



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Julie MARTINONI

Le 12 octobre 2011

ÉVALUATION DE LA PRESCRIPTION DES ANTIHYPERTENSEURS CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Examineurs de la thèse :

Monsieur JUILLIÈRE Y.	Professeur		Président
Monsieur SADOUL N.	Professeur	}	
Madame HESTIN D.	Professeur	}	Juges
Monsieur GAUCHOTTE C.	Docteur en médecine	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÈNE

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NEMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jacques BORRELLY
Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BUREL - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE -
Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT
Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT Augusta TREHEUX
Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF
Michel WEBER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIOWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON – Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD – Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE – Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS – Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

Docteur Paolo DI PATRIZIO

Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGÉ

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD

Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur Michel STRICKER

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET

Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

À notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Yves JUILLIÈRE

Professeur de Cardiologie et de Maladies vasculaires

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse.

Nous vous remercions de l'accueil que vous nous avez réservé, de votre disponibilité et de l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Vous trouverez ici l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Nicolas SADOUL

Professeur de Cardiologie et de Maladies vasculaires

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant d'être notre juge.

Nous avons eu pendant nos études le privilège de bénéficier de votre enseignement et de votre expérience.

Nous vous prions de croire en nos sincères remerciements et en notre profonde estime.

A notre Maître et Juge,

Madame le Professeur Dominique HESTIN

Professeur de Néphrologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Juge et Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Christian GAUCHOTTE

Docteur en médecine

Vous nous avez fait l'honneur de nous proposer ce travail, et vous nous avez conseillée lors de son élaboration.

Nous vous remercions de votre disponibilité, de vos connaissances et de votre enseignement qui continue à nous guider dans notre exercice professionnel quotidien.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A mes parents,

Qui m'ont toujours soutenue et ont cru en moi tout au long de ces années.

A mon frère, mes grands-parents, ma grand-tante,

Merci pour votre amour et votre soutien.

A tous mes amis,

Merci d'être là.

Aux équipes médicales et paramédicales,

Qui tout au long de mes études m'ont appris et fait aimer toujours plus cette profession.

A tous les patients.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime et si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré et méprisé si je manque ».

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES.....	16
INTRODUCTION	17
PREMIÈRE PARTIE : LES FONDAMENTAUX	18
I. Définitions	18
1. Définitions et classifications de l'hypertension.....	18
2. Le risque cardiovasculaire global	18
3. La personne âgée	22
4. Pression pulsée et sujet âgé	22
II. Les grands essais et les recommandations	24
1. Apport des grands essais et méta-analyses	24
a. Les premiers essais.....	24
b. Cas particulier du patient âgé de 80 ans et plus	27
c. Les essais récents et leurs apports.....	30
2. Les recommandations	32
a. Les recommandations internationales de l'OMS de 2003	32
b. Les recommandations américaines du JNC VII.....	33
c. Recommandations européennes ESH/ESC.....	35
d. Recommandations britanniques BHS/NICE.....	39
e. Recommandations françaises - HAS 2005.....	41
III. Mode d'action, contre-indications, effets secondaires et interactions médicamenteuses des antihypertenseurs chez le sujet âgé.....	44
1. Hypotension orthostatique et sujet âgé.....	44
2. Mode d'action, contre-indications, effets indésirables, interactions médicamenteuses et métabolisme des principales classes d'antihypertenseurs	46
a. Patients sous diurétiques	46
b. Patients sous IEC ou ARA II	49
c. Patients sous inhibiteurs calciques.....	51
d. Patients sous bêtabloquants	53
e. Patients sous aliskirène	55
f. Patients sous antihypertenseurs centraux.....	57
g. Patients sous antihypertenseurs vasodilatateurs	58
DEUXIÈME PARTIE : L'ETUDE CLINIQUE	60
I. Objectifs.....	60
II. Méthodologie	60
III. Résultats	63

1.	Population	63
2.	Traitements	66
a.	Généralités	66
b.	Etude de la prescription de chaque classe d'antihypertenseur	69
c.	Les molécules anti-hypertensives prescrites en association fixe	76
d.	Cas particulier de la prescription du furosémide (LASILIX®)	77
e.	Monothérapie, bithérapie, trithérapie et plus	80
3.	Effets indésirables	85
a.	Sous-usage, mésusage et surdosage des antihypertenseurs	85
b.	Iatrogénie imputable aux antihypertenseurs.....	90
IV.	Discussion	94
1.	Concernant la population étudiée.....	94
2.	Concernant les antihypertenseurs prescrits	95
a.	Généralités	95
b.	Concernant chaque classe d'antihypertenseur.....	95
c.	Concernant les associations fixes	96
d.	Le cas particulier du furosémide (LASILIX®)	96
e.	Monothérapie, bithérapie, trithérapie et plus	97
3.	Concernant les effets indésirables observés et comment les éviter.....	98
a.	Sous-usage, mésusage et surdosage des antihypertenseurs	98
b.	Iatrogénie imputable aux antihypertenseurs.....	101
	CONCLUSION	103
	BIBLIOGRAPHIE.....	104

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

- AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- AIT: accident ischémique transitoire
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
- AVC : accident vasculaire cérébral
- BAV : Bloc auriculo-ventriculaire
- BB : Béta-Bloquants
- DFG : débit de filtration glomérulaire
- ESC : société européenne de cardiologie
- ESH : société européenne d'hypertension
- FC : Fréquence Cardiaque
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HTA : Hypertension Artérielle
- HYVET : hypertension in the very elderly trial
- IC : Inhibiteurs Calciques
- IDM : Infarctus du Myocarde
- IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
- MMSE : Mini-Mental State Examination
- PA : Pression Artérielle
- PAD : Pression Artérielle Diastolique
- PAM : Pression Artérielle Moyenne
- PAS : Pression Artérielle Systolique
- PP : Pression Pulsée

INTRODUCTION

La morbidité et la mortalité cardiovasculaires ont une relation continue avec la PAS aussi bien que la PAD¹. Cette relation est encore plus serrée concernant la survenue d'AVC, que celle concernant les événements coronaires².

En Europe et notamment en France, le décès par pathologie cardio-vasculaire fait partie des premières cause de décès. Selon l'INSERM, en 2008, tout âge confondu, les maladies cardio-vasculaires sont la deuxième cause de décès en France (28 % des décès) après les décès par cancers (30 %).

C'est pourquoi l'HTA est considérée comme un facteur de risque majeur pour les maladies cardiovasculaires et apparentées. Si on y ajoute la grande prévalence de l'HTA dans la population, on comprend que l'HTA ait été classée comme la première cause de décès à travers le monde par l'OMS.

Dans le même temps, l'étude de la population française par l'INSEE (Institut national de la statistique et des études économiques) révèle que fin 2010 les sujets âgés de 65 ans et plus, représentent presque 17 % de la population. Ce sont surtout les personnes les plus âgées (75 ans ou plus) qui sont de plus en plus nombreuses : en vingt ans leur nombre a vu une hausse de plus de 45 %. En 2011, 1 Français sur 10 a plus de 75 ans.

Chez les patients de plus de 85 ans, les maladies cardio-vasculaires repassent en tête comme la première cause de décès dans cette tranche d'âge (36%).

On comprend mieux l'enjeu et l'intérêt de la prise en charge de l'HTA du sujet âgé et très âgé dans les pays développés et notamment en France en terme de santé publique et d'espérance de vie. Et on comprend tout aussi bien l'enjeu pour le médecin généraliste face à ses patients hypertendus âgés.

D'autre part, si l'intérêt de la prise en charge de l'HTA de la personne très âgée est resté longtemps controversé, l'étude récente HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)³ démontre pour la première fois de façon claire, l'effet bénéfique du traitement antihypertenseur même après 80 ans. Pourtant, toutes les études épidémiologiques soulignent un contrôle tensionnel insuffisant des sujets hypertendus âgés en dépit de leur risque cardiovasculaire élevé. Ainsi en France, seuls 30% des patients hypertendus de plus de 65 ans ont une pression artérielle bien contrôlée⁴, probablement en raison de la réticence des médecins à renforcer le traitement en raison du risque de mauvaise tolérance et de iatrogénie.

Notre travail se propose donc de faire le point sur les grands essais et méta-analyses ayant étudié l'hypertension du sujet âgé, voire très âgé et les recommandations européennes et notamment françaises qui en ont découlé. Puis à partir d'une population gériatrique donnée, nous analyserons les prescriptions des divers antihypertenseurs et les effets indésirables observés.

Comment les antihypertenseurs sont-ils prescrits? Ces prescriptions sont-elles en accord avec les recommandations ? Les objectifs tensionnels sont-ils atteints et quels sont les effets indésirables induits par les antihypertenseurs ? Enfin, comment prévenir cette iatrogénie chez la personne âgée ?

PREMIÈRE PARTIE : LES FONDAMENTAUX

I. Définitions

1. Définitions et classifications de l'hypertension

La pression artérielle a une distribution unimodale dans la population et une relation continue avec le risque cardiovasculaire. Ce fait rend sa classification fondée sur des valeurs seuils arbitraires. Néanmoins l'usage des valeurs seuils simplifie l'approche diagnostique et thérapeutique dans la pratique quotidienne. Cette classification est la même pour l'OMS (WHO-ISH), pour l'ESH/ESC, pour la BHS et pour l'HAS.

Tableau 1. Définition et classification des niveaux de pression artérielle (mmHg)

Catégorie	PAS		PAD
Optimale	< 120	et	< 80
Normale	120-129	et/ou	80-84
Normale haute	130-139	et/ou	85-89
HTA grade 1	140-159	et/ou	90-99
HTA grade 2	160-179	et/ou	100-109
HTA grade 3	≥ 180	et/ou	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	et	< 90

L'HTA systolique isolée doit être classée (1,2,3) selon la PAS dans les fourchettes indiquées, pourvu que la PAD soit < 90 mmHg.

2. Le risque cardiovasculaire global

Pour l'ESH/ESC, le seuil réel d'HTA est flexible et fondé sur le niveau de risque cardiovasculaire global de chaque individu.

Pour l'HAS, la décision de prise en charge de l'HTA repose sur les valeurs de PA et sur le niveau cardiovasculaire global.

Les patients sont ainsi classés suivant le grade de l'hypertension, mais également en terme de risque cardiovasculaire global prenant en compte l'existence de facteurs de risque, d'atteintes d'organes cibles et de maladies. Les décisions thérapeutiques dépendent

fortement de ce niveau de risque évalué initialement puis tout au long du traitement. Le risque global désigne la probabilité d'avoir un évènement cardiovasculaire dans les dix ans.

Pour l'ESH/ESC le risque cardiovasculaire global est stratifié en 4 catégories: risque faible, modérément, fortement ou très fortement majoré (tableau 2).

Pour l'HAS, le risque cardiovasculaire global est stratifié en 3 catégories : faible, moyen, élevé (tableau 3).

Tableau 2. Stratification du risque cardiovasculaire en quatre catégories (ESH/ESC 2007)

Pression artérielle (mmHg)					
Autres FdR, AOC ou maladies	Normale PAS 120-129 ou PAD 80-84	Normale haute PAS 130-139 ou PAD 85-89	HTA grade 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99	HTA grade 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109	HTA grade 3 PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110
Pas d'autre FdR	Risque standard	Risque standard	Risque peu majoré	Risque modérément majoré	Risque fortement majoré
1-2 FdR	Risque peu majoré	Risque peu majoré	Risque modérément majoré	Risque modérément majoré	Risque très fortement majoré
3 FdR ou plus, AOC, SM ou diabète	Risque modérément majoré	Risque fortement majoré	Risque fortement majoré	Risque fortement majoré	Risque très fortement majoré
Maladie CV établie	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré

Stratification du risque cardiovasculaire en quatre catégories. FdR : facteur de risque, AOC : atteinte des organes cibles, SM : syndrome métabolique. La ligne en pointillé indique comment la définition de l'hypertension doit être modulée, en fonction du risque cardiovasculaire global

Tableau 3. Stratification des niveaux de risque cardiovasculaire (HAS 2005)

	PA 140-159/90-99	PA 160-179/100-109	PA ≥180-110
0 FdR associé	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
1 à 2 FdR associés	Risque moyen		
≥3 FdR et/ou AOC et/ou diabète	Risque élevé	Risque élevé	
Maladie cardiovasculaire/rénale			

AOC : atteinte des organes cibles, FdR: facteur de risque

Pour l'HAS et l'ESH/ESC, l'évaluation du patient hypertendu afin de déterminer son niveau de risque cardiovasculaire global passe par la recherche :

- de facteurs de risques associés
- de l'atteinte d'organes cibles (atteinte infra-clinique pour l'ESH)
- de maladie cardiovasculaire ou rénale associée
- de l'évaluation d'une HTA secondaire

Le tableau ci-dessous permet de résumer les critères qui diffèrent et ceux qui sont semblables entre les recommandations ESH/ESC de 2007 et celles de l'HAS.

Pour l'HAS, l'échographie cardiaque ne sera demandée systématiquement seulement qu'en cas d'HTA symptomatique, de souffle cardiaque ou d'ECG anormal.

Pour l'ESH/ESC, au contraire, la recherche des atteintes infra-cliniques des organes cibles doit être faite «avec beaucoup de soin» et la réalisation de la plupart des tests est conseillée: échographie cardiaque, écho-doppler carotidien, protéinurie des 24h, index cheville-bras, fond d'œil en cas d'HTA sévère, test de tolérance au glucose en cas de glycémie à jeun supérieure à 1g/L et vitesse de l'onde de pouls. L'ESH/ESC semble cependant pondérer ces recommandations en admettant que l'accès à ces examens dépend aussi de leur disponibilité, de leur valeur pronostique et de leur coût.

Tableau 4. Facteurs de risques cardiovasculaires selon les recommandations ESH/ESC de 2007 et HAS de 2005.

ESH/ESC - 2007	HAS - 2005
Facteurs de risques cardiovasculaires	Facteurs de risques cardiovasculaires
- Age : H>55 ans, F>65 ans - Tabac - Dyslipidémies : - LDL-c >1,15 g/L - HDL-c : H <0,40 g/L, F <0,46g/L - TG >1,50 g/L - Intolérance au glucose et HGPO pathologique + diabète - Antécédents familiaux de maladies CV précoces : H <55ans, F <65 ans - Pression pulsée (sujets âgés) - Obésité abdominale: périmètre abdominal: H >102 cm, F >88 cm	- Age : H >50 ans, F > 60 ans - Tabac - Dyslipidémies : - LDL-c ≥1,60g/L - HDL-c ≤0,40 g/L quel que soit le sexe - Pas de notion de taux de TG - Diabète - Antécédents familiaux de maladies CV précoces : H <55 ans, F <65 ans + AVC avant 45 ans
	Autres paramètres
	- Obésité abdominale: périmètre abdominal: H >102 cm, F >88 cm. - Consommation excessive d'alcool : H >3 verres /j, F >2 verres/j - sédentarité
Atteinte infra-clinique des organes cibles	Atteinte des organes cibles
- HVG électrique ou échographique - Microalbuminurie: 30-300 mg/j - Epaisseur intima-média carotidienne > 0,9mm ou plaque d'athérome - VOP carotido-fémorale>12m/sec - Index cheville/bras<0,9 - Discrète augmentation de la créatinine : H: 13-15 mg/L, F: 12-14 mg/L - Filtration glomérulaire estimée < 60 ml/min (selon Cockcroft)	- HVG - Microalbuminurie : 30 à 300 mg/j ou 20 à 200 mg/L
Maladie CV ou rénale avérée	Maladie CV et rénale
- AVC, AIT - IDM, angor, revascularisation coronaire, insuffisance cardiaque - Artérite des membres inférieurs - Néphropathie diabétique, insuffisance rénale, protéinurie >300 mg/24h - Rétinopathie sévère	- AVC, AIT - Insuffisance coronarienne - Artériopathie des membres inférieurs et aorto-iliaque - Insuffisance rénale (DFG <60 ml/min)(selon la formule de Cockcroft)ou protéinurie >500 mg/j

H: homme, F: femme, CV: cardiovasculaire, HGPO: hyperglycémie provoquée per os, HVG: hypertrophie ventriculaire gauche, VOP: vitesse de l'onde pous.

3. La personne âgée

L'âge d'entrée dans la vieillesse, qui permet de définir la personne âgée, se situe entre 65 et 75 ans selon les références. Pour l'OMS, toute personne de plus de 65 ans est une personne âgée. Pour l'AFSSAPS (Agence Française de sécurité Sanitaire des Produits de Santé), des sujets âgés peuvent être définis comme étant des personnes de plus de 75 ans, ou de plus de 65ans et polypathologiques⁵. Ce sont eux aussi qui sont le plus soumis à la iatrogenèse médicamenteuse.

4. Pression pulsée et sujet âgé

Les conceptions modernes de la courbe de pression artérielle distinguent deux composantes: la pression artérielle moyenne et la pression artérielle pulsée, ou pression différentielle. La pression pulsée est la différence entre la pression systolique et la pression diastolique, alors que la pression moyenne correspond à l'aire sous la courbe de la PA divisée par la durée du cycle cardiaque et est calculée approximativement en additionnant la pression diastolique plus un tiers de la pression différentielle, et permet d'évaluer le niveau de pression.

La pression moyenne dépend du débit cardiaque, et des résistances périphériques. Le débit cardiaque étant normal dans l'HTA, l'augmentation de la pression moyenne traduit une augmentation des résistances périphériques par rétrécissement du calibre artériolaire.

La pression pulsée dépend de la vitesse d'éjection ventriculaire, du degré de rigidité des grosses artères, dont l'aorte et du régime des ondes de réflexion de la PA.

Comme la rigidité artérielle augmente avec l'âge beaucoup plus que le rétrécissement du calibre artériolaire, le sujet âgé hypertendu est caractérisé par une augmentation marquée de la pression pulsée, et un peu moins de la pression artérielle moyenne⁶⁻⁷.

Chez le sujet âgé, des études observationnelles ont montré que le risque cardiovasculaire est directement proportionnel à la PAS, et aussi inversement proportionnel à la PAD⁸⁻⁹. Ainsi chez les sujets âgés hypertendus¹⁰ et porteurs de facteurs de risques ou de pathologies constituées, la pression pulsée a une forte valeur prédictive d'évènements cardiovasculaires (syndrome coronarien aigu, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral); ce qui ne serait pas le cas des sujets jeunes, de moins de 55 ans¹¹.

En effet, ceci peut s'expliquer par le fait que l'augmentation de pression systolique et donc l'augmentation de la pression pulsée aggrave la contrainte ventriculaire gauche et favorise ainsi l'hypertrophie cardiaque. Et d'autre part, la baisse de la pression diastolique altère la perfusion coronaire et favorise l'ischémie myocardique¹².

Cependant pour le moment, aucune valeur discriminante n'a été établie permettant de déterminer les valeurs normales et anormales de la pression pulsée pour différentes tranches d'âge. En attendant, la classification de l'HTA et l'évaluation du risque cardiovasculaire continue à se fonder sur les valeurs de PAS et PAD. La pression pulsée pourrait néanmoins permettre d'identifier parmi les sujets âgés et porteurs d'une HTA systolique isolée, ceux qui sont à risque particulièrement élevé. En effet, une pression pulsée élevée est un marqueur de rigidité des grosses artères, et donc de l'atteinte des organes cibles¹³.

En effet, les recommandations 2007 de l'ESH/ESC citent la pression pulsée comme facteur de risque cardiovasculaire à rechercher chez le sujet âgé, mais ne donnent aucune valeur.

Les dernières recommandations de l'HAS qui datent déjà de 2005 n'en font pas mention.

II. Les grands essais et les recommandations

1. Apport des grands essais et méta-analyses

a. Les premiers essais

Dans les années 1970, l'élévation de la pression artérielle avec l'âge était considérée comme "un effet physiologique" du vieillissement, parfois perçu comme souhaitable pour le maintien des débits viscéraux¹⁴. Depuis les années 80, plusieurs essais contre placebo ont démontré que la réduction de la PA diminue l'incidence des événements coronariens, des AVC, de l'insuffisance cardiaque, des décès toutes causes confondues et du risque de démence chez le patient de plus de 60 ans et ce jusqu'à l'âge de 80 ans¹⁵. Tous ces résultats ont été largement confirmés par la suite.

Les premiers essais contrôlés dans les années 80 et début 90, ayant montré un effet bénéfique du traitement antihypertenseur versus placebo chez les sujets âgés hypertendus porteurs d'une hypertension systolo-diastolique avaient utilisé un bêtabloquant ou un diurétique comme traitement de première intention¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹.

Cependant une méta-analyse de 1998, suggère toutefois que les bêtabloquants auraient un effet préventif moindre que les diurétiques²⁰. Cette méta-analyse a servi de référence dans certaines recommandations internationales pour éviter l'utilisation des bêtabloquants en première intention chez le sujet âgé.

Plusieurs grandes études ont comparé en premier lieu un traitement antihypertenseur versus placebo. Dans tous ces essais, le traitement actif s'est révélé supérieur à l'absence de traitement. Deux études portaient sur l'HTA systolique isolée : dans l'étude SHEP²¹, le médicament de première intention était un diurétique, dans l'étude Syst-Eur²², d'un inhibiteur calcique de type dihydropyridine. Le traitement a été débuté aussi par une dihydropyridine dans deux essais chinois mais non randomisés (STONE et Syst-China) donc de plus faible puissance²³⁻²⁴.

Dans l'étude SHEP, essai randomisé en double aveugle contrôlé versus placebo, ont été inclus 4736 patients masculins hypertendus porteurs d'une hypertension systolique isolée, âgés de plus de 60 ans avec PAS > 160 mmHg et PAD < 90 mmHg avant traitement. Les patients recevaient de la chlortalidone, un diurétique (avec ou sans ajout d'un bêtabloquant) ou un placebo. Dans le groupe traité on notait une réduction de l'incidence de 36% des AVC, de 27% des événements coronariens et de 32 % des décès cardiovasculaires par rapport au groupe placebo.

Dans l'étude Syst-Eur, qui compare la prise de nifédipine, une dihydropyridine versus placebo, on retrouve une réduction significative des AVC de 41% et des événements coronariens de 31% par rapport au groupe placebo.

La méta-analyse de Staessen et al. publiée en 2000²⁵ reprend les résultats de 8 essais (SHEP, Syst-Eur, Syst-China, EWPHE, HEP, STOP, MRC1 et MRC2). Elle porte sur plus de 15 000 patients de 60 ans et plus et conclut qu'une réduction de la PAS de 10 mmHg permettrait une réduction de 26 % des décès toutes causes confondues, de 22% des risques d'AVC et de 7% des évènements coronariens.

Dans des essais dits de supériorité, les anciens et nouveaux traitements ont été comparés.

L'essai STOP-2²⁶ publié en 1999, a trouvé une incidence d'évènements cardiovasculaires identique chez les sujets recevant un inhibiteur calcique, un IEC ou un traitement conventionnel par diurétique, ou bêtabloquant.

L'étude ALLHAT²⁷ publiée en 2002 a trouvé qu'un diurétique, un inhibiteur calcique ou un IEC avaient le même effet sur les évènements cardiovasculaires dans le sous-groupe de patients âgés de plus de 65 ans. Dans cette étude thérapeutique randomisée en double aveugle, après un suivi de 5 ans environ, les patients hypertendus sous diurétique, la chlortalidone avaient une incidence similaire de cardiopathie ischémique (critère de jugement principal) en comparaison avec les patients randomisés IEC (lisinopril), mais la survenue d'insuffisance cardiaque et d'AVC était significativement plus faible dans le groupe patients traités par diurétique, groupe dans lequel la réduction tensionnelle a été la plus importante.

L'étude LIFE²⁸ (2002), essai thérapeutique randomisé en double aveugle, a montré chez des patients âgés de 55 à 80 ans avec HVG (âge moyen 70 ans) et après un suivi de 5 ans environ, une meilleure réduction des évènements cardiovasculaires et notamment des AVC, avec le losartan, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, qu'avec l'aténolol, bêtabloquant et ceci avec une même baisse de PA. Ceci se confirmait aussi dans le sous-groupe des hypertensions systoliques isolées²⁹.

L'étude SCOPE³⁰⁻³¹ (2003), étude prospective thérapeutique randomisée en double aveugle, a montré une réduction des AVC non fatals chez des patients âgés de 70 ans ou plus, avec un traitement comportant du candésartan, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, par comparaison au groupe qui ne recevait pas ce traitement. Chez les patients hypertendus âgés de plus de 70 ans, l'ARA II candésartan, souvent administré en plus d'un diurétique a réduit modestement la PA versus placebo (3,2/1,6 mmHg) avec une réduction concomitante significative des évènements cérébrovasculaires non fatals. L'étude SCOPE a suivi pendant 3 ans 4964 patients âgés de 70 à 89 ans (âge moyen : 76 ans) avec une PA de 160-179/90-99 à l'entrée et ayant un MMS normal, randomisés pour ARA II ou placebo ; un traitement actif hypertensif supplémentaire était possible et 84 % du groupe placebo l'ont eu.

Dans une méta-analyse récente de Chaudhry et al. en 2004³², 1064 études ont été sélectionnées, incluant des patients de 60 ans et plus ayant une HTA systolique isolée. Elle montre à nouveau clairement les bénéfices de la réduction de la PA. Cependant, les essais majeurs concernaient des PA initiales >160 mmHg. Il n'y a donc pas eu d'essais thérapeutiques incluant des sujets dont la PA systolique était comprise entre 140 et 159 mmHg. La méta-analyse montre que le bénéfice, notamment en termes de réduction du risque d'AVC était établi par les grands essais qui utilisaient surtout diurétiques thiazidiques et inhibiteurs calciques.

Conclusion

Les essais randomisés comparatifs ont montré que pour des réductions tensionnelles similaires, les différences dans l'incidence de survenue d'évènements cardiovasculaires mortels ou non entre les différentes classes médicamenteuses sont mineures, renforçant ainsi l'idée que leurs effets bénéfiques dépendent en grande partie de la réduction tensionnelle elle-même.

Puisque dans nombre d'essais comparatifs la PA n'a pas été réduite de façon équivalente dans les deux groupes de traitement actif, il a été fait appel aux analyses par méta-régression dans lesquelles les différences entre les PA obtenues sont prises en considération. Elles soulignent à nouveau le rôle majeur de la baisse tensionnelle dans la survenue d'AVC et d'évènements coronaires, mais semblent aussi suggérer que quelques agents antihypertenseurs pourraient avoir des effets bénéfiques sur certains évènements cardiovasculaires spécifiques, indépendants de la baisse de PA, comme les inhibiteurs calciques sur la survenue d'AVC. Cet effet est plus faible que l'effet protecteur dominant exercé par la baisse tensionnelle.

Il apparaît donc chez les sujets âgés, un bénéfice prouvé avec au moins un représentant de plusieurs classes d'antihypertenseurs : les diurétiques, les inhibiteurs calciques, les bêtabloquants, les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Il n'y a donc pas de stratégie thérapeutique privilégiée dans une tranche d'âge donnée.

b. Cas particulier du patient âgé de 80 ans et plus

Le fait que l'HTA est un facteur de risque cardiovasculaire primordial même après 80 ans ne fait actuellement aucun doute. L'étude de Framingham³³ a analysé le risque d'accident cardiovasculaire chez le sujet hypertendu en fonction de l'âge. Les résultats retrouvaient, après 6 ans de suivi, une majoration nette du risque après 80 ans (autour de 25%) alors qu'il n'était que de 3% avant 60 ans. Ceci va dans le même sens qu'une méta-analyse réalisée en 2002 et portant sur 1 million d'individus³⁴ et qui montrait que dans la tranche d'âge la plus élevée (80-89 ans), l'élévation de la PA s'accompagnait d'un risque cardiovasculaire absolu beaucoup plus important que chez le sujet jeune.

Cependant, à la question du bénéfice du traitement des hypertendus "très âgés", c'est-à-dire ceux de plus de 80 ans, et ce jusqu'à très récemment avec les résultats de l'étude HYVET en 2008, il était classique de répondre que les données scientifiques étaient trop peu nombreuses pour permettre des recommandations indiscutables. En effet, aucun essai n'avait été réalisé avec comme objectif l'inclusion exclusive de patients de cet âge.

Toutefois, deux études soulignent un effet bénéfique du traitement antihypertenseur même dans cette catégorie d'âge. Citons d'abord, une méta-analyse de Geyffier et al. de 1999 d'un nombre limité de patients hypertendus de plus de 60 ans ayant inclus des octogénaires et issus de plusieurs essais randomisés. Elle avait montré une réduction des événements cardiovasculaires fatals ou non, et des AVC, chez des patients âgés de 80 ans et plus, bien qu'aucun bénéfice n'ait été observé sur la mortalité totale³⁵. Elle retrouvait même une tendance à l'augmentation de la mortalité totale. De même, un effet favorable sur la morbidité mais non sur la mortalité avait été confirmée chez les sujets très âgés par l'étude pilote HYVET en 2003³⁶.

L'étude HYVET-pilot³⁶ constitue le premier essai thérapeutique à avoir été spécifiquement mené chez le patient très âgé. Il s'agit d'un essai thérapeutique en ouvert, ayant inclus 1283 patients hypertendus de 79,5 ans à 96, 1 ans et randomisés en 3 bras : traitement diurétique thiazidique, traitement par IEC (lisinopril), absence de traitement antihypertenseur. L'âge moyen est de 84 ans. PA à l'entrée : 181/99mmHg ; PA finale dans le groupe diurétique : 151/84 mmHg ; PA finale dans le groupe IEC : 152/84mmHg ; PA finale sans traitement : 174/95 mmHg. Au terme d'un suivi de 13 mois, on note une réduction significative des AVC fatals ou non dans le groupe traitement en comparaison au groupe non traité, et surtout dans le groupe diurétique là où la baisse tensionnelle était la plus importante, sans autre différence significative entre les différents groupes surtout en terme de mortalité.

L'étude HYVET³ (2008)

L'objectif de l'étude était de chercher à démontrer le bénéfice du traitement antihypertenseur chez 3845 sujets de 80 ans et plus, ayant une hypertension artérielle systolique avec à l'inclusion PAS > ou = 160 mmHg (PAS moyenne = 173 mmHg). L'objectif tensionnel restait raisonnable à cet âge avec une PAS/PAD < 150/80 mmHg

Cette population, bien que très âgée (83,5 ans en moyenne) restait en très bonne santé : seulement 12 % d'antécédents cardiovasculaires, 7 % de diabétiques.

Deux tiers des patients recevaient des traitements antihypertenseurs. Les traitements ont été arrêtés pendant 2 mois avant de débiter l'étude.

Les patients ont été randomisés entre placebo ou traitement actif, un diurétique, de l'indapamide (1,5 mg), avec si nécessité (74 % des patients au final) possibilité d'ajouter, un IEC, du périndopril (2 ou 4 mg). L'étude a été arrêtée prématurément après 2 ans de suivi en raison d'une réduction significative de la mortalité dans le groupe traitement.

