répartissent dans chacune des sept combinaisons possibles de classes thérapeutiques que recevaient les 1368 patients en 1984.

Selon la thérapeutique choisie leur pourcentage représente 25,3 à 42,5 % de l'effectif traité.

L'hypothèse de posologie insuffisante chez une partie des patients résulte déjà du fait qu'il concerne tous les médicaments en usage. Il faut y ajouter la corrélation des échecs avec l'âge. Il est communément considéré que la maladie hypertensive augmente de gravité avec l'âge et que ce facteur suffit à expliquer à lui seul une baisse de qualité des résultats dans une fraction des effectifs traités. Nous avons en effet constaté et publié qu'il

./.

existe une différence très significative dans les résultats selon qu'il s'agit de patients appartenant aux tranches d'âge 59 ans et moins, avec 74,2 % de normalisations tensionnelles ou de sujets ayant 60 ans et plus avec seulement 63,6 % de tensions entièrement normalisées. Cependant, on note aussi que cette perte en sujets normalisés se fait au profit d'un nombre accru de sujets améliorés qui passent de 14,4 à 27,2 %.

Par contre, le pourcentage des sujets dont les T.A. se sont réellement aggravées malgré le traitement n'est pas corrélié à ces tranches d'âge et reste quasi constant :

- 8,5 % chez les 59 ans et moins ;
- 11,4 % chez les 60 à 69 ans et
- 7,9 % chez les 70 ans et plus.

Le remplacement d'une fraction des effectifs normalisés par des sujets améliorés seulement, lorsqu'on franchit la barre des 60 ans, suggère bien un traitement volontairement ou involontairement moins énergique lorsque l'âge du patient augmente.

Remarquons que cette hypothèse rejoint l'idée communément admise d'une iatrogénicité pharmacologique croissante des médicaments dans les tranches d'âge élevées, ce qui induit une tendance à réduire les doses.

./.

Dans le cas des médicaments de l'H.T.A., cette idée commune gagnerait, peut-être, à être relativisée.

-Enfin, nous avons montré que notre échantillon de patients H.T.A. présente, de manière hautement significative statistiquement, une surcharge pondérale de 10 à 15 % selon les tranches d'âge par rapport à la population générale. Evalués à l'aide de l'indice de masse corporelle de Quetelet, 43 % des patients de l'échantillon se classent alors parmi les sujets en surcharge pondérale simple et 12 % sont obèses. On conçoit que la prescription de doses standard de médicaments puisse aussi mener chez ces patients à des doses insuffisantes par kg de poids corporel.

II - LE SOUS-DOSAGE EN BETABLOQUEURS.

II - 1 - La méthode de vérification.

On utilise l'effet bradycardisant des médicaments bêta-bloqueurs qui est un effet clinique latéral de leur usage comme hypertenseurs.

On considère habituellement qu'un effet bêtabloqueur pharmacologique n'est pas pleinement atteint si la fréquence des pulsations cardiaques dépasse 60 par minute. Toutefois l'effet antihypertenseur n'est pas lié à l'effet bradycardisant. La fréquence cardiaque a été relevée pour tous les patients de l'échantillon lors de leur inclusion dans l'étude alors qu'ils suivaient un traitement anti H.T.A.

TABLEAU I

LA FREQUENCE CARDIAQUE SELON LES GROUPES THERAPEUTIQUES

| Pouls : Fréquence/ minute | 60 et - n | 61 - 70 n | 71 - 80 n | 81 et + n |
|---|--------------|---------------|---------------|--------------|
| n: 289 BETA-BLOC. SEULS | 46 16 % | 111 38,4 % | 107 37 % | 25 8,6 % |
| n: 239 BETA-BLOC. + DIURETIQUES | 44 18,4 % | 94 39,3 % | 84 35,2 % | 17 7,1 % |
| n: 55 BETA-BLOC. + AUTRES | 8 14,6 % | 25 45,6 % | 16 29,2 % | 6 10,2 % |
| n: 125 BETA-BLOC. + DIURETIQUES + AUTRES | 18 14,4 % | 42 33,6 % | 52 41,6 % | 13 10,4 % |
| n: 242 DIURETIQUES SEULS | 27 11,1 % | 38 15,7 % | 125 51,7 % | 52 21,5 % |
| n: 112 AUTRES SEULS | 5 4,5 % | 23 20,5 % | 54 48,2 % | 30 26,8 % |
| n: 305 DIURETIQUES + AUTRES | 17 5,6 % | 65 21,5 % | 145 47,8 % | 76 25,1 % |
| NOMBRE TOTAL DE MALADES: 1365 | 165 | 398 | 583 | 21 |

X 2 : 139,27
ddl 18

S : p. < 0,001

stable depuis douze mois au moins. Dès lors, chez tous ceux qui recevaient des médicaments betabloqueurs la prise des doses pharmacologiquement correctes pouvait s'évaluer par leurs effets sur la fréquence de leurs pouls. On dispose là d'un indicateur clinique simple d'emploi et d'accès direct.

