
**HISTOIRE NATURELLE
DE 179 MALADES HYPERTENDUS
TRAITÉS PENDANT TROIS ANS
PAR
L'ACÉBUTOLOL (SECTRAL)
CHEZ
40 MÉDECINS GÉNÉRALISTES**

Recherche multicentrique sur les résultats thérapeutiques
et la pharmacovigilance au long cours.
Étude de l'adhésion et de la non-adhésion au traitement
facteurs tenant aux malades, aux médecins, au médicament.

Dr O. ROSOWSKY, Dr SALFATI, Dr FLACHS, Dr FOEX,
Dr MINSKY-KRAVÉTZ, Dr VERY, Dr VINCENT, Dr AKOUN-CORNET,
Dr GOEDERT, Dr DEGORNET,
médecins généralistes

La Société Française de Médecine Générale ne conçoit pas ses travaux de recherche comme répondant seulement aux demandes d'un " sponsor " public ou privé.

La subvention doit permettre aussi aux chercheurs d'éclairer les problèmes que posent les objets de l'étude du point de vue propre à la pratique généraliste et à la logique spécifique de notre discipline.

C'est ainsi que, nous voyant offrir l'essai clinique d'un antidépresseur nouveau en clientèle, nous avons demandé et obtenu les moyens d'une étude préalable, celle de la dépression nerveuse et de sa sémiologie telle qu'elle se présente en médecine générale. Il en est issu un modèle de protocole d'essai clinique pour un médicament antidépresseur, voire pour tout psychotrope, que nous croyons cohérent avec les particularités de notre pratique.

De même, ayant à faire un travail de pharmaco-vigilance et de contrôle de l'efficacité à long terme sur un beta bloqueur, l'acebutalol (Sectral), nous avons eu les moyens matériels d'étudier des problèmes tels que celui des effets secondaires et des abandons définitifs ou transitoires d'un traitement de malades hypertendus et leurs conséquences. Ce sont là, dans notre champ d'activité les questions qui viennent au premier rang de nos responsabilités médicales, dans la mesure même où ils conditionnent nos résultats thérapeutiques.

Nous présentons, ici, le chapitre consacré aux arrêts transitoires du traitement par le beta bloqueur, tel qu'il figure dans le rapport intitulé : " Histoire naturelle de 179 malades hypertendus traités pendant trois ans par l'acebutalol (Sectral) chez 40 médecins généralistes ".

Rappelons qu'il s'agit d'une recherche au long cours qui remonte à 1976. En effet, cette année là, 85 généralistes sélectionnent dans leur clientèle 506 malades porteurs d'une hypertension essentielle. Ils sont âgés de moins de 60 ans, leur T.A. est supérieure ou égale à 16/10 avant 40 ans et à 17/10 après 40 ans. Ils appartiennent également aux deux sexes et vont permettre de tester pendant une période de 6 mois un médicament (l'acebutalol) non encore commercialisé mais possédant son autorisation de mise sur le marché.

En 1979, 40 de ces 85 généralistes font une étude rétrospective des dossiers de 179 malades suivis en 1976 et se trouvant encore dans leur clientèle en 1973, pour tenter de dégager, d'un fonctionnement banalisé de généralistes face à l'H.T.A. un certain nombre d'éléments et leur corrélation.

Le rapport de ce travail vient d'être édité en Mars 1982 avec l'aide des Laboratoires Spécia. Nous sommes conscients du caractère provisoire de ce travail assis sur un groupe de cas relativement peu nombreux du point de vue du statisticien mais il faut remarquer que nous avons pu éliminer une variable parasite, à savoir la situation expérimentale en elle-même ; ici, au contraire, il s'agit d'une étude rétrospective sur dossiers de patients en traitement ordinaire, c'est-à-dire d'une situation médicale réelle.

Nous pensons que la randomisation ou l'usage de placebos, qui visent à annuler cette variable, d'effets inconnus, non seulement ne permet pas de s'affranchir de cette difficulté, mais vient au contraire l'aggraver car elle met entre parenthèses un élément inévitablement présent dans tout acte thérapeutique, la relation interpersonnelle entre le médecin et le malade. Il faut donc en tenir compte au moins autant que des conditions de pertinence statistique des travaux ci-après.

