

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine



ANNEE 1995

THESE N° 3211

**LES DIURETIQUES DANS LE TRAITEMENT
DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE
DES SUJETS AGES DE PLUS DE 80 ANS
à partir de 352 cas**

THESE



POUR LE
**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 30 Mai 1995

par

Jean-Jacques FAUVET

née le 3 Juillet 1965 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

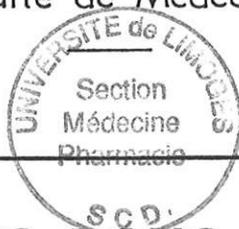
- | | |
|--|---------------|
| Monsieur le Professeur PIVA | PRESIDENT |
| Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT | JUGE |
| Monsieur le Professeur MERLE | JUGE |
| Monsieur le Professeur MOULIN | JUGE |
| Monsieur le Docteur CHARMES | MEMBRE INVITE |
| Monsieur le Docteur MENARD | MEMBRE INVITE |

ex: 3

Sibil:

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine



ANNEE 1995

THESE N° 32

**LES DIURETIQUES DANS LE TRAITEMENT
DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE
DES SUJETS AGES DE PLUS DE 80 ANS
à partir de 352 cas**

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 30 Mai 1995

par

Jean-Jacques FAUVET

née le 3 Juillet 1965 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur PIVA	PRESIDENT
Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT	JUGE
Monsieur le Professeur MERLE	JUGE
Monsieur le Professeur MOULIN	JUGE
Monsieur le Docteur CHARMES	MEMBRE INVITE
Monsieur le Docteur MENARD	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS : Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS :

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A mon père

A ma mère

A mon frère

A ma famille

A mes amis

A Monsieur le Professeur PIVA

Professeur des Universités de Médecine Légale
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service
Doyen de la Faculté de Médecine

Notre passage dans votre service nous a laissé un très agréable souvenir et vos cours à la Faculté étaient, pour nous, un moment privilégié.

Vous nous faites maintenant le grand honneur de présider cette thèse et nous vous en remercions.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT

Professeur des Universités de Néphrologie
Médecin des Hôpitaux
Chef des Hôpitaux
Chef de Service

Nous avons admiré la qualité de votre enseignement et l'étendue de vos connaissances.

Nous vous remercions pour votre participation à ce jury de thèse.

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

A Monsieur le Professeur MERLE

Professeur des Universités de Pharmacologie Clinique
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez fait le grand honneur de diriger ce travail.

Votre rigueur, votre disponibilité et votre compétence sont pour nous des exemples.

Votre présence au sein de ce jury nous touche beaucoup.

Veillez recevoir ici le témoignage de notre reconnaissance et l'expression de notre considération.

A Monsieur le Professeur MOULIN

Professeur associé à mi-temps

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse. Nous avons apprécié votre disponibilité et le dynamisme dont vous faites preuve dans la formation universitaire.

Nous accueillons votre présence au sein du jury de cette thèse avec un grand plaisir.

Veillez trouver ici l'expression de nos plus sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur CHARMES

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Votre compétence et vos conseils judicieux ont été pour nous source de réconfort.

Soyez assuré de notre reconnaissance et recevez l'expression de notre considération.

A Monsieur le Docteur MENARD

L'intérêt que vous avez porté à ce travail a été pour nous un encouragement.

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance.

PLAN

INTRODUCTION

LE REIN

- I) Anatomie
- II) Physiologie rénale
- III) Le rein du sujet âgé

DIURETIQUES

- I) Introduction
- II) Mode d'action
- III) Classification des diurétiques et principales caractéristiques pharmacologiques
- IV) Indications
- V) Effets indésirables

HYPERTENSION ARTERIELLE

- I) Définition
- II) Mesure de la tension artérielle
- III) Indication des diurétiques
- IV) Les grands essais cliniques
- V) Particularités de l'hypertension artérielle du sujet âgé

ETUDE

- I) Matériel et méthodes
- II) Résultats
- III) Discussion

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'évolution démographique des populations des pays industrialisés montre une augmentation du pourcentage et du nombre de personnes âgées et très âgées. Le Limousin, de par son évolution démographique, présente un pourcentage de personnes très âgées bien supérieur à la moyenne nationale.

La prévalence de l'hypertension artérielle des personnes âgées atteint 40 % et même 70 % dans la classe d'âge 85 à 95 ans.

Tout ceci fait de l'hypertension artérielle des personnes très âgées un problème quasi quotidien pour les médecins généralistes du Limousin.

Depuis 1919, date de la découverte à Vienne du premier agent à action natriurétique prononcée, les diurétiques ont toujours constitué un des principaux traitements de l'hypertension artérielle. Cependant, depuis la mise sur le marché des inhibiteurs calciques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), ces deux dernières classes ont essayé de remplacer les diurétiques. Il semble qu'il y ait actuellement un regain d'intérêt pour le traitement diurétique de l'hypertension artérielle des personnes âgées. L'objectif de ce travail est de faire le point sur ce sujet chez les personnes très âgées (plus de 80 ans). Pour cela nous répondrons à deux questions :

- faut-il traiter une hypertension artérielle chez un sujet âgé de plus de 80 ans ?

- est-ce que les diurétiques sont encore aujourd'hui une bonne indication ?

Pour étayer ce travail je me suis appuyé sur une étude concernant les diurétiques que vient de réaliser le Collège des Médecins Généralistes Enseignants de la faculté de médecine de Limoges.

