

# Rein coupable ou victime de l'hypertension artérielle



**M.A. BOUBCHIR,**  
Service de Néphrologie - Dialyse.  
CHU Frantz Fanon, Bejaia

## Résumé

L'hypertension artérielle (HTA) représente aujourd'hui le premier facteur de risque évitable de maladies cardiovasculaires dans le monde. Véritable problème de santé publique touchant plus d'un adulte sur trois, l'HTA serait responsable de 9,4 millions de morts chaque année. Elle augmente le risque d'accident vasculaire cérébral, de maladie coronaire, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale et de troubles cognitifs. En France, 20 % des hypertendus connus ne sont pas traités et 50 % des hypertendus traités ne sont pas contrôlés, ce qui indique que l'impact des recommandations reste insuffisant dans la population générale. L'HTA demeure essentielle dans 90 % des cas et la première cause d'HTA secondaire reste le rein. L'HTA est un symptôme banal en néphrologie, les néphropathies compliquées d'HTA sont surtout les glomérulopathies, les néphropathies vasculaires (diabète, micro-angiopathie thrombotique) et les néphropathies unilatérales (uropathies malformatives, reflux vésico-urétéral).

### >>> Mots-clés :

Hypertension artérielle (HTA), Néphropathies.

## Abstract

Hypertension (HTA) is now the leading preventable risk factor for cardiovascular disease worldwide. A true public health problem affecting more than one in three adults, HTA would be responsible for 9.4 million deaths each year. It increases the risk of stroke, coronary heart disease, heart failure, kidney failure and cognitive impairment. In France, 20 % of known hypertensives are not treated and 50 % of hypertensives treated are not controlled, which indicates that the impact of recommendations remains insufficient in the general population. HTA remains essential in 90 % of cases and the primary cause of secondary hypertension remains the kidney. HTA is a common symptom in nephrology, complicated nephropathies of HTA are mainly glomerulopathies, vascular nephropathies (diabetes, thrombotic microangiopathy) and unilateral nephropathies (malformation uropathies, vesico-ureteral reflux).

### >>> Key-words :

Hypertension, nephropathies.

## Introduction :

L'hypertension artérielle (HTA) est la première maladie chronique dans le monde. Elle augmente le risque d'accident vasculaire cérébral, de maladie coronaire, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale et de troubles cognitifs, et a été à l'origine de 9,4 millions de décès dans le monde chaque année. Le traitement antihypertenseur réduit les complications cardiovasculaires et rénales. En France, on estime à 12 millions le nombre de patients traités pour HTA.

Les sociétés savantes, émettent depuis plus de 30 ans des recommandations sur la prise en charge de l'HTA mais, malgré ces documents, l'HTA reste insuffisamment dépistée, traitée et contrôlée.

**Définition :**

L'hypertension artérielle est définie par l'O.M.S. comme une PAS  $\geq 140$  mmHg et/ou une PAD  $\geq 90$  mmHg <sup>(1)</sup>.

**Épidémiologie :**

Des données récentes de l'OMS indiquent que près d'un milliard de personnes dans le monde souffrent d'HTA (prévalence de 10 à 15 % dans les pays industrialisés). En raison du vieillissement de la population, les prévisions suggèrent que ce nombre pourrait augmenter à 1,5 milliard en 2025.

L'HTA représente 11,3 % de l'ensemble des visites médicales et 12 % de l'ensemble des prescriptions pharmaceutiques, soit une dépense de 1,37 milliards d'euros environ pour la prescription de médicaments antihypertenseurs.

La prévalence de l'HTA augmente avec l'âge et la forme de loin la plus commune aujourd'hui est l'HTA modérée <sup>(1)</sup>.

En France, 20 % des hypertendus connus ne sont pas traités et 50 % des hypertendus traités ne sont pas contrôlés, ce qui indique que l'impact des recommandations reste insuffisant dans la population générale. L'étude TAHINA réalisée par le ministère de la Santé en collaboration avec l'organisation mondiale de la santé (OMS) révèle que la prévalence de l'HTA en Algérie est de 24,93 %. Elle est plus élevée chez les femmes (28,45 %), les 60-70 ans, en milieu urbain (25,96 %) et dans le tell (25,34 %) <sup>(2)</sup>.

La prévalence de l'HTA de la population d'El-Menia de 40 ans ou plus était estimée à 50,2 %. La prévalence de l'HTA augmentait significativement avec l'âge ; de 21 % pour la catégorie 40-49 ans à 78 % pour la catégorie de 70 ans ou plus ( $p < 0,01$ ) <sup>(4)</sup>.

Le modèle d'analyse multivariée montre une prévalence

de l'HTA qui augmentait de 52 % chaque cinq ans et une prévalence 123 % plus importante chez les noirs par rapport aux blancs.

**Etiologies :**

La prévalence de l'HTA secondaire est faible (<10 %), mais il est important de la rechercher, car elle peut parfois être corrigée ou améliorée. Le rein en est la première cause et la victime dans la majorité des cas.

**HTA et néphropathies :**

Richard Bright, en 1837, établissait le lien entre les maladies rénales et le système circulatoire ; ultérieurement le rôle de l'HTA a été progressivement identifié pour aboutir à la conception émise en 1923 par Volhard décrivant le cercle vicieux entre la néphropathie favorisant l'HTA et inversement l'HTA aggravant l'évolution de la néphropathie.

En fréquence, les maladies rénales parenchymateuses constituent la première cause d'HTA secondaire. En cas de néphropathie parenchymateuse, on admet qu'il existe une rétention sodée excessive et un tonus vasoconstricteur dépendant du système rénine-angiotensine (SRA) et du tonus sympathique, inadapté à la rétention sodée.

Le diagnostic est reconnu devant une protéinurie, une anomalie du culot urinaire et du compte d'Addis, voir mise en évidence d'une IRC.

**A. Les néphropathies bilatérales aiguës ou chroniques :**

**1. Glomérulopathies :** L'HTA est particulièrement fréquente au cours des néphropathies glomérulaires. Les chiffres suivants de prévalence peuvent être retenus : voir tableau 1.

| <b>Atteinte glomérulaire</b>                       |           |
|--|-----------|
| - Glomérulonéphrites membranoprolifératives (GNMP) | 30 à 70%  |
| - Hyalinoses segmentaires et focales (HSF)         | 30 à 60%  |
| - Glomérulonéphrites extramembraneuses (GEM)       | 30 à 50%, |
| - Glomérulonéphrites à dépôts d'IgA                | 10 à 30%  |
| - Lésions glomérulaires minimales (LGM)            | 25 à 30%  |
| - Néphropathie diabétique                          | 10 à 80%. |
| <b>Néphrite interstitielle chronique</b>           | 40%       |
| Néphropathie de reflux (adulte)                    | 30 à 50%  |
| <b>Polykystose rénale</b>                          | 40 à 90%  |

Tableau 1 : Incidence de l'HTA dans les atteintes rénales chroniques de l'adulte <sup>(3)</sup>.

Cette prévalence varie en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG), mais l'HTA est notée même avec une fonction rénale normale. Le mécanisme de cette HTA est une hypervolémie due à une rétention de sodium, les œdèmes pouvant être ± évidents cliniquement. L'hypervolémie entraîne une inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) et une stimulation du peptide atrial natriurétique. Les données expérimentales suggèrent que cette rétention de sodium soit due à une augmentation de sa réabsorption au niveau du tube collecteur : il existe d'une part une relative résistance à l'action du peptide atrial natriurétique, probablement due à la rapide dégradation de son second messager cGMP par la phosphodiesterase, d'autre part une augmentation de l'activité de la pompe Na-K-ATPase.

**GN primitive à IgA (maladie de Berger) :** C'est une cause fréquente de développement d'une HTA. Elle survient dans 50 % des cas dans un délai de moins de 5 ans et dans 71 % des cas en moins de 10 ans. Le pronostic rénal peut être modifié par l'HTA : amélioré en cas d'excellent contrôle tensionnel ou aggravé en cas d'HTA maligne ou d'HTA non ou insuffisamment contrôlée.

**GNA post-infectieuse :** Fréquente. (Enfant : 60 à 80 %). Elle est systolodiastolique. Elle peut être modérée ou sévère, et se compliquer alors d'encéphalopathie hypertensive avec somnolence, convulsions ou parfois également d'insuffisance cardiaque congestive, en particulier chez l'enfant avec dyspnée, toux, bruit de galop, voire OAP. Elle est volodépendante et sa sévérité est fonction de l'importance de la rétention hydrosodée.