Le rapport dont nous publions un extrait ci après est issu d'un travail proposé par la Société Française de Médecine Générale aux Laboratoires Spécia qui ont accepté de fournir la plus large part de la subvention nécessaire et le soutien de leurs services.

Un premier extrait du rapport a été publié dans le numéro précédent de nos Documents de Recherches en Médecine Générale sous le titre: "Évaluation du coût du traitement d'un hypertendu en France en 1981 " par Mme le Dr. Jacqueline AKOUN-CORNET, généraliste, Paris.

Le rapport dans son ensemble (102 p) est disponible à la Société Française de Médecine Générale

29 Av du Général Leclercq 75014 PARIS

- et au Département Cardiovasculaire

Laboratoire SPECIA

16 rue Clisson 75046 Paris Cedex 13

3 LES ARRÊTS TRANSITOIRES DE TRAITEMENT PAR L'ACÉBUTOLOL

par J. Foex (Divonne)

Arrêts transitoires du traitement de l'hypertension par l'acébutolol, effets sur la tension artérielle

A/ Effets sur la tension artérielle

B/ Signification prédictive, causes, répartition dans le temps.

A/ EFFETS SUR LA TENSION ARTÉRIELLE

Sont étudiés les 49 malades hypertendus qui se sont arrêtés au moins une fois et ont ensuite repris un traitement à l'acébutolol. Il n'est pas tenu compte de leurs arrêts ultérieurs (19 en tout), ni de leur éventuel abandon secondaire, définitif dans un deuxième temps (14 malades sur ces 49).

On suit l'évolution de leur :

- T.A. maxima
- T.A. minima
- Pouls

à trois moments successifs :

a/ lors de la dernière consultation avant l'arrêt de l'acébutolol (malades avec traitement)

b/ lors de la première consultation après l'arrêt de l'acébutolol (malades sans traitement)

c/ lors de la première consultation après reprise de l'acébutolol (malades à nouveau avec traitement).

A chacun de ces trois moments bien définis, on étudie, dans ce groupe de 49 malades, les pourcentages de malades en fonction des chiffres

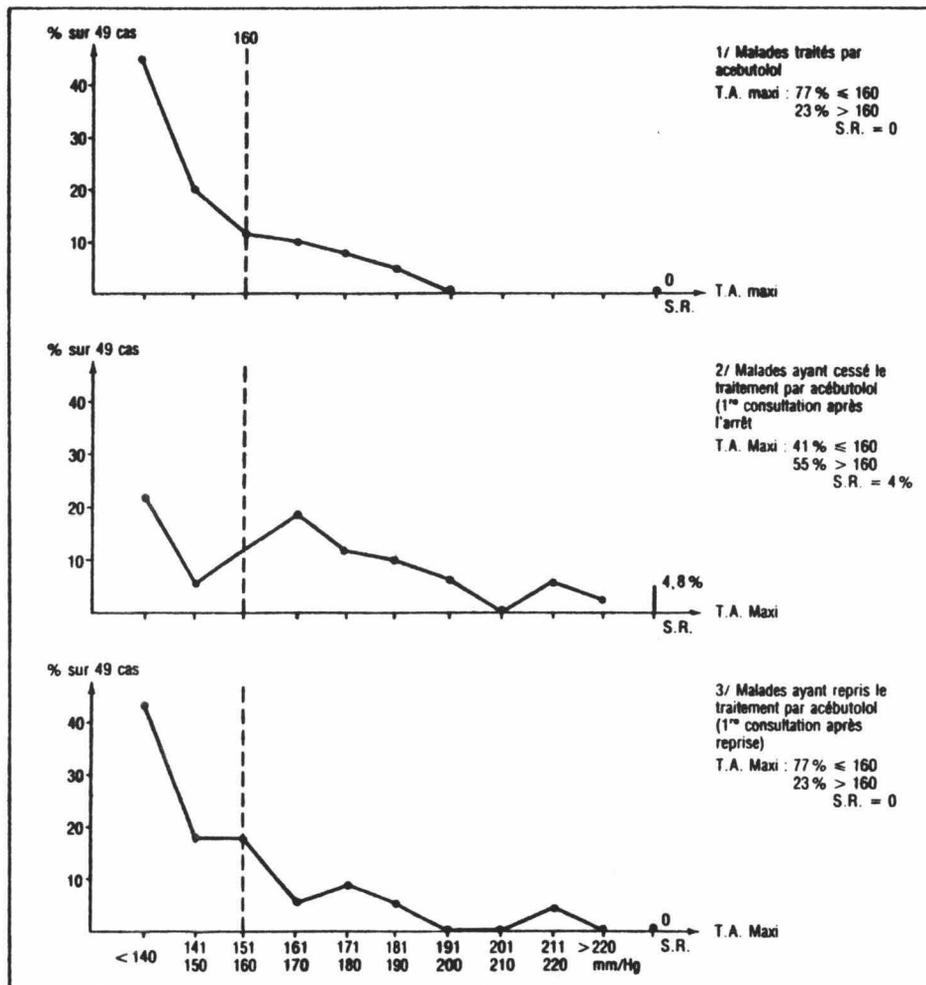
de T.A. maxi.

