

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION  
NATIONALE

Direction Nationale de l'Enseignement  
Supérieur et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI  
Un Peuple - Un But - Une Foi

ÉCOLE NATIONALE DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE

Année 1986

No

---

---

## Sujet de Thèse:

Le Traitement de l'Hypertension Artérielle  
Essentielle Modérée par un Inhibiteur Calcique le  
TIAPAMIL (RO : 11-1781)

## THESE

Présenté et soutenu publiquement par :

*Mr. ALBOUKARY TOURE*

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

### JURY

Président

Professeur SANGARE S.

Membres

Professeur M K TOURE

Professeur GUINDO A.

Professeur MAIGA M K

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNEE ACADEMIQUE 1984 - 1985

-----

Directeur .....	Professeur Aliou BA
Directeur Général Adjoint.....	Professeur Bocar SALL
Conseiller Technique .....	Professeur Philippe RANQUE
Secrétaire Général.....	Monsieur Demba DOUCOURE
Economiste .....	Monsieur Philippe SAYE

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Docteur MILLIET .....	O.R.L.
Professeur François MIRANDA .....	BIOCHIMIE
Professeur Alain GERAULT.....	BIOCHIMIE
Professeur Michel QUILICI.....	Immunologie
Docteur François ROMX .....	BIOPHYSIQUE
Professeur Humbert GIONO-BARBER.....	PHARMACODYNAMIE
Professeur Oumar SYLLA .....	PHARMACIE CHIMIQUE
Docteur Jean REYNIER .....	PHARMACIE GALENIQUE
Docteur Mlle. Marie Hélène ROCHAT.....	PHARMACIE GALENIQUE
Docteur Guy BECHIS .....	BIOCHIMIE
Docteur Mme. GIONO-Paulette BARBER.....	ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE HUMAINES
Monsieur El Hadj Maktar WADE.....	BIBLIOGRAPHIE

PROFESSEURS RESIDANT A BAMAKO

Professeur Aliou BA .....	OPHTALMOLOGIE
Professeur Bocar SALL.....	ORTHOPEDE-TRAUMATOLOGIE
Professeur Philippe RANQUE .....	PARASITOLOGIE
Professeur Mamadou DEMBELE .....	CHIRURGIE GEN ERALE
Professeur Souleymane SANGARE.....	PNEUMO-PHTISIOLOGIE
Professeur AG-RHALY.....	MEDECINE INTERNE
Professeur Aly GUINDO.....	GASTRO-ENTEROLOGIE
Professeur Mamadou Kouréissi TOURE.....	CARDIOLOGIE
Professeur Yaya FOFANA .....	HEMATOLOGIE
Professeur Mamadou MAIGA .....	NEPHROLOGIE
Professeur Mamadou Lamine TRAORE.....	CHIRURGIE GENERALE MEDECINE LEU
Professeur Abdel Karim KOUMARE .....	ANATOMIE-CHIRURGIE GENERALE
Professeur Baba KOUMARE.....	Psychiâtrie
Professeur Ali Nouhoum DIALLO.....	MEDECINE INTERNE

.../...

Professeur Sambou SOUMARE;	Chirurgie Générale
Professeur Bréhima KOUMARE.	MICROBIOLOGIE
Professeur Sinè BAYO.	HISTO-EMBRYOLOGIE-ANATOMIE PATHOLOGIE.
Professeur Sidi Yaya SIMAGA	SANTE PUBLIQUE
Professeur Mamadou KOUMARE.	PHARMACOLOGIE-MATIERE MEDICALE
Professeur Yéya Tiémoko TOURE	BIOLOGIE
Professeur Amadou DIALLO.	GENETIQUE-ZOOLOGIE
Professeur Bouba DIARRA.	BACTERIOLOGIE
Professeur Moussa ARAMA	CHIMIE ORGANIQUE ANALYTIQUE
Professeur Niamanto DIARRA.	MATHEMATIQUES
Professeur N°Golo DIARRA.	BOTANIQUE
Professeur Salikou SANOGO.	PHYSIQUE
Professeur Souleymane TRAORE.	PHYSIOLOGIE GENERALE
Professeur Massa SANOGO.	CHIMIE ANALYTIQUE

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Abderhamane Sidèye MAIGA.	PARASITOLOGIE
Docteur Sory Ibrahima KABA.	SANTE PUBLIQUE
Docteur Balla COULIBALY.	PEDIATRIE
Docteur Boubacar CISSE.	DERMATO-LEPROLOGIE
Docteur Issa TRAORE	RADIOLOGIE
Docteur Sidi Yéya TOURE	ANESTHESIE-REANIMATION
Docteur Boubacar CISSE.	TOXYCOLOGIE
Docteur Jean Pierre COUDRAY.	PSYCHIATRIE
Docteur Elimane MARIKO.	PHARMACODYNAMIE
Docteur Mamadou Marouf KEITA	PEDIATRIE
Docteur Toumani SIDIBE	PEDIATRIE
Docteur Moussa TRAORE	NEUROLOGIE
Docteur Eric PICHARD	SEMIO-MEDICALE -HEMATOLOGIE
Docteur Gérard GROSSETE.	DERMATO-LEPROLOGIE
Docteur Marc JARRAUD	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Bénitiéni FOFANA	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Mme. SY Aïda SOW	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Amadou Ingré DOLO.	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Kalilou OUATTARA.	UROLOGIE
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA	STOMATOLOGIE
Docteur Massoulé SAMAKE	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Salif DIAKITE	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Abdou Alassane TOURE	CHIRURGIE-SEMIO-CHIRURGICAL

Docteur Djibril SANGARE..... CHIRURGIE  
 Docteur Pascal FABEE..... SANTE PUBLIQUE  
 Docteur LE DU ..... PARASITOLOGIE  
 Docteur Moussa Issa DIARRA..... BIOPHYSIQUE  
 Docteur Mme. THIAM Aïssata SOW ..... BIOPHYSIQUE  
 Docteur Daouda DIALLO..... CHIMIE MINERALE  
 Docteur Abdoulaye KCUMARE..... CHIMIE GENERALE ORGANIQUE  
 ANALYTIQUE  
 Docteur Hama CISSE..... CHIMIE GENERALE  
 Docteur Sanoussi KONATE..... SANTE PUBLIQUE  
 Docteur Georges SOULA ..... SANTE PUBLIQUE

CHARGES DE COURS

Docteur Gérard TRUSCHEL.....ANATOMI-SEMILOGIE CHIRURGICALE  
 Docteur Boulkassoum HAIDARA..... GALENIQUE  
 Professeur N'Golo DIARRA..... BOTANIQUE  
 Professeur Souleymane TRAORE ..... PHYSIOLOGIE GENERALE  
 Professeur Niamanto DIARRA..... MATHEMATIQUES  
 Professeur Bouba DIARRA.....BACTERIOLOGIE  
 Docteur Boubacar KANTE..... GALENIQUE  
 Docteur Abdoulaye DIALLO..... GESTION  
 Docteur Bakary SACKO ..... BIOCHIMIE  
 Docteur Souleymane DIA ..... PHARMACIE CHIMIQUE  
 Docteur Modibo DIARRA.....BIOCHIMIE-NUTRITION  
 Docteur Jacqueline CISSE..... BIOLOGIE ANIMALE  
 Docteur Sory Ibrahima KABA ..... SANTE PUBLIQUE  
 Monsieur Cheick Tidiani TANDIA ..... HYGIENE DU MILIEU  
 Monsieur Ibrahima CAMARA..... HYGIENE DU MILIEU

- S O M M A I R E -



P A G E

- INTRODUCTION :	1.
- CHAPITRE I : L'HYPERTENSION ARTERIELLE	
I - GENERALITES	3.
1. - Définition de la Tension Artérielle	3.
2. - Régulation de la Tension Artérielle	4
2.1. Régulation immédiate,	4
2.2. Régulation à long terme	5
3. Hypertension artérielle	7
II. MOYENS THERAPEUTIQUES DE L' H.T.A.	
1. Mesures hygiéno-diététiques.....	8
2. Agents antihypertenseurs	9
2.1. Médicaments actifs sur le système sympathique	9
2.2. Vasodilatateurs	12
2.3. Diuretiques	12
2.4. Inhibiteurs de l'E.C.A.	13
2.5. Inhibiteurs calciques	13
- CHAPITRE II : LE TIAPAMIL	
I. GENERALITES - CHIMIE	15
II. PHARMACOLOGIE EXPERIMENTALE	17
1. In vitro	17
2. In vivo	17
3. Toxicologie	19
4. Pharmacocinétique	20

P A G E

III. PHARMACOLOGIE CLINIQUE :	21.
1. Administration per-os	21.
2. Administration parentérale	22
3. Tolérance.	22.
CHAPITRE III. METHODOLOGIES ET MATERIEL	23
CHAPITRE IV. RESULTATS ET COMMENTAIRES	29
CONCLUSION	49.

JE DEDIE CE TRAVAIL

A MON PERE

Je resterai fidèle à ton sens aigu du respect  
de la dignité et de la personnalité humaine.

A MA MERE

Pour tout ce que je lui dois.

A MES FRERES

A MA FAMILLE

A MONSIEUR BABY MATALA

Avec toute mon affection et toute ma reconnaissance .

AUX DOCTEURS :

Mme. TOGO M.M.

Mr. TRAORE A. dit DIOP

et SIDIBE K.

Pour leurs conseils amicaux.

A LA FAMILLE BABY

Toute ma reconnaissance.

A TOUS MES AMIS  
ET PARTICULIEREMENT

- KOUACOU KOKO ELISE
- DJONDANG LAYAMBA OBED
- SALIHI MAHAMANE GASSAMBA
- SIDIBE BOUBACAR
- MAIGA MAMADOU
- AKORY AG IKNANE
- KALIFA TRAORE
- ARDOULAYE DIARRA
- YOUSSEUF YAKWE
- ANAFA AG IKATAHITT
- ~~MAMADOU~~ KOUNCOULBA
- DEMBA THIAM

Pour leur dire que la vie est faite de luttas

AU PERSONNEL DU SERVICE DE NEPHROLOGIE  
DE L'HOPITAL DU POINT-"G"

AU LABORATOIRE "ROCHE"

Pour leur contribution à l'élaboration de  
ce travail.

AU PRESIDENT DE MON JURY

Mr. Souleymane SANGARE,  
Professeur Agrégé de Pneumo-  
Physiologie à l'Ecole Nationale  
de Médecine et de Pharmacie du Mali.

Vous nous faites l'honneur de présider  
cette thèse malgré vos multiples occupations.  
Nous garderons de vous, les souvenirs d'un  
bon "Maître " et l'enseignement de qualité  
que nous avons reçu de vous.

Veillez trouver ici l'expression de notre  
gratitude et notre profond respect.

A MON MAITRE DE THESE

Mr. Mahamane K. MAIGA

Professeur Agrégé de Néphrologie-Médecine Interne  
à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie.

Nous avons toujours trouvé auprès de vous ,  
compréhension tolérance et patience.

Ces qualités exceptionnellement humaines n'ont  
aucunement altéré la rigueur de votre raisonne-  
ment scientifique.

Vous êtes un exemple de "Maître " à souhaiter.

Trouvez ici, le témoignage de notre reconnaisan  
et de notre profond respect.

AUX MEMBRES DE MON JURY

- Mr. Mamadou Kouréïssi TOURE  
Professeur Agrégé de Cardiologie  
à l'Ecole Nationale de Médecine  
et de Pharmacie du Mali.

En remerciement pour <sup>votre</sup> enseignement de  
qualité et votre exemple.

Trouvez ici l'expression de notre profon-  
de gratitude.

- Mr. Aly GUINDO  
Professeur Agrégé de Gastro-entérologie  
à l'Ecole Nationale de Médecine et de  
Pharmacie du Mali.

Pour ~~votre~~ enseignement de qualité et ~~son~~ votre  
exemple.

Trouvez ici l'expression de <sup>mon</sup> profond  
attachement.

I N T R O D U C T I O N

L'Hypertension artérielle pose un véritable problème de santé publique par sa prévalence et ses complications. Ceci non seulement dans les pays industrialisés , mais aussi dans les pays en voie de développement.

Certaines études ont mis en évidence par exemple que l'Hypertension artérielle représente :

- 18 % de la population hospitalière au Mali(26 );
- 6 % de la population générale et 10 à 15 % de la population adulte dans les pays industrialisés (22 , 37 ).

L'hypertension artérielle est une affection chronique, dont plusieurs études épidémiologiques , y compris celles de FRAMINGHAN (33) ont parfaitement démontré qu'elle constitue un facteur de risque cardiovasculaire. Elle est responsable de complications viscérales graves et multiples : accidents cardiaques ( 27 ), accidents vasculaires cérébraux ( 45 ); rénaux ( 44 ).

La valeur du traitement, dans la prévention des complications cardiovasculaires de la maladie n'est plus contestée de nos jours; plusieurs enquêtes cliniques sont démonstratives à ce point de vue (24, 54 ).

Au plan thérapeutique, un progrès considérable a été accompli; une gamme importante de médicaments est utilisable de nos jours : Diuretiques, Bêta-bloqueurs , vasodilatateurs, alpha-bloquants, anti-hypertenseurs centraux, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, inhibiteurs calciques.

Tous ces médicaments abaissent la Tension Artérielle, mais seuls certains l'abaissent en monothérapie : ils sont dits de " première ligne" Exemples : Diuretiques, bêta-bloqueurs.

L'hypertension artérielle est une maladie chronique tout à fait particulière parce que très souvent asymptomatique, et la plupart des antihypertenseurs classiques ont des effets secondaires, d'autant plus mal tolérés qu'ils surviennent chez des sujets qui ne souffrent d'aucun trouble.

.../...

Les effets secondaires des médicaments orientent notablement le choix thérapeutique. La notion de risque thérapeutique est plus aiguë qu'autrefois. Les antihypertenseurs dont les effets secondaires sont gênants ou trop dangereux s'excluent d'eux-mêmes.

Depuis plusieurs années des efforts sont faits en vue d'améliorer l'observance thérapeutique par la simplification des schémas thérapeutiques utilisant le plus possible une monothérapie; mise au point de nouvelles classes pharmacologiques, remarquables par leur efficacité et leur tolérance.

Nous nous proposons d'apprécier dans cette thèse l'efficacité antihypertensive et la tolérance d'un nouvel inhibiteur calcique : le Tiapamil (RO: 11-1781 ) administré par voie orale pendant une année à des patients souffrant d'une hypertension artérielle essentielle de stade I ou II selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé.

La présente étude devra donc déterminer la place du Tiapamil dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle modérée.