**2. Néphropathies vasculaires :** L'HTA est au premier plan des néphropathies vasculaires aiguës

**2.1. Les néphropathies vasculaires aiguës ou rapidement progressives :**

**2.1.1. Syndrome hémolytique et urémique :** La lésion histologique est la microangiopathie thrombotique (MAT). On distingue 2 formes de MAT : syndrome hémolytique et urémique (SHU) et purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT avec atteinte neurologique prédominante).

**Triade :** Insuffisance rénale, anémie hémolytique mécanique (schizocytes) et thrombopénie de consommation.

**2.1.2. HTA maligne (tempête dans les vaisseaux) :**

- **Clinique :** PA diastolique > 120 mmHg, rétinopathie stade 3/4, encéphalopathie hypertensive, insuffisance ventriculaire gauche.

- **Biologie :** IR rapidement progressive, hypokaliémie, protéinurie, anémie hémolytique.

- **Étiologie :** HTA négligée, sténose de l'artère rénale, glomérulonéphrite, PAN...

**2.1.3. Les embolies de cristaux de cholestérol :**

- **Facteurs déclenchant :** anticoagulant, artériographie, chirurgie aortique.

- **Clinique :** IR rapidement progressive, livedo, purpura nécrotique des extrémités.

- **Diagnostic :** emboles de cristaux de cholestérol (fond d'œil, biopsie cutanée et biopsie rénale).

**2.1.4. Occlusion aiguë d'une ou des artères(s) rénale(s) :**

• Douleurs lombaires brutales, hématurie macroscopique.

• Étiologies : sténose artérielle serrée, dissection, embolies, traumatisme.

• Urgence diagnostique (doppler, TDM, artériographie) pour revascularisation.

**2.1.5. La périartérite noueuse : PAN**

• Signes extra-rénaux : fièvre, altération de l'état général, myalgies, multinévrite, livedo.

• Risque d'infarctus rénaux (IR aiguë).

• Diagnostic : biopsie de peau, de muscle, éviter biopsie de reins (anévrismes).

**2.1.6. La sclérodermie :**

• Signes extra-rénaux : sclérodactylie, Raynaud, dysphagie, atteintes pulmonaires et cardiaques.

• Crise aiguë sclérodermique rénale : HTA maligne, SHU.

**2.2. Les néphropathies vasculaires évoluant sur le mode chronique :**

**2.2.1. HTA rénovasculaire :**

**a- Deux grandes causes :**

- sténose athéromateuse (90 %), homme > 45 ans, facteurs de risque cardiovasculaire multiples, lésions artérielles proximales souvent bilatérales ;

- fibrodysplasie des artères rénales (10 %), femme jeune, lésions artérielles distales en « collier de perles »<sup>[5]</sup>.



**Figure 1 :** Angiographie par résonance magnétique avec reconstruction MIP d'image. Sténose de l'artère rénale gauche avec dilatation post-sténotique<sup>(6)</sup>.

**b- Clinique** : Il faut l'évoquer systématiquement devant une HTA sévère et/ou résistante au traitement, d'autant plus qu'il y a une artériopathie ou des facteurs de risque d'athérosclérose.

**c- Biologie** : hypokaliémie, IRA sous IEC ou ARA 2. La sténose entraîne une hyperréninémie et un hyperaldostéronisme secondaire.

**d- Diagnostic** :

*Échographie rénale* : Asymétrie de la taille des reins. Doppler des artères rénales : Facilement disponible.

- Bonne sensibilité.
- Analyse des flux (degré de sténose).
- Mesure des index de résistance (valeur prédictive de réponse au traitement).

*Tomodensitométrie spiralee* : Visualisation directe des artères rénales (tronc + branches de division).

*Angio-IRM* : Visualisation directe des artères rénales. Artériographie rénale : C'est l'examen de référence.

**e- Traitement** : angioplastie transluminale en première intention, chirurgie, antihypertenseurs.

2.2.2. **Néphroangiosclérose « bénigne »** : Diagnostic (faisceau d'arguments) : HTA ancienne mal équilibrée (retentissement viscéral).

**3. Néphropathies interstitielles** : La prévalence de l'HTA est plus faible.

Dans les néphropathies interstitielles aiguës (NIA), toxiques ou infectieuses, l'absence d'HTA est caractéristique. Dans les NIC par pyélonéphrite ou abus d'analgésiques, la perte de sel du fait des lésions tubulaires explique la rareté de l'HTA, du moins tant que la fonction rénale reste normale ; mais l'HTA est notée chez 30 à 50 % de ces malades dès que la fonction rénale s'altère, et avant le stade de l'IRC avancée.

*A- Cas de la polykystose rénale dominante* : l'HTA est très fréquente avant même que n'apparaisse l'insuffisance rénale. La compression des vaisseaux par les kystes entraîne une ischémie avec hypersécrétion de rénine avec ses conséquences tensionnelles par le biais de l'angiotensine II.

*B- Les néphropathies unilatérales hypersécrétrices de rénine* - Deux types d'étiologies :

- Les thromboses de l'artère rénale avec circulation collatérale partielle ;
- Les néphropathies destructrices unilatérales (uropathies malformatives méconnues, pyélonéphrites chroniques, etc.).

*C- Lithotripsie (LE)* : On a rapporté des cas d'HTA aiguë après LE, mais ils sont excessivement rares<sup>[7]</sup>.

*D- HTA et insuffisance rénale chronique* : L'HTA est présente chez 70 à 80% des insuffisants rénaux chroniques<sup>(8)</sup>. Plusieurs facteurs à l'origine de cette HTA<sup>(9)</sup> :

- Surcharge en eau et sel : la capacité des reins à excréter l'eau et le sel diminue parallèlement à la progression de l'IRC, d'où une surcharge hydrosodée.
- Stimulation du SRAA malgré la surcharge sodée.

**La maladie rénale chronique est une cause d'HTA via :**

- Rétention hydrosodée
- Stimulation du système rénine-angiotensine
- Hyperactivité pathologique du système sympathique
- Dysfonction endothéliale
- Prise d'agents stimulant l'érythropoïèse
- Élévation du calcium intracellulaire liée à l'hyperparathyroïdie

*E- HTA chez le dialysé* : L'HTA serait la cause directe de l'insuffisance rénale terminale chez 28 % des dialysés<sup>(10)</sup>. 50 à 90 % des dialysés ont une PA >140/90 mmHg<sup>(11)</sup>.

**1. l'HTA volodépendante (80 à 90 % des cas)** : Son contrôle impose, dans un premier temps, une réduction progressive du poids jusqu'au but recherché, puis dans un deuxième temps, un réajustement périodique et fréquent du « poids sec » pour maintenir cet équilibre<sup>(5)</sup>.

**2. HTA volorésistante (10 à 20 %)** : Un dialysé a pour devoir de surveiller quotidiennement son poids, sa PA et son ultrafiltration. Il reporte également sur son cahier de surveillance, son poids idéal, aussi appelé « poids de base ». Ce poids de base est fixé par le néphrologue, et l'écart entre son poids réel et son poids de base ne doit pas excéder 1,5 à 2 Kg<sup>(12)</sup>.

**NB** : L'érythropoïétine recombinante humaine (rHuEPO) augmente la PA chez 1/3 des patients. Elle est associée à une augmentation des résistances vasculaires systémiques dues pour une bonne part à une augmentation de la viscosité sanguine et à l'inhibition de la vasodilatation hypoxique.

**La coarctation de l'aorte :**

Elle entraîne une HTA dans la moitié supérieure du corps. Les pouls fémoraux et sous-jacents sont en général abolis (ou diminués avec un gradient de pression entre membres supérieurs et membres inférieurs). L'HTA est secondaire à une ischémie rénale.

## Traitement :

**1. Traitement étiologique :** exemple dilatation d'une sténose de l'artère rénale ou ablation d'un phéochromocytome ...

### 2. Mesures hygiéno-diététiques :

- Limitation de la consommation en sel (NaCl) jusqu'à 6 g/j : De très nombreuses études ont montré qu'il existait une corrélation étroite entre les apports sodés et le niveau de pression artérielle.

- Réduction du poids en cas de surcharge pondérale, afin de maintenir l'IMC (indice de masse corporelle) en dessous de 25 kg/m<sup>2</sup>, ou à défaut, afin d'obtenir une baisse de 10 % du poids initial.