de T.A. mini

et du Pouls

pour apprécier l'évolution de ces pourcentages selon l'arrêt ou la reprise de l'acébutolol

ÉVOLUTION DE LA T.A. MAXIMA

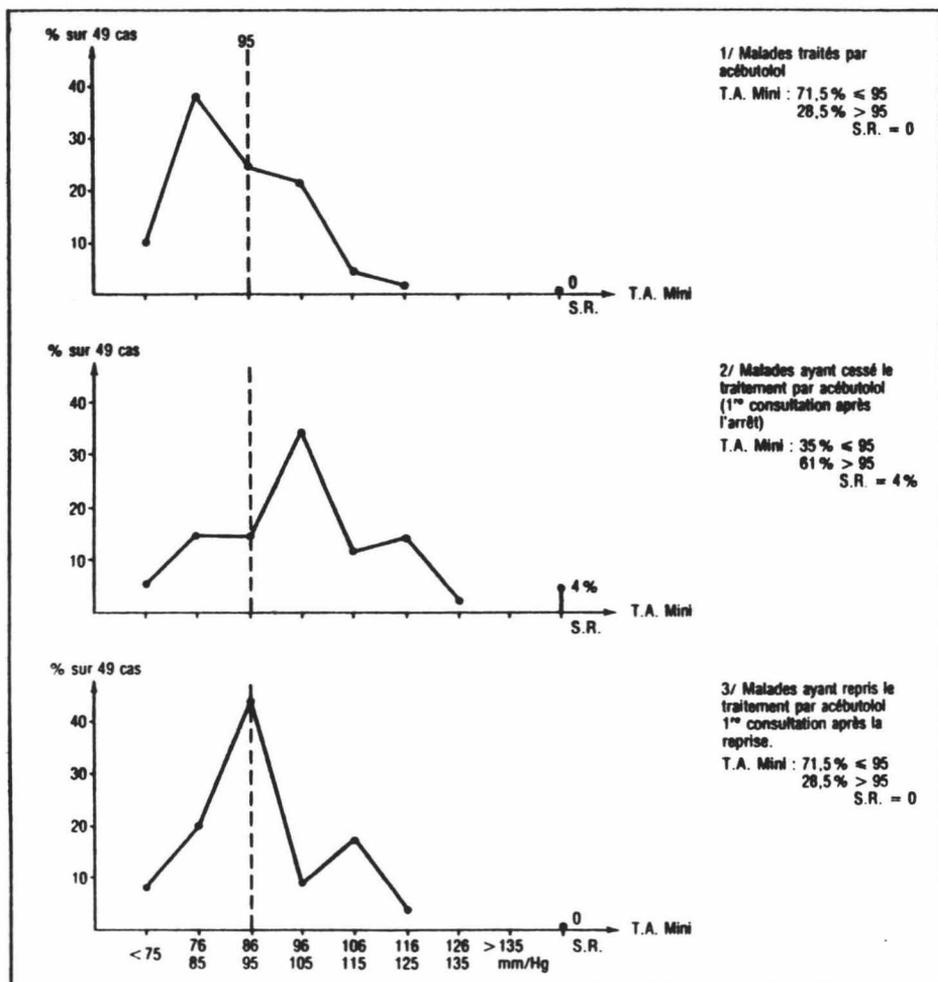


Avec traitement, on obtient 77 % de bons résultats (T.A. maxi < 160.) Dès l'arrêt du traitement, 32 % de malades ont glissé de la zone favorable (< 160) vers la zone pathologique (> 160). Cependant 41 % soit 20 malades, restent encore dans la zone favorable mais 13 d'entre ces malades verront leur tension systolique dépasser à nouveau 160 mm/Hg au cours de la surveillance ultérieure en l'absence d'acébutolol.