-----  
-----  
-----  
-----

I. L'HYPERTENSION ARTERIELLE

## I. GENERALITES :

### 1. Définition de la tension artérielle :

La fonction essentielle du système circulatoire est d'apporter aux différents organes l'oxygène et les métabolites nécessaires à leur fonctionnement.

Le sang est propulsé dans le lit vasculaire par l'éjection ventriculaire. La pression sanguine est la pression sous laquelle le sang circule dans les artères, dont les parois élastiques sont distendues sous l'effet de cette pression jusqu'à ce que leur tension équilibre la pression du sang: la pression sanguine et la tension artérielle sont donc deux forces de valeurs égales mais de sens opposés.

Deux facteurs essentiellement déterminent la pression artérielle :

- le débit cardiaque = Q
- les résistances périphériques = R.

$$P. = Q \times R.$$

#### 1.1. Débit Cardiaque : Q.

Il est égal au produit de la fréquence cardiaque (F) par le volume d'éjection systolique.

$$Q. = F. \times V_s.$$

Le volume d'éjection systolique étant constant chez le même individu dans des conditions normales. Les variations du débit cardiaque sont directement liées aux variations de la fréquence.

#### 1.2. Résistances périphériques : R

Elles sont l'ensemble des forces qui vont s'opposer à la progression de la colonne sanguine à l'intérieur des vaisseaux. Interviennent :

- d'abord le calibre des vaisseaux : la résistance que les vaisseaux opposent à l'écoulement du sang est d'autant plus faible que leur lumière est plus ouverte et inversement; la loi de LAPLACE relie la tension pariétale des vaisseaux (T) leur rayon (R) et la pression P. :

$$P. = \frac{T}{R}$$

.../..

- En outre, existent dans la paroi artérielle des fibres musculaires lisses qui, par leur contraction, ou au contraire leur relâchement, vont modifier la lumière de l'artère : c'est la vasomotricité qui est sous la dépendance de deux systèmes :

. la concentration calcique dans le muscle lisse vasculaire qui lorsqu'elle s'élève ; le calcium se lie à la calmoduline ( protéine P.M.= 15.000 ) et le complexe calcium-calmoduline active la myosine-kinase : celle-ci phosphorylise à son tour une chaîne légère de myosine ce qui lui permet d'interagir avec l'actine et entraîne ainsi la contraction de la fibre musculaire et la constriction de l'artériole (1).

. Le système nerveux autonome: Système sympathique ( par l'intermédiaire des récepteurs alpha et bêta) et parasymphatique .

Même si les niveaux de pression artérielle ne peuvent s'écarter de certaines valeurs limites sans incidents sur les perfusions tissulaires, ils sont susceptibles de larges variations physiologiques au cours du nyctémère sous l'effet de l'activité physique; du stress et d'autres facteurs d'environnement.

## 2. Régulation de la tension artérielle :

Elle se fait dans deux circonstances :

2.1. La régulation immédiate fait intervenir un arc reflexe : le baroreflexe comprenant :

. les barorecepteurs situés au niveau de la crosse de l'aorte et du sinus carotidien : une augmentation brusque de la pression les stimule.

Ils permettent d'amortir 60 à 80 % des élévations soudaines de tension mais leur sensibilité s'amointrit si la tension se maintient à un niveau élevé pendant longtemps et après quelques instants n'émettent plus de signaux sous l'influence de cette élévation tensionnelle.

. les chémorécepteurs : situés près des barorécepteurs au niveau du glomus carotidien sont sensibles à des variations de gaz carbonique d'oxygène et de pH.

Ils deviennent très sensibles lorsque la tension s'abaisse au dessous de 80 mm hg.

Un certain nombre de récepteurs : viscéraux, corticaux sont sensibles à des stimuli divers : Douleur, froid, émotion : qui provoquent des variations de la tension artérielle.

Le reste du baroreflexe est constitué par des voies afférentes (IX ; X ; voie sensitive de la moelle ; chaîne sympathique et la voie corticale) des voies efferentes : X et le sympathique.

Si les mécanismes nerveux sont les plus importants pour la régulation immédiate de la tension artérielle; d'autres peuvent intervenir : modification de la répartition liquidienne entre secteurs intra et extracellulaire, variation du volume du réservoir veineux.

## 2.2. La Régulation à long terme :

Elle fait intervenir :

2.2.1. Le système renine-angiotensine-aldosterone (S.R.A.A.) : boucle de régulation de la pression artérielle la mieux connue aujourd'hui(4).

La renine à la fois hormone et enzyme, celle-ci est synthétisée au niveau des complexes juxta-glomerulaires par les cellules de la paroi des artérioles glomerulaires. Les cellules musculaires de ces artérioles juxta-glomerulaires ont en effet la particularité de se différencier en cellules endocrines qui sécrètent la rénine sous l'influence de 3 types de stimulation :

- modification de pression et du débit dans l'artériole afférente;
- variation de la composition ionique de l'urine dans le tube contourné distal, au niveau de la macula densa.
- variation d'activité des systèmes adrén-ergiques au niveau périartériolaire.

La rénine est tout d'abord synthétisée sous forme de pré-hormone, la pré-pro-rénine qui est ensuite transformée en prorénine inactive ; puis activée en rénine.

La rénine active est une enzyme protéolytique qui clive une globuline d'origine hépatique l'angiotensinogène et libère ainsi l'angiotensine I immédiatement scindée à son tour sous l'effet de l'enzyme de conversion en angiotensine II.

L'angio-tensine II possède deux propriétés essentielles :

- augmentation des résistances vasculaires périphériques par effet direct sur les muscles lisses artériolaires, auquel s'ajoute un effet indirect par une action potentialisatrice sur le système sympathique central et périphérique

La vasoconstriction qu'elle provoque est suivie d'une diminution du flux sanguin dans la plupart des organes: c'est le plus potent vasopresseur présent dans l'organisme.

- Contribue au maintien de l'équilibre hydro-sodé en augmentant la sécrétion d'aldostérone par la zone glomérulée de la corticosurrénale ainsi que plus accessoirement en stimulant la soif et la production d'A.D.H. par action centrale directe. Son action intra-rénale de vasoconstriction de l'artériole efferente du glomérule contribue à contrôler en partie la filtration glomérulaire la natriurèse et l'hémodynamique périrubulaire.

2.2.2. Le système Kallicréine-Kinine : La bradykinine est un vasodilatateur formé d'un alpha2 - globuline sous l'effet d'une enzyme plasmatique : la Kallicréine qui produite dans le rein par les cellules du tube contourné distal; puis excrétée dans l'urine, elle intervient probablement dans les mécanismes contrôlant le débit et la composition de l'urine distale.

Les facteurs responsables de la synthèse et de la libération de Kallicréine par le rein sont pratiquement inconnus . La Kallicréine est une enzyme protéolytique dont l'action sur les substrats kininogéniques détermine la formation de kinine .

L'ensemble constitue un système kallicréine-kinine rénal qui pourrait exercer des effets importants sur l'hémodynamique et sur les fonctions d'excrétion du rein ( effet vasodilatateur et natriurétique )

2.2.3. Les prostaglandines : Hormones d'actions locales produites par les microsomes des cellules de nombreux tissus. Leur synthèse s'effectue à partir de phospholipide précurseur ( acide arachidonique) par l'action de la prostaglandine synthétase enzyme qui peut être inhibée par divers médicaments: Aspirine l'indometacine, phenylbutazone . Il y a 4 principales : PGE2 PGF2alpha TXB2 PGI2.

PGE2 et PGI2 déterminent une diminution des résistances vasculaires avec comme conséquence une baisse de la pression artérielle. Cette action s'exerce dans tous les territoires au niveau des reins en particulier avec augmentation du flux sanguin rénal; de la filtration glomerulaire et de l'excrétion du Sodium.

PGF2 alpha au contraire entraîne une augmentation des résistances vasculaires à la fois dans les territoires artériolaires et veineux. (Schéma )

### 3.- L'Hypertension Artérielle :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) on parle d'hypertension artérielle (H.T.A. ) chez un sujet d'âge compris entre 20 et 60 ans; au repos en décubitus dorsal depuis au moins 15 minutes lorsque la pression systolique (PAS) supérieure ou égale à 160 mm.Hg. et/ou la pression artérielle diastolique (PAD ) supérieure ou égale à 95 mm.Hg.

. Chez les sujets ayant dépassé 60 ans, la sclérose vasculaire obligatoire du vieillissement tend à faire monter légèrement la PAS qui peut atteindre 160-180 mm.Hg. sans qu'il s'agisse à proprement parler d'hypertension artérielle

. Chez l'enfant les chiffres sont < 95/60 mm.Hg. au dessous de 6 ans et 125/75 mm.hg. au dessous de 15 ans.

L'Hypertension Artérielle peut être découverte lors d'accidents révélateurs : éclipse cérébrale, hémorragie cérébro-méningée; coma avec ramollissement cérébral ou des petits signes classiques de DIEULAFOY : céphalées souvent matinales; occipitale ou en casque , vertiges, bourdonnement d'oreille, dyspnée, pollakiurie ; scotome scintillant....

Mais la découverte est le plus souvent fortuite au cours d'un examen banal.

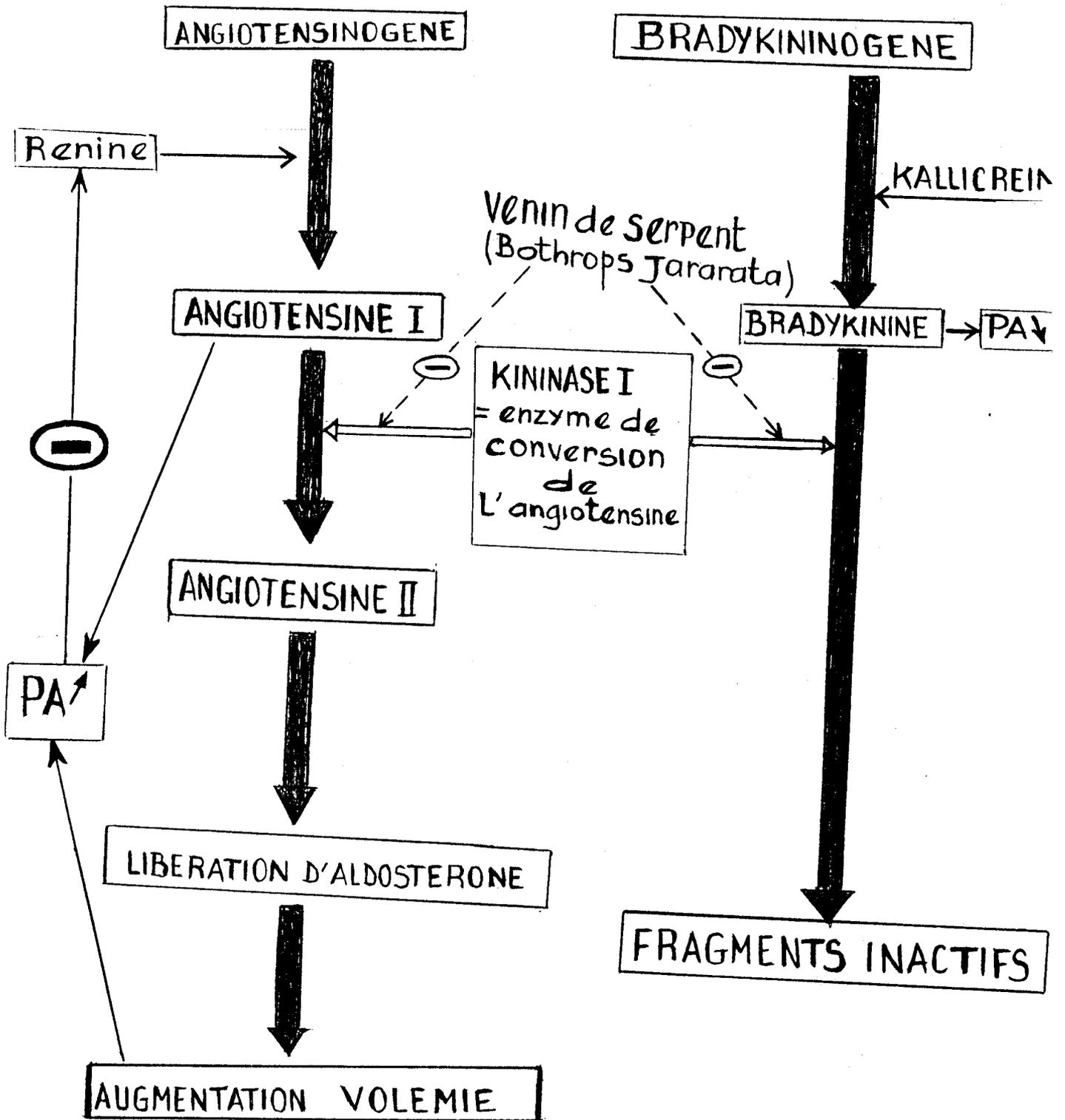
Cette découverte impose un bilan à double buts :

- recherche d'une étiologie ( phéochromocytome; coarctation de l'aorte sténose de l'artère rénale , HTA post-pilule) orientant vers une HTA secondaire curable chirurgicalement ou une HTA essentielle par absence d'étiologie décelable

- Bilan du retentissement viscéral : examen cardiaque , Electrocardiogramme ; graphie pulmonaire; Echographie; examen neurologique; examens rénaux: épreuve fonctionnelle rénale, créatininémie : urémie; protéinurie /24 h. ; le fond d'oeil : évoluant en 4 stades selon KEITH et WEGENER :

# SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE

# SYSTEME KALLICREINE-KININES



- Stade I : Artères étroites et brillantes
- Stade II : Signes de croisement : les artères paraissent écraser les veines.
- Stade III : Hémorragie - exsudat
- Stade IV : Oedème papillaire

On parle d'H.T.A. labile ou "limite " lorsque la PAD revient à la normale au repos, avec absence de signes fonctionnels et retentissement viscéral ; ou lorsque la PAS comprise entre 140 et 160 mm. hg. et/ou la PAD entre 90 et 95 mm.hg.

L'Hypertension Artérielle est bénigne ou moyenne : quand s'associent une PAD < 110 mm.hg.; des signes fonctionnels discrets et un retentissement viscéral nul ou minime avec le fond d'oeil au Stade I ou II.

L'H.T.A. est grave lorsque la PAD comprise entre 120 et 130 mm. hg. associée à des signes fonctionnels intenses et un retentissement viscéral net : fond d'oeil Stade II ou III.

Si la PAD > 130 mm.hg. associée à des signes fonctionnels intenses et des accidents viscéraux multiples: insuffisance rénale ; cardiaque ; accident vasculaire cérébral : Fond d'oeil au Stade IV.

La recherche de facteurs de risque est importante dans l'abord thérapeutique ; l'évolution et le pronostic de l'Hypertension artérielle.

