

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2014

Thèse N° 022/14

LE TRAITEMENT DE L'HTA CHEZ L'ENFANT

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/03/2014

PAR

Mlle. BENJIRA LAMIA

Née le 25 Septembre 1986 à Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Enfant - HTA - Traitement

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	JUGES
Professeur de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	
Professeur de Pédiatrie	
M. ARRAYHANI MOHAMED.....	
Professeur agrégé de Néphrologie	

SOMMAIRE

INTRODUCTION	3
ETUDE THEORIQUE.....	5
Définition	6
Epidémiologie	12
I. Prévalence	12
II. Facteurs modifiants le niveau de pression artérielle	12
Rappel physiologique	14
I. Facteur déterminant la PAS	14
II. La régulation de la tension artérielle.....	16
Méthodes de mesure	23
I. Les conditions de mesure liées à l'enfant	23
II. Les conditions de mesure liées à l'appareillage.....	23
III. Système de détection	25
IV) Indications à la mesure de la tension artérielle	26
Diagnostic.....	27
I. Etude clinique.....	27
1. Les antécédents	27
2. Manifestations cliniques	28
3. Examen clinique	29
II. Etude paraclinique	30
1. Bilan de l'étiologie	30
2. Bilan de retentissement	31
Formes cliniques	32
I. Hypertension artérielle limite	32
II. Hypertension artérielle modérée ou menaçante	33
III. Hypertension artérielle essentielle	38
1. La génétique.....	38
2. L'environnement	38
Etiologies	41
I. Rénales.....	41
II. Extra rénales.....	45
1. Les causes cardiovasculaires	45

2. les causes endocriniennes	45
3. Les causes neurologiques	47
4. Les causes métaboliques	47
5. Les causes toxiques et médicamenteuses	48
6. HTA accompagnant une chirurgie.....	48
Complications	49
I. Les complications cardiaques	49
II. Les complications vasculaires	49
III. Les complications neurologiques	49
IV. Les complications rénales	50
V. Les complications oculaires	50
Traitement	51
I. Traitement non pharmacologique	51
II. traitement pharmacologique :	52
1. Traitement étiologique	52
2. Traitement médicamenteux	53
2-1. Diurétique	55
2-2. IEC	64
2-3. ARAII	68
2-4. Antagoniste calcique	71
2-5. Bétabloquants	80
2-6 Autres traitements moins frequents	89
2-7 Association médicamenteuse	90
Traitement de la crise hypertensive	91
ETUDE PRATIQUE	94
I. Introduction	95
II. objectif.....	95
III. Matériaux et méthode.....	95
IV. Résultat.....	96
V. Discussion	153
VI. Conclusion	157
VII. Résumé	158
ANNEXE	161
BIBLIOGRAPHIE.....	169

INTRODUCTION

-L'hypertension artérielle systémique (HTA) constitue un motif peu fréquent de consultation en pédiatrie. Son diagnostic nécessite la prise systématique de la tension artérielle chez tout enfant qui consulte.

-Le tableau clinique peut être classique, mais certains signes sont propres l'enfant et doivent alerter le pédiatre. La prise de la tension artérielle, elle-même est particulière chez l'enfant par l'utilisation de brassard adapté à l'âge de l'enfant et par l'interprétation des chiffres obtenus en les rapportant aux courbes de références.

-L'affection rénale ou rénovasculaire est l'étiologie la plus fréquente.

-La prévalence de l'HTA de l'enfant a augmenté mais elle reste toujours inconnue vue le dénuement de dépistage.

-Ce travail s'efforcera, de faire une mise au point sur l'hypertension artérielle de l'enfant avec tout ce qui concerne les problèmes posés par la mesure et la définition de cette affection, ses étiologies, ses complications et son traitement.

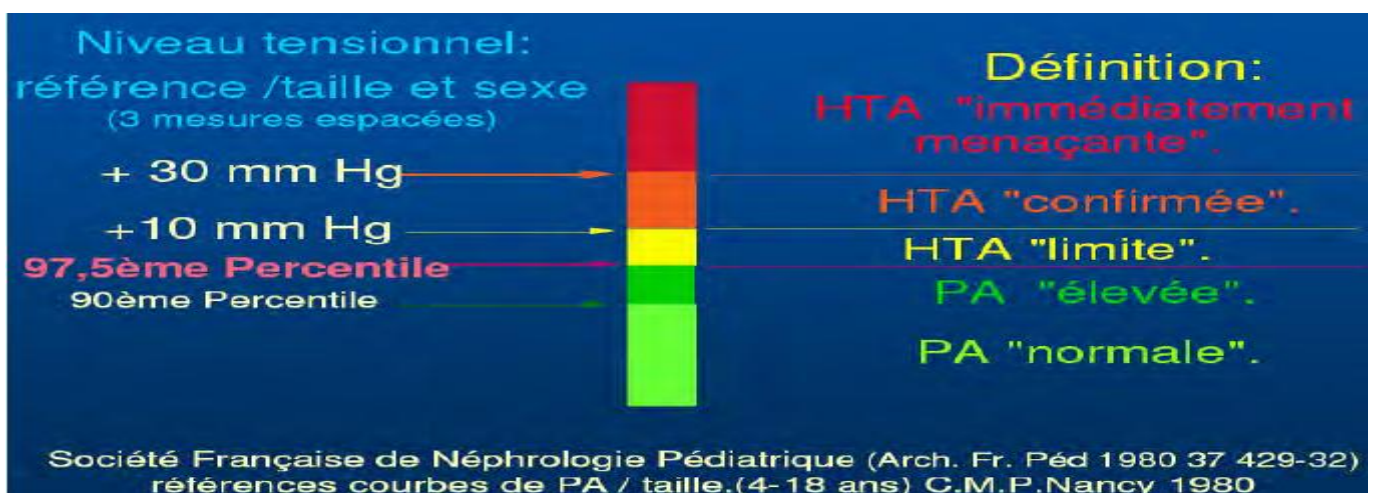
-L'objectif de cette étude est de cerner les différents aspects du traitement antihypertenseur, par le biais d'un guide d'HTA chez l'enfant, et ce, afin de faciliter sa prescription pour mes codisciples, tout en visant l'amélioration de la PEC thérapeutique ainsi que des complications graves d'HTA qui, parfois, sont susceptibles d'engager le pronostic vital.

PARTIE THÉORIQUE

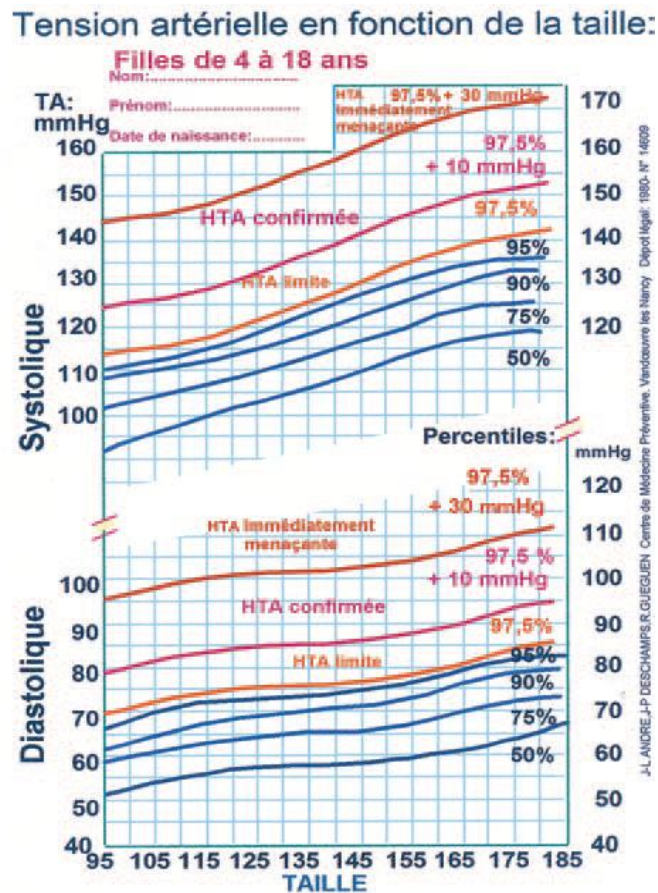
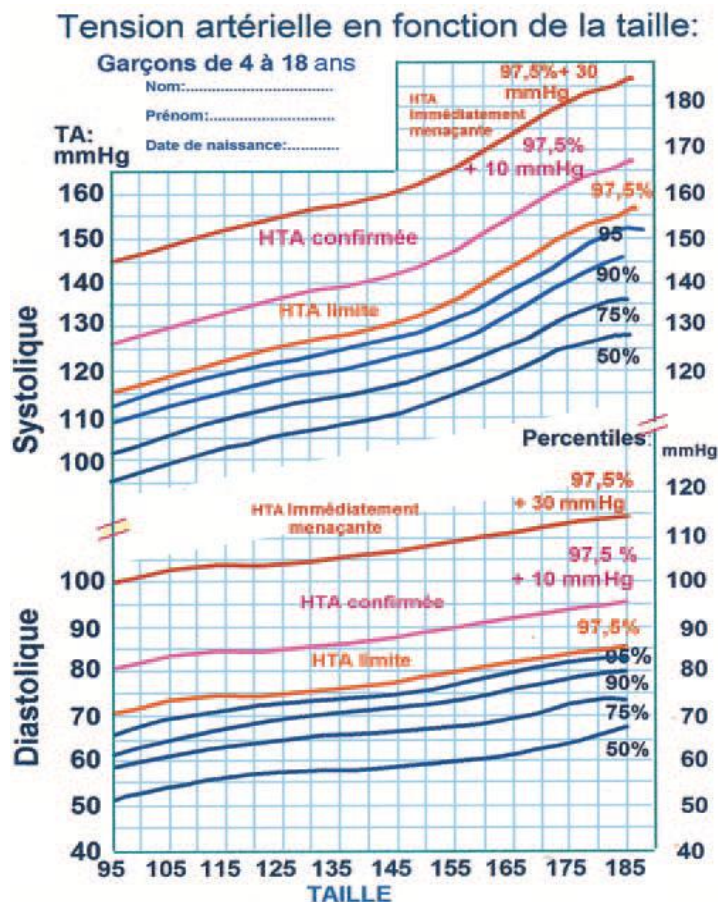
Définition

-Les valeurs tensionnelles physiologiques varient avec la croissance. Donc, les normes durant l'enfance, contrairement à la définition en fonction du risque chez les adultes, sont définies par la comparaison à des collectifs témoins sains, de même âge et de même taille (courbes de percentiles). Ces courbes statistiques des valeurs normales de TA chez les enfants et adolescents ont été établies par plusieurs études.

-Pour la Société française de néphrologie pédiatrique, on se réfère aux courbes de la PA en fonction de la taille et du sexe établies à Nancy. [5]



▲ Schéma montrant les différents niveaux de l'HTA.



-Le quatrième rapport de l'étude américaine a révisé ses niveaux de définition de l'HTA en distinguant: [4]

- Pré hypertension: entre le 95e et le 99e percentile ou si la PA dépasse 120/80 mmHg
- HTA de stade 1 : entre le 95e percentile et le 99e percentile + 5 mmHg
- HTA de stade 2 : PA au-dessus de 99e percentile + 5 mmHg.

90th and 95th percentile blood pressures for boys aged 1–17 years by height percentile^a

Age	BP Height ^b	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90th	94	95	97	98	100	102	102	50	51	52	53	54	54	55
	95th	98	99	101	102	104	106	106	55	55	56	57	58	59	59
2	90th	98	99	100	102	104	105	106	55	55	56	57	58	59	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
3	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	111	112	113	63	63	64	65	66	67	67
4	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	62	63	64	65	66	66
	95th	106	107	109	111	113	114	115	66	67	67	68	69	70	71
5	90th	104	105	106	108	110	112	112	65	65	66	67	68	69	69
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	70	71	72	73	74
6	90th	105	106	108	110	111	113	114	67	68	69	70	70	71	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
7	90th	106	107	109	111	113	114	115	69	70	71	72	72	73	74
	95th	110	111	113	115	116	118	119	74	74	75	76	77	78	78
8	90th	107	108	110	112	114	115	116	71	71	72	73	74	75	75
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	76	77	78	79	80
9	90th	109	110	112	113	115	117	117	72	73	73	74	75	76	77
	95th	113	114	116	117	119	121	121	76	77	78	79	80	80	81
10	90th	110	112	113	115	117	118	119	73	74	74	75	76	77	78
	95th	114	115	117	119	121	122	123	77	78	79	80	80	81	82
11	90th	112	113	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	116	117	119	121	123	124	125	78	79	79	80	81	82	83
12	90th	115	116	117	119	121	123	123	75	75	76	77	78	78	79
	95th	119	120	121	123	125	126	127	79	79	80	81	82	83	83
13	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	76	76	77	78	79	80
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	80	81	82	83	83	84
14	90th	120	121	123	125	126	128	128	76	76	77	78	79	80	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	81	81	82	83	84	85
15	90th	123	124	125	127	129	131	131	77	77	78	79	80	81	81
	95th	127	128	129	131	133	134	135	81	82	83	83	84	85	86
16	90th	125	126	128	130	132	133	134	79	79	80	81	82	82	83
	95th	129	130	132	134	136	137	138	83	83	84	85	86	87	87
17	90th	128	129	131	133	134	136	136	81	81	82	83	84	85	85
	95th	132	133	135	136	138	140	140	85	85	86	87	88	89	89

^aReproduced by permission of Pediatrics [2].

^bHeight percentile as determined by standard growth curves.

90th and 95th percentile blood pressures for girls aged 1–17 years by height percentile^a

Age	BP Height ^b	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90th	97	98	99	100	102	103	104	53	53	53	54	55	56	56
	95th	101	102	103	104	105	107	107	57	57	57	58	59	60	60
2	90th	99	90	100	102	103	104	105	57	57	58	58	59	60	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	62	62	63	64	65
3	90th	100	100	102	103	104	105	106	61	61	61	62	63	63	64
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	65	65	66	67	67	68
4	90th	101	102	103	104	106	107	108	63	63	64	65	65	66	67
	95th	105	106	107	108	109	111	111	67	67	68	69	69	70	71
5	90th	103	103	104	106	107	108	109	65	66	66	67	68	68	69
	95th	107	107	108	110	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
6	90th	104	105	106	107	109	110	111	67	67	68	69	69	70	71
	95th	108	109	110	111	112	114	114	71	71	72	73	73	74	75
7	90th	106	107	108	109	110	112	112	69	69	69	70	71	72	72
	95th	110	110	112	113	114	115	116	73	73	73	74	75	76	76
8	90th	108	109	110	111	112	113	114	70	70	71	71	72	73	74
	95th	112	112	113	115	116	117	118	74	74	75	75	76	77	78
9	90th	110	110	112	113	114	115	116	71	72	72	73	74	74	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	75	76	76	77	78	78	79
10	90th	112	112	114	115	116	117	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
11	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	75	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	79	79	80	81	81
12	90th	116	116	118	119	120	121	122	75	75	76	76	77	78	78
	95th	120	120	121	123	124	125	126	79	79	80	80	81	82	82
13	90th	118	118	119	121	122	123	124	76	76	77	78	78	79	80
	95th	121	122	123	125	126	127	128	80	80	81	82	82	83	84
14	90th	119	120	121	122	124	125	126	77	77	78	79	79	80	81
	95th	123	124	125	126	128	129	130	81	81	82	83	83	84	85
15	90th	121	121	122	124	125	126	127	78	78	79	79	80	81	82
	95th	124	125	126	128	129	130	131	82	82	83	83	84	85	86
16	90th	122	122	123	125	126	127	128	79	79	79	80	81	82	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	83	83	83	84	85	86	86
17	90th	122	123	124	125	126	128	128	79	79	79	80	81	82	82
	95th	126	126	127	129	130	131	132	83	83	83	84	85	86	86

^aReproduced by permission of Pediatrics [2].

^bHeight percentile as determined by standard growth curves

-La comparaison entre ces options de définition montre que la classification française pourrait conduire à sous-estimer l'incidence de l'HTA ou la classification américaine à la surestimer. [3]

	France	USA
Pré-hypertension	> 95ème p	PAS et/ou PAD > 90ème p
HTA limite	> 97,5ème p	> 95ème p
HTA confirmée	> 97,5ème p + 10 mm Hg	
HTA menaçante	> 97,5ème p + 30 mm Hg	

-En présence d'une néphropathie ou d'un diabète, il faut toujours viser les valeurs limites les plus restrictives. Selon les toutes dernières connaissances, les valeurs cibles pour les enfants ayant une néphropathie sans protéinurie sont celles du percentile 75, avec protéinurie, celles du percentile 50[3, 4].

Equation Etablies pour une estimation grossière de la référence tensionnelle supérieure (percentiles 95 et 90) et des percentiles 50 et 75 chez l'enfant et l'adolescent (jusqu'à 17ans) dans la pratique quotidienne (chiffres en mm Hg). Les percentiles 50 et 75 sont des valeurs cibles pour les enfants ayant une néphropathie avec et sans s protéinurie. Les chiffres donnés par ces équations sont valables pour les deux sexes.

Percentile 50

(valeurs cibles pour les enfants ayant une néphropathie avec protéinurie)

Systolique	$83 + \text{âge (ans)} \times 2$
Diastolique	1-5 ans : $35 + \text{âge (ans)} \times 4$ 6-17 ans : $50 + \text{âge (ans)}$

Percentile 75

(valeurs cibles pour les enfants ayant une néphropathie sans protéinurie)

Systolique	$90 + \text{âge (ans)} \times 2$
Diastolique	1-5 ans : $43 + \text{âge (ans)} \times 4$ 6-17ans : $58 + \text{âge (ans)}$

Percentile 90(limite « normotension »)

Percentile 95x 0,95

Percentile 95(limite « hypertension »)

Systolique	$100 + \text{âge (ans)} \times 2$
Diastolique	1- 10 ans : $60 + \text{âge (ans)} \times 2$ 11-17 ans : $70 + \text{âge (ans)}$

-Chez le nouveau-né :

- Les normes de la tension artérielle dépendent du terme, du poids et de l'âge post natal. [18]
- Une enquête réalisée par Zubrow et coll(1995), exprime la variabilité de la PA en fonction de l'âge gestationnel et le poids de naissance, nous considérant que la tension artérielle est élevée si elle est au dessus de la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95% : [232]

- Type 1: BP 95 à <99 p

- Type 2: BP > / = 99 p + 5 mm Hg

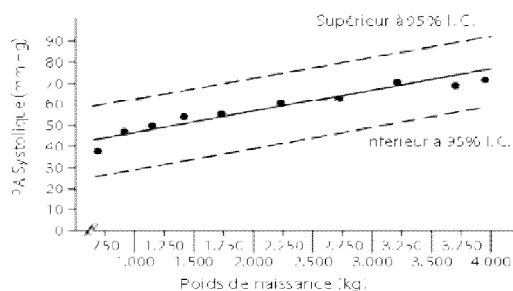


Fig. 1: Régression linéaire des moyennes systolique et diastolique de la pression artérielle par le poids de naissance, depuis le 1er jour de la vie, avec des limites de confiance à 95% (lignes supérieure et inférieure en pointillés). Reproduit de Zubrow et autres (1995)

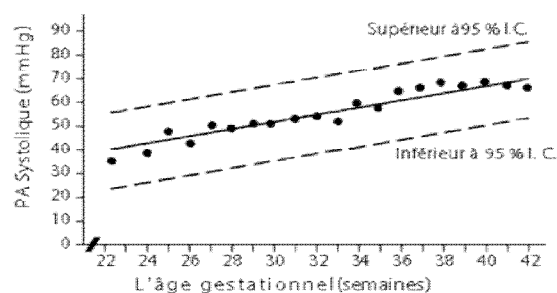


Fig. 2: Régression linéaire des moyennes systolique et diastolique de la pression artérielle par l'âge gestationnel, depuis le 1er jour de la vie, avec des limites de confiance à 95% (lignes supérieure et inférieure en pointillés). Reproduit de Zubrow et autres (1995)

- La PAS augmente surtout au cours du premier mois d'une valeur moyenne de l'ordre de 75 +/- 9 mmHg jusqu'à 90 +/- 10 mmHg, la PAD est sensiblement stable de 40 à 50 +/- 10 mmHg. [3, 19,20]

Épidémiologie

I) Prévalence :

-L'HTA est un problème de santé publique considérable, affectant presque 20% des adultes. [1]

-Si la prévalence de l'HTA chez l'enfant est bien moindre que chez l'adulte (1 à 4,5 %) [1], ses conséquences peuvent par contre être tout aussi dévastatrices.

-L'augmentation de la prévalence de l'HTA est intimement liée à l'augmentation de la prévalence de l'obésité chez l'enfant. [2]

-Dans le cadre des maladies chroniques de l'enfant, l'HTA occupe la deuxième place après l'asthme et l'obésité. [2]

II) Facteurs modifiants le niveau de pression artérielle :

-La PA évolue chez l'enfant avec le développement somatique au cours des deux premières décennies de la vie. [3]

-La TA au cours de l'enfance est davantage liée à la taille qu'à l'âge, et surtout, à âge égale, la corrélation TA et taille est significative, alors qu'à taille égale, il ne persiste plus de relation entre PA et âge. [3, 4, 5]

-Il existe une relation directe entre le poids et la PA chez l'enfant que chez l'adulte. L'appréciation du rôle du surpoids sur le niveau tensionnel nécessite de différencier l'augmentation normale du poids et de la surcharge pondérale vraie, mais la signification de cette liaison doit être nuancée : celle-ci augmente considérablement chez le garçon au moment de la puberté qui coïncide avec l'augmentation de la masse musculaire. [6, 7, 8]

La différence entre les deux sexes n'apparaît qu'à la période pubertaire : la TAS est élevée chez le garçon plus de 15 ans et au delà d'une taille de 1 m 60, tandis que la TAD reste superposable dans les deux sexes. [9]

-Les enfants dont les parents sont hypertendus ont tendance à avoir des chiffres de PA plus élevés que les enfants de parents normo tendus. [10]

-Entre la race blanche et la race noire, il n'y a aucune différence jusqu'à la période pubertaire. Après la puberté, les adolescents noirs ont une TA plus élevée que les blancs. [10]

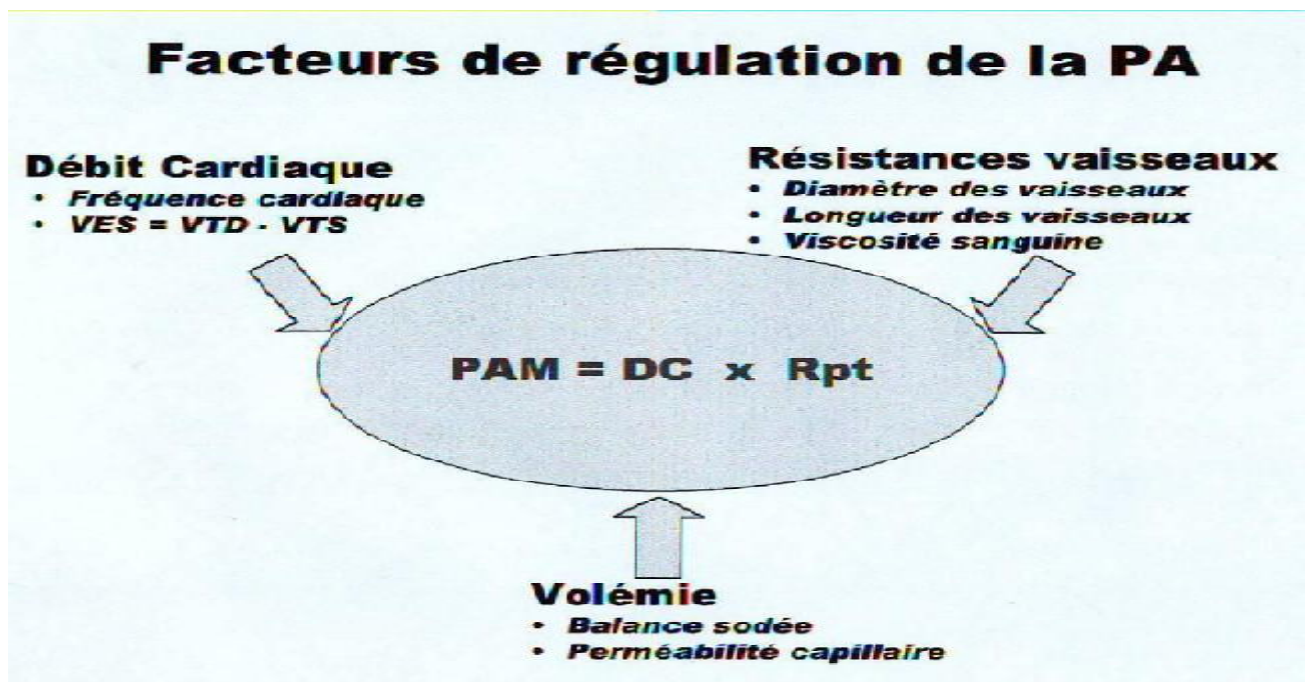
-La personnalité ou le profil psychologique, l'ambiance de vie, les habitudes de consommation sodée sont faiblement liées à la PA. [3]

-Enfin, une association avec des troubles de sommeil a été rapportée, en particulier lors de la coexistence d'une surcharge pondérale. [11,3]

Rappel physiologique

- la pression artérielle sanguine : est la pression dynamique qui règne dans les Vx artériels et qui assure l'écoulement du sang du cœur vers la périphérie

I) Facteurs déterminants la PAS : ($PAS = Q_c \times R$)



▲ Schéma résumant les facteurs de régulation de la PA.

- La PAS est égale au produit du débit cardiaque (Q_c) par les résistances artérielles (R).

1) Le débit cardiaque :

-Le débit cardiaque(Q_c) est le volume de sang éjecté pour chaque ventricule par unité de temps: Q_c (L/min)=VES (volume d'éjection systolique) x FC (fréquence cardiaque).

-Ce débit doit être suffisant pour subvenir les besoins de l'organisme, qui varient en fonction de l'activité métabolique d'où l'importance de sa régulation

- Ces deux facteurs (VES et FC) varient dans le même sens et sont sous contrôle du système neurovégétatif :

1-1) Fréquence cardiaque : elle dépend de l'activité du tissu nodal, qui est équilibrée par deux tonus permanents : le cardio-accélérateur sympathique et le cardio-modérateur parasympathique.

a) Cardio-accélérateur sympathique (centre bulbaire + moelle cervicale)

- Agit par l'intermédiaire de l'adrénaline sur les récepteurs myocardiques sur l'augmentation de la perméabilité intra cellulaire de Na^+ au niveau du tissu nodal et de l'accélération de l'apparition de la Potentiel d'action (augmentation de la pente de dépolarisation) entraînant une augmentation de FC, et donc débit cardiaque (Q_c)

b) Cardio-modérateur parasympathique (noyau cardio-pneumo entérique du bulbe)

- Agit par l'intermédiaire de l'acétylcholine sur l'augmentation de la sortie cellulaire du potassium et de l'hyperpolarisation membranaire et retard de l'apparition de potentiel d'action par la diminution de la pente de dépolarisation et entraînant une diminution de FC et donc débit cardiaque (Q_c).

1-2) V.E.S : $\text{VES} = \text{VTD} (\text{volume télé-diastolique}) - \text{VTS} (\text{volume télé-systolique})$

a) La précharge (VTD) :

- C'est la tension développée par le myocarde en fin de la diastole

- Selon la loi de Frank-Starling :

Plus le volume télé diastolique augmente plus le VES augmente c'est-à-dire que plus l'étirement des fibres est important plus la contraction est forte

- Le VTD dépend de la pression de remplissage, elle-même en fonction de retour veineux (volémie) et de la compliance des ventricules

b) La post charge : c'est la tension pariétale que doit développer le ventricule pour éjecter le VES

-En clinique :

C'est la pression aortique systolique qui dépend de l'impédance aortique qui est en fonction de l'élasticité des gros vaisseaux et de résistance artérielle périphérique.

- La contractilité myocardique (inotropisme) : qui peut être renforcée par le sympathique.

2) Les résistances artérielles : $R = 8\Omega.L / \pi.r^4$:

- Selon Poiseuille, elles sont proportionnelles à la viscosité (Ω) et à la longueur du vaisseau (L) et inversement à son rayon (r) :

- La longueur du Vx : constante.
- La viscosité : ne varie que dans certaines circonstances pathologiques : polyglobulies.
- Seul le calibre peut faire varier la pression. Sa variation est assurée par les artérioles essentiellement (car elles ont une importante musculature lisse).

II) La régulation de la PAS : on distingue :

1) La régulation nerveuse : rapide, agit sur la vasomotricité et le débit cardiaque.

1-1) Elle met en jeu la voie réflexe : L'arc réflexe comprend :

- Les barorécepteurs (BR) : de la crosse aortique et du sinus carotidien, renseignent les centres sur TA.

- Les afférences : se font respectivement par le nerf de Ludwig-Cyon et de Hering qui rejoignent le IX et le X.

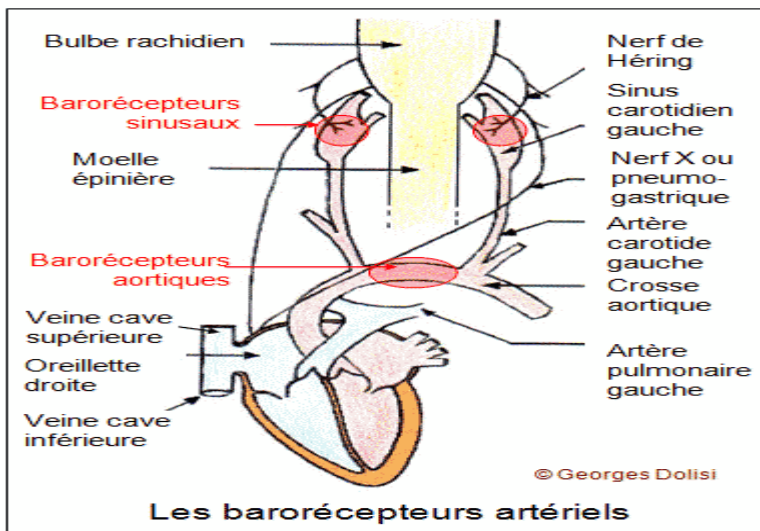
- Les centres :

- Le noyau sensitif du X (noyau du Fx. solitaire), relié par deux voies synaptiques à : Centre parasympathique cardiomodérateur : noyau dorsal du X (CPE) : situé dans le bulbe.
- Centres sympathiques cardioaccélérateurs et pressifs : situé dans le bulbe et la colonne intermedio-latérale de la moelle.

- Les efférences :

- Se font par le nerf vague (pour le parasymp.), qui se terminent dans le tissu nodal.
- Pour le sympathique (fx bulbo-spinal → corne lat. → chaîne sympathique), rejoignent le cœur et les vaisseaux.

Mise en jeu : les centres sont renseignés en permanence par les barorécepteurs sur le niveau tensionnel :



◀ Schéma montrant la localisation des barorécepteurs artériels.

- Toute ↑ de PAS stimule les BR qui renforcent le tonus cardio-modérateur et inhibent le tonus sympathique, ce qui entraîne une ↓ Fc et vasodilatation.
- Voir schéma1

- Réciproquement, une $\downarrow$ PAS a les effets inverses : une $\uparrow$ Fc et vasoconstriction.

Voir schéma2

- Les BR répondent aux variations tensionnelles transitoires. Ils peuvent s'ajuster à un niveau tensionnel pathologique (HTA) et deviennent inefficaces.
- Quand la pression artérielle augmente on a une stimulation des baro-récepteurs et donc : stimulation de la parasympathique et inhibition du sympathique (diminution de la FC et vasodilatation).

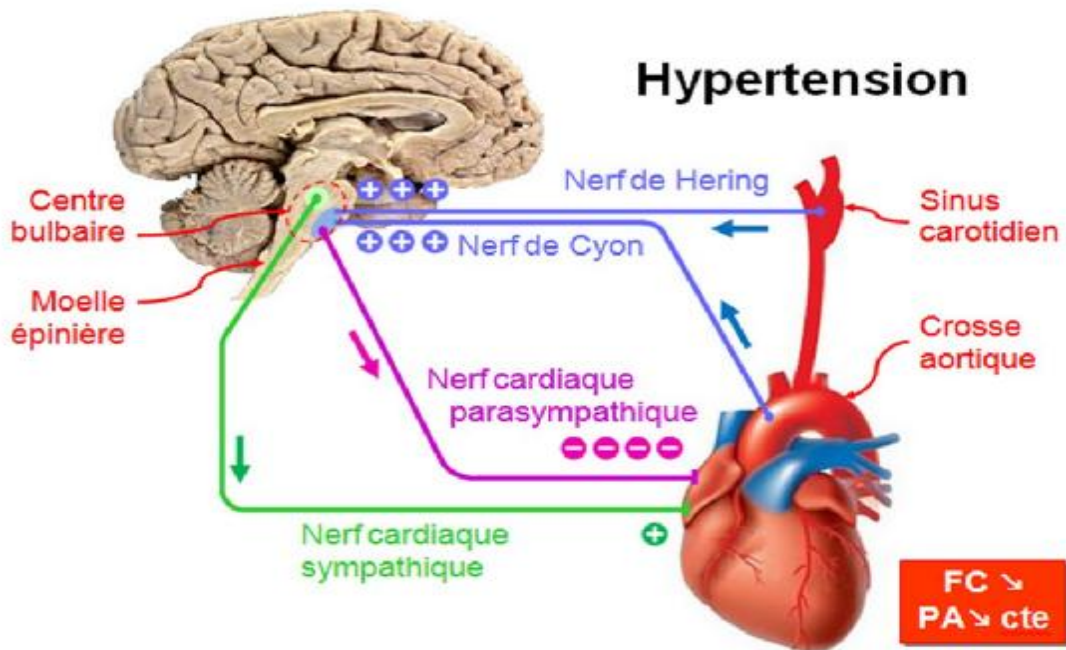
- Chémo-récepteurs du glomus carotidien : hypoxie- hypercapnie- baisse du PH, élèvent la PAS.

- Réflexe oculo-cardiaque- Réflexe laryngé : diminue la PAS,
- Réflexe Bainbridge augmente la PAS par augmentation de la Fc.

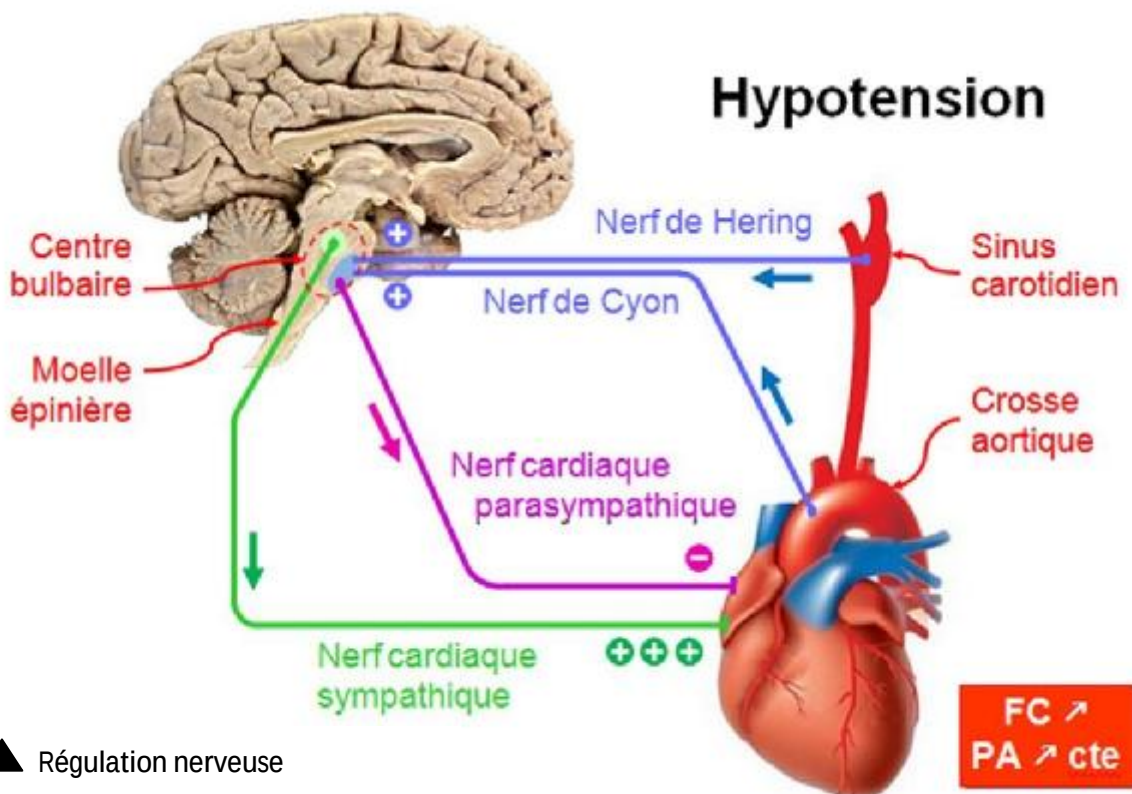
1-2) Mise en jeu central : les centres régulateurs sont directement stimulés par l'anoxie, hypercapnie et la baisse du PH (essentiellement dans les conditions pathologiques) : $\uparrow$ PAS.

1-3) Mise en jeu inter-centrale : les centres sont également influés par :

- Les centres voisins : respiratoires – thermorégulation
- Le cortex : émotions : $\uparrow$ PAS ; la peur : $\downarrow$ PAS.



▲ Régulation nerveuse en cas d'hypertension artérielle.



▲ Régulation nerveuse
d'hypotension artérielle.

2) Régulation hormonale :

2.1) Régulation hormonale de moyen à long terme :

a) Système rénine – angiotensine – aldostérone (SRAA) :

- L'appareil juxta-glomérulaire sécrète la rénine sous l'influence des variations de pression régnant dans l'artériole afférente. L'hypovolémie provoque la sécrétion de rénine qui attaque l'angiotensinogène hépatique donnant l'angiotensine I transformée en angiotensine II sous l'effet d'une enzyme de conversion. L'angiotensine II est hypertensive par une vasoconstriction intense et en stimulant la sécrétion de l'aldostérone.

- La sécrétion de rénine est également stimulée par les catécholamines (récepteurs β_2). Elle est également dépendante du débit sodé dans l'artériole afférente et TCD (Tube Contourné Distal), participant à la régulation de la filtration glomérulaire.

b) L'aldostérone : intervient sur la PAS en contrôlant la volémie lié au mouvement du Na^+ .

- Sa sécrétion est mise en jeu par SRAA et par le $\downarrow$ rapport Na^+/K^+ dans le plasma.

- Elle $\uparrow$ la réabsorption de Na^+ dans le tubule distal et donc $\uparrow$ de la PAS.

c) Les catécholamines :

- Libérés par la médullosurrénale.

- Ils sont hypertensifs par : la vasoconstriction α_1 et l'augmentation de la FC et de la force de contractilité myocardique qu'elles occasionnent β_1 et en stimulant la rénine.

d) Peptide Atria natriurétique (PAN) :

- Sécrété par les myocytes auriculaires en cas d'augmentation de la volémie ou d'hypertension auriculaire, entraîne une vasodilatation et une excrétion hydro sodée (↓ volémie). Ce qui concourt à la normalisation de la PAS.

e) Hormone anti-diurétique (ADH) :

- Sécrétée par la neurohypophyse en cas d'hypovolémie ou d'hyperosmolarité >280 mol/kg d'eau, l'ADH entraîne une réabsorption d'eau pure au niveau du tube collecteur et une vasoconstriction (surtout : peau et rein) : ↑ PAS.

f) Les prostaglandines (PG) rénales : I2, E2, D2, vasodilatateur.

g) Facteurs endothéliaux :

- L'endothéline : puissant vasoconstricteur.

- L'oxyde nitrique (NO) : vasodilatateur.

2.2) Il existe une régulation intrinsèque de la PAS : Il s'agit :

a) Autorégulation myogénique :

- C'est la réponse propre des fibres musculaires lisses à l'étirement :

- Quand la PAS ↑ ces fibres se contractent et inversement; Quand la PAS ↓ elles se relâchent.
- Le but c'est de maintenir un débit de perfusion constant.
- Efficace pour une PAS entre 80 et 160 mmHg.

b) Autorégulation chimique :

- Facteurs métaboliques vasodilatateurs : anoxie, hypercapnie, ↓ PH, ions K⁺, acide lactique, leur effet nécessite un temps de latence et dure un certain moment.

- Facteurs humoraux vasodilatateurs : Bradykinine (kininogène, kallikreine, bradykinine).

- Facteurs humoraux constricteurs : sérotonine des plaquettes.

À retenir :

La PAS est régulée en permanence. Cette régulation est :

-A court terme nerveuse :

- Le sympathique à des actions vasculaires et cardiaques : $\uparrow$ PAS.
- Le parasympathique a des actions cardiaques essentiellement et $\downarrow$ PAS.

-A moyen terme humorale : par le SRAA et autres (PAN, Kinines, PG, NO...)

-À long terme rénal : contrôle de la volémie par l'ADH et l'aldostérone.

Théoriquement, l'HTA peut résulter soit d'une augmentation du DC, soit de de la résistance vasculaire ou des deux.

Méthodes de mesures

-La mesure de la tension artérielle chez l'enfant impose de respecter les conditions de mesure dans lesquelles les normes auxquelles on se réfère ont été établies.