Dans le groupe traité, la PA était en moyenne de 144/78 mmHg, versus 161/84 mmHg dans le groupe placebo. Soit une différence de 17/6 mmHg entre les deux groupes.

Le groupe traité était associé à une diminution nette des événements cardiovasculaires de 34%, d'une réduction de 30% des AVC dans leur ensemble, de 39% des AVC mortels et de 64 % des insuffisances cardiaques. Mais le résultat majeur est la mise en évidence d'une réduction significative de la mortalité totale de 21 % dans le groupe traitement. Les résultats indiquent qu'il suffit de traiter 40 sujets hypertendus de 80 ans ou plus pendant 2 ans pour prévenir un décès.

Cette étude permet de conclure que même pour les catégories les plus âgées de la population, le traitement antihypertenseur ne prévient pas seulement la morbidité cardiovasculaire mais aussi prolonge la vie. L'arrêt des traitements antihypertenseurs chez les patients âgés de 80 ans et qui plus est en bonne santé, paraît même dangereux.

Mais cette étude soulève aussi quelques questions. En effet, la population incluse dans l'étude HYVET était en bonne santé physique et mentale, presque sans comorbidités, alors que les patients malades et fragiles sont légion parmi les octogénaires. Pour preuve, les patients de HYVET avaient les mêmes valeurs de PA en position assise et debout, y compris sous traitement antihypertenseur, confirmant leur excellent état de santé ; alors qu'il existe fréquemment chez les plus âgés une altération du contrôle des barorécepteurs³⁷. Ce qui va encore dans le sens d'un parfait état de santé des patients inclus est que l'incidence des effets indésirables était plus fréquente dans le bras placebo que dans le bras traité. Ceci suggère aussi une excellente tolérance des traitements utilisés. Mais l'arrêt prématuré de l'essai au bout de presque 2 ans, ne permet pas de dire si les bénéfices du traitement antihypertenseur persistent encore pendant plusieurs années.

En somme, les résultats de l'étude indiquent l'intérêt de poursuivre le traitement antihypertenseur chez le patient de 80 ans et plus, ou d'initier le traitement pour une

PAS>160 mmHg, avec un objectif raisonnable <150 mmHg. Mais au vu des écarts très importants de l'état de santé dans la population des patients très âgés, la décision de traiter se fonde avant tout sur un plan individuel.

Nouveautés depuis l'étude HYVET

Une grande méta-analyse prospective des principaux essais randomisés concernant les traitements antihypertenseurs chez la personne âgée a été réalisée en 2008³⁸ par le Groupe BPLTT (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists). Elle montre que les patients âgés de moins ou de plus de 65 ans ont les mêmes bénéfices pour une réduction tensionnelle donnée et qu'il n'existe aucune différence significative entre les différentes classes d'antihypertenseurs pour réduire les événements cardiovasculaires chez les patients plus jeunes comme pour les plus âgés.

Ceci va dans le sens des recommandations de l'ESH/ESC, qui dit que le traitement de la personne âgée peut être initié avec chacune des 5 classes d'antihypertenseurs. Mais nous y reviendrons plus tard.

Une réévaluation critique d'essais antérieurs, réalisée en 2009³⁹ souligne le fait que :

- Pas un seul essai sur l'hypertension du sujet âgé n'a inclus des patients avec un grade 1 d'hypertension (PAS=140-159 mmHg)¹⁷⁻⁴⁰
- Pas un seul essai contrôlé contre placebo n'a obtenu des valeurs de PAS sous traitement < 140 mmHg³⁻¹⁷.
- Le seul essai ayant obtenu une PAS<140 mmHg est un essai de faible puissance, puisqu'incapable de montrer le bénéfice d'un traitement intensif, à cause du nombre limité d'événements⁴⁰.

c. Les essais récents et leurs apports

Avant d'évoquer les derniers grands essais randomisés utilisant des antihypertenseurs, il faut rapporter la très importante méta-analyse venue résumer l'état des connaissances issues des 147 essais thérapeutiques de l'HTA publiés en 40 ans (1966 à 2007)⁴¹.

Le but de cette méta-analyse était de préciser l'efficacité des différentes classes d'antihypertenseurs pour prévenir les événements coronariens et les AVC. Les résultats obtenus par chaque classe d'antihypertenseurs en terme de morbidimortalité cardiovasculaire ont été comparés à ceux de la plus grande méta-analyse de cohorte publiée concernant près de 1 million de personnes³⁴ et dont nous avons fait mention auparavant. Il en ressort qu'à l'exception de la supériorité des bêtabloquants dans le post-infarctus immédiat et d'une efficacité légèrement supérieure des inhibiteurs calciques dans la prévention des AVC, les cinq grandes classes d'antihypertenseurs (diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques) assurent une prévention comparable pour une baisse tensionnelle donnée.

Des essais interventionnels randomisés de grande ampleur ont été très récemment publiés et n'ont pas été inclus dans la méta-analyse citée plus haut. Ces études n'ont pas à proprement parlé étudié la population de sujets âgés mais leurs conclusions éclairent certaines notions importantes dans le traitement de l'HTA et sont à l'origine de modification des recommandations françaises et européennes :

- Etude ADVANCE⁴²

11 140 patients diabétiques de type 2 traités par une association IEC-diurétiques ou placebo. Ses résultats font suspecter le rôle délétère d'une cible systolique inférieure à 130 mmHg, cible remise en question par la récente réévaluation des recommandations de la Société européenne d'hypertension.

- Etude ONTARGET⁴³⁻⁴⁴

Elle a comparé chez 25 000 patients à haut risque cardiovasculaire l'adjonction, en sus du traitement habituel, du ramipril (IEC), du telmisartan (ARA II) ou de leur association.

L'association IEC-ARA II n'apporte pas de bénéfice cardiovasculaire supplémentaire par rapport à l'utilisation de l'un ou de l'autre seul. L'association IEC-ARA II entraînerait même un surcroît d'effets indésirables : hypotension, syncope, dysfonction rénale et hyperkaliémie, insuffisance rénale aigüe lors d'événements intercurrents notamment infectieux.

- Etude ACCOMPLISH⁴⁵

Cette étude a montré chez 11 506 sujets ayant une HTA systolique et un haut risque cardiovasculaire, que l'association fixe IEC-inhibiteur calcique (bénazepril-amlodipine) était supérieure à l'association IEC-diurétique (bénazepril-hydrochlorothiazide) en diminuant le risque relatif de morbidité cardiovasculaire de 19 %, et ce, indépendamment du niveau tensionnel systolique.

Cette étude remet en question le dogme selon lequel tous les antihypertenseurs ont la même efficacité de prévention cardiovasculaire. En outre, l'étude démontre que l'utilisation des diurétiques en première intention telle que recommandée par le JNC7 ne constitue pas la thérapie optimale.

Les recommandations européennes ESC/ESH 2007 et les recommandations américaines JNC7 diffèrent sur le traitement de l'hypertension chez le sujet "tout venant". Dans les recommandations américaines, l'utilisation des diurétiques thiazidiques est recommandée en première intention et se base essentiellement sur les résultats de l'étude ALLHAT qui n'avait pas trouvé de différences entre un diurétique thiazidique, un IEC et un IC sur la mortalité. Le recours à la bithérapie d'emblée est encouragée en cas de PA dépassant d'au moins 20/10 mmHg l'objectif tensionnel.

Dans les recommandations européennes, le choix de classe thérapeutique (IEC, ARA II, diurétique, BB ou IC) est resté ouvert. Quant à la bithérapie, certaines associations faiblement dosées sont recommandées en première intention.

2. Les recommandations

a. Les recommandations internationales de l'OMS de 2003

Les dernières recommandations de l'OMS (Organisation Mondiale pour la Santé) concernant la prise en charge de l'hypertension datent de 2003⁵⁷.

D'après l'OMS, la capacité à prendre en charge la population hypertendue varie très largement d'un pays à l'autre. Mais dans les pays développés comme ceux en voie de développement, la majorité des patients diagnostiqués comme étant hypertendus est mal contrôlée.

Les mesures hygiéno-diététiques restent au premier plan et sont recommandées à tous les individus.

Il a été démontré que certaines classes d'antihypertenseurs avaient un bénéfice dans certaines indications particulières et que pour la majorité des patients, une monothérapie ne sera pas suffisante.

Pour les patients hypertendus sans indication préférentielles, et en prenant en compte les données des essais, l'accessibilité et le coût, une petite dose de diurétique thiazidique est considérée comme la meilleure thérapie de première ligne.

Pour les patients ayant des indications préférentielles (diabète, néphropathie, post-infarctus, pathologies cérébrovasculaires, coronaropathie, insuffisance cardiaque congestive, dysfonction ventriculaire gauche, HVG et patient âgé avec hypertension systolique isolée), il faut privilégier la classe d'antihypertenseur qui a fait la preuve d'une efficacité spécifique. Pour les patients âgés, relevant per se d'indications préférentielles, les diurétiques thiazidiques et les inhibiteurs calciques dihydropyridines sont à préférer. L'OMS se base sur les résultats de l'étude SHEP²¹ et Syst-Eur²² pour cette recommandation. Elles ont démontré une meilleure efficacité sur des critères de morbidité précis, comme la réduction du risque d'AVC.

b. Les recommandations américaines du JNC VII

En 2003, les experts américains publient leur "septième rapport du JNC (Joint National Committee) sur la prévention, le dépistage, l'évaluation et le traitement de l'HTA".⁴⁷⁻⁴⁸

Le prochain rapport du JNC VIII est prévu pour l'automne 2011.

Le JNC rappelle que les deux tiers des Américains âgés de 65 ans seraient hypertendus⁴⁹. A l'âge de 75 ans, il s'agit des trois quarts. C'est aussi la population dont le niveau de contrôle de l'hypertension artérielle serait le plus mauvais⁵⁰. Moins de 20% de la population âgée hypertendue serait aux objectifs de PAS <140 mmHg et PAD <90 mmHg, surtout à cause du mauvais contrôle de la PAS⁵¹.

Le JNC se fonde sur les études SHEP²¹, Syst-Eur²² et sur la méta-analyse de Staessen et al. de 8 essais contrôlés contre placebo²⁵ pour justifier de l'intérêt du traitement du patient âgé, et de l'étude NORDIL⁵², de la méta-analyse de Geyffier et al. de 1999³⁵ pour justifier de l'intérêt du traitement du patient très âgé de plus de 80 ans.

Pour le JNC, le traitement du patient âgé hypertendu, y compris le traitement de l'hypertension systolique isolée doit suivre les mêmes principes que celui de la population générale et donc le choix des classes d'antihypertenseurs est le même que celui recommandé pour la population générale.

Il insiste sur le fait que le choix initial du traitement est moins important que la baisse tensionnelle obtenue⁵³ et qu'en pratique, si l'objectif systolique est atteint l'objectif diastolique sera pratiquement toujours atteint.

Pour de nombreux patients âgés, la dose initiale devra être minorée afin d'éviter des effets indésirables. Néanmoins, des doses standards, ainsi que des thérapies multiples seront nécessaires dans la majorité des cas pour atteindre une cible tensionnelle appropriée. La PA étant plus variable chez le patient âgé et étant donné la rigidité des grosses artères avec l'avancée en âge et la diminution du rétrocontrôle du baroréflexe, les changements de position, le post-prandium⁵⁴, et l'exercice physique⁵⁵ peuvent exagérer les variations systoliques. En conséquence, ils doivent bénéficier d'une titration médicamenteuse, tout comme les patients présentant des effets indésirables ou une hypotension orthostatique. De même, le traitement antihypertenseur risque de majorer une hypotension orthostatique et les syncopes et vertiges qui l'accompagnent.

Les mesures hygiéno-diététiques prennent ici toute leur importance (a contrario des recommandations françaises et européennes). En effet, la perte de poids et un régime pauvre en sel⁵⁶ seraient particulièrement bénéfiques dans le traitement de la personne âgée. Ainsi le JNC rappelle que dans l'étude TONE⁵⁶, après 30 mois de réduction du sel à moins de 2 g/j, 40 % des patients avec un régime pauvre en sel purent arrêter leur traitement antihypertenseur.

La décision thérapeutique ignore ici le risque cardiovasculaire global et les auteurs établissent un algorithme simple de prise en charge qui ne dépend que des chiffres tensionnels :

- Stade 1 : PAS=140-159 mmHg ou PAD=90-99mmHg : un diurétique thiazidique de préférence (basé sur les résultats de l'étude ALLHAT). Mais les 4 autres classes thérapeutiques peuvent être considérées : BB, IEC, ARA II, IC ou une association.
- Stade 2 : PAS> ou=160 mmHg ou PAD> ou =100 mmHg : bithérapie d'emblée comprenant un diurétique thiazidique, de préférence avec un IEC ; mais l'association à un ARA II, un IC ou un BB est possible.
- En cas d'objectifs non atteints : majorer la dose de diurétique, ajouter un troisième antihypertenseur ou prendre un avis spécialisé.
- Ceci en l'absence d'indication spécifique d'antihypertenseur, dépendant de comorbidités associées comme : post-infarctus, coronaropathie, diabète, insuffisance cardiaque, infarctus récurrent, pathologie rénale chronique.

La simplification de la prise en charge est destinée à diminuer efficacement la morbimortalité cardiovasculaire dans un contexte de stratégie de masse. En effet, les auteurs soulignent l'échec relatif des dernières recommandations puisque seuls 20 % des sujets âgés hypertendus ont atteint l'objectif recommandé.

c. Recommandations européennes ESH/ESC

Il s'agit des recommandations ESH/ESC de 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle⁵⁷.

Durant des années, la société européenne d'hypertension (ESH) et la société européenne de cardiologie (ESC) avaient pris le parti de ne pas publier leurs recommandations propres sur le diagnostic et le traitement de l'HTA mais d'adopter celles proposées par l'organisation mondiale pour la santé (OMS) et la société internationale d'hypertension (ISH). En 2003 cependant, la décision a été prise pour l'ESH/ESC de publier ses recommandations spécifiques car celles de la WHO/ISH comportaient des propositions diagnostiques et thérapeutiques qui ne semblaient pas totalement appropriées aux pays européens. En effet, l'ESH/ESC considère que «les systèmes de soin européens permettent souvent une évaluation diagnostique plus approfondie du risque cardiovasculaire et de l'atteinte des organes cibles chez les patients hypertendus et que le choix d'options thérapeutiques y est plus large». En 2007, une mise à jour de ces recommandations de 2003 a été réalisée au vu de données scientifiques nouvelles.

Le comité souligne que ces recommandations bien que basées sur «les résultats de grands essais contrôlés et d'études de haut niveau scientifique, ont un rôle essentiellement didactique, dans la pratique médicale, et non coercitif » ; le patient devant être considéré dans toute son individualité.

Les recommandations concernant la prise en charge des patients hypertendus âgés et très âgés se retrouvent en tête d'un chapitre nommé "approche thérapeutique dans des situations particulières" :

- Les essais contrôlés chez les patients âgés de 60 ans et plus, avec une hypertension systolodiastolique ou systolique isolée ont montré que le traitement antihypertenseur permet une réduction importante de la morbidité cardiovasculaire²⁵⁻⁵⁸. L'ESC rappelle aussi la méta-analyse de Geyffier et al. qui avait montré une réduction des événements cardiovasculaires fatals ou non, et des AVC, chez des patients âgés de 80 ans et plus, bien que la mortalité globale n'ait pas été réduite³⁵.
- La cible de pression artérielle est la même que pour les sujets plus jeunes, <140/90 mmHg voire plus bas si la tolérance est bonne. Deux médicaments ou plus sont souvent nécessaires chez le sujet âgé pour obtenir le contrôle, et une réduction de la PAS inférieure à 140 mmHg peut être très difficile à obtenir⁵⁹⁻⁶⁰.
- Comme pour le sujet hypertendu plus jeune, le traitement peut-être débuté indifféremment avec l'une des 5 classes d'antihypertenseurs : un diurétique thiazidique, un inhibiteur calcique, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, un IEC ou un bêtabloquant. L'initiation du traitement antihypertenseur chez le sujet âgé peut suivre les recommandations générales admises pour les sujets plus jeunes. Si le contrôle n'est pas obtenu en bithérapie, un 3^{ème} ou un 4^{ème} médicament sera nécessaire. Alors que pour l'HAS, on se limitera à une trithérapie.

- Cependant, l'ESH souligne le fait que le choix de ces médicaments doit être adapté : aux facteurs de risques cardiovasculaires, à l'atteinte d'organes cibles, aux pathologies associées cardiovasculaires ou non, fréquentes chez ces sujets.
- Dans le traitement de l'hypertension systolique isolée, l'ESH recommande les diurétiques thiazidiques et les inhibiteurs calciques car ils ont montré un bénéfice surtout dans l'HTA systolique isolée.
- Il existe chez ces patients un risque accru d'hypotension orthostatique, qui peut être aggravé par les médicaments. L'hypotension orthostatique doit être systématiquement recherchée avant et pendant le traitement par une mesure de la tension artérielle en position assise puis debout⁶¹.
- La posologie initiale et l'augmentation des doses doivent être plus modérées car le risque d'effets indésirables est plus important, surtout chez les sujets très âgés et fragiles.
- Chez les sujets âgés de plus de 80 ans, les preuves de l'effet bénéfique du traitement sont moins solidement établies en 2007. Cependant, pour l'ESH il n'y a aucune raison pour interrompre un traitement efficace et bien toléré lorsque le patient a atteint 80 ans.

La réévaluation des recommandations européennes de l' ESH/ESC en 2009⁶²

Parce que depuis 2007 d'importants essais cliniques ont été publiés : ACCOMPLISH, ADVANCE, HYVET, ONTARGET en particulier, l'ESH a publié une relecture critique des guidelines de 2007 à la lumière des nouvelles études publiées depuis. Ce document plus court, doit être considéré comme une étape de réflexion vers les nouvelles recommandations de 2012.

Points importants concernant le traitement antihypertenseur chez le sujet âgé :

- Les données issues des méta-analyses renforcent l'idée initiale des recommandations de 2007, que les 5 principales classes d'antihypertenseurs peuvent être envisagées au moment de la mise en route du traitement et son maintien au long court, chez le patient âgé comme le patient plus jeune. Le choix des médicaments à utiliser ne doit donc pas être guidé par l'âge. L'ESH souligne qu'en 2009, il n'existe pas suffisamment d'arguments pour renoncer à prescrire des bêtabloquants en monothérapie de première intention. D'après les auteurs, il serait préférable d'utiliser des bêtabloquants avec des propriétés vasodilatatrices : *carvédilol*, *céliprolool*, *nébivolol*. Cependant il n'existe aucune étude réalisée avec ces nouveaux traitements. Il n'y a plus de preuves en faveur d'une différence entre les principales classes concernant leur capacité de protection vis-à-vis du risque cardiovasculaire global ou des événements cardiovasculaires spécifiques tels que les AVC ou IDM. La réflexion de 2009 confirme les recommandations de 2007 qui concluaient que les diurétiques, les IEC, les inhibiteurs calciques, les ARA II et les bêtabloquants étaient appropriés à la mise en route du traitement.

- Chez le sujet âgé, les essais cliniques avec mesure des événements cardiovasculaires n'ont concerné que des patients avec une PAS initiale de 160 mmHg au moins, et dans aucun de ces essais la PAS moyenne atteinte n'était inférieure à 140 mmHg. Mais le bon sens suggère chez le sujet âgé que le niveau tensionnel de décision d'initiation du traitement et l'objectif de PAS inférieure à 140 mmHg soient le même que pour les sujets plus jeunes, pourvu que le traitement soit mené avec une précaution particulière vis-à-vis des effets secondaires, potentiellement plus fréquents.

L'attitude retenue en 2009 est de ne fixer qu'un seul objectif pour tous les patients hypertendus : moins de 140/90mmHg dans tous les cas, que le patient soit à bas, moyen ou haut risque cardiovasculaire, y compris les patients diabétiques, insuffisants rénaux et la prévention secondaire, sans descendre en-dessous de 130/80mmHg, ce qui tranche avec les recommandations de 2007. En effet, L'ESH s'appuie sur les dernières grandes études (INVEST, VALUE, ONTARGET), qui ont montré l'existence d'une courbe en J pour la PAS lorsqu'on considère comme événement la mortalité cardiovasculaire ou l'infarctus, faisant évoquer un défaut de perfusion coronaire pour des valeurs basses de PAS.

Une étude de 2007⁶³ conduite chez 331 patients de 85 ans en moyenne va dans ce sens et suggère en effet une thérapie anti-hypertensive plus rationnelle et pas seulement basée sur le niveau de pression systolique, car le traitement en abaissant trop la PAD, risque d'augmenter la mortalité. Les chercheurs ont constaté que la relation entre la PAD et la mortalité donnait une courbe en J, pour des PAD < 60 mmHg et que chez les patients âgés présentant une hypertension systolique isolée, la PAD "optimale" se situe à 70 mmHg. Ces résultats récents rejoignent ceux d'une étude de 1999 qui bien que ne retrouvant pas d'augmentation évidente du risque lors de l'utilisation d'un traitement agressif (courbe en J) pour abaisser la PAS, retrouvait un risque pour des PAD < 55 ou 60 mmHg lors du traitement⁶⁴.

- La grande avancée dans les recommandations de 2007 concerne les patients de plus de 80 ans. Grâce à l'étude HYVET, on sait que les médicaments doivent être continués et même débutés, même après 80 ans, en commençant par une monothérapie et en passant à une bithérapie si besoin. Cependant, les auteurs nuancent en rappelant que compte-tenu du fait que les patients de HYVET étaient généralement en bonne condition physique, il est difficile de dire dans quelle mesure les données d'HYVET peuvent être extrapolées à des octogénaires plus fragiles.

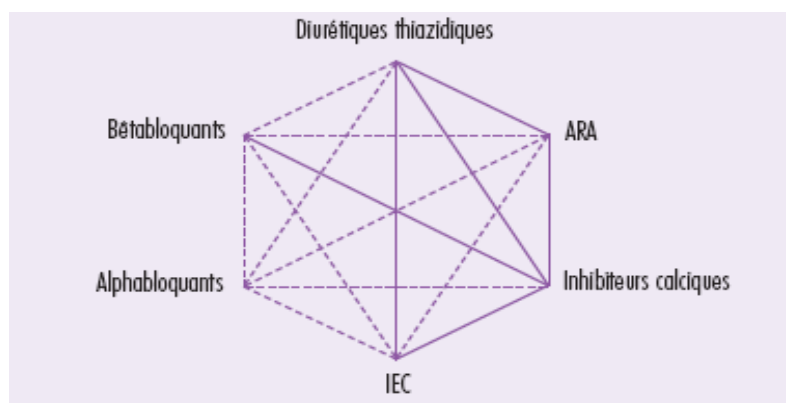
- Associations médicamenteuses fixes et associations possibles :
Les recommandations de 2007 proposaient une association fixe à faible dose en cas de pression artérielle élevée ou chez les patients à haut risque ou très haut risque cardiovasculaire. En 2009, on propose de démarrer d'emblée pour ces cas, par une association de médicaments à doses habituelle pour baisser plus rapidement la PA. L'utilisation des combinaisons à doses fixes (ou en un seul comprimé) doit être préférée car elle favorise l'observance.

Associations possibles : (Figure 1)

- Bétabloquant et diurétique : comme en 2007, ce n'est plus une association préférentielle car elle favorise l'apparition d'un diabète.
- ARA II et IEC : à éviter car l'étude ONTARGET n'a pas montré de supériorité antihypertensive de l'association telmisartan-ramipril par rapport au ramipril seul, mais plus d'effets secondaires rénaux.
- IEC et inhibiteur calcique : l'étude ACCOMPLISH a montré la supériorité de cette association par rapport à l'association IEC et diurétique.
- IEC et diurétique thiazidique : les études ADVANCE et HYVET ont montré la supériorité de cette association par rapport au placebo, respectivement chez le sujet diabétique et le sujet âgé.
- ARA II et inhibiteur calcique : combinaison paraissant rationnelle
- Diurétique thiazidique et ARAII ou diurétique thiazidique et inhibiteur calcique ou diurétique thiazidique et IEC : preuve clinique obtenue d'une réduction des événements.

Figure 1. Associations possibles entre différentes classes d'antihypertenseurs

(Les associations les plus favorables sont représentées en ligne continues)



En somme pour l'ESC/ESH, il s'agit plutôt une stratégie dite à "haut risque" basée sur l'individu. Au contraire de la stratégie "de masse" américaine et britannique.

d. Recommandations britanniques BHS/NICE

Les recommandations 2004 de la société britannique d'hypertension - (British Hypertension Society) BHS IV⁶⁵

En 2004 et depuis les dernières recommandations de 1999, le quatrième rapport de la société britannique d'hypertension prodigue des conseils spécifiques pour la prise en charge du sujet âgé hypertendu. Comme pour l'ESH/ESC, les patients âgés font partie de "groupes de patients particuliers".

Pour le BHS, «les patients âgés ont trop souvent été négligés dans l'établissement de leur niveau de facteur de risque et pour la prise en charge de leur hypertension, bien que les résultats des études montrent le bénéfice à les traiter, voire plus que les patients plus jeunes»⁶⁶. Au Royaume-Unis, les maladies cardiovasculaires restent les premières causes de décès après l'âge de 65 ans, alors que l'hypertension est un facteur de risque curable ; ce qui fait de l'HTA un énorme problème de santé publique.

Les patients âgés présentant une grande variabilité de leur PA, la BHS préconise de multiplier les mesures de PA à différentes occasions pour confirmer le diagnostic d'hypertension, sans en préciser la fréquence. Des mesures assises et debout après au moins deux minutes d'orthostatisme, à la recherche d'une hypotension orthostatique doivent être réalisées à l'instauration et tout au long du maintien du traitement en raison d'une prévalence élevée de l'hypotension orthostatique dans ce groupe d'âge. L'hypotension orthostatique confirmée est définie par une chute de la PAS ≥ 20 mmHg, symptomatique, après au moins deux minutes d'orthostatisme. Cette définition ne correspond pas à celle de l'Académie américaine de Neurologie, utilisée par l'ESH et l'HAS.

Selon la BHS, les mesures hygiéno-diététiques devraient être proposées à tous les patients âgés hypertendus, puisqu'elles semblent aussi efficaces que pour les patients plus jeunes. La réduction de consommation de sel de 10 à 5g (= 1 c à café) réduirait la pression artérielle de 2 à 5 mmHg, et cela de manière encore plus efficace chez le sujet âgé⁶⁷⁻⁶⁸.

Pour la BHS, le bénéfice du traitement médicamenteux de l'hypertension, jusqu'à l'âge de 80 ans a été clairement démontré dans les essais contrôlés. Elle se réfère aux études Syst-Eur²² et STOP⁶⁹ pour recommander en première intention les inhibiteurs calciques de type dihydropyridines et les diurétiques thiazidiques pour le traitement de l'HTA du sujet âgé, y compris dans l'HTA systolique isolée. D'autant que l'étude Syst-Eur⁷⁰ suggère la réduction de l'altération des fonctions cognitives sous traitement.

L'utilisation en routine des bêtabloquants pour traiter les patients âgés hypertendus n'est pas recommandée, à moins d'indications spécifiques : post-infarctus, angor. La BSH se base sur les résultats de la méta-analyse²⁰ de 1998 sur l'utilisation des bêtabloquants et sur l'étude LIFE²⁹.

En 2004, le bénéfice à traiter les patients de plus de 80 ans n'a pas encore été clairement établi. Les recommandations se fondent sur la méta-analyse de Geyffier et al. en 1999³⁵ pour

conclure qu'un traitement actif réduirait les événements cardiovasculaires et les infarctus mortels ou non, chez les patients de plus de 80 ans. Le BHS précise : «En attendant de nouvelles données, nous recommandons le maintien du traitement chez les patients après 80 ans surtout en cas de haut risque cardiovasculaire ou de diabète. Pour les patients de plus de 80 ans au moment du diagnostic d'hypertension, aucun conseil clair ne peut être donné et le traitement doit se baser sur l'ensemble des comorbidités.»

Réévaluation des recommandations de 2004 de la BHS en juin 2006⁷¹

En juin 2006, The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en association avec the British Hypertension Society (BHS) ont sorti une réévaluation des précédentes recommandations de 2004 de la BHS et celles de la NICE publiées en août 2004⁷². Ces recommandations se veulent être le "gold standard" de la prise en charge médicamenteuse optimale de l'hypertension artérielle en médecine générale. Les recommandations sont plutôt directives :

- Chez les patients âgés de 55 ans et plus, le traitement de première ligne doit comporter un inhibiteur calcique ou un diurétique thiazidique. Chez le patient de moins de 55 ans, le traitement de première ligne peut être un IEC.
- Si le traitement initial comportait un inhibiteur calcique ou un diurétique thiazidique, et qu'un deuxième médicament est nécessaire, un IEC doit être ajouté.
- Si un troisième médicament est nécessaire, la combinaison d'un inhibiteur calcique, d'un diurétique thiazidique et d'un IEC doit être utilisée.
- Si la PA demeure incontrôlée par trois médicaments, un quatrième peut être ajouté ou un avis peut être demandé auprès d'un spécialiste.
- Si un quatrième médicament est requis, trois possibilités existent : augmenter la dose du diurétique thiazidique ou ajouter un bêtabloquant ou ajouter un alpha-bloquant.
- Les patients de plus de 80 ans doivent bénéficier du même traitement que les patients de plus de 55 ans, en tenant compte des comorbidités.
- Autant que possible, le traitement doit être en prise unique.

Là aussi on retrouve une prise en charge axée sur une stratégie de masse afin de diminuer significativement les événements cardiovasculaires de la population, et qui ne prend pas seulement en compte les données des études mais aussi le contexte économique dans une politique clairement affichée de réduction des coûts de santé. Selon les auteurs, en 2001 les antihypertenseurs représentent 15 % du coût total annuel des thérapeutiques prescrites en médecine générale ; «alors que souvent, l'hypertension est traitée de manière inadéquate». Les prochaines recommandations concernant la prise en charge de l'hypertension de l'adulte en médecine générale sont prévues en août 2011.

e. Recommandations françaises - HAS 2005

Ces recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé)⁷³ actualisent les recommandations pour la pratique clinique publiées par l'Anaes (anciennement : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) en 2000 sur le thème : «Prise en charge des patients adultes atteints d'HTA essentielle»⁷⁴.

Le document présente des recommandations ciblées sur des situations particulières et notamment dégage des "idées-forces" très claires et distinctes pour le sujet âgé (de 60 à 80 ans) et le sujet très âgé (de plus de 80 ans) :

De 60 ans à 80 ans :

L'objectif théorique est le même que celui de l'ESH/ESC : PAS/PAD <140/90 mmHg.

Mais il diffère ensuite, en cela que si la PA est très élevée (PAS >180 mmHg) une diminution de 20 à 30 mmHg est un résultat déjà satisfaisant pour l'HAS.