## II. MOYENS THERAPEUTIQUES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Le traitement de l'H.T.A. nécessite avant tout, une éducation du malade expliquer le pourquoi et le comment du traitement . Il comprend :

1. Mésures Hygiéno-diététiques :
  - 1.1. Régime hypocalorique en vue d'une réduction pondérale en cas d'obésité.
  - 1.2. Suppression des excitants : thé, alcool, tabac, caféine, cola ...
  - 1.3. Bonne hygiène de vie : Sports, diminution du stress.

.../...

#### 1.4. Régime sans sel :

Il est démontré que le sel est l'un des facteurs étiologiques importants de l'hypertension artérielle . La diminution de sa consommation (15 à 20 g/j au Mali actuellement ) entraîne une baisse importante de sa fréquence (51 ).

Le Régime sans sel est donc la première arme thérapeutique efficace, il peut entraîner dans les cas d'H.T.A. modérée une baisse de 7 mm.Hg. de la pression diastolique d'après MORGAN (37 ).

#### 2. Agents Antihypertenseurs :

Ils diffèrent par leurs propriétés pharmacodynamiques et leur mode d'action; ce qui permet d'influencer différents mécanismes régulateurs de la T.A.

Il s'ensuit que l'utilisation combinée de deux ou même trois types d'antihypertenseurs peut avoir pour résultat un effet additif ou synergique.

Les an-tihypertenseurs se rangent en cinq catégories principales :

- Agents s'opposant à l'activité du système sympathique .
- Vasodilatateurs : qui relâchent la musculature lisse des vaisseaux
- Diuretiques : qui diminuent la volémie
- Inhibiteurs de l'en-zyme de conversion de l'angiotensine
- Inhibiteurs calciques

##### 2.1. Médicaments actifs sur le système nerveux sympathique :

Ces substances affectent les structures sympathiques centrales du tronc cérébral contenant des récepteurs alpha-adrenergiques . Certaines d'entre elles provoquent la déplétion des stocks centraux de catécholamine.

2.1.1. La méthyl-dopa : pénètre dans le cerveau où elle est décarboxylée en alpha-méthyl dopamine puis par bêta-hydroxylation transformée en alpha-méthylnoradrénaline. Cette dernière est un vasoconstricteur périphérique , mais lorsqu'elle agit à l'échelon central sur les récepteurs alpha-adrenergique, elle fait baisser la T.A.

L'alphaméthylnoradrénaline, se trouve dans les terminaisons nerveuses adrenergiques périphériques où elle agit comme un faux neurotransmetteur; bloquant par compétition l'action de l'adrénaline et de la noradrénaline.

### 2.1.2. La Clonidine :

Elle est également un vasoconstricteur périphérique ; franchit la barrière hémato-encéphalique et agit sur les récepteurs alpha-adrénergiques centraux, diminuant la libération des médiateurs sympathiques d'origine centrale . Ce qui réduit la tension artérielle.

Lorsque l'on supprime brusquement la clonidine, le débit de catécholamine augmente et peut se maintenir plusieurs jours à un niveau élevé, en s'accompagnant d'un rebond dangereux d'hypertension. C'est pourquoi il convient d'utiliser ce médicament avec grande prudence.

### 2.1.3. La Réserpine : Alcaloïde de RAUWOLFIA ( ABESTA<sup>r</sup>)

Possède également une action centrale, vidant les réserves centrales, notamment hypothalamiques, de noradrénaline , dopamine et sérotonine. Elle agit de même en périphérie où elle s'oppose au captage de la noradrénaline au niveau de la jonction neuro-effectrice adrenergique et à la fixation nerveuse. Une partie essentielle de son effet antihypertenseur semble due à son action périphérique.

Chacune de ces trois substances ( clonidine , méthyl-dopa , réserpine ) à action centrale possède des propriétés sédatives , mais peut provoquer ou révéler un état dépressif.

On peut noter des effets secondaires : hypotension orthostatique, hépatite, impuissance, syndrome extrapyramidal risque d'ulcère (réserpine).

### 2.1.4. Les Ganglioplégiques : Trimetaphan ( ARFONAD<sup>r</sup>).

Constituent des antagonistes acétylcholino-compétitifs au niveau des synapses ganglionnaires. Ils provoquent une hypotension marquée surtout orthostatique.

Comme entraînent l'interruption aussi bien sur le système parasympathique que sympathique, ces agents induisent une grande quantité de réactions secondaires : sécheresse de la bouche, constipation, impuissance, trouble de la vue détérioration de la fonction rénale, confusion mentale , manies.

2.1.5. Guanethidine ( ISMELINE<sup>r</sup>) : entraîne une "sympathectomie chimique" au niveau périphérique qui produit un effet antihypertenseur marqué avec une nette action orthostatique.

Il provoque :

- . diarrhée
- . éjaculation retardée, rétrograde
- . bradycardie
- . rétention hydrosodée.

On peut tenter de les améliorer en les associant aux diurétiques (ESIMIL<sup>r</sup>) et à la méthyl-Dopa ( 31 )

Contre-indications : grossesse , I M A O, phéochromocytome

2.1.6. Bêta-bloqueurs : Inhibiteurs compétitifs des effets des catécholamines sur les sites bêta-récepteurs.

Les bêta-bloqueurs associent à divers degrés quatre effets :

- effet bêta-bloquant plus ou moins puissant :
- effet bêta-stimulant : activité sympathomimétique intrinsèque
- effet stabilisant de la membrane ( quinidine-like)
- effet cardiaque variable ( notion de cardioselectivité ) .

L'efficacité et la bonne tolérance des bêta-bloqueurs expliquent leur grande utilisation, mais cette utilisation peut entraîner des troubles digestifs , une bradycardie, une asthénie sexuelle. La plupart des bêta-bloqueurs peuvent être prescrits en 2 prises quotidiennes, pour certains en une prise unique.

Les contre-indications en limitent l'utilisation : insuffisance cardiaque , asthme , pour certains syndrome de RAYNAUD , ulcère gastro-duodenal, association aux I M A O athéro-sclérose avancée

2.1.7. Les alpha-bloquants : Agissent par blocage sélectif des récepteurs alpha-adrenergiques post-synaptiques , exemple la prazosine ( minipress<sup>r</sup>) . On doit être prudent lors de l'administration de la première dose : car il peut se produire une hypotension orthostatique " phénomène de première dose".

## 2.2. Vasodilatateurs dihydralazine .

Action de relaxation myogénique directe sur les artères ~~est~~ et les artérioles.

Cette diminution des résistances périphériques entraîne une tachycardie, palpitations, céphalées, quelques fois un syndrome lupique, rétention hydrosodée.

Contre-indiqué en cas d'Angor et d'infarctus du myocarde

## 2.3. Diuretiques :

Agissent en diminuant la volémie, communément utilisés seuls ou en association avec d'autres anti-hypertenseurs. Ils comprennent :

### 2.3.1. Les diuretiques de l'anse de HENLE : LASILIX<sup>r</sup>

Agissent en diminuant la réabsorption du sodium et de l'eau au niveau de l'anse.

Leur action est rapide, puissante diuretiques, le seul efficace quand il y a une diminution de la filtration glomérulaire.

Inconvénients :

- hypokaliémiant
- hyperuricémiant

2.3.2. Salidiuretiques ou thiazidiques : Ils agissent au niveau du segment cortical de dilution, entraînent une fuite de sodium et d'eau et de chlore, moins efficaces que le lasilix, agissent plus longuement. Ils sont peu ou pas efficace en cas d'insuffisance rénale.

Inconvénients :

- fuite de potassium et de chlore
- hyperuricémie sauf l'acide tiénilique
- allergie et aplasies médullaires
- hépatites
- hyper-lipémie

2.3.3. Epargneurs de Potassium : Agissent au niveau du tube contourné distal en entraînant :

- fuite de sodium et d'eau
- rétention de potassium et d'hydrogène

Ce sont des diuretiques faibles, n'entraînant pas d'hypokaliémie s'ils sont associés aux thiazidiques.

Inconvénients :

- pas d'action en cas d'insuffisance rénale
- lenteur d'action
- hyperkaliémie
- gynécomastie
- impuissance
- troubles menstruels

sont fréquemment associés aux thiazidiques .

2.4. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : Captopril, Enalapril .

Efficaces , effets secondaires exceptionnels , mais parfois sévères :

- . Agranulocytose,
- . glomérulopathies.

2.5. Inhibiteurs Calciques

Les Inhibiteurs calciques constituent l'une des acquisitions thérapeutiques de ces dernières années .

Dans cette classe thérapeutique particulièrement hétérogène sont regroupées plusieurs molécules qui vont en réduisant la disponibilité intracellulaire du calcium, inhiber le couplage excitation-contraction tant au niveau de la fibre lisse vasculaire artérielle que du myocarde. Sur le plan vasculaire, les inhibiteurs calciques exercent une action spasmolytique notamment coronaire et une action vasodilatatrice au niveau des petits et/ou gros troncs artériels.

L'effet inotrope des inhibiteurs calciques varie d'une substance à l'autre. Il est fonction de l'intensité de leur effet intrinsèque inotrope négatif et des phénomènes réflexes liés à l'hypotension induite .

Les inhibiteurs calciques réduisent la consommation d'oxygène du myocarde en diminuant la post-charge et le travail cardiaque, et augmentent les apports énergétiques au myocarde par vasodilatation coronaire et augmentation du débit collatéral.

Certaines molécules ont un effet chronotrope et dromotrope négatif par inhibition de l'entrée du calcium à la phase 2 du potentiel d'action et/ou en prolongeant la durée de la repolarisation.

Les propriétés pharmacologiques des inhibiteurs calciques justifient les indications thérapeutiques actuelles : angor, H.T.A. , troubles du rythme supraventriculaire, insuffisance circulatoire cérébrale, syndrome de RAYNAUD.

Il n'existe pas de formule ni de radical qui permette de prévoir qu'une molécule a des propriétés inhibitrices calciques spécifiques. Plusieurs classifications ont été proposées. Nous avons choisi la plus récente, celle de B.N.SINGH (45) qui les individualise en fonction de leur rôle respectif , sur les voies de conduction, sur le myocarde, sur les vaisseaux périphériques.

Il en distingue 4 classes :

- Type I : molécules déprimant la conduction auriculo-ventriculaire et la contractilité myocardique et aux propriétés vasculaires variables: il s'agit du verapamil ( ISOPTINE<sup>r</sup>) et analogues ( Gallopamil et Tiapamil ) : et du Diltiazem ( TILDIEN<sup>r</sup>)

- Type II : effet vasodilatateur prédominant : Ce sont les dérivés de la dihydropyridine ( seule classe homogène) : Nifedipine ( ADALATE<sup>r</sup>) Nicardipine (LOXEN<sup>r</sup>) Nisoldipine etc...

- Type III . dérivés de la pipérazine , ayant peu d'effets cardiaques, mais un effet vasodilatateur vasculaire périphérique et essentiellement cérébral. Il s'agit de la Flumérizine et Cinnarizine.

- Type IV. Ce groupe réunit des inhibiteurs calciques , dit à "profil pharmacologique complexe " , c'est-à-dire qu'ils associent leur propriété inhibitrice calcique à d'autres propriétés ( par exemple, inhibition du canal sodique rapide ).

Il s'agit de la Nidoflozine ( un dérivé de la pipérazine ) du Bépridil et du maléate de Perhexiline ( PEXID<sup>r</sup>) : antiangineux connu depuis de longues dates et rattaché aux inhibiteurs calciques.



II. L E T I A P A M I L

## I. GENERALITES - CHIMIE

Le Tiapamil fait partie de la classe des antagonistes du calcium connus à la suite des travaux de FLECKENSTEIN (14, 15) et introduits en thérapeutique comme médicaments antiangineux à la fin des années 1970.

Ces drogues inhibent spécifiquement l'influx du calcium passant par les "canaux lents" de la membrane cellulaire pour se rendre du milieu extracellulaire à l'intérieur de la cellule. Parallèlement, ces drogues freinent également la libération du calcium des stocks intracellulaires, privant ainsi le système contractile actine-myosine de cet indispensable cation( 1, 2 ).

Dans toute cellule excitable, y compris la cellule musculaire lisse il existe une distribution inégale des électrolytes entre les milieux extra et intra-cellulaires. En particulier en ce qui concerne le sodium, le potassium et le calcium. Cette inégalité résulte d'une perméabilité de la membrane cellulaire propre à chaque électrolyte.

A l'état de repos la membrane cellulaire est plus perméable au potassium qu'au sodium. Le potentiel d'action résulte d'un changement brusque de la perméabilité au sodium: sa phase initiale est due à l'entrée rapide de sodium dans la cellule. Une fois un certain niveau de dépolarisation atteint, s'installe un courant lent de calcium pénétrant la cellule et prolongeant la dépolarisation= un plateau est ainsi créé, puis progressivement, la membrane se fait plus perméable au potassium et moins au sodium. La situation initiale sera bientôt retrouvée.

Le calcium joue ainsi un rôle fondamental dans l'excitation et la contraction du muscle strié comme du muscle lisse ( 1, 28 ).

Cette séquence d'évènements s'observe au niveau de la cellule myocardique et des cellules de conduction du coeur.

Rappelons que la contraction musculaire survient au moment où le calcium, libéré des réserves intracellulaires ou arrivant des canaux lents de la membrane cellulaire, se dépose au niveau des myofilaments d'actine et de myosine.

Dans le cas où l'entrée du calcium dans la cellule est bloquée, la contraction musculaire ne peut pas se faire. Les antagonistes du calcium relâchent ainsi la musculature lisse des vaisseaux entraînant une vasodilatation : de même la contractilité des cellules myocardiques va diminuer (13, 25).

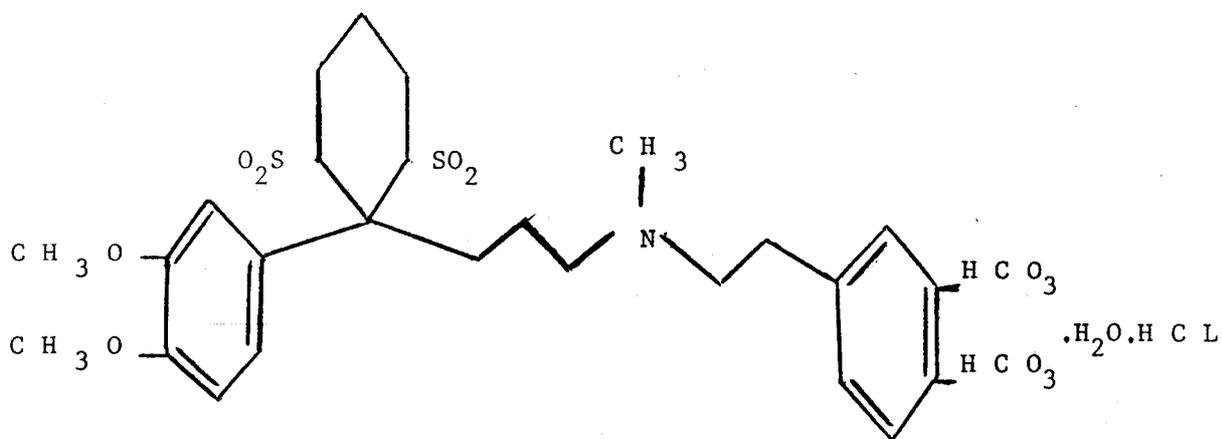
Ainsi, trois modes d'action au moins sont considérés ou admis (21) :

- Action relaxante sur la musculature lisse des artérioles, vasodilatation au niveau des vaisseaux de résistance, réduction de l'impédance aortique et de la post-charge du ventricule gauche.