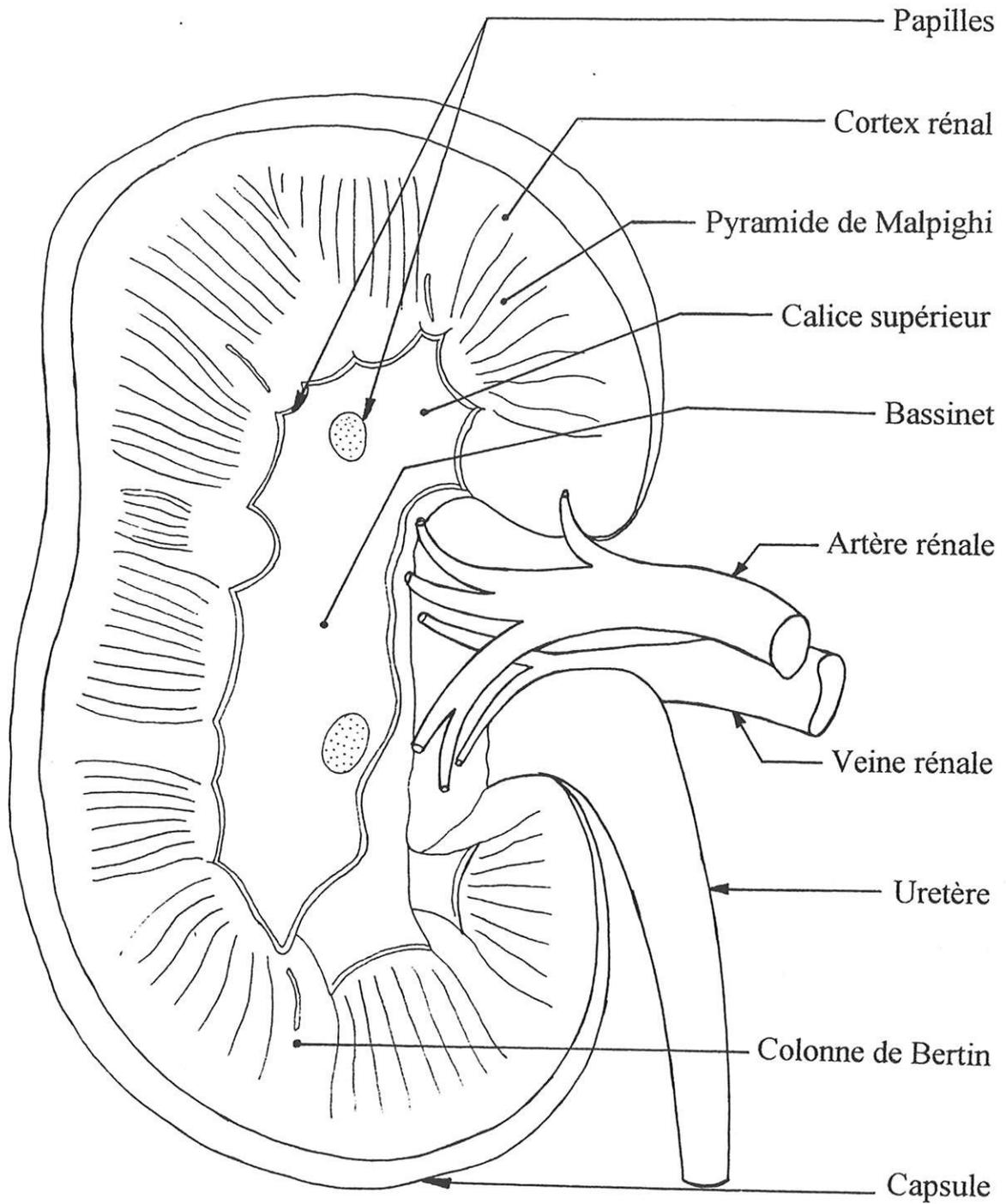
LE REIN

I) ANATOMIE

1) Le rein (figure page 14)

Les reins sont au nombre de deux. Ils sont situés à la partie postérieure de la cavité abdominale, dans les fosses lombaires. Ils sont placés symétriquement de chaque côté de la colonne vertébrale. Entourés par du tissu graisseux, ils ont une couleur rouge foncé et une forme de haricots à concavité interne. Au niveau de cette concavité se situe le hile qui livre passage à l'artère et à la veine rénale, ainsi qu'au bassinet (17, 91). Chaque rein pèse entre 130 et 150 g (17, 31, 58).

Le parenchyme rénal est composé de deux parties : une partie périphérique dite corticale et une partie centrale dite médullaire (58). Une section du rein met en évidence un certain nombre de pyramides médullaires (de huit à dix) dont les sommets s'ouvrent à l'intérieur des calices, tandis que leurs bases pénètrent dans le cortex. Quand on les regarde au microscope ces pyramides apparaissent constituées d'un grand nombre de tubes urinifères tortueux, serrés les uns contre les autres : ce sont les néphrons. Ils sont au nombre de un million environ par rein chez l'Homme (9, 17, 91). Chaque néphron se compose d'un corpuscule et du tube urinifère proprement dit. Les corpuscules de Malpighi ainsi que la partie distale du tube urinifère se trouvent dans la zone corticale du rein. La partie intermédiaire du tube urinifère, nommée anse de Henlé, plonge plus ou moins profondément dans la médullaire à l'intérieur des pyramides de Malpighi. Ces pyramides rassemblent les anses de Henlé, tubes collecteurs et capillaires (59). Leur sommet perforé de petits orifices constitue la papille rénale (59). Les tubes collecteurs collectent l'urine qui a traversé les tubes



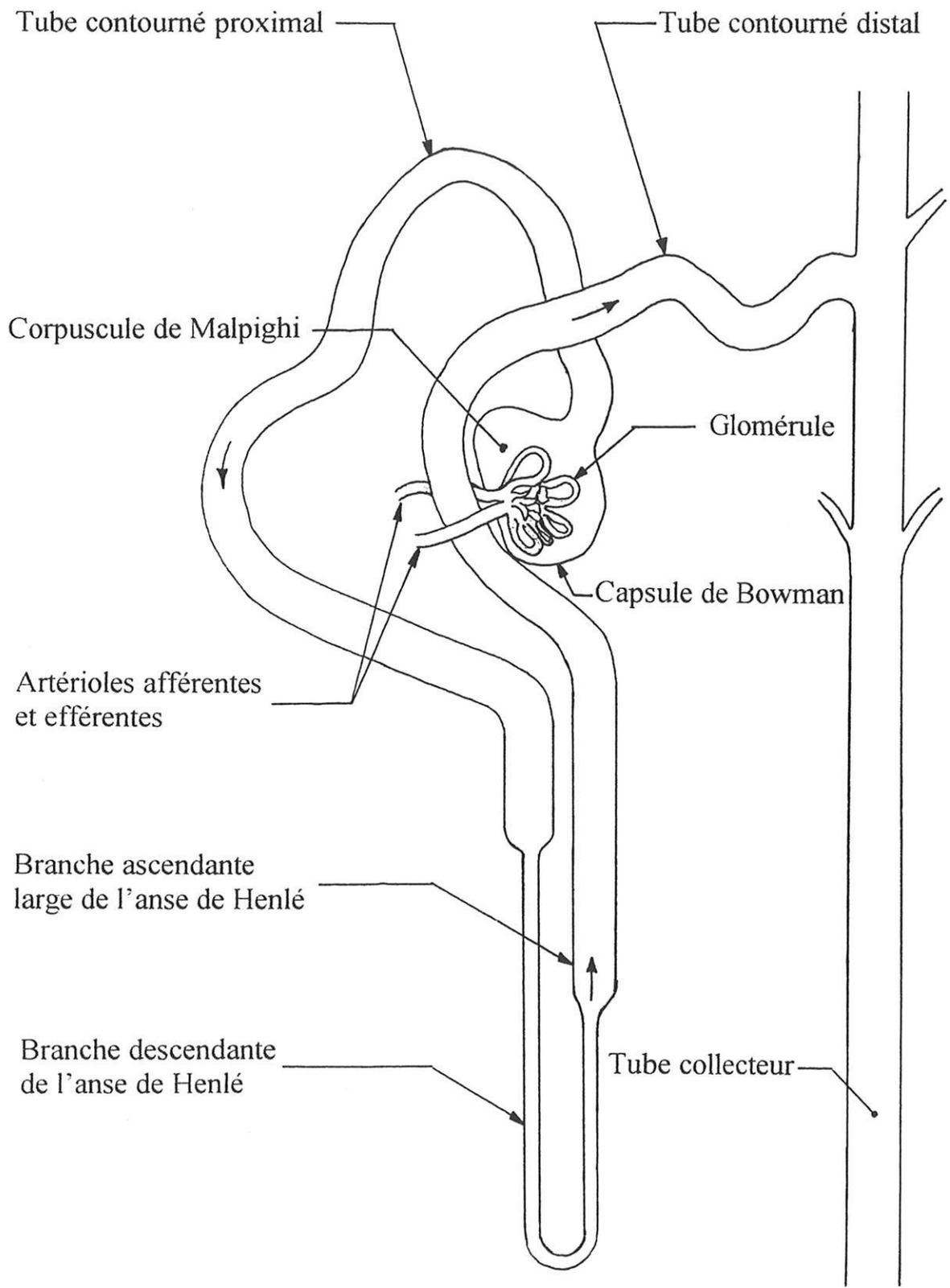
Coupe schématique d'un rein (91).