I) Les conditions de mesure liées à l'enfant :

-La mesure de la pression artérielle doit se faire dans le calme, après un repos allongé d'au moins 5 min. [11]

-La position assise, et encore plus la position couchée, diminue les chiffres tensionnels. [11]

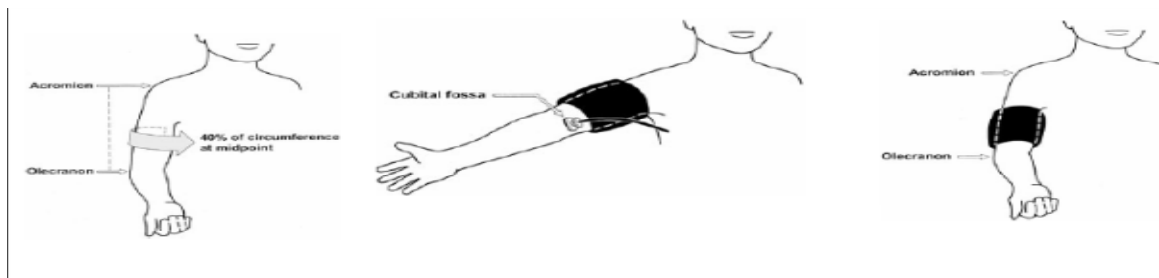
II) Les conditions de mesure liées à l'appareillage :

1) Manomètre :

-Le manomètre à mercure est l'appareil de référence qui reste encore le plus fiable, mais le manomètre anéroïde le remplace maintenant en raison de l'éviction du mercure pour des raisons environnementales. [3]

2) Brassard :

-C'est le facteur le plus important de variabilité des résultats : il doit être adapté au bras de l'enfant de manière à couvrir les deux tiers de sa longueur entre l'acromion et l'olécrane, soit sensiblement 40% de sa circonférence. [3]



-L'utilisation d'un brassard trop étroit majore les chiffres dans des proportions pouvant dépasser 12mmHg et, inversement, l'utilisation d'un brassard trop large minore les résultats. [4]

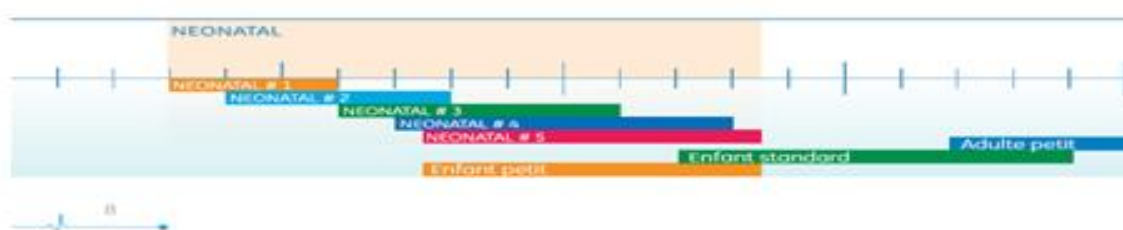
-On doit donc disposer de plusieurs brassards permettant un choix approprié.



Tableau I. – Choix du brassard en fonction de l'âge :
largeur : doit couvrir les 2/3 supérieurs du bras
longueur : doit recouvrir 4/5 de la circonférence du bras.

0-1 an	long 10 cm × large 2,5 cm
1-4 ans	long 10 cm × large 5 cm
5-9 ans	long 15 cm × large 7,5 cm
10-14 ans	long 25 cm × large 12,5 cm
enfant obèse	long 40 cm × large 14 cm

Enfant petit	Enfant standard	Adulte petit	Adulte standard	Adulte gros bras	Adulte cuisse
8-11 cm	12-18 cm	17-25 cm	31-39 cm	35-40 cm	38-50 cm



III) Système de détection :

1) La méthode auscultatoire :

-C'est la méthode classique et la plus courante, mais son application chez le nouveau-né et le jeune nourrisson est parfois difficile, elle consiste à placer le stéthoscope en regard de l'artère humérale au pli du coude sans qu'il soit comprimé par le brassard. [6]

-La pression artérielle systolique est définie par l'apparition des bruits artériels (phase I de Korotkoff), et la pression artérielle diastolique est définie par la disparition des bruits (phase V de Korotkoff). Certains retiennent comme pression artérielle diastolique celle qui correspond à l'assourdissement des bruits (phase IV de Korotkoff). [15,9]

2) La méthode oscillométrique automatisée :

-Elle permet plus facilement des séries de mesures répétées, mais ne dispense pas du choix d'un brassard approprié et d'un calme minimal. Elle permet de mesurer de façon fiable et de monitorer à un rythme choisi la PAS, la PAM et la PAD et la fréquence cardiaque. L'inconvénient est qu'elle est sensible aux mouvements du patient. [16]

3) Autres méthodes :

3-1) La méthode du Flush :

-Cette méthode est moins précise, elle ne donne que la PAS, et elle est actuellement remplacée par les appareils utilisant l'effet doppler. Elle consiste à enrouler une bande sur l'avant-bras du nourrisson, puis à gonfler le brassard. La PAM correspond à la pression lue sur le manomètre quand l'avant-bras se colore.[11]

3-2) La mesure directe ou sanglante de la pression artérielle :

-Se fait au niveau d'une artère périphérique et monitoring continu. Chez le nouveau-né, on utilise un cathéter placé dans l'aorte abdominale par voie artérielle ombilicale. Cette méthode donne des résultats plus fiables, mais peut être à l'origine d'infection, de spasme artériel et de thromboses. [16,17]

Quelle que soit la méthode utilisée, les mesures doivent être répétées dans l'instant et dans le temps, pour bien évaluer le niveau tensionnel.

IV) Indications à la mesure de la tension artérielle

Un tableau explicitant les différentes indications de la mesure de la tension artérielle chez un enfant .Voir annexe tableau 1.

Diagnostic

I) Étude clinique :

1) Les antécédents :

1-1) Personnels :

- Néonataux : poids de naissance, souffrance néonatale, antécédents de cathétérisme ombilical
- Uronéphrologiques : infections urinaires à répétition, néphropathie, reflux vésico-urétral
- Cardiologiques : cardites rhumatismales
- Obésité
- prise de produits vasopresseurs ou inducteurs d'HTA :
 - ▼ sympathomimétiques, corticoïdes, AINS, oestro-progestatifs
 - ▼ sels, réglisse
- tabagisme, consommation d'alcool chez les adolescents. [80]

1-2) Familiaux :

- HTA
- Pathologies cardio-vasculaires
- Pathologies rénales
- Diabète
- Dyslipidémie
- Néphropathie
- Obésité [80]

2) Manifestations cliniques :

-Chez l'enfant, l'expression clinique de l'HTA est variable. Elle peut être latente, découverte lors d'un examen scolaire par exemple. Le plus souvent c'est l'apparition de certains symptômes qui mène au diagnostic. Les plus fréquents chez l'enfant sont les céphalées, typiquement matinales et occipitales, parfois de types migraineux ou en casque, les douleurs abdominales, une anorexie, des vomissements. Plus rarement, des troubles visuels, une paralysie faciale récidivante ou diverses manifestations hémorragiques : épistaxis, hématurie, hémorragies post-opératoires. [30]

De petits symptômes peuvent aussi attirer l'attention : mouches volantes, vertiges, bourdonnements d'oreille, brouillard devant les yeux, cryesthésies, crampes. [30]

-Le nouveau-né peut présenter des troubles vasomoteurs : instabilité vasomotrice, cyanose périphérique. Une polyurie avec perte de sodium peut entraîner une déshydratation chez le nouveau-né et une énurésie avec polydipsie chez le plus âgé. [8]

-Deux manifestations sont particulières à l'enfant et méritent d'être soulignées : l'amaigrissement rapide et le ralentissement ou la stagnation staturo-pondérale, d'ailleurs réversible après contrôle de l'HTA. [30]

L'HTA peut être un mode de présentation originale de l'invagination intestinale qui disparaît après le traitement chirurgical. [31]

-Parfois, elle est découverte à l'occasion d'une complication aiguë : crise convulsive, hémiplégie, accident vasculaire cérébral, coma, asystolie avec OAP, ou cécité avec hémorragie rétinienne. [30]

3) Examen clinique :

Il doit être minutieux et complet :

3-1) Fréquence cardiaque : tachycardie d'une hyperthyroïdie, d'un phéochromocytome, d'une intoxication au mercure.

3-2) Asymétrie pulsatile entre les trajets artériels superficiels des membres supérieurs et inférieurs : coarctation de l'aorte.

3-3) Souffle systolique précordial à irradiation dorsale : coarctation de l'aorte.

3-4) Absence d'un ou plusieurs pouls, ou souffle sur les trajets vasculaires vascularité systémique.

3-5) Auscultation des régions para ombilicales et lombaires : sténose de l'artère rénale.

3-6) Inspection du revêtement cutané à la recherche de taches café au lait (maladie de Recklinghausen) ou de pseudoxanthomes dans les grands plis de flexion (élastorrhexis systématisée).

3-7) Une dysmorphie : arachnodactylie (syndrome de Marfan, homocystinurie), syndrome cushingoïde, aspect hyperthyroïdien, faciès d'elfe (syndrome de Williams et Beuren), dysmorphie du syndrome de Turner, macrocéphalie d'une maladie de Recklinghausen.

3-8) Une néphromégalie : polykystose hépatorénale.

3-9) Hématurie microscopique et protéinurie détectée à l'aide d'une bandelette réactive urinaire : néphropathie.

-L'existence de l'un de ces signes cliniques permet l'orientation immédiate des investigations complémentaires. [32]

II) Étude paraclinique :

1) Bilan de l'étiologie :

1-1) Première phase d'investigation :

- Les examens complémentaires de première ligne comprennent : [33]
 - Dosages sanguins : créatinine, ionogramme, acide urique, glucose, triglycérides, cholestérol.
 - Dosages urinaires : protéinurie, micro albuminurie, compte d'addis, examen cyto bactériologique.
 - Échographie rénale plus ou moins échodoppler des artères rénales et de l'aorte.
 - En fonction de l'orientation : échographie cardiaque et fond d'œil.
 - En fonction de l'orientation : rénine, aldostérone plasmatique et catécholamines urinaires.

1-2. Seconde phase d'investigation :

- Les examens complémentaires de seconde intention sont des explorations plus agressives ou plus irradiantes, ils recherchent en priorité les causes rénales et endocriniennes, avant d'envisager les causes plus rares. [33]

Orientation	Investigation
Glomérulopathie	Test immunologique (complément, anticorps, antinucléaires), PBR
Infections urinaires répétées	UIV, cystographie, Scintigraphie DMSA
Uropathie, reins cicatriciels Atteinte réno-vasculaire	Artériographie plus ou moins scintigraphie au DMSA plus ou moins néphrogramme au DTPA ou au MAG3 plus ou moins test au captopril.
Phéochromocytome	TDM ou IRM, scintigraphie (MIBG, 5méta-iodo-bezyl-guanidine)
Hypertension artérielle endocrinienne	Dosages hormonaux (aldostérone stéroidogénèse)
Tumeur à rénine	TDM ou RMN plus ou moins dosage étagé de rénine

Tableau : seconde phase d'investigation [33]

2) Bilan de retentissement :

2-1) Cardiaque : Est apprécié par une échocardiographie qui peut montrer une hypertrophie septale avec un ventricule gauche hyperkinétique, ou au contraire, une augmentation télédioastolique du diamètre du ventricule gauche avec diminution de la fraction d'éjection. [10]

2-2) Oculaire : le fond d'œil n'est utile que s'il existe une hypertension artérielle sévère, il permet d'objectiver les différents stades de la rétinopathie hypertensive. [32]

2-3) Rénal : est apprécié par la mesure de la clairance de la créatinine et la recherche d'une protéinurie, en sachant que de nombreuses causes rénales d'hypertension artérielle peuvent modifier ces paramètres. [10]

2-4) Neurologique : est apprécié par une TDM, IRM, et/ou un électro-encéphalogramme.

Formes cliniques

I) L'hypertension artérielle limite :

-La pression artérielle limite est habituellement asymptomatique et que, souvent, aucune étiologie n'est retrouvée. [30]

-L'attitude pratique peut être ainsi schématisée par la recherche : [30]

- Des facteurs de risque : obésité, dyslipidémies, prise médicamenteuse, tabagisme, intolérance au glucose ou diabète sucré, anamnèse familiale d'HTA et d'accidents vasculaires.

- D'une éventuelle cause par :

- L'interrogatoire : antécédents personnels et familiaux.

- L'examen clinique.

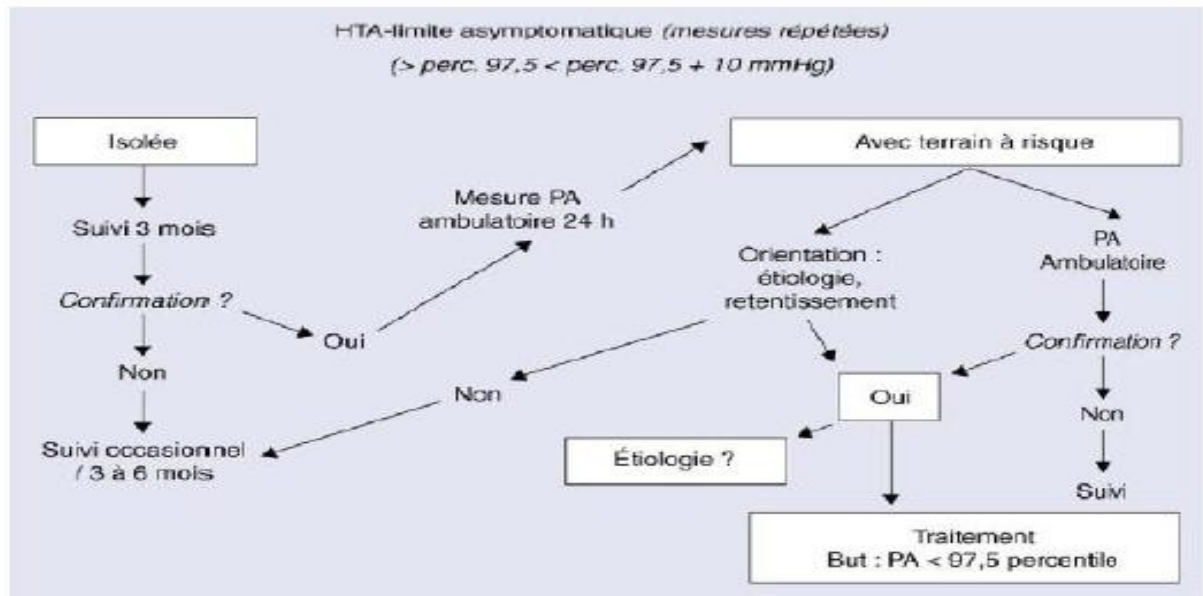
- Les examens complémentaires minimaux : protéinurie de 24 heures, créatinine plasmatique, échographie rénale. [34]

-Plus récemment, l'intérêt de l'exploration des troubles de sommeil, en particulier, l'apnée du sommeil a été rapporté chez des enfants en surpoids et hypertendus [35] et aussi chez des enfants à faible poids de naissance. [36]

- Un retentissement viscéral : surtout une hypertrophie ventriculaire gauche à l'échocardiogramme, ou des anomalies du fond d'œil. [34]

Une surveillance très régulière de la TA tous les trois ou quatre mois est nécessaire, en sachant que si cette TA s'élève au-dessus des limites définissant l'HTA confirmée, une autre attitude est nécessaire. [30]

voir mieux



▲ Arbre décisionnelle n°1 : Hypertension artérielle limite asymptomatique [3]

II) L'hypertension artérielle confirmée ou menaçante :

- Ces catégories d'hypertension artérielle sont souvent symptomatiques et secondaires à une étiologie précise. Une fois éliminée une coarctation de l'aorte, les principales causes sont rénales ou réno-vasculaires. [34]

- Une enquête étiologique menée étape par étape est indispensable.

1) La première étape comporte : [34]

- L'interrogatoire : facteurs de risques, antécédents personnels et familiaux, signes cliniques.
- L'examen clinique.
- Un premier bilan para clinique biologique avec ionogramme sanguin, urée, créatinémie, protéinurie de 24 heures.
- Une échographie cardiaque et rénale.

- Une échographie doppler des vaisseaux et la scintigraphie rénale.

Ce premier bilan permet de [29] :

- Orienter le diagnostic étiologique :
 - ▼ Coarctation aortique : pouls fémoraux, échographie cardiaque avec doppler pulsé.
 - ▼ Glomérulopathie : protéinurie et plus ou moins insuffisance rénale si besoin confirmé par la biopsie rénale.
 - ▼ Selon l'aspect échographique rénal : reins cicatriciels, polykystose rénale, tumeur rénale, sténose de l'artère rénale.
 - ▼ Selon la symptomatologie : neurofibromatose (tache café au lait, antécédents familiaux), phéochromocytome (hypertension artérielle sévère, épisodes de tachycardie, céphalées et sueurs).
- Apprécier le retentissement viscéral de l'hypertension artérielle.

2) La deuxième étape comporte : [29]

- En cas de reins cicatriciels :

-Urographie intraveineuse et cystographie rétrograde : cet examen permet de dévoiler les malformations rénales, les belles images provoquées par les sténoses de l'artère rénale et aussi de faire rapidement une cystographie pré, per et post mictionnelle à la recherche d'un reflux vésico-urétéral.

-Scintigraphie au DMSA (acide dimer captosuccinique) ou technétium 99 donne des renseignements d'ordre morphologique : permet de déceler une hypertrophie, atrophie ou tumeur des reins (image lacunaire), et des renseignements fonctionnels : explore la fonction de chaque rein et donne une asymétrie des courbes de radioactivité dans la sténose unilatérale de l'artère rénale.

- En cas de suspicion de sténose de l'artère rénale à l'écho doppler des artères rénales : une angiographie rénale numérisée par voie artérielle est obligatoire.

- En cas de suspicion de phéochromocytome et autres tumeurs Sécrtants des catécholamines :

- Dosage de l'acide vanyl mandélique urinaire.
- Dosage des catécholamines urinaires et de leurs dérivés méthoxylés.

Si ces dosages sont positifs, il faut rechercher la localisation de ces tumeurs par :

- Scintigraphie à la MIBG (métaiodo-benzylguanidine).
- Tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique nucléaire RMN surrénalienne et abdominale.

- En cas d'anomalies surrénaliennes :

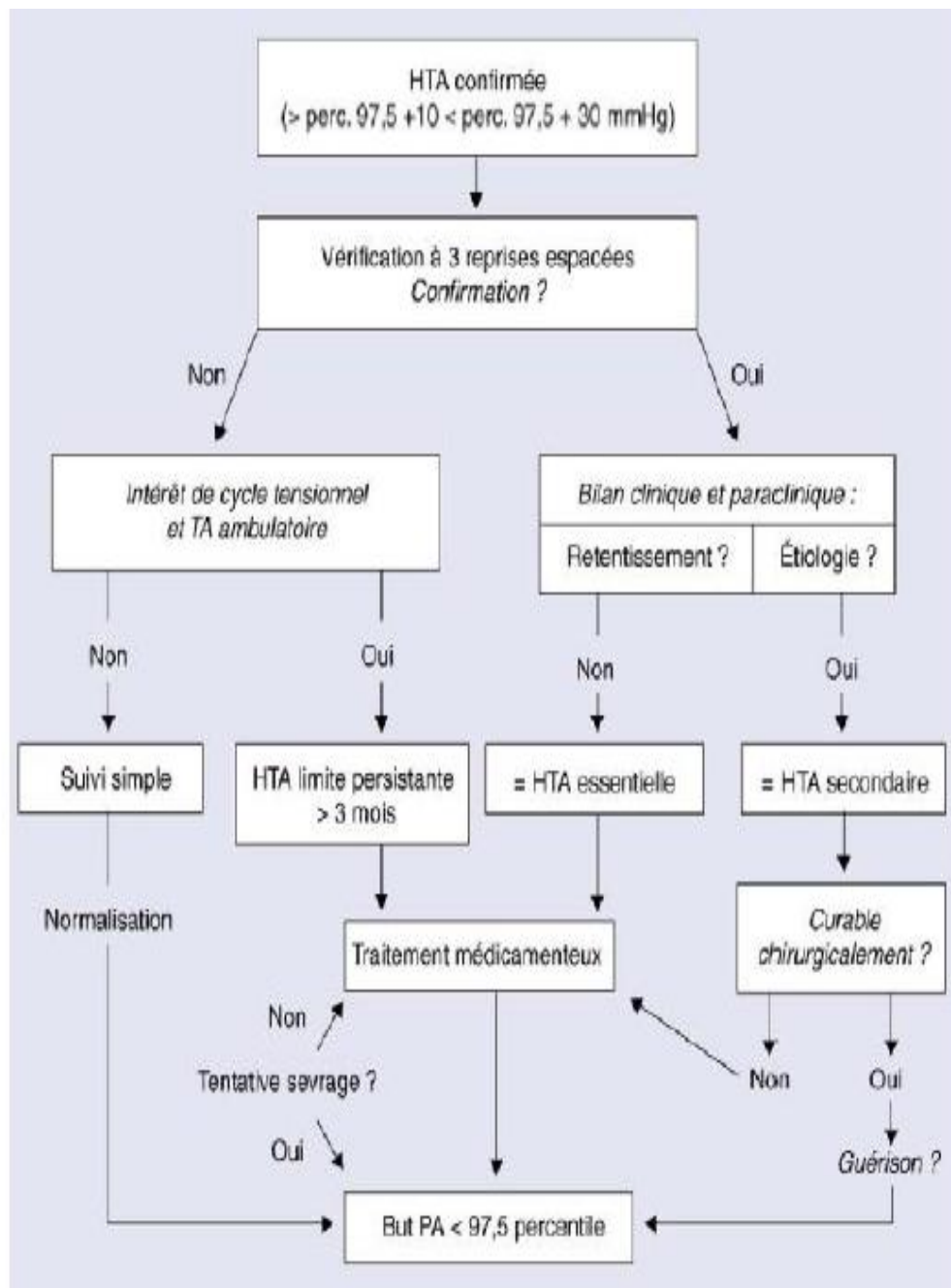
- Bilan hormonal surrénalien complet.
- Test de freination et de stimulation.
- Dosage ARP : mesure de l'activité de la rénine plasmatique : diminuée dans

l'hyperaldostéronisme primaire, et augmentée dans l'hyperaldostéronisme secondaire.

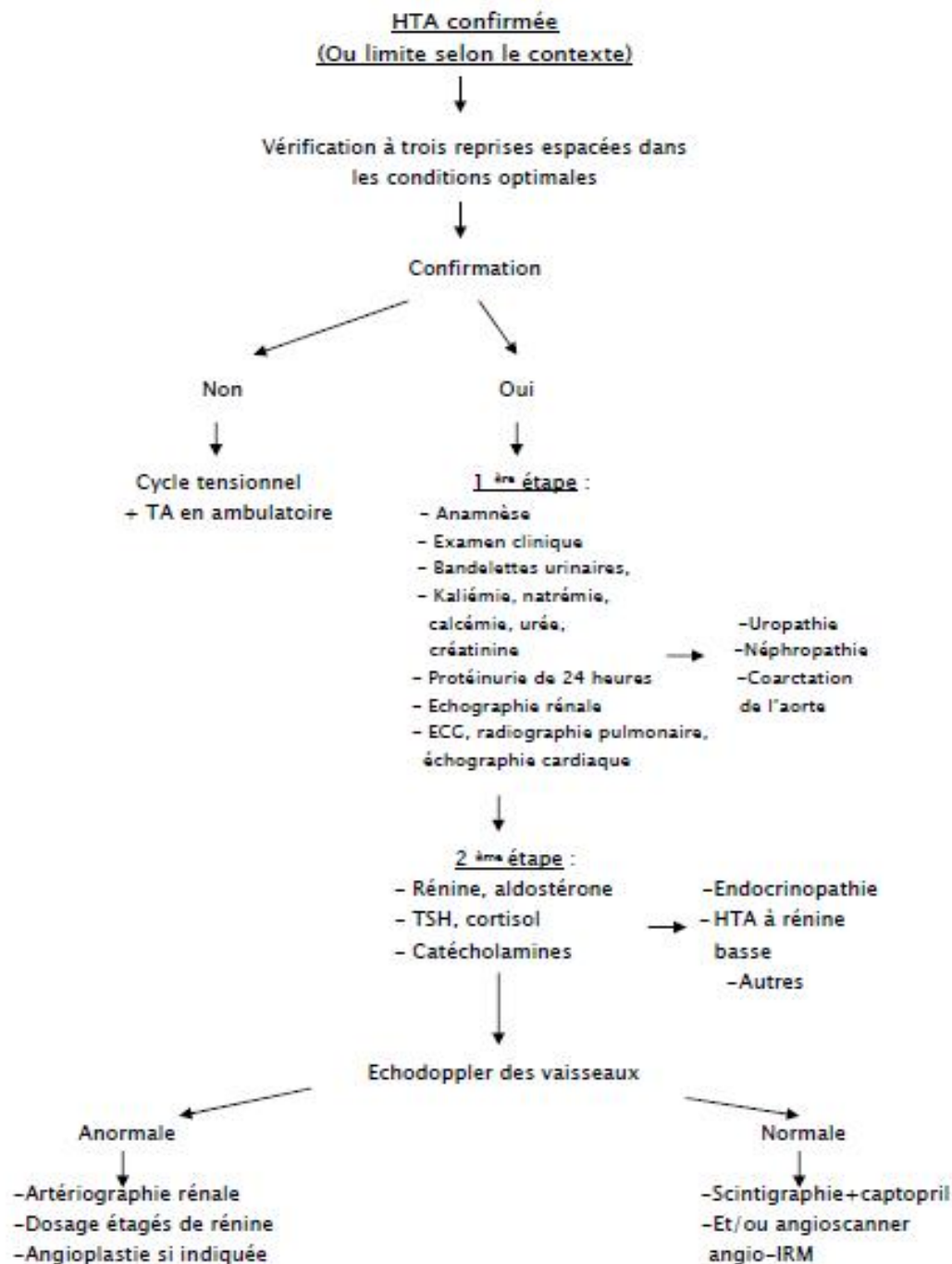
- Composé S et DOC (Desoxycorticostérone) permettant ainsi le diagnostic de :

- ▼ Bloc congénitaux de la synthèse du cortisol.
- ▼ Bloc des 17 hydroxylase et 11 β hydroxylas.
- ▼ Déficit en 11 déshydrogénase.
- ▼ Hyperaldostéronisme primaire (syndrome de Conn).
- ▼ Syndrome de Cushing.

- Quelle qu'en soit la cause, une HTA confirmée telle qu'elle a été définie plus haut doit être rapidement contrôlée par un traitement médical éventuellement suivi du traitement spécifique de la cause s'il est possible. [30]



▲ Arbre décisionnelle n°2 : hypertension artérielle confirmée ^[3]



▲ Algorithme du diagnostic étiologique de l'HTA de l'enfant

III) L'hypertension artérielle essentielle :

-Il s'agit de toutes les HTA de l'enfant dont le bilan étiologique s'est révélé négatif. Sa fréquence semble augmenter avec l'âge, et diffère beaucoup selon les séries publiées. Elle correspond plus souvent à une HTA limite survenant chez un enfant obèse ou ayant une histoire familiale d'HTA ou de pathologie cardiovasculaire. [3]

- Deux facteurs sont naturellement invoqués :

1) La génétique :

-Il est connu que la TA des adultes apparentés est moins dispersée que celle des non apparentés. Ce phénomène existe dès l'enfance [37] et même dès la période néonatale où l'on a montré une relation entre la TA du nouveau-né et celle de sa mère. [38] Cette relation existe également entre les sujets d'une même fratrie dès les premiers mois de la vie. [39] Elle a même été chiffrée à la suite d'une étude portant sur les enfants adoptés comparés aux enfants naturels. [40]

2) L'environnement :

-Dans la pathogénie du complexe génétique de la pression artérielle, les facteurs environnementaux ne sont pas de simples additifs, mais l'effet de la variation allélique des gènes dépend de l'environnement dans lequel le gène a été exprimé. [41]

-Les gènes du système Rénine-Angiotensine influencent l'activité de ce système au niveau des différents tissus cibles, ce qui est en interaction avec d'autres gènes, et l'environnement peut modifier le niveau de la pression artérielle.

2-1) La consommation de sel :

-C'est un facteur environnemental signifiant dans la régulation de la pression artérielle. C'est ainsi que la prévalence de l'HTA dans les populations primitives ayant une alimentation pauvre en sel est basse. [29]

2-2) L'obésité :

-Le poids corporel et la pression artérielle sont intimement liés. Cette relation est valable pour plusieurs populations, ainsi que pour les enfants, les adolescents et les adultes. [37-40-41]

-Les changements des conditions environnementaux comme un régime hypocalorique entraînent une réduction du poids avec une diminution significative de la pression artérielle. [42]

2-3) La dyslipidémie :

-C'est une autre condition métabolique qui peut jouer un rôle dans la pathogénie de l'HTA. Les résultats des études de la population (USA) suggèrent qu'il y a un syndrome d'HTA familiale dyslipidémique caractérisé par un taux élevé de LDL et de triglycérides et un taux diminué de HDL associé à une HTA d'apparition précoce.[44]

2-4) L'insulino-résistance :

-L'insuline entraîne un épaissement des vaisseaux et induit une augmentation de leur rigidité et donc une augmentation de la pression artérielle.

-Elle favorise aussi la réabsorption de l'eau et de sodium par le rein qui augmente la masse sanguine et donc la pression artérielle. [59]

2-5) les facteurs maternels et néonatals :

-Plusieurs facteurs maternels et néonataux influencent la pression artérielle des nourrissons. Des conditions maternelles, y compris l'hypertension et la pré-éclampsie durant la grossesse, l'âge avancé de la mère, semblent avoir un certain impact sur pression artérielle. De plus, les médicaments pris en période de

grossesse, en particulier les stéroïdes prénatals, peuvent avoir une forte influence. Parmi les facteurs néonataux, l'âge gestationnel, le poids semblent avoir un impact sur la PA du nourrisson (Kent et de chadhari, 2013) [231]

2-6) Autres :

- Taux bas en 25 hydroxyvitamin D ≤ 50 nmol/l
- Apport bas en K
- Apport bas en Calcium
- Activité rénine réduite
- trouble de sommeil

Étiologies

-Une hypertension essentielle est rare, ce qui fait que la recherche d'une forme secondaire est toujours indiquée.

-Les nouveau-nés et nourrissons ont un spectre étiologique différent de celui des petits enfants ou de ceux en âge scolaire. Voir annexe tableau 2

I) Étiologies rénales :

-Elles sont les plus fréquentes (60 à 70%), dominées par les glomérulopathies aiguës ou chroniques (30 à 40%). [45-46]

1) La glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse :

-Est la cause la plus fréquente de crise hypertensive chez l'enfant.

-Elle est plus fréquente chez les garçons d'âge scolaire entre 2 et 10 ans. [48]

2) Néphropathies glomérulaires chroniques :

-Ce sont des affections fréquentes et graves chez l'enfant. [3]

-Les affections les plus fréquentes sont les néphroses cortico-résistantes avec lésions glomérulaires minimales ou hyalinose segmentaire et focale, les glomérulonéphrites membrano-prolifératives, les glomérulonéphrites prolifératives endo et extra-capillaires sévères. [9]

3) Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) :

-Il est responsable de l'HTA dans 6 à 14% des cas. [3]

-C'est la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale aiguë du nourrisson (35%). [32-50-51].

4) Néphropathies tubulo-interstitielles :

-Elles s'accompagnent plus rarement d'une HTA, mais cette complication est possible dans le cadre de la néphronophtise ou de la cystinose.

4-1) La cystinose : [53-54]

-C'est une maladie familiale de transmission autosomique récessive.

-L'hypertension artérielle est rare et survient au stade d'insuffisance rénale terminale.

-Les épistaxis et l'HTA sont deux complications fréquentes qui semblent propres à ces patients en cours de dialyse chronique.

4-2) La néphronophtise :

-Il s'agit d'une néphropathie tubulo-interstitielle chronique à transmission récessive autosomique.

-Elle est rarement responsable d'une HTA, qui peut survenir avant le stade d'insuffisance rénale terminale ou au cours de ce stade qui est atteint en moyenne 6ans après l'apparition des premiers symptômes. [55]

5) Polykystoses rénales :

-Elles sont en cause dans 5à10 % des cas. [3]

6) Insuffisance rénale aiguë :

-Une hypertension artérielle est retrouvée dans 40% des cas d'insuffisance rénale aiguë. [29].

7) Insuffisance rénale chronique :

-L'hypertension artérielle est fréquemment constatée au stade terminal, généralement lié à un bilan d'eau et de sodium exagérément positif, elle peut également être en rapport avec un excès de rénine. [29]

8) Les reins cicatriciels (ou hypoplasie rénale segmentaire) :

-Ils sont responsables de l'HTA dans 15 à 30% des cas. [2] Pour les uns, il s'agit d'une affection congénitale, pour d'autres, il s'agit de lésions secondaires à des épisodes de pyélonéphrites, eux-mêmes liés fréquemment à un reflux vésicorénal. [52]

9) Transplantation rénale :

-L' hypertension artérielle est une complication dans la transplantation rénale quasi constante.

10) Les atteintes réno-vasculaires :

-Elles constituent environ 8 à 12% des causes de l'HTA chez l'enfant. [3]

-Une sténose peut concerner le tronc de l'artère rénale ou ses branches, elle est liée à une dysplasie fibro-musculaire ou peut s'intégrer à une affection générale. Les affections en cause peuvent être une maladie d'Ehlers-Danlos, un pseudo xanthome élastique, un syndrome de Williams-Beuren, une artérite de Takayashu. [33]

11) Les uropathies malformatives : [57]

-Elles sont rarement révélées par une HTA, mais celle-ci atteint 19% des enfants en cours d'évolution.

12) Le reflux vésico-urétral :

-Seuls les reflux s'accompagnant d'une néphropathie (20 à 30% cas) sont responsables d'une HTA. [57]

-Cette HTA est la conséquence des lésions anatomiques dues aux cicatrices développées au niveau du parenchyme rénal et affectant les micro-vaisseaux et

capillaires glomérulaires avec apparition d'une sclérohyalinose segmentaire et focale. [57]

13) Affections tumorales :

1) Le néphroblastome ou tumeur de Wilms :

-C'est une tumeur maligne développée au sein du parenchyme rénal, plus fréquente chez l'enfant entre 1 et 5ans.

-Elle peut être due à une compression du pédicule vasculaire rénal du fait de la tumeur, mais aussi parfois une hypersécrétion de rénine au niveau des cellules tumorales. [55]

2) L'hémangiopéricytome ou tumeur à rénine : [25]

-C'est une tumeur bénigne, dont le diagnostic repose sur l'artériographie avec dosage de la rénine.

-Elle est responsable d'une HTA sévère. Son exérèse chirurgicale donne une guérison de cette HTA.

3) Le neuroblastome :

-C'est une tumeur maligne du tissu sympathique. Elle est responsable d'une HTA soit par compression du pédicule vasculaire rénal soit ce sont les cellules tumorales qui secrètent des catécholamines plus ou moins anormales. [53-54-55]

II) Les étiologies extra rénales :

1) Les causes cardiovasculaires : la coarctation de l'aorte :

-C'est la deuxième cause de l'HTA permanente après l'origine rénale. Et la première cause d'HTA chez le nourrisson. [56]

2) les causes endocriniennes :

-Rapportées avec une fréquence de 1 à 8%, elles sont représentées par : [3]

2-1) Le phéochromocytome :

-Il représente 0,1 à 1% des causes d'hypertension artérielle chez l'enfant, il touche le garçon plus que la fille, souvent entre six et 14 ans. [58]

2-2) les affections corticosurrénales :

a) Les hypercorticismes :

-On distingue deux groupes :

- La maladie de Cushing
- Le syndrome de Cushing

b) L'hyperaldostéronisme primaire ou syndrome de Conn : [58]

-C'est une affection qui touche exceptionnellement l'enfant constituant une cause rare d'HTA.

c) Les anomalies de synthèse de cortisol :

-Ce sont des maladies dues à un déficit enzymatique sur la voie de production du cortisol, il en résulte une augmentation de l'ACTH aboutissant à une hyperplasie des surrénales. [58]

-Il s'agit d'un déficit en 11- β -hydroxylase avec pseudohermaphrodisme de la fille ou un déficit en 17- α -hydroxylase avec pseudohermaphrodisme chez le garçon. [58]

d) Formes héréditaires « monogéniques » d'HTA :

-Elles sont très rares, mais importantes à connaître en raison de stratégies thérapeutiques particulières à chacune d'entre elles et de leur caractère familial. Elles doivent être suspectées en présence d'une dyskaliémie. On décrit quatre affections principales.

- Syndrome d'excès apparent en minéralo-corticoïdes (syndrome d'Ulick) :

-C'est un syndrome rare, autosomique récessif, se révélant dès les premières années de vie par une HTA sévère avec combinaison d'hyporéninisme et d'hypoaldostéronisme. [59]

- Syndrome de Gordon :

-Il est transmis selon le mode autosomique dominant, se manifeste par une HTA pouvant débuter dès l'enfance et une hyperkaliémie associée à une acidose hyperchlorémique sans altération de la fonction rénale.

- Syndrome de Liddle :

-C'est une maladie de transmission autosomique dominante, caractérisée par une HTA parfois sévère, une hypokaliémie chronique, alcalose métabolique et un taux bas ou nul d'aldostérone et de rénine, le trouble primaire y serait une réabsorption excessive de sodium dans le tube distal. [59]

- Hyperaldostéronisme sensible à la dexaméthasone :

-C'est une maladie autosomique dominante, caractérisée par l'importante production de stéroïdes 18-hydroxylés et par la normalisation de l'aldostérone et de la pression artérielle par faibles doses de dexaméthasone. [59]

-Il comprend une HTA précoce, sévère et souvent apparue avant l'âge de 20 ans. On retrouve souvent chez les ascendants la notion d'HTA sévère et/ou d'accident vasculaire cérébral. Elle s'associe à un syndrome biologique d'hyperaldostéronisme primaire d'intensité variable (hypokaliémie, rénine plasmatique basse et urinaire élevée). [59]

2-3) L'hyperthyroïdie :

-La maladie de Basedow est une affection rare chez l'enfant, elle touche l'enfant de 1 à 5%. [61]La prédominance de l'atteinte féminine est de 5 à 7 filles pour 1 garçon. [60]

2-4) Syndrome de Turner :

-La fréquence est d'environ 1/25000 parmi les nouveaux nés vivants. [62]

-Une HTA est fréquemment observée dans moins de 20% des cas, elle s'explique du fait de l'existence d'une coarctation de l'aorte. Dans les autres cas, son mécanisme est mal connu, et elle est souvent classée parmi les HTA essentielles. [62]

3) Les causes neurologiques :

-Les hypertensions intracrâniennes quelle qu'en soit la cause peuvent s'accompagner d'une hypertension systémique, ainsi que certaines atteintes médullaires comme la poliomyélite antérieure aiguë, le syndrome de Guillain Barré ou les lésions post-traumatiques. La dysautonomie familiale est une cause rarissime d'hypertension transitoire survenant par poussées avec troubles vasomoteurs.

4) Les causes métaboliques :

Sont des causes à rechercher systématiquement.

4-1) L'hypercalcémie :

-Une HTA est possible, et elle est secondaire aux dépôts vasculaires et à la néphropathie parenchymateuse, mais l'hypercalcémie pourrait avoir un effet direct vasoconstricteur sur les vaisseaux. [29]

4-2) L'hypercapnie aiguë :

-C'est une cause d'HTA qu'il faut penser à rechercher chez les enfants ayant des problèmes respiratoires. [29]

5) Les causes toxiques et médicamenteuses :

5-1) Intoxication par le plomb :

-Elle touche souvent l'enfant.

-L'HTA est possible, son mécanisme reste obscur.

5-2) Intoxication au mercure :

-L'intoxication classique secondaire à une ingestion aiguë du mercure est rarement évoquée chez l'enfant.

5-3) Intoxication par abus de réglisse (ou glycyrrhizine) :

-Cette HTA est particulière, car elle s'accompagne d'un syndrome œdémateux et de parésie ou de paralysies dues à l'hypokaliémie. [29]

5-4) Les causes médicamenteuses :

-Des accidents d'HTA ont été rapportés après administration de corticoïdes, de ciclosporine, de vitamine D à dose excessive, d'amphétamines et aussi de gouttes nasales et/ou oculaires de phényléphrine. [18]

6) HTA accompagnant une chirurgie :

6-1) Après la mise en traction d'un membre :

-L' HTA survient habituellement 2 à 4 jours après le début du traitement et cède en quelques jours à l'arrêt de celui-ci. [65]

6-2) Après chirurgie correctrice d'anomalies de la paroi abdominale :

-Une HTA a été observée en post- opératoire après correction de certaines anomalies de la paroi abdominale chez le nouveau -né.[11] voir annexe tableau 2-3

Complications

I) Les complications cardiaques :

-Une asystolie avec OAP peut décompenser brutalement une surcharge ventriculaire gauche modérée chez le nouveau-né. Parfois la pression artérielle est alors dans les limites de la normale ou maîtrisée basse ne remontant qu'après la réduction de l'insuffisance cardiaque. Chez le nourrisson et l'enfant, on peut observer une myocardiopathie hypertrophique hypokinétique avec défaillance cardiaque congestive. [29]

II) Les complications vasculaires :

-Le retentissement vasculaire est potentiellement grave par les risques de rupture vasculaire : rupture intracérébrale notamment en cas de malformations artério veineuses cérébrales, hémorragies rétiniennes dramatiques sur le plan fonctionnel, ou dissection aortique. Par ailleurs, certains phénomènes vasomoteurs peuvent aggraver une ischémie rénale ou cérébrale. [81]

III) Les complications neurologiques :

-Des crises convulsives, un état de mal épileptique pouvant être rebelle aux thérapeutiques anticonvulsivants si l'HTA n'est pas maîtrisée.