Le traitement non médicamenteux doit être appliqué car il a fait la preuve de son efficacité : limitation de la consommation en sel jusqu'à 6g/j, réduction de poids en cas de surcharge pondérale (IMC<25 kg/m²), pratique d'une activité physique régulière d'au moins 30 minutes 3 fois par semaine, limitation de la consommation d'alcool (maximum 3 unités d'alcool par jour pour les hommes et 2 par jour pour les femmes), arrêt du tabac, alimentation riche en fibres et pauvre en graisses saturées (d'origine animale).

Au-delà de 80 ans :

Même si en 2005, les résultats de l'étude HYVET ne sont pas encore connus, l'HAS préconise un traitement de l'HTA chez le sujet âgé de plus de 80 ans, en raison du bénéfice sur la prévention des AVC.

Au-delà de 80 ans, l'objectif théorique est une PAS <150 mmHg, en l'absence d'hypotension orthostatique. Cet objectif concorde avec les résultats de l'étude HYVET.

En pratique, il est recommandé de ne pas dépasser la prescription de plus de trois antihypertenseurs et de se contenter de la baisse tensionnelle obtenue. En effet, au-delà de la trithérapie le rapport bénéfice/risque peut se trouver inversé et le traitement risque de devenir plus délétère que bénéfique.

Chez le sujet très âgé, le traitement non médicamenteux n'a pas été évalué et il est souvent difficile à mettre en œuvre. Il est donc recommandé de ne pas proposer de restriction sodée en raison du risque de régime désodé "trop bien suivi" (hyponatrémie, déshydratation et dénutrition). En revanche, la pratique d'une activité physique régulière telle que la marche reste indiquée quel que soit l'âge.

Chez le sujet âgé, l'HTA est corrélée à l'altération des fonctions cognitives et à la survenue de démences⁷⁵⁻⁷⁶. Dans cette optique, l'HAS recommande «une évaluation cognitive chez le sujet hypertendu de plus de 75 ans à l'aide du MMSE en raison du risque de démence et pour évaluer le risque de mauvaise observance du traitement».

Dans tous les cas :

Il faut avant tout traitement dépister un effet "blouse blanche". En effet la fréquence de l'effet blouse blanche augmente avec l'âge. Sa prévalence est de 30% après 75 ans⁷⁷⁻⁷⁸. Pour l'HAS, il est recommandé de mesurer la pression artérielle en dehors du cabinet médical (automesure tensionnelle ou mesure ambulatoire de la PA), afin de «s'assurer de la permanence de l'HTA et pour rechercher une "HTA blouse blanche", avant de débiter un traitement antihypertenseur médicamenteux chez le sujet âgé dont la variabilité tensionnelle est augmentée et chez qui la fréquence de l'effet blouse blanche est importante.» Lorsque l'automesure tensionnelle n'apparaît pas réalisable chez des sujets très âgés polypathologiques qui ont des troubles cognitifs, des troubles de la vue ou des déficits neurologiques, des mesures tensionnelles à domicile effectuées par l'accompagnant selon le même schéma que celui de l'automesure (règle des 3) peuvent être proposées (automesure aidée)⁷⁹.

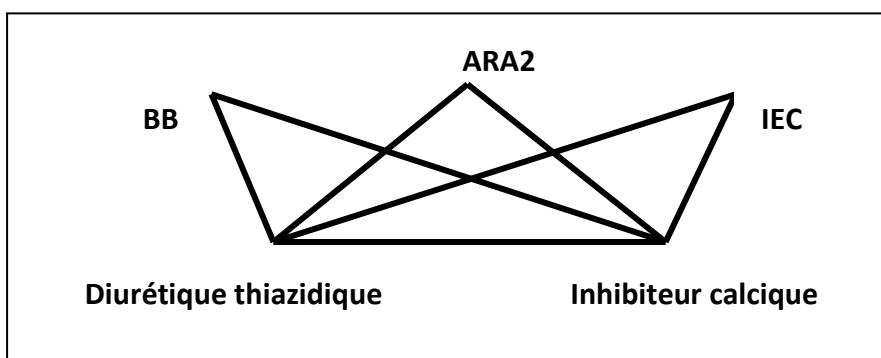
L'adaptation du traitement doit se faire en fonction de «la sévérité des comorbidités, de l'atteinte des organes-cibles, du risque iatrogène, de la tolérance, de l'espérance de vie et de la qualité de vie du patient». En dehors de situations particulières comme les comorbidités cardiovasculaires (les cardiopathies, les troubles du rythme, l'angor ou l'insuffisance cardiaque), le diabète et les atteintes rénales, et des polymédications particulièrement fréquentes chez le sujet âgé où le choix du traitement doit être adapté, les cinq classes majeures d'antihypertenseurs peuvent être utilisées pour l'initiation et la poursuite du traitement : diurétiques thiazidiques, inhibiteurs calciques, IEC, ARA II et bêtabloquants. Chez le patient âgé de plus de 60 ans avec une hypertension systolique isolée, l'HAS propose les diurétiques thiazidiques ou les IC dihydropyridines de longue durée d'action comme classes thérapeutiques de première intention en raison du plus grand nombre de données de morbidimortalité disponibles avec ces classes thérapeutiques.

La mise en œuvre du traitement antihypertenseur doit être particulièrement progressive. Le traitement est initié par une monothérapie (à demi-dose en cas d'insuffisance rénale modérée) pendant 4 semaines. Une bithérapie est nécessaire si la première monothérapie est bien tolérée mais insuffisante au contrôle tensionnel. Le délai d'instauration d'une bithérapie sera plus court en cas de PA de grade 3 ou de grade 2 avec risque cardiovasculaire élevé.

Le choix des combinaisons des antihypertenseurs est fonction des associations connues pour être synergiques, additives (Figure 2). L'HAS recommande de commencer par un médicament du panier 2 (diurétique thiazidique ou inhibiteur calcique). En cas de nécessité d'une bithérapie, on peut ajouter un médicament du panier 1 ou l'association des deux médicaments du panier 2. En cas de trithérapie, la règle prévoit d'associer les deux médicaments du panier 2 (diurétique thiazidique et inhibiteur calcique) et un médicament du panier 1 (IEC ou ARA II ou bêtabloquant). L'HAS souligne de plus que le diurétique thiazidique est la classe dont le coût journalier est le plus faible.

Les autres classes d'antihypertenseurs (α -bloquants et antihypertenseurs centraux) n'ayant «pas démontré leur efficacité sur la morbidimortalité ne sont pas recommandés mais peuvent aider à atteindre l'objectif tensionnel en cas d'effets indésirables ou à compter du stade de trithérapie» et cela sans paraître délétères. Cette remarque rejoint les recommandations de l'ESH/ESC sur les combinaisons possibles de médicaments (Figure 1).

Figure 2. Association des classes thérapeutiques favorisant la baisse tensionnelle (HAS-2005).



La tolérance clinique et biologique sera régulièrement vérifiée. La recherche d'une hypotension orthostatique (chute de la PAS de plus de 20 mmHg et/ou de la PAD de plus de 10 mmHg, lors du passage à l'orthostatisme) doit être systématique chez tout hypertendu âgé. Pour un traitement par diurétique, IEC ou ARA II, la surveillance du ionogramme et de la créatininémie est recommandée dans les 7 jours qui suivent l'introduction du traitement et au minimum tous les 6 mois. Ce bilan est réalisé lors de chaque épisode intercurrent aigu (fièvre, infection, déshydratation...).

III. Mode d'action, contre-indications, effets secondaires et interactions médicamenteuses des antihypertenseurs chez le sujet âgé

1. Hypotension orthostatique et sujet âgé

L'HAS propose la recherche d'une hypotension orthostatique chez tout patient hypertendu de plus de 65 ans lors de l'initiation du traitement et au moins deux fois par an. Cette recherche est justifiée, car l'hypotension orthostatique, due en partie à la maladie hypertensive elle-même, ou bien induite ou aggravée par les antihypertenseurs, est souvent incriminée dans les chutes chez les sujets âgés⁸⁰⁻⁸¹.

Il existe une corrélation forte entre la sévérité de l'hypotension orthostatique et le décès prématuré⁸², tout comme l'augmentation des chutes et de la survenue de fractures⁸³. Les chutes représentent environ 30 % des motifs d'hospitalisation du sujet âgé en France. Le risque de décès est multiplié par quatre pour les chuteurs. Les conséquences peuvent être lourdes : fractures, décès, institutionnalisation, syndrome d'immobilisation, isolement, dépression. L'hypotension orthostatique représente d'ailleurs un facteur indépendant de mortalité chez le sujet âgé.

L'hypotension orthostatique est définie par l'Académie Américaine de Neurologie et la Société Américaine d'Autonomie comme une diminution de la PA avec chute de la PAS de plus de 20 mmHg ou de la PAD de plus de 10 mmHg survenant dans les trois premières minutes d'orthostatisme actif⁸⁴.

L'existence d'une symptomatologie lors de l'épreuve n'est pas requise pour porter le diagnostic, même si des symptômes d'hypoperfusion du système nerveux central peuvent être présents : nausées, asthénie, céphalées, flou visuel, faiblesse musculaire générale, tremblements, palpitations, troubles mnésiques, vertiges⁸⁴⁻⁸⁵.

La mesure de la FC ne fait pas partie des critères de définition⁸⁴.

Selon Gehrking⁸⁶, 88 % des hypotensions orthostatiques apparaissent dans la première minute d'orthostatisme. La mesure de la PA à 2 minutes découvre elle, 11 % des hypotensions orthostatiques. A 3 minutes seulement l'adaptation de l'hémodynamique à l'orthostatisme est déterminable et 1% des hypotensions orthostatiques se découvrent à 3 minutes.

Les problématiques de l'HTA et de l'hypotension orthostatique laissent suggérer une grande variabilité de la PA chez les sujets âgés, due à plusieurs altérations des mécanismes de régulation de la PA au cours du vieillissement, liées à la rigidité artérielle et à des anomalies de la régulation orthostatique, comme la diminution de la sensibilité des barorécepteurs et le déclin du baroréflexe artériel.

Il existe trois grandes classes d'étiologies⁸⁷⁻⁸⁸:

- Non neurologiques : l'HTA, le diabète, l'hypovolémie (déshydratation, insuffisance rénale, hémorragie, anémie...), les troubles induits par le réseau veineux (insuffisance veineuse des membres inférieurs, la chaleur, l'orthostatisme prolongé...), la malnutrition, l'immobilité prolongée.
- Neurologiques : les dysautonomies, les maladies neuro-dégénératives (maladie de Parkinson, d'Alzheimer, démence à corps de Lewy, maladie de Shy-Drager...), les AVC, les atteintes du système nerveux périphérique (polyradiculonévrites, neuropathies alcooliques ou diabétiques...).
- Causes médicamenteuses : les antihypertenseurs, les antidépresseurs, les vasodilatateurs, les sympathomimétiques, les antiparkinsoniens...

2. Mode d'action, contre-indications, effets indésirables, interactions médicamenteuses et métabolisme des principales classes d'antihypertenseurs

(Avec le concours de : "Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses"-PRESCRIRE, Le Guide 2011.)

a. Patients sous diurétiques

Modes d'action

Les diurétiques ont pour effet d'augmenter la diurèse, le plus souvent par augmentation de la natriurèse. Les diurétiques de l'anse, dont le chef de file est le furosémide (LASILIX®) agissent en bloquant la réabsorption du sodium et du chlore dans la branche ascendante de l'anse de Henlé. Les thiazidiques bloquent la réabsorption du sodium et du chlore, ainsi que l'excrétion d'eau au niveau du tube distal. Les diurétiques hyperkaliémisants : antialdostérones vrais (*spironolactone*) et pseudo-antialdostérones (*amiloride* et *triamtérène*) bloquent l'action de l'aldostérone sur la pompe Na⁺/K⁺ ATPase du tube distal.

Effets indésirables

Tous les diurétiques peuvent majorer une insuffisance rénale ou induire une insuffisance rénale fonctionnelle.

Le profil d'effets indésirables communs aux diurétiques comprend principalement :

- Troubles électrolytiques : hyponatrémie, déshydratation
- Douleurs musculaires et crampes
- Hypotension artérielle
- Insuffisance rénale
- Troubles digestifs
- Céphalées, sensations vertigineuses, paresthésies
- Rares réactions d'hypersensibilité

Les effets indésirables propres aux diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse sont principalement :

- Hypokaliémie
- Troubles métaboliques : hyperglycémie, hyperuricémie avec crises de goutte
- Alcalose hypochlorémique
- Photosensibilisation
- Lithiases rénales
- Pour les diurétiques de l'anse : augmentation de l'excrétion urinaire de calcium, hypocalcémie et néphrocalcinose, surdité et acouphènes

Les effets indésirables propres aux diurétiques hyperkaliémiants :

- Hyperkaliémie et ses conséquences cardiaques
- Gynécomastie, troubles menstruels, troubles sexuels de part des effets anti-androgène
- Lithiase des voies urinaires, hyperuricémie pour le *triamtérène* (ISOBAR®, PRESTOLE® associé à l'*hydrochlorothiazide*).
- Hémorragie digestive haute pour la *spironolactone* (ALDACTONE®).

Contre-indications

- Allergie aux sulfamides pour les diurétiques de l'anse et thiazidiques
- Obstacle sur les voies urinaires
- Insuffisance rénale avec clairance à la créatinine < 30 ml/mn: relative pour les thiazidiques car inefficaces, absolue pour les hyperkaliémiants.
- Troubles hydro-électrolytiques non corrigés : hyponatrémie, hypokaliémie, hyperkaliémie pour les diurétiques hyperkaliémiants.
- Encéphalopathie hépatique ou cirrhose hépatique sévère
- Grossesse (pour le bumétamide (BURINEX®) et le pirétanide (EURÉLIX ®)) et allaitement
- Carence en acide folique (*triamtérène* seulement)

Interactions médicamenteuses

Une grande partie des interactions médicamenteuses des diurétiques sont liées aux troubles électrolytiques et à l'insuffisance rénale auxquels ils exposent.

- Addition d'effets médicamenteux et insuffisance rénale fonctionnelle :

Les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les IEC, les ARA II et l'*aliskirène* (RASILEZ®) exposent à un risque d'insuffisance rénale par différents mécanismes : les diurétiques en induisant une natriurèse élevée, qui entraîne une hypovolémie et ainsi une insuffisance rénale fonctionnelle ; les AINS en inhibant la synthèse des prostaglandines, diminuent la pression de perfusion glomérulaire chez les sujets dont celle-ci est dépendante de l'effet vasodilatateur des prostaglandines (en cas d'hypovolémie, de déshydratation, d'insuffisance cardiaque, de sténose de l'artère rénale) ; les IEC, les ARA II et l'*aliskirène* en inhibant la régulation de la perfusion glomérulaire.

- Addition d'effets médicamenteux et insuffisance rénale organique

En association avec notamment des anti-infectieux (aminosides, la *vancomycine* (VANCOCINE®), la *téicoplanine* (TARGOCID®), les polymyxines (COLIMYCINE®), l'*amphotéricine B* (FUNGIZONE®), l'*aciclovir* (ZOVIRAX®)...), des cytotoxiques (le *méthotrexate*, le *carboplatine*, le *cisplatine*...), des immunosupresseurs (la *ciclosporine* (NÉORAL®), le *tacrolimus* (PROGRAF®), le *sirolimus* (RAPAMUNE®), les immunoglobulines intraveineuses...), les produits de contraste iodés, le *lithium* (TÉRALITHE®)...

- Addition d'effets indésirables hydroélectrolytiques :

-addition d'effets hyponatrémiants :

Le risque d'hyponatrémie est commun à tous les diurétiques et est à prendre en compte en particulier chez le patient âgé et lors de l'association à d'autres médicaments connus comme étant hyponatrémiants. Les principaux médicaments hyponatrémiants sont : tous les diurétiques (thiazidiques et apparentés comme *l'indapamide* (FLUDEX®), de l'anse, hyperkaliémiants), les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (*la venlafaxine* (EFFEXOR®), *le milnacipran* (IXEL®), *la duloxétine* (CYMBALTA®)), certains antiépileptiques (*la carbamazépine* (TÉGRÉTOL®), *le lamotrigine* (LAMICTAL®)), les sulfamides hypoglycémiants.

-addition d'effets hypokaliémiants :

Les diurétiques thiazidiques et de l'anse exposent à un risque d'hypokaliémie qui peut être majoré en cas d'association avec d'autres médicaments hypokaliémiants : les médicaments qui augmentent les pertes urinaires de potassium : diurétiques thiazidiques, de l'anse, *l'acétazolamide* (DIAMOX®), certains antibiotiques comme *la gentamicine* (GENTALLINE®); les médicaments qui augmentent les pertes digestives de potassium : les laxatifs notamment les laxatifs stimulants ; les médicaments qui favorisent la pénétration intra-cellulaire du potassium : certains immunodépresseurs, les corticoïdes, les bêta2-stimulants (*le formotérol* (FORADIL®), *le salbutamol* (VENTOLINE®), *la terbutaline* (BRICANYL®)...), *la théophylline* (EUPHYLLINE®), *l'insuline* notamment.

A noter que l'hypokaliémie est un facteur de risque de troubles du rythme ventriculaire, dont les torsades de pointe. Donc toute association avec un diurétique thiazidique ou de l'anse, et un médicament qui induit des torsades de pointes par allongement de l'intervalle QT est à prendre en compte (antiarythmiques, neuroleptiques, fluoroquinolones, macrolides, antipaludiques, antifongiques...)

-addition d'effets hyperkaliémiants :

Les diurétiques hyperkaliémiants comme *l'amiloride* (MODURETIC®) en association avec *l'hydrochlorothiazide*, *la spironolactone*, *la canrénone* (SOLUDACTONE®), *le triamtèrene*, *l'éplérénone* (INSPIRA®) expose à l'hyperkaliémie. Toute association à des médicaments hyperkaliémiants augmente ce risque comme : les IEC, les ARA II, *l'aliskirène*, les héparines, les époétines, les AINS, certains immunosupresseurs dont *la ciclosporine*.

- Addition de risque d'otoxicité avec les diurétiques de l'anse :

Les risques d'ototoxicité sont majorés en cas d'insuffisance rénale ou d'associations avec des médicaments ototoxiques : les aminosides, *le céfuroxime* (ZINNAT®), *la vancomycine*, *la téicoplanine*, les cytotoxiques dérivés du platine, les inhibiteurs de la phosphodiésterase 5 (*sildénafil* (VIAGRA®), *vardénafil* (LEVITRA®), *tadalafil* (CIALIS®)).

- Addition d'effets hyperuricémiants avec les diurétiques de l'anse et thiazidiques :

Les principaux médicaments hyperuricémiants pouvant être à l'origine de crises de goutte sont : les cytotoxiques par lyse cellulaire, *l'aspirine*, *la théophylline*, *la lévodopa* (MODOPAR®), SINEMET®), *la ciclosporine*, des antituberculeux : *l'éthambutol* (DEXAMBUTOL®), *le pyrazinamide* (PIRILENE®), certains antirétroviraux.

Métabolisme des diurétiques

Les connaissances concernant le métabolisme enzymatique des diurétiques ne fait pas prévoir d'interactions pharmacocinétiques notamment avec le cytochrome P450.

Par contre les médicaments éliminés par voie rénale peuvent voir leur excrétion diminuée du fait de l'utilisation de diurétiques et être à l'origine de surdosage surtout en cas de marge thérapeutique étroite. C'est le cas pour *le lithium*, mais aussi, *le méthotrexate* (NOVATREX®), certains antiarythmiques come *le flécaïnide* (FLÉCAÏNE®), *le sotalol* (SOTALEX®), *la quinidine* ; *la metformine* (GLUCOPHAGE®) avec le risque d'acidose lactique ; les produits de contraste iodés avec le risque d'insuffisance rénale aiguë, les fibrates.

b. Patients sous IEC ou ARA II

Mode d'action

Ils agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, système essentiel dans l'homéostasie de la PA et de l'équilibre ionique. Si la PA baisse, la pression dans l'artère afférente du glomérule diminue et le système juxta-glomérulaire entraîne une sécrétion de rénine. La rénine transforme l'angiotensinogène (synthétisé par le foie) en angiotensine I. L'angiotensine I est transformée en molécule active, l'angiotensine II par l'enzyme de conversion (synthétisée par les poumons). L'enzyme de conversion inactive en plus les systèmes vasodilatateurs comme les bradykinines. L'angiotensine II a deux actions : c'est un puissant vaso-constricteur, elle entraîne une sécrétion d'aldostérone. L'aldostérone augmente la réabsorption de sodium au niveau du tubule rénal. La vasoconstriction et la rétention sodée ainsi obtenues entraînent une augmentation de la PA.

Les IEC inhibent la liaison de l'enzyme de conversion et de l'angiotensine I.

Les ARA II sont des antagonistes des récepteurs AT 1 de l'angiotensine II.

Effets indésirables

Le profil d'effets indésirables communs aux IEC et aux ARA II comprend :

- Hypotension artérielle
- Sensations vertigineuses, céphalées, asthénie
- Troubles digestifs
- Hyperkaliémie
- Hyponatrémie
- Insuffisance rénale
- Photosensibilisation, angioedèmes
- Toux : elle semble moins fréquente avec les ARA II
- hypoglycémies
- Dysgueusie
- Rarement : cytopénie, stomatite, pancréatite, atteinte hépatique, paresthésies

Contre-indications

- Allergie connue
- Grossesse (surtout 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et allaitement
- Sténose bilatérale des artères rénales (ou unilatérale sur rein unique fonctionnel)
- Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire et cholestase pour les ARA II
- Insuffisance rénale sévère et hyperkaliémie

Interactions médicamenteuses

On retrouve les mêmes risques d'addition d'effets indésirables que pour les diurétiques concernant l'augmentation du risque d'insuffisance rénale fonctionnelle, l'addition d'effets hyponatrémiants et l'addition d'effets hyperkaliémiants. (cf interactions médicamenteuses des patients sous diurétiques).

- Addition d'effets hypoglycémiantes :

Les IEC et les ARA II exposent rarement au risque d'hypoglycémie, cependant leur association avec d'autres médicaments hypoglycémiantes doit être prise en compte : les antidiabétiques oraux, l'aspirine à forte dose, des antiarythmiques tels que la *quinidine*, l'*hydroquinidine* (SÉRÉCOR®), le *disopyramide* (RYTHMODAN®), la *cibenzoline* (CIPRALAN®) ; les opioïdes faibles tels que le *dextropropoxyphène*, le *tramadol* (TOPALGIC®); les fibrates, les sulfamides, les antidépresseurs IMAO non sélectifs notamment.

Métabolisme des IEC et des ARA II

Les caractéristiques du métabolisme des IEC et des ARA II sont mal connues. Le cytochrome P 450 interviendrait dans la transformation du *losartan* (COZAAR®) en métabolite actif.

En outre, les IEC et les ARA II diminuent l'élimination rénale d'autres médicaments, pouvant aboutir à des surdoses : augmentation de la lithémie par diminution de l'élimination rénale du *lithium*, surdose en *digoxine*, acidose lactique avec *la metformine*, surdose en fibrates, accumulation d'anti-arythmiques éliminés par voie rénale (*flécaïnide*, *sotalol*, *quinidine*...).

c. Patients sous inhibiteurs calciques

Mode d'action

On regroupe sous le terme d'inhibiteurs calciques des produits de structure chimique très différente : dihydropyridines, *diltiazem*, *vérapamil* ; mais ils ont tous en commun de s'opposer à l'entrée du calcium intra-cellulaire dans les cellules musculaires lisses des parois vasculaires et dans les cellules myocardiques. Les dihydropyridines de deuxième génération (*amlodipine*, *félodipine*...) ont des effets essentiellement vasculaires avec action vasodilatatrice retard, n'engendrant pas ou peu de tachycardie réflexe. A l'opposé, le *vérapamil* et le *diltiazem* ont surtout une action myocardique: bradycardie, effet inotrope négatif.

Effets indésirables

- Troubles liés à la vasodilatation périphérique surtout pour les dihydropyridines : céphalées, sensations vertigineuses, bouffées de chaleur, œdème des chevilles, prise de poids, hypotension artérielle, tachycardie sinusale.
- Troubles digestifs, reflux gastro-œsophagien
- Troubles de la conduction intracardiaque, bloc auriculoventriculaire, bradycardie, insuffisance cardiaque surtout pour le *diltiazem* (BI-TILDIEM®) et le *vérapamil* (ISOPTINE®), anti-arythmique de classe IV de Vaughan-Williams.
- Angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral par un phénomène de vol vasculaire et une hypotension excessive après la prise
- Hyperplasie gingivale
- Atteintes cutanées
- Rarement atteintes hépatiques, gynécomastie, troubles mictionnels, syndrome parkinsonien

Contre-indications

- Grossesse et allaitement
- BAV 2^{ème} et 3^{ème} degré non appareillé (*vérapamil, diltiazem*)
- Insuffisance cardiaque (*vérapamil, diltiazem*)
- Hypokaliémie, syndrome du QT long (*bépridil*)
- Infarctus du myocarde à la phase aiguë (dihydropyridines de première génération: *nifédipine, nicardipine*)

Interactions médicamenteuses

- Additions d'effets cardiaques :

- Additions d'effets bradycardisants :

Le *bépridil*, le *diltiazem* et le *vérapamil* sont bradycardisants. L'association à un bêtabloquant à une de ces thérapeutiques est à éviter du fait de l'addition des effets.

- Additions d'effets sur la conduction :

Le *bépridil*, le *diltiazem* et le *vérapamil* ralentissent la conduction intracardiaque et risquent d'aggraver les BAV. Leur association avec des médicaments allongeant l'intervalle PR est à éviter : des antiarythmiques comme le *disopyramide*, le *flécaïnide*, l'*hydroxyquinidine*, la *quinine*, la *quinidine*, l'*amiodarone* (CORDARONE®), le *sotalol*, des antihypertenseurs centraux comme la *clonidine* (CATAPRESSAN®) et la *moxonidine* (PHYSIOTENS®), les bêtabloquants, des vasodilatateurs : le *buflomédil* (FONZYLANE®) et le *naftidrofuryl* (PRAXILÈNE®), la *digoxine*, des inhibiteurs de la cholinestérase tels que le *donézépil* (ARICEPT®) ou la *rivastigmine* (EXELON®), des antiépileptiques comme la *carbamazépine*, le *lithium*, le *cisapride* (PRÉPULSID®), la *lidocaïne* (LIDOCAÏNE®) pour les principaux.

- Additions d'effets inotropes négatifs:

Le *bépridil*, le *diltiazem* et le *vérapamil* de par leur effet inotrope négatif, exposent au risque d'aggravation d'une insuffisance cardiaque. Ce risque est majoré en cas d'association aux bêtabloquants et aux anti-arythmiques.

Métabolisme des inhibiteurs calciques

Tous les médicaments de cette classe sont métabolisés et donc sensibles aux inducteurs enzymatiques.

Les inducteurs enzymatiques diminuent l'efficacité des inhibiteurs calciques en augmentant l'activité enzymatique de l'organisme. Il en résulte une moindre efficacité thérapeutique des traitements antihypertenseurs prescrits par accélération de leur élimination. A contrario, après arrêt de l'inducteur, des signes de surdosage peuvent apparaître. L'induction enzymatique se développe lentement et peut mettre 2 à 3 semaines pour se développer.

Les principaux inducteurs enzymatiques sont : des antiépileptiques (*carbamazépine*, *fosphénytoïne* (PRODILANTIN®), *phénobarbital* (GARDÉNAL®), *phénytoïne* (DI-HYDAN®), *primidone* (MYSOLINE®)), des antituberculeux (*rifampicine* (RIFADINE®), *rifabutine* (ANSATIPINE®)), des antirétroviraux, le millpertuis, la *griséofulvine* (GRISÉFULINE®), le tabac.

Certains inhibiteurs calciques sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, comme le *diltiazem*, le *vérapamil*, la *lercanidipine* (LERCAN®), la *félodipine* (FLODIL LP®, LOGIMAX® avec le *métoprolol*) et la *nifédipine* (ADALATE®), ce qui peut amener à des interactions avec des inhibiteurs de cette isoenzyme. Ces derniers exposent au risque d'accumulation et d'augmentation d'effets indésirables dose-dépendants. Le *vérapamil*, le *diltiazem* sont eux-mêmes des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. Les autres principaux inhibiteurs enzymatiques sont : l'*amiodarone*, les macrolides, les antifongiques azolés, les antirétroviraux, la *cimétidine* (TAGAMET®), la *fluoxétine* (PROZAC®) et le jus de pamplemousse.

d. Patients sous bêtabloquants

Mode d'action

Les bêtabloquants ont en commun l'inhibition compétitive des effets des catécholamines sur les récepteurs β_1 et β_2 adrénergiques. Les effets inhibiteurs β_1 sont surtout cardiaques : diminution de la force des contractions cardiaques (effet inotrope négatif), diminution de la FC (effet chronotrope négatif), diminution de la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire (effet dromotrope négatif), diminution de l'excitabilité ventriculaire (effet bathmotrope négatif). Les effets inhibiteurs β_2 sont surtout périphériques : bronchoconstriction, vasconstriction, accélération du péristaltisme notamment, par augmentation de la contractilité des muscles lisses. Plus le rapport β_1/β_2 est élevé, plus le bêtabloquant est dit cardio-sélectif. Certains BB ont une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI), c'est-à-dire un effet bêta-agoniste partiel expliquant une bradycardie et une vasoconstriction moindre.

Effets indésirables

Le profil d'effets indésirables communs aux bêtabloquants comprend :

- Insuffisance cardiaque par effet inotrope négatif, ralentissement de la conduction par effet dromotrope et chronotrope négatif, bradycardie par effet chronotrope négatif, hypotension artérielle.
- Bronchospasme par blocage des récepteurs β_2 des muscles lisses bronchiques
- Asthénie
- Extrémités froides, exacerbation d'un syndrome de Raynaud car le blocage β_2 libère le tonus α vasoconstricteur
- Troubles digestifs, diarrhée

- Céphalées, dépression, sensation vertigineuse, hallucinations, confusion, cauchemar
- Rarement : hypoglycémie, paresthésies, crampes, arthralgies, douleurs musculaires, pneumopathie, fibrose pulmonaire, pleurésie
- A l'arrêt brutal : angor, mort subite

Contre-indications

- Absolues : Asthme ou BPCO sévère, insuffisance cardiaque non contrôlée, bradycardie <45/min, BAV II ou III non appareillés, artérite des membres inférieurs stade III ou IV, Raynaud, angor de Prinzmetal.
- Relatives : BPCO non sévère, BAV I, Artérite des membres inférieurs stade I ou II, phéochromocytome, diabète.