urinifères. Ils sont d'un calibre croissant et se déversent eux-mêmes dans les calices. Les colonnes de Bertin constituent le prolongement médullaire de la corticale séparant ainsi deux pyramides de Malpighi contiguës (59). Les grands calices, généralement au nombre de trois (supérieur, moyen et inférieur) collectent chacun l'urine de deux à quatre petits calices avant de se réunir pour former le bassinnet. Celui-ci se continue à son pôle inférieur par l'uretère.

2) Le néphron

Chaque néphron peut être considéré comme un rein en miniature. On peut le diviser en plusieurs parties (figure page 16).

Le corpuscule de Malpighi est composé lui-même de deux parties : la capsule de Bowman et le glomérule (9, 17). La capsule glomérulaire de Bowman est constituée par la portion proximale dilatée du tube urinifère (appelée tube contourné proximal). Elle apparaît comme un petit sac fin étroitement appliqué contre une touffe capillaire ou glomérule, dérivé du réseau artériolaire rénal. Entre ces deux formations se trouve l'espace de Bowman où s'écoule l'ultrafiltrat glomérulaire constituant l'urine primitive. La membrane glomérulaire est formée de trois feuillets (21, 58). Le premier est l'endothélium vasculaire percé de pores de 70 à 100 angströms de diamètre ; le deuxième est une basale formée de l'accolement des deux basales vasculaire et glomérulaire. Elle est perméable mais n'a pas de pore. En fait elle se comporte comme si elle avait des pores d'une taille inférieure à 70 angströms (taille de l'albumine) (18, 21, 28). Le troisième feuillet est l'épithélium viscéral formé de cellules nombreuses, très ramifiées, appelées podocytes (21, 58). Le glomérule est situé dans la corticale du rein.



Représentation schématique d'un néphron (58).

Après le glomérule se trouve le tube contourné proximal qui constitue la principale structure de réabsorption. Lui aussi est entièrement situé dans la corticale. Il est en contact étroit avec le réseau vasculaire (artères interlobulaires provenant des artères arquées) et son équipement cellulaire est riche en possibilités enzymatiques (9, 21). Ces deux éléments favorisent les processus de réabsorption passifs et actifs.

L'anse de Henlé se dirige perpendiculairement à la surface du rein et plonge à l'intérieur de la médullaire au niveau des pyramides de Malpighi. Elle est en contact avec un réseau vasculaire fait de vaisseaux droits provenant soit des artérioles efférentes des glomérules soit des artères arquées situées à la jonction cortico-médullaire (9, 21). De plus les cellules de cette anse ont une faible activité enzymatique. Tout cela en fait surtout une structure d'échanges osmotiques.

Le tube contourné distal est situé dans la corticale et bénéficie du même réseau vasculaire que le tube contourné proximal. Par contre ses cellules ont un équipement enzymatique moins riche.

Le tube collecteur traverse la médullaire parallèlement aux anses de Henlé en direction du sommet de la pyramide de Malpighi pour s'ouvrir dans un petit calice. Il est en contact avec le même système vasculaire que l'anse de Henlé (21).

L'appareil juxta-glomérulaire est constitué par le contact entre le tube contourné distal et le pôle vasculaire de son propre glomérule. Au pôle vasculaire du glomérule, les cellules mésangiales sont en contact avec les cellules de Goormaghtigh (lacis), elles-mêmes entourées par l'artériole

afférente, l'artériole efférente et le tube contourné distal du même néphron (9). Au niveau du tube contourné distal il y a des cellules épithéliales qui constituent la macula densa. Au niveau de l'artériole afférente il y a des cellules dites épithélioïdes qui sont responsables de la sécrétion de rénine (9). L'ensemble de ces formations, macula densa, cellules épithélioïdes et lacis constitue l'appareil juxta-glomérulaire qui exerce, très vraisemblablement, un contrôle de l'hémodynamique glomérulaire au niveau de chaque néphron.

II) PHYSIOLOGIE RENALE

Le rein joue le rôle d'un filtre permettant l'élimination des déchets. Cette action réglée de manière précise est fondamentale dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme. La majorité des produits excrétés apparaît dans le filtrat glomérulaire et est incomplètement réabsorbée par les tubules rénaux. Certaines substances peuvent également être sécrétées par les cellules tubulaires dans l'urine et ainsi être éliminées par le corps. Enfin d'autres substances subissent à la fois une sécrétion et une réabsorption. Par conséquent on remarque qu'il y a trois facteurs qui sont importants dans la détermination du volume et de la composition des urines : ce sont la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire (106).

1) La filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire consiste en l'ultrafiltration du plasma à travers la paroi des capillaires glomérulaires. Elle est sujette aux mêmes lois physiques que celles qui gouvernent le transport des fluides et des solutés à

travers toutes les membranes capillaires (83). La pression efficace de filtration (Pf) est la suivante (18, 58) :

$$P_f = P_g - (P_c + P_t)$$

- où P_g est la pression hydrostatique dans les capillaires. Elle est étroitement liée à la pression artérielle (106) et au calibre de l'artériole afférente ;

- où P_c représente la pression oncotique du plasma qui dépend de la concentration en protéines plasmatiques. Comme on l'a vu dans les rappels anatomiques la membrane glomérulaire présente des pores de petite taille, ce qui empêche la filtration d'une grande partie des protéines plasmatiques ainsi que les médicaments liés à ces protéines (18, 21, 83, 106) ;

- où P_t représente la pression hydrostatique dans l'espace de Bowman, elle-même égale à la pression dans le tube proximal (58).

Chez un sujet normal on peut attribuer les valeurs suivantes (28) :

$$P_f = 75 - (25 + 10) = 40 \text{ mm Hg.}$$

Le débit sanguin rénal est de 1200 ml par minute (21, 34) ce qui équivaut à 20 - 25 % du débit cardiaque (31).