-Une hémorragie cérébrale parfois massive pouvant s'associer à une hémiplégie ou à une cécité corticale, une hémorragie intra ventriculaire chez le prématuré,[29] un œdème cérébral responsable d'un tableau d'hypertension intracrânienne pouvant se compliquer dans les cas graves d'une véritable encéphalopathie hypertensive dont la symptomatologie est décrite plus loin. [81]

IV) Les complications rénales :

-Toute HTA sévère entraîne des lésions de néphro-angiosclérose : nécrose de l'artériole afférente, hyalinisation glomérulaire. Ces lésions peuvent entraîner une insuffisance rénale, susceptible de régresser, au moins en partie, après contrôle de l'HTA. Exceptionnellement chez l'enfant, certaines HTA malignes avec néphro-angiosclérose entraînent un tableau de syndrome hémolytique et urémique avec insuffisance rénale rapidement irréversible. [9]

V) Les complications oculaires :

-Sont assez rares, mais parfois sévères : cécité définitive après hémorragies rétiniennes, décollement de la rétine ou atrophie optique secondaire à l'œdème papillaire. La rétinopathie hypertensive n'est pas rare chez le nouveau-né. [66]

Traitement

I) Traitement non pharmacologique : [220]

-L'approche initiale à la gestion de l'hypertension primaire légère à modérée chez les enfants et les adolescents commence par l'adoption de changements dans le mode de vie.

-Egalement, le mode de vie peut aussi être très important en tant que complément au traitement pharmacologique pour les deux formes d'hypertensions primaire et secondaire. Dans ce cadre, les modifications appropriées dans le régime alimentaire, l'activité physique et le maintien du poids peuvent mener à l'utilisation d'une dose plus faible du traitement pharmacologique. Il est évident que le changement de mode de vie est une approche thérapeutique importante, car il est bien reconnu que l'hypertension est reliée à la génétique, l'obésité, et à d'autres facteurs alimentaires et environnementaux.

-Les interventions alimentaires incluent la réduction de sodium, car plusieurs études ont démontré que chez les enfants la pression artérielle diminue en réduisant la quantité du sel consommé. En outre, l'allaitement maternel était associé avec des avantages cardio-vasculaires incluant les baisses de la pression artérielle, du taux de cholestérol, et l'indice de la masse corporelle. En plus, des suppléments de calcium et de potassium ont été utilisés pour diminuer la pression artérielle systolique et diastolique, puisqu'ils induisent l'excrétion du sodium. La consommation des fruits, légumes, et des produits laitiers faibles en matières grasses sont bénéfiques pour la prévention et la gestion de l'hypertension chez les enfants et les adolescents.

-Des études épidémiologiques, notamment l'étude de Sallis et al, ont réussi à démontrer que l'activité physique est inversement liée à la pression artérielle diastolique. Cette approche est largement utilisée pour prévenir l'hypertension chez les enfants qui souffraient de la pré-hypertension ainsi qu'à la guérir. Perdre du poids est également une approche à considérer puisque l'obésité est liée à une pression artérielle élevée. Par exemple, l'étude de Reinehr et autres a trouvé que la réduction de la pression artérielle était possible par la réduction du poids. En effet, la meilleure façon de réduire du poids reste de changer quelques comportements des enfants notamment leurs régimes alimentaires et la nature de leurs activités.

II) Traitement pharmacologique :

1) Traitement étiologique :

-Une action directe sur le mécanisme de l'HTA est à privilégier chaque fois que cela est possible avec des chances d'efficacité suffisantes et sous réserve d'une évaluation soigneuse du risque en cours. [70-71]

-Une angioplastie endo-luminale transcutanée permet de corriger un certain nombre de sténoses, en particulier liées à une dysplasie fibro-musculaire.[3,63]

-Un traitement chirurgical peut consister en une correction des sténoses vasculaires rénales, en une néphrectomie d'un rein dystrophique ou cicatriciel unilatéral et peu fonctionnel, en une exérèse d'adénomes surrénals, de phéochromocytome, neuroblastome, nodules thyroïdiennes ou coarctation aortique.[3]

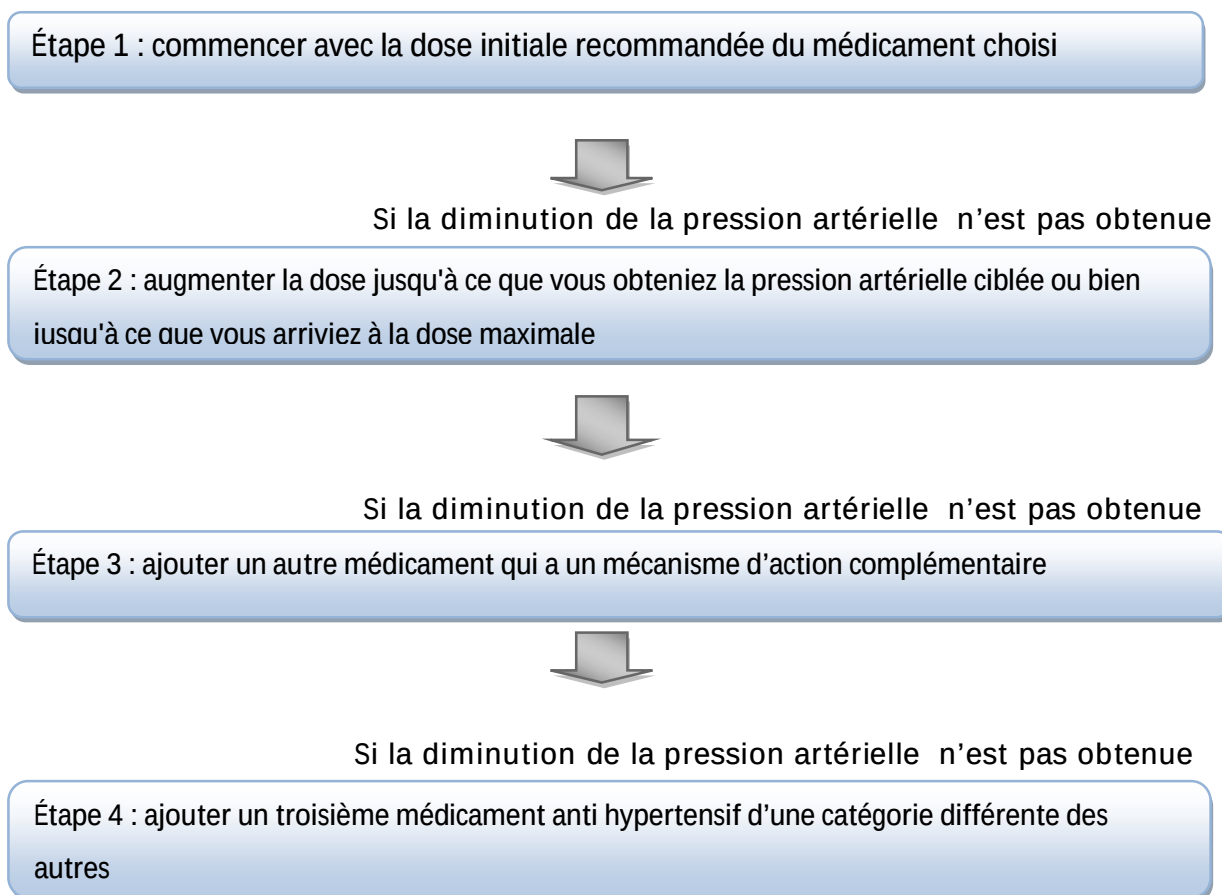
-autres : corticothérapie, antibiothérapie (amoxicilline en cas de GNA), chimiothérapie (neuroblastome), anticoagulants (thromboses des artères rénales et traitement endocrinien...

2) Traitement médicamenteux :

-Le traitement médicamenteux de l'hypertension est généralement réservé aux patients avec indication précise, comme indiqué dans le tableau 3(voir appendice).

-Lorsqu'un traitement antihypertenseur est nécessaire, une approche de soins renforcés pour l'initiation d'un traitement antihypertenseur est généralement recommandé [7, 26]. Après sélection d'un agent de première ligne, il doit être démarré à la dose la plus faible avec surveillance de BP en cours pour déterminer l'effet. Si le BP se maintient au-dessus du seuil désiré, on augmente la dose graduellement jusqu'à ce qu'un contrôle BP adéquat, ou jusqu'à ce que le maximum de la dose recommandée est atteint, à laquelle un médicament d'une classe différente devrait être ajouté si on a toujours la persistance de l'HTA. Tous les patients nécessitent une surveillance des effets secondaires des médicaments, qui peut être soit limiter la dose et/ou en cas de besoin l'ajout d'un deuxième agent ou carrément le remplacer.

Figure : Approche échelonnée des médicaments antihypertenseurs à prescrire chez les enfants et les adolescents



-Compte tenu de l'absence de données pédiatriques sur l'agent de première ligne optimale, la sélection d'un agent antihypertenseur initial est largement tributaire. Bien que certaines drogues peuvent être préférentielles en particulier des paramètres cliniques basés sur les avantages présumés ou prédisent la réponse, il existe une variation considérable dans le choix d'un premier agent, en particulier dans le cadre de l'hypertension primitif. Un sondage des néphrologues pédiatriques a révélé que 47 % utilisé la conversion de l'angiotensine ECA, 37 % des canaux calciques (inhibiteurs calciques), diurétiques de 15,3 % et 6,6 % bloquant bêta-adrénergiques comme traitements de première intention dans l'hypertension artérielle essentielle [27]. Les études qui comparent l'efficacité entre les différentes classes de médicaments antihypertenseurs chez les enfants sont absents .La grande

majorité des études évaluant l'effet de BP-abaissement des diverses classes antihypertenseurs chez les enfants [29].

-Compte tenu de la prévalence plus élevée de l'hypertension secondaire chez les enfants, le mécanisme physiopathologique de BP facilite la sélection d'un agent thérapeutique spécifique. Chez les patients atteints de maladies concomitantes, on préconise l'utilisation de certaines classes thérapeutiques par rapport aux autres.voir annexe tableau 4

2-1) Diurétique :

2-1-1) Introduction

-Les diurétiques semblent l'une des familles de médicaments les plus utilisés en pathologie cardio-vasculaire ainsi qu'en néphrologique. Ce sont des Substances qui entraînent une augmentation de l'élimination du sodium et de l'eau ; ils sont donc salurétiques (élimination des sels dans les urines) et natriurétiques (élimination de Na⁺, et donc d'eau, ce qui permet de diminuer la volémie).Ils exercent cet effet par une diminution de la résorption rénale du Sodium, plus précisément du chlorure de sodium.

2-1-2) Classifications :

-Les principaux diurétiques peuvent être regroupés en trois familles dont l'action est relativement homogène :

- Les diurétiques de l'anse
 - Les diurétiques thiazidiques et apparentés.
 - Les diurétiques épargneurs potassiques.
- } Hypokaliémiants

a) Diurétiques Hypokaliémiants :

Ø Diurétiques de l'anse

-Ce sont des médicaments de l'urgence

- Bumétanide BURINEX
- Furosémide LASILIX
- Pirétanide EURELIX

ð Pharmacocinétique :

-L'absorption digestive est rapide, mais incomplète (plus faible pour le furosémide).

- La biodisponibilité absolue est de 50 à 70% (90% pour le bumétanide).
- La liaison aux protéines plasmatiques est importante.
- La demi-vie est de 1 heure (augmentée chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant cardiaque).
- L'élimination est majoritairement urinaire sous forme inchangée (60%), mais aussi fécale.

ð Mécanisme d'action :

-L'action diurétique s'effectue au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé après avoir été sécrété au niveau du tube proximal.

ð Ils augmentent l'excrétion urinaire de l'eau, du sodium et du potassium par inhibition du co-transporteur $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Cl}^-$ ⇒ effet salidiurétique qui Augmente avec la dose.

ð L'effet est puissant, rapide et bref.

- Ils vont favoriser l'augmentation du flux plasmatique rénal et la filtration glomérulaire même en cas d'insuffisance rénale.

ð Indications :

v Voie orale :

- Hypertension artérielle (mais thiazidiques en 1^{ère} intention).
- Œdèmes d'origine rénale, hépatique ou cardiaque

v Voie parentérale :

- Œdème aigu du poumon (OAP)
- Poussées hypertensives sévères
- Rétentions hydrosodées sévères d'origine rénale, hépatique ou cardiaque

- Hypercalcémies sévères.

⚠ Contre-indications :

- hypersensibilité connue aux sulfamides
- encéphalopathie hépatique
- obstacles sur les voies urinaires
- troubles hydro-électrolytiques non corrigés.

⚠ Pharmacocinétique

- L'absorption digestive est correcte.
- La liaison aux protéines plasmatiques est élevée.
- La demi-vie est variable selon les molécules.
- L'effet maximal est obtenu au bout de 2heures après l'administration IV et au bout de 48heures après l'administration orale.
- L'effet est rémanent 3 à 6semaines après l'arrêt du traitement.
- L'élimination est majoritairement urinaire sous forme métabolisée.

⚠ Effets indésirables

▼ Troubles hydro- --électrolytiques :

- hyponatrémie, déshydratation, hypovolémie, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle
- hypokaliémie avec ou sans alcalose métabolique

▼ Troubles métaboliques :

- hyperuricémie
- hyperglycémie

▼ Autres troubles :

- hypotension orthostatique
- encéphalopathie hépatique en cas de cirrhose avancée
- Risques d'autotoxicité

- Leucopénie, thrombopénie
- Ischémie fœto-placentaire avec risque d'hypotrophie fœtale.

Ø Diurétiques thiazidiques :

- Hydrochlorothiazide ESIDREX®
- Clopamide BRINALDIX®
- Bendrofluméthiazide NATURINE®
- Xipamide LUMITENS®
- Indapamide FLUDEX®
- Ciclétanine TENSTATEN®

ð Pharmacocinétique

- Ils se prennent uniquement par voie orale.
- L'absorption digestive est correcte.
- La liaison aux protéines plasmatiques et la demi-vie sont variables selon

les molécules.

- La durée d'action est variable (12 à 72 heures).
- L'élimination est majoritairement urinaire sous forme inchangée.

ð Mécanismes d'action :

- L'action diurétique s'effectue au niveau du segment cortical de dilution (tube droit distal) après avoir été sécrété au niveau du tube proximal.

- Ils augmentent l'excrétion urinaire de l'eau et du sodium par l'inhibition du co-transporteur Na^+/Cl^- => effet salidiurétique modéré.

- Ils augmentent la réabsorption urinaire et réduisent la résorption intestinale du calcium => effet hypocalciurique et hypercalcémiant

- Conséquences :

- Urines enrichies en Na^+ et Cl^- .
- Augmentation de l'élimination du K^+ .

- Augmentation des taux sanguins de Ca^{2+} .

- L'effet est modéré et progressif.
- L'effet est indépendant de la dose.

ð Indications :

- Hypertension artérielle
- Œdèmes d'origine rénale, hépatique ou cardiaque.
- Hypercalciurie idiopathique avec lithiase urinaire récidivante
- Peuvent être utilisés dans l'insuffisance cardiaque
- Diabète insipide néphrogénique

ð Contre-indications

- hypersensibilité connue aux sulfamides
- encéphalopathie hépatique
- insuffisance rénale
- hypokaliémie

ð Effets indésirables

v Troubles hydro-électrolytiques

- hyponatrémie, déshydratation, hypovolémie, insuffisance rénale aiguë

fonctionnelle

- hypokaliémie avec ou sans alcalose métabolique
- hypercalcémie

v Facteurs de risques de déshydratation :

- Age (attention aux nourrissons)
- Dose
- Régime désodé strict
- Pertes extra-rénales de Na
- Coups de chaleur

v.

▼ Troubles métaboliques

- hyperuricémie
- hyperglycémie

▼ Autres troubles

- hypotension orthostatique
- encéphalopathie hépatique en cas de cirrhose avancée
- leucopénie, thrombopénie, agranulocytose, aplasie médullaire
- pancréatite aiguë

b) Diurétiques hyperkaliémiants ou d'épargne potassique:

Ø Antialdostérones :

- Spironolactone : Aldacton, Flumach, Practon, Spiroctan, Spirophar,

Canrénone: Soludacton.

ð Pharmacocinétique

- L'absorption digestive est correcte.
- La liaison aux protéines plasmatiques est élevée.
- La demi-vie est variable selon les molécules.
- L'effet maximal est obtenu au bout de 2heures après l'administration IV et

au bout de 48heures après l'administration orale.

- L'effet est rémanent 3à6semaines après l'arrêt du traitement.
- Métabolisation hépatique (CYP3A4) : **inducteurs enzymatiques**
- L'élimination est majoritairement urinaire sous forme métabolisée.

ð Mécanisme d'action :

-Ce sont des antagonistes compétitifs de l'aldostérone au niveau du tube contourné distal.

ð Qui inhibent la réabsorption du sodium et la sécrétion du potassium et des protons => effet natriurétique et hyperkaliurétique.

- Ces diurétiques ne sont efficaces qu'en présence d'aldostérone et l'importance de leur effet est en fonction de la quantité d'aldostérone sécrétée.

⚡ Indications :

- Hypertension artérielle (toujours en association, avec thiazidiques+ +)
- Œdèmes d'origine hépatique ou cardiaque, syndromes néphrotiques
- Hyperaldostéronisme primaire et secondaire à tout traitement diurétique efficace.

- Insuffisance cardiaque à un stade avancé en association au traitement classique.

⚡ Contre-indications :

- hypersensibilité connue à la spironolactone.
- hyperkaliémie et association au potassium.
- insuffisance hépatique terminale.
- insuffisance rénale.

⚡ Effets indésirables :

v Troubles hydro- --électrolytiques

- hyperkaliémie avec ou sans acidose métabolique

v Troubles digestifs :

- nausées, vomissements
- diarrhée

v Troubles endocriniens

- gynécomastie

v Autres troubles

- céphalées

⚡ Contre-indications :

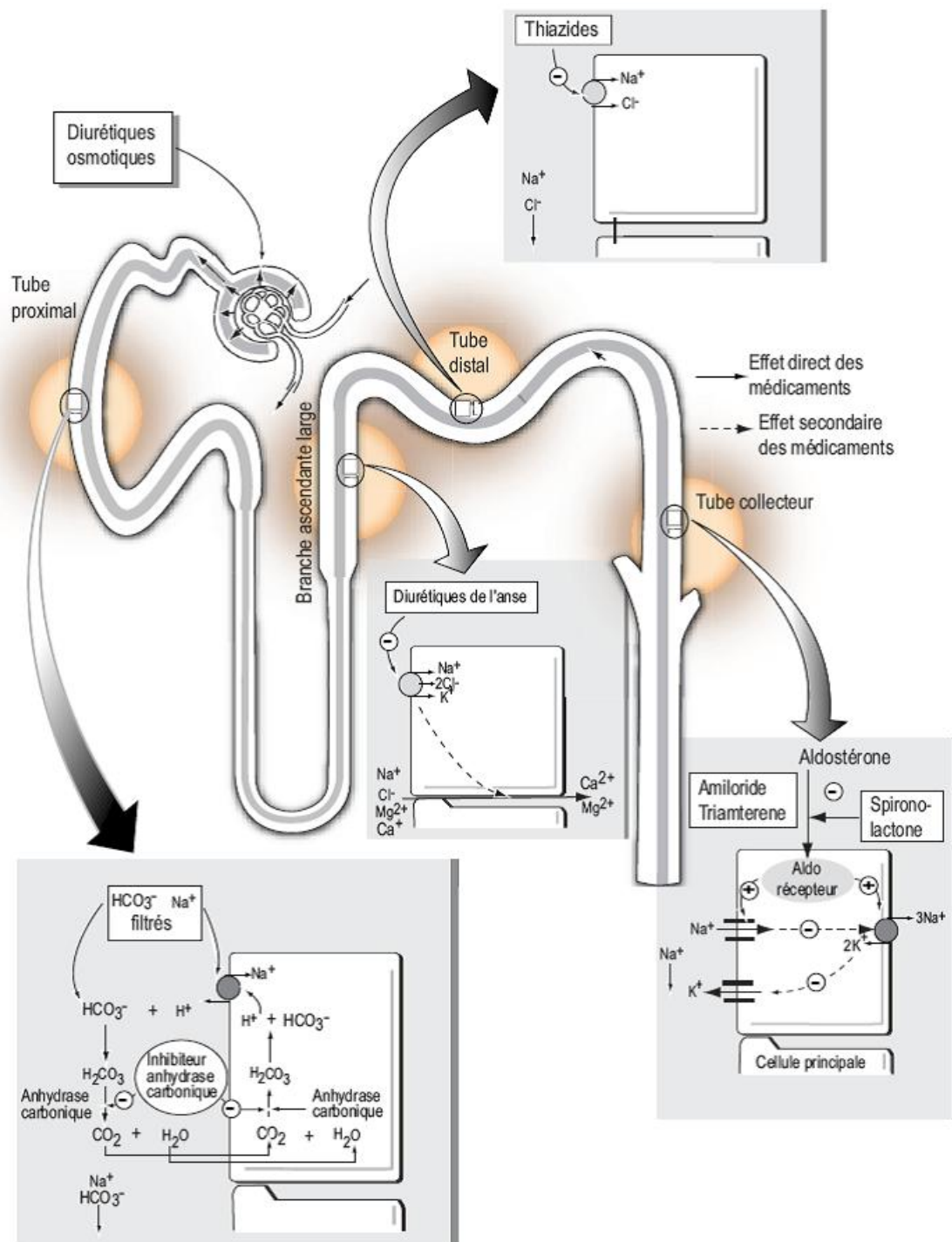
- hypersensibilité connue à la spironolactone.
- hyperkaliémie et association au potassium.

- insuffisance hépatique terminale.
- insuffisance rénale.

▲. Tableau montrant les caractéristiques pharmacocinétiques des différents diurétiques de l'anse.

	Formes galéniques/dosages	Type de diurétiques	Absorption Biodisponibilité	Demi-vie d'élimination	Durée d'action p.o.	Durée d'action i.v.	Rebond
Torem® (torasémide)	Comp. 2,5 mg Comp. 5 mg Comp. 10 mg Comp. 200 mg Amp. 10 mg Amp. 20 mg Perf. 200 mg	Diurétique de l'anse	80-90%	3-4 h	12 h	12 h	-/+
Lasix® (furosémide)	Comp. 20 mg Comp. 30 mg Retard 40 mg Comp. 500 mg Amp. 40 mg Amp. 250 mg	Diurétique de de l'anse	30-70%	1 h	6 h	2 h	+++
Arelis® (pirétanide)	Comp. 6 mg Amp. 6 mg Amp. 12 mg Amp. 60 mg	Diurétique de l'anse	80-90%	1-1,5 h	4-6 h	1,5 h	+++
Hygroton® (chlortalidone)	Comp. 50 mg	Diurétique thiazidique	64%	50 h	48-72 h	/	-
Moduretic® (hydrochlorothia- zide/amiloride)	Comp. 25/2,5 mg Comp. 50/5,0 mg	Diurétique thiazidique antikaliurétique	70% 15-25%	2,5 h 6-9 h	6-12 h 6-12 h	/ /	+/-
Fludex® SR (indapamide)	Comp. 1,5 mg	Apparenté aux diurétiques thiazidiques	environ 90%	14-24 h	24 h	/	/
Aldactone® (spironolactone)	Comp. 25 mg Comp. 50 mg Comp. 100 mg	Diurétique antikaliuré- tique, antagoniste de l'aldostérone	> 90%	13-14 h	longue durée d'action	/	/
Zaroxolyne® (métolazone)	Comp. 2,5 mg Comp. 5 mg	Analogue thiazidique	40-65%	8-10 h	12-24 h	/	/

Annexe. Comparaison des propriétés pharmacologiques de divers diurétiques.



▲ Schéma récapitulatif ,résumant le mécanisme d'action des différents diurétiques .

2-2) LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

2-2-1) Introduction :

-Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (souvent abrégés ACE du fait de l'acronyme anglophone Angiotensin Converting Enzyme), constituent une classe thérapeutique originale dont les propriétés résultent d'une action sur les mécanismes régulateurs neuro-hormonaux de l'hémodynamique; ce sont des médicaments inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui est un élément d'une cascade régulant la pression artérielle, à savoir le système rénine-angiotensine-aldostérone(SRA). Ils sont utilisés notamment dans le traitement de l'hypertension artérielle systémique, et de l'insuffisance cardiaque congestive et du post infarctus avec ou sans insuffisance cardiaque, mais une fraction d'éjection basse < 40%.

- Les principaux représentants utilisés dans le domaine thérapeutique sont le captopril, l'énalapril, le lisinopril et le ramipril.

2-2-2) Classification pharmacocinétique :

-L'enzyme de conversion est une métalloenzyme appartenant à la famille des carboxypeptidases. Elle est susceptible d'agir sur de nombreux substrats-peptidiques. Elle clive la partie C terminale de l'angiotensine 1 en libérant l'angiotensine 2 et un dipeptide.

-L'affinité des IEC pour l'enzyme de conversion varie suivant les produits, il est possible de classer les IEC selon l'élément structural qui interagit avec l'enzyme de conversion (Kininase 2) .On trouve alors des IEC interagissant par différentes fonctions :

- Fonction sulfhydrile
- Fonction carboxylique
- Fonction phosphorée.

- Cette classification chimique des IEC n'a pas d'application directe en thérapeutique.

2-2-3) Pharmacocinétique :

- la plupart des IEC commercialisés actuellement sont résorbés pratiquement entièrement par le tractus digestif. Seul le Lisinopril est incomplètement et lentement résorbé.

- Le Captopril, premier IEC commercialisé, a une demi-vie d'élimination courte, mais il a la caractéristique de pouvoir se lier aux protéines, ce qui explique qu'une libération progressive peut intervenir dans l'organisme. Il en résulte une durée d'action beaucoup plus prolongée que le laisse supposer la courte demi-vie du produit.

- Le Quinapril a également une demi-vie courte (2 heures), mais il entraîne un blocage prolongé de l'enzyme de conversion, ce qui autorise une seule prise journalière.

- Beaucoup d'IEC ont une élimination pratiquement exclusivement rénale, ce qui impose une réduction des posologies en cas d'insuffisance rénale.

- D'autres ont une élimination rénale et hépatique à 50% des cas, certains une élimination hépatique et rénale adaptative selon s'il existe une insuffisance rénale ou hépatique.

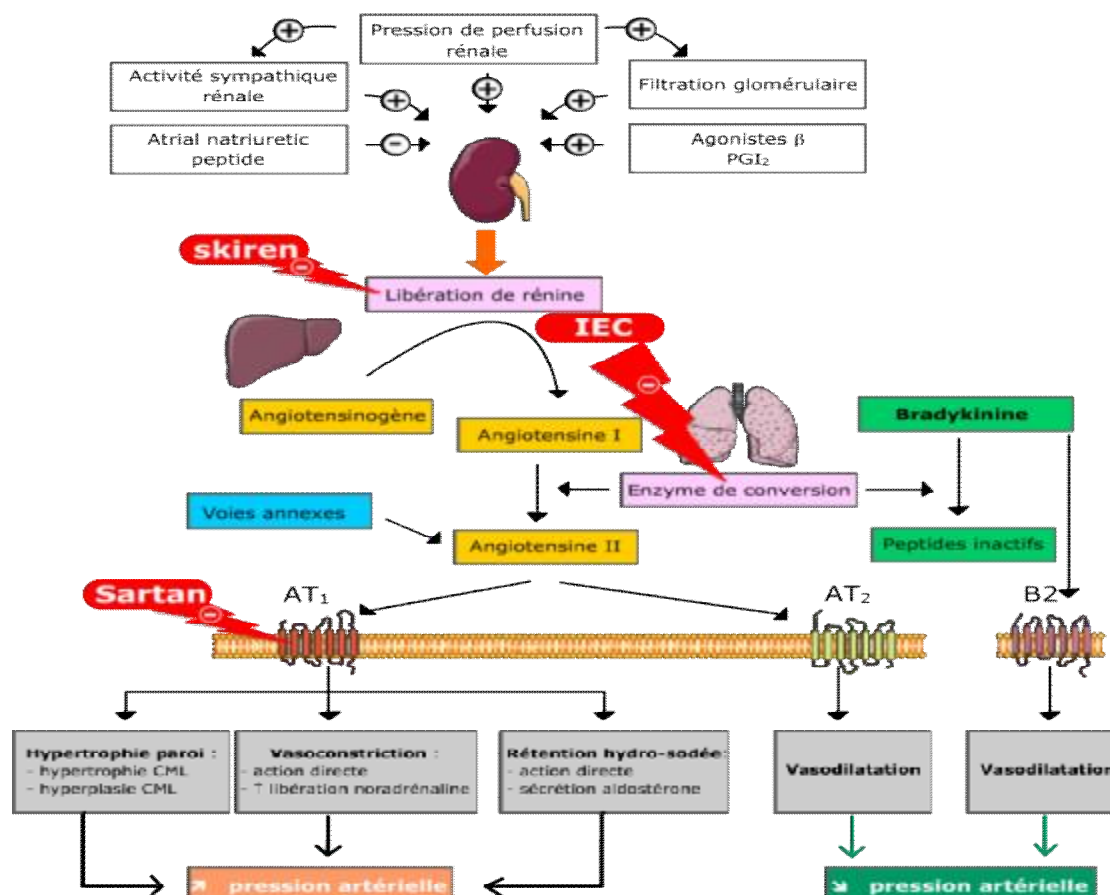
- Quoi qu'il en soit, l'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication formelle à la prescription d'IEC. Elle demande une surveillance plus rapprochée de la fonction rénale. (Voir tableau ci dessous).

▲ Tableau montrant les caractéristiques pharmacocinétiques de différents IEC.

DCI	Résorption digestive	Effet du 1 ^{er} passage	Biodisponibilité absolue	Tmax	Fixation prot %	Métab hépatique	Elim urinaire (%)	1/2vie d'élimination	Action(h)		
									Début	Max	durée
Captopril	75		61-75	1	30	50%inactif	38	1.7	0.5-1	2-3	6-12
Enalapril	60	OUI	40	1 3-4	80 50	+++ énalaprilate	40	1 30-35	2-3	4-6	12_24
Lisinopril	25-30	NON	25	6-8	10		100	40	2	6	24
Périndopril	60-80	OUI	65-75	3_4	20	+++ périndoprilate				4-6	24
Quinapril	60	OUI	60_70	1 2	97	+++ quinaprilate	3 30	1 2			
Ramipril	60	OUI		1 3	73 56	+++ ramiprilate	3 35	13-17		3_6	
bénazépril		OUI	28	0.5 1.2	95 97	+++ bénazéprilate		1.1 21-22			

2-2-4) Mécanismes d'action :

-Le blocage de l'enzyme de conversion (Kininase 2) par les IEC est un phénomène spécifique n'affectant pas les autres protéases. Il empêche l'enzyme de conversion d'agir sur ses cibles naturelles notamment l'angiotensine 1 et la bradykinine.



▲ Schéma résumant les effets des IEC.

2-2-5) Les indications thérapeutiques :

- Hypertension artérielle
- L'insuffisance cardiaque congestive :
- Post-infarctus
- Prévention primaire et secondaire des événements cardio-vasculaires

2-2-6) CONTRE-INDICATIONS :

- Une allergie connue aux IEC est une contre-indication absolue à l'utilisation de ces produits.

- Une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose sur rein unique sont des contre-indications classiques aux IEC.

- L'insuffisance rénale est une contre-indication aux IEC. Dans les formes modérées, les IEC peuvent parfois être prescrits, à faible dose et sous surveillance biologique stricte.

2-2-7) Effets indésirables :

a) Insuffisance rénale :

- On la rencontre le plus souvent en cas :

- De sténose d'une ou des deux artères rénales.
- Hypovolémie induite par un régime désodé strict ou un traitement diurétique préalable.

b) L'hypotension artérielle :

c) L'hyperkaliémie :

d) la toux

e) Les réactions d'hypersensibilité

f) Les troubles cutanés : Des éruptions cutanées (rash) ont été décrites, imposant l'arrêt du traitement.

g) Les troubles digestifs

h) Les dysgueusies : Les troubles du goût sont classiques, pouvant aller jusqu'à l'agueusie. Ils sont signalés surtout avec le Captopril. Ils disparaissent en général après quelques semaines de traitement ou lors d'une simple diminution de posologie.

i) Autres effets indésirables : Rarement des manifestations d'asthénie ou de céphalées peuvent se rencontrer avec les IEC.

2-3) ANTAGONISTES DU RECEPTEUR DE L'ANGIOTENSINE II (ARAI)

2-3-1) Introduction :

-Les ARA-II ou sartans bloquent l'effet de l'angiotensine II au niveau des récepteurs AT1 de l'angiotensine. Leurs effets sont comparables à ceux des IEC, mais sont mieux tolérés que ces derniers.

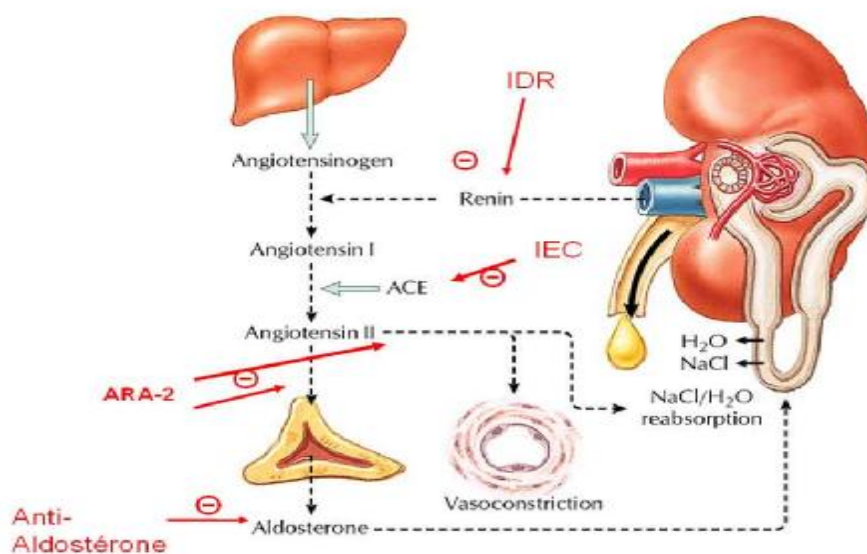


Schéma montrant le niveau d'intervention des ARA II.

2-3-2) mécanisme d'action :

-Les sartans sont des antagonistes soit compétitifs soit non compétitifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. Le blocage AT1 entraîne une surproduction endogène d'angiotensine II par la levée du mécanisme de rétrocontrôle négatif sur la rénine, ce qui va sur-stimuler les récepteurs AT2, vasodilatateurs dans les

conditions physiologiques et protecteurs notamment au niveau cérébro-vasculaire.

-Les ARA II sont reconnus pour une prescription en 1ère intention et leur association avec toutes les autres familles d'antihypertenseurs est possible, mais une action hypotensive sera plus importante en combinaison avec les diurétiques et les antagonistes calciques.

-Les hypertendus de race noire présentant une moindre réponse tensionnelle, avec les ARA II, que les hypertendus de race blanche.

- Les ARA II ont des effets presque identiques à ceux des IEC. Ces médicaments étant généralement plus chers que les IEC, ils sont souvent réservés aux patients qui ne les tolèrent pas.

2-3-3) Pharmacocinétique :

-La classe des ARA II est pharmacologiquement homogène pour son mode d'action avec un blocage spécifique des récepteurs AT1.

-Les produits diffèrent par leurs caractéristiques pharmacocinétiques.

▲ Tableau montrant les caractéristiques pharmacocinétiques de différents IEC.

<u>DCI</u>	<u>Absorption (%)</u>	<u>Métabolite actif</u>	<u>Demi-vie(h)</u>	<u>Nom commercial</u>	<u>Dosage(mg)</u>	<u>Posologie quotidienne (mg)</u>
<u>Candesartan cilexetil</u>	42	OUI	9	Atacand,kenzen	4 ; 8 ; 16	8 à 16
<u>Irbésartan</u>	68_80	NON	11 à 15	Aprovel	75 ; 150 ; 300	150 à300
<u>Eprosartan</u>	13	NON	5 à 9	Teveten	«300	600
<u>Losartan</u>	33	OUI	6 à 9	Cozaar	50 ; 100	50 à 100
<u>Olmésartan medoxomil</u>	29	NON	10 à 15	Olmetec, etteis	10 ; 20 ; 40	20 à 40
<u>Telmisartan</u>	50	NON	20	Pritor , Micardis	40 ; 80	40 à 80
<u>valsartan</u>	23	NON	5 à 9	Tareg , Nisis	40 ; 80 ;160	80 à 160

2-3-4) Indications :

- Hypertension artérielle
- Infarctus du myocarde en présence de signes d'insuffisance cardiaque et/ou de dysfonction importante du ventricule gauche
- Insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique du ventricule gauche où ils semblent aussi efficaces que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- Insuffisance rénale chez les diabétiques de type 2 (Néphropathie diabétique).

2-3-7) Contre-indications :

- Sténoses bilatérales des artères rénales.
- Insuffisance hépatique sévère est une contre-indication formelle, car il y a un risque de décompensation ou de survenue d'hépatite médicamenteuse.

2-3-6) Effets indésirables

- Dans les essais cliniques contrôlés dans l'hypertension, les étourdissements étaient le seul effet secondaire dû au médicament, avec une fréquence supérieure à celle du placebo chez 1% ou plus des patients.

- Peuvent également s'observer :

- Une détérioration de la fonction rénale avec une augmentation modérée de la créatinine plasmatique, réversible à l'arrêt du traitement , en particulier en cas d'hypertension artérielle traitée par les diurétiques ou avec une insuffisance rénale .
- Une hyperkaliémie habituellement modérée ou sévère en cas d'insuffisance rénale

2-4) BETA - BLOQUANTS

2-4-1) Introduction :

Les B bloquants _sont des antagonistes compétitifs et spécifiques des effets adrénergiques des catécholamines.

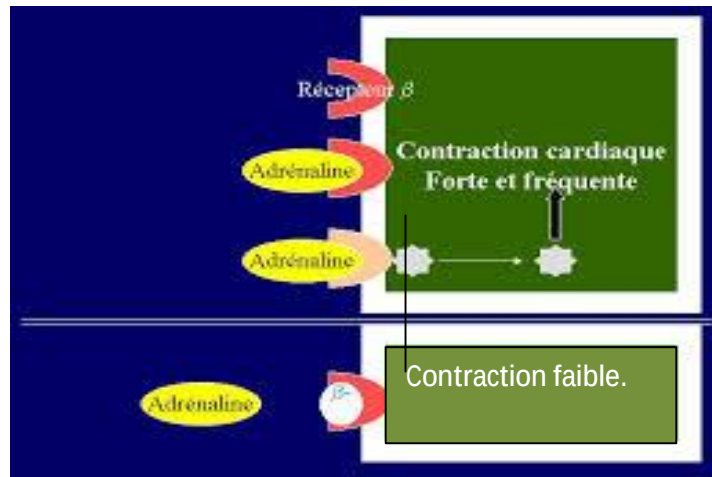


Schéma montrant les effets de l'adrénaline en cas d'absence et de présence d'un β bloquant.

2-4-2) La classification et propriétés pharmacologiques :

a) Cardio-sélectivité :

-Les récepteurs bêta-adrénergiques ont pu être distingués en deux sous-groupes, selon leur localisation :

- Récepteurs bêta-1 au niveau des fibres myocardiques
- Récepteurs bêta-2 au niveau des fibres musculaires lisses bronchiques, vasculaires et utérines.
- L'affinité d'une même molécule bêta-bloquante peut varier selon le sous-groupe de bêta-récepteurs : ceci sous-tend la notion de cardiosélectivité. On note que La cardiosélectivité n'est pas absolue et disparaît aux fortes doses.

-En clinique, l'utilisation des bêta-bloquants cardiosélectifs ne saurait mettre totalement à l'abri de provoquer une bronchoconstriction chez un asthmatique ; elle est par contre susceptible de diminuer la fréquence de ces accidents.

b) Action stimulante intrinsèque" (ASI) :

-Certains bêta-bloquants présentent ce qu'il a été convenu d'appeler une activité intrinsèque bêta-stimulante :

- Lorsqu'ils se fixent sur les récepteurs bêta-adrénergiques pour les bloquer, certains bêtabloquants sont capables d'y exercer un effet bêta-agoniste partiel. Cette action bêta-stimulante varie d'intensité selon les médicaments (Tableau IV) : elle est nulle pour le propranolol (Avlocardyl*), mais importante pour le pindolol (Visken*).

Classification des bêta- bloquants			
Non sélectifs (beta 1 et 2)		Sélectifs beta 1	
Avec ASI	Sans ASI	Avec ASI	Sans ASI
Oxprenolol	Propranolol		Atenolol
Prindolol	Timolol		Metoprolol
Alprenolol	Nadolol	Acebutolol	Bisoprolol
penbutolol	Carvedilol	celiprolol	nebivolol
	Sotalol		
	labetalol		

2-4-3) Pharmacocinétique :

-La majorité des bêtabloquants bénéficie d'une bonne absorption (>90%) à l'exception de l'aténolol (=50%) et de nadol (=35%).

-La métabolisation et l'extraction hépatique de premier passage varient en fonction de différents bêta-bloquants.

-Certains bêtabloquants peuvent avoir plusieurs métabolites ayant chacune des propriétés semblables ou différentes de la molécule mère. Les biotransformations introduisent en conséquence une variable supplémentaire au devenir du produit actif qui a été administré.