II - 2 - La mesure de l'effet betabloquant dans la population traitée.

- Répartition des fréquences du pouls selon les combinaisons thérapeutiques.

Le tableau I donne la répartition de tous les patients en fonction des tranches de fréquence cardiaque dans les sept combinaisons de classes thérapeutiques en usage au moment de l'étude.

On constate une différence hautement significative ($p. < 0,001$) dans la répartition des patients entre les tranches croissantes de fréquence du pouls selon la combinaison thérapeutique prescrite. Parmi les quatre combinaisons comportant des betabloqueurs (prescrits isolément ou associés à d'autres anti H.T.A.) trois combinaisons (correspondant aux betabloqueurs prescrits seuls ou en association avec une seule autre classe thérapeutique) voient 54 à 60 % des patients traités se situer dans les tranches de fréquence du pouls inférieures ou égales à 70 pulsations minute.

./.

TABLEAU II

| Pouls Traitements | ≤ 60 n | 61 - 70 n | 71 - 80 n | 81 et + n | |
|---------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|------|
| n: 708 AVEC BETA-BLOQUEUR | 116 16,4 % | 272 38,4 % | 259 36,6 % | 61 8,6 % | |
| n: 657 SANS BETA-BLOQUEUR | 49 7,5 % | 126 19,2 % | 324 49,3 % | 158 24 % | |
| NOMBRE TOTAL DE MALADES: | 165 | 398 | 583 | 219 | 1365 |

S : p. < 0,001

REPARTITION DES FREQUENCES DE PULSATIONS CARDIAQUES
DANS LA POPULATION TRAITEE, SELON LA PRESENCE OU
L'ABSENCE D'UN BETABLOQUEUR DANS LE TRAITEMENT DE
L'HYPERTENSION ARTERIELLE EN MEDECINE GENERALE FRANCAISE.

Dans les combinaisons thérapeutiques ne comportant pas de betabloqueurs, ce sont - au contraire - les fréquences des pouls supérieures à 71 pulsations minute qui dominant (73 à 75 % des patients traités).

Quant à la catégorie des patients recevant à la fois (trithérapie) des diurétiques, des betabloqueurs et la classe des autres anti H.T.A. (anti H.T.A. centraux, ganglioplégiques et vasodilatateurs) les patients se répartissent également entre ceux qui ont moins et ceux qui ont plus de 71 pulsations/minute.

Le tableau II donne cette même répartition des patients selon la fréquence de leur pouls mais après regroupement des traitements en deux catégories seulement :

- ceux qui comportent des betabloqueurs et
- ceux qui n'en comportent pas.

On retrouve la même corrélation hautement significative (à $p. < 0,001$) entre la prescription ou non des betabloqueurs et la fréquence des pouls :

- 55 % des 708 patients recevant un betabloqueur isolé ou associé, se placent dans les tranches de fréquence du pouls inférieures à 71 pulsations minute alors que 27 % seulement des 657 patients traités sans betabloqueurs ont des pouls de cette même fréquence.

Cependant, si on regarde ce qui se passe chez les patients dont les pouls se trouvent dans la tranche des 71 à 80

./.

TABLEAU III

PATIENTS ATTEIGNANT 60 PULSATIONS MINUTE

| | | | |
|---|---|--------|----------------------|
| BETABLOQUEURS PRESCRITS ISOLEMENT | : | 16 % | DE L'EFFECTIF TRAITÉ |
| BETABLOQUEURS + DIURETIQUES | : | 18,4 % | " " " " |
| BETABLOQUEURS + AUTRES ANTI-H.T.A. | : | 14,6 % | " " " " |
| BETABLOQUEURS / DIURETIQUES + AUTRES | : | 14,4 % | " " " " |

Effectif des patients recevant des betabloqueurs et présentant un effet betabloqueur pharmacologiquement satisfaisant d'un point de vue théorique.

pulsations/minute, on constate que 44 % d'entre eux reçoivent pourtant des bêtabloqueurs tout comme 28 % des patients qui ont plus de 80 pulsations/minute. Si l'on est plus exigeant encore et qu'on examine l'effectif des 165 patients dont les pouls battent à 60 et moins, on constate que ce sont 16,4 % seulement de tous ceux qui reçoivent des bêtabloqueurs (mais aussi 7,5 % de ceux qui n'en reçoivent pas. La faiblesse des effectifs présentant une bradycardie franche (pouls 60) se retrouve dans toutes les combinaisons thérapeutiques comportant des bêtabloqueurs (tableau III).