Chez la personne âgée il est important de pouvoir estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) afin de s'assurer que les reins remplissent bien leur rôle. Cela nécessite l'utilisation d'une substance librement filtrée à travers les glomérules (c'est à dire non liée aux protéines plasmatiques), non toxique, n'altérant pas le rein et ne s'accumulant pas dans le parenchyme rénal ni réabsorbée ni sécrétée par les tubules (58). Pour une telle substance le débit filtré (en mg/mn) au niveau des glomérules correspond à sa concentration plasmatique P (en mg/ml) multipliée par le débit de filtration glomérulaire (en ml/mn). Le débit excrété de cette substance correspond à sa concentration urinaire U (en mg/ml) multipliée par le débit urinaire V (en

ml/mn). Si la substance choisie a les propriétés indiquées plus haut, le débit excrété est égal au débit filtré (21, 58) :

$$U \times V = P \times \text{DFG}$$

$$\text{DFG} = \frac{U \times V}{P}$$

Le débit de filtration correspond à la clairance de cette substance et il est exprimé en ml/mn. La substance de référence est l'inuline mais elle n'est pas utilisée en pratique courante car elle nécessite la mise en place d'une perfusion continue.

En pratique on utilise la mesure de la clairance de la créatinine C_{cr} pour évaluer le débit de filtration glomérulaire. La créatinine est une substance azotée qui provient du catabolisme musculaire (21). Sa production ne dépend pas de l'alimentation. Donc pour un sujet donné avec une masse musculaire fixe sa production quotidienne est stable. Normalement chez l'Homme la clairance de la créatinine est égale à :

$C_{cr} = 120 \pm 20 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$ de surface corporelle (18, 21, 30, 31, 34, 58). Ceci représente environ 20 % du débit plasmatique rénal (18, 31, 34, 83).

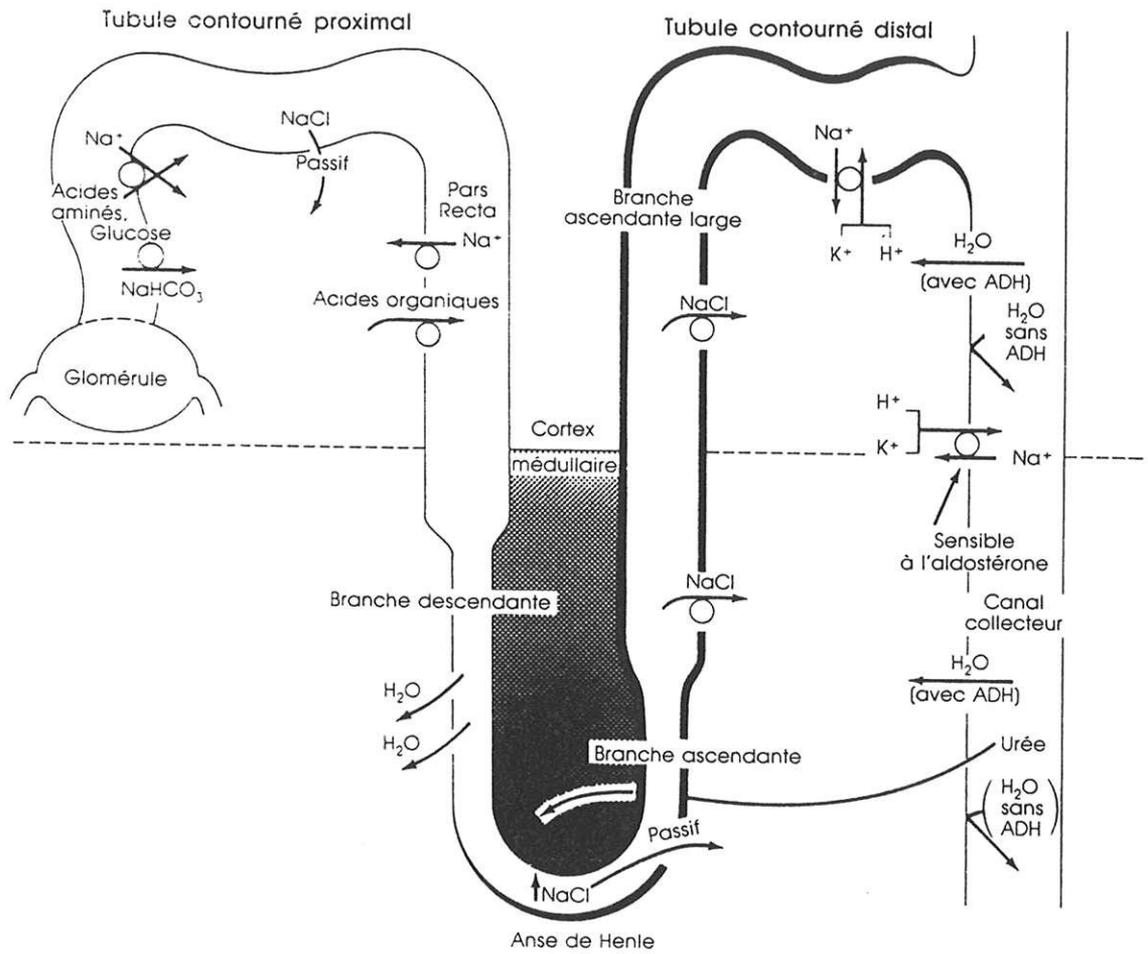
Bien souvent en pratique courante on lui préfère la mesure du taux de créatinine plasmatique qui varie en fonction inverse de la clairance et ce, assez précisément pour que l'augmentation de la créatinine plasmatique puisse être considérée comme un indice certain de baisse de la filtration glomérulaire (21). Le taux de créatinine plasmatique est de 0,06 à 0,12 mmol/l soit 7 à 14 mg/l (21).

Nous allons voir dans la suite de cet exposé que l'ultrafiltrat glomérulaire est en grande partie réabsorbé. En effet le débit de filtration glomérulaire est d'environ 180 l/24 h (18, 58) et la diurèse quotidienne d'environ 2 l. Donc 178 l sont normalement réabsorbés, soit près de 99 % de l'ultrafiltrat (18, 58, 106).

2) Le tube contourné proximal (figure page 22)

La plus grande partie de l'ultrafiltrat glomérulaire, soit environ les deux tiers, est réabsorbée pendant la traversée du tube contourné proximal (18, 34, 106). A sa sortie, l'osmolarité de la pré-urine est égale à celle du plasma. La réabsorption est donc iso-osmotique (21, 30, 106) et le pH de la pré-urine est identique à celui du plasma par tamponnage des ions. Certaines substances ont pratiquement totalement disparu de la pré-urine : c'est le cas du glucose, des acides aminés, des bicarbonates et du potassium (12, 21, 58). En revanche, le sodium et le chlore sont à des concentrations voisines de la concentration plasmatique (21).

Les principaux mécanismes de cette importante réabsorption hydro-électrolytique sont les réabsorptions actives de sodium et de bicarbonate (18, 21). Le sodium est réabsorbé par transport actif grâce à une **Na⁺, K⁺ - ATPase** située sur la membrane basolatérale des cellules tubulaires. En consommant de l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP, elle permet le transport de Na⁺ hors de la cellule en direction de l'espace interstitiel (et le K⁺ en sens inverse) (5, 30, 34, 106). Ceci permet la création d'un gradient favorable à l'entrée de Na⁺ au niveau du pôle apical de la cellule (luminal). Cette entrée se fait par l'intermédiaire d'un cotransport de Na⁺ avec le D-glucose, des acides aminés ou certains ions organiques, d'un



Fonctions de transport ionique des différents segments anatomiques du néphron (18).