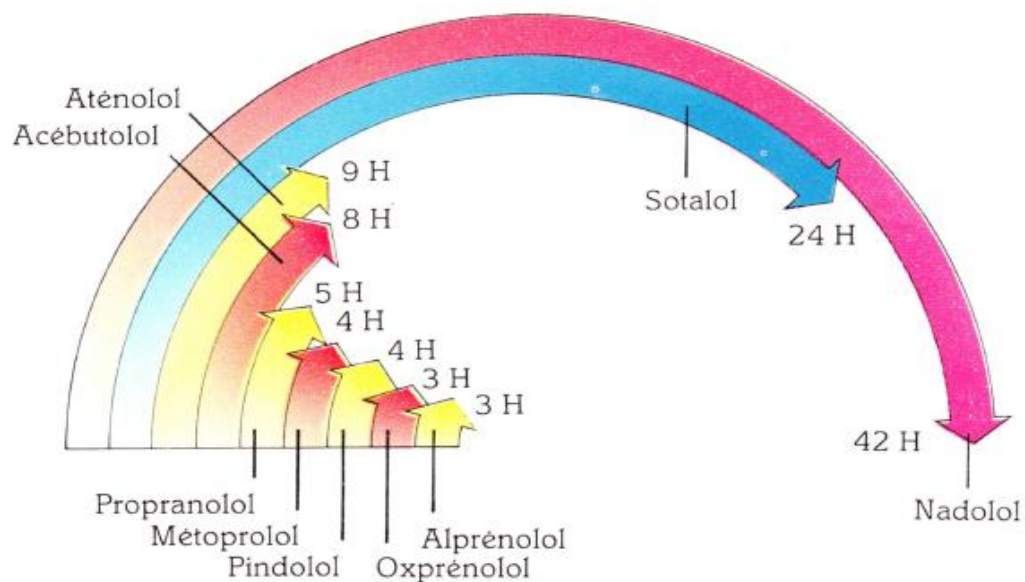
-Les bêtabloquants non métabolisés sont éliminés sous forme inchangée principalement dans les urines.

-Les bêtabloquants ont une liaison aux protéines très variable. On admet que seule la fraction non liée (la fraction libre) agit au niveau des récepteurs.

-Une variation du taux des protéines plasmatiques, en modifiant les quantités liées, peut faire varier l'activité du médicament.

-La demi-vie biologique des bêtabloquants varie de 2- 4 heures à plus de 12 heures.

-La durée de l'effet bêtabloquant (durée de blocage des récepteurs) est toujours supérieure à la demi-vie biologique.

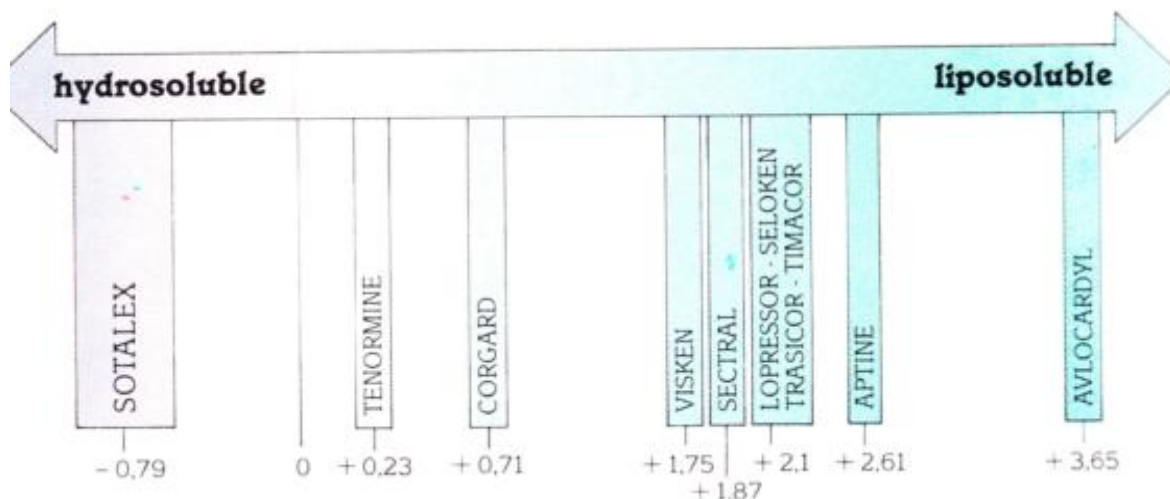


▲ Schéma montrant la durée de la persistance de l'effet bêtabloquant de différentes molécules.

- les conséquences de la liposolubilité et de l'hydrosolubilité ont été récemment établies pour les bêtabloquants.

Liposolubilité	hydrosolubilité :
Demi-vie courte	longue demi-vie
Forte métabolisation	faible métabolisation
Faible biodisponibilité	biodisponibilité élevée
À dose constante, taux plasmatiques variables	À dose constante, taux plasmatiques constants
Forte pénétration dans le cerveau	faible pénétration dans le cerveau
Élimination hépatique	élimination rénale

- Les effets centraux indésirables ainsi que les effets secondaires, sont moins fréquents avec les bêtabloquants hydrosolubles.



▲ Schéma montrant les différentes molécules bêtabloquantes hydrosolubles et liposolubles.

2-4-4) Mécanisme d'action :

a) Action cardiaque : B1 et B2 non sélectifs :

- Diminution de contractilité : effet inotrope négatif.

- Une diminution de la fréquence cardiaque par dépression de l'automatisme du nœud sinusal au repos, mais surtout à l'effort : effet chronotrope négatif.

- Il en résulte une diminution du débit cardiaque, et par conséquent une diminution de la pression artérielle.

- Un allongement du temps de conduction auriculo ventriculaire : effet dromotrope négatif.

β -BLOCKING EFFECTS

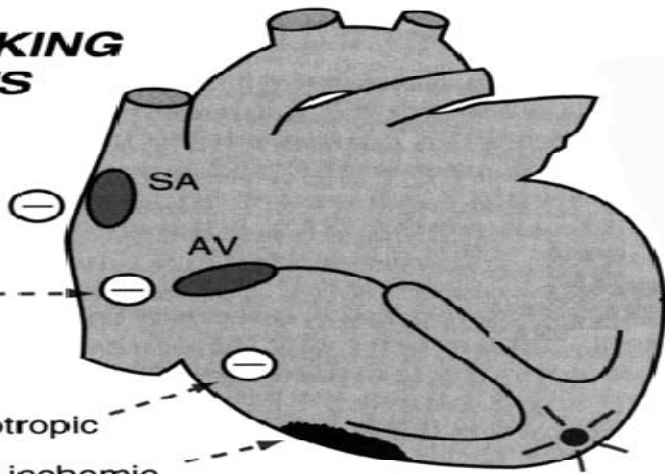
Negative chronotropic

Negative dromotropic

Negative inotropic

Anti-ischemic

Anti-arrhythmic



◀ Schéma montrant les effets du blocage des récepteurs Bêta au niveau du cœur.

b) Action vasculaire :

- Les bêtabloquants non sélectifs laissent la fibre musculaire lisse vasculaire sous la seule action des récepteurs alpha adrénergiques (vasoconstricteurs).

c) Action sur les bronches

- Le blocage simultané des récepteurs Bêta 1 et Bêta 2 adrénergiques favorise la broncho-constriction chez les sujets prédisposés au bronchospasme.

d) Action sur le système rénine angiotensine aldostérone :

-Les bêta bloquants diminuent la sécrétion de rénine et provoquent ainsi une diminution de l'angiotensine II et une diminution de l'aldostérone parfois responsable d'une hyperkaliémie modérée

e) Action sur l'œil :

-Les bêta bloquants provoquent une diminution de la tension intraoculaire par diminution de la sécrétion de l'humeur aqueuse et pourront donc être utilisés pour le traitement du glaucome

f) Action sur les muscles squelettiques :

- Les bêtas bloquants entraînent une diminution des tremblements musculaires secondaires à une hyperadrénergique.

g) Action sur les métabolismes

Ø Métabolismes glucidiques :

-Les bêtabloquants diminuent la glycogénolyse musculaire et la sécrétion de glucagon ce qui explique l'aggravation et la prolongation des hypoglycémie.

-En ce qui concerne la sécrétion d'insuline endogène, celle-ci est diminuée par les bêta bloquants

Ø Métabolisme lipidique :

-Les bêtabloquants diminuent la lipolyse et donc diminuent le taux d'acide gras libre. De plus le rapport HDL/cholestérol total peut diminuer sous bêtabloquant ce qui pourrait aggraver le risque athéromateux.

▲ Tableau montrant la répartition des récepteurs Bêta et l'effet de leur blocage.

Organes et systèmes	Types de récepteurs	Effets du blocage
Cœur	Bêta 1	Inotrope - Chronotrope - Bathmotrope - Dromotrope -
Vaisseaux périphériques	Bêta 2	Constriction
bronches	Bêta 2(++) Bêta 1(+)	Constriction
Tractus gastro-intestinal	Bêta 1	Contraction
Utérus	Bêta 2	Constriction
Glandes sous-maxillaires	Bêta 2	Diminution de sécrétions
uretère	Beta2	Contraction
vessie	Bêta 2	Contraction
Rénine	Bêta 1	Constriction
lipolyse	Bêta 1	Diminution plasmatique des acides gras non estérifiés et du glycérol
glycogénolyse	Bêta 1	Diminution de la lactacidémie
insuline	Bêta 2	Diminution de la sécrétion

2-4-5) Effets indésirables :

- Effets indésirables spécifiquement liés au blocage des récepteurs bêtabloquants.

a) Effets directs :

- Bradycardie excessive
- Bloc auriculo-ventriculaire
- Défaillance cardiaque (qui peut être aggravée par l'utilisation de certains anesthésiques volatils)
- Anomalies lipidiques : risque de diminution du rapport HDL/cholestérol total
- Hypoglycémie
- Effet rebond : + + +

-Lors d'un sevrage brutal, cet effet s'explique par un phénomène de « up régulation » : le blocage chronique des récepteurs bêta adrénergiques entraîne une véritable efflorescence de récepteurs à la surface membranaire post synaptique : ce phénomène peut être responsable, lors de levée de blocage, d'une exacerbation des réactions sympathiques sous l'influence des catécholamines circulantes entraînant une tachycardie , hypertension, augmentation du travail cardiaque et donc de la consommation en oxygène du myocarde.

b) Effets indirects :

-Ces effets sont liés à l'augmentation relative de l'action de catécholamines circulantes sur les récepteurs alpha adrénergiques constrictors des fibres musculaires lisses et à la prépondérance du tonus parasympathique provoqué par le blocage bêta adrénergique

- ▼ Phénomènes de Raynaud, aggravation d'une artériopathie périphérique ou coronaire
- ▼ Broncho-constriction
- ▼ Modification du transit intestinal et autres signes digestifs.

2-4-6) Indications :

- Hypertension artérielle
- Troubles de rythme
- Insuffisance coronaire
- Myocardiopathie obstructive
- Hyperthyroïdie
- Asthénie, stress
- Migraine
- Glaucome
- Tremblements essentiels
- Hypertension portale

▲ Tableau montrant les propriétés pharmacocinétiques des différents
Bétabloquants

Principaux β-bloquants						
Dénomination	Présentation	Propriétés*	Posologie quotidienne moyenne	Posologie quotidienne maximale	Elimination H hépatique R rénale	Demi-vie
acébutolol (SECTRAL® + G)	cp pell 200 mg cp séc 400 mg	CS ASI modérée L	200 à 400 mg	400 à 800 mg	H + R	8 à 12h
aténolol (TENORMINE® + G)	cp pell 50 mg cp séc 100 mg	CS H	50 à 100 mg	200 mg	R	6 à 9 h
bétaxolol (KERLONE®)	cp pell séc 20 mg	CS	20 mg	40 mg	H + R	18 h
bisoprolol (CARDENSIEL®, DETENSIEL®, SOPROL® + G)	cp pell séc 1,25 à 10 mg	CS	10 mg	20 mg	H + R	11 h
cartéolol (MIKELAN®)	cp séc 20 mg	NCS ASI forte	20 mg	40 mg	R	6 h
carvédilol (KREDEX® + G)	cp séc 6,25, 12,5 et 25 mg	NCS α ₁ -bloquant L	3,125 mg le 1 ^{er} jour puis doubler tous les 15 j	25 ou 50 mg x 2 (selon poids < ou > 85 kg)	H	8 h
céliprolol (CELECTOL® + G)	cp pell 200 mg	CS agoniste β ₂ ASI faible H	200 mg	600 mg	H + R	5 h
labétalol (TRANDATE®)	cp 200 mg	NCS α ₁ -bloquant	200 mg x 2	400 mg x 2	H + R	3 à 4 h
métoprolol (LOPRESSOR®, SELOKEN® + G)	cp séc 50, 100 mg LP 200 mg	CS L	50 à 200 mg	400 mg	R	3 à 5 h
nadolol (CORGARD®)	cp séc 80 mg	NCS H	80 mg	320 mg	H + R	20 h
nébivolol (NEBILOX®, TEMERIT®)	cp quadriséc 5 mg	CS vasodilatateur (NO)	5 mg	10 mg	H + R	10 à 30 h
oxprénolol (TRASICOR®)	cp séc 80 mg cp LP 160 mg	NCS ASI modérée L	160 mg	480 mg	R	2 h
pindolol (VISEN®, VISENQUINZE®)	cp 5 mg cp séc 15 mg	NCS ASI importante	15 mg	30 mg	H + R	3 à 4 h
propranolol (AVLOCARDYL® + G)	cp séc 40 mg gél LP 160 mg	NCS L	80 mg x 2 160 mg x 3-4	320 mg	H + R	2 à 5 h
sotalol (SOTALEX® + G)	cp séc 80 mg LP 160 mg	NCS H AA III	40 à 80 mg x 2 160 mg x 2	480 voire 640 mg	R	15 à 17h
tertatolol (ARTEX®)	cp enr séc 5 mg	NCS	5 mg	10 mg	R	3 h
tímolol (TIMACOR® + G)	cp séc 10 mg	NCS	10 mg	20 mg x 3	R	4 h

G : génériques
 ASI : activité sympathomimétique intrinsèque
 AA III : Effet anti-arythmique classe III
 CS : cardio-sélectif
 NCS : non cardio-sélectif
 H : hydrosoluble
 L : liposoluble
 pell : pelliculé
 séc : sécable, quadriséc : quadrisécable
 gél : gélule
 cp : comprimé
 enr : enrobé

2-5) ANTAGONISTES CALCIQUES

2-5-1) Introduction :

-On appelle actuellement antagoniste du calcium toute substance dont l'effet prédominant est d'inhiber le courant calcique lent entrant de façon dose-dépendante et réversible par le calcium. On utilise aussi les termes anti-calciques, inhibiteurs calciques, inhibiteurs des canaux calciques lents ou calcium-bloqueurs.

2-5-2) Classification :

-Plusieurs systèmes de classification ont été proposés.

- ▼ Le plus ancien et celui des classifications plus largement acceptées est basée sur les structures chimiques des drogues, selon ce schéma, les inhibiteurs calciques sont divisés en :

- Ø Dihydropyridines (DHP) : dont le représentant est la nifédipine, possède une sélectivité vasculaire.

- Ø Phénylalkylamines : chef de file le vérapamil, possède une sélectivité cardiaque.

- Ø Benzothiazépine : représenté par diltiazem, présente un profil intermédiaire.

- ▼ Un autre schéma de classement, celle de Fleckenstein, divise les inhibiteurs calciques en trois groupes : A, B et C :

- Ø Groupe A les substances capables de diminuer le courant calcique de 80 à 90 % avant de modifier le courant sodique (vérapamil, diltiazem et nifédipine).

- Ø Groupe B celles capables de diminuer le courant calcique de 50 à 70 % avant de modifier le courant sodique (prénylamine, fendiline, perhexilline).

- Ø Groupe C des substances non spécifiques comme l'aprimidine et la diphénylhydantoïne.

- ▼ Les inhibiteurs calciques ont été puis classés comme étant « sélectif » ou "non sélectifs »

- Ø Les « sélectifs » agissant sur les voies lentes de type L :

- Ø Phénylalkylamines : vérapamil(isoptine, arpamyl), gallopamil

• Dihydropyridine : nifedipine (adalate), nicardipine (loxen), nitrendipine (baypress, nidrel), nimodipine (nimotop), félodipine(félodipine, plendil) isradipine(iscal), amlodipine (amlor, vaskyl), Nisoldipine...

• Benzothiazépinezs : diltiazem(tiltiazem, Bi- tildiem, dilrene, deltazen)

Ø les agents « non sélectifs » sur les canaux L, T, N et P :

• diphénulalkylamines : cinnarizine (sureptil), flunarizine(sibélium), Lidoflazine (clinium)

• autres produits : bépridil (cordium), perhexiline(pexid)

v Plus récemment, Toyo-Oka et Nayler ont identifié trois générations des inhibiteurs calciques, basées sur les propriétés de liaison du récepteur, sélectivité tissulaire et des profils pharmacocinétiques :

Ø La première génération : La nifédipine, diltiazem et vérapamil

Ø La deuxième génération comprend des agents avec une sélectivité vasculaire accrue, y compris la félodipine et l'isradipine.

Ø Troisième génération des agents, notamment d'amlodipine, sont caractérisés par leur très lipophile et ont une affinité élevée pour les sites de liaison spécifiques sur les canaux calciques.

2-5-3) Pharmacocinétique :

-Malgré des structures chimiques et des sélectivités tissulaires différentes, les inhibiteurs calciques ont des propriétés pharmacocinétiques relativement proches sauf leur demi-vie qui est très variable d'une substance à l'autre. Ce sont des molécules liposolubles très bien résorbées par voie orale, mais ayant une biodisponibilité réduite (sauf l'amlodipine) du fait d'un important effet de premier passage hépatique. Le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale varie de 30 minutes à 4 heures après une prise orale. L'élimination de ces produits se fait essentiellement par biotransformation hépatique, notamment par le cytochrome P450 3A4, puis excrétion urinaire ou dans les fèces des métabolites. Il

est ainsi nécessaire de réduire les doses chez le cirrhotique alors que l'insuffisance rénale ne modifie pas de façon majeure la pharmacocinétique des antagonistes calciques. La fixation protéique est importante (70- 80%) pour la plupart des produits, mais s'accompagne d'un volume de distribution traduisant la bonne diffusion tissulaire, ce qui écarte le risque d'interaction médicamenteuse lié à cette fixation protéinique.

-Le temps de demi-vie varie de 2 à 4 heures pour les premières substances disponibles (diltiazem, nifédipine), conduisant au développement de formes à libération prolongée (LP) pour la nifédipine (Adalate LP[®]), la nicardipine (Loxen LP[®]), le vérapamil (Isoptine LP[®]) et le diltiazem (Tildiem LP[®]) a permis d'allonger le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale et de diminuer le nombre de prises nécessaires au maintien de l'efficacité sur l'ensemble des 24 heures. La demi-vie d'élimination reste cependant inchangée. Une autre forme galénique de nifédipine, le comprimé osmotique (Chronadalate[®]) permet d'obtenir des concentrations plasmatiques très stables tout au long du nycthémère, ce qui autorise son administration en monoprise quotidienne. Les nouvelles molécules comme la félodipine (Flodil LP[®]) et l'amlodipine (Amlor[®]) ont une durée d'action plus prolongée, en raison d'une demi-vie d'élimination beaucoup plus longue : 25 heures pour la félodipine et 35 à 50 heures pour l'amlodipine. La lacidipine (Caldine[®]) et la lercanidipine (Zanidip[®]) ont des demi-vies d'élimination relativement courtes, mais ont une durée d'action prolongée en raison de leur grande lipophilie qui favorise le stockage membranaire de la molécule au voisinage de ses récepteurs. La demi-vie d'élimination de l'isradipine (Icaz LP[®]), de huit heures, est intermédiaire entre celles des premières dihydropyridines et celles des plus récentes.

-Les conséquences d'une augmentation de la demi-vie sont la réduction des fluctuations des concentrations plasmatiques au cours du nycthémère et la prolongation de la durée de l'effet antihypertenseur, en monoprise. De plus,

l'étalement dans le temps de la baisse tensionnelle diminue la sollicitation des phénomènes réflexes et améliore la tolérance, en particulier la tachycardie, les palpitations, les bouffées de chaleur et les céphalées. Il est important d'éviter l'activation réflexe du tonus sympathique, car elle entraîne une augmentation de la consommation en oxygèneoxygène. Celle-ci, conjuguée à la diminution de la pression de perfusion coronaire secondaire à la baisse rapide de la pression artérielle, est un facteur favorisant de la crise d'angor. Cependant, que la tachycardie réflexe soit le plus souvent absente lors d'un traitement chronique par un antagoniste calcique ne signifie pas que le tonus sympathique ne soit pas activé. En effet, certaines études montrent une augmentation des catécholamines circulantes et du trop-plein synaptique, lors d'un traitement au long cours par les antagonistes calciques.

▲ Tableau : principales propriétés pharmacocinétiques des inhibiteurs calciques

D.C.I.	Résorpt. digest. %	Effet de 1 ^{er} passage hépat.	Biodisp. absolue % po/IV	T. max per os (h)	Fixat. protéique %	Métabolisme hépatique	Elim. urinaire (produit inchangé)	% vite d'élimination (h)	Durée d'action (h)	Présentations	Remarques	Noms de spécialités
vérapamil	> 90	Oui	10-30	1-2	90	+++ Norvérapamil Mét. actif(s)	< 5 %	3-7	6 6 10	Cps dragées 40 mg Gélules 120 mg Comprimés 240 mg Ampoules 5 mg		Isoprine 40 Isoprine 120 Isoprine LP Arpamyl LP 240 Isoprine injectable
nifédipine	> 90	Oui	30-70	1/2-1,5 2-4	90-95	+++ Mét. inactif(s)	< 1 %	2-4	3-6 10-12	Capsules 10 mg Comprimés 20 mg		Adalate 10 mg Nifedate 10 mg Adalate LP 20 mg Nifedate LP 20 mg Darbétan 10 mg Darbétan LP 20 mg Adalate 0,2 mg/2 ml
diltiazem	> 90	Oui	20-70	3-4 4-8 4-8	80-95	+++ Mét. désacétylé mét. actif(s)	< 5 %	4-8	24	Comprimés 60 mg Comprimés 90 mg Comprimés 120 mg Gélules 300 mg Flacons 25 mg Flacons 100 mg Gélules 300 mg Gélules 300 mg	Usage hosp. Usage hosp.	Tildiem 60 mg Bi-Tildiem 90 mg Bi-Tildiem 120 mg Tildiem LP 300 mg Tildiem 25 mg Tildiem 100 mg Deliazem 300 mg LP Dilène 300 mg LP
bépridil		Oui	60	2	98	+++ Mét. actif(s) + Mét. inactif(s)	< 1 %	18-48		Comprimés 100 mg	Effet de classe I	Cardium
nicardipine	> 90	Oui	15-30	0,3-1,3	98	+++ Mét. inactif(s)	< 1 %	2-4	10-12	Comprimés 20 mg Gélules 50 mg Ampoules 5 mg Ampoules 10 mg		Loxen 20 mg Loxen LP 30 Loxen 5 mg/5 ml Loxen 10 mg/10 ml
nitrendipine	80	Oui	5-55	1-2	98	+++ Mét. inactif(s)	< 0,1 %	16 (2-22)		Comprimés 10 mg Comprimés 20 mg Comprimés 10 mg Comprimés 20 mg		Baypress 10 mg Baypress 20 mg Nidrel 10 mg Nidrel 20 mg
perhexiline	> 95			2-3	98	+++ Mét. hydroxylé inactif		2-6 j (→ 30 j)		Comprimés 100 mg		Pexid
nimodipine		Oui	8-10	0,5-1	98	+++ Mét. inactif(s)	non	1-2		Comprimés 30 mg Flacons 10 mg	Usage hospitalier	Nimotop Nimotop injectable
isradipine				5-7	> 90	+++ Mét. inactif(s)	faible	8		Gélules 2,5 mg Gélules 5 mg		Israd LP 2,5 mg Israd LP 5 mg
amlodipine	≈ 100	Oui	60	6-12	> 95	+++ Mét. inactif(s)	10 %	35-50		Gélules 5 mg Gélules 10 mg Gélules 5 mg Gélules 10 mg		Amlor 5 mg Amlor 10 mg Vaskyl 5 mg Vaskyl 10 mg
fléodipine			15	2,5-5	99	+++ Mét. inactif(s)		25		Comprimés 5 mg		Fléodipine LP 5 mg Fléodipine LP 10 mg Flendil 20 mg
lacidipine				1	> 90	+++				Comprimés 2 mg Comprimés 4 mg		Lacipil 2 mg Lacipil 4 mg

2-5-4) Mécanisme d'action

-Les antagonistes calciques vont entraîner une inhibition sélective de l'entrée de calcium ionisé dans la cellule en interagissant avec les canaux calciques voltage-dépendants. Cette inhibition est dose-dépendante et réversible en présence de fortes concentrations en calcium extracellulaire. La sélectivité des antagonistes

calciques utilisés en thérapeutique est liée à leur fixation préférentielle sur l'isoforme α_{1s} ($Ca_v 1.2$) présent majoritairement dans les cellules musculaires lisses et cardiaques. En diminuant la concentration de calcium cytosolique et donc la quantité de calcium disponible pour la contraction dans ces cellules, les antagonistes calciques vont entraîner leur relaxation. La sélectivité des antagonistes calciques pour les canaux calciques de type L n'est pas totale et l'activité d'autres canaux ioniques et même de récepteurs ou de transporteurs peut être affectée par certaines molécules.

a) Au niveau du muscle cardiaque :

Ø effet inotrope négatif.

Ø effet chronotrope négatif ou bradycardisant) et un ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire (effet dromotrope négatif).

Ø VER et DIL (VER > DIL) :

- effets bloquants sur l'excitabilité des cellules dites lentes des nœuds SA et AV (effet chronotrope négatif)
- effets inotropes négatifs (à fortes doses)

 δ Cardiomyopathies hypertrophiques (diminution de la consommation d'oxygène)

 δ Contre indiqué dans l'insuffisance cardiaque

Ø DHP :

- effets sur la conduction AV et la contractilité par stimulation sympathique réflexe suite à la baisse de pression artérielle (légère augmentation de la fréquence cardiaque) par facilitation à l'éjection via la diminution de la post-charge
- réduction de l'hypertrophie cardiaque et des lésions vasculaires (Action protectrice en partie indépendante des effets sur la tension)

b) Au niveau du muscle lisse vasculaire notamment artériel :

-Les antagonistes calciques, en bloquant ainsi préférentiellement les canaux calciques voltages-dépendants, vont entraîner la relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires et entraîner ainsi une vasodilatation des résistances périphériques systémiques et une amélioration de la compliance artérielle.

- Ces deux effets permettent une diminution de la post-charge et donc une facilitation de l'éjection ventriculaire gauche.

-Par contre, les antagonistes calciques ont peu d'effets sur le lit vasculaire veineux et n'affectent donc pas la pré-charge de façon significative.

-D'autre part, la baisse tensionnelle provoquée par les antagonistes calciques s'accompagne d'une augmentation réflex du tonus sympathique (réflexe adrénérergique) pouvant entraîner une tachycardie (DHP 'rapide' >>DHP LP, VER, DIL); et aussi le risque de vol coronaire(déviation du sang des zones ischémiques vers les zones saines suite à une augmentation de débit au niveau coronaire saines vers les zones ischémiques.

2-5-5) Indication :

-Hypertension artérielle (DHP>DIL>VER)

(D'autant plus efficace que la pression artérielle est élevée et que les taux de rénine sont bas).

-Tachycardies supra-ventriculaires (VER et DIL, surtout iv) et fibrillation auriculaire (VER).

-Insuffisance coronaire ou « Angor »

- Angor spastique
- Angor stable et d'effort : VER/DIL et DHP à effet prolongé (amlodipine, félodipine, nifédipine-retard)

- Pathologies vasculaires périphériques :

- Migraine (flunarizine), vertige (nimodipine, flunarizine et cinnarizine)

- Hémorragies sous-arachnoïdiennes (nimodipine en prévention des épisodes d'ischémies aiguës)
- Maladie de Raynaud

2-5-6) EFFETS INDÉSIRABLES :

a) Effets indésirables liés aux propriétés pharmacologiques :

- Œdèmes des membres inférieurs : sont fréquents avec les dihydropyridines.
- Hypotension artérielle : peut être observée avec les dihydropyridines et le vérapamil.
- Bouffées vasomotrices et céphalées : peuvent être rencontrées avec les dihydropyridines.
- Aggravations paradoxales des douleurs angineuses : l'aggravation ou la réapparition de douleurs angineuses accompagnées parfois de tachycardie et de palpitations, ont été décrites avec la nifédipine.
- Gingivite : quelques cas de gingivites régressives à l'arrêt du traitement ont été décrits avec certains antagonistes du calcium notamment la nifédipine.
- L'insuffisance cardiaque : Les antagonistes de calcium à tropisme cardiaque et vasculaire (vérapamil, bépridil, diltiazem) sont contre indiqués de façon absolue dans l'insuffisance cardiaque non compensée; ceci est particulièrement vrai pour le vérapamil, fortement inotrope négatif. En cas d'insuffisance cardiaque compensée, des précautions d'emploi et de surveillance particulière doivent être exercées avec l'ensemble de ces produits. En ce qui concerne les dihydropyridine, une décompensation cardiaque est de survenue exceptionnelle, mais quelques cas ont cependant été décrits.
- Les troubles de conduction : les antagonistes du calcium à tropisme cardiaque et vasculaire (vérapamil, bépridil, diltiazem) peuvent entraîner des troubles conductifs auriculo-ventriculaires ou sino-auriculaires responsables de blocs auriculo-ventriculaires ou de dysfonction sinusale. Les blocs auriculo-ventriculaires du deuxième et du troisième degré et les dysfonctions sinusales sont

donc des contre-indications absolues à l'utilisation de ces produits en dehors d'un entraînement électrosystolique définitif préalable. le bloc auriculo-ventriculaire du premier degré et la bradycardie sinusale doivent entraîner une surveillance accrue (clinique et électrocardiographique) lors de la mise en route du traitement. Le groupe des dihydropyridines expose moins souvent à ce type d'effets indésirables.

-Effet pro- arythmique ou encore appelé arythmogène :(comme le risque d'un traitement d'occasionner des troubles du rythme cardiaque) est possible en cas d'utilisation du vérapamil dans la fibrillation auriculaire compliquant un syndrome de Wolf Parkinson White. Le blocage des influx dans le nœud auriculo-ventriculaire peut en effet favoriser alors le passage rapide des influx supra-ventriculaires par la voie de pré-excitation et amener à une arythmie complète très rapide et mal supportée.

b) Effets indésirables non liés aux propriétés pharmacologiques :

-Effets indésirables digestifs et hépatiques: notamment la nifédipine, la nimodipine, le vérapamil et le diltiazem.

-Effets indésirables neurologiques : ils sont rencontrés avec le vérapamil et surtout le diltiazem .

-Autres : les rashes cutanés sont décrits avec le diltiazem et le bépridil. Une asthénie est assez fréquemment notée avec les principaux antagonistes du calcium (nifédipine, vérapamil, diltiazem).

2-5-7) Contre_indication :

-Association VER-DIL et b-bloquants* : prudence et jamais en IV

*contrairement à l'association DHP/B-bloquants : effet hypotenseur par le réflexe adrénergique.

-Angor instable (en particulier DHP 'rapides'), Insuffisance cardiaque (VER, DIL).

-Syndrome de Wolff-Parkinson-White et tachycardie ventriculaire.

2-6) Autres traitements moins fréquents :

Les α -bloqueurs périphériques :

-Les α -bloqueurs périphériques , comme la prazosine, provoquent une vasodilatation en antagonisant les récepteurs α_1 sympathiques vasculaires. Les effets secondaires comportent les hypotensions orthostatiques et une rétention hydro sodée. Ils sont rarement utilisés en pédiatrie. [67]

les agonistes adrénergiques alpha centraux :

-Ils agissent par stimulation des récepteurs α centraux. La clonidine en est le chef de file. Ils n'ont que peu d'effets secondaires cardiaques ou rénaux, et ont l'avantage de diminuer la production de rénine. Bien que les agonistes adrénergiques α_1 centraux soient très efficaces dans la diminution de la tension artérielle chez l'enfant, ils ne sont souvent utilisés qu'en seconde ligne, probablement à cause de leurs effets secondaires (sédation, sécheresse de la bouche, hypertension rebond à l'arrêt du traitement).

Les vasodilatateurs directs :

Ils agissent en causant une relaxation de la musculature lisse vasculaire. A cause de leurs effets secondaires relativement fréquents (hypotension, rétention hydro sodée, céphalées, tachycardie), ils ne sont pas utilisés en première ligne dans le traitement de l'hypertension artérielle chez l'enfant. Le minoxidil est très efficace, mais ses effets secondaires (hirsutisme, rétention hydro sodée, péricardite, insuffisance cardiaque congestive) en limitent l'usage aux patients avec hypertension artérielle sévère réfractaire. Le nitroprussiate de sodium reste le traitement de choix de la crise hypertensive aux soins intensifs.

2 - 7) Associations médicamenteuses disponibles aux états unis : [220]

ACE inhibitors/Diuretics
Captopril et hydrochlorothiazide Enalapril et hydrochlorothiazide Lisinopril et hydrochlorothiazide Benazepril et hydrochlorothiazide Moexipril et hydrochlorothiazide
ACE Inhibitors/Calcium Channel Antagonists
Enalapril et felodipine Enalapril and diltiazem Benazepril et amlodipine Trandolapril and verapamil
Beta-adrenergic Antagonists/Diuretics
Bisoprolol et hydrochlorothiazide Propranolol et hydrochlorothiazide Atenolol et chlorthalidone Metoprolol et hydrochlorothiazide Nadolol et bendroflumethiazide Timolol et hydrochlorothiazide
Angiotensin II Receptor Antagonists/Diuretics
Losartan et hydrochlorothiazide Valsartan et hydrochlorothiazide Central Sympatholytics et Diuretics Clonidine et chlorthalidone
Vasodilators/Diuretics
Hydralazine et hydrochlorothiazide Alpha-adrenergic Antagonists et Diuretics Prazosin et polythiazide

La crise hypertensive

-La crise hypertensive est rare chez l'enfant et lorsqu' elle est présente, elle doit être prise en charge en milieu spécialisé car c'est une urgence thérapeutique qui peut engager le pronostic vital, le but du traitement est de ramener les chiffres tensionnels vers la zone non menaçante. Les directrices publiées récemment par la Société européenne d'hypertension suggèrent que la PA doit être abaissé par $\leq 25-30\%$ par rapport aux premiers 6-8 h, suivie d'une autre réduction progressive au cours des prochaines 24-48 h, soit par l'administration des antihypertenseurs par voie intraveineuse ou par voie orale dépendamment de la symptomatologie de l'enfant. Voir annexe tableau5

-En pratique

Ø L'encéphalopathie hypertensive :

Les drogues les plus puissantes sont indiquées, par voie intraveineuse : nicardipine+labétalol en intraveineuse continue. L'association d'une troisième drogue telle que le captopril peut être nécessaire. [29]

Ø La crise de phéochromocytome :

Le traitement d'urgence fait appel au labétalol intraveineux

Ø La dissection aortique :

Il s'agit d'une des urgences hypertensives nécessitant le traitement le plus rapide et le plus efficace. Le diagnostic est suspecté cliniquement, et doit être rapidement confirmé par échographie trans-oesophagienne surtout ou par un scanner avec injection. Le traitement de référence fait appel à l'association β bloquant et nitroprussiate. Le labétalol peut être utilisé. La dihydralazine et le diazoxide sont contre indiqués. [81]

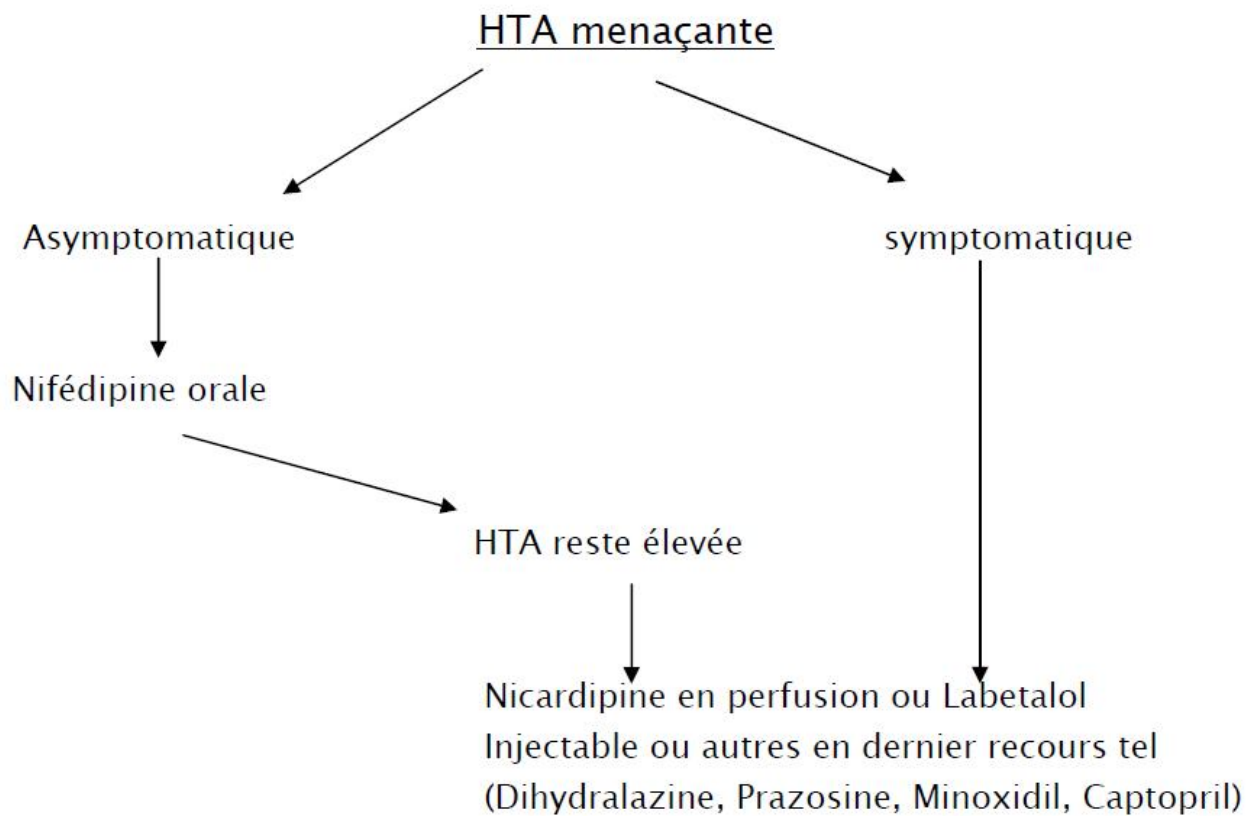
Ø Les poussées d'HTA secondaires à une sténose de l'artère rénale :

Elles doivent être traitées par la nicardipine ou le labétalol intraveineux, permettant un effet contrôlé. En effet, une diminution brutale de la PA fait courir le risque d'hypoperfusion d'aval et de thrombose. [29]

Ø Dans l'HTA par surcharge sodée :

Survenant dans la GNA, des insuffisances rénales aiguës ou chroniques, elle est traitée par les diurétiques, furosémide essentiellement. Les fortes doses de furosémides impliquent un risque d'ototoxicité en cas d'insuffisance rénale. En cas de réponse diurétique insuffisante, ou d'emblée en cas de complication neurologique ou cardiaque, la soustraction volémique par dialyse ou hémofiltration est indiquée. [81]

-Chez le nouveau-né, les poussées hypertensives sont particulièrement mal tolérées sur le plan neurologique et cardiaque à cet âge. A l'inverse, une diminution brutale de la pression artérielle expose au risque d'hypoperfusion cérébrale. La nifédipine est donc contre indiquée. Le traitement de choix est la nicardipine intraveineuse continue. L'utilisation du labétalol intraveineux doit être prudente. L'utilisation d'énalapril a été proposée. [77]



Algorithme du traitement de la crise hypertensive chez l'enfant

PARTIE PRATIQUE

I) Introduction :

-La fréquence croissante et la gravité et la sévérité de l'HTA chez l'enfant nous a poussés à utiliser des classes d'hypertenseur malgré la limite des data dans ce domaine pédiatrique. L'intérêt de cette étude est d'établir une cartographie des différentes molécules utilisée chez l'enfant.

-Le nombre des agents antihypertenseurs sur le marché a considérablement augmenté au cours des 20 dernières années. Un bon nombre de ces agents est utilisé pour traiter les enfants et les adolescents atteints d'hypertension artérielle malgré la pénurie de données disponibles soutenant cette utilisation. -La législation récente a contribué à augmenter le nombre d'études menées chez les enfants.

II) Objectif :

-Les objectifs étaient d'une part, examiner les antihypertenseurs utilisés dans le traitement de l'hypertension pédiatrique disponibles actuellement et d'autre part aider les cliniciens à choisir le traitement le plus approprié.

III) MATÉRIAUX ET MÉTHODES

-Une recherche bibliographique a été menée sur le [PUB MED](#), [MEDLINE](#) et les [résumés des bases de données pharmaceutiques internationales](#) jusqu'au 2013.

-Les termes de recherche utilisés inclus: enfant, pédiatrie, hypertension, et les médicaments suivants : captopril, enalapril, lisinopril, fosinopril, losartan, valsartan, irbesartan, candésartan, olmesartan, amlodipine, la nifédipine, isradipine, felodipine, propranolol, métoprolol, labétalol, furosémide, **atenolol** , spironolactone, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, hydralazine, et prazosine.

-Des essais contrôlés randomisés et des observations pertinentes ont été soigneusement évalués et inclus dans cette recherche. La recherche a été limitée à la langue anglaise.

