

Hypertension artérielle résistante

A. AGRANIOU, S. LARBANI, I. GOUICHICHE,
N. DAHMAN, S. BOUMEDINE, S. AYOUB,
Service de Médecine Interne,
CHU Issaad Hassani, Beni Messous



Résumé

L'hypertension artérielle est un problème de santé publique. Elle concerne 25 à 30% de personnes dans les pays industrialisés et sa prévalence augmente avec l'âge. L'hypertension reste quantitativement le facteur de risque cardiovasculaire le plus important et est responsable de 4,4% de la mortalité globale mondiale. Cette pathologie chronique, généralement asymptomatique, entraîne de nombreuses complications telles que des maladies coronaires, cérébro-vasculaires ou rénales. Parmi la population hypertendue, 50% seulement sont aux objectifs et 5 à 10% résistants. L'HTA résistante nécessite une démarche rigoureuse pour en affirmer le caractère et son traitement est essentiellement médicamenteux. Certaines techniques instrumentales bien que prometteuses ne sont pas de pratique quotidienne et doivent cependant faire leurs preuves.

>>> Mots-clés :

HTA résistante, HTA non contrôlée, observance, dénervation rénale, barostimulation.

Généralités et définitions

a. Hypertension artérielle (HTA)

Elle se définit comme des chiffres de pression trop élevés dans les artères de la grande circulation. Ces chiffres ont été choisis de façon consensuelle et ont évolué avec le temps et les résultats des études. Actuellement on parle d'HTA à partir d'une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou d'une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg

En pratique cependant, la définition et les seuils des chiffres tensionnels dépendent de la technique utilisée, de l'âge, du terrain et des comorbidités : diabète, insuffisance rénale chronique, grossesse.

Abstract

High blood pressure is a public health problem. It affects 25 to 30% of people in industrialized countries and its prevalence increases with age. Hypertension remains quantitatively the most important cardiovascular risk factor and it is responsible for 4.4% of global mortality. This chronic pathology, generally asymptomatic, causes numerous complications such as coronary, cerebrovascular or renal diseases. Among the hypertensive population, only 50% reach the treatment objectives, and 5 to 10% are resistant. Resistant HTA requires a rigorous approach to confirm its character and its treatment is mainly medication. Some instrumental techniques, although promising, are not of daily practice and have still to bring proof.

>>> Key-words :

Resistant HTA, uncontrolled HTA, compliance, renal denervation, barostimulation.

Pression artérielle de consultation

- $\geq 140/90$ mmHg
- $\geq 140/85$ mmHg pour les patients diabétiques et les patients atteints d'insuffisance rénale
- ≥ 150 mm Hg systolique pour les patients > 80 ans (< 140 mmHg en cas de bonne tolérance)

Mesures autonomes à domicile

- $\geq 135/85$ mm Hg

Mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 h (MAPA)

- Valeur moyenne sur 24 h $\geq 130/80$ mmHg
- Valeur diurne moyenne $\geq 135/85$ mmHg
- Valeur nocturne moyenne (sommeil) $\geq 120/70$ mmHg

b. Classification

- Optimale : PAS < 120 ; Et PAD < 80
- Normale : PAS 120-129 ; et/ou PAD 80-84
- Normale haute : PAS 130-139 ; et/ou PAD 85-89
- HTA Grade I : PAS 140-159 ; et/ou PAD 90-99
- HTA Grade I : PAS 160-179 ; et/ou PAD 100-109
- HTA Grade III : PAS ≥ 180 ; et/ou PAD ≥ 110
- HTA Systolique isolée : PAS ≥ 140 ; et PAD < 90

c. Fréquence en Algérie

- SAHA (Mars 2004) : 35% de la population de plus de 18 ans est hypertendue
- TAHINA (2005) : 25% de la population de plus de 20 ans est hypertendue
- STEP WISE OMS (2005) : 25% de la population âgée entre 25 et 64 ans et 1 Algérien sur 2 après 45 ans sont hypertendus.

d. Gravité

C'est l'un des facteurs de risque cardiovasculaire les plus graves avec 7 millions de décès par an dans le monde (rapport OMS 2002) ; l'augmentation du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire est directement liée à l'élévation de la pression artérielle selon une relation continue à partir de 115/75 mm Hg.