échange Na^+/H^+ ou d'une diffusion par des canaux ioniques (18, 34). Le flux d'eau et de Na^+ dépend de nombreux facteurs parmi lesquels on trouve des facteurs physiques tels que les gradients transépithéliaux de pression hydrostatique et oncotique (forces de Starling), des facteurs hormonaux (hormone parathyroïdienne, angiotensine), le système nerveux sympathique et la filtration glomérulaire (5, 21, 34). L'anion accompagnant le Na^+ est principalement l'ion bicarbonate (HCO_3^-) dans les segments initiaux du tube proximal et le Cl^- dans les segments plus éloignés (5, 34).

Le bicarbonate est réabsorbé par le mécanisme de l'anhydrase carbonique. Près de 90 % des ions bicarbonate filtrés au niveau du glomérule sont réabsorbés dans le tube contourné proximal (5, 34, 64). Cette réabsorption se réalise essentiellement grâce à la sécrétion de H^+ dans la lumière tubulaire qui dépend elle-même de la réabsorption de Na^+ (échange Na^+/H^+ cité plus haut). Dans la lumière tubulaire l'ion H^+ s'associe à l'ion HCO_3^- pour former l'acide carbonique. Par la suite celui-ci se dissocie en eau (H_2O) et gaz carbonique (CO_2) (5, 30, 34). Le CO_2 diffuse à travers la paroi apicale de la cellule et sous l'influence de l'anhydrase carbonique s'associe à l'eau pour former de l'acide carbonique. L'inhibition de cette enzyme entraîne un défaut d'acidification et une diminution marquée de la réabsorption de bicarbonate dans le tube proximal (34). Une partie des ions HCO_3^- ayant échappé à cette réabsorption est réabsorbée dans les segments distaux du néphron (34).

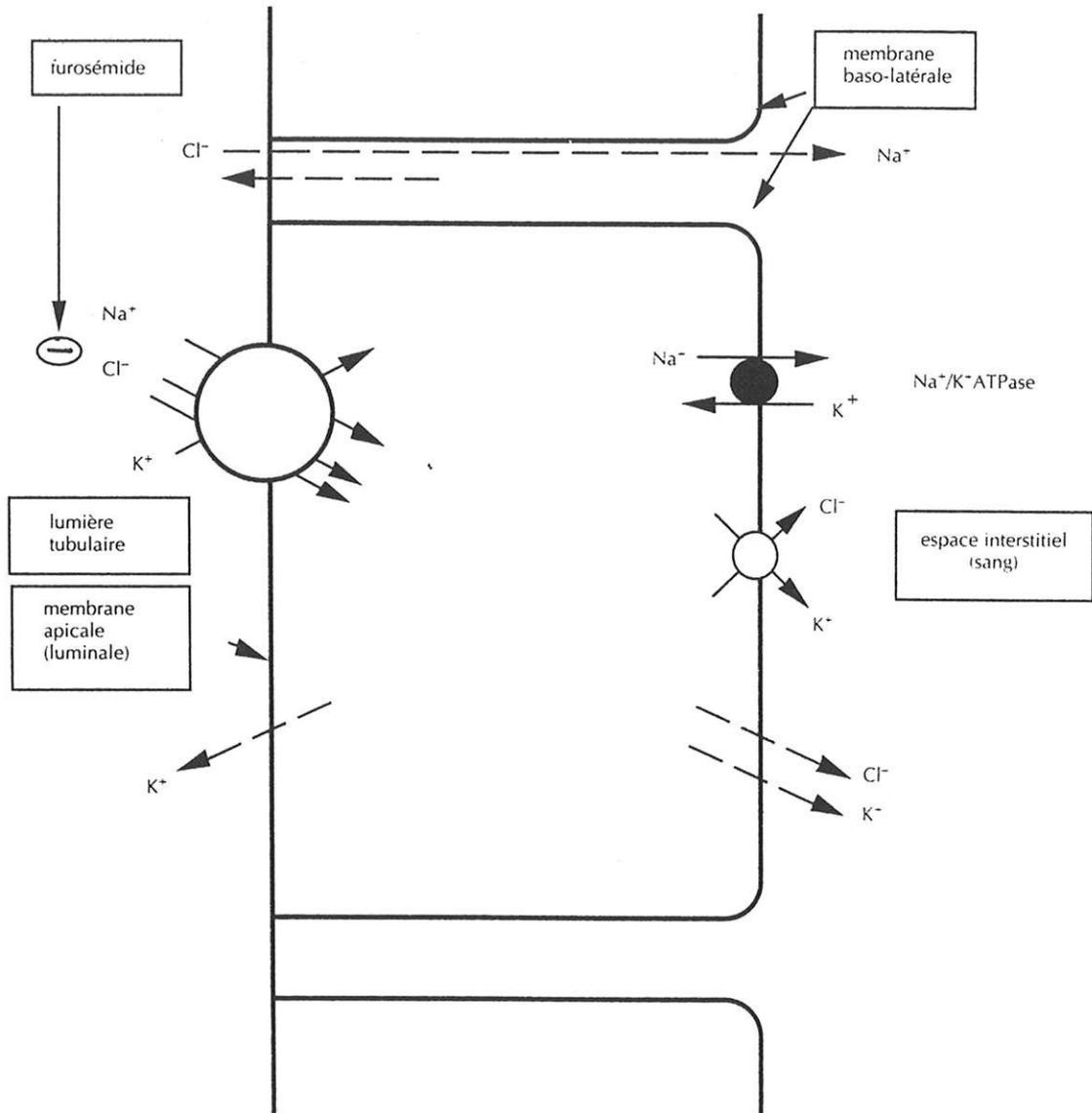
Le tube contourné proximal joue un rôle important dans l'activité des diurétiques. En effet la majorité d'entre eux sont des cations ou anions organiques fortement liés aux protéines plasmatiques qui ne filtrent pas au niveau du glomérule. Ils sont donc sécrétés dans la lumière tubulaire (5, 34).

3) L'anse de Henlé (figures pages 22 et 25)

Le rôle de l'anse de Henlé est d'établir un gradient osmotique cortico-papillaire. Cette anse peut être divisée en deux parties qui ont chacune un mode d'action différent.

La branche étroite descendante de l'anse de Henlé est caractérisée par une faible perméabilité au Na^+ mais une forte perméabilité à l'eau (30). De plus il n'existe pas de système actif de réabsorption des ions Na^+ ou Cl^- (18). Par contre, ces ions peuvent pénétrer dans la lumière tubulaire (21). La pré-urine qui arrive à la fin de la branche descendante est plus riche en osmoles (de deux à quatre fois supérieure suivant la longueur de l'anse et l'état d'hydratation) et son volume est peu différent de ce qu'il est à la sortie du tube contourné proximal (21).