-Les Critères d'inclusion comprennent les essais en langue anglaise et les essais portant sur l'utilisation de médicaments antihypertenseurs dans le traitement de l'HTA, **les essais les diagnostics non hypertendus**. Les études qui ont effectué une analyse statistique des résultats ont également été inclus. La recherche de la liste de référence dans les articles pertinents identifie d'autres essais inclus dans cette analyse. Les informations suivantes ont été recueillies pour chaque essai et ensuite converties en deux tableaux, un principal qui étudie les médicaments les plus utilisés en illustrant : le nom d'éditeur de l'étude, année de l'étude, le nombre des patients, l'âge des patients, qui sous-tendent l'état des patients, objectif de l'étude, les doses utilisées, les effets indésirables, les résultats et les messages à retenir et un autre dit auxiliaire qui traite les médicaments les moins fréquents en déchiffrant : le nom d'éditeur de l'étude, l'année de l'étude, le nombre des patients, l'âge des patients, qui sous-tendent l'état des patients, les doses utilisées et les effets indésirables.

IV) RÉSULTATS :

-D'après la recherche bibliographique, nous avons trouvé 52 essais contrôlés randomisés et d'observation ayant répondu aux critères d'inclusion.

-Le traitement médicamenteux est indiqué chez les enfants qui n'ont pas réussi à améliorer leurs chiffres tensionnels avec le traitement non pharmacologique, ceux qui ont des dommages aux organes de cible, ceux qui ont une hypertension secondaire, une hypertension symptomatique, une insuffisance rénale chronique, une insuffisance cardiaque ou un diabète sucré [95]. Les IEC, les

ARA II, antagonistes des canaux calciques (CCAs), les antagonistes des récepteurs β et les diurétiques sont tous considérés comme des agents acceptables dans le contrôle de l'hypertension pédiatrique [95].

-Certaines classes de médicaments sont préférées chez les patients atteints de certaines affections sous-jacentes, telles que l'utilisation des IEC ou ARA II dans la maladie rénale avec protéinurie. La section suivante fournit une description de chaque classe de médicaments ainsi que les indications spécifiques pour leur utilisation. [Tableaux principal et axillaire](#) contiennent des résumés des 52 études originales répondant aux critères de sélection.

Tableau principal : Résumé des études d'antihypertenseurs les plus fréquents chez les enfants.						
Etude/conception	patients	Objectifs	interventions	Efficacité antihypertensive	Messages à retenir	Effets indésirables le plus fréquents
IEC <u>Captopril</u> Sinaiko et al¹⁰¹ 1983 Etude interventionnelle cohorte 1	3.5–20 ans (n=10)	*Etudier l'efficacité et la sécurité de captopril chez les enfants ayant hypertension secondaire (maladie rénale).	*0,5, 1 ou 2 mg/kg, voire jusqu'à 6 mg/kg/d, jusqu'à obtention de réponse. *Tous les patients recevaient des diurétiques avant et pendant le traitement par captopril.	*Réduction moyenne de la SBP et DBP (P < 0,05) La moyenne SBP /DBP -avant =146/105 -après=118/74. *La clairance du captopril chez des patients souffrant d'insuffisance rénale variait de 14,1 à 18,8 ml / min / kg chez cinq sujets ayant une clairance de la créatine entre 10 et 21 ml/min/1.73 m ² .	*Captopril est un agent antihypertenseur efficace chez les enfants atteints de maladie rénale primaire, une sténose de l'artère rénale, et le rejet de greffe rénale à dose de 0,5, 1 ou 2 mg/kg, voire jusqu'à 6 mg/kg/d. *Le schéma posologique pour le traitement à long terme a varié de 1,2 à 6 mg/kg/24 h.	*Neutropénie (2).
Mirkin et al¹⁰² 1985 Etude interventionnelle cohorte 2	11–15 ans (n =73)	*Evaluer l'efficacité et l'innocuité du Captopril.	*Le premier jour : De 0.3 mg/kg toutes les 8h à augmenter jusqu'à l'obtention de l'effet désiré. *Le dosage quotidien chez un enfant avec fonction rénale correcte, ne doit pas dépasser 6mg/Kg toutes les 8h.	*BP moyenne en position couchée a diminué (P < 0.001) Au bout de : *1mois : - 24 normalisations -24 réponses, pas de normalisation -14 pas de réponse -11non déclarés. *6mois : - 20 normalisations -8 réponses pas de normalisation -12 pas de réponse -33 non déclarés.	*Captopril a été démontrée pour être un médicament à sûr et efficace pour le traitement des enfants souffrant d'hypertension sévère.	*Hypotension (7), vomissements (5), symptômes posturaux (5), anémie (4), éruption cutanée (4), anorexie (3), leucopénie (6); le taux sérique de l'urée et de la créatinine a significativement augmenté (tous les deux, P<0.05). *Groupe de la transplantation rénale : une augmentation moyenne de la créatinine sérique moyenne de 1,1 (0,1) à 1,7 (0,2) mg/dL (P < 0.05).

Sinaiko et al¹⁰³ 1986 Etude interventionnelle cohorte 3	Prématurés aux adolescents (n=34)	*Etudier l'efficacité du captopril chez les enfants et les adolescents.	*0.5 mg/kg/dose, 1 mg/kg/dose, 2 mg/kg/dose.	*Moyenne de la SBP et de DBP a diminué pour les 3 doses ($P < 0.05$) <i>Chez les patients post-transplantation rénale, l'hypertension artérielle a diminué après captopril chez 94% des sujets, mais dans 62% une augmentation concomitante de la créatininémie a été observée (corrélation $[r] = 0,55, p < 0,02$).</i>	<i>*captopril s'est avéré être un agent antihypertenseur efficace chez les enfants sur une large tranche d'âge à dose 0.5 à 2mg/kg/dose.</i>	*Hypotension chez un patient présentant une sténose de l'artère rénale, vomissements (1), insuffisance rénale aiguë (1 patient avec une transplantation rénale et la sténose de l'artère rénale) taux de potassium plasmatique moyen a augmenté, aucun cas d'hyperkaliémie sévère.
Bouissou et al¹⁰⁴ 1986 Etude interventionnelle cohorte 4	1.5–18 ans (n = 25)	*Evaluer le traitement à long terme par le captopril chez les enfants souffrant d'hypertension d'origine rénale.	*1,3 mg/kg/d en 2 à 3 prises ; jusqu'à obtention de réponse (dose moyenne, 2,2 mg/kg/j)	*Moyenne SBP (indiquée comme mm Hg au-dessus de 50 ème percentile) a diminué pendant : -2 jours ($P < 0.01$) -3mois ($P < 0.001$) -6 mois ($P < 0.001$) 18mois ($P < 0.001$) *Moyenne DBP (indiquée comme mm Hg au-dessus de 50 ème percentile) a diminué pendant : -2 jours ($P = 0.02$) -3mois ($P = 0.001$) -6 mois ($P = 0.001$) 18mois ($p = 0.001$)	*L'utilisation isolée de captopril a été inefficace dans 13% des cas, mais la pression artérielle a chuté dans chacun d'eux après l'addition d'agents bêta-bloquants. *Aucune relation claire n'a été trouvée entre la réponse de la pression artérielle et l'étiologie, le degré d'activité de la rénine HT ou plasmatique (ARP).	*Pas d'effets secondaires survenus pendant le traitement, sauf pour un cas d'insuffisance rénale aiguë réversible chez un patient transplanté présentant une sténose de l'artère rénale.
O'Dea et al¹⁰⁵ 1988 Etude interventionnelle cohorte 5	Neonates, Age gestation nel 27–43 semaines (n =11).	*Evaluer le traitement de l'hypertension néonatale avec captopril.	*Dose moyenne au cours de la période initiale de 24 heures : 0,13 (0,05) mg/kg/j. * dose augmentée à une moyenne de 0,85 (0,3) mg/kg/j ; * dose moyenne au jour 21, 0,48 (0,19) mg/kg/j.	*Prétraitement BP : 124 (4)/84 (4) mm Hg. * post-traitement BP : 95 (6)/59 (4) mm Hg ($P < 0.005$).	*Le captopril est un agent antihypertenseur efficace chez nouveau-né. * la puissance et la durée d'action de captopril semblent être plus importantes dans ce groupe d'âge que chez les enfants plus âgés.	*Hypotension (1) chez un patient donné une dose initiale de 0,5 mg/kg/j.

Tack et al¹⁰⁶ 1988 Etude interventionnelle cohorte 6	Neonates, âge gestation nel 25-41 semaines (n =9)	*Déterminer l'efficacité du traitement par le captopril et les complications associées...	*Dose Initiale 0.3 mg/kg/dose.	*Prétraitement SBP : 153 (24) mm Hg. * post-traitement SBP : 94 (17) mmHg (P <0.001).	*Bien que le Captopril soit un agent antihypertenseur efficace chez les nourrissons atteints d'hypertension en revanche, on peut y avoir, des modifications des flux régionaux (notamment le flux cérébral) qui peuvent produire des complications grave(SNC).	*Hypotension avec réduction de 40 % dans BP de référence (9), oligurie (4), convulsions (2), infarctus hémorragique (1).
<u>Enalapril</u> Thomas Wells, alls²²¹ 2002 Etude interventionnelle prospective, randomisée contrôlée	6-16ans. (n=110 : 64garçons, 46 filles).	*Evaluer si l'enalapril baisse la pression artérielle chez les enfants d'une manière dose-dépendante.	*Patients<50 kg -Faible : 0,625 mg une fois par jour -Moyenne : 2,5 mg une fois par jour -Haute : 10 mg une fois par jour (voire 20 mg une fois par jour) *Patients>50 kg -Faible : 1,25 mg une fois par jour -Moyen : 5 mg une fois par jour -Haute : 20 mg une fois par jour (voire à 40 mg une fois par jour)	*Effet anti-hypertenseur : La baisse moyenne de la TA en position assise (24 heures) Pression artérielle diastolique : -Faible dose : _6,3 mm Hg (95 % CI= -9,2 à -3 ,4) -Dose moyenne : _8,9 mm Hg (95 % CI=12,2 à -5,6) -Dose élevée : _14,9 mm Hg (95 % CI=17,4 à -12,4) *Pente de la relation dose-réponse : -0. 3 mm Hg par unité augmentation dose ratio (p<0,001).	*Enalapril semble être un agent antihypertenseur efficace et généralement bien toléré chez les enfants âgés de 6 à 16 ans. *Une dose initiale de 2,5 mg chez les enfants pesants <50 kg et 5 mg chez les enfants pesants> 50 kg (moyenne = 0,08 mg / kg) administrée une fois par jour. * La pression artérielle a été réduite de manière dose-dépendante.	*vertiges(4) *maux de tête(2) *autres : douleurs thoraciques, une pression artérielle élevée, diarrhée, toux, dyspnée, prurit, rash, et un trouble de vision *Une hypotension symptomatique peut apparaître à des doses plus élevées, et les patients doivent être étroitement surveillés après que la dose de l'enalapril soit augmentée.

<u>-Fosinopril</u> Li et al ¹¹³ 2004 Etude interventionnelle randomisée contrôlée 1	6–16 ans (n = 253)	*Etudier l'efficacité de fosinopril dans le traitement de HTA chez les enfants.	*Randomisés à dose : - faible (0,1mg/kg/d). - Moyenne (0,3mg/kg/d). - Haute (0,6mg/kg/d). *jusqu'à 0,6mg/kg /j (dose max 40mg jusqu'à obtention de réponse).	*Diminution de SBR *Faible : 10.9 mm Hg *Moyenne : 11.3 mm Hg *Haute : 11.9 mm Hg (Non significatif (NS) pour une relation dose-réponse) *phase de retrait de 2 semaines du placebo randomisée : -augmentation de SBR : <u>Retrait au placebo</u> : 5.2 mm Hg <u>restant sur fosinopril</u> : 1.5 mm Hg (P=0.013) * phase ouverte de 52 semaines : 174 (83%) des patients atteints objectif d'une BP contrôlée (aucune analyse statistique effectuée)	*Fosinopril semble être efficace dans le traitement de l'hypertension. * pas de relation dose-réponse.	*Hyperkaliémie(1), augmentation de bilirubine(1), augmentation de créatinine(2), trouble psychique(1), torticolis(1). *<u>Période D</u> : Maux de tête (20,1%), rhinopharyngite (9,6%), toux (9,1%), pharyngite (8,6%), non spécifique : douleur abdominale.
Menon et al¹¹⁴ 2006 Etude interventionnelle en double aveugle. 2	6–16 ans (n=253) - 60,1% Blancs - 20,6% noirs - 13,8% d'origine Espanique - 2,0% d'Asiatiques - 0,4% amérindienne - 3,2% autres (n = 253)	* Continuation de Li et al.²¹ pour évaluer Les différences raciales dans la réponse au fosinopril chez les enfants hypertendus.	*Les périodes d'étude comprenaient : -une période de dépistage maximum de 10 jours. - <u>Période A</u> : une dose d'essai fosinopril de 0,1 mg / kg. - <u>Période B</u> : une phase de 4 semaines randomisée dose allant de faible (0,1 mg / kg), moyen (0,3 mg / kg) et élevée (0,6 mg / kg) de doses de fosinopril. <u>Les non-noirs</u> : -Chez 49 : 0,1/0,1 mg /kg	*Aucune relation dose-réponse chez des patients blancs, alors que chez les patients noirs : diminution de la SBP : -Faible dose (n =9) : 4.7 mm Hg -dose moyenne (n =19) : 11 mm Hg -forte dose (n =20) : 12.8 mm Hg -Relation dose-réponse : P =0.03	*Absence d'un effet dose-réponse de fosinopril chez les patients blancs suggère que toutes les doses étudiées étaient trop élevée avec une sensibilité inattendue à des doses plus faibles de fosinopril. * Chez les patients noirs, une relation dose-réponse est présente, ce qui suggère que les enfants noirs nécessitent une dose plus élevée par rapport au poids du corps afin d'obtenir un contrôle adéquat.	

		-Chez 53 : 0.1/0.3 mg /kg -Chez 50 : 0 .3/0 .6 mg /kg <u>Les noirs :</u> -Chez 12 : 0.1/0.1 mg/kg -Chez 20 : 0.1/0.3 mg/kg -Chez 20 : 0.3/0.6 mg /kg - Période C : une phase de retrait placebo de 2 semaines randomisée maximale - Période D : une étude d'innocuité ouverte de 52 semaines. Pendant cette période, fosinopril pourrait être titré de 0,1 mg / kg à 0,6 mg / kg pour obtenir un contrôle BP cible défini par SBP et DBP 90th percentile. *La dose maximale autorisée pendant toutes les phases était de 40 mg : c'est la dose recommandée pour un adulte.		
--	--	---	--	--

<u>Lisinopril</u> Soffer et al¹⁰⁸ 2003 Etude interventionnelle multicentrique, en double aveugle randomisée 1	6 -16 ans. (n=115)	*Evaluer l'innocuité et la relation dose-réponse (dose – effet) de lisinopril dans le traitement de l'hypertension chez les enfants.	<u>Phase I</u> : Dose réponse *<50 kg : - faible : 0.625 mg/d - Moyenne:2.5 mg/d - forte : 20 mg/d *>50 kg : - faible : 1.25 mg/d - Moyenne : 5 mg/d - forte : 40 mg/d <u>Phase II</u> : essais randomisés : soit au placebo ou continuer le lisinopril.	<u>Phase I</u> : *pente de la dose réponse de la DBP en position couchée : -0,28 mm Hg par unité augmentation dose ratio (P<0,001) <u>Phase II</u> : *La différence dans la DBP en position assise entre le lisinopril et placebo : 6.19 (1,86) mm Hg sur les groupes de 3 doses (P=0,001).	*Une dose quotidienne de lisinopril est efficace et bien tolérée chez les enfants hypertendus, âgés de 6 à 16 ans *Une dose initiale de 0,07 mg / kg / jour réduit la pression sanguine dans les 2 1ères semaines du traitement. *Il semble y avoir une bonne corrélation dose-réponse.	*Faible dose : maux de tête (1), diminution de leucocytes (1), élévation de la créatinine et urée sanguine (1) *Dose moyenne : étourdissements (2) *Dose élevée : maux de tête (3), abdominales douleur / diarrhée/nausées/vomissements (2), hyperkaliémie (1), augmentation du taux de l'urée et de la créatinine sérique (1, ayant abandonné l'étude)
Ann Raes, et al²²² 2007 Etude Observationnelle cohorte retrospective 2	02mois-17,7ans (n=123) Sur une période de 9,3 ans.	* Pour étudier l'efficacité anti-hypertensive, le dosage, la tolérabilité et les effets sur la croissance du lisinopril chez les patients pédiatriques au cours du traitement à long terme.	*Moyenne dose lisinopril initiale et finale étaient de 0,105 mg / kg / jour chez les patients hypertendus.	*Les valeurs de référence pour la SBP et la DBP qui étaient 136 et 90 mmHg, ont diminué après : -première dose : diminué à 118 et 75 mmHg -Trois mois : diminué à 118 et 73 mmHg -06mois : à 116 et 72 mmHg. -Après 6 mois de traitement, la PAS a diminué de 19 mmHg et le PAD a diminué de 18 mmHg..	*Lisinopril est un traitement efficace à long terme et bien toléré chez les patients pédiatriques qui sont hypertendus. *Des doses de 0,1 mg / kg / jour ont diminué la BP.	* hypotension (8,6%). *Les profils Hématologique et biochimique n'ont pas été affectés par le lisinopril. *La Croissance n'était pas différente des données enregistrées par des études de population belge.

Ronald J. et al 223 2007 Etude interventionnelle cohorte, muticentrique 3	6 mois à 15 ans (n=46) <u>Groupe I</u> (n = 9), âgés de 6-23 mois; <u>Groupe II</u> (n = 8), âgé de 2- 5 ans; <u>Groupe III</u> (n = 12), âgés de 6-11 ans; <u>Groupe IV</u> (n = 17), âgés de 12-15 ans.	*Etudier la pharmaco- cinétique du lisinopril.	*Une suspension de lisinopril (0,15 mg / kg/ jr) a été administrée à des patients <6 ans. *Les autres enfants ont reçu des comprimés de lisinopril, la dose quotidienne : - <25 kg : 2,5 mg. - 25 à 45 kg : 5 mg. - > 45 kg 10 mg. *La dose de lisinopril variait de 3,07 mg/m²/ jour dans le groupe I à 4,78 mg/m² par jour dans le groupe IV. NB : Cette étude a exclu les patients avec un DFG estimé < 30 mL/min / 1,73 m².	<u>*Concentration max (C_{max}) du lisinopril</u>, qui s'est produite 5-6 h après l'administration, - <u>Les Groupes I et II</u> 22 ng / ml - <u>Les groupes III et IV</u> : 44 ng / ml <u>*ASC 0-24 h</u> - Groupes I et II Elle variait de 301 à 311 ng · h / ml - Groupes III et IV : Elle variait entre 550-570 ng · h / ml (ASC=aire sous la courbe de concentration en fonction du tps)	*La pharmaco-cinétique du lisinopril chez les enfants hypertendus et les nourrissons sont relativement uniformes dans tous les groupes d'âge et conformes aux données historiques chez les adultes en bonne santé. *Lisinopril a été généralement bien toléré à la dose de 0,1-0,2 mg / kg par jour dans la populaton étudiée.	*Aucun événement indésirable grave, lié au lisinopril n'a été signalé.
---	--	---	---	---	--	---

<u>Ramipril</u> Soergel et al¹⁰⁷ 2000 Etude interventionnelle cohorte prospective 1	5-18 ans (n=14) La durée =6mois	*Etudier l'effet du ramipril sur la pression artérielle ambulatoire et l'albuminurie dans l'hypertension d'origine rénale.	*Initiale : 1,5 mg/m²/jour. *la Dose quotidienne passe à 3 mg/m²/d à la 2ème semaine si persistante de l'hypertension. *Chez certains patients, un traitement supplémentaire peut être nécessaire pour obtenir des niveaux de BP en dessous du 95e centile.	* Diminution de la SBP nocturne : - Avant le traitement : 6,9 % (4,8 %) - Traitement pendant 2 semaines : 8,7 % (3,7 %) (P = 0,12) - Traitement pendant 6 mois : 10,9 % (4,6 %) (P= 0,03) *Diminution de DBP nocturne : - Avant le traitement : 12,3 % (5,2 %) - Traitement des 2 semaines : 18,2 % (3,3 %) (P= 0,01) - Traitement des 6 mois : 17,1 % (8,2 %) (P =0,07) *Sur les 11 patients avec une augmentation de l'albuminurie. -6 ont répondu au ramipril par une réduction moyenne de 78% (intervalle 24-83%), -tandis que dans 5 albuminurie augmenté (médiane +19%).	*Ramipril peut être administré en monothérapie pour réduire la PA à long terme chez les enfants hypertendus souffrant de troubles rénaux chronique. *Ramipril semble être efficace pour réduire significativement la protéinurie chez environ la moitié des patients : néphroprotecteur.	*Infections des voies respiratoires supérieures (4), toux (2)
Wühl et al,¹¹⁰ ESCAPE Trial 2004 Etude interventionnelle cohorte prospective. 2	3 à 18 ans (n=397) pendant 6mois.	*Etudier l'efficacité anti hypertensive et anti-protéïnurique de ramipril chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique.	*6 mg/m² une fois par jour.	* Le changement de BP pendant le traitement était linéaire (P<0,0001). *Initialement la BP des patients hypertendus : a diminué de 11,5 mmHg (-2.2 SDs). *La BP des patients normotendus initialement : a diminué de 4,4 mmHg (-0,8 SDs). *Après six mois de traitement, la pression artérielle moyenne sur 24h a été réduite de 7,1 ± 8,0 mm Hg (soit de 1,3 ± 1,5 SDs).	*Ramipril semble être un agent antihypertenseur et antiprotéïnurique efficace et sûre chez les enfants atteints d'IRC avec hypertension associée.	*Hypotension(3), la baisse de la fonction rénale(3), anémie (numéros non signalés) *Ramipril a été arrêté chez trois patients dus à une hypotension symptomatique ou hyperkaliémie. Le taux d'hémoglobine ont diminué de 0,6 g / dL dans les deux premiers mois de traitement et sont restées stables par la suite.

Wühl et al.¹¹¹ 2009 Etude interventionnelle contrôlée, randomisée. 3	3–18 ans (n = 385)	*Définir la relation entre un contrôle Strict de la pression artérielle et la progression de l'insuffisance rénale chez les enfants.	*Procès de continuation à ESCAPE Trial.²⁰¹ -L'Intensifié du contrôle de la BP (dessous le 50^e percentile) : Ramipril 6mg/m² une fois par jour + autres médicaments non du système rénine-angiotensine ; -contrôle conventionnel de BP (50th–90th percentile) : Ramipril 6 mg/m² une fois tous les jours.	*Temps nécessaire pour la réduction de 50 %, dans la GFR : -Groupe de contrôle intensifié BP : 29,9 % -Groupe témoin BP conventionnel : 41,7 % (P = 0,02)	*un contrôle adéquat de la pression artérielle s'associe à un ralentissement de la progression de la maladie rénale chez les enfants atteints de maladie rénale chronique progressive due à glomerulopathies primaires ou hypoplasie-dysplasie rénal. * L'effet rénoprotecteur du contrôle de la pression artérielle s'ajoute au potentiel conféré aux IEC à haute dose.	-Hyperkaliémie (18), hypotension (2), une diminution GFR (50) ; les événements indésirables ne diffèrent pas significativement entre les 2 groupes
---	-------------------------------	---	--	--	--	---

ARA II losartan Ellis et al¹¹⁵ 2004 Etude interventionnelle cohorte 1	3–17 ans (n = 45)	*Evaluer l'efficacité à long terme et la sécurité de losartan pour abaisser la pression artérielle (BP) et pour la préservation de la fonction rénale chez des enfants hypertendus atteints de troubles rénaux chroniques.	*La dose initiale quotidienne est de 25 mg/m²/d soit 0,8 mg/kg/dose, puis la dose quotidienne totale finale est 35 mg/m²/d soit 1 mg/kg/dose.	Moyenne base SBP, 132 (2,2) mm Hg; moyenne SBP à visite 1 (<3 mois), 120.4 (2.7) (P< 0,01). Moyenne base DBP, 82.1 (1,8) mm Hg; moyenne DBP à visite1, 73,1 (1,9) mm Hg (P<0,01).	* Le traitement à long terme avec le losartan à dose initiale de 0,8mg/kg/dose (50 mg/jour max) puis à dose 1mg/kg/dose (100mg/j max) était associé à des bénéfices antihypertensifs et réno-protecteurs chez les enfants avec des troubles de fonction rénale. *Ce médicament a été bien toléré chez la plupart des enfants.	*Vertiges (7), maux de tête (5), asthénie (3), syncope (2), troubles de la vision (2), augmentation du taux sérique de la créatinine (2)
--	--	---	--	--	---	---

Shahinfar et al¹¹⁶ 2004 Etude interventionnelle Cohorte, multicentrique, randomisée, en double aveugle. 2	6-16 ans (n=175)	*Déterminer la relation dose-réponse pour losartan, de 2,5 à 100 mg, *Evaluer la sécurité et la tolérabilité du losartan chez les enfants hypertendus de 6 à 16 ans.	Phase I : - <50 kg : faible : 2.5 mg moyenne : 5 mg forte : 25 mg - >50 kg faible : 5 mg Moyenne : 50 mg forte : 100 mg Phase II Lavage au placebo ou la poursuite du losartan.	Phase I : Relation dose-réponse positive SBP (P =0,007) Phase II <i>*Les patients qui sont passés de faible dose au placebo :</i> <i>augmentation de DBP, 1,1mmhg (P=0,628)</i> <i>*Les patients qui sont passés de moyenne ou forte dose au placebo :</i> <i>augmentation de DBP, 6 mm Hg (P =0.003) .</i>	*Chez les enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans, le traitement par losartan réduit BP dans tous les sous groupes, d'une manière dose-dépendante. * L'évaluation de l'effet dose-réponse en fonction de la dose moyenne ajustée au poids a indiqué que le losartan à dose initiale de 0,7 mg / kg n'a pas montré son efficacité antihypertensive par contre la dose 0,75 mg / kg (Max 50 mg/j) était une dose efficace de départ. *Une dose allant jusqu'à 1,44 mg / kg/j (Max100 mg/j) a été bien toléré chez les enfants hypertendus *Il n'y avait pas d'effets indésirables cliniques graves liées au médicament.	* maux de tête le plus fréquent (5) *infection des voies respiratoires supérieures *Hypotension réversible (1)
---	--------------------------------	--	--	--	--	---

CCA <u>Amlodipine</u> Pfammatter et al 126 1998 Etude interventionnelle cohorte 1	3–19 ans (n =28).	*Etudier les effets de l'amlodipine chez les enfants souffrant d'une HTA.	*5 mg une fois par jour chaque matin; dose augmentée à 10 mg une fois par jour si nécessaire.	*SBP a diminué à 3 semaines ($P < 0,05$), 6 semaines ($P < 0,01$), et 12 ($P < 0,01$).	*L'étude prouve de la tolérabilité de l'amlodipine à long terme et de ses propriétés anti-hypertensives prises une fois par jour à la dose de 5 à 10mg/j dans l'hypertension pédiatrique. * elle semble indiquée chez les patients traités de façon concomitante avec la ciclosporine.	*Œdème (4), bouffées de chaleur (3), les céphalées (1).
Khattak et al 127 1998 Etude interventionnelle cohorte 2	1–17 ans (n =15)	* Evaluer la sécurité et l'efficacité de l'Amlodipine chez les enfants hypertendus bénéficiant d'une transplantation osseuses.	*La dose moyenne initiale de 0,12 mg / kg / j. *La dose moyenne maximale de 0,16 mg / kg / j.	*Diminution de la tension artérielle moyenne après traitement par l'amlodipine : -6,5 (2,7) / -5,9 (2,7) mm Hg ($P < 0,05$).	*Une analyse rétrospective de patients transplantés de moelle osseuse qui avait l'amlodipine incorporé dans leur traitement antihypertenseur , révèle significativement une plus faible pression artérielle par rapport au traitement de référence.	*Œdème de la cheville (2)

Tallian et al 224 1999 Etude interventionnelle cohorte 3	6-17 ans (n=21)	*Déterminer l'efficacité et la sécurité de l'amlodipine une fois par jour dans la population pédiatrique.	* Les patients ont reçu l'amlodipine une fois par jour à une dose moyenne de 0,07 ± 0,04 mg / kg/jour. *La dose quotidienne totale a augmenté de 25% chaque 5-7 jours si la pression artérielle moyenne à domicile mesurés (HBPM) étaient au-dessus du 95eme Percentile.	* Treize patients avec une hypertension artérielle essentielle légère à modérée atteint une PA moins ou égal au 95eme percentile en recevant l'amlodipine seule. *Deux patients atteints d'hypertension artérielle essentielle modérée requis antihypertenseurs supplémentaires pour atteindre leur objectif de PA. *Les patients atteints d'hypertension artérielle essentielle <13 ans ont requis le double de la quantité d'amlodipine par rapport à ceux >13 ans pour atteindre leur objectif PA.	* L'amlodipine est un agent d'antihypertension efficace avec des effets acceptables sur la sécurité et la qualité de vie. Grandes doses sont requises pour des patients de moins de 13 ans. *Elle peut être utilisé une fois par jour en mono thérapie pour les patients de plus de 12 ans atteints d'hypertension essentielle.	*Dix patients avaient des effets indésirables tout en recevant l'amlodipine : -Effets minimes ou modérés : Fatigue(6), maux de tête(5), vertige(2), douleur abdominale (3), rougeur de visage(4), œdème périphérique(4), nausée(1), vomissement(1).
Rogan et al 128 2000 Etude interventionnelle Cohorte, randomisée. 4	9-17 ans (n =11)	* Déterminer l'efficacité de l'amlodipine avec la comparaison à celle des inhibiteurs standards des canaux calciques à longue durée d'action (félodipine ou nifédipine) chez les enfants hypertendus.	*Randomisés pour 2 périodes de traitement: Ayant précédé le traitement CCA ou amlodipine. *chaque période du traitement est de 30 jours. *La dose initiale, 0,1 mg / kg / j une fois par jour; dose initiale maximale, 5 mg dose augmentée si nécessaire jusqu'à un maximum de 10 mg.	*La moyenne diurne de la SBP : -Amlodipine: 126,6 (3,4) mm Hg -La nifédipine / félodipine: 127,5 (3,4) mmHg (P=0,78). *Moyenne diurne de la DBP : -L'amlodipine: 78,6 (2,2) mmHg -La nifédipine / félodipine: 77,5 (2,2) mmHg (P=0,65) *TA moyenne systolique au cours de la nuit : -Amlodipine: 119,5 (2,9) mmHg - Nifédipine / Félodipine: 119,3 (3,4) mmHg (P=0,96). *TA moyenne diastolique au cours de la nuit: -Amlodipine: 74,7 (3,2) mmHg - Nifédipine / Félodipine: 74,3 (3,4) mmHg (P=0,95).	*Amlodipine peut être adapté de façon optimale pour le traitement des jeunes enfants, car jusqu'à présent, il est le seul antagoniste des canaux calciques qui peut être administré une fois par jour sous forme de préparation liquide. * Il n'a pas montré son efficacité par rapport aux autres IC cela nécessite des études sur un échantillon plus large.	*Aucun événement indésirable n'a été signalé.

Flynn et al 129 2000 Etude interventionnelle cohorte 5	13 mois-20 ans (n =55)	*Déterminer L'efficacité de l'amlodipine en comparant la pression artérielle (BP) de pré et en post traitement.	*Dose initiale: 0,05-0,1 mg / kg / dose. *On peut ajouter d'autres médicaments antihypertenseurs si l'amlodipine en monothérapie n'a pas contrôlé la BP.	*SBP moyenne De la ligne de base: 132 (13) mm Hg -Après l'amlodipine: 123 (11) mm Hg (P<0,0001). *moyenne DBP de la ligne de base: 79 (12) mm Hg -Après l'amlodipine: 71 (10) mm Hg (P<0,0001).	*Amlodipine permet de contrôler efficacement BP sans effets indésirables significatifs chez les enfants souffrant d'hypertension, et peut être utilisé en monothérapie. * Les jeunes enfants ont nécessité des doses plus élevées par kilogramme de poids corporel que les enfants plus âgés. Posologie biquotidienne peut-être nécessaire pour obtenir un contrôle de BP. *Des études pharmacocinétiques détaillées sont nécessaires pour confirmer ces observations.	*Vertiges (3), fatigue (2), bouffées de chaleur (2), œdème (1), effets non spécifiés (2).
von Vigier et al 130 2001 Etude interventionnelle Cohorte, prospective. 6	1-19 ans (n =43)	*Evaluer l'efficacité de l'amlodipine une fois par jour dans le traitement de l'HTA chez les enfants hypertendus.	*Dose initiale: - 10-30 kg =2,5 mg une fois/j. -≥ 31 kg= 5 mg une fois /jour. *Dose augmentée si nécessaire au maximum de 0,5 mg / kg / jour jusqu'à 20 mg / j.	*ABP moyenne : -Avant d'amlodipine: 150 (140-164) / 91 (84-95) mmHg -Après 16 semaines de l'amlodipine: 136 (126-146) / 81 (78-85)mmHg (P< 0,005).	* l'amlodipine est un médicament antihypertenseur efficace et plutôt bien toléré lorsqu'il est administré une fois par jour.	*Constipation (4), un œdème (4), les céphalées (4), rash (1).

Parker et al 131 2002 Etude Interventionnelle, cohorte 7	1-18 ans (n = 55)	*Etudier l'efficacité de l'amlodipine chez les enfants. *Déterminer la relation dose réponse de l'amlodipine.	*La dose moyenne initiale: 0,13 (0,1) mg / kg / j. *Dose augmentée jusqu'à avoir un effet.	Temps 1 (initiation du traitement) SBP significative: 140,98 (16,00) mm Hg Temps 2 SBP significative: 129,02 (14,75) mm Hg (P<0,001 pour la diminution de la PAS) Temps 3 SBP significative: 130,20 (14,85) mm Hg Temps 4 TAS moyenne: 136,08 (15,32) (P 0,002 = l'augmentation de la SBP)	*L'Amlodipine a diminué la BP chez ces malades. *Une légère augmentation de BP a été observée pour une thérapie à long terme, peut-être parce que les augmentations posologiques étaient inadéquates pour tenir compte de la croissance du corps. *En raison de la faible incidence d'effets indésirables et l'absence d'effets biologiques fonctionnels (surtout effets rénaux et cardio-vasculaires), une étude plus approfondie pour l'utilisation de doses croissantes pour maintenir BP dans une plage acceptable est nécessaire.	*Vertiges (4), la fatigue (2), les céphalées (14), œdème (3).
--	----------------------------------	---	--	---	---	--

Flynn et al 132 2004 Etude interventionnelle Randomisée, Double aveugle, Controlé contre le placebo 8	6–16 ans (n =268).	*Evaluer l'efficacité et la sécurité d'utiliser l'amlodipine chez des enfants qui souffrent de l'hypertension.	*Les 4 premières semaines : phase I randomisée à 2,5 mg ou 5 mg une fois par jour ; les patients dans le 5 mg groupe ont reçu 2,5 mg une fois par jour pendant 2 semaines, puis 5 mg pour les 2semaines qui suivent : -127 qui sont reçus le 2,5mg/j -141 qui sont reçus 5mg/j). *Deuxièmement 4semaines: Phase II randomisée pour continuer amlodipine ou un commutateur au placebo.	*Le changement dans la moyenne de la SBP ajustée: *Groupe placebo: 3,6 (12,7) mm Hg. *2,5 mg groupe: 6,9 (12,5) mm Hg (par rapport à placebo, P= 0,045). *5 mg groupe: 8.7 (13.3) mm Hg (par rapport au placebo, P=0,005).	* Par rapport à un placebo, 2,5 mg ou 5 mg amlodipine une fois par jour a significativement réduit la PA systolique et diastolique chez les enfants hypertendus. *Il y avait un effet dose réponse significative au traitement : on peut aller de 0,06 mg/kg /jour jusqu'à 0,34 mg/kg / jr *Les effets indésirables ne semblaient pas être dose-dépendante, sans dépasser la dose maximale recommandée d'adultes * L'œdème périphérique, qui se produit dans jusqu'à 15 % des adultes prenant l'amlodipine, 32% sont touché de ces enfants.	*La plupart des effets indésirables communs qui ont été considérés comme liés au traitement incluaient maux de tête(7), la migraine (1), sécheresse de la bouche (1), vomissements (1), élévation de la créatinine, hématurie, glycosurie, élévation du neutrophile: La majorité d'entre eux ont été classée comme bénins à modérés *effets sévères : l'œdème du visage (1), œdème des doigts et des éruptions cutanées (1), PVC (1). *Œdème périphérique a été signalé en : Phase I : - 4 des 127 sujets (3,1 %) du groupe de 2,5 mg. - 6 des 141 sujets (4,3 %) dans le groupe de 5 mg. Phase II : -aucun des sujets dans les groupes 2,5 mg. - en 2 patients de 88 sujets (2,3 %) dans le groupe 5 mg.
---	---------------------------------------	---	---	---	--	--

Flynn 133 2005 Etude observationnelle 9	1-16ans (n =33 : 19garçons, 14 filles)	*Examiner l'innocuité à long terme (6mois)de l'amlodipine chez les enfants hypertendus.	*Extension de la précédente étude.5 Pression artérielle enregistrée pour référence (avant amlodipine), rencontrer 1 (première visite lorsque BP a été contrôlée), et rencontre finale (dernière visite au cours de l'étude). * La dose quotidienne moyenne effective de l'amlodipine était de 0,18+/-0,17 mg / kg/j (varie de 0,02 à 0,74), similaire à celle dans notre rapport d'avant. *Tous les enfants ont reçu l'amlodipine comme le seul traitement pour leur hypertension.	*Tous les patients atteints d'HTA avec une valeur moyenne de départ SBP: 126 (13) mm Hg. -TAS moyenne rencontre 1: 118 (13) mm Hg. (P=0,0002 pour base vs rencontre 1). -TAS moyenne rencontre finale: 118 (15) mm Hg (P=Non Significatif (NS) de rencontre 1 par rapport rencontre finale).	*Le traitement prolongé par l'amlodipine est bien toléré chez les enfants hypertendus et fournit un contrôle durable de tension artérielle.	*Une hyperplasie gingivale(4) : Les quatre enfants qui ont déclaré une hyperplasie gingivale ont été greffés des organes pleins et recevaient un traitement concomitant : la cyclosporine. *étourdissements (1). *bouffées de chaleur (1). *fatigue (1).
---	---	--	---	---	--	---

Flynn et al 226 2006 Etude observationnelle Cohorte 10	6 mois à 17 ans (n=74)	*Estimer des paramètres pharmacocinétiques de l'amlodipine. *Pour déterminer si la pharmacocinétique de l'amlodipine est vraiment différente chez les enfants par rapport aux adultes.	* La durée médiane de dosage de l'amlodipine au cours de l'étude était de 17 jours, avec une variation de 7 à 90 jours. * La dose moyenne de l'amlodipine était de $0,17 \pm 0,13$ mg / kg / j, avec une variation de 0,03 de 0,77mg / kg /j. * Les doses d'amlodipine absolues variaient de 1,3 à 20 mg / j. *Parmi les sujets, 61 sur 74 (82%) ont reçu l'amlodipine une fois par jour. *Seulement 3 sujets de l'étude ont pris l'amlodipine dans une formulation liquide. *Les concentrations d'Amlodipine étaient similaires chez les sujets ayant reçu une prise ou deux prises par jour.	*L'analyse pharmacocinétique de population a été réalisée à l'aide NONMEM. *Pour un sujet au poids médian (45 kg), la clairance (CL / F) était de 23,7 L / h pour les hommes et 17,6 L / h pour les femmes, et le volume de distribution (V / F) était de 25,1 L / kg. *La fréquence des doses ne semble pas affecter les concentrations d'amlodipine chez les enfants. * CL ajustée au poids / F et V / F de l'amlodipine chez les jeunes enfants étaient significativement plus élevés que chez les enfants plus âgés, ce qui suggère un besoin de doses plus élevées lors du traitement des jeunes enfants avec l'amlodipine.	* La clairance de l'amlodipine et le volume de distribution chez les enfants plus âgés ayant un poids corporel comparable aux adultes sont semblables aux valeurs précédemment décrites chez les adultes. *Toutefois, les jeunes enfants ont des valeurs nettement plus élevées de clairance n normalisée par rapport au poids que les enfants plus âgés et les adultes. *Cela confirme que les jeunes enfants ont besoin de doses plus élevées en mg / kg pour maintenir le contrôle de la pression artérielle.	*06 effets indésirables liés au traitement ont été signalés chez 4 patients (5,4 %). Il s'agissait de maux de tête (4), nausées (1) et des vertiges (1). -Trois étaient considérés comme de faibles intensités. - 1 a été modérée. - 2 étaient sévères : liés aux traitements indésirables, nausées et vertiges, ont été signalés dans le même sujet et résolu le jour même, comme ils ont été initialement rapportés sans intervention spécifique.
--	-----------------------------------	---	--	---	---	--

Jeffrey Andersen et al 134 2006 Etude observationnelle Cohorte, rétrospective. 11	4 à 26 ans (n=32)	*Evaluer l'efficacité de l'amlodipine dans le traitement de l'hypertension chez les enfants et les adolescents.	*Etude rétrospective durant 03ans. *Amlodipine a été utilisé comme la seule thérapie chez 9 patients et chez le reste des patients(23) en association avec d'autres thérapies antihypertensive : inclus b-bloquants, inhibiteurs de l'ECA et diurétiques. *La dose initiale de l'amlodipine est 0,09± 0,13 mg/kg/j. La dose a été augmentée dans 20 des 32 patients à 0,23 ± 0,13 mg/kg/j. Amlodipine a été administrée une fois quotidiennement pour 26 patients et deux fois / jour pour 6 patients.	* La PA systolique est passé de 141 ± 15 à 132 9mmHg (P = 0,01). *La diastolique est passée de 84 ± 16 à 77± 8mmHg (P = 0,03).	*Tenant compte de son efficacité, de la faible incidence d'effets indésirables et la disponibilité d'une suspension, l'amlodipine est un agent efficace pour le traitement de l'hypertension chez les patients pédiatriques.	*Effets indésirables ont été signalés dans 4 des 32 patients (12,5 %) : -fatigue (n = 2). -vertiges (n = 1). -l'œdème de cheville (n = 1) qui a été grave nécessitant l'arrêt du traitement.
<u>Nifédipine</u> EVANS et al 226 1988 Etude interventionnelle Cohorte, prospective 1	6-15ans (n =12).	*Examiner l'efficacité et la sécurité de la nifedipine sublinguale dans le traitement de l'hypertension sévère aiguë chez des enfants souffrant de maladies rénales.	*Enfants de moins de 30 kg de poids corporel ont reçu 5mg nifédipine et les enfants d'un poids de 30 kg ou plus ont reçu 10 mg.	*La tension artérielle a été mesurée 30 minutes après l'administration du traitement : il y avait une baisse hautement significative (p <0,01) dans la tension : -Systolique de 164 mm Hg a 141 mm Hg -Diastolique de 118 mm Hg a 89 mm Hg -La moyenne de la pression artérielle la plus forte baisse étant observée dans la pression diastolique 29,6, avec systolique à 22.8.	*La nifédipine sublinguale à dose moyenne de 0,24 mg/kg est un médicament efficace et sans danger qui fera baisser rapidement la tension artérielle chez les enfants atteints d'hypertension sévère aiguë dans les 30 minutes avec *Une durée médiane d'action de trois heures.	*Le goût désagréable. *Les seuls effets néfastes qui ont été observés : - les palpitations (02) -rougeurs au visage (02) -maux de tête (01) -fatigue (01). *Un patient a vomit immédiatement après avoir reçu le médicament et n'a pas participé à l'étude. * Aucun patient ne s'est plaint d'étourdissements ; hypotension symptomatique.