Par contre, dès la reprise du traitement par acébutolol, le groupe redevient ce qu'il était avant l'arrêt de l'Acébutolol, avec 77 % de tensions systoliques normalisées.

L'effet de celui-ci sur la T.A. maxi reste d'une remarquable régularité.

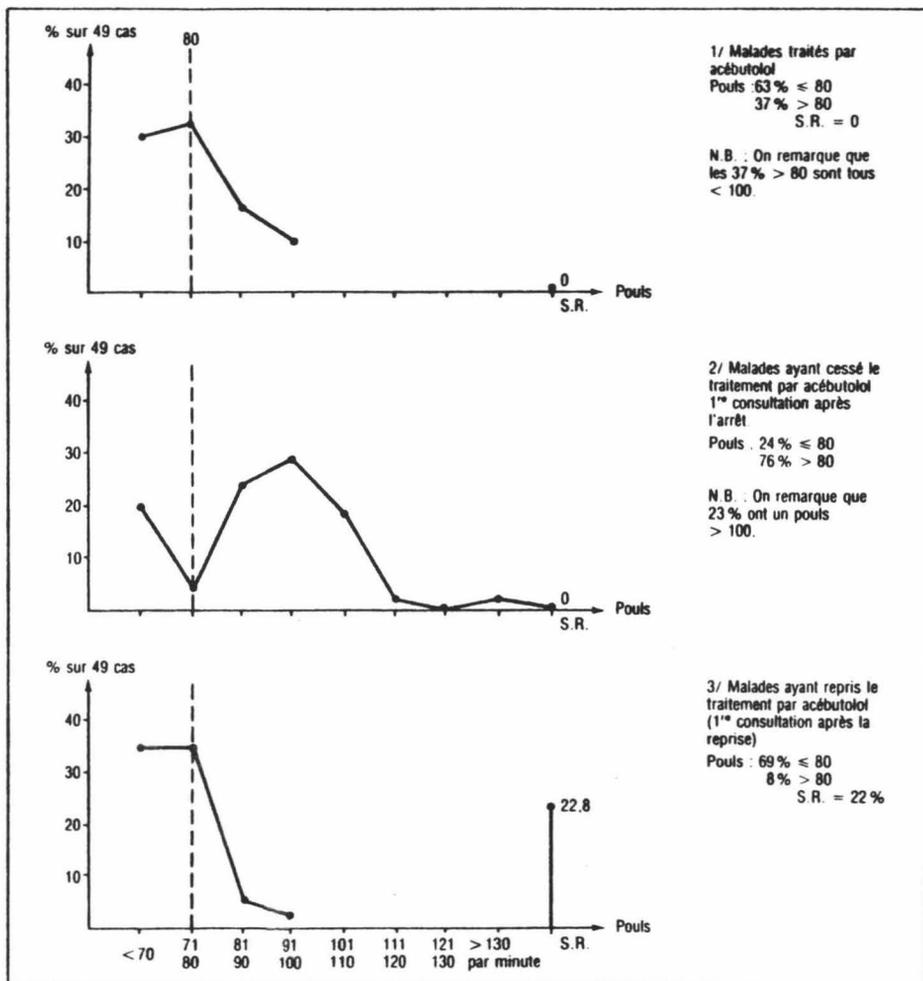
ÉVOLUTION DE LA T.A. MINIMA



Avant l'arrêt du traitement, 71,5% ont une T.A. mini $<$ 95 (zone favorable). Dès l'arrêt du traitement, 32% glissent de la zone favorable (T.A. mini $<$ 95) vers la zone pathologique (T.A. mini $>$ 95). Là aussi, cependant 35% (soit 17 malades) restent en zone favorable mais 5 de ces malades verront leur tension diastolique redevenir pathologique au cours de la surveillance ultérieure en l'absence d'acébutolol.

Dès la reprise du traitement par Acébutolol, là aussi, le groupe redevient ce qu'il était avant l'arrêt de l'Acébutolol avec 71,5% de tensions diastoliques normalisées. L'effet de celui-ci sur la T.A. mini reste d'une remarquable efficacité et régularité.