Interactions médicamenteuses

- Addition d'effets cardiaques :

Les effets indésirables cardiaques des bêtabloquants tels que la bradycardie, le ralentissement de la conduction cardiaque et le risque d'insuffisance cardiaque sont majorés lors de l'association de traitements bradycardisants, allongeant l'intervalle PR et inotropes négatifs (cf : additions d'effet cardiaque des patients sous inhibiteurs calciques).

La bradycardie est en outre un facteur de risque de torsade de pointe. Les bêtabloquants doivent faire l'objet d'une surveillance accrue en cas d'association à des médicaments allongeant l'espace QT ou des médicaments hypokaliémians.

- Addition d'effets vasoconstricteurs périphériques :

Il existe un risque de spasme artériel avec ischémie des extrémités en cas d'association des bêtabloquants avec les dérivés de l'ergot de seigle, antimigraineux vasoconstricteurs.

- Réduction des mécanismes d'action de médicaments et de compensation de l'organisme par les bêtabloquants :
 - Les bêtabloquants antagonisent les traitements de l'asthme et de la bronchopneumopathie obstructive.
 - En cas de choc anaphylactique, sous bêtabloquant, la réponse à l'*adrénaline* est diminuée.
 - Les bêtabloquants masquent certains symptômes de l'hypoglycémie comme les tremblements et la tachycardie chez les patients diabétiques, par disparition des signes sympathiques réactionnels

Métabolisme des bêtabloquants

Le *carvédilol* (KREDEX®), le *métoprolol* (SELOKEN®), le *propranolol* (AVLOCARDYL®) et le *nébivolol* (NÉBILOX®, TÉMÉRIT®) sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P450. Le *propranolol* est aussi métabolisé par l'isoenzyme CYP 1A2. Ils sont donc soumis aux effets des inducteurs et inhibiteurs enzymatiques de ces isoenzymes.

e. Patients sous aliskirène

Mode d'action

L'*aliskiren* (ou *aliskirène*) (RASILEZ®) est le premier et le seul représentant d'une nouvelle classe pharmacologique d'antihypertenseurs, les inhibiteurs directs de la rénine. Il se fixe sur le site enzymatique actif de la rénine, empêchant le clivage de l'angiotensinogène en angiotensine I et bloque ainsi le système rénine-angiotensine-aldostérone très en amont.

Effets indésirables

- Troubles digestifs dose-dépendants : diarrhée, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien
- Hypotension artérielle
- Céphalées, sensations vertigineuses
- Douleurs dorsales
- Toux
- Eruption cutanée
- Hyperuricémie, crise de goutte
- Lithiase rénale
- Angioœdème
- Crise convulsive
- Hyperkaliémie
- Insuffisance rénale fonctionnelle
- Anémie dose-dépendante

Contre-indications

- Association avec la *ciclosporine*, la *quinidine* ou le *verapamil* en raison d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P.
- Grossesse (surtout 2^{ème} et 3^{ème} trimestre) et allaitement
- Chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, en l'absence de données

Interactions médicamenteuses

On retrouve les mêmes risques d'addition d'effets indésirables que pour les diurétiques concernant l'augmentation du risque d'insuffisance rénale fonctionnelle, l'addition d'effets hyperkaliémiants et l'addition d'effets hyperuricémiants. (cf interactions médicamenteuses des patients sous diurétiques).

- Addition de risque de reflux gastro-œsophagien :

L'association de l'*aliskirène* à d'autres médicaments qui sont connus pour entraîner ou aggraver un reflux gastro-œsophagien majore ce risque d'effet indésirable. Parmi ces médicaments on retrouve : la *théophylline*, les inhibiteurs calciques, les dérivés nitrés, la nicotine, et les substances ayant un effet atropinique (les neuroleptiques, les antiémétiques neuroleptiques, les antihistaminiques H1, les antidépresseurs imipraminiques, le *néfopam* ACUPAN®)...)

- Addition d'effets convulsivants :

L'association de l'*aliskirène* avec un médicament qui abaisse le seuil épileptogène augmente le risque de convulsions. Ces médicaments sont nombreux. Il s'agit principalement des psychotropes : les neuroleptiques, les antidépresseurs imipraminiques et inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les antidépresseurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, la *miansérine* (ATHYMIL®), la *buspirone* (BUSPAR®), le *lithium*, les opioïdes : *tramadol* et *dextropropoxyphène*, les anticholinestérasiques utilisés dans la maladie d'Alzheimer, les atropiniques, les antimigraineux...

Métabolisme de l'aliskirène

25 % de la dose absorbée est excrétée sous forme inchangée dans les urines. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le patient insuffisant rénal ou hépatique léger à sévère. L'*aliskirène* est faiblement métabolisé par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, mais il n'en demeure pas moins qu'il reste soumis aux effets des inhibiteurs et des inducteurs de cette enzyme.

f. Patients sous antihypertenseurs centraux

Mode d'action

Ils ont pour effet de diminuer les décharges sympathiques des centres vasopresseurs du tronc cérébral. La *clonidine* (CATAPRESSAN®) et le métabolite de la *méthylidopa* (ALDOMET®) sont des agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques centraux. La *monoxidine* (PHYSIOTENS®) et la *rilménidine* (HYPERIUM®) sont des agonistes des récepteurs imidazoliniques de type I₁ dans le bulbe rostral ventro-latéral.

Effets indésirables

Le profil d'effets indésirables communs aux antihypertenseurs centraux comprend :

- Bouche sèche, constipation, nausée, anorexie
- Dépression, anxiété, asthénie, sédation, troubles du sommeil, rêves anormaux
- Impuissance, troubles de la libido
- Troubles urinaires, incontinence ou rétention aiguë d'urine
- Hypotension orthostatique
- Sécheresse oculaire
- Bradycardie
- Convulsion
- Masquage des symptômes d'hypoglycémie

Contre-indications

- Etats dépressifs graves
- Insuffisance rénale sévère
- AVC ou accident coronarien récent pour la *méthylidopa*
- Atteinte hépatique aiguë ou chronique pour la *méthylidopa*

Interactions médicamenteuses

- Addition du risque de constipation et d'iléus :

L'association à tout médicament constipant majore le risque. Parmi eux on peut citer : tous les médicaments atropiniques (les neuroleptiques surtout), les opioïdes, certains cytotoxiques (la *vincristine* (ONCOVIN®), la *vinblasine* (VELBÉ®), les antiémétiques sétrons, l'*acarbose* (GLUCOR®), la *colestyramine* (QUESTRAN®), des antispasmodiques (l'*alvéline* (MÉTÉOSPASMYL®), la *mébévérine* (DUSPATALIN®)).

- Addition d'effets sédatifs :

L'association avec tout traitement sédatif majore les risques de somnolence et de chute. Les médicaments sédatifs sont surtout les dérivés morphiniques, les antiépileptiques, les neuroleptiques, les hypnotiques, les benzodiazépines, les antidépresseurs à effets sédatifs (l'*amitriptyline* (LAROXYL®), la *clomipramine* (ANAFRANIL®), la *miansérine*...), les antihistaminiques H1 sédatifs.

Métabolisme des antihypertenseurs centraux

Les antihypertenseurs centraux et leurs métabolites sont éliminés essentiellement par voie urinaire. Une diminution de la fonction rénale entraîne donc un risque d'accumulation et d'effets indésirables dose-dépendants.

g. Patients sous antihypertenseurs vasodilatateurs

Les antihypertenseurs vasodilatateurs utilisés dans le traitement ambulatoire de l'hypertension artérielle sont les α -bloquants : *urapidil* (EUPRESSYL®, MÉDIATENSYL®), *prazosine* (ALPRESS LP®, MINIPRESS®), et le *minoxidil* (LONOTEN®).

Mode d'action

Ils sont antagonistes compétitifs des effets α -1-adrénérique des catécholamines. En s'opposant à la vasoconstriction liée à la stimulation α -1-adrénérique, ils entraînent à court terme une diminution des résistances artérielles périphériques, une augmentation de la capacitance veineuse, et par réflexe une augmentation de la fréquence cardiaque et de l'activité rénine plasmatique. Cet effet aigu s'estompe lors d'un traitement chronique, alors que l'effet vasodilatateur persiste.

Effets indésirables

Le profil d'effets indésirables des α -1-bloquants est lié à leurs effets de vasodilatation et de relaxation des fibres musculaires lisses :

- Troubles cardiovasculaires : hypotension y compris orthostatique avec risque de chute, syncope, tachycardie et palpitations surtout en début de traitement.
- Troubles digestifs : nausée, vomissement, diarrhée, constipation
- Troubles urinaires : incontinence, impériosité
- Rétention hydro-sodées, prises de poids, œdème, dyspnée surtout en cas d'insuffisance cardiaque
- Réactions d'hypersensibilité : prurit, rash, angioœdème
- Troubles neuropsychiques : asthénie, dépression, céphalées, sensation vertigineuse, acouphènes, troubles du sommeil.
- Troubles de l'érection

- Troubles visuels
- Rhinite, congestion nasale, larmoiement

Contre-indications

- Rétrécissement aortique serré
- Grossesse et allaitement
- Insuffisance cardiaque et angor instable pour la *prazosine*
- Associations aux autres α -1-bloquants

DEUXIEME PARTIE : L'ETUDE CLINIQUE

I. Objectifs

L'objectif principal de cette thèse est d'évaluer si les prescriptions des thérapeutiques anti hypertensives instaurées en médecine générale sont en accord avec les recommandations internationales, en particulier européennes, et françaises en vigueur actuellement, concernant le traitement de l'hypertension artérielle des sujets âgés et très âgés.

Les objectifs secondaires concernent en premier lieu la iatrogénie de ces traitements, avec recherche de l'existence d'effets indésirables imputables aux traitements antihypertenseurs et leur caractérisation. Le deuxième objectif secondaire est d'évaluer si les objectifs tensionnels théoriques recommandés sont atteints.

Cette étude a été réalisée dans le but d'améliorer la stratégie thérapeutique et la prise en charge de l'hypertension artérielle du sujet âgé et très âgé en médecine générale.

II. Méthodologie

L'étude a porté sur des patients hospitalisés dans le service MGA, service de médecine gériatrique aiguë ou court séjour, de l'hôpital Félix Maréchal de Metz-Plappeville durant la période du 02 octobre 2009 au 07 mai 2010, soit sur une durée de 7 mois environ. Le service se compose de 24 lits d'hospitalisation aiguë et compte environ 600 entrées par an. Il ne reçoit que des patients âgés au minimum de 70 ans. Les patients hospitalisés sont soit adressés par le service d'Accueil des urgences de l'hôpital Bonsecours à Metz, soit directement par le médecin traitant. La population source étudiée est donc celle des patients âgés hypertendus et notamment très âgés, de plus de 80 ans, institutionnalisés (EHPAD) ou non, autonomes ou non (patients grabataires ou nécessitant des soins de nursing, patients déments).

Les patients inclus étaient tous des patients hypertendus, ou du moins déclarés comme tels dans les anciens courriers d'hospitalisation ou les lettres des médecins traitants.

Les patients exclus étaient ceux dont les antécédents étaient marqués par une insuffisance cardiaque ou un trouble du rythme cardiaque (ACFA notamment) et qui n'étaient pas connus comme hypertendus avec certitude.

Aucun questionnaire particulier n'a été utilisé, ni aucun courrier n'a été envoyé aux médecins du service. Toutes les mesures tensionnelles effectuées au repos et lors des épreuves de recherche d'hypotension orthostatique, ainsi que le recueil complet des données contenues dans le dossier des patients ont été réalisés par le même opérateur, qui est aussi l'auteur de cette étude.

De plus, dans un souci de cohérence et de reproductibilité, toutes les mesures tensionnelles ont été effectuées au même moment de la journée, après 15h00, à distance des repas et des soins de nursing et au moment où les patients sont le plus au repos.

Le dossier médical habituel a été utilisé pour recueillir toutes les variables qualitatives et une partie des variables quantitatives. Celui-ci contient : le motif d'hospitalisation, les antécédents personnels, le traitement médicamenteux habituel, le mode de vie, le nom du médecin traitant, l'anamnèse et l'examen clinique complet à l'entrée, les conclusions et hypothèses diagnostiques, ainsi que le bilan biologique complet. Les courriers de sortie ont été systématiquement relus pour vérifier ces données et obtenir les conclusions et le traitement de sortie de chaque patient.

Depuis le début de l'année 2009, le service est équipé de plusieurs ordinateurs et du logiciel Pharma permettant un traitement informatique de toutes les prescriptions pharmacologiques de l'hôpital. Le logiciel permet d'obtenir un historique complet des prescriptions réalisées pour chaque patient à l'entrée, en cours d'hospitalisation et au moment de la sortie.

Toutes les données recueillies ont été classées dans un fichier Excel (en annexe).

Cette étude est une enquête épidémiologique évaluative, observationnelle et transversale :

- Evaluative, car l'évaluation est une méthode qui permet d'analyser l'effet d'une intervention sanitaire ou thérapeutique sur l'état de santé d'une population.
- Transversale, puisque les données sont recueillies un jour donné pour chaque sujet.
- Observationnelle, car on constate les effets sur les sujets exposés.

Méthodes utilisées pour les mesures tensionnelles :

La réalisation des mesures tensionnelles a été faite en suivant les recommandations de l'ESC/ESH et de l'HAS, mais aussi selon les recommandations du comité français de lutte contre l'hypertension artérielle et de la société française d'HTA (SFHTA)⁸⁹⁻⁹⁰.

- Patient assis ou couché depuis plusieurs minutes, au calme, avant de commencer la mesure.
- Pratique d'au moins deux mesures à 1-2 minutes d'intervalle, répétées si celles-ci étaient très différentes.
- La PA était mesurée aux deux bras (sauf chez les patientes aux antécédents de mammectomie avec curage ganglionnaire pour cancer mammaire) pour dépister une possible différence et obtenir les deux mesures requises. La valeur la plus élevée était gardée comme référence dans ce cas. Si la différence entre les deux bras était supérieure à 20 mmHg pour la systolique et/ou supérieure à 10 mmHg pour la diastolique, une troisième mesure était prise.
- Utilisation d'un brassard standard et d'un brassard plus grand à disposition pour les différentes tailles de bras.
- Le brassard était disposé à hauteur du cœur.

- La PAS et la PAD étaient identifiées par les bruits de Korotkoff (méthode stéthacoustique) avec un sphygmanomètre anaréroïde et à une vitesse de dégonflage de 2 mmHg.

La recherche d'une hypotension orthostatique s'est basée sur la définition de l'Académie américaine de Neurologie de l'hypotension orthostatique, puisque l'HAS ne précise pas la méthode: diminution de la PA avec chute de la PAS de plus de 20 mmHg ou de la PAD de plus de 10 mmHg survenant dans les trois premières minutes d'orthostatisme actif⁸⁴. Ainsi, un test de recherche d'hypotension orthostatique a été réalisé chez tous les sujets capables de se lever avec ou sans aide (déambulateur ou canne) en orthostatisme immédiat, à 1 min. et à 3 min.

III. Résultats

1. Population

Durant la période du 02 octobre 2009 au 07 mai 2010, nous nous sommes intéressés à 102 patients considérés comme hypertendus et hospitalisés en médecine gériatrique "aiguë".

La population étudiée se compose de 74 femmes (72,5%) et de 28 hommes (27,5%).

La moyenne d'âge observée est de 83,4 ans, avec un âge moyen pour les hommes de 82,7 ans et un âge moyen pour les femmes de 83,6 ans.

L'âge médian calculé pour cette population est de 83 ans (âge médian pour les hommes : 83 ans, âge médian pour les femmes : 84 ans). Le faible écart entre la moyenne et la médiane montre l'homogénéité de cette population du point de vue de l'âge (avec des extrêmes allant de 71 ans pour le plus jeune et 100 ans pour le plus âgé).

75 patients (73,5%) ont 80 ans ou plus.

Le ratio femmes/hommes est très en faveur des femmes avec un rapport femmes/hommes de 2,64. La pyramide des âges pour la France au 1^{er} janvier 2011 retrouve pour la population des 83 ans et plus, un ratio femmes/hommes de 1,75 et comportant 63,6% de femmes et 36,4% d'hommes.

Autres caractéristiques de cette population hypertendue de 102 patients :

Tableau 5. Mode de vie des patients hypertendus

Mode de vie		
En institution		14
Accompagné(e) à domicile	Avec aide	12
	Sans aide	23
Seul(e) à domicile	Avec aide	21
	Sans aide	32
Total		102

-En institution : maison de retraite, EHPAD (= établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes)

-Accompagné(e) : une personne aidante vivant au domicile : époux ou épouse, conjoint, enfant...

-Avec aide : notion de portage à domicile des repas, aide ménagère, auxiliaire de vie, IDE à domicile pour délivrance du traitement, aide à la toilette...

55 patients vivent ainsi à domicile sans aide, et donc considérés comme autonomes, sous réserve que la personne accompagnante au domicile peut être aussi aidante, soit 53,9% des patients hypertendus admis dans le service.

Tableau 6. Devenir des patients hypertendus

Devenir après l'hospitalisation		
Retour à domicile		62
Transfert en maison de retraite ou EHPAD		8
Transfert en SSR	Avant retour à domicile	14
	En attente de placement	10
Transfert en USLD		3
Décès		5
Total		102

-USLD : unité de soins de longue durée

-SSR : soins de suite et réadaptation (=moyen séjour)

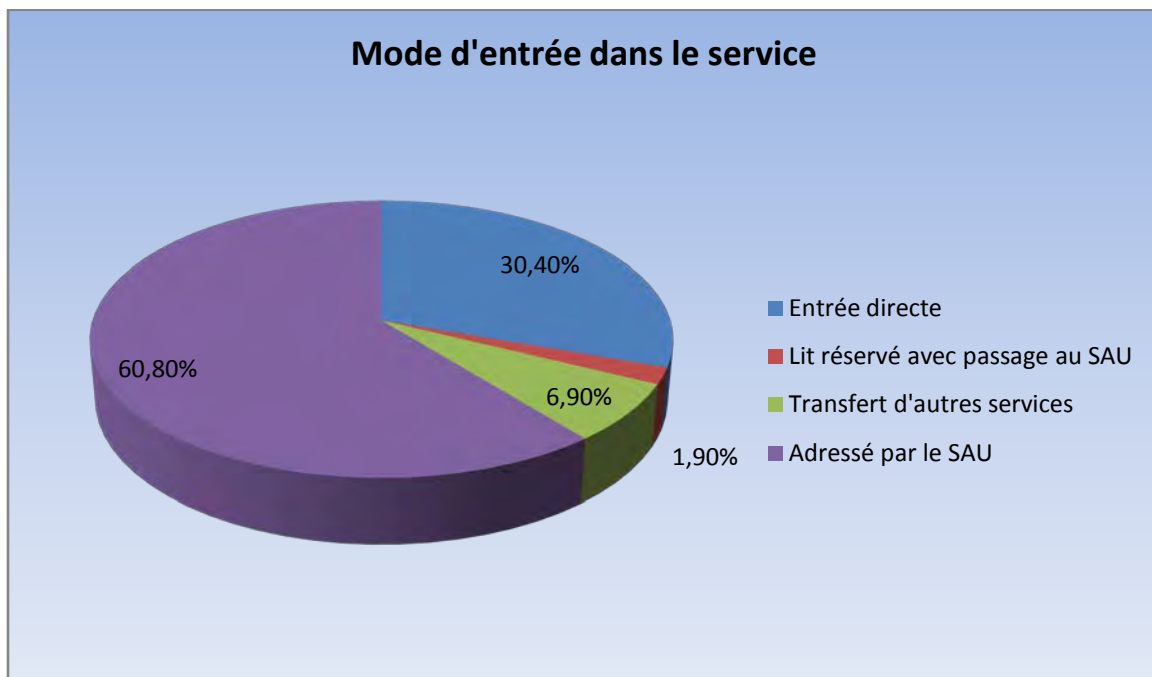
73 patients retournent (ou vont retourner) à leur domicile à la sortie de l'hôpital, soit 71,5% des patients retrouvent (ou vont retrouver) leur mode de vie habituel.

Mode d'entrée dans le service

- 31 patients (30,4%) ont été hospitalisés dans le service par entrée directe, à la demande de leur médecin traitant, sans passage par le service d'accueil des urgences de l'hôpital Bonsecours (SAU).
- 2 patients (1,9%) ont été admis dans le service à la demande de leur médecin traitant (lit réservé) mais ont nécessité un passage préalable au SAU.
- 7 patients (6,9%) ont été transférés d'autres services hospitaliers pour poursuite de prise en charge.
- 62 patients (60,8%) ont été adressés par le SAU dans le service, après y avoir été adressés par leur médecin traitant, suite à un appel du centre 15 ou un appel des pompiers.

La durée moyenne d'hospitalisation (hormis les 5 patients décédés dans le service) est de 12 jours.

Figure 3. Mode d'entrée dans le service



Evaluation de la fonction rénale de la population

Nous nous sommes intéressés à la créatininémie à l'entrée, ainsi qu'à la clairance de la créatinine. La clairance de la créatinine a été calculée à l'aide de la formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease), formule proposée par Levey en 1999 et préférable chez le sujet âgé à la formule de Cockcroft et Gault car cette dernière sous-estime le débit de filtration glomérulaire chez le sujet âgé de plus de 65 ans⁹¹⁻⁹².

Formule MDRD :

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min)} = 186.3 \times (\text{créatinine}/88.4)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times K \times k$$

- K = 1,00 (homme) ou 0,742 (femme)
- k = 1,212 (origine africaine)
- créatininémie en $\mu\text{mol/l}$ (pour convertir les mg/l en $\mu\text{mol/l}$: diviser par 0,113)

Les résultats obtenus supposent que les patients aient une surface corporelle moyenne, c'est-à-dire $1,73 \text{ m}^2$.

Toutes les clairances ainsi calculées sont donc exprimées en $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ de surface corporelle. Par rapport à la formule de Cockcroft et Gault, la formule MDRD a l'avantage d'évaluer la clairance de la créatinine sans connaître le poids du patient. Ceci est important en gériatrie, car il n'est pas toujours aisé d'obtenir rapidement le poids d'un patient grabataire ou maintenant difficilement l'orthostatisme.

Tableau 7. Fonction rénale des patients sous antihypertenseurs

Fonction rénale	
Créatininémie moyenne (en mg/l)	12,9
Clairance moyenne de la créatinine (en ml/min/1,73 m²)	53,9

Tableau 8. Répartition en fonction des stades ANAES de la maladie rénale chronique

Stade ANAES	DFG (en ml/min/1,73m²)	Nombre de patients
Fonction rénale normale	> 90	4
Insuffisance rénale débutante	60-90	30
Insuffisance rénale modérée	30-60	59
Insuffisance rénale sévère	15-30	9
Insuffisance rénale terminale	<15	0
Total		102

DFG = débit de filtration glomérulaire

2. Traitements

a. Généralités

Le traitement médicamenteux antihypertenseur comprenait en moyenne 2,5 molécules anti-hypertensives par patient, (ou deux comprimés à visée anti-hypertensive en moyenne par patient compte tenu des différentes associations fixes médicamenteuses).

20 patients prenaient 1 antihypertenseur (ou molécule anti-hypertensive) (19,6%)

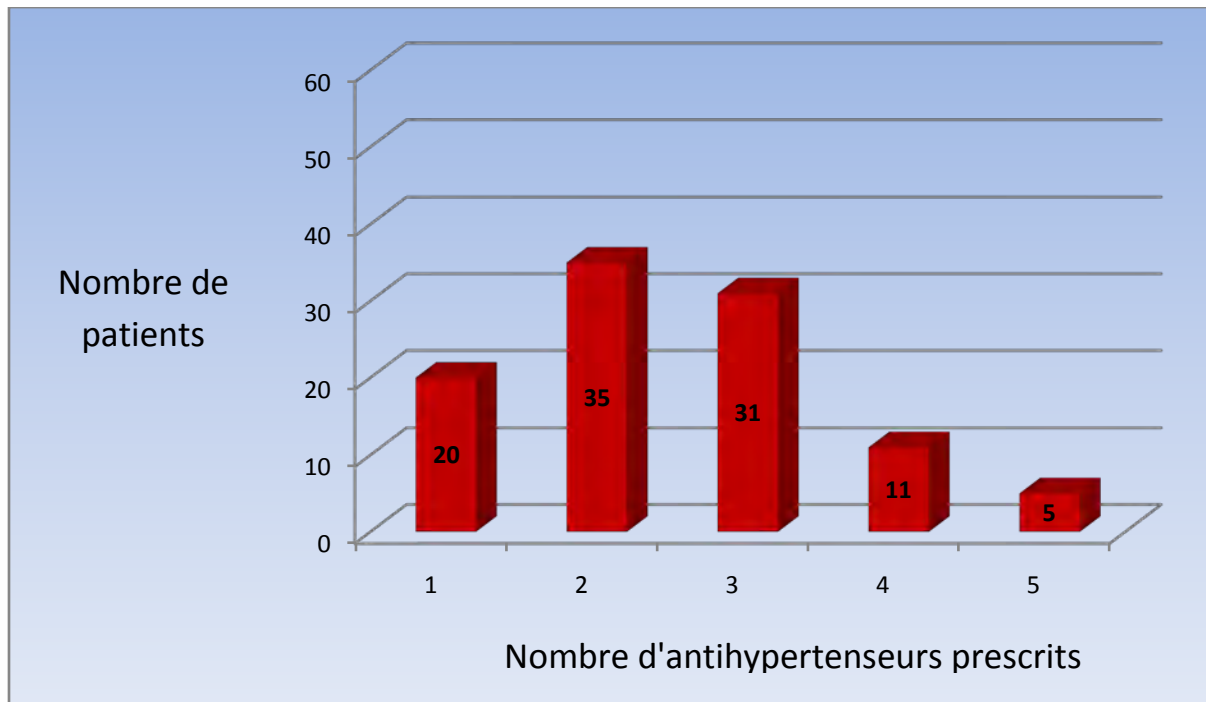
35 patients prenaient 2 antihypertenseurs (34,3%)

31 patients prenaient 3 antihypertenseurs (30,4%)

11 patients prenaient 4 antihypertenseurs (10,8%)

5 patients prenaient 5 antihypertenseurs (4,9%)

Figure 4. Nombre d'antihypertenseurs (molécules) prescrits par patients

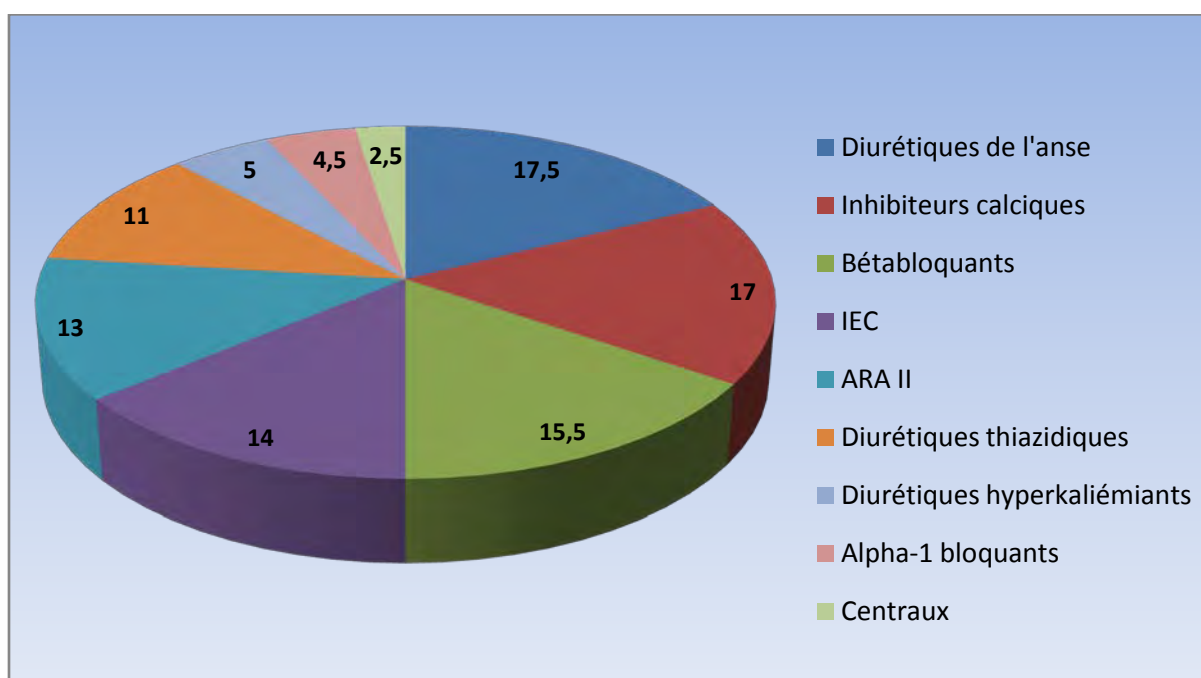


Toutes les classes d'antihypertenseurs étaient représentées :

- Les diurétiques de l'anse, seuls ou en association étaient prescrits chez 44 patients.
- Les diurétiques thiazidiques, seuls ou en association chez 28 patients.
- Les diurétiques épargneurs de potassium, seuls ou en association chez 13 patients.
- Les IEC, seuls ou en association chez 35 patients.
- Les ARA II, seuls ou en association chez 33 patients.
- Les inhibiteurs calciques, seuls ou en association chez 42 patients.
- Les bêtabloquants, seuls ou en association chez 39 patients.
- Les vasodilatateurs α 1 bloquants chez 11 patients.
- Les antihypertenseurs centraux chez 6 patients.

Au total, 251 molécules à visée antihypertensive étaient prescrites dans la population de 102 patients, avec 44 diurétiques de l'anse (17,5%), 28 diurétiques thiazidiques (11%), 13 diurétiques hyperkaliémiants (5%), 35 IEC (14%), 33 ARA II (13%), 42 inhibiteurs calciques (17%), 39 bêtabloquants (15,5%), 11 vasodilatateurs α 1 bloquants (4,5%) et 6 antihypertenseurs centraux (2,5%).

Figure 5. Proportions des prescriptions des différentes classes d'antihypertenseurs



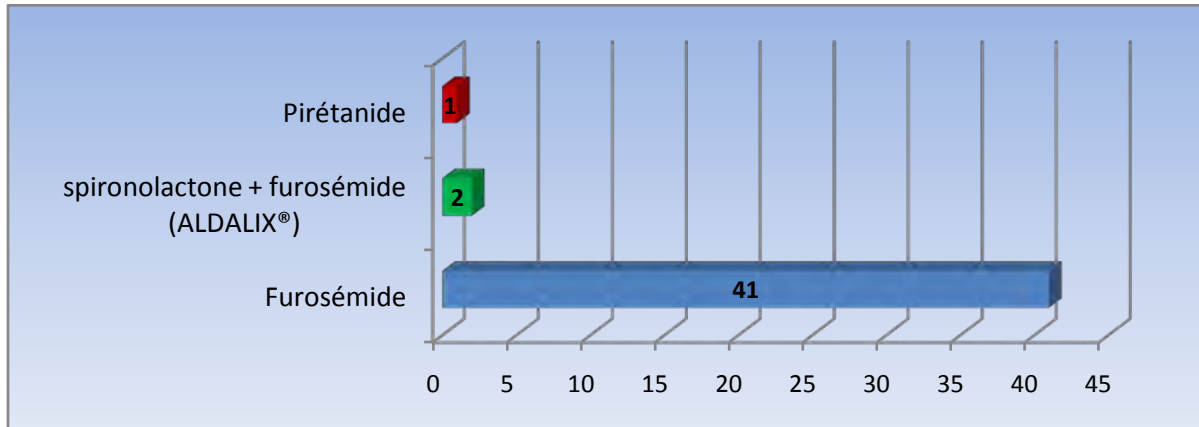
b. Etude de la prescription de chaque classe d'antihypertenseur

Les diurétiques de l'anse

44 patients (43%) avaient au moins un diurétique de l'anse dans leur traitement.