- Pratique d'une activité physique régulière, adaptée à l'état clinique du patient, d'au moins 30 mn, environ 3 fois par semaine,

- Limiter la consommation d'alcool à moins de 3 verres de vin ou équivalent par jour chez l'homme et 2 verres de vin ou équivalent par jour chez la femme,

- Régime alimentaire riche en légumes, en fruits et pauvre en graisses saturées (graisse d'origine animale),

- Arrêt du tabac, associé si besoin à un accompagnement du sevrage tabagique.

**3. Les antihypertenseurs :** Le choix des grandes « classes médicamenteuses » à recommander dans l'initiation du traitement antihypertenseur : diurétique thiazidique, inhibiteur calcique, IEC ou ARAII, ont été mises en retrait les classes n'ayant pas démontré une efficacité en matière de réduction du risque cardiovasculaire chez les hypertendus (alphanbloquants et antihypertenseurs d'action centrale) et les bêtabloquants moins protecteurs

que les autres classes thérapeutiques, notamment vis-à-vis du risque d'accident vasculaire cérébral.

Importance de l'observance des patients qui reste le talon d'Achille du traitement de l'HTA.

**3.1- Choix des antihypertenseurs :** Cinq classes d'antihypertenseurs recommandées en première intention dans l'HTA essentielle non compliquée<sup>1</sup>.

- Les diurétiques thiazidiques
- Les bêtabloquants
- Les inhibiteurs calciques
- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- Les antagonistes de l'angiotensine II (ARAII)

### 3.2-Stratégie d'adaptation du traitement médicamenteux :

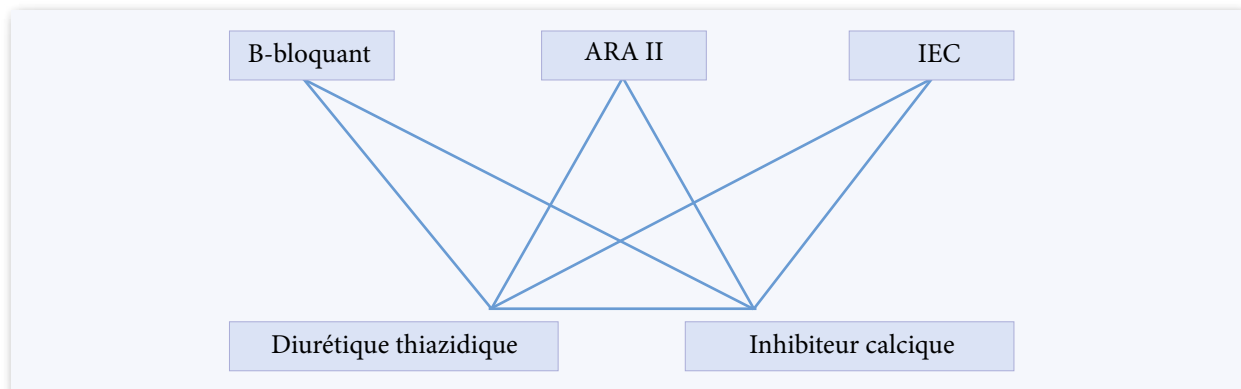
Débuter par une monothérapie ou une association fixe d'antihypertenseurs à doses faibles.

En cas de réponse tensionnelle insuffisante au traitement initial : bithérapie en deuxième intention dans un délai d'au moins 4 semaines.

Instaurer une bithérapie dans un délai plus court si : PA ≥180-110 mmHg et PA de 140-179/90-109 mmHg avec un RCV élevé.

Après 4 semaines d'un traitement initial, en cas d'absence totale de réponse à ce traitement ou d'effets indésirables, il est recommandé de changer de classe thérapeutique.

En cas d'objectif tensionnel non atteint, plusieurs combinaisons (en termes de dose et de composition) peuvent être essayées avant le passage à une trithérapie anti-hypertensive<sup>2</sup>.



Traits pleins : effet additif sur la baisse tensionnelle

<sup>1</sup> Les bêtabloquants restent exclus en première intention (JNC 8) à la différence de l'Europe.

<sup>2</sup> L'association de 2 bloqueurs du SRA (IEC, ARA2, inhibiteur de la rénine) n'est pas recommandée. L'association bêtabloquant-diurétique thiazidique augmente le risque de diabète.

– S'assurer de la bonne tolérance : Les médicaments antihypertenseurs peuvent parfois s'accompagner d'effets secondaires. Ces effets secondaires sont réversibles à l'arrêt du traitement, et un autre antihypertenseur doit être prescrit.

– S'assurer de l'absence d'hypotension orthostatique, en particulier chez le sujet âgé, le patient insuffisant rénal ou le patient diabétique.

– Après chaque introduction ou adaptation posologique des bloqueurs du SRA et/ou des diurétiques, ou après un événement intercurrent, il est recommandé de réaliser un ionogramme sanguin avec créatininémie et DFG estimé.

**3.3- Cibles tensionnelles :** Comme les recommandations européennes de 2013, les recommandations du JNC-8 préconisent une cible tensionnelle unique à 140/90 mm Hg entre 18 et 59 ans y compris chez les diabétiques ou insuffisants rénaux de tout âge.

Plus inattendu, elles recommandent dès 60 ans (contre 80 ans en Europe) de ne pas initier le traitement en dessous de 150/90 mmHg et de s'en tenir à cette cible sous traitement <sup>(14)</sup>.

## Conclusion :

L'hypertension artérielle (HTA) est la première maladie chronique dans le monde et un des principaux facteurs de risque vasculaire. Une prise en charge efficace de l'HTA diminue le risque de complications cardiovasculaires et contribue à l'allongement de l'espérance de vie.

L'HTA est un symptôme banal en néphrologie et constitue un facteur de risque rénal majeur (insuffisance rénale). Les néphropathies compliquées d'HTA sont surtout les glomérulopathies (aiguës ou chroniques), les néphropathies vasculaires (diabète, micro-angiopathie thrombotique) et les néphropathies unilatérales (uropathies malformatives, reflux vésico-urétéral). L'HTA est plus rare au cours des néphropathies interstitielles chroniques (NIC), de l'amylose et de la polykystose. La maîtrise de l'HTA est essentielle pour ralentir le déclin de la fonction rénale et diminuer les événements cardiovasculaires.

## Les points à retenir

- 1) L'HTA est un problème de santé publique.
- 2) Le rein est soit la cause (néphropathies glomérulaires,

vasculaires et sténoses de l'artère rénale) ;

3) Le rein est soit la victime de l'HTA (néphroangiosclérose et insuffisance rénale).

4) Le but du traitement de l'HTA est l'un des éléments clés de la néphroprotection.

5) Il faut soigner l'hypertendu plutôt que l'HTA, le but étant de diminuer la morbi-mortalité rénale.

## Date de soumission :

18 Décembre 2017

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

## Références :

1. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of hypertension*, 2013,31:1281 - 1357
2. Epidemiological Transition and Health Impact In North Africa" (TAHINA) NSP-AL (Contrat n° ICA3-CT-2002-10011)
3. Burnier M., Pechère-Bertshi A., Waebler B., Brunner HR., Rein et HTA – *Encycl Méd Chir (Paris-France), Néphrologie-Urologie*, 18-058-B-10, 1995, 20p.
4. F. Hamida, L. Atifa, M. Temmar, A. Chibane, A. Bezzaoucha, M.-T. Bouafia. Prévalence de l'HTA dans l'oasis d'El-Menia, Algérie, et profil métabolique de la population. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 62 (2013) 172-17
5. Canaud B. Leray Moragues H., Le point sur ...HTA et dialyse. Lettre d'information sur l'urgence hypertensive N) : 16 Novartis. 1998.
6. Jean-Jacques Boffa, Valérie Chigot Comment faire le diagnostic d'une sténose de l'artère rénale *mt cardio* 2006 ; 2 (4) : 466-73
7. Smith LH, Drach G., Hall P. et al. National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP). Review paper on complications of shock Wave lithotripsy for urinary calculi. *Am J Med*. 1991; 91:635-641.
8. Uhlig K., Levey, A. S. et al. Traditional cardiac risk factors in individuals with chronic kidney disease. *Semin Dial* 16, 118-27 (2003)
9. Jungers P., Khoa T.N., Joly D., et al : Complications liées à l'athérosclérose dans l'insuffisance rénale chronique : épidémiologie et facteurs prédictifs. *Actualités néphrologiques Jean Hamburger de l'hôpital Necker* 2000. p. 1-34. Flammarion (Paris) 2000
10. Carmen A., Blood Pressure Components and End-stage Renal Disease in Persons with Chronic. *Kidney Disease. Arch Intern Med*. 2012; 172(1): 41 -47
11. Cheigh JS, et al. Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 19:453-459, 1992
12. Dhib M., Approche d'une définition de l'HTA chez le patient hémodialysé. *Revue de presse. Dyalog* 125- novembre 2002.
13. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Déc* 2012.
14. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report from the Panel Members Appointed to the JNC 8. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2013.284427