La branche large ascendante de l'anse de Henlé diffère de la branche descendante par son imperméabilité à l'eau et sa forte perméabilité au chlorure de sodium (5, 18, 21, 30, 34). On retrouve au niveau de la paroi basolatérale des cellules de ce segment la Na^+ , K^+ - **ATPase** déjà vue au niveau du tube contourné proximal (5, 18, 34, 64). Celle-ci abaisse la concentration intracellulaire de Na^+ créant ainsi un gradient électrochimique transmembranaire favorable à son entrée dans la cellule. Cette entrée passive de Na^+ dans la cellule est médiée par un cotransport électriquement neutre. Il associe le transport d'un ion Na^+ avec celui d'un ion K^+ et deux ions Cl^- (cotransporteur Na^+ , $\text{K}^+/2 \text{Cl}^-$) (5, 18, 34). Ces différents mécanismes créent une différence de potentiel transépithélial de 5 à 25 mV, selon les conditions, nécessaire à la réabsorption passive de plusieurs cations (Ca^{++} ,



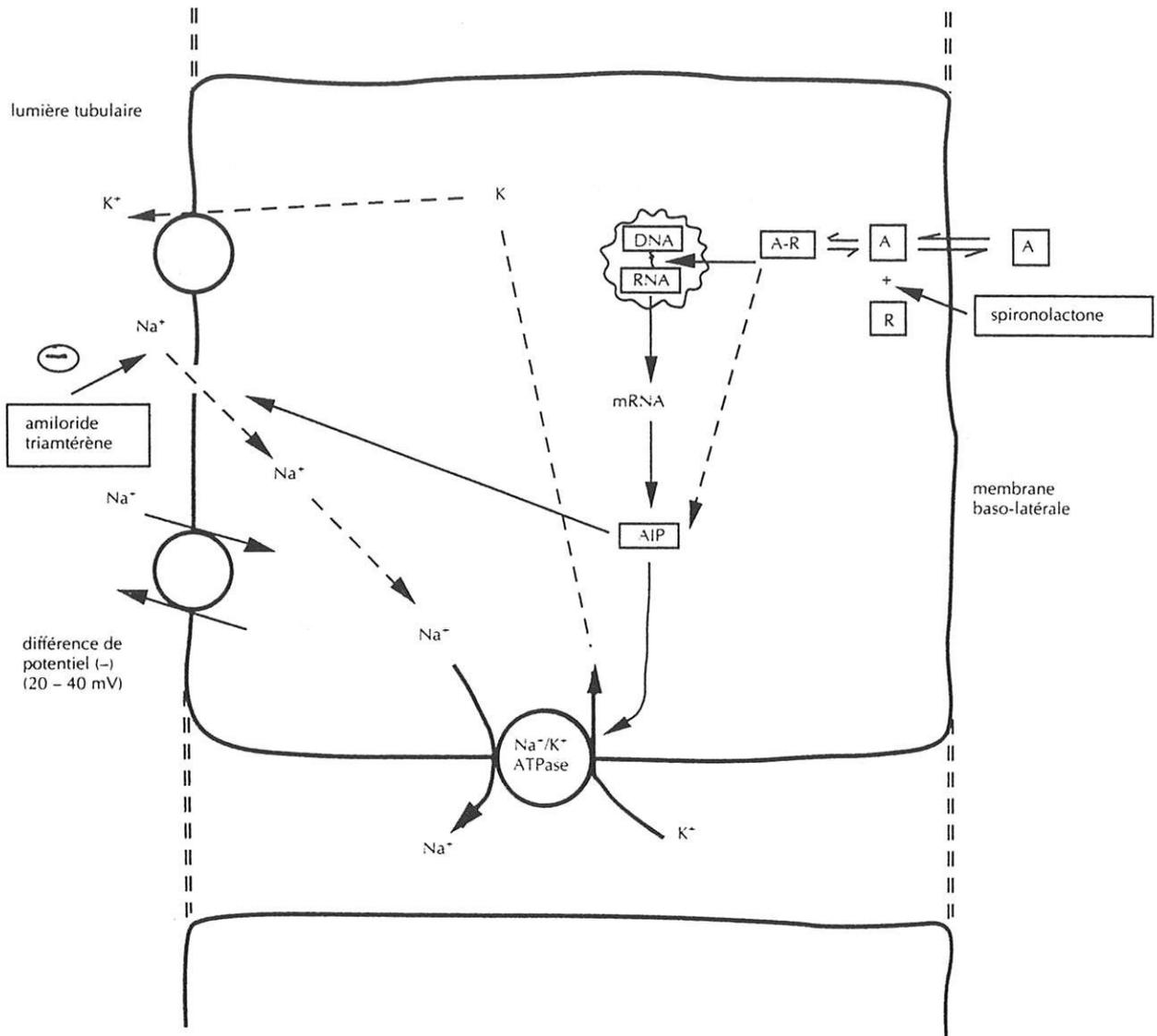
Transferts ioniques au niveau de la cellule tubulaire de la branche ascendante de l'anse de Henlé et mode d'action des diurétiques (5).

Mg⁺⁺, NH₄⁺, K⁺) (34). Cette réabsorption d'osmoles sans eau entraîne une dilution progressive de la pré-urine et son osmolalité à la fin de l'anse de Henlé est d'environ 100 à 150 mOsm/Kg (21, 34). Par ailleurs, environ 25 % du Na⁺ filtré est réabsorbé dans ce segment du néphron (5, 34, 64).

4) Le tube contourné distal (figures pages 22 et 27)

Ce segment du néphron présente une hétérogénéité structurelle et fonctionnelle marquée avec en particulier deux types de cellules : les cellules principales qui réabsorbent le sodium et sécrètent le potassium, les cellules intercalaires qui régulent la sécrétion de protons et réabsorbent activement le potassium (5, 34). Les principales propriétés fonctionnelles de ce segment concernent les transports d'électrolytes comprenant une réabsorption de Na⁺ et de Cl⁻, une sécrétion de K⁺, de H⁺, de NH₃ et dans certaines conditions, de HCO₃⁻ (34).

La réabsorption de Na⁺ se fait sans réabsorption d'eau, ce qui contribue à diluer la pré-urine et sans réabsorption d'anion, ce qui crée une électronégativité de la lumière tubulaire (environ 50 mV, lumière négative) (21, 34). L'entrée de Na⁺ dans la cellule se fait passivement grâce à un gradient électrochimique de Na⁺ créé par l'activité de la Na⁺, K⁺ - ATPase basolatérale (5, 34). Au niveau de la paroi apicale le Na⁺ traverse des canaux spécifiques qui peuvent être bloqués par certains diurétiques (5, 34). L'aldostérone stimule la Na⁺, K⁺ - ATPase basolatérale favorisant la baisse intracellulaire de Na⁺ et l'augmentation intracellulaire de K⁺ (5, 18). Environ 5 % du Na⁺ filtré est réabsorbé à ce niveau du néphron (5, 64).



Représentation schématique des transferts ioniques au niveau de la cellule tubulaire distale et des cellules du tube collecteur. Mode d'action des diurétiques épargneurs de potassium (5).

A, aldostérone ; AIP, aldosterone induced protein ; A-R, complexe aldostérone-récepteur.