ÉVOLUTION DU POUQS



Avant l'arrêt du traitement, 63 % ont un pouls < 80 et 37 % > 80 (dans la zone défavorable). Cependant, aucun n'a un pouls > 100.

Dès l'arrêt de l'acébutolol, chez 39 % des malades le pouls s'accélère. (Pouls > 80) et 23 % d'entre eux ont un pouls nettement pathologique > 100.

Dès la reprise de l'acébutolol, on retrouve le pourcentage de malades ayant un pouls < 80 (même un peu plus). On ne retrouve plus de malades ayant un pouls > 100. Cependant, 22 % sans réponse ne permettent pas de conclure avec certitude sur ce point.

L'effet de l'acébutolol sur le pouls (malgré les 22 % sans réponse) montre, là aussi, une grande régularité.

Conclusions

Etudiés sur 49 malades hypertendus, les arrêts transitoires du traitement par acébutolol permettent de constater que :

■ 32 % des malades passent alors de la zone de normalité à la zone pathologique aussi bien.

- pour la tension maxi
- que pour la tension mini
- que pour le pouls

■ dès la reprise du traitement, on retrouve le statu quo antérieur à l'arrêt de l'acébutolol, soit :

- 77 % des malades T.A. maxi normalisées,
- 72 % des malades T.A. mini normalisées,
- 69 % des malades Pouls normalisés.

L'effet du traitement est remarquable et reste identique à lui-même après interruption passagère.

Les malades qui se sont mis en arrêt transitoire puis qui ont repris leur traitement, nous offrent ici involontairement une contre-épreuve expérimentale de la nécessité et de l'efficacité du traitement beta bloqueur pour leur hypertension artérielle.

B/ SIGNIFICATION PRÉDICTIVE, CAUSES, RÉPARTITION DANS LE TEMPS

par A. Flachs (Caen)

Corrélation arrêt transitoire - arrêt définitif.

Étude des arrêts transitoires - Prédicativité de ceux-ci.

49 malades sur 179, dont les dossiers ont été repris après 3 ans, ont arrêté au moins une fois leur traitement.

L'interruption du traitement pour un temps plus ou moins long est-elle annonciatrice d'un arrêt définitif ultérieur ?

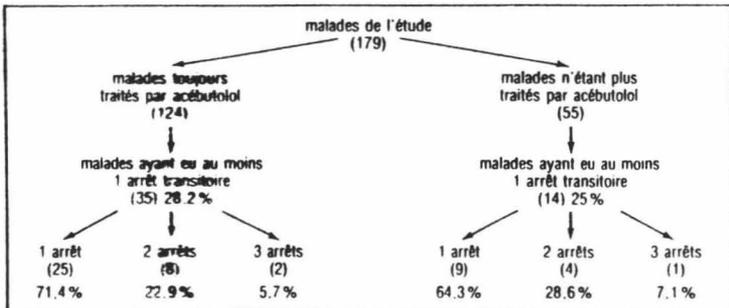
Sur les 179 malades soumis à l'étude, 124 sont actuellement toujours traités par l'acébutolol. Parmi eux, 35 (soit 28,2 %) ont arrêté leur traitement :

- 1 fois : 21 (soit 71,4 %)
- 2 fois : 8 (soit 22,9 %)
- 3 fois : 2 (soit 5,7 %)

Parmi les 55 malades qui ne sont plus traités par l'acébutolol, 14 (soit 25,5 %) ont arrêté leur traitement :

- 1 fois : 9 (soit 64,3 %)
- 2 fois : 4 (soit 28,6 %)
- 4 fois : 1 (soit 7,1 %)

Reprenons ces chiffres sur un tableau :



On s'aperçoit donc que dans ces groupes et sous-groupes de malades, les taux d'arrêts transitoires sont les mêmes pour ceux qui suivent encore leur traitement à ce jour et pour ceux qui l'ont interrompu définitivement.

Nous pouvons donc maintenant répondre à la question posée plus haut : dans notre groupe de malades étudiés après 3 ans, les arrêts transitoires du traitement ne peuvent être corrélés aux arrêts définitifs; autrement dit : l'arrêt transitoire (même renouvelé) n'est pas apparu comme un signe annonciateur d'abandon du traitement.

Causes des arrêts transitoires

Nous n'étudierons que le premier arrêt transitoire pour des raisons statistiques.