Au-delà de 50 ans, la PAS est un facteur pronostique plus important que la PAD, à fortiori chez les sujets âgés (l'inverse avant 50 ans).

Selon l'étude FRAMINGHAM, le risque des sujets hypertendus VS aux normo-tendus est :

- X 3 pour les cardiopathies ischémiques,
- X 3 pour la claudication intermittente,
- X 5 pour l'insuffisance cardiaque congestive,
- X 8 pour les AVC

Les FDR ne s'additionnent pas mais se potentialisent.

e. L'HTA résistante (HTAr)

Elle est définie par une pression artérielle (PA) non contrôlée en consultation (PA > 140/90 mm Hg chez un sujet de moins de 80 ans, ou PAS > 150 mm Hg chez un sujet de plus de 80 ans) malgré une stratégie thérapeutique comprenant des règles hygiéno-diététiques (RHD) adaptées et une trithérapie anti hypertensive à dose optimale, incluant un diurétique.

Selon les définitions utilisées, la prévalence de l'HTAr peut varier dans une même population de 30,9% (HTA non contrôlée sous une trithérapie ou contrôlée sous quadrithérapie), à 3,4% (non contrôle malgré 3 anti-hypertenseurs à dose maximale comprenant un diurétique).

Cependant, l'HTAr reste associée à une augmentation d'événements cardiovasculaires majeurs. Les facteurs

comportementaux, liés au patient (inobservance thérapeutique), ou au médecin (inertie thérapeutique), peuvent jouer un rôle déterminant dans la prise en charge de ces HTAr.

Améliorer la prise en charge des HTAr est justifié à cause de la forte prévalence d'atteintes des organes cibles et de l'incidence des AVC par rapport à l'HTA bien contrôlée.

Conduite pratique

Le diagnostic d'HTA résistante est suspecté devant une pression artérielle (PA) de consultation > 140/90 mm hg malgré, au moins, une trithérapie incluant un diurétique.

L'HTAr n'est pas synonyme d'HTA non contrôlée puisque celle-ci inclut aussi les patients qui ne sont pas à l'objectif tensionnel du fait d'une mauvaise observance, d'un traitement non optimal, d'un effet « blouse blanche » ou d'une cause secondaire. Les patients avec HTAr sont à plus haut risque d'événements cardiovasculaires et rénaux que ceux avec HTA contrôlée.

Le principe de la prise en charge consiste à confirmer l'HTAr dans un premier temps, afin d'élargir et d'adapter le traitement dans un deuxième temps.

a. Éliminer une pseudo-résistance : HTA mal contrôlée

- S'assurer que la méthode de mesure de la PA est correcte

Devant des chiffres tensionnels élevés, s'assurer que la méthode et les conditions de prise de la tension artérielle ont été respectées.

La mesure de la pression artérielle au cabinet médical ou encore la mesure autonome à domicile sont notoirement sujettes à des erreurs méthodologiques. Les appareils semi-automatiques oscillométriques avec brassard sont toujours à privilégier par rapport à la méthode auscultatoire. Il convient de disposer d'un instrument calibré avec un brassard, de taille adaptée, et suffisamment de repos lors de la mesure. À partir d'une circonférence du bras de 34 cm, un brassard plus large est nécessaire. En outre, au moins deux répétitions de la mesure au niveau du bras sont requises ^[1,2]. Dans une étude, il a par exemple été possible, en utilisant un appareil semi-automatique, avec une largeur de brassard correcte, de réduire de plus de 25% la fréquence des faux positifs d'HTA non contrôlée par rapport à la méthode auscultatoire ^[3]. De même, une artériosclérose sévère peut entraîner des mesures erronées, généralement haussées, du fait d'artères incompressibles et de sténoses.

• S'assurer que le traitement est bien optimisé

Dans une étude américaine, près de 50% d'hypertendus non contrôlés par la trithérapie n'ont pas reçu la dose maximale de leur antihypertenseur^[4].