L'électronégativité de la lumière tubulaire favorise le passage de cations tels que le K^+ ou le H^+ des cellules tubulaires vers la lumière tubulaire (21). L'excrétion de K^+ est passive dans le tube contourné distal et dépend directement de l'activité de la $Na^+, K^+ - ATPase$. L'importance de son excrétion dépend aussi de sa concentration plasmatique, des minéralocorticoïdes et de l'équilibre acido-basique (21). En effet, en cas d'acidose l'excrétion de H^+ domine par rapport à celle de K^+ . L'excrétion de H^+ dépend des mêmes facteurs que celle de K^+ .

Le tube contourné distal joue un rôle dans l'acidification de l'urine (30). La glutaminase de la cellule tubulaire désamine la glutamine et l'acide glutamique. L'ammoniac produit diffuse vers la lumière tubulaire où se trouve la concentration la plus importante de H^+ (21, 30). Il se forme des ions ammonium (NH_4^+) qui diminuent l'acidification en se combinant aux ions chlorure (30).

5) Le tube collecteur (figure page 22)

La réabsorption de Na^+ ainsi que les mécanismes de régulation de l'acidification urinaire se poursuivent au niveau du tube collecteur (18, 21, 30, 34). La sécrétion de K^+ est en partie active dans ce segment (34). La réabsorption de Na^+ est active sous la dépendance de minéralocorticoïdes (18). Elle représente environ 1 à 3 % du Na^+ filtré (34). Cette réabsorption faible quantitativement est stratégiquement importante puisqu'elle contrôle la fraction finale du chlorure de sodium retenu (34).

La particularité de cette partie du néphron est le contrôle de la perméabilité à l'eau de son épithélium par une hormone antidiurétique post-

hypophysaire : la vasopressine ou ADH (18, 21, 30, 34, 64). En présence d'ADH le tube collecteur devient perméable et la réabsorption de l'eau est déterminée par le gradient d'osmolarité entre la lumière tubulaire et la médullaire. L'urine qui en résulte est donc hypertonique. En l'absence d'ADH l'urine reste hypotonique (18, 64).

6) L'appareil juxta-glomérulaire

Il présente une double fonction endocrine en sécrétant la rénine et l'érythropoïétine. La sécrétion de la rénine dépend des variations de la perfusion rénale. Elle augmente en cas de baisse de la pression de perfusion ou de baisse du débit de perfusion, en cas de stimulation sympathique (21). De plus chaque néphron adapte sa filtration glomérulaire par l'intermédiaire de la rénine en fonction de la composition de la pré-urine arrivant dans le tube contourné distal (notamment en Na^+) (9, 21).

III) LE REIN DU SUJET AGE

A partir de la fin de la croissance, les reins subissent un processus de sénescence qui se traduit par des altérations anatomiques et fonctionnelles (31). Les fonctions rénales diminuent à mesure que l'âge avance. Cela suffit pour que le rein conserve sa capacité à maintenir normal l'équilibre hydroélectrolytique mais il a perdu une grande partie de son pouvoir d'adaptation aux conditions pathologiques (40, 49, 80). Il est parfois difficile de déterminer la part qui revient au vieillissement de celle qui découle des maladies survenues au cours de l'existence. Parmi elles, il faut principalement retenir les pathologies cardio-vasculaires, les infections urinaires, le diabète sucré et les effets néphrotoxiques des médicaments

prises durant toute l'existence (31, 39, 49). De plus, lors du vieillissement normal de sujets en bonne santé, il y a des variations considérables de l'altération des fonctions rénales d'un sujet à l'autre (78).

1) Les modifications morphologiques

Le poids du rein reste constant jusqu'à l'âge de 50 ans avant de diminuer de 20 % environ à l'âge de 80 ans (31, 39, 49, 75). Cette perte de la masse rénale prédomine sur la corticale et elle est partiellement compensée par l'augmentation de la quantité de graisse au niveau du sinus rénal et par l'intensification de la fibrose interstitielle médullaire (15, 31, 39, 49).

La prépondérance corticale de la diminution de la masse rénale est en rapport avec le remaniement vasculaire que subit cette zone (49, 75). Il existe des lésions vasculaires d'artériosclérose qui semblent dépendre de l'âge, même en l'absence d'hypertension artérielle (75). En effet ces lésions de néphroangiosclérose ne semblent pas strictement superposables à celles rencontrées chez l'hypertendu (31). TRACY (1988) distingue deux variantes de néphroangiosclérose avec hyperplasie fibroblastique de l'intima et atrophie de la média. L'une affecte les vaisseaux proximaux et l'autre les vaisseaux distaux. Il constate que le « vieillissement » augmente plus l'épaisseur de l'intima des vaisseaux proximaux par rapport aux vaisseaux distaux alors que pour l'hypertension artérielle c'est inverse (31). Par ailleurs la dégénérescence scléreuse ne se fait pas de la même façon dans les glomérules corticaux et ceux juxta-médullaires. Dans la corticale, l'atrophie aboutit à un arrêt de la circulation glomérulaire par destruction du flocculus. Par contre au niveau juxta-médullaire il y a une simplification de la

microcirculation glomérulaire par anastomose entre les artérioles afférentes et efférentes ce qui entraîne un accroissement du débit sanguin dans la médullaire (15, 31, 49, 75, 80).

Chez l'Homme les modifications des glomérules sont presque constantes. Le nombre de glomérules diminue de 15 à 30 % à la huitième décennie de vie (49, 75). Ce phénomène prédomine au niveau de la corticale. Le glomérule se collabe progressivement, la membrane basale des capillaires se plisse et un matériel hyalin envahit le mésangium des anses résiduelles et l'espace capsulaire (15, 31, 39, 49, 75, 88).

Au niveau des tubes on note l'épaississement des membranes basales, une fibrose interstitielle ainsi que l'apparition de diverticules au niveau des tubes distaux (15, 39, 49, 75, 80).

2) Les modifications fonctionnelles

A) La filtration glomérulaire

Les fonctions d'excrétion, appréciées de façon globale par le taux de filtration glomérulaire, diminuent de 46 % entre 30 et 90 ans (31, 39, 49, 75). Cette diminution s'accélère après 60 ans (75). Dans l'étude longitudinale de Baltimore, ROWE (1976) mesure le taux moyen de la clairance de la créatinine et de la créatinine sérique en fonction de l'âge des personnes (tableau ci-dessous) (15, 31, 78, 88).

Age (années)	Clairance de la créatinine (ml/mn/1,73 m ²)	Créatinine sérique (mg/dl)
25 - 34	140,1	0,81
35 - 44	132,6	0,81
45 - 54	126,8	0,83
55 - 64	119,9	0,84
65 - 74	109,5	0,83
75 - 84	96,9	0,84

On remarque que la créatinine plasmatique ne varie pas alors que la filtration glomérulaire diminue. Cela nous incite à être très prudent quant à l'utilisation de la créatinine plasmatique comme seul critère de surveillance de la fonction rénale. Sa stabilité vient du fait que le vieillissement de la personne s'accompagne d'une réduction de sa masse musculaire (39, 49, 75, 78, 85, 88).