49 malades ont eu au moins un arrêt transitoire :

35 sont toujours sous traitement,

14 ne le sont plus.

Si nous étudions dans ce groupe de 49 malades et dans les deux sous-groupes de 35 et de 14 malades, les 5 causes d'arrêt transitoires suivantes, telles qu'elles ont été signalées par les médecins traitants :

- non-adhésion au traitement;
- effets secondaires;
- maladie intercurrente;
- guérison apparente;
- résultat insuffisant ou nul.

nous obtenons les résultats suivants :

Cause	49 malades		35 sous traitement		14 plus sous traitement	
non-adhésion	(24)	49 %	(17)	49 %	(7)	50 %
effets secondaires	(8)	16 %	(5)	14 %	(3)	21 %
maladies intercurrentes	(7)	14 %	(5)	14 %	(2)	14 %
guérison apparente	(6)	12 %	(5)	14 %	(1)	7 %
Résultats insuffisants ou nuls	(6)	12 %	(4)	11 %	(2)	14 %

La non-adhésion au traitement ne paraît pas impliquer un moins bon suivi de la thérapeutique et semble être une des étapes de la relation médecin-malade dans des traitements au long cours.

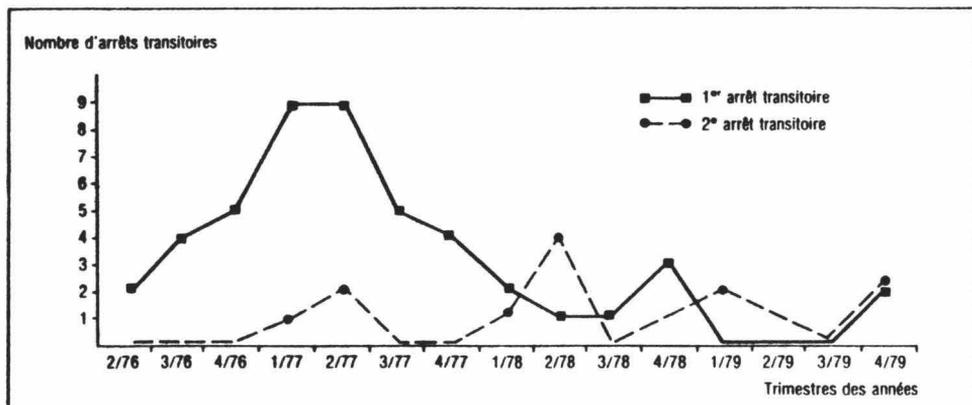
Par contre, la présence d'effets secondaires comme cause invoquée d'interruption temporaire du traitement pourrait être plus significative dans la perspective d'un abandon ultérieur envisagé par le malade et/ou le médecin.

Répartition des arrêts transitoires dans le temps

Depuis la fin du premier essai clinique en 1976, et au cours des 3 dernières années (soit 2.196 consultations), on a constaté en tout 68 arrêts transitoires uniques ou répétés du traitement par acébutolol. Ils se sont produits chez 49 des 179 malades et 27 des 39 médecins participant à l'étude.

On a étudié la répartition dans le temps du 1^{er} et du 2^e arrêt transitoire sur la courbe suivante :
 en abscisse le temps : unité : le trimestre.
 en ordonnée le nombre de malades arrêtés.

1^{er} arrêt trait plein,
 2^e arrêt tirets.



On remarque que les premiers arrêts sont groupés dans l'année 1977 : tout se passe comme si émergeait, en cette année qui suivait l'essai clinique et marquait l'institutionnalisation du traitement, un symptôme : «l'arrêt pour voir si ça marche sans».

Conclusions

Dans le groupe de 179 malades qui a été étudié pendant 3 ans, les arrêts transitoires du traitement de l'hypertension par l'acébutolol n'ont pas eu de signification prédictive quant à l'abandon ultérieur durable du traitement par l'acébutolol. Ils apparaissent comme faisant partie des aléas habituels de la relation médecin-malade et connaissent un maximum un an après le début du traitement; le malade semblant «arrêter pour voir si ça marche aussi sans traitement».

Postérieurement à la rédaction de ces rapports le Dr. J. Foex vient d'achever un travail d'analyse fine du groupe des 49 malades en arrêt transitoire de traitement par l'acébutolol.