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT:** VALSIS® Comprimé pelliculé sécable à 80 et 160 mg Valsartan. **FORME ET PRESENTATION :** comprimé pelliculé rond de couleur rose sécable à 80 et 160mg. Boîte de 28 Comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Principe actif : Pour un comprimé : Valsartan (DCI) 80 ou 160 mg. Excipients : Comprimé nu : Crospovidone, Silice colloïdale dioxyde, Stéarate de magnésium, Cellulose microcristalline (Avicel pH 200). Pelliculage : OPADRY II Rose : Talc, alcool Polyvinyle, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane, macrogol, oxyde de fer rouge, laque d'aluminium au jaune orangé S (VALSIS® 80 mg), oxyde de fer noir (VALSIS® 160 mg). Excipient à effet notoire : Jaune orangé S (VALSIS® comprimé pelliculé à 80 mg). **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Hypertension : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les adultes, et de l'hypertension chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 18 ans. Post-infarctus du myocarde récent : Traitement des patients adultes cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours). Insuffisance cardiaque : Traitement des patients adultes présentant une insuffisance cardiaque symptomatique en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), en cas d'intolérance aux bêtabloquants, comme traitement additionnel à un IEC quand les antagonistes de l'aldostérone ne peuvent pas être utilisés. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : Adulte : Hypertension : La posologie initiale recommandée de VALSIS® est de 80 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, mais l'effet maximal est atteint en 4 semaines. Chez certains patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée, il est possible d'augmenter la posologie à 160 mg jusqu'à un maximum de 320 mg. VALSIS® peut également être administré avec d'autres antihypertenseurs. L'association d'un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide diminuera encore davantage la pression artérielle chez ces patients. Post-infarctus du myocarde récent : Chez les patients cliniquement stables, le traitement peut être débuté dès la douzième heure après un infarctus du myocarde. La posologie initiale est de 20 mg deux fois par jour. Le traitement par valsartan sera ensuite augmenté à 40 mg, 80 mg puis 160 mg deux fois par jour au cours des semaines suivantes. La dose maximale cible est de 160 mg deux fois par jour. En règle générale, il est recommandé que les patients atteignent une dose de 80 mg deux fois par jour dans les deux semaines qui suivent le début du traitement, et que la dose maximale cible de 160 mg deux fois par jour, soit atteinte dans un délai de trois mois, en fonction de la tolérance du patient. En cas de survenue d'un épisode d'hypotension artérielle symptomatique ou de dysfonctionnement rénal, une diminution de la dose sera envisagée. Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements du post-infarctus du myocarde, par exemple les agents thrombolytiques, l'acide acétylsalicylique, les bêtabloquants, les statines et les diurétiques. L'association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) n'est pas recommandée. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale. Insuffisance cardiaque : La posologie initiale recommandée de VALSIS® est de 40 mg deux fois par jour. La dose sera augmentée à 80 mg puis 160 mg deux fois par jour, par paliers d'au moins deux semaines, en fonction de la tolérance du patient. Une réduction de la dose de diurétiques administrés simultanément doit être envisagée. La posologie quotidienne maximale administrée au cours des essais cliniques est de 320 mg en doses fractionnées. Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, la triple association d'un IEC, du valsartan et d'un bêtabloquant ou d'un diurétique épargneur est déconseillée. L'évaluation des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours comporter une exploration de la fonction rénale. Informations supplémentaires concernant les populations particulières : Sujets âgés : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. Patients présentant une insuffisance rénale : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients adultes dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min. Patients présentant une insuffisance hépatique : VALSIS® est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase. La posologie ne doit pas dépasser 80 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase. Patients pédiatriques : Hypertension pédiatrique: Enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans : La posologie initiale recommandée est de 40 mg une fois par jour chez les enfants de moins de 35 kg et de 80 mg une fois par jour chez ceux de 35 kg et plus. La dose devra être adaptée en fonction de la réponse tensionnelle. Les doses maximales étudiées dans les essais cliniques sont listées dans le tableau ci-dessous. Les doses plus élevées que celles listées ci-dessous n'ont pas été étudiées et ne sont donc pas recommandées.

| Poids corporel     | Dose maximale étudiée dans les essais cliniques |
|--------------------|---|
| ≥ 18 kg à < 35 kg  | 80 mg   |
| ≥ 35 kg à < 80 kg  | 160 mg  |
| ≥ 80 kg à ≤ 160 kg | 320 mg  |

Enfants âgés de moins de 6 ans : L'efficacité et la sécurité d'emploi de VALSIS® chez les enfants âgés de 1 à 6 ans n'ont pas été établies. Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans présentant une insuffisance rénale : L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min.

La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées. Utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans présentant une insuffisance hépatique : Comme chez les adultes, VALSIS® est contre-indiqué chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase. L'expérience clinique de l'utilisation de VALSIS® chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La posologie de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients. Insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde récent dans la population pédiatrique : VALSIS® n'est pas recommandé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou de l'infarctus du myocarde récent chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données d'efficacité et de sécurité d'emploi. Mode d'administration : VALSIS® peut être pris au cours ou en dehors des repas. Il doit être pris avec un verre d'eau. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase. Deuxième et troisième trimestres de grossesse. Association de VALSIS® à des médicaments contenant de l'alisirkiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). **MISE EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI :** Hyperkaliémie : L'administration concomitante de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium, de substituts du sel contenant du potassium ou d'autres agents pouvant augmenter les taux de potassium (héparine, etc.) est déconseillée. Un contrôle du potassium doit être mis en œuvre le cas échéant. Altération de la fonction rénale : Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de VALSIS® chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min. Insuffisance hépatique : VALSIS® doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase. Déplétion sodée et/ou volumique : Dans de rares cas, une hypotension artérielle symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par VALSIS® chez les patients présentant une déplétion sodée et/ou volumique sévère (par ex. chez les patients recevant des doses élevées de diurétiques). Un déficit sodé et/ou volumique doit être corrigé avant le début d'un traitement par VALSIS®, en réduisant par exemple la dose de diurétiques. Sténose de l'artère rénale : L'innocuité de VALSIS® n'a pas été établie chez les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique. L'administration à court terme de VALSIS® à douze patients présentant une hypertension rénovasculaire secondaire à une sténose unilatérale de l'artère rénale n'a pas entraîné de modification significative de l'hémodynamique rénale, de la créatinine sérique ou de l'urée plasmatique. Cependant, d'autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine sont susceptibles de provoquer une augmentation de l'urée sanguine et la créatinine sérique chez les patients présentant une sténose unilatérale de l'artère rénale. Un suivi de la fonction rénale est donc recommandé chez les patients traités par valsartan. Transplantation rénale : Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de VALSIS® chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale. Hyperaldostéronisme primaire : Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne doivent pas être traités par VALSIS® car leur système rénine-angiotensine n'est pas actif. Sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive : Comme avec tous les autres vasodilatateurs, des précautions particulières devront être prises chez les patients présentant une sténose aortique ou mitrale ou une cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHO). Grossesse : Les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAI) ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de remplacer le traitement chez les patientes qui envisagent une grossesse par un antihypertenseur ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté. Post-infarctus du myocarde récent : L'association de captopril et de valsartan n'a pas montré de bénéfice clinique supplémentaire, mais a, au contraire, augmenté le risque d'événement indésirable par rapport au traitement par chacun de ces traitements individuellement. Par conséquent, l'association de valsartan et d'un IEC est déconseillée. La prudence est de rigueur lors de l'instauration du traitement chez les patients en post-infarctus du myocarde. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale. L'utilisation de VALSIS® chez des patients après un infarctus du myocarde entraîne fréquemment une certaine diminution de la pression artérielle. Cependant, un arrêt du traitement par VALSIS® en raison d'une hypotension artérielle symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire lorsque les consignes posologiques sont suivies. Insuffisance cardiaque : L'association de VALSIS® et d'un IEC, augmente le risque d'effets indésirables, en particulier hypotension, hyperkaliémie et altération de la fonction rénale (incluant insuffisance rénale aiguë). Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, la triple association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), d'un bêtabloquant et de VALSIS® n'a montré aucun bénéfice clinique. Cette association augmente le risque d'événements indésirables et n'est donc pas recommandée. Une triple association d'un IEC, d'un antagoniste de l'aldostérone et du valsartan n'est pas non plus recommandée. L'utilisation de ces associations ne peut se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. La prudence est requise lors de l'initiation du traitement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. La surveillance des patients atteints d'insuffisance cardiaque doit toujours comprendre une évaluation de la fonction rénale. L'utilisation de VALSIS® chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque induit généralement une certaine diminution de la pression artérielle, mais l'arrêt du traitement en raison d'une hypotension