Moncica et al 227 1995 Etude interventionnelle contrôlée, randomisée. 2	6 -18 ans (n = 21)	*Évaluer et comparer l'efficacité de nifédipine et felodipine à action prolongée dans le traitement de l'HTA chez les enfants présentant une insuffisance rénale.	*Étude randomisée à la felodipine ou la nifédipine à action prolongée pendant 1 mois, puis à changer avec l'autre médicament Dose Felodipine fixée à un quart de la dose de nifédipine à 20 mg / j maximale.	*Moyenne ABP -Systolique, jour: Nifédipine: 134 mm Hg. Felodipine: 128,5 mm Hg (NS). -Diastolique, jour: Nifédipine: 84,4 mm Hg. Felodipine: 77,6 mm Hg (P=0,05).	*Les deux médicaments sont efficaces peuvent être donnés avec succès à des enfants souffrant d'hypertension. * La pression artérielle moyenne diastolique diurne a été plus faible avec le felodipine que la nifédipine (P=0,05). *Vu la taille réduite de l'échantillon, des essais cliniques complémentaires sont nécessaires pour infirmer ou confirmer ce résultat.	*Aucun effet secondaire n'a été signalé.
Silverstein et al 228 1999 Etude observationnelle cohorte, retrospective 3	Tranche d'âge (n =24).	*Évaluer et comparer l'efficacité et les effets négatifs de deux bloqueurs de canaux calciques, les plus couramment prescrits chez les transplantés rénaux à savoir la nifédipine (ProcardiaR ou P) et l'amlodipine (NorvascR ou N).	*Une étude rétrospective de patients pédiatriques souffrant de maladie rénale, les patients transplantés ont initialement reçu la nifédipine et ont ensuite été commutés à l'amlodipine. *Dose de nifédipine 40,8 (26,5) (0,9 [0,5] mg / kg / j). *Dose d'amlodipine 4,3 (2,6) (0,1 [0,0] mg / kg / j).	*Prétraitement -SBP: 137,6 (10,9) mm Hg -DBP: 88,2 (10,9) mm Hg *La nifédipine -SBP: 126,4 (10,0) mm Hg -DBP: 77,2 (7,4) mm Hg (P=0,009 par rapport au prétraitement) *amlodipine -SBP: 125,0 (11,9) mm Hg -DBP: 76,1 (7,8) mm Hg (P= 0,007 par rapport au prétraitement) *La nifédipine en comparaison avec l'amlodipine -SBP: P=0.843 -DBP: P= 0.612	* Les deux inhibiteurs calciques utilisés sont efficaces et généralement bien tolérés. *En raison de la survenance de moins d'effets secondaires suite à l'utilisation de l'amlodipine par rapport à celle de la nifédipine, il est souhaitable d'utiliser l'amlodipine.	*Nifédipine Une hyperplasie gingivale (patients étaient également sur cyclosporine) (22), les maux de tête (7), bouffée de chaleur (6), fatigue (3), le vertige (6), le tube (4), palpitations (3), éruption cutanée (2), crampes dans les jambes (9) *Amlodipine La réduction de l'hyperplasie gingivale (20), stabilisation d'hyperplasie gingivale (2), maux de tête (3), bouffée de chaleur (2), de la fatigue (2), le vertige (1), gastro-intestinaux (1), palpitations (3), crampes dans les jambes(4).

David W. Egger et al 228 2002 Etude observationnelle cohorte, retrospective 4	4 mois à 18 ans : un âge moyen de 8,5 ans (n=166)	*Pour évaluer l'utilisation de la nifédipine à action courte pour le traitement de l'hypertension artérielle sévère chez les enfants.	*La dose administrée variait de 0,04 à 1,30 mg / kg, avec une dose moyenne de 0,30 mg / kg *On a mesuré les pressions systoliques et diastoliques avant et puis les 2 heures qui suivent la prise de traitement. *Âge, dose, le diagnostic primaire et utilisation d'autres agents antihypertenseurs ont été examinées par rapport à la réduction de la pression artérielle.	*PA systolique diminue en moyenne de 17%, variant de 1%-60%. *PA diastolique a diminué en moyenne de 28%, variant de -6% à 89%. * La réduction maximale de la pression artérielle systolique observée au cours de 6 h variait de 1% à 63%, avec une moyenne de 28%. *La réduction maximale de la pression artérielle diastolique observée variait de 8% à 89%, avec une moyenne de 43%.	* La nifédipine à action brève est un agent anti-hypertenseur oral important et efficace qui peut être utilisé en toute sécurité pour le traitement des urgences hypertensives chez les enfants. * Chez certains patients, il peut être associé à des changements profonds et imprévisibles à la fois de la pression systolique et diastolique. *L'étude suggère qu'il est préférable de commencer le traitement par une dose qui est inférieure à celle actuellement recommandée, afin de prévenir la survenue d'effets secondaires (lésions du SNC).	* Ils sont rares au nombre de 6 (0,03%) *Les effets indésirables observés dans les 6 h qui suivent l'administration de traitement : -Hypotension symptomatique. -Désaturation. -Troubles neurologiques : lésions du SNC observés chez deux patients. *Les effets indésirables ne sont pas attribuables seulement à la courte durée d'action???
<u>felodipine</u> Trachtman et al¹³⁶ 2003 Etude interventionnelle randomisée, contrôlée en double aveugle 1	6-16 ans (n =133)	*Évaluer la dose-réponse et la tolérance de la felodipine à libération prolongée en forme de comprimés (felodipine ER), chez les patients pédiatriques avec l'hypertension essentielle.	*Randomisées à la felodipine à libération rapide 2,5 mg, 5 mg, 10 mg une fois par jour ou un placebo.	*Changement de la <u>SBP</u> en position assise par rapport à placebo -2,5 mg: 0,71 mm Hg -5 mg: 0,064 mm Hg -10 mg: 1,13 mm Hg *Changement de creux <u>DBP</u> assis par rapport à placebo -2,5 mg: 2,07 mm Hg -5 mg: 4,64 mm Hg (P< 0,05) -10 mg: 1,31 mm Hg	* L'étude suggère que le médicament a été très bien toléré chez les enfants et les adolescents, pourtant les données ne garantissent pas son utilisation comme thérapie primaire. *Des essais cliniques complémentaires sont nécessaires pour définir l'efficacité anti-hypertensive de la felodipine ER pour les patients pédiatriques atteints d'hypertension essentielle ou secondaire.	*Maux de tête (33%) *les infections des voies respiratoires (12%) *nausées (10%)

<u>Nicardipine</u> J B Gouyon et coll. 229 1997 Etude Observationnelle Cohorte, rétrospective 1	8 nouveau- nés	*Evaluer l'efficacité de la nicardipine par voie intraveineuse (IV) pour le traitement de l'hypertension chez les nouveau-nés.	*Les doses de la Nicardipine variaient de 0,5 à 2,0 µg/kg/min et ont été donnés pour 03 à 36 jours.	*La pression artérielle systolique avait considérablement diminué après 12 à 24 heures de traitement de la nicardipine :-17 + /-17 % et -21 + /-10 %, respectivement). *La pression artérielle diastolique avait considérablement diminué après 24 heures de traitement (-22 ± 16 %). * La diminution de la pression artérielle est restée significative au cours des jours suivant le traitement.	*Nicardipine par voie intra-veineuse pourrait être un traitement de premier choix de l'hypertension chez les nouveau-nés prématurés à dose 0,5 à 2,0 µg/kg/min.	*Hypotension, œdème et tachycardie n'ont pas été observés au cours du traitement des nouveau-nés.
Jeff Michael et coll. 230 1998 Etude observationnelle Série des cas 2	03enfants : Fille14ans : Fille13ans : Fille12ans	*Evaluer l'efficacité de la nicardipine chez les patients souffrant d'hypertension artérielle liée à des troubles rénaux sous-jacents en unité de soins intensifs d'hypertension.	*Nous avons commencé avec une dose initiale de 5ug/kg / min et ensuite diminuer la vitesse de perfusion à 1± 3 ug/kg / min une fois le MAP désirée est atteint. * Une fois l'état du patient s'est stabilisé, la thérapie orale a ensuite été munie d'une combinaison d'un bloqueur des canaux calciques et d'un antagoniste b-adrénergique.	Cas 1 : *le nicardipine a été commencé à 5 ug / kg /minute. Le résultat était une réduction de la pression artérielle sur la période de 10 -15 min à 160 a 180/80 a 90 mmHg. *La perfusion de nicardipine a été poursuivie pendant 72h allant de 1 à 4ug/ kg /minute pour contrôler la MAP. * Une fois que le MAP a été bien contrôlée et que le patient était capable de tolérer un traitement oral, elle a commencé le nicardipine oral (30 mg toutes les 8 heures) et le labétalol (100 mg par voie orale toutes les 8 heures). *La perfusion intraveineuse de la nicardipine est sevrés à 1 mg / kg par minute, puis était interrompu. Cas2 : *Une perfusion de nicardipine a été commencée à 5ug / kg / minute. *Le labétalol a été poursuivi à 100 mg par	*Nicardipine offre des avantages particuliers par rapport aux autres agents couramment utilisés, tels que labetalol et le nitroprussiate de sodium. *Nicardipine a efficacement contrôlée la pression artérielle moyenne chez les trois patients. *Nicardipine doit être considéré comme un agent de première ligne pour le traitement des urgences hypertensives chez les enfants.	*À l'exception de la thrombophlébite superficielle occasionnelle, aucun effet indésirable n'a été noté.

				voie orale toutes les 12 h. *La pression artérielle systolique a été diminuée à 130-150 mmHg et la perfusion de nicardipine a continué pendant 6 jours à la dose de 1 ± 3 mg / kg / minute. À l'admission, les valeurs de laboratoire ont révélé une urée d'azote dans le sang de 116 mg / dl et un taux de créatinine de 16,5 mg / dl. La dialyse péritonéale a commencé au troisième jour à hôpital. * Après un contrôle réussi de la pression artérielle avec nicardipine intraveineuse et la correction des anomalies métaboliques de l'insuffisance rénale par dialyse péritonéale, la pression artérielle du patient a été contrôlée avec des médicaments oraux, y compris: labetalol 100 mg toutes les 12 h, Procardia XL 30 mg chaque matin, et le captopril 12.5 toutes les 6 heures. Cas3: *L'activité épileptique du patient a été contrôlée avec lorazépam intraveineux (2 mg) et la fosphénytoïne (20 mg / kg). La pression artérielle n'a pas répondu à aucune des trois doses intraveineuses de labetalol (10 mg, 20 mg, 30 mg). Une perfusion de nicardipine a débuté à 5 ug /kg/minute. Cela a entraîné une réduction rapide de la pression artérielle de 150 à 170/80 à 90 mmHg. La perfusion de nicardipine a été poursuivie à 1 ± 4 mg / kg par minute. *L'examen physique et l'évaluation en laboratoire au cours des 3 premiers jours d'hospitalisation ont suggéré une pancréatite. *L'échographie abdominale a révélé de multiples calculs biliaires. Le huitième jour d'hospitalisation, une cholécystectomie par coelioscopie. Un cathéter d'hémodialyse temporaire a été mis	
--	--	--	--	--	--

				en place et le patient est maintenu en hémodialyse du 9 au 27eme jour. Pendant ce temps, la perfusion de nicardipine a été poursuivie. Une fois que le patient a toléré une alimentation régulière, les médicaments oraux ont été utilisés pour contrôler la pression artérielle, y compris Procardia XL 60 mg / jour, labetalol 200 mg toutes les 12 h, et l'énalapril 2,5 mg toutes les 12 h. La dialyse péritonéale a été rétablie sans difficulté et le patient a été renvoyé à sa maison le 37eme jour de son hospitalisation.		
Frank Tenney et coll. 231 2000 Etude interventionnelle Cohorte 3	5 à 16 ans (n=7)	*déterminer l'efficacité de la nicardipine pour contrôler la pression artérielle chez les enfants atteints de crises hypertensives sévères.	*La dose de perfusion initiale était de 1,29 +/- 0,18 µg/kg/min. La perfusion a été maintenue à 2,57 +/- 0,20 µg/kg/min. *Le temps total de la perfusion chez sept patients était 532 heures (variant entre 30 et 158 heures).	*Chez six patients, le MAP est retourné aux valeurs de base dans une durée de 20 à 45 minutes (27,5 +/- 4,0 minutes). *Chez le patient numero 4, l'hypertension a été mal équilibrée en raison de la gravité de l'atteinte rénale et le dysfonctionnement cardiaque ; par conséquent, le MAP de ce patient a été progressi-vement abaissé après 24 heures.	*Nicardipine pourrait être considéré comme un agent de première ligne sans danger et efficace dans la gestion d'une hypertension sévère dans divers procédés de maladies infantiles. *Les concentrations plus élevées de la nicardipine peuvent risquer de thrombophlébite périphérique qui peut être prévu si administration par voie veineuse centrale.	Thrombophlébite(2).

Joseph T. Flynn et al 232 2001 Etude Observationnelle Cohorte rétrospective 4	2jours-17.9 ans : Age moyen de 94 mois (n=29)	*Examiner les effets de la nicardipine par voie intraveineuse dans le traitement des enfants atteints d'hypertension artérielle sévère.	*La dose initiale de nicardipine était de $0,8 \pm 0,3 \mu\text{g/kg/min}$. *La dose efficace moyenne a été de $1,8 \pm 1,0 \mu\text{g/kg/min}$ (varie de 0,3 à 4,0). *Le Contrôle de la pression artérielle a été atteint $2,7 \pm 2,1$ heures après l'administration de nicardipine . *On note que la plupart des patients (74 %) recevaient des autres agents antihypertenseurs avant la nicardipine. heures.	* Le traitement de la nicardipine a produit une réduction de 16 % de la pression artérielle systolique, une réduction de 23 % de la pression artérielle diastolique et une augmentation de 7 % de la fréquence cardiaque.	* Cette étude a démontré que la nicardipine était un traitement intra veineux sécurisé et efficace pour la gestion de l'hypertension artérielle sévère.	*Les effets indésirables de la nicardipine liés au traitement ont été observés chez 5 patients (16%) , Tachycardie a été notée chez 4 patients, 1 patient a présenté des bouffées de chaleur et 1 patient a signalé des palpitations. Ces 2 derniers avaient aussi une tachycardie. Le patient avec palpitations a subi une surveillance d'Holter, qui n'a montré aucune arythmie. Un patient a eu une hypotension relative après l'administration de la nicardipine, qui a été géré par la diminution de la dose perfusée. Un autre patient a reçu une surdose accidentelle de nicardipine qui a causé une hypotension importante.
T.A. Nakagawa et al 233 2004 Etude interventionnelle Cohorte 5	12j-15ans (âge moyen= 3,25) (n=10)	*Evaluer l'efficacité de la nicardipine par voie intraveineuse (IV) pour le traitement de l'hypertension post-coarctectomie chez les enfants avec la coarctation de l'aorte.	*Dose initiale de traitement médian de la nicardipine IV a été de $1,0 \mu\text{g/kg/min}$ (varie de 0,5 à $6 \mu\text{g/kg/min}$). *dose moyenne utilisée pour contrôler l'hypertension était $1,5 \mu\text{g/kg/min}$ (varie de 0.25 à $6 \mu\text{g/kg/min}$). * La durée médiane du traitement était de 26,3 h (varie de 13 à 49 h).	*Le traitement par la nicardipine IV a entraîné une baisse de 26,5 % dans la MAP de au cours de la première heure de traitement (p = 0,0006) : - La tension artérielle systolique moyenne a passé de 133 à 105 mmHg (p = 0,005) - la pression artérielle diastolique moyenne a passé de 75 à 52,5 mm Hg (p = 0,001. * Il y avait une réduction significative (p = 0,0005) pour le MAP au cours de la poursuite du traitement par la nicardipine IV.	*Nicardipine est un agent efficace pour le traitement de l'hypertension postcoarctectomie chez les enfants avec la coarctation de l'aorte sans changement important dans la moyenne de fréquence cardiaque.	*Aucun effet indésirable

Bêta bloquants <u>Propranolol</u> Griswold WR et al 1978 ¹¹⁹ Etude interventionnelle cohorte 1	5 à 16ans (n=9)	*Etudier l'efficacité du propranolol dans le traitement de l'HTA chez l'enfant. *Déterminer si le traitement par le propranolol influence l'activité rénine plasmatique.	*Propranolol a été lancé à une dose de 0,5 mg/kg / jour divisé 3 ou 4 fois par jour, en augmentant progressivement jusqu'à ce que la pression artérielle répondait ou les effets secondaires soient mis au point. *Efficacité de traitement a été évaluée après 3-4 jours. - 02 patients n'étaient sous aucun autre médicament au cours de l'étude - 2 ont reçu un diurétique plus alpha-méthylidopa - - 3 ont reçu un diurétique plus de hydralazine. * La posologie des autres médicaments a été constante 2 semaines avant que le propranolol a été démarré et tout au long de la période d'étude.	* Après traitement par le propranolol (voie orale), la pression artérielle : - Systolique a diminué en moyenne de 26 mmHg (P < 0,01). - Diastolique a diminué de 20 mmHg en moyenne (P < 0,01). * La dose de propranolol moyenne était de 2,5 mg/kg / jour.	*Propranolol est un agent antihypertenseur efficace et bien toléré chez les enfants à la dose de 2,5mg/kg/j. *Le traitement par le propranolol peut être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique ou une insuffisance rénale terminale nécessitant la dialyse.	*Un patient a développé une bradycardie au repos avec une fréquence cardiaque de 52b/min, en liaison avec la léthargie; cet effet secondaire a disparu lorsque le dosage du propranolol a été diminué et L'hydralazine a été ajouté. *Un autre patient a développé une anorexie légère qui a disparu sans changement de posologie.
--	--------------------------------	--	--	---	--	--

Friedman et al 1987 Etude interventionnelle cohorte 2	8 à 21 semaines (poids varie entre=1 000- 2600g) (n=17)	*Les objectifs de ce rapport sont d'élargir nos observations antérieures, afin de discuter les résultats du traitement de l'hypertension chez des patients prématurés après la sortie d'une unité de soins intensifs. Mais aussi de faire un suivi qui s'étend jusqu'à 4 ans.	*Dix-sept des bébés qui ont développé l'hypertension artérielle (tension systolique BP > 113 mm Hg) après la sortie d'une unité de soins intensifs néonataux ont été suivis pendant une période allant de 6 à 42 mois : -Cinq des bébés avaient une cause apparente de l'hypertension. -le reste des bébés n'avaient aucune étiologie évidente pour leur hypertension. NB : Il n'y'avait aucun facteur prénatal, obstétricale ou postnatale qui prédispose ces bébés à l'hypertension. *Seize des bébés ont été traités : -4 par des techniques chirurgicales - 12 par médicaments - propranolol à dose 1 à 3mg/kg / 24 h une à deux reprises par jour + /- chlorothiazide(10 mg/kg / 24h en une seule dose quotidienne si pas de contrôle de HTA(dans notre étude, il est rapporté chez un seul patient). *Tous les enfants traités médicalement ont pu arrêter le traitement antihypertenseurs à l'âge de 24 mois.	*Avec le traitement, la pression artérielle systolique varie de 88 à 110 mm Hg.	*Le suivi de tous les bébés sortis de l'unité néonatale de soins intensifs doivent bénéficier d'une surveillance attentive de la tension artérielle ; que ces enfants peuvent développer l'hypertension de cause inconnue et que l'hypertension chez ces patients est sensible aux médicaments. *Propranolol est un agent antihypertenseur efficace et bien toléré chez les nouveau-nés à dose 1 à 3mg/kg/24 h.	*Pas d'effets secondaires indésirables.
---	--	--	---	--	---	--

<u>labetalol</u> Timothy E. Bunchman et al 156 1992 Etude Observationnelle cohorte retrospective 3	4à 15ans (n=13)	*L'expérience avec l'administration intraveineuse de labetalol pour des enfants dans le traitement de l'hypertension artérielle sévère ou dans le contrôle de l'hypertension lorsque le médicament par voie orale ne peut être toléré.	*La dose initiale était de 0,55 ± 0,34 mg/kg (varie 0,2 à 1,0 mg. kg) *le dosage de la perfusion continue était de 0,78 ± 0,39 mg/kg / heure (allant de 0,25 à 1,5 mg/kg / heure). *Perfusion d'entretien de labétalol (c.-à-d après l'obtention d'une pression artérielles < 95 % pour l'âge) s'est produite à une moyenne de 1,1 +/-0,1 heures après la dose initiale. * Durée de la perfusion continue a été de 67,3 +/-57,1 heures.	*Une diminution significative de la pression artérielle systémique s'est produite dans toutes les phases de traitement : -Avant le traitement : 151/104+ /- 21.8/14.1 -Dose initiale : 143/99,1 +/- 17.7/11.1 -Dose de perfusion continue : 115.6/72.4 +/-7,7/9.5; p < 0,01). * On a comparé les patients avec un taux de créatinine >50 ml/min/1.73 m aux <20 ml/min/1.73 m 2, nécessitant les mêmes doses de labetalol pour le contrôle de la pression artérielle.	*Labetalol avec une dose initiale de 0,2 à 1,0 mg/kg suivie d'une perfusion continue (allant de 0,25 à 1,5 mg/kg / heure) est un agent efficace par voie intraveineuse pour contrôler l'hypertension artérielle, surtout si elle est sévère, chez les enfants. *Labétalol peut être prescrit aux malades ayant une insuffisance rénale chronique même au stade de dialyse : indépendamment de la fonction rénale.	*Effets secondaires de labetalol étaient rares. Aucun patient ne se plaint de fourmillements de cuir chevelu, bouffées de chaleur, l'apparition ou l'aggravation de la détresse respiratoire ou d'inconfort épigastrique. *L'évaluation histologique chez 5 des 11 patients qui avaient un dysfonctionnement hépatique pendant le traitement par voie orale de labetalol pendant une durée moyenne de 60 jours a révélé une nécrose hépatocellulaire chez quatre patients et l'hépatite chronique active en un. Bien l'incidence des effets hépatotoxiques au cours du traitement labetalol est faible, les tests périodiques de la fonction hépatique sont requis chez les patients recevant un traitement à long terme.
---	------------------------	---	--	--	---	---

Sorof et al¹⁴² 2002 Etude interventionnelle randomisée contrôlée, en simple aveugle 4	6-17 ans (n =140)	*Prouver l'efficacité de la combinaison de bisoprolol fumarate/hydrochl orothiazide (B/HT) Dans la diminution de la BP chez l'enfant.	*L'étude comprenait une période de 2 semaines en simple aveugle contre placebo : dépistage, une période de titration dose à double insu de 6 semaines, un entretien de dose à double insu de 4 semaines période, et une dose-tapering period à double insu de 2 semaines.	* SBP en position assise -Placebo: 4,9 mm Hg -Le B/HT : 9,3 mm Hg (P<0,05) *DBP en position assise : -Placebo: 2,7 mm Hg - B/HT: 7.2 mm Hg (P<0,05).	*Bien que des réductions significatives de la SBP et la DBP ont été prouvées par rapport au placebo (les deux, $P < 0,05$), il y avait un grand effet de placebo, et <50% des patients ont atteint leur pression artérielle cible d'un SBP et DBP inférieurs au 90e percentile.	*Maux de tête (16) *infection (2) *Rhinite (3) *Pharyngite (5) *Hypertension artérielle sévère (1).
<u>Metoprolol</u> DONALD L. BATISKY et al 140 2007 Etude interventionnelle randomisée contrôlée, en double aveugle 5	6 à 16 ans (n=140 la première étude)	*Evaluer la tolérance et l'efficacité de metoprolol à libération prolongée de succinate (ER metoprolol) sur l'hypertension artérielle (HTA) chez des enfants de 6 à 16 ans ayant une hypertension établie.	*Les patients ont été répartis aléatoirement à l'un des quatre groupes de traitement : -Placebo (n=23) -metoprolol à libération prolongée -0,2 mg/kg(n=45) - 1,0 mg/kg (n=23) - 2,0 mg/kg (n=49)	*Après 4 semaines de traitement, la moyenne de changements de la PA était : -placebo -1.9/-2.1 mmHg - metoprolol à libération prolongée -0,2 mg/kg : -5.2/-3.1 mmHg -1,0 mg/kg : -7.7/-4.9 mmHg -2,0 mg/kg :-6.3/-7.5 mmHg.	*Par rapport au placebo, metoprolol à libération prolongée réduit significativement la pression artérielle -systolique (SBP) à la 1 mg/kg et a la dose de 2 mg/kg ($P = 0.027$ et $P = 0.049$, respectivement) -diastolique (DBP) à la dose de 2 mg/kg ($P = 0.017$), on conclue qu'il y a une relation dose-réponse statistiquement significative.	*Dans l'étude de 4 semaines, un patient (placebo) a abandonné le traitement en raison d'un événement indésirable (infection des voies respiratoires supérieures). Le rythme cardiaque moyen a augmenté avec le placebo (5,4 battements par minute) et a ralenti avec ER metoprolol (changement maximum de 6,5 battements par minute à 1,0 mg / kg). La fatigue a été observé comme un événement indésirable par un seulement chez un patient dans chacun des groupes de 0.2, 1.0, 2.0 mg / kg au cours de la période à double insu

		* Le programme comprenait deux études: -(1) une étude multicentrique prospective, à double insu, contrôlée, placebo, randomisée, en groupes parallèles de doses différentes chez les enfants de 6 à 16 ans.				
	6-16 ans (n=100 deuxième étude)	- l'autre étude est un protocole ouvert de 52 semaines de traitement vise le recueil des renseignements de sécurité et de tolérabilité.	*La durée moyenne du traitement était de 354 jours. *La dose moyenne au début de l'étude était de 37 + / - 33 mg, qui a augmenté à 97 + / - 64 mg à la semaine 16 et à 112 + / - 69 mg à la fin de l'étude (semaine 52). *Environ 60% des patients ont reçu des doses de métoprolol ER 12.5 mg à 100 mg. *La médiane de la compliance au traitement sur une période de 52 semaines était de 96%.	*Administration générale et à long terme de métoprolol ER jusqu'à 52 semaines a été généralement bien toléré. *Le taux d'abandon du traitement était de moins de 5% sur une période de 1 an. *Quelques patients ont nécessité une réduction de la dose à cause de problèmes avec la sécurité et la tolérabilité de ce médicament nécessitant une autre classe de traitements anti-hypertenseurs : lisinopril, hydrochlorothiazide, Inhibiteur.	* Généralement, les résultats de la présente étude indiquent que ER métoprolol est un antihypertenseur efficace et bien toléré dans le groupe d'âge de 6 - à 16 ans.	*Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude de 52 semaines ont été des maux de tête (30 %), infection des voies respiratoires (20 %), toux (19 %), rhinopharyngite (13 %), Laryngo-pharyngite (12 %), fatigue (9 %), diarrhée (7 %) et vertiges (6 %). *La majorité des événements indésirables dans l'étude de 52 semaines étaient d'intensité légère à modérée

ABP : la pression sanguine artérielle; BP : la tension artérielle; BUN : de l'urée sanguine, CCA : un antagoniste des canaux calciques; DBP : la pression artérielle diastolique; ER : libération prolongée; IRT : maladie rénale en phase terminale; GFR : taux de filtration glomérulaire; HCTZ : hydrochlorothiazide; MAP : la pression artérielle moyenne, PA : une action prolongée; PVC : contractions ventriculaires prématurées; SBP : la pression artérielle systolique.

Tableau auxiliaire: Résumé des études d'antihypertenseurs chez les enfants les moins fréquents ??.				
Etude/ conception	patients	Interventions	Efficacité antihypertensive	Effets indésirables le plus fréquents
ARAII Valsartan Flynn et al ¹¹⁷ (2008)	1-5ans (n =90)	*La phase I: Pendant 2 semaines randomisées, à double insu, phase de dose-réponse; -faible: <18 kg: 5 mg ≥18 kg: 10 mg -Moyenne: <18 kg: 20 mg ≥18 kg: 40 mg -élevée: <18 kg: 40 mg ≥18 kg: 80 mg *Phase II: – ≥ 14 jours; randomisée au placebo ou la poursuite de la dose de valsartan .	*Changement dans la SBP moyenne en position assise, du début et la fin de la phase I: - Faible dose: 8,4 mm Hg (P <0,0001) - Dose moyenne: 8,3 mm Hg (P= 0,0002) - Dose élevée: 8,6 mm Hg (P <0,0001?) *De la fin de la phase I à la fin de la phase II: -valsartan: -1.5 Mm Hg -Placebo: 1,5 mm Hg (P= 0,0217).	*La gastro-entérite (4), la diarrhée (2), l'hépatite, soupçonnée d'être liés au médicament de l'étude (1), une élévation transitoire et isolé des enzymes hépatiques (4), hyperkaliémie (2).

Irbesartan von Vigier et al ¹¹⁸ (2000)	4–17 ans (n = 20)	*≤35 kg: 75 mg une fois par jour *>35 kg: 150 mg une fois par jour *Augmentation de la dose à la suivante, si l'hypertension n'est pas contrôlée: ≤35 kg: 150 mg une fois par jour > 35 kg: 300 mg une fois par jour.	*La tension artérielle systolique: -Avant l'irbésartan, 135 (128-140) -Avec irbésartan, 114 (105-126) (p<0,0001)	*Non pas été décrits
Franscini et al ¹¹⁹ (2002)	3–18 ans (n = 44)	*10-20 kg: 37,5 mg une fois par jour *21-40 kg: 75 mg une fois par jour *>40 kg: 150 mg une fois par jour Dose doublée si l'hypertension n'est pas contrôlée.	*Variation de la pression artérielle sur 18 semaines: baisse de 17/10 (13-22/7-12) mm Hg (P<0.005)	*Rash (1 [patient s'est retiré de l'étude]), douleurs abdominales (2), la constipation (4), la toux (2), diarrhée (3), étourdissements (3), la fatigue (3), l'insomnie(2).
Candesartan Simonetti et al ¹²⁰ (2006)	6 mois–16 ans (n = 17)	*< 10 kg: 2 mg une fois par jour *10-19 kg: 4 mg une fois par jour *≥ 20 kg: 8 mg une fois par jour *La dose a été doublée si nécessaire.	*Changement dans l'hypertension artérielle (n= 15): Baisse de 9/9 (3-13/3-18) (P< 0,01)	*Douleurs abdominales, constipation, toux, diarrhée, étourdissements, œdème, fatigue, maux de tête, insomnie, myalgie, hypotension orthostatique, éruptions cutanées (incidences pas publiées).

Trachtman et al, ¹²¹ CINCH Trial (2008)	6–17 ans (n = 240)	<u>La phase I</u> *les patients randomisés pouvant soit recevoir un placebo ou un des trois des niveaux du traitement de candésartan durant 4 semaines, <u>* < 50 kg:</u> -Faible dose: 2 mg une fois par jour -Dose moyenne: 8 mg une fois par jour -Dose élevée: 16 mg une fois par jour <u>* ≥ 50 kg:</u> -Faible dose: 4 mg une fois par jour -Dose moyenne: 16 mg une fois par jour -Dose élevée: 32 mg une fois par jour <u>Phase II</u> *Etude ouverte, 52 semaines 4 ou 8 mg une fois par jour, selon le poids du patient; ajustée en fonction de la réponse.	<u>La phase I</u> *Changement de SBP: -Faible dose: 8,56 mm Hg (P= 0,0074) -Dose moyenne: 11.17 mm Hg (P< 0,0001) -Dose élevée: 10,91 mm Hg (P< 0,0001) Toutes les doses: -10.22 Mm Hg (P<0,0001) <u>Phase II</u> SBP et DBP <95th percentile: 53% (<i>aucune analyse statistique effectuée</i>).	*Les événements indésirables entraînant l'arrêt de l'étude (8): hypotension, fracture du bras, des étourdissements, maux de tête, leucopénie, progression de la maladie rénale sous-jacente (2) Les plus fréquemment rapportés: maux de tête, infection des voies respiratoires supérieures, étourdissements, toux, maux de gorge.
Franks et al ¹²² (2008)	6–18 ans (n = 11)	* < 40 kg: 2 mg une fois par jour *40-79 kg: 4 mg une fois/jour * ≥ 80 kg: 8 mg une fois/jour Dose doublée si l'hypertension n'est pas contrôlée par la dose initiale.	*SBP: _7.4% (P =0.03) *DBP: _5.9% (P =0.01)	*céphalées (7), étourdissements (5), la nausée (4), la diarrhée (4), de la fatigue (2).
Schaefer et al ¹²³ (2010)	1–5 ans (n = 93)	*À la poursuite du procès CINCH) 29 Doses utilisées pendant l'étude : - faible dose: 0,05 mg / kg une fois par jour -Dose moyenne: 0,2 mg / kg une fois par jour -Dose élevée: 0,4 mg / kg une fois par jour. *À long terme (1 an) étude ouverte de l'étude d'expérience clinique : -Dose initiale: 0,2 mg / kg une fois par jour. -Dose maximale: 0,4 mg / kg une fois par jour.	* étude classée par dose: -SBP moyenne: de 6 à 12 mm Hg (P=0.014) -DBP moyen: 5.2 à 11.1 mm Hg (P=0,03) *1 an de l'étude ouverte, taux de répondeurs (SBP et DBP 95^e percentile): -48,2% -54,1% (<i>aucune statistique L'analyse effectuée</i>)	*Infection des voies respiratoires supérieures, infections urinaires , les symptômes de gastro-entérite (<i>aucune incidence publiée</i>) *Deux patients ont abandonné le traitement en raison d'un événement indésirable (douleurs abdominales et une aggravation d'une insuffisance rénale)

Olmesartan Hazan et al¹²⁴ (2010)	6–16 ans (n = 302)	2 cohortes: Cohorte A: diverses races Cohorte B: 100% noire <u>Période 1</u>: l'olmésartan pour 3 semaines * > 20 kg <35 kg: -Faible dose: 2,5 mg une fois par jour -Dose élevée: 20 mg une fois par jour * ≥ 35 kg: -Faible dose de 5 mg une fois par jour -Dose élevée: 40 mg une fois par jour <u>Période 2</u>: randomisée à l'olmésartan ou placebo.	<u>Période 1</u>: *cohorte A Changement SBP / DBP en position assise : -Faible dose: - 7,8 / - 5,5 mm Hg -Dose élevée:- 12,6 / - 9,5 mm Hg (dose-réponse SBP, P= 0,0008; DBP (P= 0,0026) *cohorte B Changement PAS / PAD en position assise : -Faible dose: -4,7 / -3,5 mm Hg -Dose élevée:-10,7 / - 7,6 mm Hg (dose-réponse SBP, P= 0,0032; DBP, P= 0,0125) *Cohorte A+ B -P<0,0001 pour SBP et DBP <u>Période 2</u>: *Cohorte A : SBP en position assise: -L'olmésartan: augmentation de 0.43 mm Hg -Placebo: augmentation de 4,9 mm Hg (P=0,0093) *Cohorte B SBP en position assise: -L'olmésartan: 1,4 mm Hg -Placebo: 3,8 mm Hg (NS) Cohortes A+ B P= 0,0029.	*cohorte A (groupe) : -Dose faible : maux de tête (7,4%), douleurs pharyngo-laryngées (6,3%) -Dose élevée: maux de tête (14,7%), vertiges (9,5%) -Les abandons de l'étude: 2 dans la cohorte A:hypertension modérée (1), hypoesthésie modérée(1) *cohorte B (groupes) -Dose faible: céphalées (5,4%) -Dose élevée: céphalées (8,9%); mal de dent (3,6%).
package insert¹²⁵ (2009)	1–5 ans (n = 59).	*0,3 mg / kg, étude ouverte une fois par jour pendant 3semaines, randomisées à l'olmésartan ou un placebo dans la phase à double insu.	*La moyenne de SBP /DBP était de 3/3 mm Hg inférieur à l'olmésartan(NS, 95%: CL -2 à 7/ -1à7).	Non pas été décrits.

CCA Isradipine Flynn and Warnick¹³⁵ (2002)	1 semaine– 16 ans (n = 72)	*La dose initiale, 0,05-0,1 mg / kg / dose; ajustée si nécessaire pour atteindre l'objectif de la pression artérielle cible (90e percentile). *La dose moyenne une fois cible BP atteint: 0,36 (0,17) mg / kg / j.	*Moyenne BP avant isradipine : -SBP: 132 (13) mm Hg. -DBP: 81 (12) mm Hg. *Moyenne BP pendant isradipine : -SBP: 117 (13) mm Hg -DBP: 68 (11) mm Hg (P< 0,0001).	*Maux de tête (2), bouffées de chaleur (2), étourdissements (1), tachycardie (1), sans précision (1).
---	---	--	---	--

1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) :

a) Usage thérapeutique

-Les IEC ont apparus pour diminuer la baisse de taux de filtration glomérulaire (GFR) chez les adultes atteints de néphropathie non diabétiques [148,149]. Le bénéfice pour les patients atteints de la maladie rénale résulte de la diminution de pression intra-glomérulaire causée par une dilatation de l'artériole efférente, qui conduit à une diminution de la pression de filtration et ainsi une nette diminution de la protéinurie. Cet effet a été démontré chez les enfants comme les adultes [150]. Dans un essai par le groupe Gisen, la diminution du taux de filtration glomérulaire par mois chez les patients adultes était de 0,53 mL / min dans le groupe ramipril contre une diminution de 0,88 mL / min dans le groupe placebo ($P = 0,03$) [148]. La forte prévalence de l'hypertension secondaire à la maladie rénale chez les enfants a fait que les IEC soient un choix de traitement populaire.

-L'effet bénéfique des IEC chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale chronique a été signalé dans le procès « Evasion » [111], qui a montré une diminution de la protéinurie de 0,82 à 0,36 g de protéine par gramme ainsi que de la créatinine dans les 6 premiers mois du traitement ($P < 0,001$).

-Comparés avec d'autres antihypertenseurs, les IEC ont maintenant la plus grande quantité de preuves en matière de leur utilisation dans la prise en charge de l'hypertension artérielle chez la population pédiatrique. En commençant par le captopril dans les années 1980, les données étayant l'innocuité et l'efficacité de ces agents chez les patients pédiatriques ont augmenté. Les Résumés des essais cliniques d'IEC chez les enfants sont répertoriés dans le [Tableau principal](#). Actuellement, aucune des études n'ont montré un avantage d'un IEC sur un autre, même dans la population adulte. En conséquence, les agents sont généralement

choisis sur la base de la facilité de dosage et la réponse de chaque patient et ainsi que sa tolérabilité.

v Captopril :(7)

-Aux États-Unis et au Canada, le captopril a été le premier inhibiteur de l'ECA à avoir été étudié chez les patients pédiatriques.

-Les études sur le Captopri à usage pédiatrique contenait un nombre limité de patients, étaient non contrôlée et ont évalué principalement les patients atteints d'insuffisance rénale [101 à 104, 151-155]. De nombreuses études menées sur très peu de patients et ne comportaient pas une analyse statistique des résultats.

-Un inconvénient de captopril est sa courte demi-vie qui est en moyenne= 1,5 heure (0.98–2.3 heures), qui est la plus courte relativement à celles des autres IEC, par conséquent, il nécessite un dosage fréquent allant jusqu'à 4 fois par jour pour obtenir un contrôle adéquat de la pression artérielle.

-Dans notre recherche bibliographique, nous avons trouvé 07 études : 05 qui évaluent l'efficacité et l'innocuité dans le traitement de l'HTA chez la population pédiatrique, un qui compare l'effet antihypertenseur de la monothérapie avec celui de l'association avec le bêtabloqueur, et un autre qui étudie L'effet de la réduction des apports sodiques sur l'efficacité du traitement par le captopril :

*Age : toutes les tranches d'âge y compris les nouveau-nés.

*Dose et mode d'administration:

-0,5, 1 ou 2 mg/kg, voire jusqu'à 6 mg/kg/d.

-Deux à trois fois par jour vue la courte demi-vie.

*Efficacité :

-Captopril s'est avéré être un agent antihypertenseur efficace chez les enfants souffrant de maladie rénale sur une large tranche d'âge.