- Le furosémide seul (LASILIX®) était prescrit 41 fois.
- Le pirétanide (EURELIX®) était prescrit 1 fois.
- L'ALDALIX®, association spironolactone + furosémide, était prescrit 2 fois.

Figure 6. Nombre de patients sous diurétiques de l'anse

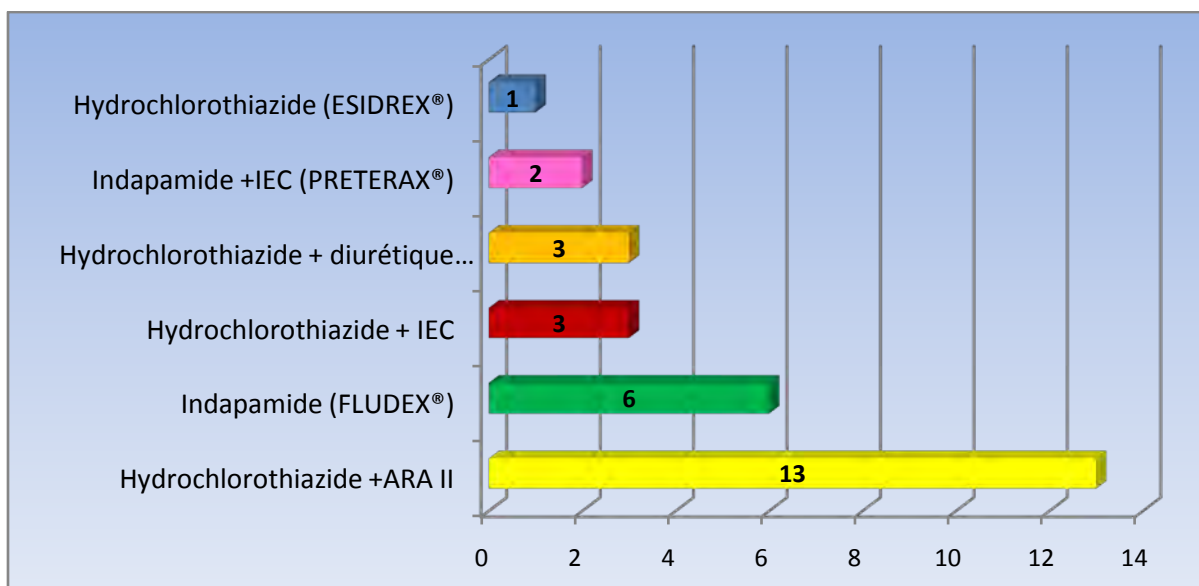


Les diurétiques thiazidiques

28 patients (27,5%) avaient au moins un diurétique thiazidique dans leur traitement.

- L'indapamide (FLUDEX®), apparenté thiazidique, était prescrit 6 fois.
- L'hydrochlorothiazide seul (ESIDREX®) était prescrit 1 fois.
- L'hydrochlorothiazide était prescrit en association 19 fois : 3 fois avec un IEC, 13 fois avec un ARA II et 3 fois avec un diurétique hyperkaliémiant.
- L'indapamide était prescrit en association 2 fois avec un IEC.

Figure 7. Nombre de patients sous diurétiques thiazidiques

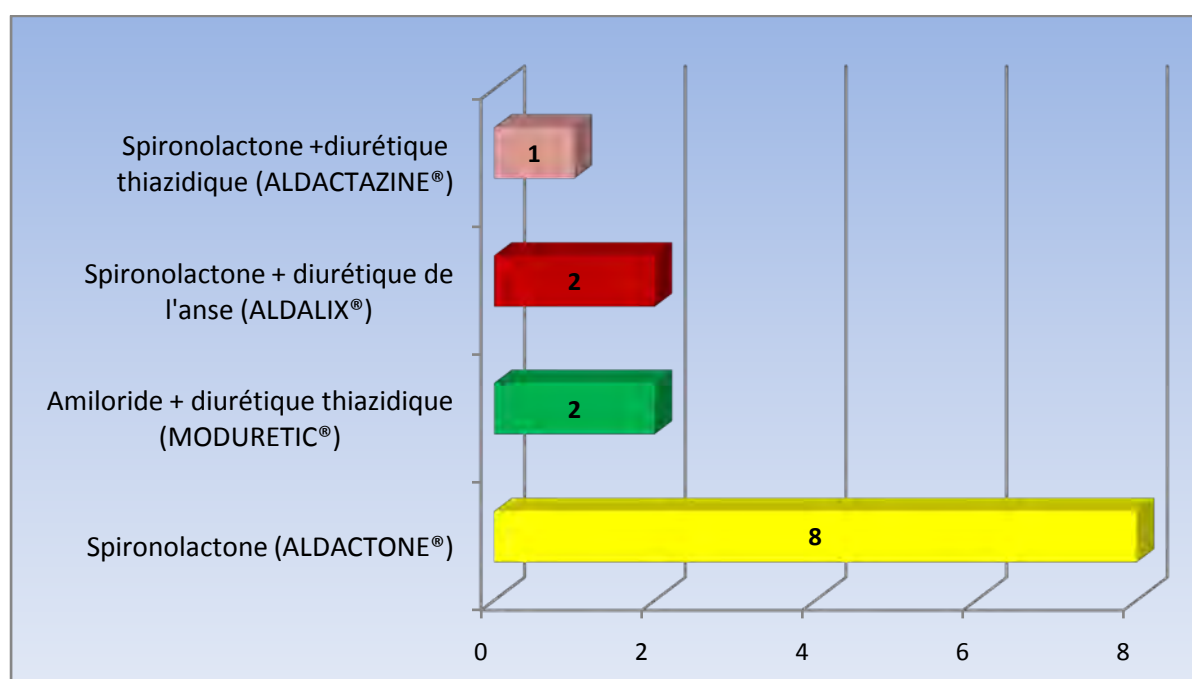


Les diurétiques hyperkaliémiants

13 patients (12,7%) avaient au moins un diurétique épargneur de potassium dans leur traitement.

- La spironolactone seule (ALDACTONE®) était prescrite 8 fois.
- On retrouve un diurétique hyperkaliémiant en association 5 fois : association amiloride + diurétique thiazidique (MODURETIC®) 2 fois, association spironolactone + diurétique de l'anse (ALDALIX®) 2 fois et association spironolactone + diurétique thiazidique (ALDACTAZINE®) 1 fois.

Figure 8. Nombre de patients sous diurétiques hyperkaliémiants



Les IEC

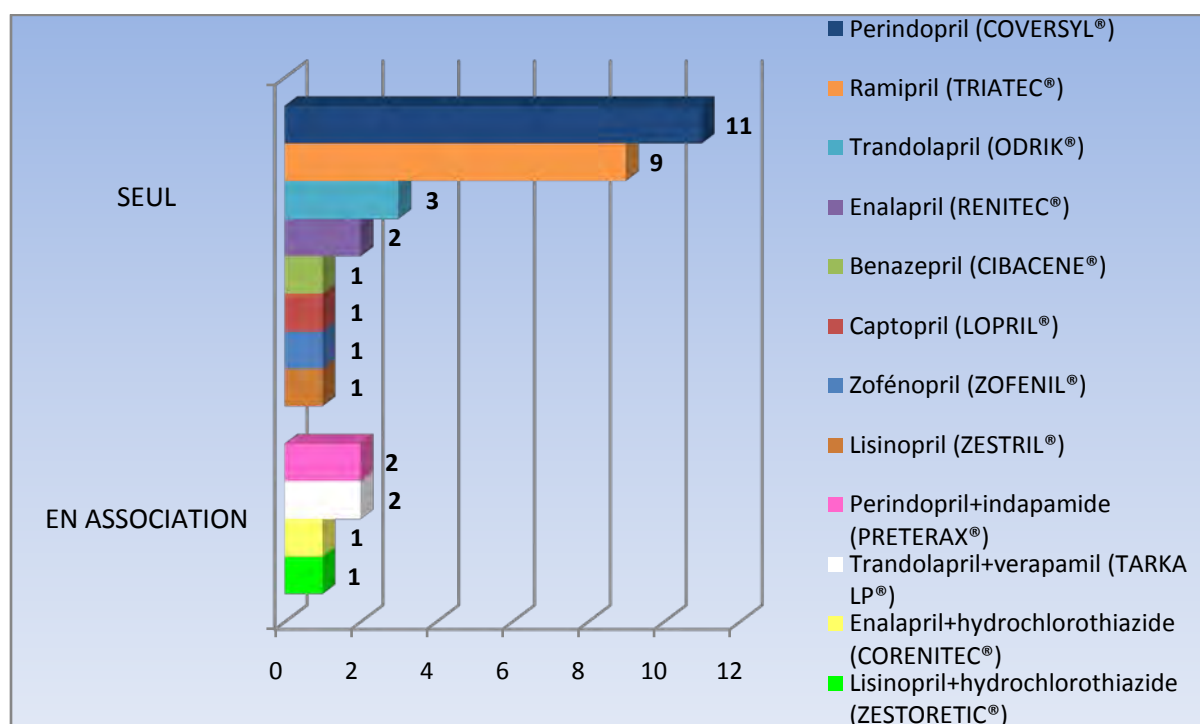
35 patients (34,3%) avaient au moins un IEC dans leur traitement.

- Un IEC était prescrit seul chez 29 patients.
- Un IEC était prescrit en association chez 6 patients : 4 fois avec l'hydrochlorothiazide ou apparenté, 2 fois avec un inhibiteur calcique.

Tableau 9. Les différents IEC prescrits et leur nombre de prescriptions

Nom de l'IEC	Nombre de prescriptions
SEUL	29
Perindopril (COVERSYL®)	11
Ramipril (TRIA TEC®)	9
Trandolapril (ODRIK®)	3
Enalapril (RENITEC®)	2
Benazepril (CIBACENE®)	1
Captopril (LOPRIL®)	1
Zofénopril (ZOFENIL®)	1
Lisinopril (ZESTRIL®)	1
EN ASSOCIATION	6
Perindopril+indapamide (PRETERAX®)	2
Trandolapril+verapamil (TARKA LP®)	2
Enalapril+hydrochlorothiazide (CORENITEC®)	1
Lisinopril+hydrochlorothiazide (ZESTORETIC®)	1
TOTAL	35

Figure 9. Nombre de patients sous IEC



Les ARA II

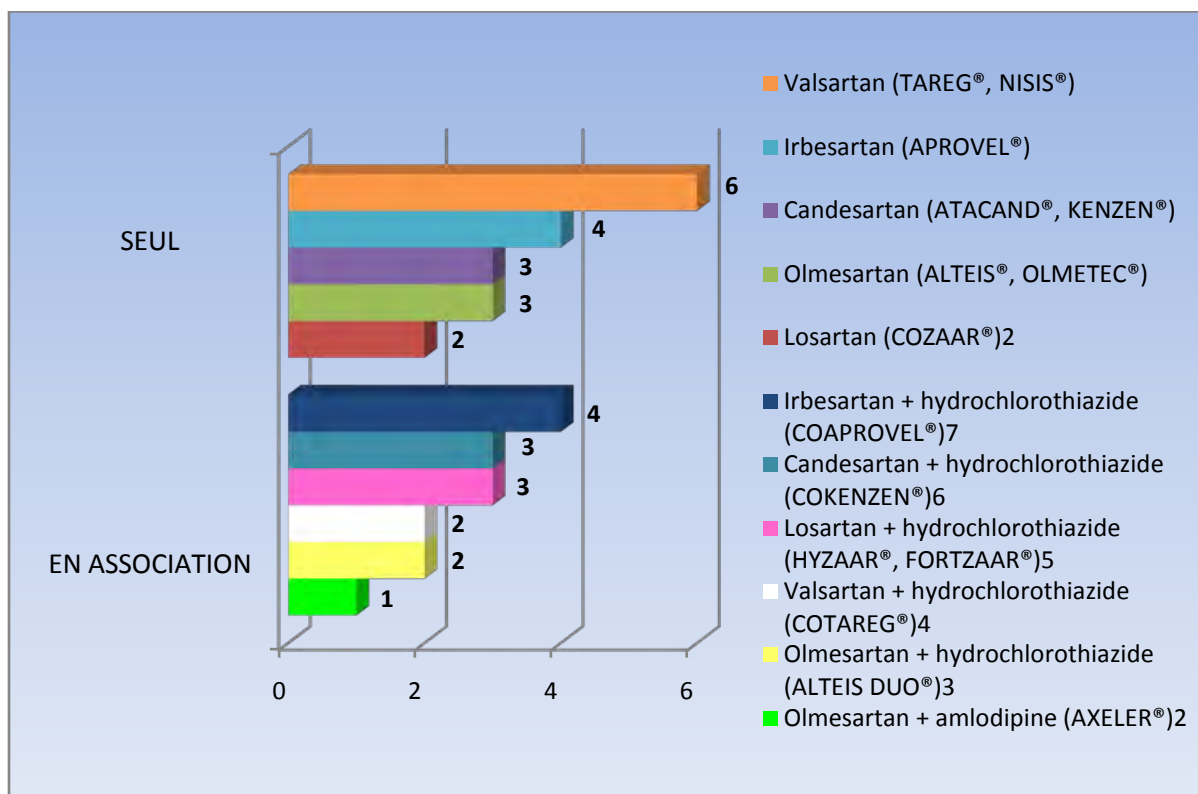
33 patients (32,3%) avaient au moins un ARA II dans leur traitement.

- Un ARA II était prescrit seul chez 18 patients.
- Un ARA II était prescrit en association chez 15 patients : 14 fois en association avec l'hydrochlorothiazide, 1 fois avec un inhibiteur calcique.

Tableau 10. Les différents ARA II et leur nombre de prescriptions

Nom de l'ARA II	Nombre de prescriptions
SEUL	18
Valsartan (TAREG [®] , NISIS [®])	6
Irbesartan (APROVEL [®])	4
Candesartan (ATACAND [®] , KENZEN [®])	3
Olmesartan (ALTEIS [®] , OLMETEC [®])	3
Losartan (COZAAR [®])	2
EN ASSOCIATION	15
Irbesartan + hydrochlorothiazide (COAPROVEL [®])	4
Candesartan + hydrochlorothiazide (COKENZEN [®])	3
Losartan + hydrochlorothiazide (HYZAAR [®] , FORTZAAR [®])	3
Valsartan + hydrochlorothiazide (COTAREG [®])	2
Olmesartan + hydrochlorothiazide (ALTEIS DUO [®])	2
Olmesartan + amlodipine (AXELER [®])	1
TOTAL	33

Figure 10. Nombre de patients sous ARA II



Les inhibiteurs calciques

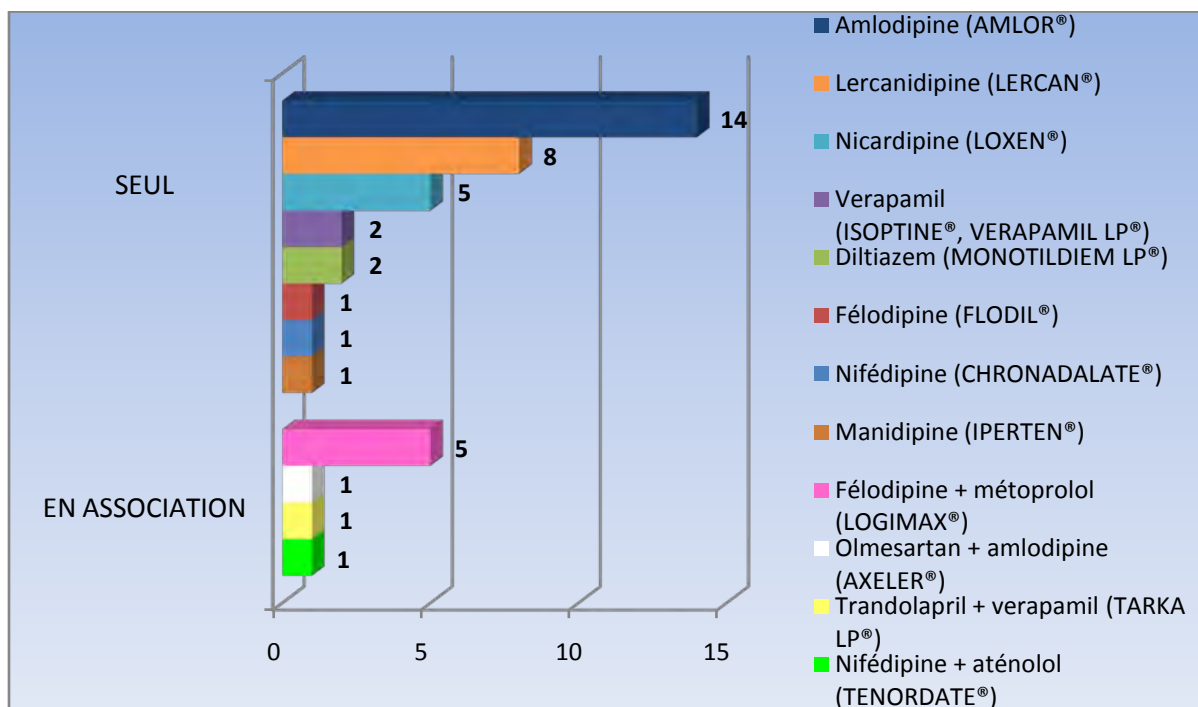
42 patients (41,2%) avaient au moins un inhibiteur calcique dans leur traitement.

- Un inhibiteur calcique était prescrit seul chez 34 patients.
- Un inhibiteur calcique était prescrit en association chez 8 patients : 6 fois avec un bêtabloquant, 1 fois avec un IEC, 1 fois avec un ARA II.

Tableau 11. Les différents inhibiteurs calciques et leur nombre de prescriptions

Nom de l'inhibiteur calcique	Nombre de prescriptions
SEUL	34
Amlodipine (AMLOR®)	14
Lercanidipine (LERCAN®)	8
Nicardipine (LOXEN®)	5
Verapamil (ISOPTINE®, VERAPAMIL LP®)	2
Diltiazem (MONOTILDIEM LP®)	2
Félodipine (FLODIL®)	1
Nifédipine (CHRONADALATE®)	1
Manidipine (IPERTEN®)	1
EN ASSOCIATION	8
Félodipine + métoprolol (LOGIMAX®)	5
Olmesartan + amlodipine (AXELER®)	1
Trandolapril + verapamil (TARKA LP®)	1
Nifédipine + aténolol (TENORDATE®)	1
TOTAL	42

Figure 11. Nombre de patients sous inhibiteurs calciques



Les bêtabloquants

39 patients (38,2%) avaient au moins un bêtabloquant dans leur traitement.

- Un bêtabloquant seul était prescrit chez 33 patients
- Un bêtabloquant était prescrit en association chez 6 patients, et dans les 6 cas avec un inhibiteur calcique.

Tableau 12. Les différents bêtabloquants et leur nombre de prescriptions

Nom du bêtabloquant	Nombre de prescriptions
SEUL	33
Nebivolol (TEMERIT®, NEBILOX®)	12
Bisoprolol (DETENSIEL®, CARDENSIEL®)	7
Aténolol (ATENOLOL®, TENORMINE®)	6
Métoprolol (SELOKEN®)	3
Acébutolol (SECTRAL LP®)	2
Céliprolol (CELECTOL®)	1
Bétaxolol (KERLONE®)	1
Propranolol (AVLOCARDYL LP®)	1
EN ASSOCIATION	6
Métoprolol + félodipine (LOGIMAX®)	5
Aténolol + nifédipine (TENORDATE®)	1
TOTAL	39

Figure 12. Nombre de patients sous bêtabloquants

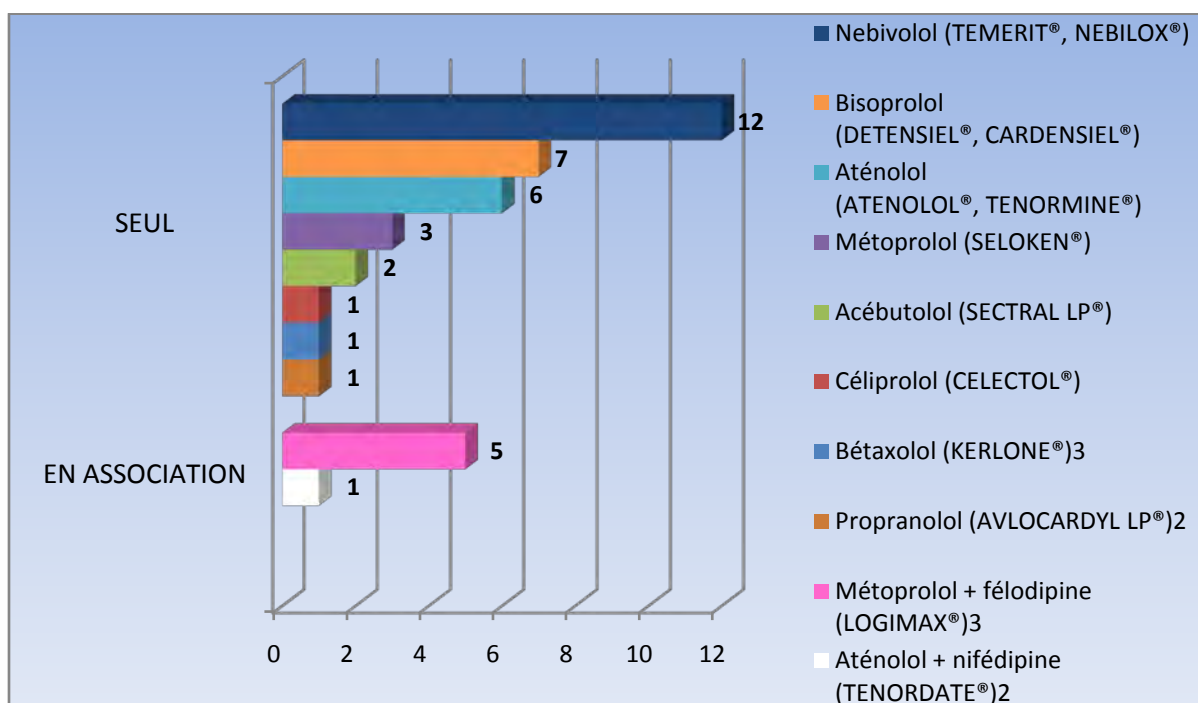


Tableau 13. Les différents bêtabloquants et leur nombre de prescriptions en fonction de leurs propriétés

Nom du BB et propriétés pharmacologiques	Nombre de prescriptions
BB non cardiosélectifs	1
Propranolol (AVLOCARDYL LP®)	1
BB cardiosélectifs avec ASI modérée	14
Nebivolol (TEMERIT®, NEBILOX®)	12
Acébutolol (SECTRAL®)	2
BB cardiosélectifs sans ASI	24
Métoprolol (SELOKEN®, LOGIMAX®)	8
Aténolol (ATENOLOL®, TENORDATE®)	7
Bisoprolol (CARDENSIEL®, DETENSIEL®)	7
Céliprolol (CELECTOL®)	1
Bétaxolol (KERLONE®)	1
TOTAL	39

ASI : Activité sympathomimétique intrinsèque

Les antihypertenseurs vasodilatateurs (α 1- bloquants)

11 patients (10,8%) avaient un antihypertenseur α 1-bloquant dans leur traitement.

- L'urapidil (EUPRESSYL®, MEDIATENSYL®) était le plus prescrit des α 1-bloquants : chez 10 patients.
- La prazosine (ALPRESS®) était prescrite chez 1 patient.

Les antihypertenseurs centraux

6 patients (5,9%) avaient un antihypertenseur d'action centrale dans leur traitement.

- La rilménidine (HYPERIUM®) était la plus prescrite : chez 5 patients
- La moxonidine (PHYSIOTENS®) était prescrite une fois.

c. Les molécules anti-hypertensives prescrites en association fixe

29 patients (28,4%) ont au moins 1 association médicamenteuse fixe dans leur traitement de l'HTA :

- 26 patients ont 1 association fixe
- 3 patients ont 2 associations fixes
- Aucun patient n'a plus de 2 associations fixes dans son traitement

32 associations fixes ont donc été prescrites.

L'association est une bithérapie dans 100 % des cas. Et donc aucun patient n'a de triple association dans son traitement.

Pour les 3 patients ayant 2 associations fixes, il n'existe aucune redondance. C'est-à-dire que les 4 molécules sont de 4 classes médicamenteuses à chaque fois.

Figure 13. Nombre de patients sous associations médicamenteuses

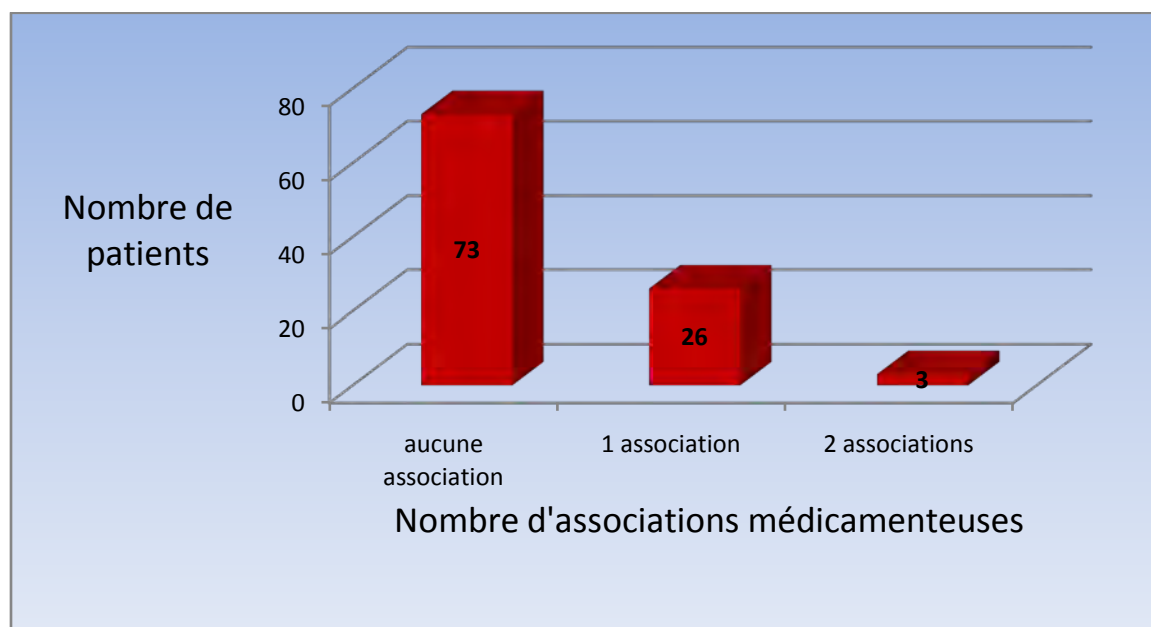


Tableau 14. Type d'association médicamenteuse fixe et nombre de prescriptions

Type d'association médicamenteuse fixe	Nombre de prescriptions
ARA II + diurétique thiazidique	14
BB + inhibiteur calcique	6
IEC + diurétique thiazidique	5
Diurétique hypokaliémiant + diurétique thiazidique	3
Diurétique hypokaliémiant + diurétique de l'anse	2
ARA II + inhibiteur calcique	1
IEC + inhibiteur calcique	1
TOTAL	32

d. Cas particulier de la prescription du furosémide (LASILIX®)

D'après le Dictionnaire VIDALpro® en ligne (dernière mise à jour le 25/10/2010) :

- La prescription de LASILIX® gélule LP à 60 mg est indiquée dans le traitement de l'HTA.
- La prescription de LASILIX SPECIAL® cp sécable à 500 mg est notamment indiquée en cas d'«insuffisance rénale chronique avant le stade de l'hémodialyse (clairance de la créatinine $\geq$ 5 ml/min) : en présence d'une HTA ou d'une rétention hydro-sodée.»
- Les indications d'un traitement par LASILIX® comprimés à 20 mg ou à 40 mg comprennent :
 - Le traitement des œdèmes d'origine cardiaque, rénale ou hépatique
 - L'HTA chez le patient insuffisant rénal chronique en cas de contre-indications aux diurétiques thiazidiques (si la clairance de la créatinine est $<$ 30 ml/min).

La commission de transparence de l'HAS a en effet émis un avis en mars 2006 et a modifié le libellé d'une des indications du LASILIX FAIBLE® 20 mg et du LASILIX® 40 mg. L'ancienne indication « Hypertension artérielle » a été remplacée par une nouvelle indication : «Hypertension artérielle chez le patient insuffisant rénal chronique, en cas de contre-indication aux diurétiques thiazidiques (notamment lorsque la clairance de créatinine est inférieure à 30ml/min) ». Selon la commission, «Il n'y a pas de preuve de l'efficacité anti-hypertensive du furosémide chez les patients hypertendus sans insuffisance rénale ».

En effet d'après les recommandations de l' HAS de 2005 dans l'HTA essentielle non compliquée, les 5 classes d'antihypertenseurs majeurs (les diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) ont montré un bénéfice sur la morbi-mortalité cardiovasculaire et peuvent donc être proposés en première intention.

La prescription d'un diurétique thiazidique étant contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $<$ 30ml/min), chez ces patients, les prescripteurs peuvent utiliser le furosémide, conformément à l'indication validée par l'AMM.

Les recommandations 2005 de l'HAS rappellent les deux pathologies requérant un traitement spécifique pouvant comporter du furosémide. En effet, en cas d'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique, les IEC ou en cas d'intolérance les ARA II, les diurétiques de l'anse ou thiazidiques et les bêtabloquants sont bénéfiques. Pour l'ESC/ESH, «en cas d'insuffisance cardiaque, l'HTA est peu fréquente mais l'antécédent d'HTA est commun et le traitement doit faire appel à un diurétique thiazidique ou à un diurétique de l'anse, un IEC ou un ARA II, ou un diurétique hyperkaliémiant associé à un autre diurétique».