- action directe sur le métabolisme du myocarde par dépression de la contractilité comme conséquence directe de la réduction de l'influx du calcium dans la cellule myocardique activée: il est possible que l'effet inotrope négatif in vitro soit contre balancé par une activité sympathique.

- augmentation du débit coronaire par vasodilatation coronarienne.

Le Tiapamil dont la structure chimique est proche de celle du vérapamil est un nouvel inhibiteur calcique et sa formule complète est le Tétraoxyde de monohydrate d'hydro-chlorure de N-(3,4 Diméthoxyphenethyl)-1-(3,4 Diméthoxyphenyl)-N-Méthyl-m-Dithiane -1-propyl amine 1, 1, 3, 3 et peut se projeter comme ceci: (8,41).



## II. PHARMACOLOGIE EXPERIMENTALE :

L'activité inhibitrice du canal calcique lent du Tiapamil a été étudiée in vivo et in vitro.

### 1. In Vitro :

Le Tiapamil inhibe la contraction d'une préparation de muscle lisse artériel ( artère rénale de rat, coronaire de chien, et pulmonaire de lapin etc...) préparation préalablement dépolarisée dans un milieu riche en potassium; l'analyse plus détaillée de cette action retrouve une inhibition compétitive de calcium par le tiapamil, confirmé<sup>e</sup> par l'étude des flux transmembranaires de calcium radioactif .

Au niveau du myocarde, le tiapamil inhibe les potentiels d'action lents sur des fibres myocardiques partiellement dépolarisées par une stimulation électrique en présence d'isoprénaline . Le mécanisme étant toujours le blocage du canal calcique entrant.

Sur les cellules du muscle papillaire de cobaye partiellement dépolarisées, le tiapamil supprime le potentiel lent et la contraction les accompagnant.

Ces effets ont été confirmés par l'activité inotrope et chronotrope négative du tiapamil sur des préparations de cellules auriculaires et vasculaires et sur le coeur entier de chat.

Il est noté à forte dose une activité anesthésique de membrane.

### 2. In Vivo :

#### 2.1. Effets hémodynamiques :

L'effet du tiapamil injecté par voie veineuse, chez le chien anesthésié à thorax ouvert, est dose-dépendant:

. A la dose de 0,3mg./Kg., il est noté une augmentation du débit coronaire et une baisse de résistances artérielles coronaires.

. A partir de 1 mg./Kg., on note une diminution de la pression artérielle et des résistances artérielles périphériques totales avec une augmentation du débit cardiaque.

. Aux doses supérieures ou égales à 3mg./Kg. ( très supérieures aux doses thérapeutiques ), on ne note pas de variation de l'état contractile du myocarde. Cette propriété différencie le tiapamil du vérapamil qui lui, est plus inotrope négatif.

#### 2.2. Action sur la tension artérielle :

Après administration par voie intraveineuse de tiapamil, il a été noté une baisse significative de la pression artérielle systolique chez le chien et le rat hypertendus, mais pas de modifications tensionnelles chez le rat et le chien normotendus.

Cet effet est dû à une baisse de<sup>s</sup> résistances périphériques totales consécutive à une vasodilatation artérielle.

#### 2.3. L'Effet sur la circulation coronaire : cardioprotection :

Dans les études hémodynamiques sur chiens anesthésiés, le tiapamil induit une augmentation significative du débit coronaire et une baisse des résistances artérielles coronaires. Cet effet a été retrouvé, après administration orale chez le chien conscient.

#### 2.4. Les Effets sur les troubles du rythme :

Chez le chien anesthésié, le tiapamil réduit les tachycardies ventriculaires induites par l'ouabaïne et la digoxine, et les arythmies supra ventriculaires provoquées par l'aconitine. Il a une action préventive sur les fibrillations ventriculaires provoquées par l'occlusion de l'artère interven-triculaire antérieure et prévient les troubles du rythme consécutifs à la levée de l'occlusion.

Le blocage du " canal calcique" dans les tissus conductifs entraîne une dépression de l'activité sinusale et allongement du temps de conduction nodale.

. A la dose de 1mg./Kg.; chez le chien anesthésié, il est noté l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré et un bloc sino-auriculaire du 2ème degré, type I.

Chez la souris, par contre, même à dose supra-maximales, il n'a pas été trouvé de troubles conductifs.

Il est à noter cependant que la dose nécessaire pour obtenir un bloc auriculo-ventriculaire chez le chien est 15 fois supérieure à celle du vérapamil.

### 2.5. Action pharmacologique : (23 )

Les effets pharmacologiques du tiapamil , à doses thérapeutiques, semblent limités aux muscles lisses vasculaires et aux muscles myocardiques. Il n'a pas été noté de modification des contractions des fibres musculaires lisses de l'iléon de Cobaye, ou sur celles de l'estomac ou du canal déférent du rat.

De plus le tiapamil ne modifie pas le transit gastro-intestinal de la souris.

Il n'a pas été observé de troubles du système nerveux autonome, mais par contre à très fortes doses, il existe des perturbations du système nerveux central.

### 2.6. A l'issue des études pré-cliniques :

On peut conclure que, par ses effets inhibiteurs calciques le tiapamil entraîne :

- une baisse de la tension artérielle dans l'H.T.A. sans modifier la tension artérielle des normotendus.
- une augmentation du débit coronaire avec une baisse des résistances artérielles coronaires et de la fréquence cardiaque.
- une baisse de l'activité sinusale et un ralentissement de la conduction auriculoventriculaire avec des effets antiarythmiques, et une baisse de l'inotropisme cardiaque in-vitro non confirmée par les études in vivo.

## 3. Toxicologie :

### 3.1. Toxicité aiguë :

. DL<sub>50</sub>, lors d'une administration, a été chez la souris :

- par voie intraveineuse : 40 mg./kg.
- par voie orale : 581 mg/kg.

### 3.2. Toxicité subaiguë et chronique :

. La dose de 50 mg./kg/j ( 2 fois et demi les doses administrées chez les humains) a été bien tolérée.

. A 125 mg/kg/j ( 8 fois la dose administrée aux humains ) la tolérance était médiocre.

### 3.3. Carcinogénéicité :

Aux doses de 200 mg/Kg./j pendant 52 semaines il n'a pas été retrouvé de phénomène carcinogène chez la souris.

### 4. Pharmacocinétique : (56)

Le tiapamil à l'instar du vérapamil est métabolisé principalement par N-et O- déalkylation.

Chez l'homme il donne naissance à deux dérivés présents dans le sang et dans l'urine.

Ces deux dérivés ont une activité pharmacologique faible qui ne contribue pas significativement à l'effet de la drogue souche.

L'analyse d'une injection unique de 10 et 50 mg. de tiapamil révèle que la cléarance plasmatique totale est d'environ 800 ml/mn. La demi-vie est de 2h.5.

Le tiapamil semble être absorbé complètement et rapidement par le tube digestif.

Pendant cette absorption 60 % de la drogue sont métabolisés dans la paroi digestive elle-même . Sur les 40. % restant et entrant dans le foie par la veine porte, la moitié est métabolisée dans le foie : ainsi 20 % de la drogue souche atteignent la circulation systémique.

78 % du médicament sont liés dans le sang à une protéine .

Bien que tant le tiapamil que le vérapamil sont considérablement métabolisés et que seulement une petite proportion est excrétée inchangée il existe une grande différence dans l'excrétion des deux médicaments; les métabolites du vérapamil sont excrétés principalement (70 % de la dose) dans les urines après administration intraveineuse et orale; alors que ceux du tiapamil sont excrétés principalement dans les selles : 66 % après administration intraveineuse et 90 % après administration orale.

Ainsi , le concept suivant est proposé : après administration orale, les deux médicaments sont absorbés rapidement et complètement . Une proportion importante est alors métabolisée soit dans la paroi digestive soit dans le foie.

Alors que les métabolites du vérapamil pénètrent la circulation systémique et sont excrétés principalement par les reins, les métabolites du tiapamil sont directement secrétés dans la bile et excrétés dans les selles, sans pénétrer dans la circulation systémique.

### III. PHARMACOLOGIE CLINIQUE :

Les effets hémodynamiques et rythmiques retrouvés chez l'homme sont comparables à ceux mis en évidence chez l'animal.

#### 1. Administration per-os :

##### 1.1. A la dose de 300 mg. 2 fois par jour :

Le tiapamil entraîne une baisse significative des pressions artérielles systolique et diastolique par rapport à un placebo.

Des études comparatives en double aveugle ont démontré une efficacité comparable à celle du propranolol ou l'alpha-méthyl-dopa, avec une bonne tolérance clinique.

### 1.2. Angor :

A la dose de 200 mg. 3 fois/jour, le Tiapamil réduit significativement les crises douloureuses avec un effet comparable au Dinitrate d'Isosorbide, sans noter d'effet indésirable.

Les études engométriques ont démontré une nette amélioration par rapport au placebo.

Il semble que le tiapamil réduit plus le nombre de crises douloureuses et qu'il soit mieux toléré que les dérivés nitrés.

1.3. A la dose de 200 mg. 3 fois/jour : Le Tiapamil réduit la fréquence des troubles rythmiques ventriculaires; l'efficacité sur les troubles du rythme supra-ventriculaire est à l'étude.

### 2. Administration parentérale :

2.1. Les Etudes préliminaires : ont démontré une activité identique au vérapamil sur les troubles du rythme supra-ventriculaire, et d'une efficacité comparable à celle de la lidocaïne sur les troubles du rythme ventriculaire.

2.2. Une étude récente : a démontré que, par voie veineuse, le tiapamil prévient le spasme artériel coronaire provoqué par le méthergin .

### 3. Tolérance :

La tolérance du tiapamil est bonne, et les effets secondaires graves ont été rares.

Néanmoins, les principaux effets secondaires constatés sont :

- . au niveau cardiovasculaire : bradycardie hypotension, décompensation d'une insuffisance cardiaque congestive, flush;
- . au niveau du système nerveux central : asthénie, nausées.
- . au niveau gastro-intestinal : gastralgies, intolérance gastrique, élévation modérée des SGOT, SGPT, phosphatases alcalines.
- . dermatologiques : rash.

.../...

III. E T U D E

## I. METHODOLOGIES ET MATERIELS :

Le tiapamil (RO 11-1781) est un inhibiteur calcique, qui par sa formule chimique s'apparente au vérapamil.

Des publications récentes décrivent, en dehors des effets anti-angineux et anti-arythmiques déjà connus, les propriétés antihypertensives nettes en clinique des inhibiteurs calciques (42), tels que la nifédipine (3, 20, 30, 35, 39, 40), le diltiazem (34) et le vérapamil (27, 58, 46, 56). Ainsi, chez des patients traités au tiapamil (2 x 300 mg par jour) dans le cadre d'une étude multi-centrique suisse d'une durée de 6 mois (11), on a observé une baisse de la pression systolique et diastolique statistiquement significative.

Des doses quotidiennes orales de 600 mg de RO 11-1781 ont été administrées à plus de 300 patients pendant une période allant jusqu'à 6 mois, sans qu'apparaissent des effets secondaires importants ou des signes de toxicité.

La présente étude devra démontrer l'efficacité clinique du tiapamil dans le traitement de l'hypertension artérielle et déterminer sa place dans cette indication.

### BUT DE L'ETUDE :

Appréciation de l'efficacité antihypertensive et de la tolérance du tiapamil administré à une dose de 2 x 300-600 mg par jour par voie orale pendant une année à des patients souffrants d'une hypertension artérielle de stade I ou II selon le classement de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.).

.../...

## 2. Type de l'Etude

Etude ouverte d'une durée de 48 semaines.

## 3. Choix des Patients

### 3.1. Critères d'inclusion

3.1.1. Nombre de patients étudiés : 20 patients ambulants atteints d'hypertension artérielle essentielle.

3.1.2. Degré de l'hypertension : Stade I ou II selon l'O.M.S. avec des valeurs diastoliques de 95 à 115 mm Hg chez le patient ( sans traitement antihypertenseur) couché ( valeurs mesurées au minimum à l'occasion de deux visites distinctes d'au moins une journée pendant la phase placebo )

3.1.3. Age : entre 18 et 75 ans

3.1.4. Poids : + 15 % celui indiqué par la " Metropolitan Life Insurance Company ".

3.1.5. Sexe : masculin et/ou féminin

3.1.6. Après examen laboratoire, le patient devra présenter des valeurs normales en ce qui concerne les érythrocytes et les leucocytes, ainsi que pour les paramètres de la fonction hépatique et rénale.

### 3.2. Critères d'exclusion

Maladies concomitantes : les patients souffrants des affections concomitantes suivantes ne peuvent être inclus dans l'étude :

3.2.1. Hypertension artérielle essentielle de stade III, selon l'O.M.S.

3.2.2. Infarctus cérébral ou du myocarde dans les 6 mois précédents

3.2.3. Bradycardie ( activité fonctionnelle du coeur de moins de ou égale à 50 pulsations/minute), sick-sinus syndrome ou troubles de la conduction A-V.

3.2.4. Insuffisance rénale et/ou hépatique

3.2.5. Intolérance connue aux inhibiteurs calciques

3.2.6. Apoplexie dans les 6 mois précédents

3.2.7. Affections hématologiques et oncologiques

3.2.8. Diabète instable.

3.2.9. Hypertension maligne et toutes les formes de l'hypertension secondaire

3.2.10. Défaillance cardiaque supérieure au stade II de la "N .Y.H.A."

Cas particuliers :

3.2.11. Patients de moins de 18 ans et de plus de 75 ans

3.2.12. Femmes en âge de procréer : mise sous contraceptif; aucune grossesse n'a été signalée.

Traitement associé : On devrait en principe limiter toute thérapeutique adjuvante au strict minimum pendant toute la durée de l'étude. Toutes les drogues susceptibles de perturber l'interprétation des résultats seront exclues, en particulier :

3.2.13. Les anti-hypertenseurs autres que le tiapamil

3.2.14. Les autres inhibiteurs calciques

3.2.15. Les vasodilatateurs

3.2.16. Les diurétiques

3.2.17. Les bêta-bloquants

3.2.18. Les anti-arythmiques

3.2.19. Les sympathomimétiques

3.2.20. L'aminophylline

3.2.21. Les inhibiteurs de la MAO et les tricycliques

4. Traitement

4.1. Substance à l'essai : Comprimés de 300 mg de tiapamil (RO 11-1781) et comprimés d'aspect identique contenant un placebo qui se administré pendant la période de "washout ".