***Propriété :**

- Bonne association de captopril + bêta-bloqueur pour un traitement intensif et efficace de l'HTA chez l'enfant.

- La combinaison du captopril avec une réduction modérée d'apport en sodium est efficace pour diminuer la pression artérielle chez les patients atteints d'hypertension essentielle.

- L'hypotension¹¹ et l'insuffisance rénale aiguë¹² ont été rapportées chez des patients présentant une sténose de l'artère rénale ; cette condition est maintenant considérée comme une contre-indication à tous les IEC et les antagonistes des β -récepteurs.

***Effets secondaires :**

- Les effets indésirables étaient minimes ; les plus fréquemment rapportés étaient l'hypotension et la leucopénie.

v Inalapril (1):

- Dans notre recherche bibliographique, nous avons trouvé une seule étude qui évalue l'efficacité et l'innocuité de l'énalapril.

- L'énalapril semble être un agent antihypertenseur efficace et généralement bien toléré chez les enfants âgés de 6 à 16 ans

- Une dose initiale de 2,5 mg chez les enfants pesants <50 kg et 5 mg chez les enfants pesants > 50 kg (moyenne = 0,08 mg / kg) administrés une fois par jour.

- La pression artérielle a été réduite de manière dose-dépendante.

- Effets secondaire :

- vertiges

- Maux de tête

- autres : douleurs thoraciques, une pression artérielle élevée, diarrhée, toux, dyspnée, prurit, rash et un trouble de vision

-Une hypotension symptomatique peut apparaître à des doses plus élevées, et les patients doivent être étroitement surveillés après que la dose de l'enalapril soit augmentée.

v Fosinopril :(2)

- Dans notre recherche bibliographique, nous avons trouvé deux études : une étude qui semble être la suite d'une autre, avec différents objectifs : la première étudie l'efficacité de fosinopril dans le traitement de l'HTA chez les enfants avec la détermination de dose réponse et la deuxième évalue les différences raciales dans la réponse au fosinopril chez les enfants hypertendus.

*Age : 6 à 16 ans

*Dose et mode d'administration :

- 0,1 à 0,6 mg/kg/dose (dose max 40mg)

- Une seule prise

*Efficacité :

-Fosinopril semble être efficace dans le traitement de l'hypertension.

*Propriété :

-Absence d'un effet dose-réponse de fosinopril chez les patients blancs suggère que toutes les doses étudiées étaient trop élevées avec une sensibilité inattendue à des doses plus faibles de fosinopril.

-Chez les patients noirs, une relation dose-réponse est présente, ce qui suggère que les enfants noirs nécessitent une dose plus élevée par rapport au poids du corps afin d'obtenir un contrôle adéquat.

* Effets secondaires :

-Par ordre de fréquence : Maux de tête, rhinopharyngite, toux, pharyngite, non spécifique : douleur abdominale.

-Autres moins rares : Hyperkaliémie, augmentation de bilirubine, augmentation de créatinine, trouble psychique et torticolis.

v Lisinopril:(3)

-Malgré l'utilisation clinique de lisinopril depuis plusieurs années dans différents groupes d'âge, il y a peu de données disponibles concernant le suivi à long terme chez les enfants, dans notre recherche, nous avons trouvé 03 articles : le premier évalue les effets et la relation dose-réponse de lisinopril en matière du traitement anti-hypertenseur chez les enfants, le deuxième étudie l'efficacité anti-hypertensive, le dosage, la tolérabilité et les effets sur la croissance du lisinopril chez les patients pédiatriques au cours du traitement à long terme, et le troisième étudie la pharmaco-cinétique du lisinopril.

*Age : toutes les tranches d'âge.

*Dose et mode d'administration:

-Les nourrissons et les enfants < 6 ans:

- Dose initiale de 0,1 à 0,15 mg/kg/dose quotidienne, puis jusqu'à l'obtention de réponse (max, 0,5 mg/kg/j).

-Enfants > 6ans :

- Initial de 0,07 voire 0,1 à 0,2 mg/kg/dose quotidienne (max, initiale 5 mg/dose), puis jusqu'à l'obtention de réponse (doses > 0,61mg/kg ou 40 mg/J).

-Une fois par jour

*Efficacités :

-Lisinopril est un traitement efficace à long terme et bien toléré chez les patients pédiatriques qui sont hypertendus.

*Propriété :

-la pharmacocinétique du lisinopril chez les enfants hypertendus et les nourrissons sont relativement uniformes dans tous les groupes d'âge et conformes aux données historiques chez les adultes en bonne santé.

-Il semble y avoir une bonne corrélation dose-réponse ; en effet, les doses plus élevées ont été associées à de plus fortes réductions de la pression artérielle.

-La Croissance n'était pas différente de celle enregistrée lors des études de la population belge.

*Effets secondaire :

- maux de tête, hypotension, leucopénie, élévation de la créatinine et urée sanguine, étourdissement, trouble digestif, hyperkaliémie.

v Ramipril:(3)

-Dans notre recherche bibliographique, nous avons trouvé 03 articles qui étudient l'efficacité anti hypertensive et anti-protéinurique de ramipril chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique (une étude est la suite d'une autre).

*Age : 03 à 18ans.

*Dose et mode d'administration :

-Initiale : 1,5 mg/m²/jour, puis 3 à 6 mg/m²/jour jusqu'à l'obtention de réponse en une seule prise.

*Efficacités :

- Ramipril peut être administré en monothérapie pour réduire la PA à long terme chez les enfants hypertendus souffrant de troubles rénaux chroniques.

*Propriété :

-Ramipril semble être un agent anti-protéinurique efficace et sûr chez les enfants atteints d'IRC avec hypertension associée.

-un contrôle adéquat de la pression artérielle s'associe à un ralentissement de la progression de la maladie rénale chez les enfants atteints de maladie rénale chronique progressive.

-L'effet réno-protecteur du contrôle de la pression artérielle s'ajoute au potentiel conféré aux IEC à dose élevée.

*Effets secondaire :

-Maux de tête, hypotension, hyperkaliémie, diminution de GFR, anémie, infection des voies aériennes supérieures, toux

b) *Effets indésirables*

-Les effets indésirables des IEC incluent : une hypotension, une hyperkaliémie, une augmentation du taux de la créatinine et d'urée sérique, la toux et une insuffisance rénale aiguë. L'inhibition de l'angiotensine II diminue la capacité de contraction des artères rénales efférentes, et cela diminue la capacité du rein à maintenir une pression intra-glomérulaire adéquate dans des situations de déshydratation ; ainsi, les IEC devraient être utilisés avec une extrême prudence chez les patients déshydratés. Les nouveau-nés et les prématurés doivent être étroitement surveillés tout en recevant des IEC car une hypotension grave a été signalée dans les rapports de cas [105, 162]. Les patients présentant une sténose de l'artère rénale peuvent développer une insuffisance rénale aiguë en cas d'administration d'un IEC [163] et, en raison de leur mécanisme similaire, le risque existe aussi pour les ARAII [163].

Une toux sèche est un effet indésirable commun chez les patients traités avec des IEC, qui se produit chez environ 10 % des patients adultes [164]. L'effet est peut-être dû à l'accumulation de la bradykinine dans les poumons [165]. Pour des raisons inconnues, la toux survient moins fréquemment chez les enfants, avec un taux de seulement 3,2 % dans une étude récente [166], bien que les rapports d'une incidence similaire que celui chez l'adulte ont également été notés [167].

-Le plus grave effet indésirable semble être l'angio-œdème. Bien que rare, avec une incidence de 0,1 % à 0,2 % [168], cet effet peut se produire à tout moment pendant le traitement, même après plusieurs années [112,169]. Les IEC sont contre-indiquées chez tout patient ayant des antécédents d'œdème de Quincke, quelle que soit la cause.

-Ils doivent être utilisés avec prudence chez les filles adolescentes et adultes en raison de risque de tomber enceinte du au foeto-toxicité : hypotension fœtale, des malformations cardiovasculaires, et d'insuffisance rénale aiguë [170], avec une prescription déconseillée au premier trimestre et strictement interdite au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres.

2. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) :

a) Usage thérapeutique :

-Au cours de la dernière décennie, le nombre d'études menées sur les ARAII chez les enfants a augmenté, en outre le nombre d'agents dans cette classe a élargi et une expérience clinique avec ces agents s'est développée. Semblables à des IEC, les ARA II offrent l'avantage de diminuer la protéinurie ainsi que de réduire la pression sanguine [172 à 174].Le bénéfique effet sur la protéinurie chez les adultes avec l'utilisation des ARA II a également été observé chez les enfants [114,118-120,123, 174-176].

-Les résumés des essais cliniques sur l'ARA chez les enfants sont répertoriés dans le [Tableau principal et accessoire](#). Comme avec d'autres agents antihypertenseurs utilisés en pédiatrie, il n'y a aucune étude comparant l'efficacité et l'innocuité d'un ARA II avec un autre.

-Les Études des ARA II chez les patients pédiatriques ont été menées avec le valsartan [117, 177, 178], Irbesartan [118, 119, 179,180], candésartan [120 à 123], losartan [115, 116, 176],et plus récemment avec l'olmésartan [124, 181, 182].

v *Losartan* :

-Dans notre étude, nous avons trouvé 02 études qui évaluent l'efficacité à long terme, la sécurité et la tolérabilité de losartan pour abaisser la pression artérielle chez la population pédiatrique

*Age : plus de 3ans.

*Dose :

-A dose initial : 0,8mg/kg/dose (max, 50mg/j)

-Puis à dose 1mg/kg/dose (max, 100mg/j)

*efficacité :

-Les deux études prouvent l'efficacité de losartan dans le traitement de l'HTA chez la population pédiatrique dans la baisse de la tension artérielle surtout chez les insuffisances rénales.

*Propriétés :

-Losartan a une relation significative de dose réponse.

-il a un pouvoir réno-protecteur surtout chez les enfants souffrant d'une atteinte rénale

-le traitement à long terme est bien toléré.

*Effets secondaires :

-Il n'y avait pas d'effets indésirables cliniques graves

-Ils sont rares :

- Surtout : Vertige et maux de tête .
- Autres : asthénie, syncope, troubles de la vision, augmentation du taux sérique de la créatinine, infection des voies respiratoires supérieures, hypotension réversible...

v Valsalvan :

-Valsartan a été étudié dans le procès de Flynn et al (25) : chaque dose testée produit significativement une réduction de la SBP en position assise (faible dose, $P < 0,0001$; moyenne dose, $P < 0,0002$; haute dose, $P < 0,0001$).

-Cet essai était aussi important que les sujets d'étude étaient 90 avec un âge de 1 à 5 ans, avec un âge moyen de 3,2 ans, ce qui est en fait l'une des très rares études menée chez les enfants < de 6 ans. Cependant, valsartan n'a pas obtenu

l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA =l'administration d'aliment et de médicament) pour une utilisation dans ce groupe d'âge.⁹¹

v Irbésartan :

- Irbésartan a été étudié dans 2 études par von Vigier et al²⁶ et Franscini et al [119], avec 20 et 44 patients, respectivement. Les deux études ont montré une diminution significative de la pression artérielle avec irbesartan ($P < 0,0001$ et $P < 0,005$, respectivement).

v Candesartan

- Dans procès du « the CINCH », Trachtman et al.²⁹ ont signalé l'efficacité du candesartan chez 240 patients à 3 doses après 4 semaines, avec une diminution significative de la SBP obtenus à chacun des bas ($P=0,0074$), moyen ($P<0,0001$) et haute ($P < 0.0001$) doses. Dans le prolongement de 52 semaines, ouvertes, le taux de réponse de SBP et DBP au-dessous de 95 e percentile est de 52 % à 1 an, bien qu'aucune analyse statistique n'a été effectuée sur ce résultat.

- Candesartan a également démontré des avantages de tolérabilité chez les enfants. Dans une étude par Meier et al [184], les enfants atteints de néphropathie trouvent le goût de candesartan préférable comparativement à celui de l'irbésartan, losartan, telmisartan et valsartan.

v Olmesartan

- Dans une vaste étude d'olmesartan, Hazan et al.³² menée sur 302 patients recevant des doses faibles ou élevées d'olmesartan. Le procès a été divisé en 2 cohortes, avec une cohorte A avec diverses races et une cohorte B étant composé de patients noirs uniquement. Les deux cohortes avaient une relation dose-réponse significative (cohorte A, $P=0,0008$; cohorte B, $P=0,0032$). Au cours de la seconde période de cette étude, les patients ont été randomisés pour continuer l'olmesartan ou rincés au placebo. Les patients de la cohorte A qui ont été emportés par un placebo de 14 jours ont connu une augmentation statistiquement significative de la

SBP contrairement aux résultats observés chez les patients ayant poursuivi l'olmésartan ($P = 0,0093$). Les patients dans la cohorte B qui ont été emportés par le placebo ont également montré une augmentation plus élevée dans SBP comparativement au placebo, mais il n'était pas statistiquement significatif (P non signalés).

b) Effets indésirables

-Le profil des effets nocifs de l'ARA II est très similaire à celui des IEC en raison de leurs mécanismes d'action similaires. Une hyperkaliémie, une hypotension et une dysfonction rénale sont tous les effets potentiels de l'ARA, tout comme les IEC [185]. Comme indiqué précédemment, l'extrême prudence doit être envisagée si le patient présente une sténose de l'artère rénale en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë [163]. L'absence d'effet sur la bradykinine est considérée comme responsable de la plus faible incidence de la toux et de l'œdème de Quincke [186].

-Cependant, il y a des rapports de cas de patients souffrant de toux et angio-œdème pendant le traitement par un ARA II [169, 187, 188]. Bien qu'il devrait théoriquement être une option pour les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke suite à la prise des IEC, des cas de patients développant l'œdème de Quincke sur IEC et puis aussi sur une a signalé des ARA II [187,188]. Les patients recevant un ARA, qui ont des antécédents d'angio-œdème secondaire à un IEC devrait être conseillés sur ce qu'il faut faire si l'angio-œdème devrait se produire à nouveau. Devant cette situation, il ne reste qu'arrêter le traitement médicamenteux et chercher des soins médicaux immédiats.

3. Antagonistes des canaux calciques (CCA)

a) Usage thérapeutique :

-Les CCA peuvent être utilisés en monothérapie ou quand un agent est nécessaire pour le contrôle de la pression artérielle, et ils ont une option en cas de contre-indications des IEC ou des ARA II [189]. Les résumés des essais cliniques de CCA chez les patients pédiatriques sont énumérés dans le [Tableau principal](#).

v Amlodipine :

-L'amlodipine est une troisième génération de dihydropyridine et a augmenté la biodisponibilité et la demi-vie, qui est devenue plus longue [192], par rapport à ses prédécesseurs.

-L'Amlodipine a plus de données d'essais cliniques pour soutenir son utilisation chez les patients pédiatriques [126-134, 190]. Son schéma posologique qui consiste en une seule prise quotidienne et son faible profil d'effets indésirables en font un choix attrayant [191]; dans notre recherche bibliographique, nous avons trouvé 11 études qui traitent l'innocuité de l'amlodipine sur le traitement de l'HTA chez l'enfant :

*Age: se varie entre 06 mois à 26 ans.

*Dose et mode d'administration:

-les enfants les plus jeunes nécessitent des doses plus élevées sur une base de mg/kg pour maintenir le contrôle de la pression qui varie entre 0,1mg/kg/jour jusqu'à 0,3mg/kg /jour (dose maximum 0,5mg/kg/j sans dépasser 20mg/jour).

- 10 à 30kg : 2,5mg/j

- >30kg : 5mg/j

- mode d'administration : Une fois par jour

-Il peut être préparé sous une suspension qui maintient sa longue demi-vie et ainsi, et peut toujours être administré une fois par jour.[101](#) [102](#)

***Efficacité :**

- Toutes les études ont montré une réduction importante de la PA.

***Propriétés :**

- elle a un effet dose réponse significatif
- le traitement par l'amlodipine prolongé est bien toléré chez les enfants

***Effets secondaires:**

- Maux de tête, vertige, œdème périphérique, troubles digestifs, rash, + / - hématurie, élévation de créatinine et de neutrophiles.

v Nifédipine :

- Dans notre recherche, nous avons trouvé 04 études qui déterminent l'efficacité, la tolérabilité de nifedipine pour le traitement de l'HTA chez l'enfant. En plus de cela, deux de ces études ont comparé la nifedipine avec d'autres inhibiteurs calciques : felodipine et l'amlodipine.

***Age:**

- A action brève : 4mois - 18ans.
- À action prolongée : à partir de 6ans (vu que sa présentation en comprimé).

***Dose et mode d'administration:**

- A action brève : variait de 0,04 à 1,30 mg / kg, avec une dose moyenne de 0,30 mg / kg une fois/j avec une durée d'action moyenne de 03h.

- A action prolongée :

- La nifédipine à libération prolongée est disponible en grands comprimés qui ne peuvent pas être écrasés ou mâchés, ce qui limite son utilité chez les jeunes enfants qui sont incapables d'avaler des comprimés.
- Enfants : initiale de 0,25 mg/kg/j ; 1 à 2 fois / j, puis jusqu'à l'obtention de l'effet désiré (max, 3 mg/kg/j jusqu'à 120 mg/j).
- Adolescent : libération prolongée : initiale de 30 mg par jour, puis jusqu'à l'obtention de l'effet désiré (max, 120 mg/j).

***Efficacité :**

- c'est un agent antihypertenseur oral important et efficace pour le traitement des urgences hypertensives chez les enfants.

***Propriétés :**

- *A action brève* : L'étude de David W. Egger et al (2002) suggère qu'il est préférable de commencer le traitement par une dose qui est inférieure à celle actuellement recommandée, afin de prévenir la survenue d'effets secondaires (lésions du SNC) par la diminution rapide de la tension artérielle ce qui limite son utilisation en cas d'hypertension artérielle aiguë nécessitant d'autres essais cliniques pour confirmer ou affirmer cette suggestion.

- *À action prolongée* : Une étude croisée a comparé l'utilisation de felodipine à libération prolongée avec la nifédipine à action prolongée chez les enfants atteints d'hypertension rénale. L'étude a significativement montré un meilleur contrôle DBP dans le groupe de felodipine, avec une moyenne DBP de 77,6 mm Hg dans le groupe de felodipine et 84,4 mm Hg dans le groupe de nifédipine ($P < 0,05$), mais ce résultat peut être en raison du plus faible taux de conformité des nifédipine. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ce résultat.

***Effets secondaires :**

- La Nifédipine avait une incidence plus élevée d'hyperplasie gingivale (91,7 %), avec la constatation de stabilisation ou de réduction chez tous les patients après relais à l'amlodipine donc on préconise d'utiliser l'amlodipine.

- *À action brève* :

- les palpitations, bouffées de chaleur, maux de tête, fatigue, hypotension symptomatique et désaturation, et signes neurologiques : lésions du SNC !!!!

- À action prolongée :

- les maux de tête, bouffés de chaleur, fatigue, le vertige, trouble gastro-intestinale, palpitations, éruption cutanée, crampes dans les jambes.

▼ Felodipine :

-Peu de données existent sur l'utilisation de felodipine chez les enfants, Trachtman et al. ont évalué la relation dose-effet et ainsi que la sécurité et l'efficacité de felodipine à action prolongée chez les enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans. Bien que l'utilisation de felodipine chez l'enfant n'a pas sensiblement réduit la SBP, par contre la DBP a connu une réduction significative ($P < 0,05$). Comme avec la nifédipine à libération prolongée, felodipine aussi doit être avalé entier et pas écrasé, limitant son utilisation chez les jeunes enfants.

- Effets secondaires :

Par ordre de fréquence : maux de tête, les infections des voies respiratoires, nausées, œdème palpébral.

▼ Nicardipine

-Dans notre recherche, nous avons trouvé 05articles contenant un nombre limité de patients, qui évaluent l'efficacité de la nicardipine par voie intraveineuse (IV) en matière de traitement de l'hypertension chez l'enfant.

*Age : toutes les tranches d'âges d'enfants.

*Dose et mode d'administration :

- Se varie entre 0,5 au 03ug/kg/min (on peut aller jusqu'à 5 à 6ug/kg/min), en perfusion continue

*Efficacité et propriété:

- Toutes les études ont montré une réduction importante de la PA qui est obtenue après les premières heures d'administration de nicardipine sauf qu'elle

peut apparaître tardivement (au cours des 24h) en cas de tares associées (dysfonctionnement cardiaque, Rénal...).

- Nicardipine pourrait être considéré comme un agent de première ligne sans danger et efficace dans la gestion d'une hypertension sévère dans divers procédés de maladies infantiles.

*Effets secondaires :

- Ils sont presque rares vu que l'échantillon est peu nombreux nécessitant d'autres études sur la population pédiatrique pour bien illustrer les effets néfastes de nicardipine : la tachycardie, des bouffées de chaleur, des palpitations, l'hypotension et thrombophlébite qui peut être prévu si administration par voie veineuse centrale.

v Autre moins fréquents :

- L'isradipine semble être efficace pour l'hypertension pédiatrique, mais sa courte demi-vie nécessite au moins 2 prises par jour. En effet, deux de ces études menées chez les enfants, ont signalé que la plupart des patients le prenaient 3 à 4 fois par jour [135, 195]. L'isradipine peut-être également préparé sous une suspension, mais cette formulation nécessite encore 3 à 4 prises par jour [135].

c) Effets indésirables

- Les CCAs sont généralement bien tolérés chez les enfants et les adultes. Les effets indésirables les plus courants chez les enfants comprennent des céphalées, bouffées vasomotrices, tachycardie, vertiges, œdème périphérique, hyperplasie gingivale, nausées, vomissements et constipation [189].

4) Les Antagonistes des récepteurs β :

a) Usage thérapeutique :

-Les B-bloqueurs, en particulier le propranolol, ont été utilisés chez les enfants pendant de nombreuses années. La plupart des brevets des antagonistes des β -Récepteurs ont été expirés avant la promulgation de la Loi sur « la modernisation Food and Drug Administration » (FDAMA), diminuant ainsi la probabilité de plus grands essais comparatifs randomisés de ces agents.

-Les résumés des essais cliniques de β -bloquant chez les enfants sont répertoriés dans le [Tableau principal](#).

-Dans cette recherche bibliographique, des études pédiatriques ont été trouvées seulement pour le métoprolol, propranolol et labetalol qui évaluent l'efficacité sur l'HTA avec une étude menée sur l'association thiazide/bétabloquants

v Propranolol (02 articles).

-Le Propranolol a été le premier β -bloqueur disponible aux États-Unis et est le plus couramment utilisé chez les enfants.

-Le Propranolol est un agent antihypertenseur efficace et bien toléré chez les enfants à dose 2,5mg/kg/j et aussi chez les nouveau-nés à dose 1 à 3mg/kg / 24h.

-Le Propranolol est également disponible comme sous forme d'une suspension liquide, facilitant l'administration chez les nourrissons et les jeunes enfants.

-Le traitement par le propranolol peut être utilisé en toute sécurité chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique ou d'insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse.

-Effets secondaires : bradycardie, anorexie qui sont rapporté dans les études.

v Labetalol (01 article) :

-Labetalol a également été utilisé chez les enfants pour le traitement de l'hypertension chronique.

-Labetalol a été lancé en raison de l'incapacité du patient à tolérer une bradycardie causée par le propranolol.

-labetalol avec une dose initiale de 0,2 à 1,0 mg/kg suivie d'une perfusion continue (allant de 0,25 à 1,5 mg/kg / heure) est un agent efficace par voie intraveineuse pour contrôler l'hypertension artérielle, surtout si elle est sévère, chez les enfants.

-Il peut-être utilisée chez les enfants souffrant d'une insuffisance rénale.

-Effets secondaires de labetalol étaient rares même que les effets hépatotoxiques au cours du traitement labetalol est faible, les tests périodiques de la fonction hépatique sont requis chez les patients recevant un traitement à long terme.

v Metoprolol (01 article)

-Metoprolol à libération prolongée (ER métoprolol) est un antihypertenseur efficace et bien toléré dans le groupe d'âge allant de 6 jusqu'à 16 ans à dose de 1,0 à 2 mg/kg /j.

-Puisque le Metoprolol à libération prolongée se présente en forme de comprimé qui peut être soit mâché ou écrasé, son utilisation chez les jeunes enfants reste entravée.

-Elle a un pouvoir dose –réponse

-Effets secondaires qui sont rapportés :

- par ordre de fréquence : maux de tête, infection des voies respiratoires, toux, rhinopharyngite , Laryngo-pharyngite , fatigue , diarrhée et vertiges .

- Ils sont d'intensité légère à modérée

v Association thiazide/betabloquant :

bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide (B/HT)

-On a prouvé l'efficacité de la combinaison de bisoprolol fumarate /hydrochlorothiazide (B/HT) dans la diminution de la BP chez l'enfant par rapport au placebo, $P < 0,05$. Pourtant ce dernier a induit une baisse de la BP chez $< 50\%$ des patients qui ont atteint leur pression artérielle cible d'un SBP et DBP inférieurs au 90e percentile.

b) Effets secondaires :

-Bien que les β -bloqueurs ont été utilisés chez les enfants pendant de nombreuses années, les décisions de traitement avec ces agents devraient tenir compte des effets indésirables [199, 200]. Les effets indésirables des β -bloquants incluent la bradycardie, la fatigue, l'hyperkaliémie et la dépression.

-La Fatigue apparaît plus fréquemment au début de la thérapie et se résout habituellement avec le temps. Autres effets sur le système nerveux central incluent la perte de la mémoire à court terme, des étourdissements, des hallucinations et des rêves vifs [201].

-Compte tenu des β -bloqueurs pour masquer les signes et les symptômes de l'hypoglycémie [201], si un patient souffrant de diabète sucré nécessite un traitement avec un β -bloqueur, avec un conseil de surveillance fréquente de la glycémie sanguine, en particulier le propranolol a été associé à l'hypoglycémie et donc les signes et les symptômes d'hypoglycémie sont un point important pour consulter, pour les patients ou les parents des patients qui reçoivent ces drogues [202].

-En raison de l'effet des B-bloqueurs de diminution du débit cardiaque, ces agents ne sont pas recommandés chez les athlètes et sont interdits par la National Collegiate Athletic Association rifle Sports (l'association nationale de la collégiale de l'athlétisme et du sport de tir) [199]. La mise en garde est recommandée chez les

patients ayant des antécédents d'asthme en raison de leur potentiel à causer des bronchospasmes ; par conséquent, les agents cardioselectifs sont préférés chez ces patients [200].

5) Les Diurétiques :

a) Usage thérapeutique :

-Bien que les diurétiques soient utilisés par la population pédiatrique, en particulier pour les patients présentant une rétention hydrosodée [197], aucun essai clinique contrôlé portant sur leur utilisation dans l'hypertension pédiatrique n'a été trouvé dans notre recherche bibliographique. Les diurétiques sont un pilier du traitement de l'hypertension adulte [96], mais sont généralement utilisés en association avec d'autres médicaments chez les enfants [96, 197].

-Les diurétiques servent principalement chez les enfants atteints d'hypertension, avec rétention hydrique, associée à une insuffisance rénale [197]. À l'exception des nouveau-nés, les études évaluant le traitement de l'hypertension pédiatrique avec diurétiques sont introuvables. Des études chez les nouveau-nés se concentrent sur la pharmacocinétique du furosémide [206, 209].

-Les diurétiques thiazidiques, tels que le chlorothiazide et hydrochlorothiazide, ont également été utilisés par la population pédiatrique, bien qu'aucune étude n'a été trouvée pour soutenir leur utilisation dans le traitement de l'hypertension pédiatrique. Le Chlorothiazide fournit un avantage, car il est disponible sous forme de suspension.

-De même, aucun essai clinique n'a été trouvé au rôle de soutien de l'utilisation la spironolactone dans l'hypertension pédiatrique, même s'il a été utilisé.

b) Effets indésirables

-Les effets indésirables du traitement diurétique incluent des effets orthostatiques ainsi que des troubles hydro-électrolytiques; en particulier l'hyponatrémie et hypokaliémie [204]. Des diurétiques thiazidiques peuvent causer une augmentation, des taux de lipides dans le sérum. Le Spironolactone et l'amiloride (un autre diurétique d'épargne potassique) peuvent causer une hyperkaliémie et une gynécomastie chez les garçons [210, 211]. Le risque d'hyperkaliémie peut être augmenté avec l'utilisation concomitante d'IEC.

V) Discussion

-La publication du quatrième rapport sur le diagnostic, l'évaluation et le traitement de la pression artérielle élevée chez les Enfants et Adolescents a présenté les mises à jour des lignes directrices pour la population pédiatrique.³ Le rapport établi les 50e, 90e, 95e et 99e percentiles de la DBP et la SBP pour l'âge, le sexe et la hauteur. Ces paramètres distinguent quels patients ont besoin de thérapie de changement de style de vie et quels patients ont besoin de thérapie médicamenteuse. Bien que le rôle de la thérapie du changement du style de vie chez les enfants en surpoids et les adolescents est clair, les conseils sur le choix de la thérapie de drogue primaire ou secondaire restent incertains. Malheureusement, les études en pédiatrie sont limitées. La Sélection de l'agent de première ligne, le plus approprié pour un enfant souffrant d'hypertension, est basée sur les étiologies de l'HTA, le profil d'effets indésirables du médicament et les tares associés.

-Conformément aux lignes directrices, les IEC, les ARA II, les CCAs, les β -bloqueurs et les diurétiques sont tous considérés comme des agents acceptables pour la monothérapie initiale.³ Les IEC, les ARA II et les CCAs ont actuellement le

plus d'efficacité avec un profil bibliographique soutenant leur utilisation en pédiatrie.

-Bien que plusieurs IEC sont disponibles, dans l'expérience des auteurs, l'énalapril et le lisinopril sont les plus utilisés, en raison de leur prise unique/jour, qui semble très pratique. Les IEC sont efficaces et bien tolérés chez les enfants et les adultes. Compte tenu de l'importance de l'hypertension secondaire due à la maladie rénale chez les enfants, les IEC et ARA II sont des agents préférés pour ces patients en raison de leurs effets sur la protéinurie. Au fil des années, le nombre d'essais cliniques qui étudient l'utilisation des ARA II a augmenté; ces études ont rapporté une diminution de la protéinurie et de la pression artérielle, ainsi qu'un profil d'innocuité favorable.

-Quant aux CCAs, en particulier l'amlodipine, ont des études soutenant leur utilisation chez les enfants. Quant à la nifédipine, il n'y a que des données soutenant l'utilisation de la formulation à libération immédiate dans l'hypertension artérielle aiguë.

-Bien que les essais cliniques soient disponibles justifiant l'utilisation des β -bloquant chez les enfants, ces agents sont limités au métoprolol, propranolol et labetalol. En raison de leur profil d'effet nocif, ils sont rarement utilisés comme agents de première intention chez les enfants souffrant d'hypertension. Une surveillance étroite des effets indésirables graves tels que la bradycardie est recommandée.

-D'autres drogues, comme les diurétiques, minoxidil et clonidine, ont peu de données chez les enfants et sont généralement ajoutées en tant qu'agents de troisième ou quatrième lignes.

-En somme, les données sur le traitement pharmacologique de l'hypertension pédiatrique sont limitées. La législation dans la FDAMA de 1997 et the Best Pharmaceuticals for Children Act (une meilleure gestion pharmaceutique pour les

enfants) ont autorisé 6 mois supplémentaires de l'exclusivité commerciale pour inciter les fabricants à mener des études cliniques chez les enfants, ce qui a augmenté le nombre de médicaments avec étiquetage pédiatrique [219]. Toutefois, dans une étude visant à évaluer les 6 essais posologiques soumis pour une exclusivité pédiatrique par la FDAMA, seulement 3 ont montré une relation dose-effet [217]. Les auteurs ont signalé que la sélection de la dose faible ainsi que le manque de formulations pédiatriques ont été associés à l'échec à montrer la relation dose-réponse

- Des études à plus long terme en regardant les points de terminaison clinique tels que la mortalité cardiovasculaire sont nécessaires. En outre, les données d'évaluation de l'innocuité à long terme de ces agents sont également nécessaires.

- La disponibilité des formes posologiques appropriées pour les enfants est un autre obstacle. La plupart des médicaments antihypertenseurs sont formulés pour une utilisation par les adultes comme les comprimés ou les capsules. La préparation de ces médicaments pour les plus jeunes enfants incapables d'avaler un comprimé ou une capsule nécessite la manipulation de la forme posologique, soit dans des comprimés divisibles ou des capsules ou de la suspension composée. Les préparations magistrales peuvent être aggravées lorsque les recettes appropriées et les instructions sont disponibles, bien que la manipulation des formes posologiques disponibles permette la possibilité d'erreurs. Bien que des progrès dans le traitement de l'hypertension pédiatrique ont été réalisés dans la dernière décennie, les tests des recherches supplémentaires portant sur l'innocuité et l'efficacité de formulations galéniques magistrales pour enfants sont justifiés.

- Vu l'absence d'obligation d'un examen systématique à la fin des études, il y a des limites aux conclusions. Des méta-analyses des résultats d'études de chaque médicament ne sont pas encore terminées. En outre, les niveaux de preuve de chaque étude n'ont pas été marqués, et une évaluation de partialité n'a pas été

achevée. Nos résultats étaient également limités à ce qui a été trouvé dans 2 bases de données, ce qui entraîne le risque de sélection. Le niveau de preuve pour les essais d'antihypertenseurs en pédiatrie varie considérablement, et ce facteur est à considérer lors du choix d'un agent.voir annexe (tableau).

VI) CONCLUSIONS

-Les options de traitement pour les enfants atteints d'hypertension chronique ont augmenté considérablement au cours des 20 dernières années. Les praticiens ont la possibilité de choisir parmi une grande variété de médicaments qui englobe des mécanismes d'action différents. Après ces études, les IEC, les ARA II et inhibiteurs calciques ont le plus d'études évaluant leur efficacité ainsi que leur innocuité chez les enfants atteints d'hypertension. En conséquence, ils sont les agents les plus utilisés dans l'hypertension pédiatrique et sont généralement bien tolérés. Autres agents antihypertenseurs sont généralement utilisés comme thérapie adjuvante et inclure les β -bloquants, les diurétiques et les vasodilatateurs.

-Comme la disponibilité des médicaments continue d'augmenter, la nécessité d'études cliniques contrôlées chez les enfants est apparente. La législation récente par la US Food and Drug Administration offre un incitatif pour les fabricants d'effectuer des études.

VII) Résumé

-L'HTA est une pathologie peu fréquente chez la population pédiatrique .Elle est dans 82% secondaire, donc il faut toujours S'acharner à trouver une cause.

-Un bon examen consiste, tout d'abord, à savoir prendre la TA, notamment adapter le brassard, et l'interpréter en fonction du développement de l'enfant.

-Après avoir confirmé l'HTA, le pédiatre doit envisager une stratégie en fonction du niveau tensionnel dans le dessein de traiter et de surveiller l'HTA.

-L'HTA chez l'enfant a fait couler beaucoup d'encre ces dernières décennies, vu la pénurie de médicaments avec AMM pédiatrique et conditionnement pédiatrique.

-Malgré les efforts fournis à ce propos, il reste toujours beaucoup à faire, pour bien éclaircir les différents paramètres de chaque molécule et faciliter le choix au prescripteur.

Abstract

-The arterial hypertension is a rare disease in the population pediatric population and is in 82% of the cases secondary, so we must always look for causes clinically, it manifests itself of ten by most frequent symptoms

-A good review is, first, to know how to take Blood pressure, including adapting the cuff, and interprets in terms of child development.

-After confirming the HTA, the pediatrician should consider a strategy based on the blood pressure level in the design process and monitor hypertension.

Hypertension in children has been much debated in recent decades, given the shortage of medicines with marketing authorization pediatric and pediatric packaging.

-Despite the efforts provided we still have a long way to go, in order to explain the different parameters of each molecule and each the choice for the prescribers.

- من النادر العثور على حالات ارتفاع الضغط الدموي لدى الأطفال، فهي في 82% من الحالات ثانوية، لدى وجب البحث عن سبب مسؤول عن المرض.

-الفحص الجيد يتطلب معرفة جيدة بكيفية قياس الضغط الدموي خاصة ضبط الشريط و تفسير النتيجة حسب نمو الطفل، بعد التأكيد من تشخيص ارتفاع الضغط الدموي على الطبيب أن يفكر في إستراتيجية أخذ بعين الاعتبار مستوى الضغط الملائم للعلاج و مراقبة ارتفاع الضغط.

-اختلفت الآراء حول مسألة ارتفاع الضغط الدموي بسبب قلة الأدوية المسموح بتداولها لعلاج الأطفال بالإضافة إلى عدم تهيئ الأدوية التي تناسبهم.

-رغم الجهود المبذولة ما زال هناك الكثير مما يجب فعله حتى نبين الفرق بين عوامل كل دواء و تسهيل عملية الاختيار على الواصفين.

ANNEXE

Tableau1 : Indications à la mesure de la tension artérielle
Maladies rénales ou cardiaques
Obésité
Prématurité, hypotrophie, prise de cathétérisme ombilicale
Transplantation d'un organe
Tumeur maligne
Neurofibromatose, sclérose tubéreuse de Bourneville, ambiguïté sexuelle Souffrant de maux de tête, épistaxis, paralysie du nerf facial, accident vasculaire cérébral, convulsion, trouble de la sensibilité, trouble visuel
Soins intensifs
Age > 3ans
Antécédents familiaux d'hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, maladies rénales et cardiaques

Tableau 2 : Principales Causes d'Hypertension secondaire : selon la fréquence (220)	
causes	fréquence
Cicatrice rénale (néphropathie de reflux)	30 à 40%
Glomérulonéphrite	20 %
Atteinte réno-vasculaire	10 %
Coarctation de l'aorte	10 %
Polykystose	5 %
Syndrome urémo-hémolytique	4 %
Tumeurs rénales	2 %
Phéochromocytome	1 à 3 %
HTA essentielle	5 %
*Causes diverses	4 à 5 %

Tableau 3 Principales Causes d'Hypertension secondaire : selon l'âge (22O)

Nouveau né	- thrombose des artères et veineuses rénales - Sténose de l'artère rénale - anomalies rénales congénitale - Coarctation de l'aorte - Dysplasie broncho-pulmonaire - prématurité
1année	- Maladie réno-vasculaire - Maladie parenchymateuse rénale - Coarctation de l'aorte - latrogène (médicaments, volume) - Tumeur - prématurité
1 à 6 ans	- Maladie parenchymateuse rénale - Maladie réno-vasculaire - Coarctation de l'aorte - Tumeur - Histoire du prématuré - Causes endocriniennes * - latrogène - hypertension artérielle essentielle
6 à 10 ans	- Maladie parenchymateuse rénale - Hypertension artérielle essentielle - Maladie réno-vasculaire - Coarctation de l'aorte - Causes endocriniennes - Tumeur - latrogène
Adolescents 12ans à 18 ans	- Hypertension artérielle essentielle - latrogène - Maladie parenchymateuse rénale - Causes endocriniennes - Coarctation de l'aorte
* causes rares	

Tableau 4 : Indications pour l'initiation du traitement pharmacologique chez les enfants hypertendus (22O)

Indications cliniques	Objectif de la pression artérielle
Hypertension artérielle persistante malgré les changements de mode de vie thérapeutique	<95th percentile
Hypertension avec endommagement des organes cibles	<90th percentile
Hypertension dans le cadre d'une insuffisance rénale	<90th percentile
Hypertension dans le cadre de diabète (type 1/2)	<90th percentile
Hypertension secondaire	<90th percentile
Hypertension primaire symptomatique	<95th percentile

Tableau 5 : le choix de traitement antihypertensive selon les maladies (22O)

Maladies	Médicaments
Sténose de l'artère rénale	IEC, ARA II, Diurétique, vasodilatateur
Diabètes	IEC, ARAII
Coarctation de l'aorte	Agoniste bêta
Maladie rénale	IEC, ARAII
Hyperaldostéronisme	GC, Eplerenone, spironolactone
Phéochromocytome	Alpha séquentiel et Agoniste bêta
Hypertension post-transplantation	CCB, IEC, ARAII

Tableau 6 : Antihypertenseurs pour le traitement de l'hypertension artérielle sévère (22O)

Médicament	Classe	Dose	Voie	Commentaires
Urgences (hypertension sévère avec des symptômes potentiellement mortelles)				
Esmolol	Beta bloqueur	100-500 µg/kg/min	Infusion intraveineuse	Très courte durée d'action; infusion constante. Peut causer une bradycardie.
Hydralazine ^a	vasodilatateur	0,2–0,6 mg/kg par dose	Bolus intraveineuse ou intramusculaire	- tachycardie, maux de tête, la rétention.
Labetalol (Trandate®)	Alpha et beta bloqueur	Bolus : 0,2-1 mg/kg par dose jusqu'à 40 mg/dose	Infusion intraveineuse ou bolus	- À utiliser avec prudence dans l'asthme et l'insuffisance cardiaque. - Préféré en cas d'urgence neurologique
		Infusion : 0,25-3 mg/kg par heure		
Nicardipine (Loxen®)	Bloqueurs Canaux calciques	1-3 µg/kg par minute	Infusion intraveineuse	- tachycardie. - Préféré en cas d'urgence neurologique
Nitroprussiate de sodium	Vasodilatateur	0.53-10 µg/kg par minute	Infusion intraveineuse	Associée avec le cyanure et la toxicité de thiocyanate. Niveaux de moniteur avec (> 48 h) utilisation ou à une dysfonctionnement hépatique ou rénale
Urgences (hypertension sévère avec des symptômes moins importants)				
Furosémide (Lasilix®)	Diurétique	1 à 3 mg/kg/24h jusqu'à 10 mg/kg/j	Orale ou iv.	Hypokaliémie, ototoxicité, céphalées, calciurie.
Clonidine ^b	Agoniste alpha Central	0,05-0,1 mg / dose peut être répétée jusqu'à 0,8 mg de dose totale	Orale	- la sédation et la xérostomie.
Enalapril	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	0,05-0,1 mg/kg par dose jusqu'à 1,25 mg/dose	Bolus intraveineuse	- hypotension prolongée, oligurie, et hyperkaliémie.
Fenoldopam	Agoniste des récepteurs de la dopamine	0,2-0,8 µg/kg par minute	Infusion intraveineuse	Production d'une réduction modeste dans la PA dans un essai pédiatrique clinique jusqu'à l'âge de 12 ans.
Isradipine	bloqueur des canaux calciques	0,05-0,1 mg/kg par dose	Orale	Suspension stable peut être combinée.
Minoxidil (Lonoten®)	Vasodilatateur	0,1-0,2 mg/kg par dose	Orale	Vasodilatateur oral le plus puissant, longue durée d'action.

a- Peut être utilisé dans le traitement initial hypertensive d'urgence à la dose de 0,1 mg / kg

b- Expérience Limitée déclaré en pédiatrie; petites doses peuvent être nécessaires chez les jeunes enfants

Tableau 7: Agents antihypertenseurs utilisés dans le traitement de l'hypertension chronique pediatrique.