symptomatique persistante n'est généralement pas nécessaire à condition de suivre les recommandations posologiques. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (ex. patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère), le traitement par un IEC a été associé à une oligurie et/ou une azotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Comme le valsartan est un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, on ne peut pas exclure que l'utilisation de VALSIS® puisse être associée à une détérioration de la fonction rénale. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. Antécédent d'angio-œdème : Un angio-œdème avec gonflement du larynx et de la glotte, entraînant une obstruction des voies aériennes et/ou un gonflement de la face, des lèvres, du pharynx et/ou de la langue a été observé chez des patients traités par valsartan; certains de ces patients avaient précédemment présenté un angio-œdème avec d'autres médicaments dont les IEC. VALSIS® doit immédiatement être arrêté chez les patients qui développent un angio-œdème et ne doit pas être ré-administré. Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'alisiskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie, et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARAII ou d'alisiskiren n'est pas recommandé. Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. Population pédiatrique : -Insuffisance rénale : L'utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées pendant le traitement avec valsartan, en particulier dans les cas où le valsartan est administré à des patients présentant des états cliniques (fièvre, déshydratation) susceptibles d'altérer la fonction rénale. -Insuffisance hépatique : Comme chez les adultes, VALSIS® est contre-indiqué chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique sévère, de cirrhose biliaire et chez les patients atteints de cholestase. L'expérience clinique de l'utilisation de VALSIS® chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée est limitée. La posologie de valsartan ne doit pas dépasser 80 mg chez ces patients. Excipients : VALSIS® 80mg contient un agent colorant azoïque (jaune orangé S) et peut provoquer des réactions allergiques. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS : Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec les ARA II, les IEC, ou l'alisiskiren : Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du SRAA par l'utilisation concomitante d'IEC, d'ARA II ou d'alisiskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA. Associations déconseillées : Lithium : Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium avec les IEC ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris VALSIS®. Si cette association est nécessaire, une surveillance stricte de la lithémie est recommandée. Si un diurétique est également utilisé, le risque de toxicité du lithium peut vraisemblablement être augmenté. Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts du sel contenant du potassium et autres substances pouvant augmenter les taux de potassium : Une surveillance des concentrations plasmatiques de potassium est recommandée en cas d'association jugée nécessaire de valsartan avec un médicament agissant sur les taux de potassium. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'acide acétylsalicylique à plus de 3 g/jour et les AINS non sélectifs : Une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir en cas d'administration concomitante d'antagonistes de l'angiotensine II et d'AINS, cette association peut conduire à une augmentation du risque d'altération/aggravation de la fonction rénale et d'augmentation du potassium sérique. Par conséquent, il convient de surveiller la fonction rénale en début de traitement et de maintenir un état d'hydratation approprié du patient. Transporteurs : Les résultats d'une étude in vitro menée sur du tissu hépatique humain indique que le valsartan est un substrat du transporteur hépatique d'influx OATP1B1 et du transporteur hépatique de déflux MRP2. La co-administration des inhibiteurs du transporteur d'influx (rifampicine, ciclosporine) ou du transporteur de déflux (ritonavir) peut augmenter l'exposition systémique du valsartan. Une attention appropriée doit être apportée lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement concomitant avec de tels médicaments. Autres : Dans les études d'interaction médicamenteuse avec valsartan, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée avec le valsartan ou l'une des substances suivantes : cimétidine, warfarine, furosémide, digoxine, aténolol, indométacine, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide. Population pédiatrique : Chez les enfants et adolescents hypertendus, chez qui les troubles rénaux sous-jacents sont fréquents, l'utilisation concomitante de valsartan et d'autres médicaments inhibant le système aldostérone rénine angiotensine et pouvant augmenter la kaliémie devra se faire avec précaution. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées. FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Grossesse : L'utilisation d'ARAII est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse. L'utilisation des ARAII est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse. Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une

petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation des ARAII au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement ARAII ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par ARAII doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté. L'exposition aux ARAII au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). En cas d'exposition à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par ARAII doivent être surveillés sur le plan tensionnel. Allaitement : En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de VALSIS® au cours de l'allaitement, il est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré. Fertilité : Le valsartan n'a pas d'effet sur la capacité de reproduction du rat mâle ou femelle à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour. Cette dose correspond à 6 fois la dose recommandée chez l'homme exprimée en mg/m<sup>2</sup> (les calculs prennent comme hypothèse une dose orale de 320 mg/jour et un poids du patient de 60 kg). EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES : Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, en raison du risque occasionnel de sensation d'étourdissements et de fatigue. EFFETS INDÉSIRABLES : Au cours des études cliniques contrôlées chez des patients adultes hypertendus, la fréquence globale des événements indésirables (EI) a été comparable entre les groupes traités par le valsartan et ceux traités par le placebo et compatible avec la pharmacologie du valsartan. La fréquence des EI n'a pas semblé être liée à la dose ou à la durée du traitement et n'a également montré aucune association avec le sexe, l'âge ou la particularité ethnique. Ci-dessous, les EI rapportés au cours des études cliniques, ceux observés depuis la mise sur le marché ainsi que les résultats biologiques. Les événements indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les événements indésirables ont été classés par ordre décroissant de gravité. Aucune fréquence ne peut être appliquée aux EI rapportés après la mise sur le marché ni aux résultats biologiques. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence inconnue ». ADULTES : Hypertension : Affections hématologiques et du système lymphatique : Fréquence inconnue : Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, neutropénie, thrombocytopénie. Affections du système immunitaire : Fréquence inconnue : Hypersensibilité y compris maladie du sérum. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquence inconnue : Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie. Affection de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : Vertige. Affections vasculaires : Fréquence inconnue : Vascularite. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Peu fréquent : Toux. Affections gastro-intestinales : Peu fréquent : Douleurs abdominales. Troubles hépato-biliaires : Fréquence inconnue : Élévation des valeurs de la fonction hépatique, y compris augmentation de la bilirubine sérique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquence inconnue : Angio-œdème, dermatite bulleuse, éruption cutanée, prurit. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Fréquence inconnue : Myalgie. Affections du rein et des voies urinaires : Fréquence inconnue : Insuffisance et atteinte rénales, élévation de la créatinine sérique. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Peu fréquent : Fatigue. POPULATION PÉDIATRIQUE : Hypertension : L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle, chez 561 patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans. À l'exception de troubles gastro-intestinaux isolés (tels qu'une douleur abdominale, des nausées, des vomissements) et de vertiges, aucune différence significative en termes de type, fréquence ou sévérité des effets indésirables n'a été identifiée entre le profil de tolérance chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans et celui précédemment rapporté chez les patients adultes. L'évaluation du développement et de la fonction neurocognitive chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans n'a révélé aucun effet cliniquement significatif après un traitement par VALSIS® pendant une année. Dans une étude randomisée, en double aveugle, chez 90 enfants âgés de 1 à 6 ans, suivie d'une année d'extension en ouvert, deux décès et des cas isolés d'élévation marquée des transaminases hépatiques ont été observés. Ces cas sont survenus dans une population présentant des comorbidités significatives. Un lien de causalité avec VALSIS® n'a pas été établi. Dans une seconde étude ayant randomisée 75 enfants âgés de 1 à 6 ans, aucune élévation significative des transaminases hépatiques ou de décès ne sont survenus lors du traitement par valsartan. L'hyperkaliémie était plus fréquemment observée chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans présentant une maladie rénale chronique sous-jacente. Le profil de la sécurité d'emploi observé lors des études cliniques contrôlées chez les patients adultes ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque, diffère du profil de tolérance global observé chez les patients hypertendus. Ceci peut être lié à la maladie sous-jacente des patients. Ci-dessous les EI qui se sont manifestés chez les patients adultes ayant eu un infarctus du myocarde et/ou présentant une insuffisance cardiaque. ADULTES : Post-infarctus du myocarde et/ou insuffisance cardiaque (étudiés seulement chez les patients adultes) : Affections hématologiques et du système lymphatique : Fréquence inconnue : Thrombocytopénie. Affections du système immunitaire : Fréquence inconnue : Hypersensibilité y compris