Il est vrai que selon le produit utilisé, l'effet bradycardisant des bêtabloqueurs est plus ou moins important mais jamais inexistant. Il n'en reste pas moins que, selon les résultats que nous venons de donner - si on fixe la fréquence cardiaque normale à 70 - 45 % des patients recevant un bêtabloqueur ont un pouls rapide voire, il faut le redire, pour 28 % des patients, un pouls franchement accéléré (au-dessus de 80). Le sous-dosage en bêtabloqueurs apparaît bien comme un phénomène général et rappelons-le, statistiquement très significatif ($p < 0,001$)

./.

III - EFFET ANTI H.T.A. DES MEDICAMENTS ET FREQUENCE DU POULS

L'existence d'une dissociation entre l'effet antihypertenseur et l'intensité de l'effet bradycardisant des bêtabloqueurs est un fait connu.

Nous avons pu le vérifier en considérant dans les groupes des 289 malades traités par bêtabloqueurs en monothérapie ceux qui ont une fréquence cardiaque inférieure ou égale à 60 du point de vue de la normalisation ou non des tensions artérielles :

T.A. normalisée : 214, dont pouls à ≤ 60 : 35 soit 16,3 %

T.A. non normalisée : 75, dont pouls à ≤ 60 : 11 soit 15 %

On vérifie ainsi que : $214 - 35 = 179$, soit 62 %

des malades recevant des bêtabloqueurs en monothérapie, sont normalisés malgré un pouls supérieur à 60 et que 15 % des échecs sous bêtabloqueurs en monothérapie avaient pourtant un pouls pleinement bradycardisé à 60 pulsations/minute.

Reste qu'on peut accepter un pouls mal ralenti si le résultat sur la T.A. est une normalisation complète.

Sinon, surtout si on se trouve déjà en situation de bithérapie, il convient d'augmenter le dosage du bêtabloqueur pour obtenir un pouls dont la fréquence se situe entre 60 et 70.

Corrélativement, si - malgré un pouls bien ralenti - le résultat tensionnel n'est pas atteint, il convient de revoir le traitement choisi.

En conclusion.

Dans un échantillon de patients représentatifs de tous ceux qui étaient traités en 1984 par les généralistes français, on constatait que 31,5 % ne normalisaient pas complètement leurs tensions artérielles. Un tiers seulement de cet effectif comporte des aggravations qui ne sont d'ailleurs corrélés ni à l'âge, ni au sexe, ni à la combinaison thérapeutique choisie.

Pour les autres sujets non normalisés on constate une amélioration seulement. Dans ce cas, il existe une corrélation avec l'âge et la surcharge pondérale. Dans ces conditions, on fait l'hypothèse de dosages insuffisants de médicaments dans toutes les classes thérapeutiques. Dans le cas des bêtabloqueurs on dispose d'un effet latéral clinique d'accès direct à l'information recherchée : le nombre de pulsation/minute.

On constate, en effet, que 45 % des sujets sont insuffisamment bêtabloqués si l'on veut obtenir une fréquence cardiaque de 60 à 70.

Il est important de dire, toutefois, que nous avons vérifié aussi un certain degré de dissociation entre l'effet bradycardisant et l'effet anti H.T.A. des bêtabloqueurs puisque 83 % des sujets traités par bêtabloqueurs seuls et dont la T.A. était complètement normalisée, avaient plus de 60 pulsations/minute.

./.