En cas de maladie rénale ou d'insuffisance rénale, les classes thérapeutiques recommandées par l'HAS en première intention sont les IEC, en cas d'intolérance les ARA II, associés à un diurétique thiazidique, ou de l'anse en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG $<$ 30 ml/min). Pour l'ESC/ESH, en cas d'insuffisance rénale, une association de plusieurs antihypertenseurs, y compris un diurétique de l'anse est habituellement nécessaire.

Parmi les 102 patients de la population de notre étude, le LASILIX® était prescrit chez 41 d'entre-eux.

- Le LASILIX LP® 60 mg était prescrit 1 fois
- Le LASILIX SPECIAL® 500 était prescrit 1 fois
- Le LASILIX FAIBLE® 20 mg ou le LASILIX® 40 mg étaient prescrits 40 fois (1 patient bénéficiait d'un traitement associant LASILIX LP® 60mg et LASILIX® 40mg).

La posologie moyenne de furosémide est de 55mg/j.

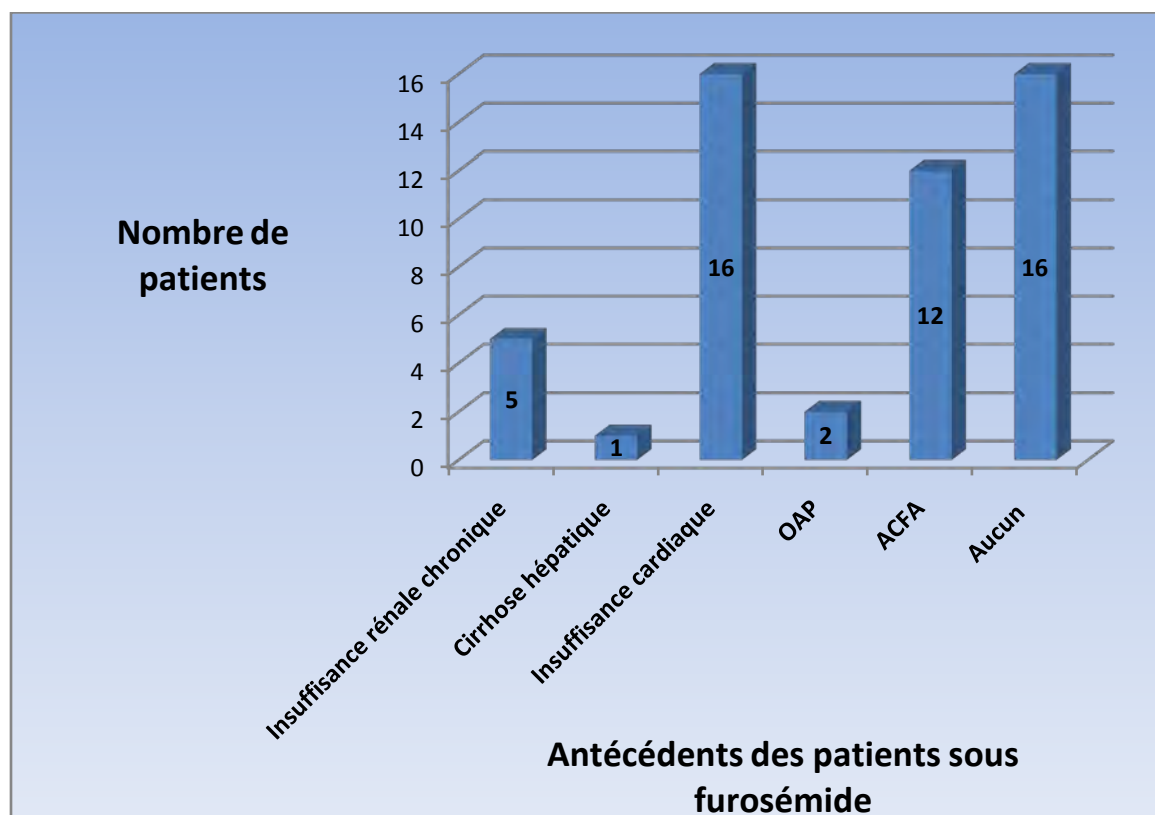
Chez 3 patients, le furosémide est d'ailleurs le seul traitement antihypertenseur prescrit.

Ces prescriptions sont-elles conformes à l'AMM de chaque dosage ?

Parmi ces 41 patients :

- 5 présentaient des antécédents d'insuffisance rénale chronique.
(4 patients ont été diagnostiqués insuffisants rénaux chroniques lors de leur hospitalisation sans notion de cet antécédent à l'entrée.)
- 1 patient présentait un antécédent de cirrhose hépatique décompensée.
- 7 patients présentaient des antécédents d'insuffisance cardiaque sans précision, 6 patients des antécédents de cardiopathie ischémique, 1 patient un antécédent de cardiomyopathie hypertensive, 1 patient un antécédent de cardiomyopathie dilatée, 1 patient un antécédent de cardiopathie valvulaire (maladie mitrale), soit au total 16 patients.
(5 patients ont été admis pour une poussée d'insuffisance cardiaque ou ont présenté une poussée d'insuffisance cardiaque lors de leur hospitalisation).
- 2 patients présentaient des antécédents d'OAP (dont 1 dans un contexte d'insuffisance cardiaque.)
- 12 patients présentaient des antécédents de troubles du rythme cardiaque à type d'ACFA (dont 5 dans un contexte d'insuffisance cardiaque connue).
- 16 patients ne présentaient aucun de ces antécédents

Figure 14. Nombre de patients sous furosémide en fonction des antécédents



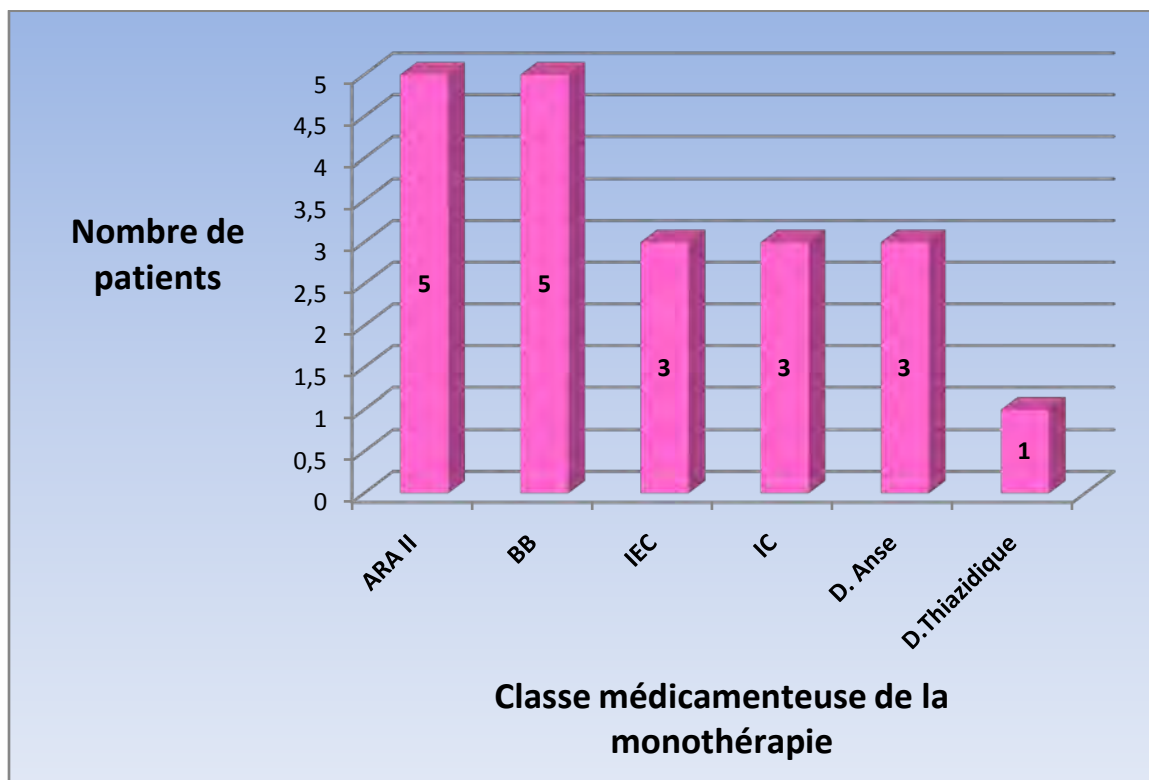
e. Monothérapie, bithérapie, trithérapie et plus
Monothérapie

20 patients bénéficiaient d'une monothérapie (19,6%).

En première intention :

- 5 patients ont un ARA II.
- 5 patients ont un bêtabloquant.
- 3 patients ont un IEC.
- 3 patients ont un inhibiteur calcique.
- 3 patients ont un diurétique de l'anse pour tout traitement antihypertenseur.
- 1 patient a un traitement par indapamide (apparenté diurétique thiazidique).

Figure 15. Nombre de patients sous monothérapie en fonction de la classe médicamenteuse



Selon les recommandations de l'HAS, les cinq classes majeures d'antihypertenseurs peuvent être utilisées pour l'initiation et la poursuite du traitement : diurétiques thiazidiques, inhibiteurs calciques, IEC, ARA II et bêtabloquants. Chez le patient âgé de plus de 60 ans avec une hypertension systolique isolée, l'HAS propose les diurétiques thiazidiques ou les IC dihydropyridines de longue durée d'action comme classes thérapeutiques de première intention en raison du plus grand nombre de données de morbidimortalité disponibles avec ces classes thérapeutiques.

Seuls 4 patients (20%) sous monothérapie bénéficient d'un traitement qui suit les propositions de l'HAS d'un diurétique thiazidique ou d'un inhibiteur calcique en première intention.

3 patients (15 %) ont pour tout traitement antihypertenseur un traitement par furosémide, chef de file des diurétiques de l'anse, qui ne fait pas partie des 5 grandes classes d'antihypertenseurs.

Bithérapie

35 patients bénéficiaient d'une bithérapie (34,3%).

Selon les recommandations de l'HAS, le choix des combinaisons des antihypertenseurs est fonction des associations connues pour être synergiques, additives (Figure 2). L'HAS recommande de commencer par un médicament du panier 2 (diurétique thiazidique ou inhibiteur calcique). En cas de nécessité d'une bithérapie, on peut ajouter un médicament du panier 1 (IEC ou ARA II ou BB) ou l'association des deux médicaments du panier 2. Les autres classes d'antihypertenseurs (α -bloquants et antihypertenseurs centraux) n'ayant «pas démontré leur efficacité sur la morbidité ne sont pas recommandés mais peuvent aider à atteindre l'objectif tensionnel.

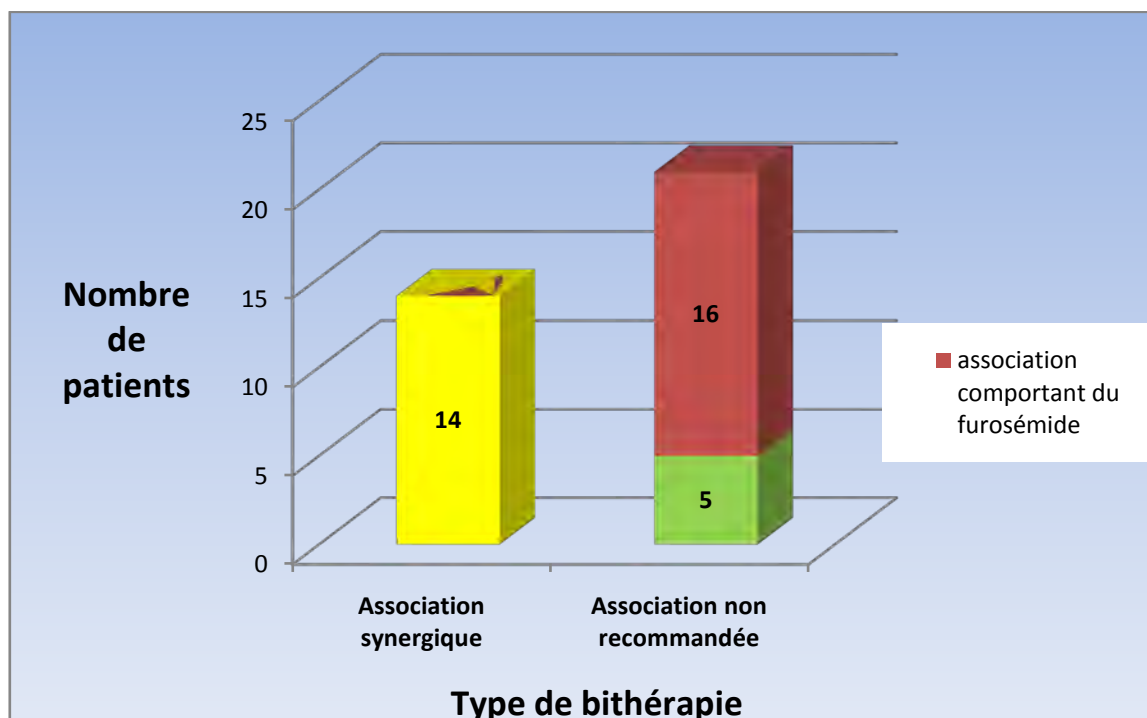
14 patients (40 %) bénéficiaient d'une combinaison synergique :

- 5 combinaisons : IC et ARA II
- 3 combinaisons : diurétique thiazidique et ARA II
- 3 combinaisons : IC et bêtabloquant
- 2 combinaisons : IC et IEC
- 1 combinaison : diurétique thiazidique et IEC

21 patients (60%) avaient une association non synergique ou non recommandée d'antihypertenseurs :

- 2 combinaisons : BB et IEC
- 2 patients recevaient un antihypertenseur central
- 1 patient recevait un α -bloquant
- 3 patients recevaient un diurétique hyperkaliémiant associé au furosémide ou à l'hydrochlorothiazide.
- 16 patients (45,7 %) recevaient une bithérapie incluant du furosémide (LASILIX®).

Figure 16. Nombre de patients en fonction du type de bithérapie



Trithérapie

31 patients (30,4 %) bénéficiaient d'une trithérapie anti-hypertensive.

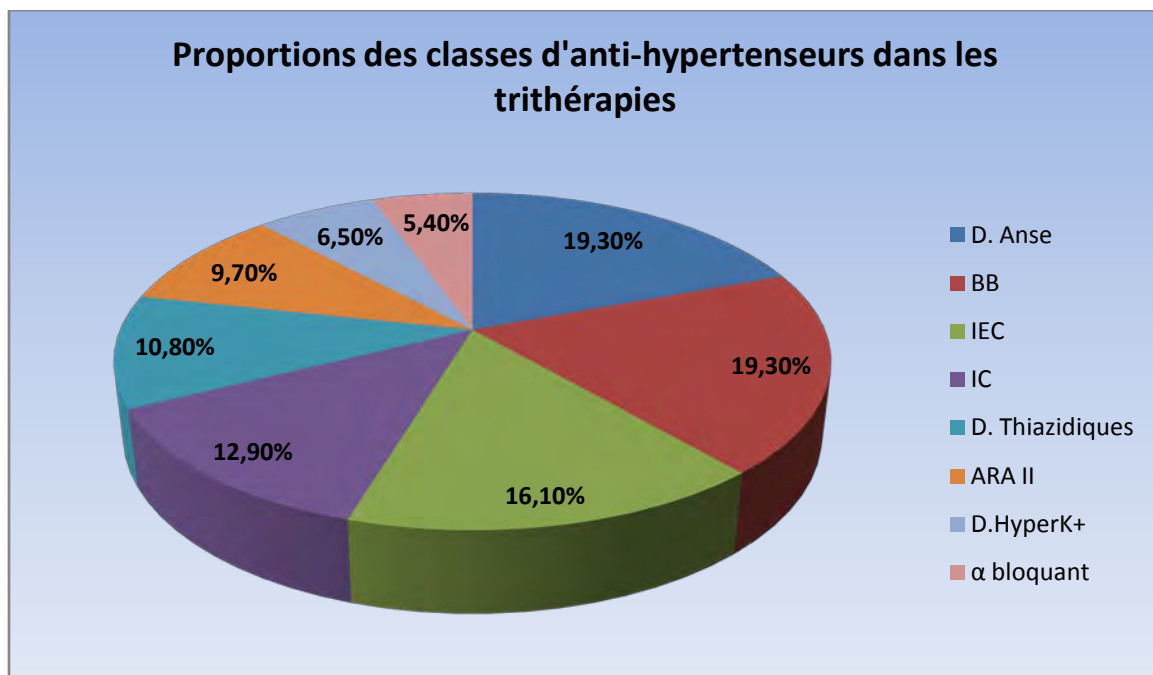
En cas de trithérapie, la règle de l'HAS prévoit d'associer les deux médicaments du panier 2 (diurétique thiazidique et inhibiteur calcique) et un médicament du panier 1 (IEC ou ARA II ou bêtabloquant) et ceci en dehors de situations particulières comme les comorbidités cardiovasculaires (les cardiopathies, les troubles du rythme, l'angor ou l'insuffisance cardiaque), le diabète et les atteintes rénales, et du risque iatrogène particulièrement fréquent chez le sujet âgé où le choix du traitement doit être adapté.

4 patients seulement (12,9 %) parmi ceux sous trithérapie anti-hypertensive, présentaient une combinaison recommandée par l'HAS : diurétique thiazidique + IC + IEC ou ARA II ou BB. Soit 2 combinaisons diurétique thiazidique + IC + ARA II, 1 combinaison diurétique thiazidique + IEC + BB, et une combinaison diurétique thiazidique + IC + BB.

27 patients présentaient (87,1 %) des combinaisons non recommandées.

Au total, 93 médicaments étaient prescrits dans ces 31 trithérapies et on retrouvait : 18 diurétiques de l'anse (19,3%), 18 bêtabloquants (19,3%), 15 IEC (16,1%), 12 inhibiteurs calciques (12,9%), 10 diurétiques thiazidiques (10,8%), 9 ARA II (9,7%), 6 diurétiques hyperkaliémisants (6,5%), 5 α -bloquants (5,4%).

Figure 17. Proportions des prescriptions des différentes classes d'antihypertenseurs dans les trithérapies



Quadrithérapie et plus

11 patients (10,8%) prenaient une quadrithérapie anti-hypertensive.

Au total, 44 molécules étaient prescrites parmi ces 11 patients, avec 8 inhibiteurs calciques (18,2%), 7 ARA II (15,9%), 6 diurétiques thiazidiques (13,6%), 5 bêtabloquants (11,4%), 5 diurétiques de l'anse (11,4%), 4 IEC (9,1%), 4 diurétiques hyperkaliémiants (9,1%), 3 antihypertenseurs centraux (6,8%) et 2 α-bloquants (4,5%).

5 patients (4,9%) prenaient 5 molécules à visée anti-hypertensive.

Au total, 25 molécules étaient prescrites, avec 5 inhibiteurs calciques (20 %), 4 diurétiques thiazidiques (16%), 3 diurétiques de l'anse (12%), 3 IEC (12%), 3 bêtabloquants (12%), 3 antihypertenseurs centraux (12%), 2 ARA II (8%), 1 diurétique hyperkaliémiant (4%), 1 α-bloquant (4%).

Figure 18. Proportions des différentes classes d'antihypertenseurs dans les quadrithérapies

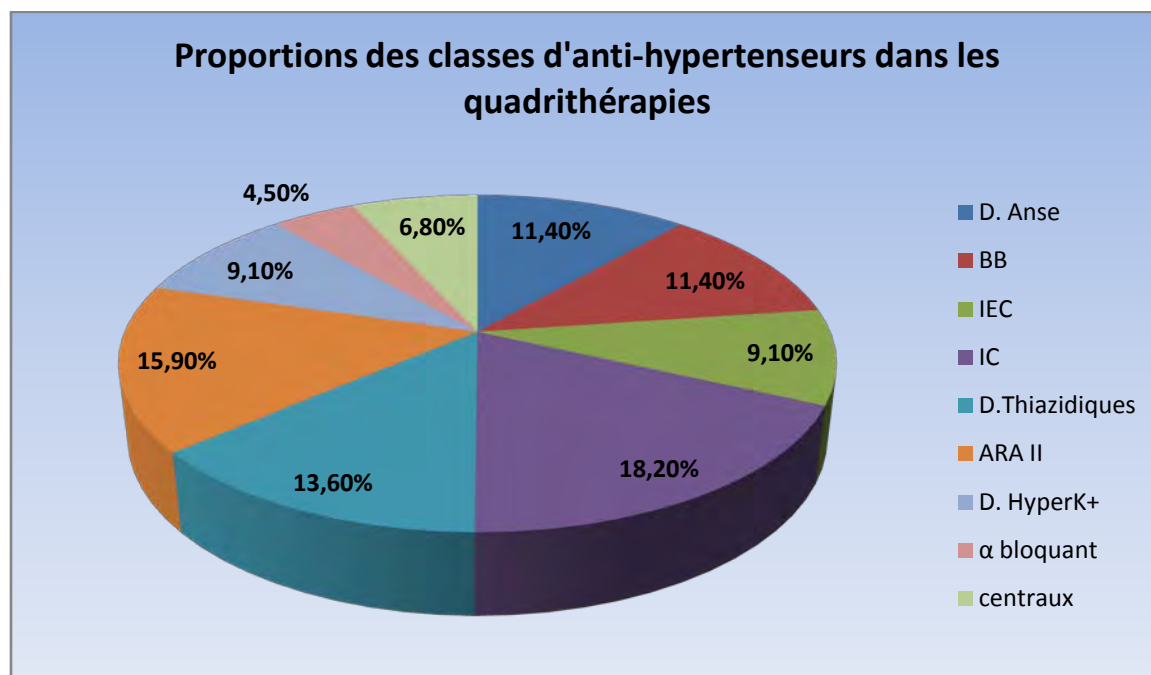
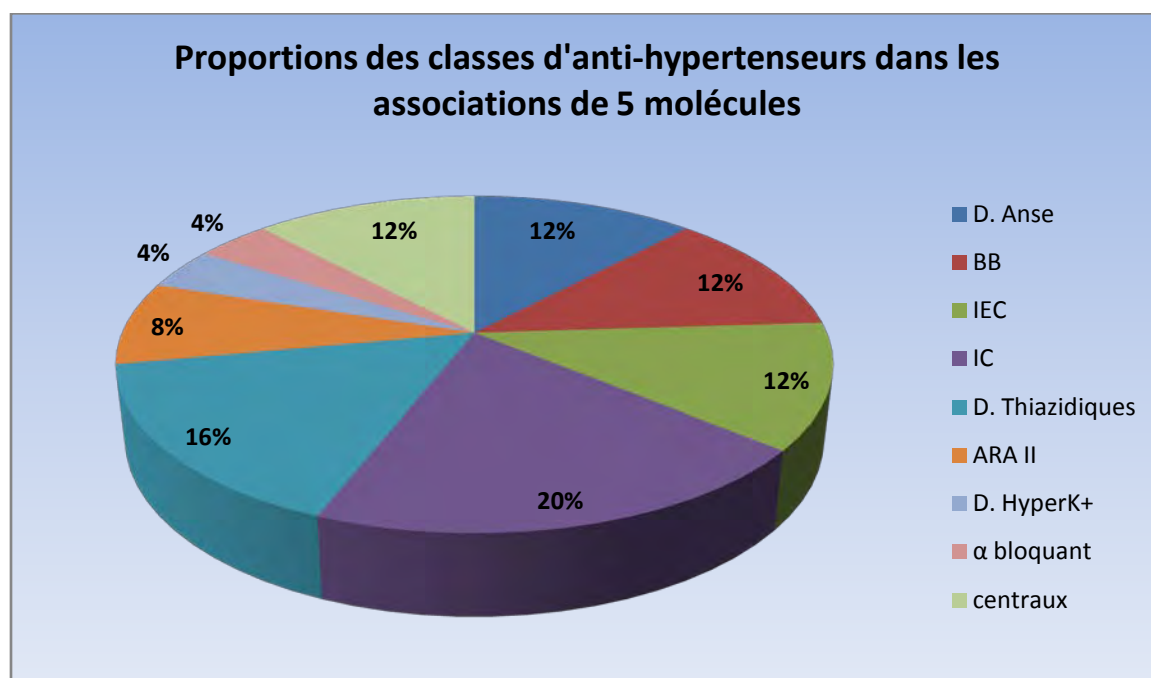


Figure 19. Proportions des différentes classes d'antihypertenseurs dans les associations de 5 molécules



3. Effets indésirables

a. Sous-usage, mésusage et surdosage des antihypertenseurs

- **Sous-usage des antihypertenseurs**

Nous nous sommes intéressés aux patients pour lesquels l'objectif tensionnel théorique n'était pas atteint malgré une stratégie médicamenteuse anti-hypertensive.

Les objectifs tensionnels retenus sont PAS/PAD < 140/90 mmHg pour les patients âgés de 60 à 80 ans en accord avec les recommandations de l'ESC/ESH et de l'HAS ; et PAS < 150 mmHg en l'absence d'hypotension orthostatique pour les patients de plus de 80 ans en accord avec les recommandations de l'HAS et l'apport des résultats de l'étude HYVET.

Parmi les 102 patients, 11 d'entre eux (10,8%) ont fait l'objet d'une majoration de leur traitement antihypertenseur considéré comme insuffisant au cours de leur hospitalisation.

- Pour 1 patient, il s'agissait en réalité de majorer son traitement par furosémide pour cause de poussée d'insuffisance cardiaque aiguë.
- Pour les 10 autres patients les objectifs tensionnels n'étaient pas atteints : 9 patients avaient plus de 80 ans et 1 seul avait 79 ans.

Pour les 9 patients de plus de 80 ans, 8 patients avaient une TAS > 150 mmHg lors de la mesure tensionnelle réalisée par l'opérateur.

Le patient de 79 ans avait une TA > 140/90 mmHg avec l'opérateur.

Parmi les 102 patients, 32 (31,4%) ne présentaient pas les objectifs tensionnels recommandés lors de la mesure avec l'opérateur, au regard de leur âge.

- 11 patients de moins de 80 ans présentaient une PAS/PAD > 140/90 mmHg
- 21 patients de plus de 80 ans présentaient une PAS > 150 mmHg, mais 5 d'entre-eux présentaient un test d'hypotension orthostatique positif. De ce fait, 16 seulement (15,8%) n'étaient pas considérés comme ayant atteint les objectifs tensionnels recommandés.

Soit au total, 27 patients (26,5%) n'avaient pas atteint les objectifs tensionnels.

- **Mésusage des antihypertenseurs**

Nous avons considéré comme mésusage, ce qui était non conforme aux recommandations de prise en charge de l'HTA du sujet âgé, ou non conforme au résumé des caractéristiques du médicament utilisé.

- Recommandation de ne pas utiliser plus de trois antihypertenseurs chez le patient de plus de 80 ans selon l'HAS :

16 patients bénéficiaient d'un traitement comprenant quatre ou cinq antihypertenseurs. Parmi ces 16 patients, 10 ont plus de 80 ans. Dans une population comprenant 75 patients âgés de 80 ans ou plus, 13% de ces patients ont plus de trois médicaments antihypertenseurs.

- Recommandation de ne pas utiliser certaines classes d'antihypertenseurs : α -bloquants et antihypertenseurs centraux :

Ces derniers n'ayant pas, pour l'HAS «démontré leur efficacité sur la morbidité ne sont pas recommandés mais peuvent aider à atteindre l'objectif tensionnel surtout au stade de trithérapie».

17 patients (16,7%) ont au moins un α -bloquant ou un antihypertenseur central dans leur traitement : 3 patients dès le stade de la bithérapie, 5 patients au stade de la trithérapie, 5 patients dans une quadrithérapie et 4 patients alors qu'ils ont 5 médicaments.

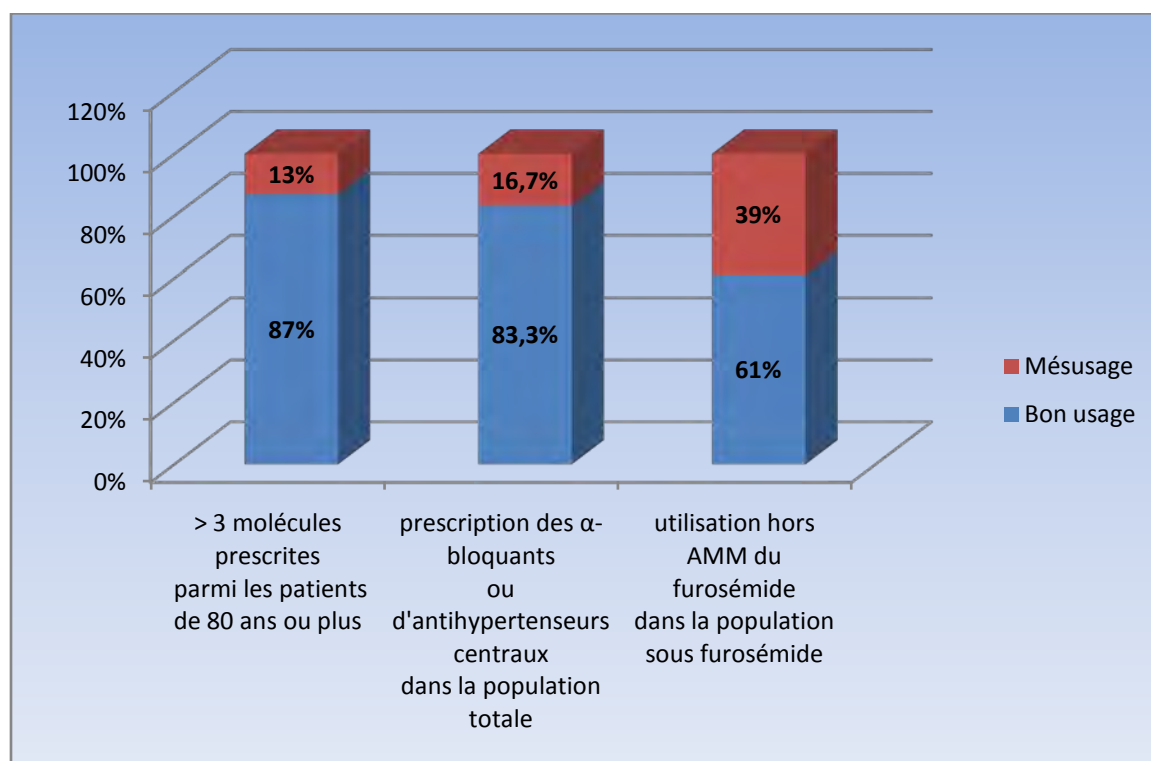
- Prescription de furosémide (LASILIX®) en dehors des indications validées par l'AMM :

Nous ne reviendrons que succinctement sur ce sujet, puisque celui-ci a déjà été abordé plus haut en raison de l'importance du nombre de ces prescriptions.