La trithérapie anti hypertensive doit comporter, outre un diurétique thiazidique, un bloqueur du SRA (ARA2 ou IEC) et un inhibiteur calcique.

Le diurétique préconisé est soit l'hydrochlorothiazide à un dosage d'au moins 25 mg/j, soit l'indapamide à un dosage d'au moins 2,5 mg/j.

• S'assurer de l'observance

Le manque d'observance est l'une des principales causes de pseudo-résistance, elle doit être systématiquement vérifiée et activement encouragée.

L'adhésion peut être évaluée par des questionnaires dédiés, (précisant les difficultés de prise, recherchant les effets indésirables du traitement), éventuellement facilitée par les informations recueillies auprès du pharmacien, des autres professionnels de soins (infirmier, etc.), et de l'entourage du patient. Une coopération pluri-professionnelle est souvent nécessaire.

• Rechercher des facteurs ou médicaments favorisant

Les facteurs individuels favorisant une résistance au traitement peuvent être mis en évidence au moyen d'une anamnèse et d'un examen physique.

Il faudra particulièrement rechercher un apport sodé excessif notamment devant la présence d'œdèmes, identifié par une natriurèse supérieure à 200 mmol/j, une consommation excessive d'alcool, une dépression.

Rechercher des substances susceptibles d'interférer avec les médications, celles-ci doivent, si possible, être interrompues ou remplacées. Les données correspondantes peuvent, si besoin, être consultées dans les descriptions des médicaments^[5].

La recherche d'un syndrome d'apnée du sommeil (SAOS) doit être systématique. A cette fin, divers questionnaires (disponibles sur l'Internet à enlever), tels que l'« *Hepworth Sleepiness Scale* », ou le « *Berliner Schlafapnoe-Fragebogen* », peuvent constituer une aide. Par ailleurs, l'absence de baisse de pression pendant la nuit ou une hypertension nocturne à la MAPA indiquent un SAOS possible.

Médicaments et substances ayant une action vasopressive (liste non exhaustive)

- Anti-angiogéniques
- Ciclosporine, tacrolimus
- Corticostéroïdes
- Érythropoïétine
- Œstrogènes de synthèse (contraception orale)
- Sympathomimétiques
- Inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- Alcool
- Cocaïne, amphétamines
- Herbes (éphédra ou mahuang)
- Réglisse (acide glycyrrhizique)

Médicaments et substances pouvant interférer avec le métabolisme et/ou l'action des antihypertenseurs (liste non exhaustive)

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Antirétroviraux
- Inhibiteurs de CYP17A1 : jus de pamplemousse, macrolides, antifongiques azolés

• Éliminer une HTA blouse blanche

Si la PA reste élevée, il est recommandé de réaliser une automesure tensionnelle (AMT)^[7] ou une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) afin d'avoir une confirmation de cette HTA mal équilibrée d'une part, et ne pas méconnaître d'autre part, une HTA blouse blanche ou une HTA isolée de consultation.

C'est seulement lorsque la PA n'est pas à l'objectif en AMT ou MAPA que l'on peut parler d'HTA non contrôlée.

Outre une valeur moyenne accrue sur 24 heures ($\geq 130/80$), une valeur moyenne accrue le jour ($\geq 135/85$), ou la nuit ($\geq 120/70$) ; constitue un critère suffisant d'une pression artérielle non contrôlée^[6]. La MAPA permet également de différencier l'HTA non dipper de l'HTA dipper, de bien plus mauvais pronostic et nécessitant un traitement plus offensif.

Comme pour la pression artérielle de consultation, une technique correcte ainsi qu'une évaluation critique, sont essentielles lors de la MAPA. Des perturbations du

repos nocturne ou une intolérance à l'appareil peuvent empêcher la baisse nocturne et entraîner des interprétations erronées. Dans certains cas, il est nécessaire de répéter la procédure.

• **Rechercher les causes d'HTA secondaires**

Devant une HTA non contrôlée, et après avoir éliminé toutes les causes simples de résistance au traitement, il est indispensable de rechercher les atteintes d'organes cibles et rechercher une HTA secondaire.