En tout état de cause et en règle générale, il apparaît que, lorsqu'on constate un effet insuffisant du traitement de l'H.T.A., une attention particulière doit être portée aux doses prescrites avant de changer de classe thérapeutique. L'existence d'un indicateur simple et directement accessible, lorsqu'il s'agit de bêtabloqueurs, représente un facteur pratique pour l'ajustement des doses de cette classe thérapeutique dans le respect de ses contre-indications bien connues (asthme, insuffisance cardiaque non compensée, bloc auriculoventriculaire au-delà du premier degré). Reste que nous avons décelé des indices de dosages insuffisants en médicaments prescrits lorsque la normalisation tensionnelle n'est pas obtenue quelle que soit la combinaison de classes thérapeutiques employée, qu'elle inclue ou non des bêtabloqueurs. Dans ces conditions, surtout si une association de deux produits n'a pas normalisé la tension artérielle, une révision des doses s'impose tout autant que l'hypothèse d'un changement de classe thérapeutique.

COMMENTAIRES D'ORDRE GENERAL :

Un grand nombre des affections traitées en médecine générale correspond à des symptômes isolés ou à des associations de symptômes et non à des maladies totalement définies selon toutes les données des sciences médicales du moment. Dans 50 % des cas, le généraliste

décide d'en rester au symptôme ou syndrome et de faire jouer sa fonction normative et préventive des complications, sans aller plus loin car il s'agit d'affections à guérison spontanée ou d'étiologie précise hypothétique. Il va de soi que cette méthode comporte une ouverture systématique à tout évènement nouveau induisant la reprise des investigations à la recherche d'une maladie plus caractérisée.

L'idée communément admise est qu'il est impossible de conduire une recherche statistiquement pertinente sur cette pathologie souvent qualifiée de floue. En fait il faut et il suffit que ces affections soient correctement définies et maintenues constantes au plan sémiologique. Alors elles deviennent des objets de recherches généralisables et riches d'apports en connaissances fondées. Elles acquièrent un statut nouveau que, à la suite de R.N. Braun, nous nommons résultat de consultation où le symptôme isolé, le syndrome, le tableau de maladie, la maladie complètement diagnostiquée, prennent la même valeur opérationnelle par la vertu de définitions précises et constantes. L'hypertension artérielle est une des rares situations où un symptôme isolé est aujourd'hui suffisamment bien défini pour devenir l'objet de tels travaux non seulement en milieu spécialisé mais aussi en Médecine Générale.

Ce travail en est un bon exemple.

Elargir la capacité d'explorer de même l'ensemble des affections que le généraliste doit gérer sur un mode analogue, c'est éclairer enfin ce continent encore si peu exploré que la médecine générale constitue aujourd'hui. C'est ouvrir notre discipline à une recherche spécifique de son champ, à son évaluation, à sa perfectibilité, à son enseignement, bref à sa légitimité universitaire.

O. ROSOWSKY

Société Française de Médecine Général

J. ANDRAL

Société Française de Médecine Général

A. DEMONT

Laboratoire Spécia Département
Pharmacovigilence

Bibliographie :

- 1/ - SALFATI G. - ROSOWSKY O. - " La normalisation des tensions artérielles atteinte dans 82 clientèles de médecine générale française par le traitement anti H.T.A. tels qu'ils étaient en usage au premier trimestre 1984. Evolution des chiffres tensionnels avant et après une stabilisation du choix thérapeutique depuis un an et plus" Document de Recherche en Médecine Générale n° 23 - 1987 p. 40 - 70.
- 2/ - ROSOWSKY O. - MINSKY-KRAVETZ B. - " Histoire naturelle des patients hypertendus à traitement stable en médecine générale française. Sexe - âge - taille et poids - chronologie de prise en charge. Effets sur les résultats ". Document de Recherche en Médecine Générale n° 24 - 25 - 1987 p. 7 - 55.
- 3/ - BRECKEN RIDGE A. " Compliance of hypertensive patients with pharmacological treatment ". Depart. Pharm. Univers. Liverpool HYPERTENSION 5 - supp. III p. 85 - 89 - 1983.
- 4/ - ARANDA-LARA P. - GRAS-BALAGUER X. - CABELLO M. - MARTIN-REYES G. - VALERA A. - FRUTOS M. - LOPEZ-de-NAVALES E. : Treatment of essential hypertension in the elderly with low-dose captopril and hydrochlorothiazide. Long-term study." Rev. Clin Esp. 1987 Sep. - vol. 181 (4) p. 185 - 9.
- 5/ - ELUND H. " Measuring patient compliance in anti-hypertensive therapy some methodological aspects ". J. Clin Hosp. Pharm. 1982 Mar. Vol. 7 (1) - p. 43-51 .
- 6/ - KINCAID - SMITH P.S. " Alpha blockade. An overview of efficacy date ". Am.J.Med. 1987 Jan 5 - Vol 82 (1A) p. 21 - 5.