Cette étude n'a donc pas pu trouver place dans le rapport général.

Nous publions ci-après cette intéressante recherche.

C) Les arrêts transitoires du traitement par l'acebutalol. Médicaments associés : leur évolution.

par J. Foer (Divonne)

Etudiant le groupe des 49 malades hypertendus du point de vue des modifications de leurs tensions artérielles avant et pendant l'arrêt transitoire de l'acebutalol et dès la reprise de ce médicament, nous avons perçu l'existence de trois sous-groupes différents de malades.

- L'un de ces sous-groupes est simple à interpréter : ses tensions artérielles redevenaient pathologiques à l'arrêt de l'acebutalol et retournaient à la normale après la reprise du médicament.
- Les deux autres sous-groupes font problème et tout d'abord celui des malades qui conservaient des tensions anormalement élevées sous traitement, dont l'acebutalol. Ils représentent 23 % des malades pour ce qui est des T.A. maximales et 28,5 % pour ce qui est des T.A. minimales. L'existence même de ce groupe rappelle le fait qu'une fraction des hypertendus traités est seulement améliorée par les traitements médicamenteux, sans qu'on atteigne la normalisation complète des chiffres tensionnels. Tout dépend aussi des tensions au départ du traitement. Cette constatation s'éclaire par un retour aux courbes d'évolution des T.A. maxima et minima pendant l'arrêt transitoire de l'acebutalol, où l'on voit que, dans le groupe traité, aucun malade ne dépasse 190/116 mg de Hg, alors qu'après l'arrêt réapparaissent des malades porteurs de tensions à 220/126 mg de Hg.
- Le dernier groupe qui fait problème est celui de ceux des malades qui, même après l'arrêt de l'acebutalol, conservaient des chiffres tensionnels normaux, soit 41 % des malades pour ce qui est des T.A. maxima et 35 % pour ce qui est des T.A. minima.

C'est le moment de rappeler l'existence des traitements associés dont nous présentons ci-après un tableau d'évolution dans le groupe des 49 malades au cours de leur arrêt transitoire de l'acebutalol et ce, à trois moments privilégiés :

- le groupe des 49 consultations ayant immédiatement précédé l'arrêt de l'acebutalol,
- le groupe des 49 premières consultations après l'arrêt de l'acebutalol,
- le groupe des 49 premières consultations après la reprise de l'acebutalol.

Médicaments (par classes) % " à visée "	49 malades : arrêts transitoires de l'acebutalol			179 malades : 3 ans
	1ère C. avant arrêt	1ère C. après arrêt	1ère C. après reprise	2196 C.
HYPOTENSEURS	40,7 %	55,1 % ↗	46,7 %	40,1 %
Diurétiques purs	22,4 %	22,4 % ↗	28,5 % ↗	
Diurétiques associés	6,1 %	8,1 % ↗	6 % ↘	
Hypotenseurs purs	12,2 %	16,3 % ↗	10,2 % ↘	
Autres beta bloqueurs	0 %	8,2 % ↗	2 % ↘	
CARDIO-VASCULAIRE (Hydrazine, Sermion, etc.)	14,2 %	8,1 %	18,3 % ↗	19,6 %
CARDIAQUE	16,3 %	12,2 %	12,2 %	6,3 %
ANTICOAGULENTS	4,2 %	2 %	2 % ↘	1,8 %
HYPOCHOLESTEROLEMIANTS	12,2 %	14,3 %	20,4 % ↗	27 %
PSYCHOTROPES	6,1 %	6,1 %	10,2 %	7,2 %
SOMNIFERES	14,3 %	10,2 %	18,4 %	23,1 %
DIVERS	26,5 %	22,4 %	24,5 %	27,6 %
S.R.	26,5 %	37,7 %	20,4 %	27 %

Nous présenterons aussi, en parallèle, les traitements associés, en pourcentage de la totalité des consultations relevées sur trois années chez les 179 malades étudiés, soit 2196 consultations répertoriées.