CLASSES		Génériques	Nom de spécialités	Dose	Nombre prises/ 24 h	Nombre d'étude
IECs	Captopril	Captopril 12, 5; 25 et 50 mg	Lopril ; Captolane 25 et 50 mg cp séc. Capoten 5 mg/ml Sol Buv	-Prématuré de >terme < 7 jours : initiales de 0,01 mg/kg/dose. -Nouveau-nés de terme > 7 jours : initiales de 0,05 à 0,1 mg/kg/dose, dose max, 0,5 mg/kg/dose. -Nourrissons : initial 0.15–0.3 mg/kg/dose, dose max : 6 mg/kg/j. -Enfants : initiales de 0,3 à 0,5 mg/kg/dose, dose max : 6 mg/kg/j. -Les enfants plus âgés : initial 6.25–12.5 mg/dose toutes les 12 à 24 h, dose max, 6 mg/kg/j. -Adolescents : initiale de 12,5 mg/dose, dose max, 450 mg/j.	3x/jour	7
	Enalapril	Enalapril 5 et 20 mg	Renitec 5 et 20 mg cp séc.	-Nouveau-nés : initiale de 0,1 mg/kg/J. -Les nourrissons et les enfants : initiale de 0,1 mg/kg/d, dose max : 0,5 mg/kg/j. -Adolescents : initiale de 2,5 pour les enfants < 50kg et 5 mg/j pour les enfants > 50kg, dose max, 40 mg/j.	1 à 2x/j	1
	Fosinopril		Fozitec 10 cp séc, et 20 mg cp	-Enfant > 6ans: initial 0,1mg/kg/j, dose max, 40 mg/jour	1 x/j	2
	Lisinopril	Lisinopril 5 et 20 mg	Zestril 5 ; 20 mg cp (20 mg cp séc.)	-Les nourrissons et les enfants < 6 ans: Dose initiale de 0,1 mg/kg/dose quotidienne, dose max, 0,5 mg/kg/j. -Enfants > 6ans : initial de 0,07 mg/kg/dose quotidienne (max, initiale 5mg/dose), doses max : 1mg/kg/j à ne pas dépasser 40 mg/j.	1 à 2x/j	3
	Ramipril	Ramipril ; 1,25 2,5 ; 5 et 10 mg	Triatec 1,25 ; 2,5 ; 5 et 10 mg cp séc.	2,5mg/jr	1 x/j	3
ARA II	Losartan		Cozaar 50 et 100 mg cp séc.	Enfants 6 à 16 ans: initial de 0,7 mg/kg/dose (à ne pas dépasser 50 mg/jour), dose max : 1 mg/kg/dose, (à ne pas dépasser 100 mg/j)	1 à 2x/j	
L/B Antagonist	Labetalol		Trandate 200 mg cp séc.	2 à 3mg/kg/jr, dose max: 10 à 12mg/kg/J voir 2,4 g/jour.	2x/j	1

BETA BLOQUA NTS	Atenolol	Atenolol 50 et 100 mg	Tenormine ; Betatop 50 et 100 mg	0.5à 1 mg/kg/jr, dose max : 2mg/kg/J	1 à 2x/j	-
	Metoprolol	Metoprolol 50 et 100 mg	Lopressor ; Seloken 100 mg cp séc.	Diffusion immediate Enfants et adolescents de 1 –17 ans : initial de 1 a 2 mg/kg/d, dose max : 6 mg/kg/j jusqu'à 200 mg/j). Liberation prolongee Enfants> 6 ans: initiale de 1 mg/kg/d (max initiale, 50 mg/j), puis titrer a effet desire (max, 2 mg/kg/d ou 200 mg/j).	2x/j	1
	Propranolol	Propanolol 40 mg	Avlocardyl 40 mg cp séc. ; Syprol 5 mg/5 ml ; 10 mg/5 ml ; 50 mg/5 ml sol buv	Nouveau né : 3 mg/kg/j. Enfants et adolescents de 1 –17ans : initiale de 1 a 2 mg/kg/j, dose max : 4 mg/kg/j.	2 à 3x/jour	2
IC	Amlodipine	Amlodipine 5 et 10 mg	Amlor 5 et 10 mg gélules	-Les enfants les plus jeunes : 0,1 à 0,3mg/kg/dose, dose max : 0,5mg/kg/j, à ne pas dépasser 20mg/j -Enfants 10kg : 2.5 mg/j -Enfants 10-30kg : 5 mg/j (dose max, 10 mg/d).	1à 2x/jour	11
	Isradipine			Enfants : 0.05–0.15 mg/kg/dose 3 a 4 fois / j, puis titrer a l'effet desire (max,0,8 mg/kg/j jusqu'a 20 mg/j) 0,05 à 0,15 mg/kg/dose	3 à 4x/jour	
	Nifedipine	Nifedipine 5, 10 mg la forme retardée	Adalate 5,10 mg cp ; LP 20mg, chrono- adalate30mg.	Forme brève : 0,25 à 0,5 mg/kg/j, dose max 1,3 mg/kg/j Forme prolongée: Enfants initiale de 0,25 mg/kg/j_ 1 a 2 fois / j, dose max : 3 mg/kg/j jusqu'a 120 mg/j) Adolescent initiale de 30 mg par jour, puis titrer a l'effet desire (max, 120 mg/j)	1à 2x/jour	4
	Felodipine	Felodipine10 mg		Enfant : 0.1 mg/kg/d en une ou deux reprises jusqu'à 0.6 mg/kg/d Dose max, 10 mg/d.	1 x/j	1

Diurétiques	Chlorothiazide			10mg/kg/jr	2 à 4 x/jour	
	Furosémide	Furosémide 20 mg ;40 mg cp	-Lasilix 20 mg ; 40 mg cp -Lasilix special 500 mg cp -Lasilix solution buvable 10 mg/ml	0,5 à 2 mg/kg/jr, dose max: 10 à 15 mg/kg/jr.	2 à 4 x/jour	
	Hydrochlorothiazide			1mg/kg/jr , dose max: 4mg/kg/jr.	2x/jour	
Vasodilatateurs	Hydralazine			0,25 mg/kg/dose, dose max 7,5mg/kg/jr.	3 à 4x/jour	-
	Minoxidil		Lonoten 5 et 10 mg cp séc.	0,1 à 0,2 mg/kg/dose, dose max : 1mg/kg/j, Max50mg/j.	2 à 3x/jour	-

BIBLIOGRAPHIE

1. Norwood VF. Hypertension. *Pediatr Review* 2002. 23: 197-209.
2. Ronald J, Portman MD. Pediatric hypertension: Definition, Diagnosis, Evalution. *Pediatr Adolesc Health Care*, August 2005. 262-273.
3. André JL. Hypertension artérielle chez l'enfant et l'adolescent. *EMC-Cardiologie Angeiologie 2* (2005): 478-49
4. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004. 114 (suppl2):555-76.
5. André JL, Deschamps JP, Gueguen R. La tension artérielle chez l'enfant et l'adolescent. Valeurs rapportées à l'âge et à la taille chez 17067 sujets. *Arch. Fr.Pédiatr* (1980). 37 :477-482
6. André JL. Epidémiologie de l'hypertension artérielle.Néphrologie pédiatrique :21 :193-200.
7. Lever AF, Harrap SB. Essential hypertension: a disorder of growth with origins in Childhood. *J Hypertens* (1992).10: 101-20.
8. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension* (2002).40: 441-7.
9. Chantal Loirat. Hypertension artérielle de l'enfant. *Encycl. Méd. Chir. (Paris), Pédiatrie*, 4-078-G-50, 8-1983.
10. Fiquet-Kempf B, Niaudet P. HTA de l'enfant. *Journal de pédiatrie et de périculture* n°1, 2001 ; 14 :25-35.
11. Nivet H, Deschênes G. L'HTA chez l'enfant. *Le concours médical* 01-06-1996 :p118-122.
12. Guignard JP. Hémodynamique et pression artérielle et rein chez le nouveau-né. *Néphrologie périnatale*, 2000, vol 3 : 64-85.
13. Jérôme Lacott. HTA de l'adulte. *Intermed cardiologie*, 2006, p :51-66.
15. Rascher W. Blood pressure measurement and standards in children. *Nephrol Dial Transplant* .1997, 12:868-70.
16. Devictor D et SIDI. Narci D. Explorations hémodynamiques en pédiatrie. *Masson Paris Milan Barcelone Bonn* 1992, p :133-161.
17. Lenoir G. Goffinet C. La prise de la tension artérielle chez l'enfant. *Rev. Pra.* 1979(29) n°22 ; p :111-122.
18. LOIRAT C. Hypertension artérielle du nouveau-né : Etiologies et traitement. *Arch Fr Pediatr* 1988, 45 : 287-94.
19. Soerget M, Kirchstein M, Busch C, Danne T, Gellerman J, Holl R, et al. Oscillometric 24 hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents : a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997, p: 178-82.

20. Stergiou GS, Alamara CV, Kalkana CB, Vaindirlis IN, Stefanidis CJ, Dacou-Voutetakis C, et al. Out-of-office blood pressure in children and adolescents: disparate findings by using home or ambulatory monitoring. *Am J Hypertens* 2004, 17:869–875.
21. Hervé F. Muratl. De Gamara E. Moirette G. Relierd P. Pression artérielle chez le nouveau né pendant les 72 premières heures de vie. *Arch. Fr. Pédiatr.* 1982, 39: 777-781.
22. Task force of blood pressure control of children. Report of the second task force on blood pressure control of children. *Pediatrics*, 1987, 79: 1-25.
23. Broyer M, André JL. Nouveaux regards sur l' HTA de l'enfant. *Arch. Fr. Pédiatr* 1980, 37 : 429-43
24. National heart, lung, and blood institute. Update on the 1987 Task Force report on high blood pressure in children and adolescents: A working report from the national high blood pressure education program. *Pediatrics* 1996, 98: 649–658.
25. Brun P. In Loirat C. Epidémiologie de l'hypertension artérielle chez l'enfant. *Progrès en néphrologie pédiatrique*. Paris. Doin, 1993, p: 209.
26. Flynn JT. Neonatal hypertension: diagnosis and management. *Pediatr Nephrol* 2000,14:332–341.
27. De Swiet M, Fayers P, Shinebourne EA. Blood pressure in first 10 years of life: the Brompton study. *BMJ* 1992,304: 23–26.
28. Berard E, Boutte P, Macone F, Albertini M, Mariani R. Blood pressure in 6- to 45-month-old children. Apropos of a study of 264 children from nurseries. *Arch Fr Pédiatr* 1988, 45: 157–161.
29. Zemmouri S, Bentahila A. HTA de l'enfant-mise au point. Thèse n° 174, 2002 Rabat.
30. Broyer M. Hypertension artérielle. P : 501-516
31. Paget C, Rossignol A.M, Durant C, Bourdat-Michel G. Forme hypertensive d'une invagination intestinale aigue. *Arch. Pédiatr.* 1999. 6 : 640-642.
32. Deschênes G. Nivet H. HTA de l'enfant : circonstances de découverte et traitement. *Rean. Soins intens. Med. Urg.* 1994.10.n°2.70-78.
33. André JL. HTA chez l'enfant. EMC (Elsevier, Paris), Pédiatrie. 1998, 4-078-G-50, Cardiologie, 11-301-M-20.
34. Brun P. Pédiatrie pour le praticien. Masson, Paris Milan Barcelone. P 397.
35. Reade EP, Whaley C, Lin JJ, McKenney DW, Lee D, Perkin R. Hypopnea in pediatric patients with obesity hypertension. *Pediatr Nephrol* 2004, 19:1014–1020.
36. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J, Berenson GS. Low birth weight and longitudinal trends of cardiovascular risk factor variables from childhood to adolescence: the Bogalusa heart study. *BMC Pediatr* 2004; 4:22.
37. Alain Bonnardeaux. Génétiques et HTA essentielle. *Médecine/Science*, 1996, 12, p575-581

38. Lee YH, Rosner B, Gould JB et al. Familial aggregation of blood pressure in newborn infants and their mothers. *Pediatrics*, 1976, 58: 722-729.
39. Zinner SH, Lee YH, Rosner B et al. Factors affecting blood pressure in newborn infants. *Hypertension*, 1980, 2(suppl): 99-101.
40. Jeun Maitre Xavier, Corvol P. Aspect génétique de l'HTA, EMC 2003,11-301-D-
41. Zdenka P. Pavel Viacheslav A. Hypertension : genes and environnement. *Journal of hypertension*, 1998, 16 : p 397-418.
42. Skrobonja A. Liaison entre l'HTA familiale et la TA chez l'enfant. *Arch. Mal. Coeur*,1994, 87, p 1103-1105.
43. Csabig, Molnar D, Hartmann G. Urinary sodium excretion: association with Hyperinsulinaemia hypertension and sympathetic nervous system activity in obese and control children. *European journal of pediatrics*. 1996. vol 155, n° 10, p :895-897.
44. Louis Perusse. L'épidémiologie génétique et la génétique moléculaire de l'obésité. *Médecine/Science* 1998, 14 : p 914-924.
45. Pappadis SL, Somers MJ. Hypertension in adolescents: a review of diagnosis and management. *Curr Opin Pediat* 2003; 15:370-378.
46. Fernandes E, McCrindle BW. Diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescents. *Can J Cardiol* 2000;16 :801-811.
47. Claude Dupuis, Jean Kachaner, Robert M. Cardiologie pédiatrique, 2ème édition, Médecine-Sciences, Flammarion, p : 702.
48. Habib R, Gonzalez-Burchard G. Glomérulonéphrite post infectieuse. *Néphrologie Pédiatrie*. Flammarion Paris 1983, P294-305
49. Loirat C, Baudouin V. Syndrome urohémolytique : progrès en néphrologie pédiatrique. *Doin Paris* 1993.
50. Habib R, Levy M, Gagnadoux MF, Broyer M. Le pronostic du syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant. *Acta Néphrol*. 1981, P : 245.
51. Gagnadoux MF. Maladies kystiques des reins. *Encycl. Méd. Chir. (Paris), Pédiatrie* 1995, 4-084-C-90, P: 4.
52. Bensman A, Deschenes G, Loirat C. Renovascular hypertension in childhood. *Bull Acad Natl Med* 2003, 187: 1067-1077.
53. Broyer M. Tubulopathies congénitales. *Encycl. Méd. Chir. (Paris), Pédiatrie*, 4-084-A-10. p6.
54. Ehrich JH, LoiratC, Brunner FP et al. Report on management of renal failure in children in Europe, XXII, *Néphrol, Dial, Transplant* 1992. 2: 36-48.
55. Kleinknecht C et Antignac C. Néphronophtose- Edition techniques. *Encycl. Mes. Chir. Paris, Pédiatrie*, 1995 4-084-A-50, p : 3.
56. Devictor D et SIDI. Narci D. Explorations hémodynamiques en Pédiatrie. *Masson Paris Milan Barcelone* 1992, p : 149-153.

57. Mathieu H, Guedeney G. Atteinte rénale au cours des uropathies malformatives. Néphrologie pédiatrique, Flammarion Paris 1983 p : 156-169.
58. Oberfield SE-Levinel S-New MI. Childhood hypertension due to adrenocortical disorders.
59. Corvol P. Gène de l'aldostérone synthétase et HTA , 1998; 32, p : 198-204.
60. Thibaut H, Clausse M.D, Brauner R. Traitement de l'hyperthyroïdie de l'enfant par les antithyroïdiens. Ann. de Pédiatre (Paris), 1993, 40 ; n°6 p : 341-347.
61. Priman R, Maladie de Basedow. La médecine infantile, Avril 1985(4) p435-453.
62. Loirat C. HTA. Méd. Ch. Paris Pédiatrie 1983, 4078 G (9).
63. Cooper W.O, Daniels SR, Loggie JMH. Prévalence and correlates of blood pressure evaluation in children with Guillain-Barré syndrome. Clinical pediatrics Octobres 1998, p : 621-624.
64. Cloarec S, Deschênes G, Sagnier M, Roland JC, Nivet H. Hypertension artérielle par intoxication au mercure. Arch. Pédiatr. 1995, n°2. p : 43-46.
65. Hadam JA and al. Traction induced hypertension in children. Clin Orthop 1984, n°185, p : 87-89
66. Sebire G, Husson B, Laser C, Tardieu M, Dommergues JP, Landrieu P. Encéphalopathie induite par l'HTA : aspects cliniques, radiologiques et thérapeutiques. Arch. Pédiatr 1995, n° 2, p :513-518.
67. Cachat François. Traitement de l'HTA chez l'enfant : recommandations actuelles. Paediatrica, 2004, vol 15, n° 5, p: 26-34.
68. Hayman LL, Williams CL, Daniels SR, Steinberger J, Parido S, Dennison BA, et al. Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. American Heart Association. Circulation 2004, n°110, p:22-66.
69. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004, n°114, p: 555-576
70. Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ, et al. Use of doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001; 344:410-7.
71. Tyagi S, Kaul UA, Satsangi DK, Arora R. Percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension in children: initial and long-term results. Pediatrics 1997, 99: 44-9.
72. Flynn JT. Pharmacologic management of childhood hypertension: current status, future challenges. Am J Hypertens 2002; 15: 30-33.
73. Guignard JP, Gouyon JB. Adverse effects of drugs on the immature kidney. Biol Neonate, 1988; 53: 243-252.
74. Lewis EJ, Hunsiker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993; 329: 1456-1502.

75. Norwood VF. Hypertension. *Pediatr Review* 2002; 23: 197–209.
76. Blaszak RT, Savage JA, Ellis EN. The use of shortacting nifedipine in pediatric patients with hypertension. *J Pediatr* 2001; 139: 34–37.
77. Brun P. In Loirat C. *Traitement de l'HTA chez l'enfant. Progrès en néphrologie pédiatrique* Paris 1993.
78. Ellis D, Moritz ML, Vats A, Janosky JE. Antihypertensive and renoprotective efficacy and safety of losartan. A long Term study in children with renal disorders. *Am J Hypertens* 2004;17: 928–35.
79. Nathan P. Obésité de l'enfant et de l'adolescent. EMC, Pédiatrie, 4-059-d-10, 1996, 12p.
80. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Systemic hypertension. *Arch Intern Med* 1993. 153 :154-183.
81. Lafay V, Frances Y, Bertrand E. Conduite à tenir en présence d'une urgence hypertensive. *Réan. Soins intens. Méd. Urg.* 1994. 10, n° 2.
82. Eliza Cinteza. Critic evaluation of arterial hypertension studies in children in Romania. *Journal of clinical medicine*, 2006 v1, n°2, p:16-21.
83. Mahmoud D. Subhi. Blood pressure profiles and hypertension in Iraqi primary school children. *Saudi Med J* 2006; Vol. 27(4): 482-486.
84. Moura AA, Silva MA, Ferraz MR, Rivera IR. Prevalence of high blood pressure in children and adolescents from the city of Maceio, Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 2004, 80:35-40.
85. Wasfy A. Blood pressure among Saudi school children and some related factors. *Bull Hight institute Publi Health* 1987, 17:224-233.
86. Sorof JM, Laid D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RG. Overweight, ethnicity and the prevalence of hypertension in school-age- children. *Pediatr* 2004: 113:475-482.
87. Mohan B, Kumar N, Aslam N, Rangebulla A, Sood NK et al. Prevalence of sustained hypertension and obesity in urban and rural school going children in Ludhiana. *Indian Heart J* 2004:56:31-314.
88. Chantal Loirat. Hypertension artérielle de l'enfant. EMC, Paris, Pédiatrie, 4078 G50,9-1983.
89. Royer P, Habib R, Matchiu M et Broyer M. Hypertension artérielle d'origine rénale. Flammarion, médecine-science, Paris 1975, 333-348.
90. Gill D, Mehdes da Costa B et Coll. Analyses of 100 children with severe and persistent hypertension. *Arch, Dis, Child*, 1976, n°12, p: 951-956.
91. Uhari M, Koskimies O. A survey of 164 Finnish children and adolescents with hypertension. *Acta paediatr Scand*, 1979, 68: 193-198.
92. Still . Cotton. Childhood hypertension. *Acta paediatr* , 1976, 78: 94-99.

93. Schiel R, Beltschikow W, Kramer G, Stein G. Overweight, obesity, and elevated blood pressure in children and adolescents. *Eur J Med Res*. 2006;11:97–101.
94. Sorof JM, Lai D, Turner J, et al. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):475–482.
95. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555–576.
96. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560–2572.
97. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease. A report from the chronic kidney disease in children study. *Hypertension*. 2008;52:631–637.
98. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, et al. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J Hypertens*. 2002;20:509–517.
99. Lexi-Comp I. Pediatric Lexi-Drugs Online [database on the Internet]. 2010; Accessed December 13, 2010.
100. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Micromedex Healthcare Series [database on the Internet].
101. Sinaiko AR, Mirkin BL, Hendrick DA, et al. Antihypertensive effect and elimination kinetics of captopril in hypertensive children with renal disease. *J Pediatr*. 1983;103:799–805.
102. Mirkin BL, Newman TJ. Efficacy and safety of captopril in the treatment of severe childhood hypertension: report of the international collaborative study group. *Pediatrics*. 1985;75:1091–1100.
103. Sinaiko AR, Kashtan CE, Mirkin BL. Antihypertensive drug therapy with captopril in children and adolescents. *Clin Exp Hypertens A*. 1986;8:829–839.
104. Bouissou F, Meguira B, Rostin M, et al. Long term therapy by captopril in children with renal hypertension. *Clin Exp Hypertens A*. 1986;8:841–845.
105. O'Dea RF, Mirkin BL, Alward CT, Sinaiko AR. Treatment of neonatal hypertension with captopril. *J Pediatr*. 1988; 113:403–406.
106. Tack ED, Perlman JM. Renal failure in sick hypertensive premature infants receiving captopril therapy. *J Pediatr*. 1988;112:805–810.
107. Wells T, Frame V, Soffer B, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol*. 2002;42:870–880.
108. Soffer B, Zhang Z, Miller K, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hyperten*. 2003;16:795–800.

109. Soergel M, Verho M, Wühl E, et al. Effect of ramipril on ambulatory blood pressure and albuminuria in renal hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2000;15:113–118.
110. Wühl E, Mehls O, Schaefer F, ESCAPE Trial Group. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int.* 2004;66:768–776.
111. Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al, for the ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *NEngl JMed.* 2009;361:1639–1650.
112. Sabroe RA, Black AK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedema. *Br J Dermatol.* 1997; 136:153–158.
113. Li JS, Berezny K, Kilaru R, et al. Is the extrapolated adult dose of fosinopril safe and effective in treating hypertensive children? *Hypertension.* 2004;44:289–293.
114. Menon S, Berezny KY, Kilaru R, et al. Racial differences are seen in blood pressure response to fosinopril in hypertensive children. *Am Heart J.* 2006;152:394–399.
115. Ellis D, Moritz ML, Vats A, Janosky JE. Antihypertensive and renoprotective efficacy and safety of losartan. *Am J Hypertens.* 2004;17:928–935.
116. Shahinfar S, Cano F, Soffer BA, et al. A double-blind, dose-response study of losartan in hypertensive children. *Am J Hypertens.* 2005;18:183–190.
117. Flynn JT, Meyers KE, Neto JP, et al. Efficacy and safety of the angiotensin receptor blocker valsartan in children with hypertension aged 1 to 5 years. *Hypertension.* 2008;52:222–228.
118. Von Vigier RO, Zberg PM, Teuffel O, Bianchetti MG. Preliminary experience with the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in chronic kidney disease. *Eur J Pediatr.* 2000;159:590–593.
119. Franscini LM, von Vigier RO, Pfister R, et al. Effectiveness and safety of the angiotensin II antagonist irbesartan in children with chronic kidney disease. *Am J Hypertens.* 2002;15:1057–1063.
120. Simonetti GD, von Vigier RO, Konrad M, et al. Candesartan cilexetil in children with hypertension or proteinuria: preliminary data. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1480–1482.
121. Trachtman H, Hainer JW, Sugg J, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10:743–750.
122. Franks AM, O'Brien CE, Stowe CD, et al. Candesartan cilexetil effectively reduces blood pressure in hypertensive children. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1388–1395.

123. Schaefer F, Van de Walle J, Zurowska A, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children from 1 to less than 6 years of age. *J Hypertens*. 2010;28:1083–1090.
124. Hazan L, Hernández Rodríguez OA, Bhorat AE, et al. A double-blind, dose-response study of the efficacy and safety of olmesartan medoxomil in children and adolescents with hypertension. *Hypertension*. 2010;55:1323–1330.
125. Olmesartan medoxomil [package insert]. Parsippany, NJ: Daiichi Sankyo; 2009.
126. Pfammatter JP, Clericetti-Affolter C, Truttmann AC, et al. Amlodipine once-daily in systemic hypertension. *Eur J Pediatr*. 1998;157:618–621.
127. Khattak S, Rogan JW, Saunders EF, et al. Efficacy of amlodipine in pediatric bone marrow transplant patients. *Clin Pediatr (Phila)*. 1998; 37:31–35.
128. Rogan JW, Lyszkiewicz DA, Blowey D, et al. A randomized prospective crossover trial of amlodipine in pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2000;14:1083–1087.
129. Flynn JT, Smoyer WE, Bunchman TE. Treatment of hypertensive children with amlodipine. *Am J Hypertens*. 2000;13:1061–1066.
130. von Vigier RO, Franscini LM, Bianda ND, et al. Antihypertensive efficacy of amlodipine in children with chronic kidney diseases. *J Hum Hypertens*. 2001;15:387–391.
131. Parker ML, Robinson RF, Nahata MC. Amlodipine therapy in pediatric patients with hypertension. *J Am Pharm Assoc*. 2002;42:114–117.
132. Flynn JT, Newburger JW, Daniels SR, et al. A randomized placebocontrolled trial of amlodipine in children with hypertension. *J Pediatr*. 2004;145:353–359.
133. Flynn JT. Efficacy and safety of prolonged amlodipine treatment in hypertensive children. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:631–635.
134. Andersen J, Groshong T, Tobias JD. Preliminary experience with amlodipine in the pediatric population. *Am J Ther*. 2006;13:198–204.
135. Flynn JT, Warnick SJ. Isradipine treatment of hypertension in children: a single-center experience. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:748–753.
136. Trachtman H, Frank R, Mahan JD, et al. Clinical trial of extended-release felodipine in pediatric essential hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:548–553.
137. Moncica I, Oh PI, ul Qamar I, et al. A crossover comparison of extended-release felodipine with prolonged-action nifedipine in hypertension. *Arch Dis Childhood*. 1995; 73:154–156.

138. Silverstein DM, Palmer J, Baluarte HJ, et al. Use of calcium-channel blockers in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 1999;3:288–292.
139. Griswold WR, McNeal R, Mendoza SA, et al. Propranolol as an antihypertensive agent in children. *Arch Dis Childhood*. 1978;53:594–596.
140. Falkner B, Lowenthal DT, Affrime MB. The pharmacodynamic effectiveness of metoprolol in adolescent hypertension. *Pediatric Pharmacology*. 1982;2:49–55.
141. Batisky DL, Sorof JM, Sugg J, et al. Efficacy and safety of extended release metoprolol succinate in hypertensive children 6 to 16 years of age: a clinical trial experience. *J Pediatr*. 2007;150:134–139.
142. Sorof JM, Cargo P, Graepel J, et al. Beta-blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:345–350.
143. Sinaiko AR, Mirkin BL. Management of severe childhood hypertension with minoxidil: a controlled clinical study. *J Pediatr*. 1977;91: 138–142.
144. Sinaiko AR, O'Dea RF, Mirkin BL. Clinical response of hypertensive children to long-term minoxidil therapy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1980;2(Suppl 2):S181–S188.
145. Puri HC, Maltz HE, Kaiser BA, Potter DE. Severe hypertension in children with renal disease: treatment with minoxidil. *Am J Kidney Dis*. 1983;3:71–75.
146. Strife CF, Quinlan M, Waldo FB, et al. Minoxidil for control of acute blood pressure elevation in chronically hypertensive children. *Pediatrics*. 1986;78:861–865.
147. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin- converting enzyme inhibitors. *Circulation*. 1998;97:1411–1420.
148. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebocontrolled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*. 1997;349:1857–1863.
149. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet*. 1998;352:1252–1256.
150. White CT, Macpherson CF, Hurley RM, Matsell DG. Antiproteinuric effects of enalapril and losartan: a pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18:1038–1043.
151. Friedman AL, Chesney RW. Effect of captopril on the renin-angiotensin system in hypertensive children. *J Pediatr*. 1983;103:806– 810.
152. Sagat T, Sasinka M, Furkova K, et al. Treatment of renal hypertension in children by captopril. *Clin Exp Hypertens A*. 1986;8:853–857.

153. Callis L, Vila A, Catala J, Gras X. Long-term treatment with captopril in pediatric patients with severe hypertension and chronic renal failure. *Clin Exp Hypertens A*. 1986;8: 847–851.
154. Rosendahl W, Hayduk K. Successful acute and long-term treatment of renin-induced hypertension in two infants with captopril. *Eur J Pediatrics*. 1980;135:161–164.
155. Oberfield SE, Rapaport R, Levine LS, New MI. Long-term treatment of childhood hypertension with captopril. *Pediatr Ann*. 1982;11: 614– 616, 620– 621.
156. Hogg RJ, Delucchi A, Sakihara G, et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of lisinopril in pediatric patients with hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:695–701.
157. Raes A, Malfait F, Van Aken S, et al. Lisinopril in paediatric medicine: a retrospective chart review of longterm treatment in children. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2007; 8:3–12.
158. Wells T, Rippley R, Hogg R, et al. The pharmacokinetics of enalapril in children and infants with hypertension. *J Clin Pharmacol*. 2001;41: 1064–1074.
159. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*. 2009;15:e22– e33.
160. Blumer JL, Daniels SR, Dreyer WJ, et al. Pharmacokinetics of quinapril in children: assessment during substitution for chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *J Clin Pharmacol*. 2003; 43:128–132.
161. Li JS, Baker-Smith CM, Smith PB, et al. Racial differences in blood pressure response to angiotensin-converting enzyme inhibitors in children: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84:315–319.
162. Schilder JL, Van den Anker JN. Use of enalapril in neonatal hypertension. *Acta Paediatrica*. 1995;84:1426–1428.
163. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, et al. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenosis or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med*. 1983; 308:373–376.
164. Overlack A. ACE Inhibitor-induced cough and bronchospasm. *Drug Safety*. 1996;15:72–78.
165. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med*. 1992;117: 234–242.

166. Baker-Smith CM, Benjamin DKJ, Califf RM, et al. Cough in pediatric patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy or angiotensin receptor blocker therapy in randomized controlled trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87: 668– 671.
167. von Vigier RO, Mozzettini S, Truttmann AC, et al. Cough is common in children prescribed converting enzyme inhibitors. *Nephron.* 2000; 84:98.
168. Vleeming W, van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACEinhibitor-induced angioedema. *Drug Safety.* 1998;18:171–188.
169. Malde B, Regalado J, Greenberger PA. Investigation of angioedema associated with the use of angiotensin- converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98:57– 63.
170. Hanssens M, Keirse MJ, Vankelecom F, Van Assche FA. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstetrics Gynecol.* 1991;78:128–135.
171. Ram CV. Angiotensin receptor blockers: current status and future prospects. *Am J Med.* 2008;121: 656– 663.
172. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *NEngl J Med.* 2001;345:851–860.
173. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345:861–869.
174. Seeman T, Pohl M, Misselwitz J, John U. Angiotensin receptor blocker reduces proteinuria independently of blood pressure in children already treated with angiotensin- converting enzyme inhibitors. *Kidney Blood Pressure Res.* 2009;32: 440– 444.
175. Herder SD, Weber E, Winkemann A, et al. Efficacy and safety of angiotensin II receptor type 1 antagonists in children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2010;25: 801–811.
176. Ellis D, Vats A, Moritz ML, et al. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr.* 2003;143:89–97.
177. Blumer J, Batisky DL, Wells T, et al. Pharmacokinetics of valsartan in pediatric and adolescent subjects with hypertension. *J Clin Pharmacol.* 2009;49:235–241.
178. Habtemariam B, Sallas W, Sunkara G, et al. Population pharmacokinetics of valsartan in pediatrics. *Drug Metab Pharmacokinetics.* 2009;24:145–152.

179. Salcedo-Alejos M, Banda-Espinoza F, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Irbesartan reduces creatinine clearance in type 1 diabetic children with renal hyperfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nephrology Dialysis Transplant*. 2005;20:2120–2125
180. Sakarcı A, Tenney F, Wilson JT, et al. The pharmacokinetics of irbesartan in hypertensive children and adolescents. *J Clin Pharmacol*. 2001; 41:742–749.
181. Muir VJ, Keating GM. Olmesartan medoxomil in children and adolescents with hypertension. *Drugs*. 2010;70:2439–2447.
182. US Food and Drug Administration. Benicar® (olmesartan medoxomil) tablets clinical review. 2010. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM201695.pdf>. Accessed August 8, 2011.
183. Valsartan [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; 2011.
184. Meier CM, Simonetti GD, Ghiglia S, et al. Palatability of angiotensin II antagonists among nephropathic children. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 63:628– 631.
185. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*. 2000;355:637–645.
186. Pylypchuk GB. ACE inhibitor- versus angiotensin II blocker-induced cough and angioedema. *Ann Pharmacother*. 1998;32:1060–1066.
187. Ciccardi M, Zingale LC, Bergamaschini L, Agostoni A. Angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor use: outcome after switching to a different treatment. *Arch Intern Med*. 2004; 164:910–913.
188. Abdi R, Dong VM, Lee CJ, Ntoso KA. Angiotensin II receptor blocker associated angioedema: on the heels of ACE inhibitor angioedema. *Pharmacotherapy*. 2002;22:1173–1175.
189. Sahney S. A review of calcium channel antagonists in the treatment of pediatric hypertension. *Pediatric Drugs*. 2006;8:357–373.
190. Tallian KB, Nahata MC, Turman MA, et al. Efficacy of amlodipine in pediatric patients with hypertension. *Pediatr Nephrol*. 1999;13:304–310.
191. Flynn JT, Nahata MC, Mahan JD, Portman RJ, for the Path-2 Investigators. Population pharmacokinetics of amlodipine in hypertensive children and adolescents. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:905–916.
192. Norvasc (amlodipine besylate) tablet [package insert]. New York, NY: Pfizer, Inc; 2006.
193. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF. Stability of amlodipine besylate in two liquid dosage forms. *J Am Pharmaceutical Assoc*. 1999;39:375–377.

194. Lyszkiewicz DA, Levichek Z, Kozer E, et al. Bioavailability of a pediatric amlodipine suspension. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:675–678.
195. Strauser LM, Groshong T, Tobias JD. Initial experience with isradipine for the treatment of hypertension in children. *South Med J*. 2000; 93:287–293.
196. Blowey DI, Moncica I, Scolnik D, et al. The pharmacokinetics of extended release felodipine in children. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50: 147–148.
197. Robinson RF, Nahata MC, Batisky DL, Mahan JD. Pharmacologic treatment of chronic pediatric hypertension. *Pediatric Drugs*. 2005;7: 27–40.
198. Ishisaka DY, Yonan CD, Housel BF. Labetalol for treatment of hypertension in a child. *Clin Pharmacy*. 1991;10:500–501.
199. National Collegiate Athletic Association. NCAA Banned Drug List. http://www.ncaa.org/wps/wcm/connect/public/ncaa/studentathlete_experience/ncaa_banned_drugs_list. Accessed October 3,2010.
200. Tafreshi MJ, Weinacker AB. Betaadrenergic-blocking agents in bronchospastic diseases: a therapeutic dilemma. *Pharmacotherapy*. 1999; 19:974–978.
201. Propranolol (propranolol hydrochloride) tablet [package insert]. Corona, Calif: Watson Pharma Inc; 2009.
202. Kallen RJ, Mohler JH, Lin HL. Hypoglycemia: a complication of treatment of hypertension with propranolol. *Clin Pediatr*. 1980;19: 567–568.
203. Wargo KA, Banta WM. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *Ann Pharmacother*. 2009;43:1836–1847.
204. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *NEngl JMed*. 2009;361:2153–2164.
205. Marrs JC. Spironolactone management of resistant hypertension. *Ann Pharmacother*. 2010;44:1762–1769.
206. Aranda JV, Lambert C, Perez J, et al. Metabolism and renal elimination of furosemide in the newborn infant. *J Pediatr*. 1982;101:777–781.
207. Peterson RG, Simmons MA, Rumack BH, et al. Pharmacology of furosemide in the premature newborn infant. *J Pediatr*. 1980;97:139–143.
208. Tuck S, Morselli P, Broquaire M, Vert P. Plasma and urinary kinetics of furosemide in newborn infants. *J Pediatr*. 1983;103:481–485.
209. Mirochnick MH, Miceli JJ, Kramer PA, et al. Furosemide pharmacokinetics in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1988;112:653–657.
210. Amiloride hydrochloride tablet [package insert]. Spring Valley, NY: Par Pharmaceutical, Inc; 2009.
211. Aldactone (spironolactone) tablet, film coated [package insert]. New York, NY: Pfizer, Inc; 2008.

212. Sica DA. Minoxidil: an underused vasodilator for resistant or severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6:283–287.
213. Kandler MR, Mah GT, Tejani AM, Stabler SN. Hydralazine for essential hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8:CD004934.
214. Minipress (prazosin hydrochloride) [package insert]. New York, NY: Pfizer, Inc.; 2009.
215. Catapres (clonidine hydrochloride) tablet [package insert]. Ingel- heim, Germany: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2010.
216. Halling SE, Asling-Monemi K, Herthelius M, et al. Minoxidil therapy in children and young adult patients with renal disease and refractory hypertension: value when multidrug regimens have failed to achieve blood pressure control. *J Hum Hypertens*. 2010;24:552–554.
217. Benjamin DKJ, Smith PB, Jadhav P, et al. Pediatric antihypertensive trial failures: analysis of end points and dose range. *Hypertension*. 2008;51: 834– 840.
218. Loniten (minoxidil) tablet [package insert]. New York, NY: Pharmacia & Upjohn Company; 2002.
219. Flynn JT, Daniels SR. Pharmacologic treatment of hypertension in children and adolescents. *J Pediatr*. 2006;149:746–754.
220. Clinical hypertension and vascular diseases. Series Editor: williams B. white; Joseph T.Flynn,Julie R,ingelfinger,Ronald J. Portman editors, 2013
221. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Study of the Effectiveness and Safety of Enalapril for Children with Hypertension *Journal of Clinical Pharmacology*, 2002;42: 870-880 ©2002 the American College of Clinical Pharmacology.
222. A multicenter study of the pharmacokinetics of lisinopril in pediatric patients with hypertension. *Pediatr Nephrol* (2007) 22:695–701
223. Lisinopril in paediatric medicine: a retrospective chart review of long-term treatment in children Ann Raes, Franciska Malfait, Sarah Van Aken, Annick France, Raymond Donckerwolcke and Johan Vande Walle.*Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2007 8: 3
224. Efficacy of amlodipine in pediatric patients with hypertension. *Pediatr Nephrol* (1999) 13:304–310
225. Population Pharmacokinetics of Amlodipine in Hypertensive Children and Adolescent *Joseph T. Flynn, MD, MS, Milap C. Nahata, PharmD, John D. Mahan Jr, MD, and Ronald J. Portman, MD, for the PATH-2 Investigators*
226. Sublingual nifedipine in acute severe hypertension Department of Paediatrics and Child Health, St James's University Hospital, Leeds 1988

227. A crossover comparison of extended release felodipine with prolonged action nifedipine in hypertension Ileana Moncica, Paul I Oh, Izhar ul Qamar, Dennis Scolnik, Gerald S Arbus,Diane Hebert, J Williamson Balfe, Gideon Koren. Archives ofDisease in Childhood 1995; 73: 154-156
228. Use of calcium-channel blockers in pediatric renal transplant recipients Pediatr Transplantation 1999; 3: 288±292 Printed in UK. All rights reserved
229. Evaluation of the safety of short-acting nifedipine in children with hypertension Evaluation of the safety of short-acting nifedipine in children with hypertension. Pediatr Nephrol (2002) 17:35–40
- 230 . Clinical trial of extended-release felodipine in pediatric essential hypertension. Howard Trachtman • Rachel Frank John D. Mahan • Ronald Portman • Irene Restaino Tej K. Matoo • Conrad Tou • Michael Klibaner Pediatr Nephrol (2003) 18:548–553
231. Kent,AL et Chadhari,T (2013). Determinants of neonatal blood pressure. Current Hypertens Rep 15 :426-432.
232. Zubrow,AB; Hulman, S;Kushner, H; Falkner,B (1995).Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. J Perinatol 15:470–479.