#### 4.2. Méthode :

Les patients n'ayant pas subi de traitement antihypertenseur préalable et ayant une pression diastolique de  $\geq$  95 mm Hg ( mesurée au minimum à l'occasion de deux visites séparées au moins d'une journée) commencent immédiatement par une phase placebo qui durera 2 semaines. Les comprimés sont à absorber avant les repas.

Chez les hypertendus déjà traités, on interrompt prudemment le traitement antihypertenseur une semaine avant le début de l'étude en le remplaçant par des placebos jusqu'à ce que la pression diastolique s'élève, en position couchée, à  $\geq$  95 mm Hg. Puis ils entrent dans la phase placebo proprement dite qui durera 2 semaines avec des contrôles hebdomadaires ou semi-hebdomadaires du pouls et de la pression artérielle.

Les patients dont la pression artérielle mesurée au cours de deux visites séparées d'une journée au moins n 'atteint pas au moins 95 mm hg. pendant les 2 semaines de placebo, seront définitivement exclus de l'étude. Cependant, ceux dont la pression diastolique montre à  $\geq$  115 mm hg. avant la fin des 2 semaines de placebo seront tout de suite traités au tiapamil.

Après cette sélection, les patients qui seront retenus entreront dans la phase de traitement qui commence par une période de dose-finding de 6 semaines. D'abord ils recevront une dose de 2 x 300 mg de Ro 11-1781 par jour. Les comprimés seront administrés avant les repas. La pression sanguine et le pouls seront mesurés une fois par semaine, toujours le matin à la même heure.

Si la baisse de la pression artérielle diastolique s'avérait insuffisante ( $\geq$  95 mm hg), la dose pourra être augmentée à 2 x 450 mg par jour, jusqu'à un maximum de 2 x 600 mg par jour de Ro 11-1781 (période de "dose-finding"), à condition que la pression diastolique reste à un niveau pathologique stable et ne diminue plus pendant 2 semaines ou qu'elle augmente; c'est-à-dire qu'on n'effectuera pas d'augmentation de la dose avant 2 semaines de traitement, sauf si la pression diastolique atteint  $\geq$  115 mm Hg.

Il n'y a pas eu d'augmentation de la dose tant que la pression diastolique montrait une tendance à la baisse, même si elle reste supérieure à 95mm Hg.

La période de dose finding dure 6 semaines et s'achève lorsque la pression artérielle est réglée de façon optimale (= bon effet sur l'hypertension sans effets secondaires désagréables). Le dosage obtenu sera maintenu pendant les 40 semaines de traitement qui suivent. On ne pourra augmenter ou réduire la dose qu'en cas d'effet thérapeutique nettement insuffisant (pression diastolique  $\geq$  95 mm Hg) ou d'apparition d'effets secondaires graves. On a effectué une mesure mensuelle de la pression sanguine et du pouls pendant toute la phase du traitement. Les patients recevant la dose maximale sont contrôlés avec un soin particulier, pour diagnostiquer au plus tôt l'apparition d'effets secondaires, sans négliger la possibilité d'une interaction avec le tiapamil chez des patients traités à la digitale, interaction connue avec d'autres inhibiteurs calciques.

Si, au cours de l'étude, la créatinine venait à atteindre des valeurs de  $\geq$  135  $\mu\text{mol}/\text{l}$ , alors la créatinine et l'urée seraient à contrôler mensuellement jusqu'à ce qu'ils redeviennent normaux. Dans le cas d'une augmentation de la créatinine de  $\geq$  180  $\mu\text{mol}/\text{l}$ , l'étude devra être interrompue et des contrôles hebdomadaires seront effectués jusqu'à normalisation de ces paramètres.

#### 5. Critères d'interruption prématurée du traitement

- 5.1. Pas de diminution ou même augmentation de la pression artérielle avec la dose la plus élevée pendant au moins deux semaines.
- 5.2. Apparition d'effets secondaires importants
- 5.3. Apparition ou aggravation des arythmies
- 5.4. Apparition de signes d'ischémie cardiaque.
- 5.5. Apparition d'une insuffisance cardiaque
- 5.6. Apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou troisième degré ou d'un bloc de premier degré si l'intervalle PQ est  $\geq$  0,26 sec.
- 5.7. Chute du pouls à  $\geq$  50/min.
- 5.8. Augmentation de la créatinine à  $\geq$  180  $\mu\text{mol}/\text{l}$ .

## 6. Paramètres mesurés

6.1. Examen physique complet : à la fin de la phase placebo et après la 28ème et 48ème semaine de traitement.

6.2. Contrôles : les paramètres suivants seront contrôlés avant et deux fois durant la phase placebo, à chaque semaine de la phase de dose-finding, puis une fois par mois pendant l'année de traitement :

- pression artérielle systolique en position couchée et debout
- pression artérielle diastolique en position debout et couchée
- mesure du pouls en position couchée et debout.

6.3. ECG (électrocardiogramme à 12 dérivations)

A la fin de la phase placebo et après la 1ère, 4ème, 28ème et 48ème semaine de traitement et en cas de chute du pouls à  $\geq 50$  battements/min.

6.4. Examens de laboratoire :

Les contrôles suivants ont été effectués à la fin de la phase placebo et la 12ème, 44ème semaine de traitement :

- Hématologie : hémoglobine, hémocrite, érythrocytes, leucocytes, numération et répartition de la formule sanguine.

- Chimie : bilirubine totale, phosphatase alcaline, SGOT, SGPT, créatinine, urée, glycémie, protéines totales, acide urique, acide urique, sodium, potassium.

- Analyse des urines : protéine, hémoglobine, leucocytes, glucosurie, cylindres.

Les examens de laboratoire, ont été faits à l'I.N.R.S.P.

## 7. Effets secondaires :

Tous les effets secondaires ( plaintes subjectives et symptômes objectifs indésirables ) ont été notés et décrits.

IV. RESULTATS ET COMMENTAIRES

L'étude a été conduite sur une population de 20 patients hypertendus ambulants : 8 hommes et 12 femmes, atteints d'une hypertension artérielle essentielle modérée.

L'âge moyen des patients est de 42,85; avec les âges extrêmes de 25 et 66 ans. Deux patients seulement ont un âge  $\geq$  à 60 ans ( Tableau I ).

L'examen physique était normal chez tous les malades observés du début à la fin de l'étude.

Dans les examens de Laboratoire qui comportaient un bilan hémato-  
logique , et des analyses chimiques du sang, et des urines, nous n'avons pas noté au début comme à la fin des anomalies.

L'Analyse de l'efficacité du tiapamil a été fondée sur l'évolution de la pression artérielle, de la première semaine à la fin de la 48ème semaine de traitement par le tiapamil( Tableaux II, III et IV. ).

La pression artérielle a été mesurée de préférence le matin en position couché et debout.

Avant la phase placebo , chez tous les malades étudiés nous avons retrouvé une pression artérielle systolique et/ou diastolique élevée.

Pendant la phase placebo , nous n'avons remarqué aucune normalisation de la tension artérielle chez nos malades.

Du début à la fin des 4 premières semaines de traitement au tiapamil, nous avons constaté une normalisation progressive des PAS et PAD chez tous nos malades . Cette baisse est significative ( courbe I ) . La PAS passe en moyenne de  $165,70 \pm 19,14$  mm hg. à  $134 \pm 10,19$  mm hg. et la PAD  $107,50 \pm 8,56$  à  $82 \pm 6,59$  mm hg. . Soit un abaissement de 31,70 mm hg. pour la PAS et 25,50 mm hg. pour la PAD. Ce qui correspond à une réduction tensionnelle de 19 % pour PAS et de 24 % pour PAD ( Tableau V ).

La baisse de la tension a été représentée sur une courbe de l'évolution des pressions artérielles systoliques et diastoliques moyennes ( courbe II ).

L'évolution de la pression artérielle sous tiapamil a été typiquement illustrée par le cas n°5 de notre étude ( Courbe III ).

Au cours de l'administration du tiapamil nous avons systématiquement noté tous les effets secondaires induits par les inhibiteurs calciques ( Tableau IX ) .

Dans notre étude, la tolérance du tiapamil est excellente dans 14 cas sur 20. Dans 6 cas, nous avons noté des vertiges au début du traitement 15 à 20 minutes après la prise du médicament. Ces vertiges disparaissent après la première semaine de traitement.

Apparition de prurit dans un cas après 6 mois de traitement, dont le lien avec le traitement est discutable. Deux, des patients se sont plaints de constipation passagère.

Les prises de la pression artérielle en position debout n'ont révélé aucune hypotension orthostatique. Aucune modification significative de la fréquence cardiaque n'a été observée ( Tableau VI ).

Aucune modification électrocardiographique, Radiologique, du fond d'oeil n'a été notée . Aucune variation des paramètres biologiques ( transaminases, phosphatases ; N F S , T P ) n 'a été observée ( Tableau VII).

-----  
-----  
-----

LEGENDE COMMUNE AUX TABLEAUX

31.-

- -----
- T.A. = Tension Artérielle  
M. = Masculin  
F. = Feminin  
P.A. = Pression Artérielle  
PAS = Pression Artérielle systolique  
PAD = Pression Artérielle diastolique  
C. = Position couché  
D. = Position debout  
TAM = Tension Artérielle Moyenne  
  
> = Supérieur  
< = Inférieur  
+ = Présence  
- = Absence  
  
PASm = Pression Artérielle systolique moyenne  
PADm = Pression Artérielle Diastolique moyenne  
Ecartype =  $\sqrt{\frac{\sum(X^2 \cdot f)}{n}}$
- -----  
-----

TABLEAU I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

NUMEROS	INITIALES		ETHNIE	SEXE M/F	AGE EN ANNEES
1.	B	S	BAMBARA	M	30
2.	T	M	DOGON	M	31
3.	D	M	PEUL	M	29
4.	K	A	MALINKE	F	43
5.	H	L	MAURE	M	66
6.	C	A	BAMBARA	F	25
7.	S	O	TOUCOULEUR	F	39
8.	K	S	MALINKE	F	28
9.	S	S	PEUL	M	58
10.	D	M	PEUL	F	39
11.	C	O	MALINKE	M	50
12.	D	A	PEUL	F	35
13.	C	H	BAMBARA	F	29
14.	T	H	SONRAI	F	47
15.	G	I	DOGON	M	48
16.	N	K	OUOLOF	F	45
17.	D	K	BAMBARA	F	55
18.	K	F	BAMBARA	F	60
19.	K	A	MALINKE	F	52
20.	D	H	BAMBARA	F	48

.../...

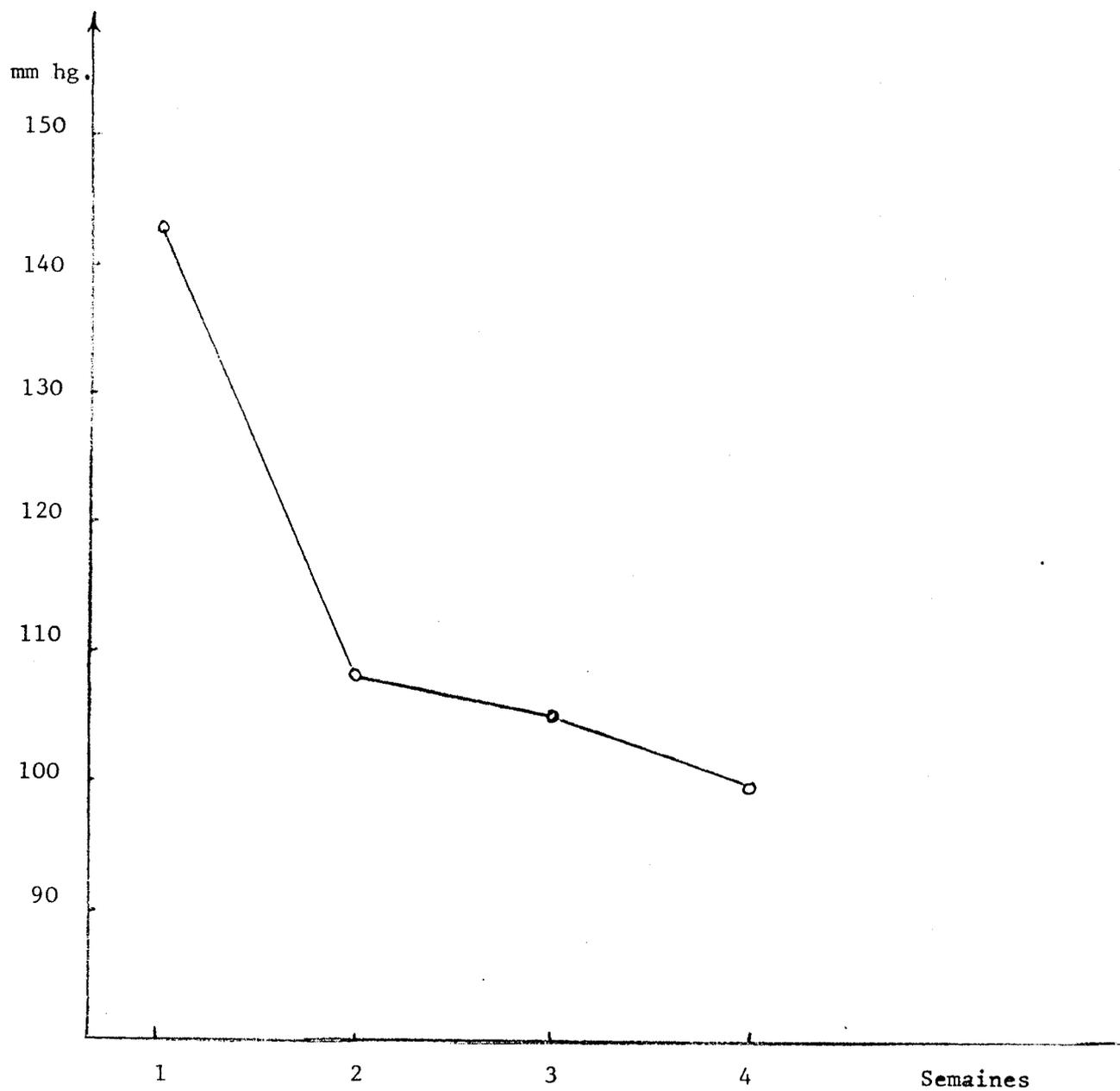
TABLEAU II. ( Suite )

N°	T.A.		T.A. sous TIAPAMIL		T.A. sous TIAPAMIL		T.A. sous TIAPAMIL		T.A. sous TIAPAMIL		T.A. sous TIAPAMIL	
	Avant	Pendant	PLACEBO	PLACEBO	IIème Semaine	IIIème Semaine	IVème Semaine	Vème Semaine	VIème Semaine	VIIème Semaine	VIIIème Semaine	IXème Semaine
	C.	D.	M.	C.	D.	M.	C.	D.	M.	C.	D.	M.
11.	170 110	160 110	130 100	126,66 100	150 100	116,66 100	165 100	130 90	121,66 80	150 80	140 80	103,33 90
12.	190 110	190 110	136,66 100	130 100	150 90	113,33 90	140 90	140 80	106,66 100	140 90	130 100	106,66 100
13.	140 100	140 90	113,33 100	106,66 80	120 80	120 110	160 100	130 100	116,66 100	150 90	120 70	110 80
14.	160 100	150 110	120 100	120 110	120 80	100 110	120 90	120 90	90 100	120 80	120 90	93,33 80
15.	180 100	180 120	126,66 100	126,66 110	160 100	150 110	160 100	150 110	110 100	140 90	140 80	106,66 90
16.	140 90	160 100	106,66 100	106,66 110	180 90	170 110	180 120	140 110	103,66 110	130 80	130 90	96,66 90
17.	190 130	190 120	150 100	113,33 110	140 100	160 110	160 100	160 110	120 110	150 90	140 90	110 100
18.	190 120	160 120	143,33 100	186,66 130	220 170	180 130	150 100	140 90	116,66 90	150 90	140 80	110 100
19.	140 100	140 110	113,33 100	120 100	160 100	140 100	210 130	180 120	156,66 100	200 110	170 120	140 80
20.	160 100	140 90	120 100	120 100	160 100	140 100	140 100	130 100	113,33 100	140 100	130 90	113,33 70

.../...