Les explorations habituellement utilisées dans l'exploration de l'HTAr par les spécialistes de l'HTA (pouvant être cardiologues, néphrologues, endocrinologues, internistes, etc.), peuvent comprendre selon les cas : dosage de l'aldostérone et de la rénine plasmatiques, dosage des métanéphrines et normétanéphrines urinaires, dosage du cortisol libre urinaire ou du cortisol plasmatique après test à la dexaméthasone, recherche de mutations génétiques, écho-doppler des artères rénales, angio-tomodensitométrie (TDM) abdominale et une polysomnographie nocturne.

Causes d'hypertension secondaire.

- Insuffisance rénale chronique (réno-parenchymateuse)
- Sténose artérielle rénale
- Maladie poly kystique des reins
- Hyper-aldostéronisme primaire
- Syndrome de Cushing
- Phéochromocytome
- Hyperthyroïdie/hypothyroïdie
- Syndromes génétiques (par ex. syndrome de Liddle, syndrome de Gordon)
- Coarctation de l'aorte
- Artérite de Takayasu
- Acromégalie
- Hyperparathyroïdie

b. Traitement de l'HTA résistante, nouveauté de ces dernières années

Après avoir éliminé une pseudo-résistance, le diagnostic de l'HTAr est retenu :

- HTA mal équilibré (PA > 140/90 mmHg chez un sujet de moins de 80 ans, ou PAS > 150 mmHg chez un sujet de plus de 80 ans), confirmée par automesure ou au mieux par MAPA.
- Malgré des règles hygiéno-diététiques adaptées et une trithérapie optimale associant un IEC ou un ARA2, un diurétique thiazidique et un inhibiteur calcique, tous à doses optimales, durant au moins 4 mois.

- Et après avoir éliminé les causes simples et les causes secondaires de l'HTA.

Le traitement est alors revu et adapté.

• **Mesures non médicamenteuses**

Ce sont les règles et les conseils hygiéno-diététiques. Elles doivent toujours être initiées, même si le résultat n'est pas toujours au rendez-vous, plusieurs mesures peuvent toutefois exercer une action potentialisée sur la baisse de la PA.

Certaines techniques de relaxation telles que l'entraînement autogène ; technique particulière d'exercices mentaux impliquant la relaxation et l'autosuggestion, peuvent s'avérer utiles.

Il est également essentiel d'arrêter la consommation de nicotine qui provoque une hausse de la PA due à la libération de catécholamines et de glucocorticoïdes, de même que les boissons alcoolisées en excès.

Un SAOS, lorsqu'il est diagnostiqué, doit être traité : ventilation en pression positive. Toutefois, l'effet antihypertenseur est modéré avec une baisse moyenne d'environ 4-5 mmHg systolique [8].

Réduction des apports en sels < 6g/j, notamment chez les insuffisants rénaux ou en cas de rétention hydrosodée.

• **Traitement médicamenteux**

- *Adaptation de la trithérapie*

La chronothérapie (modification de l'horaire de prise du médicament) peut éviter au malade des réveils nocturnes fréquents imputables aux diurétiques et cause de non adhérence au traitement. En cas de non réponse à la trithérapie conventionnelle, et notamment en cas de phénomène de rebond par rétention sodique et volémique, l'hydrochlorothiazide peut être remplacée par un autre diurétique thiazidique présentant une demi-vie supérieure (en effet, à la dose normale de 25 mg par jour, l'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide disparaît rapidement après environ 12 heures), comme par exemple l'indapamide ou la métolazone d'autant plus en cas de présence d'œdèmes.

- *Quadrithérapie*

En cas de persistance d'une HTA résistante et en dehors d'une cause secondaire curable, chez les patients de moins de 80 ans, un quatrième médicament antihypertenseur peut être ajouté, avec une préférence pour la spironolactone (12,5 à 25 mg/j), en l'absence de contre-indication (insuffisance rénale sévère (DFG inférieur à 30 ml/min), risque de déshydratation) et sous surveillance régulière de la kaliémie et de la créatinémie.