maladie sérique. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Peu fréquent : Hyperkaliémie. Fréquence inconnue : Augmentation du potassium sérique, hyponatrémie. Affections du système nerveux : Fréquent : Sensation vertigineuse, sensation vertigineuse orthostatique. Peu fréquent : Syncope, céphalée. Affection de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : Vertige. Affections cardiaques : Peu fréquent : Insuffisance cardiaque. Affections vasculaires : Fréquent : Hypotension, hypotension orthostatique. Fréquence inconnue : Vasculature. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Peu fréquent : Toux. Affections gastro-intestinales : Peu fréquent : Nausée, diarrhée. Troubles hépato-biliaires : Fréquence inconnue : Elévations des valeurs de la fonction hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : Angiodème. Fréquence inconnue : Dermite bulleuse, éruption cutanée, prurit. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Fréquence inconnue : Myalgie. Affections du rein et des voies urinaires : Fréquent : Atteinte et insuffisance rénales. Peu fréquent : Insuffisance rénale aiguë, élévation de la créatinine sérique. Fréquence inconnue : Augmentation de l'urée plasmatique. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Peu fréquent : Asthénie, fatigue. SURDOSAGE : Symptômes : Le surdosage avec valsartan peut se manifester par une hypotension importante pouvant aller jusqu'à une diminution du niveau de conscience, un collapsus cardio-vasculaire et/ou un état de choc. Traitement : Les mesures thérapeutiques dépendent du moment de l'ingestion et du type et de la sévérité des symptômes; la stabilisation de l'état circulatoire est d'importance primordiale. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et une correction de la volémie doit être entreprise. Il est peu probable que le valsartan puisse être éliminé par hémodialyse. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : Propriétés Pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes de l'angiotensine II, non associés, code ATC : C09CA03. Le valsartan, en administration orale, est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT1, responsable des effets connus de l'angiotensine II. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II secondaire au blocage du récepteur AT1 pourrait stimuler le récepteur AT2 libre, ce qui semble compenser l'effet du récepteur AT1. Aucune activité agoniste partielle sur le récepteur AT1 n'a été mise en évidence pour le valsartan dont l'affinité pour le récepteur AT1 est beaucoup plus forte (environ 20 000 fois) que pour le récepteur AT2. Le valsartan ne se lie à aucun autre récepteur hormonal et ne bloque aucun canal ionique dont l'importance pour la régulation cardiovasculaire soit connue. Le valsartan n'a pas d'action inhibitrice sur l'ECA (également appelée kinase II) qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II et qui dégrade la bradykinine. Les antagonistes de l'angiotensine II ne devraient pas provoquer de toux, dans la mesure où ils n'agissent pas sur l'enzyme de conversion et ne potentialisent pas l'action de la bradykinine ou de la substance P. Les études cliniques comparant le valsartan et un IEC ont montré que l'incidence d'une toux sèche était significativement plus faible ( $p < 0,05$ ) sous valsartan que sous IEC (2,6 % contre 7,9 % respectivement). Au cours d'une étude clinique incluant des patients ayant des antécédents de toux sèche sous IEC, cette toux est apparue chez 19,5 % des sujets sous valsartan et chez 19,0 % de ceux sous diurétique thiazidique contre 68,5 % de ceux sous IEC ( $p < 0,05$ ). Hypertension : L'administration de VALSIS® à des patients hypertendus diminue la pression artérielle sans toutefois influencer la fréquence cardiaque. Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur se manifeste dans les 2 heures après administration d'une dose orale unique, la réduction maximale de la pression artérielle étant obtenue dans les 4 à 6 heures. L'effet antihypertenseur persiste pendant 24 heures suivant la prise. Lors de l'administration répétée, l'effet antihypertenseur est nettement perceptible en l'espace de 2 semaines, et l'effet maximum est atteint en 4 semaines et se maintient lors du traitement à long terme. L'association de valsartan et d'hydrochlorothiazide permet d'obtenir une réduction supplémentaire significative de la pression artérielle. L'interruption subite du traitement avec VALSIS® n'a pas été associée à un rebond de l'hypertension ou à d'autres événements cliniques indésirables. Il a été montré que le valsartan diminuait l'excrétion urinaire d'albumine chez les patients hypertendus diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie. L'étude MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) évaluait la diminution de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) sous un traitement par valsartan (80 à 160 mg une fois par jour) en comparaison à l'amlodipine (5 à 10 mg une fois par jour), chez 332 patients diabétiques de type 2 (âge moyen : 58 ans ; 265 hommes) présentant une microalbuminurie (valsartan : 58 µg/min; amlodipine : 55,4 µg/min), hypertendus ou non, avec une fonction rénale préservée (créatininémie < 120 µmol/l). A 24 semaines, l'EUA était abaissée ( $p < 0,001$ ) de 42 % (-24,2 µg/min; IC 95 % : -40,4 à -19,1) pour le valsartan et d'environ 3 % (-1,7 µg/min; IC 95 % : - 5,6 à 14,9) pour l'amlodipine en dépit d'une baisse de pression artérielle similaire dans les deux groupes. L'étude DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) a examiné plus en détail l'efficacité du valsartan sur la réduction de l'EUA chez 391 patients hypertendus (PA = 150/88 mmHg) diabétiques de type 2, albuminuriques (moyenne = 102 µg/min; 20-700 µg/min) et dont la fonction rénale était préservée (créatininémie moyenne = 80 µmol/l). Les patients ont été randomisés pour recevoir l'une des 3 doses de valsartan (160, 320 ou 640 mg une fois par jour) et ont été traités pendant 30 semaines. L'objectif de cette étude était de déterminer la dose optimale de valsartan afin de réduire l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. A 30 semaines, le pourcentage de variation de l'EUA était significativement réduit de 36 % par rapport à l'inclusion sous valsartan 160 mg (IC à 95 % : 22 à 47 %), et de 44 % sous valsartan 320 mg (IC à 95 % : 31 à 54 %). Il a été conclu que 160 à 320 mg de valsartan entraînaient des réductions cliniquement pertinentes de l'EUA chez les patients hypertendus diabétiques de type 2. Post-infarctus du myocarde récent : L'étude VALSartan In Acute myocardial iNfarction (VALIANT) était une étude internationale, contrôlée, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 14 703 patients présentant un infarctus aigu du myocarde, et des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance cardiaque congestive et/ou de signes