N°	T.A. pendant PLACEBO		T.A. sous TIAPAMIL Ière Semaine		T.A. sous TIAPAMIL IIème Semaine		T.A. sous TIAPAMIL IIIème Semaine		T.A. sous TIAPAMIL IVème Semaine	
	C.	D.	C.	D.	C.	D.	C.	D.	C.	D.
1.	140	110	140	110	130	130	130	130	140	140
	100	110	100	110	90	100	90	90	70	80
	113,33		113,33		103,33		96,66		106,66	
2.	175	130	150	130	150	130	140	110	130	130
	120	100	100	100	100	100	90	90	90	100
	138,33		116,66		116,66		103,33		100	
3.	150	160	150	160	160	170	150	130	130	110
	110	120	100	110	90	100	90	80	80	80
	123,33		116,66		113,33		113,33		96,66	
4.	190	190	190	180	160	150	120	110	130	130
	110	110	110	110	100	90	80	90	80	90
	136,36		136,66		120		93,33		96,66	
5.	190	170	190	170	160	130	120	120	110	120
	100	120	100	120	100	100	85	80	85	80
	130		130		126,66		106,66		100	
6.	150	150	150	150	160	140	160	140	140	130
	110	110	100	90	90	90	110	100	90	80
	123,33		116,66		110		126,66		116,66	
7.	150	140	160	150	160	130	130	145	140	120
	110	100	100	90	90	95	70	80	80	70
	123,33		120		133,33		90		101,66	
8.	150	150	150	160	150	140	150	120	120	100
	100	100	100	110	100	100	100	80	80	80
	116,66		116,66		116,66		110		93,33	
9.	190	190	140	170	120	110	130	140	120	100
	110	110	100	90	90	110	90	100	70	70
	136,36		113,33		100		103,33		113,33	
10.	170	150	150	140	120	150	120	120	130	110
	120	120	100	100	90	90	80	80	90	80
	136,66		116,66		110		93,33		93,33	

.../....



Courbe des Moyennes des T.A.M.  
pendant les 4 premières Semaines  
de traitement au Tiapamil.

TABLEAU III. MESURES DE LA TENSION ARTERIELLE JUSQU'A LA FIN DE LA 24ème SEMAINE DE TRAITEMENT

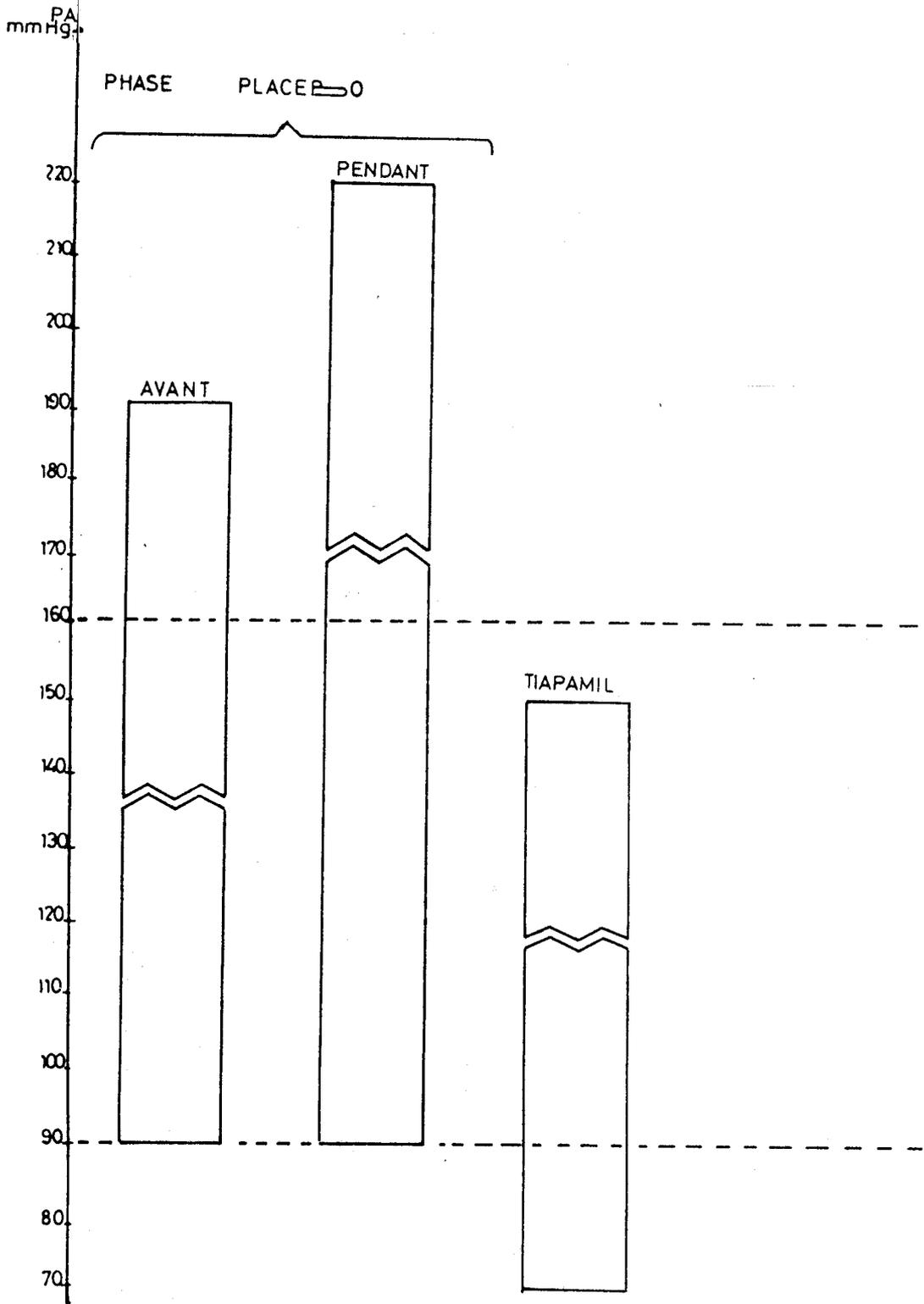
N°	T.A. sous TIAPAMIL ! 5° à la 6° Semaine		T.A. sous TIAPAMIL ! 9° à la 12° Semaine		T.A. sous TIAPAMIL ! 13° à la 16° Semaine		T.A. sous TIAPAMIL ! 17° à la 20° Semaine		T.A. sous TIAPAMIL ! 21° à la 24° Semaine	
	C.	D.	C.	D.	C.	D.	C.	D.	C.	D.
1.	$\frac{110}{80}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{130}{100}$	$\frac{140}{110}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{90}$
2.	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{100}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{100}{80}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{140}{100}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{100}{80}$
3.	$\frac{130}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$
4.	$\frac{120}{80}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{150}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{130}{80}$
5.	$\frac{120}{90}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{120}{80}$
6.	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{120}{80}$
7.	$\frac{140}{80}$	$\frac{120}{70}$	$\frac{130}{70}$	$\frac{120}{70}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{120}{80}$
8.	$\frac{120}{80}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{120}{80}$
9.	$\frac{140}{100}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{100}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{90}$
10.	$\frac{120}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{120}{70}$	$\frac{100}{70}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{120}{80}$

.../...

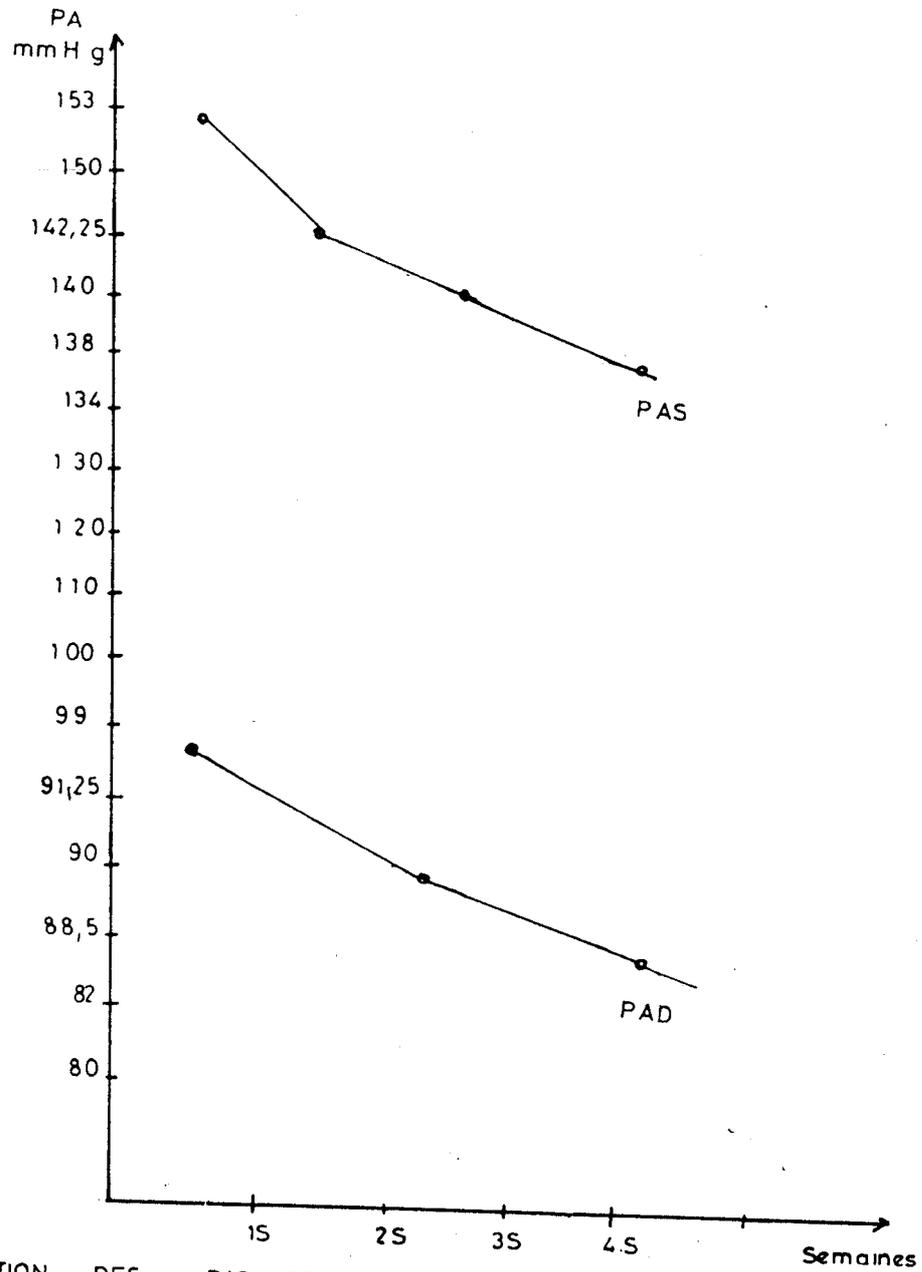
TABLEAU III . ( Suite )

N°	T.A. sous TIAPAMIL 5° à la 6° Semaine		T.A. sous TIAPAMIL 9° à la 12° Semaine		T.A. sous TIAPAMIL 13° à la 16° Semaine		T.A. sous TIAPAMIL 17° à la 20° Semaine		T.A. sous TIAPAMIL 21° à la 24° Semaine	
	C.	D.	C.	D.	C.	D.	C.	D.	C.	D.
11.	$\frac{140}{90}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{150}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{100}{70}$	$\frac{90}{70}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{80}$
12.	$\frac{120}{90}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{150}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{100}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{130}{80}$
13.	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{120}{70}$
14.	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{140}{100}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{90}$
15.	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{150}{100}$	$\frac{160}{110}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{150}{90}$
16.	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{150}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{90}$
17.	$\frac{150}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{140}{100}$	$\frac{150}{100}$	$\frac{140}{100}$	$\frac{130}{100}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{140}{100}$
18.	$\frac{130}{90}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{140}{100}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{140}{100}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{140}{100}$
19.	$\frac{160}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{160}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{160}{100}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{80}$
20.	$\frac{140}{100}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{110}{80}$