Lorsque la spironolactone n'est pas tolérée ou contre-indiquée, des β -bloquants, α -bloquants (doxazosine), des sympatholytiques centraux (moxonidine, clonidine), comme médicaments de réserve, des vasodilatateurs périphériques tels que le minoxidil et l'hydralazine peuvent être utiles. La décision concernant les différentes classes de substances dépend des effets indésirables et des comorbidités. Dans une étude clinique récente la spironolactone avait obtenu les meilleurs résultats par rapport à l'élargissement du traitement à l'aide d'un α -bloquant ou d'un β -bloquant [9].

L'inhibiteur de la rénine (aliskirène), avec une demi-vie très longue (de > 40 heures), et peu d'effets indésirables, garantit l'inhibition régulière et efficace du système rénine-angiotensine et s'avère ainsi être une autre option jusqu'à présent peu observée. Une étude italienne réalisée auprès de plus de 11.000 patients a montré une baisse durable de la pression artérielle ainsi qu'un nombre décroissant d'antihypertenseurs nécessaires en cours de traitement [10], mais reste toujours à l'étude.

Chez les patients diabétiques, l'utilisation d'inhibiteurs de SGLT2 (inhibiteurs de sodium-glucose co-transporter2, gliflozines), constitue par ailleurs une nouvelle option thérapeutique. Ceux-ci inhibent la réabsorption tubulaire du glucose et provoquent, en plus d'une glycosurie, une diurèse accrue. Cela permet également de réduire les œdèmes avec un effet concomitant favorable sur les chiffres tensionnels.

• Traitements interventionnels

L'intérêt de la dénervation rénale et de la baro-stimulation carotidienne étant en cours d'évaluation, l'indication de ces techniques doit être posée dans un centre spécialisé (en HTA).

- La dénervation rénale

La dénervation rénale par voie endo-vasculaire est une méthode nouvelle qui permet la destruction de fibres nerveuses sympathiques qui cheminent dans l'adventice des artères rénales. Il s'agit d'une intervention complexe nécessitant une formation spéciale et pouvant présenter des risques de complication artérielle (pseudo-anévrismes, dissection, douleurs, paresthésies).

En 2012, le consensus d'experts limite l'indication de la technique de dénervation rénale à certains patients : HTA essentielle non contrôlée sous quadrithérapie ou plus :

- Avec un traitement comportant au moins un diurétique ;
- La spironolactone à la dose de 25 mg ayant été inefficace ;
- Avec au moins une PAS > à 160 mmHg et/ou une PAD > à 100 mmHg en consultation ;
- Et confirmation d'une PAS > à 135 mmHg et d'une

PAD > à 85 mmHg en AMT ou par MAPA ;

- Avec débit de filtration glomérulaire > à 45 ml/mn/1,73 m² ;
- Avec anatomie des artères rénales compatibles avec l'intervention ;
- Avec la présence de 2 reins fonctionnels de taille supérieure ou égale à 90 mm ;
- Ayant bénéficié, avant la procédure, d'une exploration des artères rénales par une technique d'imagerie radiologique Angio-TDM, Angio-IRM ou artériographie ;
- Avec une absence d'antécédents d'angioplastie/stents sur les artères rénales cibles ;
- Avec une voie d'abord compatible avec l'intervention.

Le traitement antihypertenseur ne sera pas interrompu dans les suites immédiates du geste de dénervation rénale car l'effet sur la baisse de la PA est retardé et atteint son effet maximum après trois mois. La surveillance de la PA, de la fonction rénale et de l'anatomie des artères rénales est nécessaire pendant 12 mois et 36 mois.

Après des débuts prometteurs dans des études non randomisées chez les patients multirésistants, la dénervation rénale n'a pas transformé l'essai dans l'étude randomisée SYMPPLICITY HTN-3. Une nouvelle étude, de « preuve de concept », SPYRAL-HTN-OFF MED pour l'ablation par radiofréquences et une population de patients différente, non traités par antihypertenseurs, avait redonné en août 2017 l'espoir que cette approche pourrait être une option thérapeutique valide. Les recherches futures sur cette approche doivent répondre à trois questions : 1. quels sont les paramètres procéduraux garantissant le succès de la dénervation ; 2. comment identifier les patients répondeurs ; 3. la réduction de la pression artérielle est-elle durable ?