de dysfonction ventriculaire gauche (se manifestant par une fraction d'éjection  $\leq 40$  % à la ventriculographie isotopique ou  $\leq 35$  % à l'échocardiographie ou à l'angiographie ventriculaire de contraste). Les patients étaient randomisés entre 12 heures et 10 jours après l'apparition des symptômes d'infarctus du myocarde pour recevoir du valsartan, du captopril ou une association de valsartan et de captopril. La durée moyenne du traitement a été de deux ans. Le critère principal d'évaluation était le délai avant mortalité, toutes causes confondues. Le valsartan a été aussi efficace que le captopril sur la réduction de la « mortalité toutes causes confondues » après infarctus du myocarde. Le pourcentage de « mortalité toutes causes confondues » a été semblable dans l'ensemble des groupes de traitement : valsartan (19,9 %), captopril (19,5 %), et valsartan + captopril (19,3 %). L'association de valsartan et de captopril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire par rapport au captopril administré seul. Il n'y a pas eu de différence entre le valsartan et le captopril sur la « mortalité toutes causes confondues » sur la base de l'âge, du sexe, de l'appartenance ethnique, des traitements initiaux ou de la pathologie sous-jacente. Le valsartan a également été efficace sur l'allongement du délai avant mortalité cardiovasculaire, la réduction de la mortalité cardiovasculaire, le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la récurrence d'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque ressuscité et l'accident vasculaire cérébral non fatal (critère d'évaluation composite secondaire). Le profil de tolérance du valsartan correspondait à l'évolution clinique des patients traités dans un contexte de post-infarctus du myocarde. En ce qui concerne la fonction rénale, un doublement de la créatininémie sérique a été observé chez 4,2 % des patients traités par valsartan, chez 4,8 % de ceux traités par l'association valsartan + captopril et chez 3,4 % de ceux traités par captopril. On a rapporté des arrêts de traitements en raison de différents types de dysfonctionnement rénal chez 1,1 % des patients traités par valsartan, 1,3 % de ceux traités par valsartan + captopril et 0,8 % de ceux traités par captopril. L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit comporter une exploration de leur fonction rénale. Il n'y a pas eu de différence sur la mortalité toutes causes confondues ou sur la mortalité ou la morbidité cardiovasculaires lorsque des bêtabloquants ont été administrés concomitamment à l'association valsartan-captopril, au valsartan seul ou au captopril seul. Quel que soit le traitement, la mortalité a été inférieure dans le groupe de patients traités par un bêtabloquant, ce qui suggère que le bénéfice connu des bêtabloquants dans cette population s'est maintenu pendant cette étude. Insuffisance cardiaque : L'étude Val-HeFT était une étude clinique multicentrique, randomisée, contrôlée, comparant l'effet du valsartan par rapport à un placebo sur la morbidité et la mortalité chez 5 010 patients souffrant d'insuffisance cardiaque de classe II (62 %), III (36 %) ou IV (2 %) selon la classification NYHA, recevant les traitements standards et présentant une FEVG < 40 % et un diamètre télédiastolique ventriculaire gauche (DTDVG) > 2,9 cm/m<sup>2</sup>. Les traitements à l'inclusion comportaient des IEC (93 %), des diurétiques (86 %), de la digoxine (67 %) et des bêtabloquants (36 %). La durée moyenne du suivi a été de près de deux ans. La dose moyenne quotidienne de VALSIS® dans l'étude Val-HeFT a été de 254 mg. L'étude comportait deux critères principaux d'évaluation : la mortalité toutes causes confondues (délai jusqu'au décès) et le critère composite mortalité et morbidité liée à l'insuffisance cardiaque (délai avant le premier événement morbide). Ce dernier critère a été défini comme suit : décès, mort subite ressuscitée, hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou administration d'agents inotropiques ou vasodilatateurs pendant quatre heures ou plus, sans hospitalisation. Le critère « mortalité toutes causes confondues » a été similaire ( $p = NS$ ) dans les groupes valsartan (19,7 %) et placebo (19,4 %). Le bénéfice primaire a été une réduction de 27,5 % (IC à 95 % : 17 % à 37 %) du risque de première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (13,9 % contre 18,5 %). Les résultats semblaient favoriser le placebo (critère composite mortalité et morbidité de 21,9 % sous placebo contre 25,4 % sous valsartan) ont été observés chez les patients recevant la triple association IEC, bêtabloquant et valsartan. Les bénéfices sur la morbidité ont été les plus importants dans un sous-groupe de patients ( $n = 366$ ) ne recevant pas d'IEC. Dans ce sous-groupe de patients, on a observé une réduction significative de 33 % (IC à 95 % : -6 % à 58 %) de la mortalité toutes causes confondues sous valsartan par rapport au placebo (17,3 % valsartan contre 27,1 % placebo) ainsi qu'une réduction significative de 44 % du critère composite de risque de mortalité et de morbidité (24,9 % valsartan contre 42,5 % placebo). Chez les patients recevant un IEC sans bêtabloquant, la mortalité toutes causes confondues a été similaire ( $p = NS$ ) dans les groupes valsartan (21,8 %) et placebo (22,5 %). Le critère composite de risque de mortalité et de morbidité a été significativement réduit de 18,3 % (IC à 95 % : 8 % à 28 %) sous valsartan par rapport au placebo (31,0 % contre 36,3 %). Dans la population globale de l'étude Val-HeFT, les patients traités par valsartan ont eu une amélioration significative, par rapport au placebo, de la classe fonctionnelle NYHA, ainsi que des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, y compris la dyspnée, la fatigue, l'œdème et les râles. Les patients traités par valsartan avaient une meilleure qualité de vie que ceux traités par le placebo ainsi que l'attestait la différence entre les scores obtenus au questionnaire de qualité de vie Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life à l'entrée et à la sortie de l'étude. Par rapport aux patients sous placebo, une augmentation significative de la fraction d'éjection et une diminution significative du DTDVG entre l'inclusion et la fin de l'étude, ont été observées chez les patients sous valsartan. Autre : double-blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : L'utilisation de l'association d'un IEC avec un ARA II a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)). L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique. En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en

évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques. Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique. L'étude ALTTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves (tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale) ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo. Population pédiatrique : Hypertension : L'effet antihypertenseur du valsartan a été évalué dans quatre études cliniques randomisées, en double aveugle, chez 561 patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans et 165 patients âgés de 1 à 6 ans. Les troubles urinaires et rénaux ainsi que l'obésité étaient les pathologies sous-jacentes les plus fréquentes, pouvant contribuer à l'hypertension des enfants inclus dans ces études. Expérience clinique chez les enfants âgés de 6 ans ou plus : Dans une étude clinique menée chez 261 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients de poids < 35 kg ont reçu 10, 40 et 80 mg de valsartan comprimés une fois par jour (dose faible, intermédiaire et élevée) et les patients de poids ≥ 35 kg ont reçu 20, 80 et 160 mg de valsartan comprimés une fois par jour (dose faible, intermédiaire et élevée). A la fin des 2 semaines, le valsartan a diminué la pression artérielle diastolique et systolique de façon dose dépendante. Globalement, les trois doses de valsartan (faible, intermédiaire et élevée) ont diminué significativement la pression artérielle systolique respectivement de 8, 10, 12 mm Hg par rapport à l'état initial. Les patients ont été re-randomisés soit pour continuer à recevoir la même dose de valsartan, soit pour recevoir le placebo. Chez les patients qui continuaient à recevoir la dose intermédiaire et élevée de valsartan, la pression artérielle systolique au creux de l'effet a été diminuée de -4 et -7 mm Hg par rapport à celle des patients ayant reçu le placebo. Chez les patients qui continuaient à recevoir la faible dose de valsartan, la pression artérielle systolique au creux de l'effet était similaire à celle observée chez les patients ayant reçu le placebo. Globalement, une efficacité antihypertensive dose dépendante du valsartan a été observée dans tous les sous-groupes démographiques. Dans une autre étude clinique ayant inclus 300 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 18 ans, les patients éligibles étaient randomisés pour recevoir soit du valsartan, soit de l'énalapril pendant 12 semaines. Les enfants de poids compris entre ≥ 18 kg et < 35 kg recevaient valsartan 80 mg ou énalapril 10 mg, ceux de poids compris entre ≥ 35 kg et < 80 kg recevaient valsartan 160 mg ou énalapril 20 mg, ceux de poids ≥ 80 kg recevaient valsartan 320 mg ou énalapril 40 mg. La diminution de la pression artérielle systolique a été comparable chez les patients ayant reçu le valsartan (15 mm Hg) et chez ceux ayant reçu l'énalapril (14 mm Hg) (p de non infériorité < 0,0001). Des résultats similaires ont été observés pour la pression artérielle diastolique, qui a été diminuée de 9,1 mm Hg et de 8,5 mm Hg respectivement avec le valsartan et l'énalapril. Expérience clinique chez les enfants âgés de moins de 6 ans : Deux études cliniques ont été menées respectivement chez 90 et 75 patients âgés de 1 à 6 ans. Aucun enfant âgé de moins de 1 an n'a été inclus dans ces études. Dans la première étude, l'efficacité du valsartan a été confirmée par rapport au placebo mais une dose-réponse n'a pas pu être démontrée. Dans la deuxième étude, des doses plus élevées de valsartan ont été associées à des diminutions plus importantes de la PA mais la dose-réponse n'a pas atteint la signification statistique et la différence entre les traitements par rapport au placebo était non significative. En raison de ces résultats, le valsartan n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge. L'Agence européenne des médicaments a exonéré le laboratoire de l'obligation de soumettre les résultats des études de son produit dans l'ensemble des sous-groupes de la population pédiatrique dans l'insuffisance cardiaque et dans l'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent. Propriétés Pharmacocinétiques : Absorption : Après administration orale de valsartan seul, les pics de concentration plasmatique de valsartan sont atteints après 2 à 4 heures avec les comprimés. La biodisponibilité absolue moyenne est de 23 %. Les concentrations sanguines de valsartan (mesurées par l'AUC) et les pics plasmatiques (C<sub>max</sub>) diminuent respectivement d'environ 40 % et 50 % si le valsartan est administré au cours d'un repas, mais les taux plasmatiques sont similaires 8 heures après la prise, que le patient ait été à jeun ou non. Toutefois, cette réduction de l'AUC n'est pas associée à une diminution cliniquement significative de l'effet thérapeutique, c'est pourquoi le valsartan peut être pris pendant ou en dehors des repas. Distribution : Le volume de distribution à l'état d'équilibre du valsartan après administration intraveineuse est d'environ 17 litres, ce qui indique qu'il n'y a pas de distribution importante du valsartan dans les tissus. La liaison du valsartan aux protéines sériques est forte (94 à 97 %) ; il se lie principalement à l'albumine. Biotransformation : Le valsartan n'est pas largement biotransformé puisque seuls 20 % de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites. De faibles concentrations plasmatiques d'un métabolite hydroxy ont été retrouvées (moins de 10 % de l'AUC du valsartan). Ce métabolite est inactif sur le plan pharmacologique. Elimination : Le valsartan se caractérise par une décroissance cinétique multiexponentielle ( $t_{1/2\alpha}$  < 1 h et  $t_{1/2\beta}$  d'environ 9 heures). L'excrétion du valsartan se fait principalement par voie biliaire dans les fèces (environ 83 % de la dose) mais également par voie rénale dans les urines (environ 13 % de la dose), essentiellement sous forme inchangée. Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique du valsartan est d'environ 2 l/h et sa clairance rénale de 0,62 l/h (environ 30 % de la clairance totale). La demi-vie du valsartan est de 6 heures. Chez les patients insuffisants cardiaques : Le délai moyen