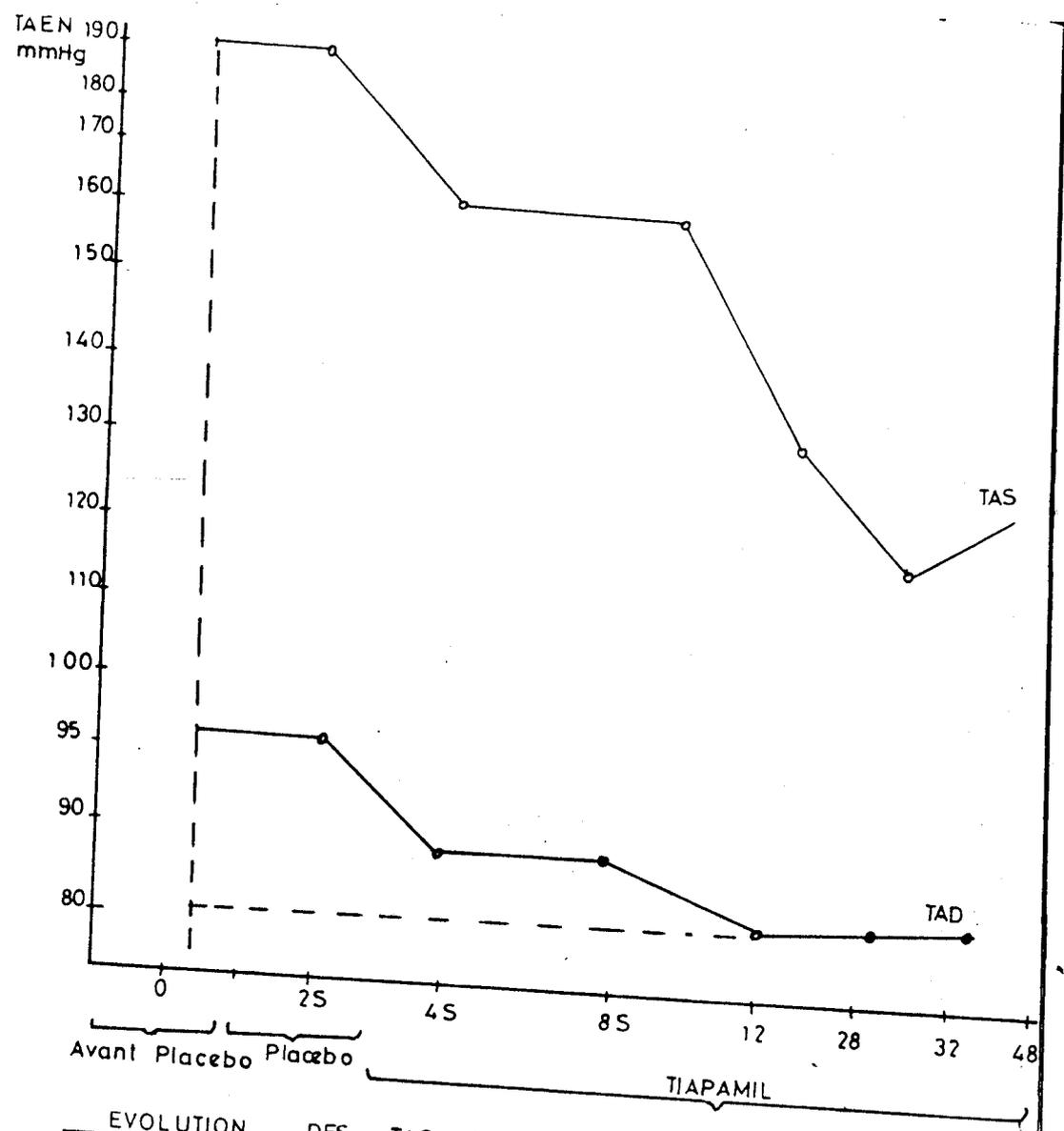
.../....



EVOLUTIOIN DE LA PA SOUS TIAPAMIL APRES QUATRE SEMAINES DE TRAITEMENT (POSITION COUCHEE)



EVOLUTION DES PAS<sub>m</sub> ET PAD<sub>m</sub> PENDANT 4 Premières semaines de TRAITEMENT AU TIAPAMIL ( POSITION COUCHEE )



EVOLUTION DES TAS ET TAD CHEZ LE PATIENT N° 5  
TAS TENSION ARTERIELLE SISTOLIQUE  
TAD TENSION ARTERIELLE DIASTOLIQUE

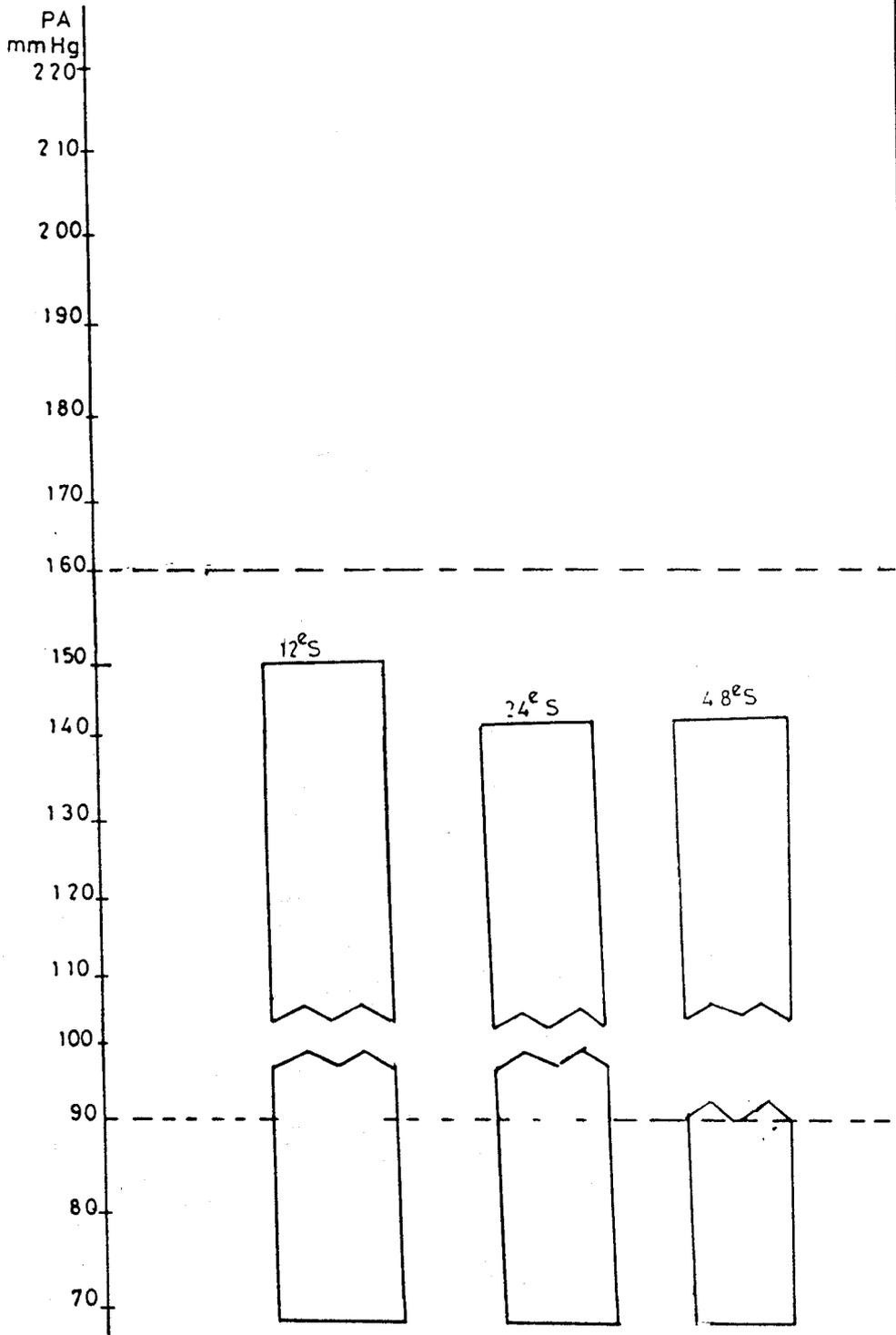
TABLEAU IV . MESURES DE LA TENSION ARTERIELLE JUSQU'A LA FIN DE LA 48ème SEMAINE DE TRAITEMENT

N°	25° - 28ème Semaine			29° - 32ème Semaine			33° - 36ème Semaine			37° - 40ème Semaine			41° - 44ème Semaine			45° - 48ème Semaine			
	C.	D.	M.																
1.	120/80	130/90	110/80	120/80	140/80	130/90	120/80	120/90	140/80	120/80	120/90	130/80	130/80	120/80	120/80	120/80	130/80	130/80	130/80
2.	120/80	100/80	120/90	110/80	110/80	130/80	120/80	120/80	110/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80
3.	120/80	130/80	130/80	120/90	130/80	130/80	120/90	130/80	130/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80
4.	130/80	130/80	120/80	130/80	120/80	130/90	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80
5.	130/80	120/80	130/90	120/80	120/80	120/70	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80
6.	130/80	120/80	120/80	120/90	130/80	130/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80
7.	130/80	120/80	130/80	120/80	120/80	110/80	120/80	110/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80
8.	120/90	120/80	120/80	110/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80
9.	140/90	130/90	140/80	130/90	130/90	120/80	120/80	120/80	130/90	120/90	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80
10.	130/80	120/80	120/80	120/80	120/80	110/70	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80

.../..

N°	25° - 28ème Semaine		29° - 32ème Semaine		33° - 36ème Semaine		37° - 40ème Semaine		41° - 44ème Semaine		45° - 48ème Semaine	
	C.	D.	C.	D.	C.	D.	C.	D.	C.	D.	C.	D.
11.	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{80}$
12.	$\frac{130}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{130}{80}$
13.	$\frac{110}{70}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{120}{80}$
14.	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{90}$
15.	$\frac{140}{90}$	$\frac{150}{90}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{150}{80}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{160}{110}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{150}{90}$
16.	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{120}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{90}$
17.	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{120}{70}$	$\frac{130}{70}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{80}$
18.	$\frac{140}{90}$	$\frac{140}{100}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{150}{100}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{150}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{140}{100}$
19.	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{150}{80}$	$\frac{130}{90}$	$\frac{140}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{140}{90}$	$\frac{130}{80}$
20.	$\frac{130}{80}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{110}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{110}{70}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{120}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{130}{80}$	$\frac{110}{80}$

.../...



EVOLUTION LA DE PA SOUS TIAPAMIL APRES 48 Semaines  
DE TRAITEMENT ( POSITION COUCHEE )

TABLEAU V. POURCENTAGES DE BAISSÉ DE LA T.A. INDUITE  
PAR LE TIAPAMIL

N°	T.A.M AVANT PLACEBO	T.A.M. SOUS TIAPAMIL	POURCENTAGE DE L'ABAISSEMENT DE LA T.A.
1.	113,33	93,33	18
2.	116,66	93,33	20
3.	116,66	93,33	20
4.	136,66	96,66	30
5.	130	106,66	19
6.	116,66	96,66	18
7.	120	96,66	20
8.	116,66	96,66	18
9.	113,33	106,66	7
10.	116,66	93,33	20
11.	130	93,33	29
12.	136,66	103,33	25
13.	113,33	83,33	27
14.	120	100	17
15.	126,66	106,66	16
16.	106,66	100	6
17.	150	93,33	38
18.	148,33	103,33	31
19.	113,33	106,66	7
20.	120	96,66	20

...../.....

N°	AVANT - PLACEBO	PHASE DE PLACEBO.	PHASE DE DOSE FINDING	2ème MOIS
1.	70/	70	70	75
2.	70	75	75	70
3.	80	76	70	70
4.	75	75	70	70
5.	70	70	75	70
6.	86	80	70	70
7.	76	70	70	70
8.	70	70	66	65
9.	70	70	70	70
10.	75	75	75	75
11.	70	70	70	70
12.	76	75	75	75
13.	70	72	70	75
14.	75	75	70	70
15.	70	65	65	65
16.	70	70	70	70
17.	70	70	70	70
18.	70	70	70	70
19.	70	75	75	70
20.	75	80	75	75

POULS : Battements / minute

...

TABLEAU IV .(Suite )

N°	2° mois - 4 mois	4° mois - 8° mois	8° mois - 12° mois
1.	70	75	70
2.	70	70	70
3.	75	70	75
4.	75	70	75
5.	70	70	70
6.	75	75	75
7.	80	75	70
8.	80	70	75
9.	70	70	70
10.	75	75	75
11.	80	75	75
12.	70	65	65
13.	70	70	70
14.	70	70	70
15.	70	70	70
16.	70	70	75
17.	75	75	75
18.	70	70	70
19.	75	75	75
20.	70	70	70

...../....

TABLEAU VII

! N° !	AVANT - TIAPAMIL			PENDANT TIAPAMIL		
	R X	F O	E C G	R X	F O	E C G
! 1. !	N	N	N	N	N	N
! 2. !	H V G	N	N	H V G	N	N
! 3. !	N	N	H V G	N	N	H V G
! 4. !	N	N	N	N	N	N
! 5. !	N	N	N	N	N	N
! 6. !	N	N	N	N	N	N
! 7. !	N	N	N	N	N	N
! 8. !	N	N	N	N	N	N
! 9. !	N	N	N	N	N	N
! 10. !	N	N	N	N	N	N
! 11. !	H A G	N	N	N	N	N
! 12. !	N	N	H V G	N	N	N
! 13. !	N	N	N	N	N	N
! 14. !	N	N	N	N	N	N
! 15. !	N	N	N	N	N	N
! 16. !	N	N	N	N	N	N
! 17. !	N	N	N	N	N	N
! 18. !	H V G	N	H V G	H V G	N	H V G
! 19. !	N	N	N	N	N	N
! 20. !	N	N	I	N	N	I

R X : Graphie pulmonaire

F. C: Fond d'Oeil

E.C.G. : Electrocardiogramme ( P-R : 0,12 à 0,20 s; SOKOLOW :  $\leq$  35 mm)

N. = Normal

H.V.G. = Hypertrophie ventriculaire gauche

H A G = Hypertrophie auriculaire gauche

I = Signes d'Ischemies

.../...

TABLEAU VIII. POSOLOGIES DU TIAPAMIL A LA FIN DE LA PHASE  
" DOSE-FINDING ".

POSOLOGIES DU TIAPAMIL	2 X 1 Comp. = 600 mg.	3 X 1 Comp. = 900 mg.	2 X 2 Comp. = 1 200 mg.
NOMBRE DE MALADES	14	4	2

TABLEAU IX. EFFETS SECONDAIRES DU TIAPAMIL.

EFFETS SECONDAIRES	T I A P A M I L
. FLUSH	-
. CEPHALEES	-
. OEDEMES DES CHEVILLES	-
. TROUBLE DE LA CONDUCTION	-
. BRADYCARDIE	-
. VERTIGES	+ +
. NAUSEES	-
. CONSTIPATION	+
. DIARRHEE	-
. HYPOTENSION ORTHOSTATIQUE	-

( - ) : Absence

( + ) : Présence

C O N C L U S I O N

L'Etude nous a permis de dégager l'effet antihypertenseur en monothérapie prolongée du tiapamil : un inhibiteur du canal calcique lent. Actuellement les données disponibles dans ce domaine concernent essentiellement la nifédipine et le verapamil. Ces inhibiteurs calciques administrés de façon chronique dans le traitement de l'hypertension artérielle entraînent un abaissement tensionnel statistiquement significatif variant entre 5 et 25 % selon les études.