En effet, selon la commission de transparence de l'HAS, «Il n'y a pas de preuve de l'efficacité anti-hypertensive du furosémide chez les patients hypertendus sans insuffisance rénale ». En dehors des indications admises par l'HAS pour le LASILIX® à 20 mg ou à 40 mg (traitement des œdèmes d'origine cardiaque, rénale ou hépatique ; HTA chez le patient insuffisant rénal chronique en cas de contre-indications aux diurétiques thiazidiques si la clairance de la créatinine est < 30 ml/min), le furosémide ne devrait pas être prescrit en tant qu'antihypertenseur.

Parmi les 102 patients, 41 patients avaient du furosémide dans leur traitement. 16 d'entre eux, soit 39% des patients sous furosémide n'avaient pas d'antécédents validant l'AMM pour utiliser le furosémide comme antihypertenseur.

Figure 20. Proportion du bon usage et du mésusage pour chaque recommandation envisagée, en fonction de la population étudiée



- Recherche d'associations dangereuses ou de contre-indications :

Pour chaque patient, la liste des antécédents fournie par le médecin traitant à l'entrée a été comparée à la liste des antihypertenseurs prescrits, à la recherche de contre-indications absolues ou relatives pour chaque classe d'antihypertenseurs. Aucune mauvaise indication n'a été relevée.

L'association redondante α 1-bloquant à visée anti-hypertensive (EUPRESSYL®, MEDIATENSYL®) et α -bloquant à visée urinaire (XATRAL®, JOSIR®, ZOXAN®) prescrit dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, n'a pas été retrouvée dans cette population de 28 hommes hypertendus.

- **Surdosage des antihypertenseurs**

Nous nous sommes intéressés à la prévalence de l'hypotension orthostatique dans cette population, ainsi qu'aux comorbidités et aux traitements associés.

Parmi les 102 patients, 69 (67,6%) ont été en mesure de réaliser un test d'hypotension orthostatique. 33 patients (32,4%), soit presque un tiers de l'échantillon, n'a pas été en mesure de réaliser un test d'hypotension orthostatique en raison de l'impossibilité de tenir la station debout prolongée : patients grabataires ou en fin de vie, en post-AVC immédiat avec déficit moteur important, fracture récente des membres inférieurs avec lever interdit, ou en phase aiguë de certaines pathologies accompagnées de vertiges et confusion.

Sur les 69 tests d'hypotension orthostatique réalisés, 20 ont été positifs soit 29% des tests.

Sur les 20 tests positifs :

- 18 tests (90%) se sont positivés à l'orthostatisme immédiat : 11 tests avec disparition de la significativité à la première minute, 4 tests restant positifs au-delà de la première minute d'orthostatisme avec disparition de la significativité à la troisième minute, 3 tests sont restés positifs au-delà de la troisième minute.
- 1 test (5%) ne s'est positif qu'à la première minute d'orthostatisme.
- 1 test (5%) ne s'est positif qu'à la troisième minute d'orthostatisme.

L'hypotension orthostatique, bien que due en partie à la maladie hypertensive elle-même, ou bien induite ou aggravée par les antihypertenseurs chez le patient âgé, est souvent multifactorielle. On retiendra notamment trois grandes classes d'étiologies⁸⁷⁻⁸⁸ : les causes non neurologiques (notamment l'HTA, le diabète, l'hypovolémie liée à la déshydratation, à l'insuffisance rénale ou à l'anémie), les causes neurologiques (les dysautonomies, les maladies neuro-dégénératives comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, les AVC, les atteintes du système nerveux périphérique comme les neuropathies alcooliques ou diabétiques) et les causes médicamenteuses.

Parmi les 20 patients ayant présenté un test d'hypotension orthostatique positif :

- 5 patients étaient diabétiques
- 6 patients présentaient une hypovolémie
- 12 patients présentaient une cause neurologique : 4 AVC anciens, 1 AIT récent, 5 démences vasculaires ou de type Alzheimer, 1 neuropathie périphérique, 1 hydrocéphalie à pression normale.
- 5 patients ne présentaient aucune de ces étiologies (dont 3 patients sous FLUDEX® exclusivement).

A noter, parmi les 102 patients de la population :

- 6 patients avaient un traitement antihypertenseur comportant de l'indapamide (FLUDEX®). Ces 6 patients soit 100 % des patients sous FLUDEX® ont présenté un test d'hypotension orthostatique positif. Et pour 3 d'entre eux, on ne retrouve aucun antécédent ou autre étiologie parmi ceux cités plus haut.
- 16 patients avaient quatre ou plus de quatre antihypertenseurs dans leur traitement. 5 de ces patients (31%) ont un test d'hypotension orthostatique positif.
- 17 patients avaient un antihypertenseur central ou un α -bloquant dans leur traitement. Seuls 2 patients (11,6%) ont présenté un test d'hypotension orthostatique positif. Un de ces deux patients était le seul patient de la population présentant une association antihypertenseur central et α -bloquant dans son traitement.

Nous nous sommes aussi intéressés à tous les patients ayant présenté une TA basse lors de la mesure réalisée par l'opérateur.

La PA était considérée comme basse en-dessous de 130/80 mmHg, en accord avec la réévaluation des recommandations ESC/ESH de 2009. En effet pour l'ESH, la PA ne doit pas descendre en-dessous de 130/80 mmHg. Elle s'appuie sur les dernières grandes études (INVEST, VALUE, ONTARGET), qui ont montré l'existence d'une courbe en J pour la PAS et sur la constatation d'une relation entre la PAD et la mortalité avec une courbe en J, pour des PAD < 60 mmHg.

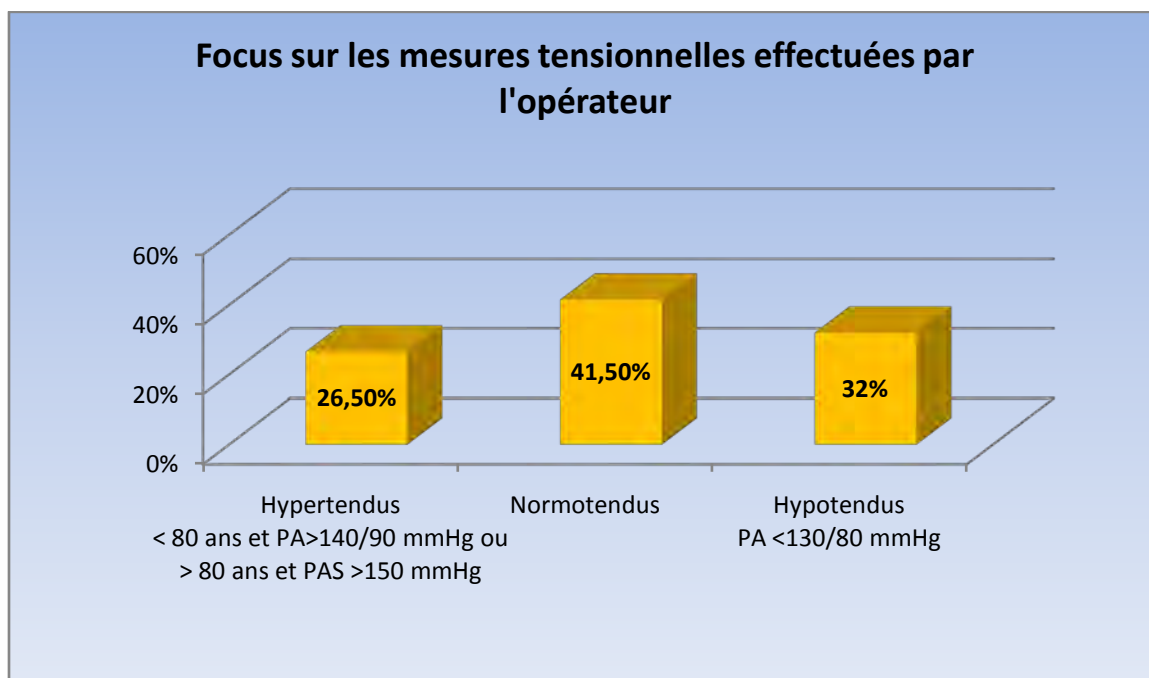
33 patients présentaient au repos, une PA < 130/80 mmHg, soit 32% des patients.

Seulement 2 de ces patients présentaient aussi un test d'hypotension orthostatique positif.

A noter que 10 de ces patients étaient connus comme étant insuffisants cardiaques.

L'imputabilité du traitement antihypertenseur vis-à-vis d'une PA considérée comme basse est impossible à faire dans une population de patients âgés voire très âgés, poly pathologiques, en hospitalisation de médecine aiguë, et en l'absence de mesures tensionnelles répétées.

Figure 21. Focus sur les mesures tensionnelles effectuées par l'opérateur sur les patients au repos



b. Iatrogénie imputable aux antihypertenseurs

Finalement, nous nous sommes intéressés à la iatrogénie imputable en totalité ou en partie aux antihypertenseurs. C'est-à-dire la iatrogénie suspectée par le corps médical dès l'admission du patient ou en cours d'hospitalisation, et notée comme telle dans le courrier de sortie.

En effet, l'étude de la modification et de l'évolution du traitement antihypertenseur au cours de l'hospitalisation en fonction de la clinique, des résultats des examens complémentaires et des bilans biologiques a été rendue possible grâce au logiciel des prescriptions pharmaceutiques et aux courriers définitifs de sortie.

La saisie informatique de chaque dossier "patient" a permis la classification de l'évolution des traitements antihypertenseurs en :

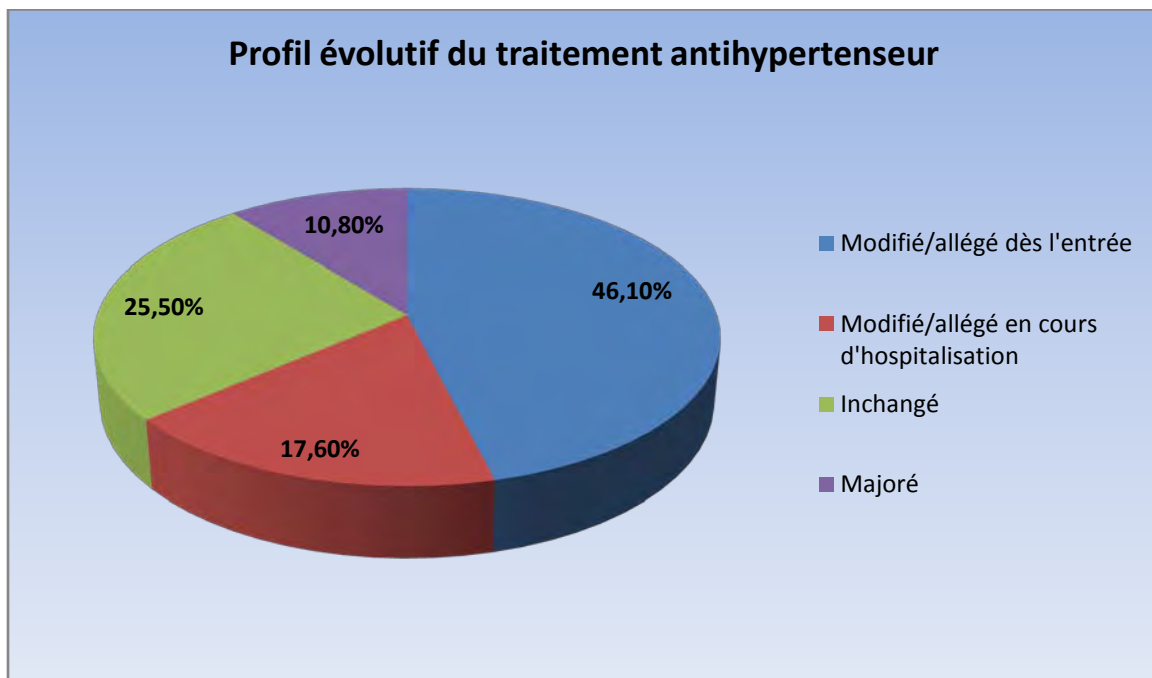
- Modifié et/ou allégé dès l'entrée dans le service
- Modifié et/ou allégé en cours d'hospitalisation
- Inchangé
- Majoré (= traitement habituel maintenu mais ajout d'autre(s) molécule(s))

Dans le paragraphe, "sous-dosage des antihypertenseurs", nous avons déjà fait mention des patients dont le traitement antihypertenseur a été majoré en cours d'hospitalisation en raison d'une PA jugée trop élevée.

La proportion de chaque classe de profil évolutif du traitement antihypertenseur se partage comme suit :

- Modifié et/ou allégé dès l'entrée dans le service : concerne 47 patients (46,1%)
- Modifié et/ou allégé en cours d'hospitalisation : concerne 18 patients (17,6%)
Soit au total 65 patients (63,7%) pour lesquels le traitement a été modifié.
- Inchangé : concerne 26 patients (25,5%)
- Majoré : concerne 11 patients (10,8%)

Figure 22. Profil évolutif du traitement antihypertenseur



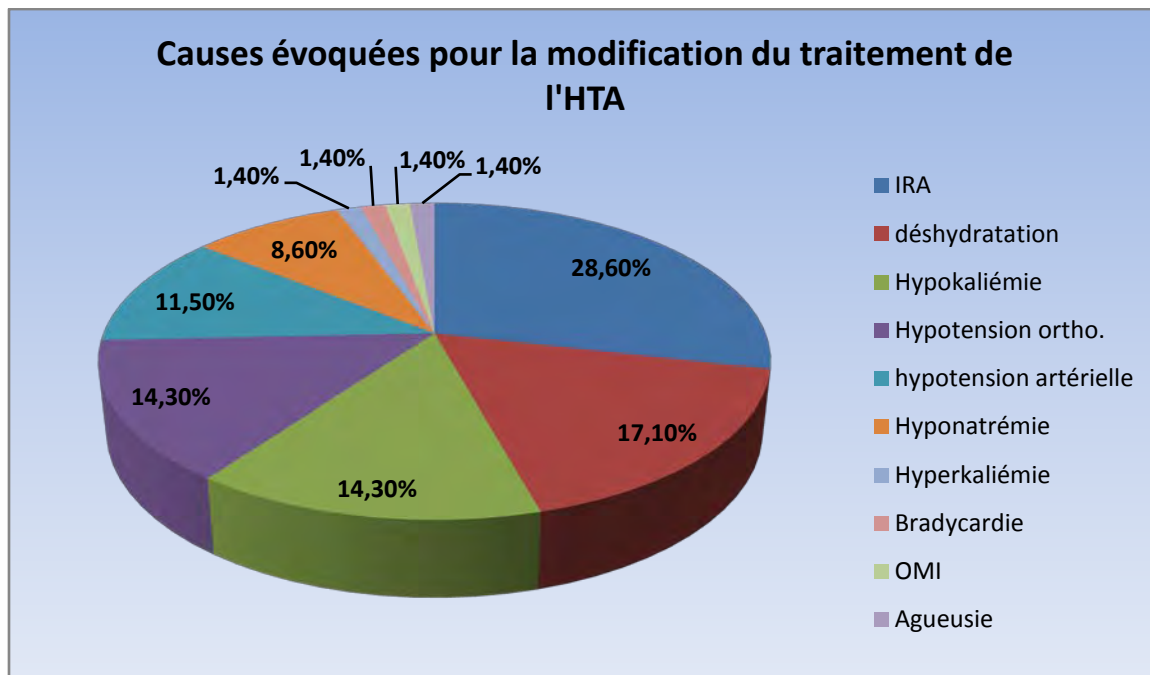
Nous nous sommes donc intéressés aux 65 patients dont le traitement antihypertenseur a été modifié et aux raisons pour lesquelles ce traitement a été modifié.

Les différentes causes évoquées pour le changement de molécules anti-hypertensives sont :

- Une déshydratation dans 12 cas (soit 17,1% des causes).
- Une hypokaliémie dans 10 cas (soit 14,3% des causes).
- Une hyperkaliémie dans 1 cas (soit 1,4% des causes).
- Une hyponatrémie dans 6 cas (soit 8,6% des causes).
- Une dégradation de la fonction rénale : insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ou aggravation d'une insuffisance rénale chronique connue, dans 20 cas (soit 28,6% des causes).
- Une hypotension orthostatique dans 10 cas (soit 14,3% des causes).
- Une hypotension artérielle dans 8 cas (soit 11,5% des causes).
- Une bradycardie sous bétabloquant (CARDENSIEL®) induisant une confusion dans 1 cas (soit 1,4% des causes).

- Des œdèmes des membres inférieurs partiellement régressifs à l'arrêt d'un inhibiteur calcique (LERCAN®) dans 1 cas (soit 1,4% des causes).
- Une agueusie suspectée sous ARA II (APROVEL®) dans 1 cas (soit 1,4% des causes).

Figure 23. Causes évoquées pour la modification du traitement antihypertenseur



IRA : insuffisance rénale aiguë, OMI : œdèmes des membres inférieurs, Hypotension ortho. : hypotension orthostatique.

Concernant les hyponatrémies :

- Dans les 6 cas, l'hyponatrémie est liée à un traitement diurétique : dans 3 cas liée à une prise exclusive de furosémide, dans 2 cas liée à une association de deux diurétiques thiazidiques et dans 1 cas liée à une association d'un diurétique thiazidique et d'un diurétique hyperkaliémiant (MODURETIC®).
- Dans 1 cas, l'hyponatrémie est le motif même d'admission, chez un patient admis pour confusion. Confusion résolutive à l'arrêt de son unique traitement antihypertenseur par MODURETIC®.

Concernant les hypokaliémies :

- Dans les 10 cas, l'hypokaliémie est liée à un traitement diurétique : un traitement par furosémide (LASILIX®) est mis en cause dans 9 cas sur les 10. Dans 7 cas sur 9, il est le seul diurétique prescrit, dans 2 cas sur 9 il est prescrit en association avec un diurétique thiazidique.
- Dans 7 cas sur 10, le traitement habituel ne comportait pas de supplémentation en potassium (DIFFU K®, KALEORID®).

Concernant l'hyperkaliémie : elle était liée à un traitement associant du furosémide et un IEC.

Concernant les hypotensions orthostatiques :

- Leur mise en évidence a abouti : dans 3 cas sur 10 à l'arrêt d'un traitement par LASILIX®, dans 3 cas sur 10 à l'arrêt d'un traitement par FLUDEX®, dans 4 cas sur 10 à l'arrêt complet du traitement antihypertenseur comportant : dans 1 cas un bêtabloquant (SECTRAL®), dans 1 cas un antihypertenseur central (HYPERIUM®) et dans 2 cas une association comportant un diurétique thiazidique au moins : FORTZAAR®, et ALDALIX® + COTRIATEC®.
- Dans 6 cas sur 10 le motif d'admission faisait mention de chutes et/ou de malaises à domicile.

Concernant les 12 cas de déshydratation, ils sont presque toujours associés à une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ou à l'aggravation d'une insuffisance rénale chronique connue. Dans tous les cas, le traitement antihypertenseur habituel comportait un diurétique thiazidique ou de l'anse.

Concernant les insuffisances rénales aiguës fonctionnelles isolées :

- Dans 6 cas sur 12, un traitement diurétique hyperkaliémiant (ALDACTONE®) a été incriminé et arrêté.
- Dans 3 cas sur 12, un traitement par IEC (TRIATEC®) seul, a été arrêté.
- Dans 2 cas sur 12, une association ARA II + diurétique thiazidique a été arrêtée.
- Dans 1 cas sur 12, un traitement par FLUDEX® a été arrêté.

IV. Discussion

1. Concernant la population étudiée

Une étape essentielle avant l'analyse des résultats de l'étude concerne l'évaluation de la validité interne de cette étude en passant par l'identification des biais.

En effet, on retrouve forcément dans cette étude épidémiologique évaluative, transversale et observationnelle des biais de sélection. En premier lieu, on retrouve un biais d'échantillonnage, puisque les patients hypertendus sont inclus en fonction de la disponibilité de l'unique opérateur et ne sont donc pas soumis à la randomisation. Il s'agit d'une enquête dite partielle. En deuxième lieu, on retrouve des biais d'admission, puisque le groupe-source de 102 patients est constitué à partir de la population de sujets hospitalisés, lesquels ne sont pas complètement représentatifs de l'ensemble des sujets de la population générale âgée et hypertendue française.

En effet, pour en revenir à la population qui a servi de base à l'étude, c'est-à-dire les 102 patients hospitalisés, la question de sa représentativité par rapport à la population française hypertendue de plus de 70 ans est cruciale. Or nous savons que les patients âgés fragiles, polypathologiques et souffrant de pathologies aiguës ou d'une décompensation de pathologie chronique sont hospitalisés préférentiellement dans les services de médecine gériatrique aiguë plutôt que dans d'autres services de médecine spécialisée. Cette orientation des patients crée un biais de recrutement et aboutit à une population gériatrique qui ne présente pas complètement les mêmes caractéristiques médicales que l'ensemble de la population française de la même tranche d'âge.

Malgré cela, la population étudiée semble avoir des similitudes avec les patients observés lors de l'étude HYVET³, la plus grande étude jamais réalisée auprès de patients très âgés (plus de 80 ans) et hypertendus. Dans notre étude, 73,5% des patients ont plus de 80 ans, avec une moyenne d'âge de la population de 83,4 ans. La moyenne d'âge des patients de l'étude HYVET est de 83,5 ans. Cependant, la population de l'étude HYVET était en très bonne santé.

La clairance moyenne de la population étudiée était plutôt basse à 53,9 ml/min/1,73m² (selon la formule MDRD) puisque l'on parle d'insuffisance rénale modérée pour un débit de filtration glomérulaire compris entre 30 et 60 ml/min/1,73m². Ces valeurs biologiques sont surtout informatives individuellement et elles doivent être replacées pour chaque patient dans leur contexte clinique. Malgré tout, ces valeurs moyennes ont l'intérêt de montrer le caractère relativement fragile de la population étudiée. Cependant, la population de notre étude bien que polypathologique et souffrant majoritairement de pathologies aiguës à l'origine de leur hospitalisation (plus de 60 % des patients sont adressés par le service d'accueil des urgences) ne semble pas "en si mauvaise santé" puisque 53,9% des patients admis dans le service sont considérés comme complètement autonomes et ne bénéficient d'aucune aide à domicile ; et 71,5% retrouvent leur lieu habituel d'habitation après l'hospitalisation.

2. Concernant les antihypertenseurs prescrits

a. Généralités

Il est recommandé par l'HAS d'initier un traitement antihypertenseur, dans un premier temps par une monothérapie à faible dose, en particulier après 80 ans⁷³. La probabilité de contrôler un patient âgé hypertendu avec une monothérapie est d'environ 30%. Le plus souvent il est utile d'avoir recours à la bithérapie pour atteindre l'objectif tensionnel⁹³. L'étude de la population étudiée va dans ce sens puisque plus d'un tiers des patients âgés (34,3%) a une bithérapie et presque un tiers (30,4%) une trithérapie. Au-delà de 80 ans, il est recommandé de ne pas dépasser la prescription de plus de 3 antihypertenseurs⁷³⁻⁹³. Or 16 patients ont plus de trois antihypertenseurs et parmi eux, 11 (10,8%) ont plus de 80 ans.

En dehors des cas particuliers, les classes thérapeutiques recommandées en première intention chez le patient âgé sont les diurétiques thiazidiques ou les inhibiteurs calciques de type dihydropyridines de longue durée d'action⁷³. Or, les traitements les plus prescrits sont les diurétiques de l'anse (17,5% des molécules prescrites) puis les inhibiteurs calciques (17%), suivis de près par les bêtabloquants, les IEC et les ARA II. Les diurétiques thiazidiques n'arrivent qu'en sixième position avec 11% de l'ensemble des molécules prescrites.

En effet, le furosémide (LASILIX®) crée la surprise en se plaçant en tête des molécules prescrites pour l'HTA, alors que le furosémide ne devrait pas être prescrit en tant qu'antihypertenseur sauf en cas d' HTA chez le patient insuffisant rénal chronique en cas de contre-indications aux diurétiques thiazidiques, si la clairance de la créatinine est < 30 ml/min. Mais nous y reviendrons plus loin.

b. Concernant chaque classe d'antihypertenseur

Les diurétiques thiazidiques : L'hydrochlorothiazide est de loin le plus prescrit et presque toujours en association, dans quasiment 70% des prescriptions. L'association fixe la plus fréquente est celle comportant ARA II et hydrochlorothiazide (60% des associations).

Les diurétiques hyperkaliémiants : Dans plus de 60% des cas il est prescrit seul plutôt qu'en association fixe et il s'agit toujours de l'ALDACTONE®.

Les IEC : Ils sont prescrits seuls dans plus de 80% des cas. Les plus prescrits et de loin sont le COVERSYL® et le TRIATEC®. Doit-on y voir les résultats aussi de la pression commerciale exercée par les grands laboratoires pharmaceutiques auprès des médecins de ville ?

Les ARA II : Même si le *valsartan* est l'ARA II le plus prescrit dans cette petite série, on retrouve une relative bonne répartition en prescription seule (55%) ou en association fixe (45%), avec 9 molécules différentes représentées.

Les inhibiteurs calciques : Ils sont majoritairement prescrits seuls (80 % des cas). L'AMLOR® (41% des prescriptions) et le LERCAN® (23% des prescriptions) sont de très loin les plus prescrits. Il s'agit d'inhibiteurs calciques de type dihydropyridines. L'association fixe la plus fréquente est celle associant un BB et un inhibiteur calcique : LOGIMAX®.

Les bêtabloquants : Ils sont majoritairement prescrits seuls (85% des cas). Le *nébivolol*, BB cardiosélectif avec ASI modérée (TEMERIT®) est le plus prescrit avec 36% des prescriptions, puis le *bisoprolol* (DETENSIEL®), BB cardiosélectif sans ASI dans 21% des cas et l'*aténolol* (ATENOLOL®), BB cardiosélectif sans ASI dans 18% des cas. La présence d'une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) permettrait notamment une moindre tachycardie à l'effort avec une bradycardie moindre au repos et une moindre vasoconstriction artérielle.

c. Concernant les associations fixes

28,4% des patients ont au moins une association fixe dans leur traitement. Dans 90% des cas, le traitement ne comporte qu'une seule association fixe. La plus fréquente des associations fixes représentées est incontestablement celle associant un ARA II à un diurétique thiazidique (44% des associations fixes). L'ESC/ESH prône les associations fixes dans le traitement de l'HTA car elles «simplifient le traitement et favorisent l'observance».

L'avantage des combinaisons fixes est d'améliorer le contrôle tensionnel surtout par le biais de l'amélioration de l'observance thérapeutique par la simplification du traitement : un comprimé versus deux voire trois. Mais il faut craindre en cas d'arrêt brutal du traitement, l'arrêt de 2 ou 3 principes actifs. De plus, associer 3 antihypertenseurs dans un seul comprimé ne permet pas une adaptation optimale de la posologie. Et la multiplicité des dosages proposés avec des conditionnements peu différenciés fait prévoir des erreurs de prescription, de dispensation et une confusion chez le patient. Même dans les associations fixes de 2 molécules, la multiplication des dosages au sein de chaque gamme expose à des risques certains de confusion. D'où la nécessité d'une prescription très précise en mentionnant en particulier le dosage de chaque molécule.

d. Le cas particulier du furosémide (LASILIX®)

Les diurétiques de l'anse comme le furosémide ne sont pas indiqués dans le traitement de l'HTA des sujets âgés en dehors d'une insuffisance cardiaque ou d'une insuffisance rénale sévère. Le furosémide (LASILIX®) est de loin la molécule la plus souvent prescrite en tant qu'antihypertenseur dans cette population. 41 patients sur les 102 patients ont du LASILIX® 20 ou 40 mg dans leur traitement habituel soit 40% des patients. Dans 16 cas, aucun

antécédent justifiant la prescription de LASILIX® n'est retrouvée, soit dans 39% des prescriptions. Ceci rejoint les données⁹⁴ de la commission de transparence de l'HAS (novembre 2009), dans lesquelles le LASILIX® avait été majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle (37%) et l'insuffisance cardiaque (27%). Doit-on y voir ici une méconnaissance des recommandations, des données AMM de la molécule ou un moyen de simplifier le suivi et la surveillance rénale chez des patients considérés comme fragiles, au détriment d'une efficacité reconnue en terme de morbidimortalité ?

e. Monothérapie, bithérapie, trithérapie et plus

Monothérapies

19,6% des patients ont une monothérapie anti-hypertensive. Les ARA II et les BB sont les plus prescrits, puis viennent les inhibiteurs calciques, les IEC et les diurétiques. Seules 20 % des monothérapies prescrites suivent les recommandations de l'HAS qui préconisent de débuter par un diurétique thiazidique ou un inhibiteur calcique en première intention chez le sujet âgé.

Bithérapies

34,3% des patients bénéficient d'une bithérapie anti-hypertensive. 60% des bithérapies prescrites ne sont pas des combinaisons synergiques ou ne sont pas recommandées. 76% de ces "mauvaises combinaisons" le sont parce qu'elles comprennent du LASILIX®.

Il existe peu de données sur la prévalence et la prise en charge de l'HTA en France. L'étude Mona Lisa⁹⁵ (Monitoring National du riSque Artériel), vaste enquête menée de 2005 à 2007 sur une population de 35 à 74 ans apporte quelques données intéressantes. Notamment, les bithérapies prescrites le plus fréquemment sont les associations diurétiques-ARA II (33%), BB-diurétiques (18%) et IEC-diurétiques (16%). Les résultats observés dans notre population de sujets hypertendus âgés et ceux observés dans l'étude Mona Lisa dans une population randomisée d'adultes hypertendus sont discordants. Ceci est sans doute en rapport avec la très large utilisation du LASILIX® comme antihypertenseur dans notre population âgée.

Trithérapie

30,4% des patients bénéficiaient d'une trithérapie anti-hypertensive. 12,9% seulement de ces patients ont une combinaison d'antihypertenseurs correspondant à la modalité de choix des paniers 1 et 2 selon l'HAS.

Quadrithérapie

10,8 % des patients ont une quadrithérapie anti-hypertensive voire plus. Nous y reviendrons dans le paragraphe *mésusage*.

Le CFLHTA (Comité Français de Lutte contre l'HTA) lance régulièrement depuis 2002 les études FLAHS (French League Against Hypertension Survey), enquêtes menées par voie postale parmi plus de 30 000 individus âgés de plus de 35 ans vivant en France métropolitaine, permettant de fournir des données réactualisées sur l'HTA et sa prise en charge en France. Chez les patients hypertendus de plus de 75 ans, les associations fixes sont prescrites dans 33 % des cas (28,4% dans notre série). Les inhibiteurs calciques sont retrouvés dans 31% des prescriptions, les BB dans 27% des prescriptions et les ARA II dans 25%, puis les diurétiques et les IEC. En occultant la prescription du furosémide, c'est l'ordre décroissant de fréquence de prescription que nous obtenons dans notre population.