- L'examen général de ce tableau nous rappelle d'abord l'importance, en volume, de la polymédication des malades hypertendus. Ceci a pour conséquence que, en médecine générale, l'étude de l'arrêt transitoire d'un médicament nouveau, présente un intérêt particulier pour apprécier l'apport de la nouvelle médication.
- La comparaison des consultations des 49 malades, alors qu'ils ont transitoirement arrêté leur traitement, à l'ensemble des consultations du groupe des 179 malades sur 3 ans, fait ressortir quelques particularités :
 - lors de la consultation qui précède l'arrêt transitoire du traitement par l'acébutalol, ces malades, tout en recevant autant d'hypotenseurs, reçoivent plus de médicaments à visée cardiaque et d'anti-coagulants que l'ensemble du groupe. L'aspect cardiologique de leur problème semble considéré avec plus d'attention ; d'autre part, l'arrêt de l'acébutalol fait surgir une augmentation de toutes les autres catégories d'hypotenseurs dont seule l'augmentation des diurétiques purs sera conservée à la reprise de l'acébutalol. Au même moment, on constate aussi une augmentation des prescriptions de produits à visée cardiovasculaire plus générale, d'hypocholestérolémiants, et de somnifères. Tout se passe comme si le médecin cherchait à garantir son malade contre les conséquences d'une éventuelle remontée des chiffres tensionnels. Dans le même temps les médicaments à visée proprement cardiaque continuent à représenter dans ce groupe de malades un taux de prescription nettement plus important que dans le groupe général des 179 malades suivis. Simplement, la visée thérapeutique du médecin s'est élargie vers l'ensemble du système cardiovasculaire de ces malades.

BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

-
- I **BEURT SER VAAS, MYRON H. WEINBERGER**
in "The Use of Multi Media Motivation in Enhancing Compliance of Hypertensives Discovered at a Screening Operation".
AJPH April 1979, vol. 69, n° 4.
- II **J.-R. CALDWELL, S. COBB, M.D. DOWLING, D. DE JONGH**
in "The Dropout Problem in Antihypertensive Treatment".
J. Chron. Dis. 1970, vol. 22, pp 579-592.
- III **P. GROUSSIN**
Hôpital 57800 Freyming-Merlebach
in « Expérience de quatre ans de traitement de l'hypertension artérielle par une nouvelle thérapeutique ».
- IV **M. SHAPIRO, J. BLEHO, M. CURRAN, K. FARREL, D. KLEIN, A. WEIGENBERG, K. WEIL**
in "Problems in the Control of hypertension in the Community".
CMA Journal, January 7 1978, vol. 118.
- V **P. RUDD, V. TUL, K. BROWN, S.M. DAVIDSON, G.J. BOSTWICK**
in "Hypertension Continuation Adherence"
Arch Intern. Med. Vol 139 - May 1979.
- VI **D.L. SACKETT**
in "Patients and Therapies: getting the two together".
The New England Journal of Medicine, Feb 2, 1978, pp 278-279.
- VII **D.L. SACKETT**
in "The hypertensive patient: 5. Compliance with Therapy".
CMA Journal - August 4, 1979, vol. 121.
- VIII **O. ROSOWSKY - G. SALFATI - G. VÉRY - J. DE COULIBŒUF - J.M. ABRAMOWITCH**
« Essais cliniques sur l'acébutolol et recherche sur la maladie hypertensive en médecine extra-hospitalière »
in « Les Cahiers de la Société française de médecine générale » n° 3/4 1977.
- IX **O. ROSOWSKY, médecin généraliste, J.M. ABRAMOWITCH, sociologue, J. AKOUN-CORNET, généraliste, J. de COULIBŒUF, généraliste, Mme M. DIGE-HESS, sociologue, J. GOEDERT, généraliste, D. LAMOTTE, sociologue, M. NICOLLE, généraliste, D. POIVET, psychiatre-psychanalyste - G. VERY, généraliste,**
in « Recherches épistémologiques sur les conditions spécifiques de la recherche en médecine praticienne - corpus : trois recherches en cours dans deux sociétés savantes à l'initiative de médecins praticiens ».
Rapport SFMG/INSERM - Economie de la Santé A.T. 56 - Déc. 1979.
- X **A. SPRIET, C. SPRIET, C. LAROUSSE, D. CHIGOT, M. ROUX et P. SIMON**
in : "Methodology and results of a survey of adverse reactions to a drug in private practice".
European Journal of Clinical Pharmacology 11 - 181-192, 1977.
- XI **JAV. VENULET**
in : « Effets indésirables des médicaments et pharmacovigilance ».
Thérapeutique Médicale, Flammarion 1978.