La nifedipine se caractérise par un effet antihypertenseur très efficace dans les poussées aiguës de l'hypertension artérielle.

L'administration du tiapamil à raison de 2 x 1 comprimé à 300 mg chez 14 malades, 3 x 1 comprimé à 300 mg. chez 4 malades et 2 fois 2 comprimés chez 2 malades a permis de contrôler la tension artérielle tout le long du nycthemère. Nous retenons ici que la posologie la plus courante est de 600 mg/j. La multiplication des essais cliniques dans l'avenir donnera une meilleure appréciation de la posologie moyenne applicable.

Dans notre étude, même au cours de l'utilisation de la dose quotidienne maximale de 1200 mg., nous n'avons pas observé de modifications hémodynamique et humorale nécessitant un arrêt du traitement.

Les seuls effets secondaires observés pendant l'étude ont été des troubles digestifs : constipation dans 2 cas; un cas de prurit et plus fréquemment des vertiges au début du traitement.

Ceci prouve la grande tolérance du tiapamil, condition recherchée dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle modérée pour une meilleure observance thérapeutique.

---

---

1. ANDERSON (K.E.)  
Effects of calcium and calcium antagonist on the excitation coupling  
in striated and somooth muscle.  
Acta pharmac. tox. 1978; 43 (supplI) ; 5-14.
2. ANONYME :  
Calcium antagonist and the heart .  
Br. med. J. 1981; 282 ; 89-90.
3. AOKI (K.), KONDO(S.) MOCHIZUKI (A.), YOSHIDAT (T.), KATO (S.), KATO (K.)  
and TAKI KAWA (K.);  
Antihypertensive effet of cardiovascular Ca<sup>2+</sup> antagonist in hypertensive  
patients in the absence and presence of beta-adrenergic blockage.  
Am. heart J. 1978 96 : 218-226.
4. BAKHLE (Y.S.);  
Inhibition of converting enzyme by venon peptides in hypertension.  
eds, genest J. and Koiwe New York, Springer, 1972; 541-547.
5. BARTORELLI (C.) and GUAZZI (M.) ;  
Cardiovascular effets in man of nifedipine; therapeutic implications.  
Excerpta Medica, international adalat panel, 1978; 103-104.
6. BUHLER (F.), HULTHEN (L.) KIOWSKI (W.) and BOLLIP (M.);  
Antihypertensive efficacy of calcium chanel inhibitor:verapamil in  
older and low renin patients.  
Clinical science ( supplI) (9 th scientific meeting of ISH-Mexico,  
feb. 1982.
7. CLARK(RE) , CHISTLEB (I.Y.) FERGUSON (T.B.), WELDON (C.S.) MORBARGER (J.P.)  
et al.;  
The first american clinical trial of nifedipine in cardioplegia.  
J. thorac. Cardiovascular Surg. 1981, 82, 848.
8. COCCO(G.) HAUSLER(G.) EIGEUMAUN (R.) GEROLD (M.), RAMUZ (H.) SCHARER(K.)  
WENAT(G);  
RO: 11-1781 : Calcium antagonist : data sheet for clinical investigation.  
Rapport interne F.Hoffmann- La Roche CO. Ltd; Basle March 1978.
9. CSAPO (A1) PURL (C.P.) TARRO (S.) HENZL (M.R.);  
Deactivation of the uterus during normal and premature Labor by the cal-  
cium antagonist on platelet function.  
Am. Heart J. 1983 105-103.
10. DELAYE (J.) POURCHAIRE (J.) GAYET (J.L.);  
L'effet dépresseur du myocarde des inhibiteurs calciques : étude com-  
parative des différentes substances.  
Lyon med. 18 ; 283-296 ; 1982.

11. D'OLIVEIRA (J.), CALDERON (N.R.), GARCILAZO(E.), PATRICIO (J.)  
TENREYRO (E.);  
Haemodynamic changes after a single dose of nifedipine.  
Excerpta medica, 3th international adalat symposium  
Rio de Janeiro, 50-54; 1975
12. EGGERTSEN (R.), and HANSON (L. );  
Effects of treatment with nifedipine and metoprolol in essential  
hypertension.  
Eur. J.Clin. Pharmacol. 1982; 21: 389-390.
13. EKELUND (L.G.);  
Ca-blockers and peripheral circulation-physiological view-points.  
Acta pharmac. tox. 1978; 43 ( suppl I), 33-43.
14. FLECKEINSTEIN (A.);  
History of calcium antangonists.  
Circ. Res., 1983; 52 (1); 3.
15. FLECKEINSTEN (A.);  
Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pace-maker  
and vascular smooth muscle.  
Ann. Rev. pharmacol. Toxicol. 1977; 17
16. FLECKEINSTEN (A.) FREY (M.) and VON WITZ LEBEN(H.);  
Vascular calcium overload. A pathologic factor in atherosclerosis  
and its neutralization by calcium antagonists.  
Excepta medica, 5 th international adaltd symposium, Berlin;  
36-54 ; 1982.
17. FORETTE F. HENRY(J.F.) HERVY (M.P.) HENRI-AMAR (M.), BRUGLIER (S.);  
Traitement de l'hypertension artérielle du sujet âgé par un  
alphanbloquant : la prazosine.Therapie. 38, 387-392; 1983.
18. FORETTE (F.) MENARD (J.); HENRY (J.F.) BERTHAUX (P.);  
L'activité renine plasmatique du sujet âgé normal et hypertendu.  
Ann. med. Interne, (129); 199-403,1978.
19. GEROLD (M.) EIGEMMANN (R.) HAEUSLER (G.);  
Cardiovascular effects of tiapamil a new calcium artery blocker.  
J. Cardiovasc.pharmacol., 1982; 4; 419-429.
20. GIUNTOLI (F.) GUIDI (G.), SCALABRINO(A.), GALEONE(F.), PAGLIAI (E.)  
MORINI (S.), BIRINDELLI (A.) and SABA (P.);  
Nifedipine as single drug in essential hypertension.  
Eur. J. Clin. Pharmacol. 1982, 21: 389-390.
21. GRAND JEAN (T.), VALENTI (P.);  
Effets de la nifedipine sur la fonction ventriculaire gauche à  
l'effort dans l'angine de poitrine.  
Munch. med. Wschr. 1977; 119(suppl 1) 68-78.
22. GUFDON (J.) LUSCKO (M.), CHAIGNON (M.);  
L'hypertension artérielle .  
Paris, Encyclo. med. Chir. Coeur et vaisseau.
23. HAEUSLER (G.) EIGEMMANN (R.) , GEROLD (M.) et al.;  
Review of the pharmacological and toxicological characterization of  
the calcium antagonist : tiapamil.  
Cardiology, 1982, 69 ( suppl.I) 31.

24. JOHANSON (B.W.);  
Clinical aspects of ca-blocking agents.  
Acta pharmac . Tox. 1978; 43 ( suppl.I) 45-49
25. KAMISSOKO (M.);  
Tension artérielle en consultation externe.  
Thèse med. Bamako 1982.
26. KOATE (P.) et Coll.;  
L'H.T.A. chez le Sénégalais.  
Rev. med. de la suisse normande; 1974 94: 641-652.
27. LABRIOLA (E.), MARLETTINI (M.G.) ADDARII (F.) LENZI(T.) SALOMONE (T.);  
Verapamil nel trattamento delle crisi ipertensive.  
Bull. Soc. Ital. Cardiol. 1975 20 : 1653-1658.
28. LANDMARK (K.) REFSUM (H.):  
Calcium, calcium-antagonistic drugs and the heart.  
Acta pharmac. Tox. 1978 43 ( suppl.I)15-32.
29. LANOUAR (K.);  
Effet préventif du tiapamil sur le déclenchement par l'alcalose du  
spasme coronaire .  
Thèse , med. Paris, 1986.
30. LEBERBALLE PERDERSEN (O.) and MIKKELSON (E.);  
Acute and chronic effect of nifedipine in arteriel hypertension.  
Europ. J.clin. pharmacol. 1978, 14: 375-381.
31. LEONARD(J.W.) GIFFORD (R.W.) et HUMPHREY(D.C.);  
Treatment of hypertension with methyl Dopa alone or combined with  
diuretics and/ or guanethidine.  
American heart. J. 1965; 69; 610-618.
32. MARC GEE (D.) GORDON (T.);  
The result of the Framingham study applied to four other US  
epidemiologic studies of cardiovascular disease.  
Publication n° (NiH) 76-1083  
Washington DC, US Dept of Health.
33. MAC GREGOR (G.A.), MARKANDU (N.D.), ROTELLAR(C.), SMITH (S.) and  
SAGNELLA (G.A.);  
Contrasting effects of nifedipine in normotensive and hypertensive  
subjects: a fonctional abnormality of smooth muscle in essential  
hypertension.  
Excerpta medica, 5 th international adalat simposium, Berlin, 1982.
34. MAEDA(K.), TAKASUGI (T.) TSUDANO (Y.) and SHIOTA (K.);  
Clinical study on the hypotensive effect of diltiazem hydrochloride.  
Int. J. Clin. pharmacol. ther. and Toxicol. 1981; 9: 47-55.

...../.....

35. MAEDA (K.), TANAKA(C.), TSUKANO(Y.), MINAMIKAWA(H.), KOMATSU (H.)  
KOTSUMI (K.), INOUE (E.);  
Antihypertensive effects of calcium antagonistic agent:nifedipine.  
Arzneim.forsch./Drug. Res.1982, 32 (I): 267-271.
36. MAHLER (H.);  
Attention à votre tension.  
Santé monde 1978 fevrier-mars p.2.
37. MORGAM(T.) GILLIES (A.) MORGAN(G.) ADAM (W.) WILSON (M.) CARNEY (S.);  
Hypertension treated by salt restriction.  
Lancet, 1978 (I); 227-230.
38. NICITA-MAURO (V.) BARBERA(N.), LASCO (A.), MALLAMACE (A.) and FRISINA(N.);  
Influenza del Verapamil sul cold pressor test in soggetti normali.  
Boll. Soc. Ital. Cardiol. 1978; 23; 374-379.
39. OLIVARI (M.T.) BARTORELLI (C.), POLESE (A.) FIORENTINI(C.) MORUZZI(P.)  
and GUAZZI (M.);  
Treatment of hypertension with nifedipine, A calcium antagonistic  
Agent.  
Circulation 1979, 59 ; 1056-1062.
40. OPIE (L.H.) JEE (L.), WHITE (D.) :  
Antihypertensive effects of nifedipine combined with cardioselective  
beta-adrenergic receptor antagonism by atenolol.  
Am. Heart J. 104: 606-612. 1982.
41. RAMUZ (H.);  
A new ca-antagonist, RO= 11-1781, and its metabolites.  
Arzneimittel-Forsch. Drug Res. 1978, 28 (II); 2048-2051.
42. RHOMBERG (F.) et al.;  
Erste erfahrungen mit dem calcium anta- gonisten tiapamil in der  
behandlung der arteriellen hypertonie.  
Schweiz. med. Wschrfb: 1983 ( im Druck).
43. SANOGO (K.M.);  
Les complications de l'hypertension artérielle et leur évolution  
observées en milieu hospitalier.  
Thèse med. , Bamako ; 1980 n°184.
44. SANOGO (S.);  
Formes évolutives et complications de l'hypertension artérielle en  
afrique noire ( à propos de 1554 dossierx hospitaliers).  
Thèse med., Dakar, 1979; n°35.
45. SING(B.N.), BAKY (S.) NADEMANEE (K.);  
Second generat\_ion of calcium antagonists : Search for greater  
selectivity and versatility.  
Am.J. Cardiol. , 1982; 49; 533.

46. SPIES (H.F.), KOCH (M.) APPEL (E.), PALM.(D.), KALTENBACH (M.);  
 Einfluss oraler lang zeit therapie nit verapamil und metoprolol  
 auf arteriellen Blutdruck, Herzfrequenz und plasmakatecholamine  
 bei hypertonikern.  
 Z.Kardiol. 67: 196; 1978.
47. STONE (P.);  
 The promise of nifedipine.  
 J.Cardiovasc., med., february 1982: 181-196.
48. TAKABATAKE (T.) , OHTA (H.) YAMAMOTO (Y.), MAEKAWA(M.), ARAI(S.), HATTORI(N.  
 NOMURA (G.);  
 Antihypertensive effects of nicardipine hydrochloride in essential  
 hypertension.  
 Int. J. Clin. pharmacol. ther.and Toxicol. 20;346-352; 1982.
49. TAYLOR (S.H.), SILKE(B.); AHUJA (R.C.), OLOKI (R.);  
 Influence of nicardipine on the blood pressure at rest and on the  
 pressor response to cold, isometric exertion and dynamic exercise  
 in hypertensive patients.  
 J. Cardiovasc. pharmacol. 4. 803-807, 1982.
50. THIBONNIER (M.) BONNET (F.) and CORVOL(P.);  
 Antihypertensive effects of fractionated sublingual administration  
 of nifedipine in moderate essential hypertension.  
 Eur. J. Clin. Pharmacol. 17, 161-164, 1980.
51. TOURE(M.K.);  
 Hypertension au Mali.  
 Pourquoi faut-il traiter ?  
 Mali-med., 1981; 4 (2): 55-60.
52. UADA (K.), MURAKAM (M.);  
 Controlled comparative multicenter study of the clinical efficacy  
 of nifedipine in the treatment of severe hypertension.  
 Excerpta medica, 5th. international adalat symposium, Berlin  
 105-117; 1982.
53. VETERANS administration : Cooperative study group on antihypertensive agents  
 effects of treatment on morbidity in hypertension : influence of  
 age, diastolic pressure, and prior cardiovascular disease; further  
 analysis of side effects .  
 Circulation; 1972; WLV; (5); 991-1004.
54. VOLLE (R.L.); KOELLE (G.B.);  
 Gangliome stimulating and blocking agents in goodman and gilman  
 (Eds) the pharmacological basis of therapeutics.  
 5th. ed. New York 1975 mac millan edit.

..../....

55. WENDT (G.);  
Pharmacokinetic and metabolism of tiapamil.  
Cardiology 69, 1982 (suppl I); 68-78.
56. WILLIAMS (P.C.), MARWICK (B.); CARBONI (J.);  
Treatment of hypertension with verapamil.  
Acta pharmacol. toxi. 1978, 370-372.

-----

-----

-----

# SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

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.