- La barostimulation carotidienne

Le système nerveux autonome joue un rôle crucial dans le développement de l'HTA et de ses complications. Sa modulation constitue une option théoriquement séduisante dans le traitement de l'HTA. Dans ce sens, des dispositifs médicaux de barostimulation carotidienne ont été développés, visant à activer électroniquement les barorécepteurs qui interagissent avec le cerveau pour orchestrer une réponse multi-systémique pour traiter des maladies chroniques telles que l'HTA et l'insuffisance cardiaque. La barostimulation carotidienne réduit en effet l'activité sympathique et augmente l'activité parasymphatique, entraînant une diminution de la FC et du remodelage ; au niveau artériel, une vasodilatation et une baisse de PA et au niveau rénal une augmentation de la diurèse et une diminution de la sécrétion de rénine.

La barostimulation carotidienne a reçu la mention « *Class IIb, level of evidence C recommendation* » pour le traitement de l'HTA, de l'European Society of Hypertension and Cardiology en 2013, soulignant ainsi le besoin d'études randomisées complémentaires.

Conclusion

L'HTA résistante est une affection relativement rare puisqu'elle ne concerne que 5 à 10% des HTA traitées.

Le caractère résistant de l'HTA est souvent multifactoriel et l'enquête devra s'attacher à rechercher tous les facteurs potentiels de résistance avant de réaliser des examens complémentaires de dépistage d'une HTA secondaire.

Au terme de cette démarche méthodique, il est possible d'arriver à une option thérapeutique plus efficace pour un bon contrôle de la PA, gage d'un pronostic cardiovasculaire plus favorable. Parfois, aucune explication n'est trouvée pour expliquer la résistance au traitement.

Il sera alors particulièrement important de tenter une quadrithérapie, tout en veillant à corriger d'autres facteurs de risque vasculaire. De nouvelles méthodes de traitement sont en cours d'évaluation, telle que la dénervation rénale qui semble très prometteuse, ou la stimulation des barorécepteurs carotidiens. Des études supplémentaires sont attendues pour préciser leur place dans la prise en charge de l'HTA résistante.

Date de soumission

13 Janvier 2019

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Leitlinie Arterielle Hypertonie 2015. Schweizerische Hypertoniegesellschaft SHG, Bern. Abrufbarunter: www.swisshypertension.ch
2. Gnädiger M, Sebo P, Haller DM, Muggli F, Pechère A. Die nicht invasive Blutdruckmessung Swiss Med Forum 2016;16:816–22.
3. Denolle T, Eon Y, Le Néel H, Seignard H, Battini J. Programme régional d'amélioration de la prise en charge en médecine générale du patient hypertendu. Arch Mal Cœur Vaiss. 2005; 98:761–6.
4. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, Calhoun DA. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. Hypertension. 2013; 62:691–7.
5. Swiss medic. Schweizerisches Heilmittelinstitut. Abrufbarunter: www.swiss-medinfo.ch.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018; 36:1953–2041.
7. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. Lancet. 2015; 386:1588–98.
8. Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Hypertens. 2016; 18:153–8.
9. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): randomized, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015; 386:2059–68.
10. Volpe M, Tocci G, Bianchini F, De Rosa M, Fedozzi E, Covezzoli A, et al. Aliskiren Registry. Use of aliskiren in a 'real-life' model of hypertension management: analysis of national Web-based drug-monitoring system in Italy. J Hypertens. 2012; 30:194–203.



Index thérapeutique

Vous trouverez sur le site Web de la revue www.el-hakim.net un index thérapeutique reprenant les molécules et classes thérapeutiques citées dans les articles de ce numéro, avec pour chaque molécule les noms commerciaux correspondant, ainsi que les dosages et présentations disponibles en Algérie.

Sauf erreur ou omission bien involontaire de notre part, nous pensons avoir été exhaustif, mais si ce n'était pas le cas, merci d'avoir l'amabilité de nous le signaler à l'adresse suivante : redaction@el-hakim.net