pour atteindre le pic de concentration plasmatique et la demi-vie d'élimination du valsartan chez les patients ayant une insuffisance cardiaque ont été semblables à ceux observés chez les volontaires sains. Les valeurs de l'AUC et de la C<sub>max</sub> du valsartan augmentent de manière linéaire et sont presque proportionnelles à la dose sur l'éventail des doses cliniques (40 à 160 mg deux fois par jour). Le rapport d'accumulation moyen est d'environ 1,7. La clairance apparente du valsartan après administration orale est d'environ 4,5 L/h. L'âge n'a pas d'influence sur la clairance apparente chez les patients ayant une insuffisance cardiaque. Populations particulières : Sujets âgés : Chez certaines personnes âgées, des concentrations sanguines du valsartan légèrement plus élevées que chez des sujets jeunes ont été constatées, sans toutefois que cela ait une signification clinique. Altération de la fonction rénale. On n'a constaté aucune corrélation entre la fonction rénale et les concentrations sanguines du valsartan, ce qui est attendu pour une substance dont la clairance rénale ne représente que 30 % de la clairance plasmatique totale. Par conséquent, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une atteinte rénale (clairance de la créatinine > 10 ml/min). Il n'y a actuellement pas d'expérience sur l'innocuité de VALSIS® chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min et chez les patients dialysés. Le valsartan doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. Du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, une élimination du valsartan par dialyse est peu probable. Insuffisance hépatique : Environ 70 % de la dose absorbée sont éliminés par voie biliaire, essentiellement sous forme inchangée. Le valsartan ne subit pas de biotransformation importante. Un doublement de l'exposition (AUC) a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux sujets sains. Cependant, aucune corrélation entre les concentrations plasmatiques de valsartan et la gravité du dysfonctionnement hépatique n'a été établie. VALSIS® n'a pas été étudié chez des patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère. Population pédiatrique : Dans une étude chez 26 patients pédiatriques hypertendus (âgés de 1 à 16 ans) recevant une dose unique de suspension de valsartan (0,9 à 2 mg/kg en moyenne, avec une dose maximum de 80 mg), la clairance (litres/h/kg) du valsartan a été similaire quel que soit l'âge entre 1 an et 16 ans et comparable à celle des adultes recevant la même formulation. Insuffisance rénale : Utilisation chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min et chez les patients pédiatriques sous dialyse n'a pas été étudiée. Par conséquent, le valsartan n'est pas recommandé chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min. La fonction rénale et la kaliémie devront être étroitement surveillées. DONNEES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez le rat, des doses toxiques maternelles (600 mg/kg/jour) dans les derniers jours de la gestation et de la lactation, ont entraîné une survie et un gain pondéral inférieurs ainsi qu'un retard de croissance (décollement de l'auricule, ouverture du conduit auditif) chez la progéniture. Ces doses chez le rat (600 mg/kg/jour) représentent environ 18 fois la dose recommandée chez l'humain sur la base de mg/m<sup>2</sup> (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg). Lors des études non cliniques de sécurité, l'administration chez le rat de fortes doses de valsartan (200 à 600 mg/kg de poids corporel) a entraîné une diminution des paramètres relatifs aux globules rouges (érythrocytes, hémoglobine, hématocrite) et l'apparition de signes probants d'altération de l'hémodynamique rénale (urémie légèrement augmentée, hyperplasie tubulaire rénale et basophilie chez les mâles). Ces doses chez le rat (200 à 600 mg/kg/jour) représentent environ 6 à 18 fois la dose recommandée chez l'humain sur la base de mg/m<sup>2</sup> (les calculs supposent une dose orale de 320 mg/jour et un patient de 60 kg). Des doses identiques chez le oïstiti ont entraîné des altérations similaires mais plus sévères, en particulier au niveau rénal, où les altérations ont évolué vers une néphropathie incluant une augmentation de l'urée et de la créatinine. On a également observé une hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales dans les deux espèces. On a jugé que toutes ces altérations résultaient de l'activité pharmacologique du valsartan, qui produit une hypotension prolongée, particulièrement chez le oïstiti. L'hypertrophie des cellules juxtaglomérulaires rénales ne semble pas être pertinente aux doses thérapeutiques de valsartan chez l'humain. Population pédiatrique : Des administrations orales quotidiennes de valsartan à des doses aussi faibles que 1 mg/kg/jour (environ 10-35 % de la dose pédiatrique maximale recommandée de 4 mg/kg/jour sur la base de l'exposition systémique) administrées chez les rats nouveau-nés/jeunes (de 7 à 70 jours après la naissance) a entraîné des lésions rénales irréversibles et permanentes. Les effets mentionnés ci-dessus correspondent à un effet pharmacologique exagéré attendu des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine II de type 1. De tels effets sont observés lorsque des rats sont traités pendant les 13 premiers jours de leur vie. Cette période correspond à la période de gestation de 36 semaines chez l'homme, qui peut éventuellement se prolonger jusqu'à 44 semaines après la conception. Les rats jeunes de l'étude valsartan ont été traités jusqu'au jour 70 et la survie d'un effet sur la maturation rénale (4-6 semaines après la naissance) ne peut être exclue. La maturation des fonctions rénales est un processus évolutif au cours de la première année de vie chez l'homme. Ainsi, une conséquence clinique chez les enfants âgés de moins de 1 an ne peut être exclue, même si les données précliniques n'indiquent pas de problème de sécurité d'emploi chez les enfants âgés de plus de 1 an. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION : À conserver à une température ne dépassant pas + 30°C et dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité. Durée de conservation : 3 ans. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE : Liste I. Numéros de la décision d'enregistrement : VALSIS® à 80 mg : 11/06 E 147/003, VALSIS® à 160 mg : 11/06 E 166/003. Direction Marketing et Ventes Zone industrielle. Route de Baraki. El Harrach. ALGER. Tél/Fax : 023 75 69 49- www.saidalgroup.dz



# EL HAKIM<sup>®</sup>

Revue Médicale Algérienne

## Accès gratuit\*



Où que vous soyez,  
tous les numéros sont consultables en ligne sur :  
**[www.el-hakim.net](http://www.el-hakim.net)**



(\* exclusivement réservé aux professionnels de la santé

Facebook : [elhakim.revuedicale](https://www.facebook.com/elhakim.revuedicale)

# Bionorm<sup>®</sup>

Répaglinide

Équilibrer  
et **Ajuster...**