3. Concernant les effets indésirables observés et comment les éviter

a. Sous-usage, mésusage et surdosage des antihypertenseurs

Un autre biais important de cette étude à prendre en compte pour l'analyse de ces résultats est celui du biais de mesure au moment du recueil des données par l'opérateur, et donc le problème de la validité des mesures tensionnelles. En effet, les mesures ont toutes été réalisées chez des patients au repos l'après-midi, dans un souci de reproductibilité et de comparabilité des mesures au sein de la population. Malgré une méthodologie qui se veut rigoureuse la tension artérielle n'en reste pas moins une variable continue et labile.

Le rythme nyctéméral influe sur l'HTA. Les hypotensions orthostatiques sont plus fréquentes le matin. Persiste le problème inhérent aux variables continues, qui associé à une technique de mesure "à l'oreille" en utilisant la méthode stéthacoustique, aboutit à des chiffres tensionnels "arrondis" à 5 mmHg.

La pression artérielle est caractérisée par de larges variations spontanées, au fil de la journée, d'un jour à l'autre⁹⁶⁻⁹⁷. Le diagnostic d'hypertension ne peut être fondé que sur des mesures multiples, effectuées à différentes occasions et sur une période de temps donnée ; afin de définir au mieux la pression "usuelle" du patient.

A l'inverse cette période d'observation peut être réduite à quelques jours, si les chiffres tensionnels sont élevés, si le niveau de risque cardiovasculaire est élevé, ou s'il existe une atteinte d'organe cible. Ce qui a été très majoritairement le cas pour ces patients admis en service de médecine aiguë et pour qui des modifications du traitement antihypertenseur ont été réalisées en cours même d'hospitalisation.

En général, le diagnostic d'hypertension et son évaluation ne peut se fonder que sur un minimum de deux mesures par consultation, et au moins deux ou trois consultations comme le préconise l'ESH. Pour l'HAS, 2 mesures par consultation, au cours de trois consultations successives, sur 3 à 6 mois. Pour des raisons méthodologiques évidentes du fait de leurs difficultés à mettre en place, nous n'avons pas été en mesure de répéter ces mesures tensionnelles au cours de l'étude.

Sous-dosage

La prévalence de l'HTA après 80 ans atteint plus de 70% (enquête CNAM 2007).

Le contrôle de l'HTA se réduit en vieillissant. Ainsi, l'étude Mona Lisa menée en France en 2007 a montré que même si 91% des hypertendus de plus de 65 ans reçoivent un traitement antihypertenseur, moins d'1 homme sur 5 et moins d'une femme sur 3 sont bien contrôlés⁹⁵ (patients de 65 ans à 74 ans avec un objectif de PAS/PAD < 140/90mmHg), ou encore 19,7% des hommes et 28,3% des femmes de 65 à 74 ans sont bien contrôlés pour leur HTA. Ces chiffres ne sont pas aussi importants dans notre étude, puisqu'au total 27 patients soit 26,5% seulement de la population étudiée, n'avait pas atteint les objectifs tensionnels au vu de son âge, et dans une population très féminine (ratio femme/homme = 2,64). Mais il s'agit en majorité de patients très âgés (plus de 80 ans) pour lesquels les objectifs tensionnels sont plus hauts (PAS < 150 mmHg, en l'absence d'hypotension orthostatique). Il faut rappeler qu'un mauvais contrôle, voire une résistance au traitement imposent de rechercher une HTA secondaire et qu'il convient de se poser des questions concernant les «4M»⁹⁸ : le Malade, la Maladie hypertensive, les Médicaments, et le Médecin.

Mésusage

Au-delà de 80 ans, il est recommandé de ne pas dépasser la prescription de plus de 3 antihypertenseurs⁷³⁻⁹³ et de se contenter de la baisse tensionnelle obtenue avec ces thérapeutiques. Dans notre population, 13 % des patients de plus de 80 ans avaient plus de 3 molécules prescrites pour l'HTA. Cela veut donc dire que 87 % des patients de notre population étaient traités pour leur HTA en accord avec les recommandations de l'HAS, ce qui est plutôt un résultat encourageant et qui montre que les médecins généralistes suivent globalement bien les recommandations énoncées.

Un autre point concerne la prescription des autres classes d'antihypertenseurs, c'est-à-dire les α -bloquants et antihypertenseurs centraux, qui n'ayant «pas démontré leur efficacité sur la morbidité ne sont pas recommandés mais peuvent aider à atteindre l'objectif tensionnel en cas d'effets indésirables ou à compter du stade de trithérapie» selon l'HAS. 16,7% des patients avaient un α -bloquant ou antihypertenseur central dans leur traitement de l'HTA. Moins d'un tiers de ces patients comptait une de ces molécules au stade de trithérapie, et moins des deux tiers au-delà de la trithérapie. Semblerait-il, les médecins traitants prescrivent ces molécules surtout au-delà de la trithérapie, afin d'atteindre malgré tout les objectifs tensionnels et d'éviter les effets indésirables. Quoi qu'il en soit, ces molécules semblent relativement peu prescrites. Ceci est à nouveau plutôt encourageant.

Surdosage / hypotension orthostatique

L'ESH propose une mesure de PA à 1 et 5 minutes après le passage en orthostatisme, mais c'est la définition de l'Académie Américaine de Neurologie qui a été retenue pour l'étude. L'HAS ne précise pas la technique de mesure.

De nombreuses études ont montré que l'hypotension orthostatique est plus fréquemment observée le matin que l'après-midi ou le soir⁹⁹⁻¹⁰⁰. Mais en raison de la visite médicale et des nombreux soins de nursing, il n'a pas été possible de réaliser ces mesures le matin, mais plutôt en début d'après-midi, à distance des repas, moment où le patient âgé est le plus au repos au cours de son hospitalisation. A distance des repas, car l'hypotension orthostatique post-prandiale présente dans 25 % des cas est une spécificité du sujet âgé. Sa fréquence <5% avant 65 ans atteint 15 à 30% au-delà de 75 ans. L'hypotension post-prandiale se définit comme une chute de la PAS > 20 mmHg dans les 2 h suivant l'ingestion d'un repas, a été reconnue comme cause fréquente de chutes et de syncopes et serait probablement la conséquence d'une altération des mécanismes compensateurs de la séquestration sanguine splanchnique et la baisse des résistances vasculaires¹⁰¹.

Plusieurs grandes études, incluant plus de 13 700 patients, ont montré l'augmentation de la prévalence de l'hypotension orthostatique avec l'âge¹⁰²⁻¹⁰³. Sa fréquence est inférieure à 5% avant 65 ans, mais elle atteint 15 à 30 % au-delà de 75 ans.

Le lien entre l'HTA, son traitement et l'hypotension orthostatique est complexe. L'HTA est la pathologie cardiovasculaire la plus fréquente des sujets âgés. Des études montrent que HTA et hypotension orthostatique sont fréquemment associées¹⁰³⁻¹⁰⁴ (Les cardiomyopathies et les troubles du rythme sont aussi fréquemment associés à l'hypotension orthostatique¹⁰²⁻¹⁰³). Ces études ont démontré que l'HTA, surtout l'HTA systolique du sujet âgé, constitue un facteur de risque de développer une hypotension orthostatique.

Tonkin¹⁰⁵, en comparant des sujets jeunes normotendus, à des sujets âgés hypertendus et normotendus, a montré des chutes comparables de la PAS entre les sujets âgés normotendus et hypertendus, associés à une diminution comparable de la compliance artérielle.

Hajjar¹⁰⁶ fait une proposition intéressante : chez le sujet hypertendu sans hypotension orthostatique avant tout traitement anti-hypertensif, l'utilisation de ces traitements peut être bénéfique et protecteur de survenue d'hypotension orthostatique. Chez le sujet hypertendu présentant une hypotension orthostatique avant tout traitement ou suite à la mise en route d'un traitement antihypertenseur, il faut éviter les traitements risquant le plus d'aggraver cette hypotension orthostatique, ou changer de classe devant une hypotension orthostatique iatrogène. En effet, la prévalence de l'hypotension orthostatique en cas d'HTA

systolique diminue grâce à un contrôle optimal des chiffres tensionnels, avec un traitement antihypertenseur adapté¹⁰⁷⁻¹⁰⁸.

Considérant¹⁰⁹ les différentes classes d'antihypertenseurs : les α -bloquants et les inhibiteurs calciques non dihydropyridines sont dans la littérature les plus grands pourvoyeurs d'hypotension orthostatique. Les IEC, les ARA II et les BB avec activité sympathomimétique intrinsèque sont ceux qui aggravent le moins une hypotension orthostatique. Pour les diurétiques, une gestion prudente des désordres hydro électrolytiques diminue le risque de développer une hypotension orthostatique sous ce traitement. L'hypotension orthostatique observée lors d'un traitement par inhibiteur calcique est en rapport avec la vasodilatation périphérique induite par cette classe¹¹⁰. L'HAS recommande les IC dihydropyridines de longue durée d'action en première intention chez le sujet âgé. D'où le recherche systématique d'une hypotension orthostatique avant et après avoir débuté le traitement.

Il a été démontré que l'hypotension orthostatique est un facteur prédictif indépendant significatif de la mortalité globale chez le sujet âgé¹¹¹.

En pratique, devant une hypotension orthostatique, il faut rechercher une maladie neurologique débutante, une déshydratation, une anémie. Il est aussi nécessaire de modifier les thérapeutiques en changeant, diminuant ou parfois en arrêtant les traitements antihypertenseurs ; les risques liés à l'hypotension apparaissant supérieurs aux bénéfices du traitement. De plus, les effets indésirables de certains traitements vasodilatateurs comme les alpha-bloquants à visée urinaire, ainsi que les dérivés nitrés peuvent aggraver une hypotension orthostatique. L'utilisation d'une contention veineuse est aussi recommandée.

A noter que dans notre étude, on ne retrouvait aucune prescription redondante associant un α -bloquant à visée anti-hypertensive et un α -bloquant à visée urinaire.

A noter aussi que 100% des patients sous FLUDEX® ont présenté un test d'hypotension orthostatique positif et que dans 3 cas sur 6 on ne retrouvait aucune étiologie citée plus haut pouvant favoriser la survenue d'hypotension orthostatique.

b. Iatrogénie imputable aux antihypertenseurs

En étudiant le profil évolutif des traitements antihypertenseurs, on remarque que 63,70% des patients ont bénéficié d'une modification, le plus souvent à type d'allègement de leur traitement antihypertenseur, dès l'entrée à l'hôpital ou en cours d'hospitalisation au vue de l'examen clinique ou des résultats du bilan biologique. Ceci met en exergue l'importance de la iatrogénie chez le patient âgé. En effet, les études ont montré que les effets indésirables médicamenteux sont deux fois plus fréquents en moyenne après 65 ans¹¹² et que 10 à 20 % de ces effets indésirables conduisent à une hospitalisation¹¹³. Ces chiffres étant sûrement sous-estimés par la sous-notification des nombreux évènements iatrogènes.

De plus, 30 à 60 % des effets indésirables des médicaments seraient prévisibles et évitables¹¹⁴. Toujours d'après l'AFSSAPS⁵, les effets indésirables «sont plus souvent la

conséquence d'une erreur thérapeutique (mauvaise indication, non-respect des contre-indications, posologie excessive ou traitement trop prolongé), d'une mauvaise observance du traitement ou d'une automédication inappropriée chez des patients polymédiqués, âgés et fragiles.»

Dans notre étude, une grande majorité des cas de iatrogénie mis en évidence paraît en réalité évitable :

- 100% des hyponatrémies étaient liées à un traitement diurétique.
- 100% des hypokaliémies étaient liées à un traitement diurétique. Et dans 70 % des cas il n'existait aucune supplémentation en potassium.
- 100% des cas de déshydratation étaient aggravés par un traitement diurétique (thiazidique ou de l'anse).
- Les insuffisances rénales aiguës fonctionnelles étaient aggravées par un traitement par IEC, ARA II ou diurétique dans tous les cas.

Ainsi, la tolérance clinique (recherche d'une hypotension orthostatique, état d'hydratation du patient) et la tolérance biologique (créatinine, kaliémie, natrémie) doivent faire l'objet d'un suivi rapproché lors de l'initiation du traitement, puis au minimum 2 fois par an et lors de pathologies intercurrentes⁵⁷⁻⁷³. L'utilisation des diurétiques, des IEC et des ARA II doivent faire l'objet d'une surveillance particulière de la fonction rénale, notamment en cas de prescription conjointe de médicaments à potentiel néphrotoxique (anti-inflammatoires non stéroïdiens surtout). Si la fonction rénale est altérée, la périodicité en mois de la surveillance doit être adaptée : en divisant par 10 le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé (par ex: DFG = 40ml/min donc surveillance recommandée tous les 4 mois). Le traitement antihypertenseur pourra même parfois être arrêté transitoirement en cas d'épisode de déshydratation, de diarrhée, de grande chaleur.

Que peut apporter une nouvelle classe d'antihypertenseur ?

Il existe une nouvelle classe d'antihypertenseur, dont le chef de file est l'aliskirène (RASILEZ®), inhibiteur direct de la rénine, première molécule de sa classe, commercialisé en France depuis mai 2009. L'évaluation de l'aliskirène ne repose pas actuellement sur des critères cliniques de morbidité et ne semble pas apporter non plus d'avantages en termes d'effets indésirables (communs aux IEC et ARA II). Selon la revue indépendante Prescrire¹¹⁵, il vaut mieux s'appuyer sur les antihypertenseurs qui ont une efficacité clinique démontrée en terme de morbidité : IEC, inhibiteurs calciques notamment.

CONCLUSION

Très fréquente chez la personne âgée, l'HTA reste insuffisamment contrôlée. L'étude HYVET démontre pour la première fois l'effet bénéfique du traitement antihypertenseur après 80 ans pour réduire la mortalité totale et les événements cardiovasculaires. Une bithérapie est en règle nécessaire, et il convient d'approcher l'objectif de 150/80mmHg sans hypotension orthostatique et sans dépasser une trithérapie. Ces résultats font dorénavant partie des nouvelles connaissances médicales dont l'acquisition est indispensable pour justifier désormais une des prescriptions thérapeutiques les plus fréquentes chez le sujet âgé. Ils devraient inciter les médecins à se fixer un objectif thérapeutique chez l'octogénaire (PAS < 150 mmHg) et à renforcer le traitement comme il se doit pour l'atteindre. L'utilisation des méthodes de mesure de la PA à domicile apparaît en outre incontournable chez ces patients à risque d'hypotension et d'effet blouse blanche.

Cependant, le but du traitement de l'hypertension artérielle chez le patient âgé n'est pas seulement de ramener à la normale les chiffres de la pression artérielle. L'important est aussi d'éviter les complications et d'augmenter l'espérance de vie, au prix d'un minimum d'effets indésirables.

En outre, au vu des résultats de cette étude, quelques propositions pour améliorer les pratiques de prescription peuvent être formulées :

- Eviter la prescription de plus de 3 antihypertenseurs après 80 ans.
- Eviter la prescription des α -bloquant et des antihypertenseurs centraux.
- Ne prescrire du furosémide (LASILIX®) en tant qu'antihypertenseur que dans les conditions propres à son AMM.
- Avoir à l'esprit que le FLUDEX® est un pourvoyeur d'hypotension orthostatique, et en tenir compte dans la surveillance du patient.
- Evaluer régulièrement la tolérance biologique des antihypertenseurs prescrits, notamment en calculant la clairance de la créatininémie (suivi en fonction du calcul de la périodicité), et par le dosage de la kaliémie et de la natrémie.

Il faut insister aussi sur la nécessité de réaliser de nouveaux essais cliniques, à une époque où l'on a trop souvent tendance à considérer que le domaine de l'hypertension a été entièrement exploré et que la marge d'innovations et de preuves à apporter par les essais cliniques est faible. En effet, on notera l'absence d'essais avec mesure d'événements cliniques pour des tensions artérielles du sujet âgé proche des objectifs de l'adulte jeune.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Prospective Studies Collaboration Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
- ² MacMahon S, Petro R, Cuttler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
- ³ Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
- ⁴ Brindel P, Hanon O, Dartigues JF, Ritchie K, Lacombe JM, Ducimetiere P et al. for the 3C Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three city study. *J Hypertens* 2006; 24: 51-58.
- ⁵ Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé –Mise au point. AFSSAPS juin 2005.
- ⁶ Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment. *J hypertens* 1998; 16: 761-69.
- ⁷ Mitchell GF, Moye LM, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GC, Pfeffer MA, and for the Save Investigators. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997; 96: 4254-60.
- ⁸ Dame B, Girerd X, Safar M, Canbien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392-400.
- ⁹ Blacker J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1085-89.
- ¹⁰ Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutie F, Geyffier F, Boissel JP, INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002; 20: 145-151.

- ¹¹ Benetos A, safar M, Rudnichi A, Smylan H, Richard JL, Ducimetieere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population; *Hypertension* 1997; 30: 1410-1415.
- ¹² Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. In textbook of hypertension. 1994; Swales JD, Editor. London:Blackwell Scientific pp.85-102.
- ¹³ Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H, on behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-2605.
- ¹⁴ Hanon O. Prise en charge de l'hypertension artérielle chez le sujet très âgé. *Presse Med* 2006; 35: 1047-53.
- ¹⁵ Insua JT, Sacks HS, Lau TS, Lau J, Reitman D, Pagano D, et al. Drug treatment of hypertension in the elderly. *Ann Intern Med* 1994; 121 (5): 355-62.
- ¹⁶ Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schensten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.
- ¹⁷ Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepdryver A, Dollery C, Fagard D, Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial(EWPHE). *Lancet* 1985; 1: 1349-54.
- ¹⁸ Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986; 293: 1145-51.
- ¹⁹ MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults : principal results. *Br Med J* 1992; 304: 405-412.
- ²⁰ Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are bblockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-07.
- ²¹ SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension : final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
- ²² Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, De leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilhetto J, Zanchetti A, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
- ²³ Gong L, Zhong W, Zhu Y, Kong D, Page V, Ghadirian P, Le Lorier J, Hamet P. Shangai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 16: 1237-45.

- ²⁴ Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823-29.
- ²⁵ Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekbom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pococke S, Fagard RH, Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome in the elderly. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
- ²⁶ Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study (STOP -2). *Lancet* 1999; 354: 1751-56.
- ²⁷ The ALLHAT Officers and Coordinators for ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
- ²⁸ Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- ²⁹ Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H, LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491-98.
- ³⁰ Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Progress in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.
- ³¹ Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A, Study on Cognition and Progress in the Elderly study group. Stroke prevention with angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1175-80.
- ³² Chaudhry SI., KH, FJ. Systolic hypertension in older persons. *JAMA* 2004; 292: 1074-80.
- ³³ Loyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA* 2005; 294: 466-72.

- ³⁴ Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
- ³⁵ Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Cooper J. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomized controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1999; 353: 793-96.
- ³⁶ Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremiera B, Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijs L, Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J hypertens* 2003; 21: 2409-17.
- ³⁷ Brown CM, Hecht MJ, Weih A, Neundörfer B, Hilz MJ. Effects of age on the cardiac and vascular limbs of the arterial baroreflex. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 10–16.
- ³⁸ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–23.
- ³⁹ Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27: 923–34.
- ⁴⁰ JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31: 2115–27.
- ⁴¹ Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- ⁴² Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE collaborative group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with types 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
- ⁴³ Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Eng J Med* 2008; 358: 1547-59.
- ⁴⁴ Fagard R. ONTARGET Investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial study. *J Hypertens* 2009; 27: 1360-69.
- ⁴⁵ Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Eng J Med* 2008; 359: 2417-28.

- ⁴⁶ 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-92.
- ⁴⁷ JNC 7 Express-The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. December 2003 in *Hypertension*. 2003; 42: 1206.
- ⁴⁸ JNC 7 Full text-The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, detection, evaluation and Treatment of High blood Pressure. August 2004. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/>
- ⁴⁹ National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 2413-46.
- ⁵⁰ Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med*. 2001; 345: 479-86.
- ⁵¹ Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. Erratum in: *Hypertension* 1996 May; 27(5):1192. *Hypertension* 1995; 26: 60-9.
- ⁵² Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-65.
- ⁵³ Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
- ⁵⁴ Jonsson PV, Lipsitz LA, Kelley M, Koestner J. Hypotensive responses to common daily activities in institutionalized elderly. A potential risk for recurrent falls. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1518-24.
- ⁵⁵ Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000; 35: 838-43.
- ⁵⁶ Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: Results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med* 2001; 161: 685-93.

- ⁵⁷ 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
- ⁵⁸ Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-98.
- ⁵⁹ Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1461-64.
- ⁶⁰ Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warting X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002; 20: 1461-64.
- ⁶¹ Lakatta EG. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation* 1993; 87: 631-36.
- ⁶² Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E. et al. Réévaluation des recommandations européennes pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
- ⁶³ Progerou A, Safar ME, Laria P, Safar H, le Dudal K, Filipovsky J, Henry O, Ducimetière P, Blacher J. Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. *Neurology Today* 2007; 50(1): 172-80.
- ⁶⁴ Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2004-9.
- ⁶⁵ Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, Sever PS, McG Thom S. *Journal of Human Hypertension* 2004; 18: 139-85.
- ⁶⁶ Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *Br Med J* 2003; 326: 1419-23.
- ⁶⁷ Whelton PK et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of non-pharmacological intervention in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279: 839-46.
- ⁶⁸ Silman AJ, Locke C, Mitchell P, Humpherson P. Evaluation of the effectiveness of a low sodium diet in the treatment of mild to moderate hypertension. *Lancet* 1983; 1: 1179-82.
- ⁶⁹ Ekblom T et al. Antihypertensive efficacy and sideeffects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives: a report from the STOP-Hypertension Study. *J Hypertens* 1992; 10: 1525-30.
- ⁷⁰ Forette F et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-51.

- ⁷¹ Hypertension-Management in adults in primary care: pharmacological update. NICE Clinical Guideline 34.www.nice.org.uk/CG034
- ⁷² Hypertension-Management in adults in primary care. NICE Clinical Guideline 18.www.nice.org.uk/CG018
- ⁷³ Haute Autorité de Santé. Prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle. Recommandations, Actualisation 2005.
- ⁷⁴ ANAES. Recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints d'HTA essentielle. Presse Med 2000; 29: 1876-82.
- ⁷⁵ Hanon O, Seux ML, Lenoir H, Latour F, Rigaud AS, Forette F. Fonctions cognitives et hypertension artérielle. Arch Mal Cœur Vaiss 2005; 98: 133-8.
- ⁷⁶ Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C et al. HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the hypertension in the very elderly trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. Lancet Neurol 2008; 7: 683-89.
- ⁷⁷ Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement d et al. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Circulation 2000; 102: 1139-44.
- ⁷⁸ Bortolotto I, Henry O, Hanon O, Sikias P, Girerd X. Faisabilité et intérêts de l'automesure chez le sujet âgé de plus de 75 ans. Arch Mal Cœur Vaiss 1999; 92 : 1159-62.
- ⁷⁹ Hanon O, Seux ML, Pequignot R. Comment mesurer la pression artérielle à domicile des patients âgés avec troubles cognitifs : hétéromesure par l'accompagnant ou mesure ambulatoire ? Arch Mal Cœur Vaiss 2005; 98: 22.
- ⁸⁰ Heitterachi E, Lord SR, Meyerkort P, McCloskey I, Fitzpatrick R. Blood pressure changes on upright tilting test predict falls in older persons. Age Ageing 2002; 31: 181-86.
- ⁸¹ Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, Boouter LM, Lips P. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. Am J Epidemiol 1996; 143: 1129-36.
- ⁸² Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, Sharp DS, Chiu D, Foley D, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: The Honolulu Heart Program. Circulation 1998; 98: 2290-5.
- ⁸³ Ooi WL, Hossain M, Lipsitz LA. The association between orthostatic hypotension and recurrent falls in nursing home residents. Am J Med 2000; 108: 106-11.

⁸⁴ The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology: Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996; 46: 1470.

⁸⁵ Low PA, Opfer-Gehrking TL, Mc Phee BR, Fealey RD, Benarroch EE, Willner CL, et al. Prospective evaluation of clinical characteristics of orthostatic hypotension. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 617-22

⁸⁶ Gehrking JA, hines SM, Benrud-Larson LM, Opher-Gehrking TL, Low PA. What is the minimum duration of head-up tilt necessary to detect orthostatic hypotension? *Clin Auton Res* 2005; 15: 71-75.

⁸⁷ Hollister AS. Orthostatic hypotension: causes, evaluation, and management. *West J Med* 199 ; 157: 652-57.

⁸⁸ Mathias CJ. Orthostatic hypotension: causes, mechanisms, and influencing factors. *Neurology* 1995; 45: 6-11.

⁸⁹ Poggi L, Andre JL, Lyon A, Mallion JM, Plouin PF. Mesure clinique de la pression artérielle. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1988; 81 (Suppl HTA): 13-20.

⁹⁰ Andrejack M, Asmar R, Chanudet X, Chau NP, Denolle T, de Gaudemar R. La pression artérielle. Mesure, variations, interprétations, recommandations. Paris: Maloine; 1997.

⁹¹ Froissart M, Rossert J. Comment estimer la fonction rénale des sujets âgés ? Monographie : insuffisance rénale chronique chez le sujet âgé. *La revue du praticien* 2005; 55: 2223-29.

⁹² Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130 (6): 461-70.

⁹³ Hanon O. hypertension in the elderly: particularities and precautions. *Presse Med* 2009; 38: 614-20.

⁹⁴ Lasilix CT-7641. Avis de la commission de la transparence (10 mars 2010)-HAS www.has-sante.fr

⁹⁵ Wagner A. Etat des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007 : l'étude Mona Lisa. *BEH thématique* 2008; 49-50: 483-486.

⁹⁶ Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53: 96-104.

⁹⁷ Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47: 155-61.

- ⁹⁸ Bobrie G, Amara L, Postel-Vinay N, Plouin PF. Prise en charge de l'HTA résistante. *La revue du praticien* 2011; 862: 421-25.
- ⁹⁹ Weiss A, Grossman E, Beloosesky Y, Grinblat J. Orthostatic hypotension in acute geriatric ward: is it a consistent finding? *Arch Med* 2002; 162: 2369-74.
- ¹⁰⁰ Weiss A, Chagnac A, Beloosesky T, Weinstein T, Grinblat J, Grossman E. Orthostatic hypotension in the elderly: are the diagnostic criteria adequate? *J Hum Hypertens* 2004; 18: 301-05.
- ¹⁰¹ Puisieux F. Hypotension post-prandiale de la personne âgée : Régulation de la pression artérielle et ses troubles chez le sujet âgé. *Presse Med* 2003; 32: 1226-30.
- ¹⁰² Vanhanen H, Thijs L, Birkenhager W, Tilvis R, Sarti C, Tuomilehto J, et al. Associations of orthostatic blood pressure fall in older patients with isolated systolic hypertension. *Syst-Eur Investigators. J Hypertens* 1996; 14: 943-49.
- ¹⁰³ Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slama S, Junod AF, Unger PF. Prevalence of orthostatic hypotension among patients presenting with syncope in the Emergency Department. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 497-501.
- ¹⁰⁴ Applegate WB, Davis BR, Black HR, Smith WM, Miller ST, Burlando AJ. Prevalence of postural hypotension at baseline in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) cohort. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 1057-64.
- ¹⁰⁵ Tonkin AL, Wing LM. Effects of age and isolated systolic hypertension on cardiovascular reflexes. *J Hypertens* 1994; 12: 1083-88.
- ¹⁰⁶ Hajjar I. Postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in the elderly patient: impact of antihypertensive medications. *Drugs Aging* 2005; 22: 55-68.
- ¹⁰⁷ Saez T, Suarez C, Sierra MJ, Llamas C, Jimenez R, Vega S, et al. Orthostatic hypotension in the aged and its association with antihypertensive treatment: the EPICARDIAN study. *Med Clin* 2000; 114: 525-29.
- ¹⁰⁸ Gangavati A, Hajjar I, Quach L, Jones RN, Kiely DK, Gagnon P, Lipsitz LA. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston study. *J Am Geriatr Soc* 2001; 59(3): 383-89.
- ¹⁰⁹ Robertson D, Desjardin JA, Lichtenstein MJ. Distribution and observed associations of orthostatic blood pressure changes in elderly general medicine outpatients. *Am J Med Sci* 1998; 315: 287-295.
- ¹¹⁰ Le Jeune C, Hugues FC, Munera Y, Ozanne H. Dizziness in the elderly and calcium channel antagonists. *Biomed Pharmacother* 1991; 45: 33-36.
- ¹¹¹ Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Consequences of orthostatic blood pressure variability in middle-aged men (The Malmö Preventive Project). *J Hypertens* 2010; 28(3): 551-59.

¹¹² Bégaud B. et al. Does age increase the risk of adverse drug reaction? . Br. J. Clin. Pharmacol 2002; 54: 548-52.

¹¹³ Doucet J. et al : Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé : épidémiologie et prévention. La presse médicale ; octobre 1999 ; 28 (32) : 1789-93.

¹¹⁴ Ankri J. : Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. Gériatrie et Société ; décembre 2002; 103: 93-103

¹¹⁵ Aliskirène : un antihypertenseur trop peu évalué sur le marché. La Revue Prescrire 2009; 311: 657.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Cette étude épidémiologique, évaluative, observationnelle a inclus 102 patients hypertendus et âgés de plus de 70 ans, hospitalisés dans le service MGA de médecine gériatrique aiguë, de l'hôpital Félix Maréchal de Metz-Plappeville entre le 02 octobre 2009 et le 07 mai 2010. L'objectif principal était d'évaluer si les prescriptions des thérapeutiques anti-hypertensives instaurées en médecine générale étaient en accord avec les recommandations, en particulier européennes et françaises, concernant le traitement de l'hypertension artérielle des sujets âgés et très âgés. Les objectifs secondaires concernaient la iatrogénie de ces traitements, avec la recherche d'effets indésirables imputables aux traitements antihypertenseurs, et la vérification de l'atteinte des objectifs tensionnels théoriques. Les 102 patients ont bénéficié d'une mesure tensionnelle au repos aux 2 bras et de la recherche d'une hypotension orthostatique. Les données ont été aussi recueillies à partir des dossiers standardisés, de l'historique des prescriptions pharmacologiques lors de l'hospitalisation et des courriers de sortie. Les patients étaient âgés en moyenne de 83,4 ans. La clairance moyenne de la créatinine était de 53,9 ml/min/1,73m² (formule MDRD). 13% des patients de plus de 80 ans prenaient plus de 3 antihypertenseurs. Les diurétiques de l'anse étaient les molécules les plus prescrites (17,5% des prescriptions) et 39% des prescriptions de furosémide étaient hors AMM. Seuls 20% des monothérapies, 40% des bithérapies et 12,9% des trithérapies étaient en accord avec les recommandations 2005 de l'HAS. 26,5% des patients n'avaient pas atteint les objectifs tensionnels recommandés. La plupart des effets indésirables étaient liés à la prise de diurétiques.

TITRE EN ANGLAIS

Assessment of antihypertensive treatment prescription in the elderly.

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2011

MOTS-CLÉS :

Hypertension artérielle

Traitements antihypertenseurs

Sujet âgé

Iatrogénie

Hypotension orthostatique

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY cedex