Toujours à partir de l'étude de Baltimore où les sujets ont été suivis pendant 23 ans, LINDEMAN (1985) remarque qu'environ un tiers des sujets garde une filtration glomérulaire stable (31, 49, 78). C'est surtout chez les sujets hypertendus qu'il observe une diminution de la filtration glomérulaire (49). Donc l'altération de la fonction rénale n'est pas une conséquence inévitable du vieillissement (31, 78).

Des formules sont élaborées pour estimer la clairance de la créatinine sans recourir aux prélèvements urinaires. Une des plus utilisées est celle de COCKCROFT et GAULT (elle n'est pas utilisable chez les malades très dénutris) (11, 15, 31, 39, 78, 85, 88) :

$$C \text{ (ml/mn)} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Poids (Kg)}}{72 \times \text{Créatinine (mg / dl)}}$$

Pour les femmes on multiplie ce résultat par 0,85 (78, 88).

B) Le flux sanguin rénal

Le flux plasmatique rénal efficace, estimé par la mesure de la clairance de l'acide para-amino-hippurique (PAH), diminue avec l'âge en raison de la diminution de la part du débit cardiaque qui est dévolue au rein (15, 27, 31, 39, 78). Il diminue de 38,9 l/h (649 ml/mn) durant la quatrième décennie à 17,3 l/h (289 ml/mn) durant la neuvième décennie (49, 78). Cette baisse est plus importante que celle notée pour la filtration glomérulaire d'où une augmentation de la fraction de filtration avec l'âge (31, 49).

C) Autres modifications fonctionnelles

On note une altération progressive des fonctions tubulaires avec une diminution du pouvoir de concentration du rein (31, 39, 49, 78). L'osmolarité des urines passe de 1050 mOsm/l chez le sujet de 50 ans à 880 mOsm/l chez le sujet de 70 ans (49). Ceci est dû à la redistribution du flux sanguin médullaire (49).

On remarque aussi un retard de la réduction de la natriurèse lors des épisodes de déshydratation, une diminution du pouvoir d'excrétion des ions hydrogène, une diminution des capacités de transfert tubulaire (glucose, ...) (31, 39, 88). L'activité rénine plasmatique diminue peu avec l'âge mais est

moins stimuable par l'orthostatisme ou par la contraction volémique (39, 40, 65, 80, 88).

DIURETIQUES

I) INTRODUCTION

Les diurétiques sont des médicaments qui augmentent la diurèse en provoquant une élimination rénale accrue des électrolytes et de l'eau provenant du liquide extracellulaire (22, 30, 35). Ils appartiennent à plusieurs classes chimiques distinctes et possèdent différents sites et mécanismes d'action qui seront précisés par la suite.

Historiquement, les premiers agents à effet natriurétique prononcé ont été les diurétiques mercuriels dont l'effet est reconnu à Vienne en 1919 (34). Ils sont utilisés durant plus de 30 ans. Par la suite, dans le milieu des années trente, on découvre les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. La poursuite des recherches sur ces deux classes de diurétiques permet en 1958 la découverte d'un nouveau groupe de diurétiques appelés thiazidiques et en 1962 celle des diurétiques dits de l'anse de Henlé (34). Dès le milieu des années cinquante apparaissent les diurétiques antikaliurétiques.

Les diurétiques sont la famille de médicaments la plus fréquemment prescrite chez les personnes âgées. Environ 20 % des personnes de plus de 65 ans et presque 40 % de celles de plus de 80 ans prennent un diurétique (40, 107).

II) MODE D'ACTION

Les diurétiques agissent en inhibant la réabsorption du sodium en différents points du néphron. Celui-ci peut être divisé en quatre zones (22, 34) : le tube contourné proximal, le segment large de la branche ascendante de l'anse de Henlé, le segment de dilution (situé entre l'anse de Henlé et le

tube distal) et l'ensemble segment terminal du tube contourné distal, tube collecteur cortical. Comme ces zones sont disposées en série les médicaments ont un effet direct sur un segment du néphron et un effet indirect sur les segments situés en aval (106).

1) Le tube contourné proximal

La plus grande partie du sodium est réabsorbée au niveau de ce segment. Les classes de diurétiques utilisées aujourd'hui n'agissent pas sur ce segment (22). Seuls agissent les diurétiques osmotiques et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (34).

2) La branche ascendante de l'anse de Henlé

Dans ce segment une réabsorption de chlore et de sodium sans réabsorption d'eau participe à la création d'un gradient cortico-papillaire (79, 101). C'est le site d'action des diurétiques de l'anse : *furosémide*, *bumétanide*, *acide étacrynique* (22, 34).

3) Le segment de dilution

Dans ce segment la réabsorption de chlore et de sodium contribue à rendre la pré-urine hypo-osmolaire par rapport au plasma (22). C'est le site d'action des diurétiques thiazidiques (22, 34).

4) L'ensemble tube contourné distal et tube collecteur

C'est à ce niveau que se réalise l'ajustement final de la quantité de sodium éliminée dans les urines. En cas d'arrivée massive de sodium dans ce segment, une partie est réabsorbée sans réabsorption associée de chlore. Cela crée un déséquilibre électrochimique au niveau de la membrane apicale des cellules tubulaires qui favorise l'élimination d'ions potassium ou hydrogène (21, 22, 34). Cette réabsorption est régulée par l'aldostérone (5, 18, 22) et inhibée par les diurétiques antikaliurétiques (antialdostérones et pseudo-antialdostérones) (22, 34).

III) CLASSIFICATION DES DIURETIQUES ET PRINCIPALES CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

Les diurétiques peuvent être regroupés en diurétiques hypokaliémiants (diurétiques de l'anse et thiazidiques), diurétiques hyperkaliémiants (antialdostérones et pseudo-antialdostérones) et les autres molécules qui ne sont plus utilisées aujourd'hui comme diurétique (les diurétiques osmotiques, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les xanthines et les organomercuriels) (30, 35, 51). En fait cela correspond à trois familles définies plus par leur site d'action que par leur structure chimique (22).

1) Les diurétiques de l'anse

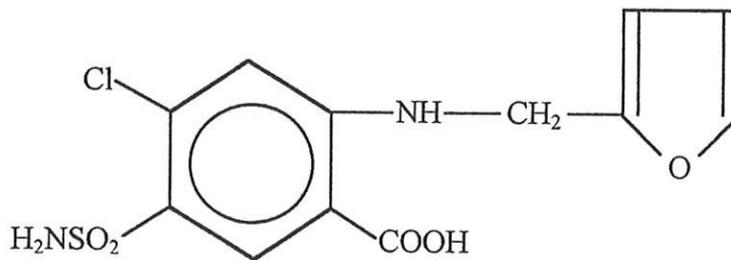
L'existence d'un effet diurétique maximal particulièrement élevé permet d'individualiser un groupe de diurétiques dit à « plafond élevé » caractérisé par une efficacité remarquable (high-ceiling diuretics) (106). Ce groupe comprend trois représentants principaux : le *furosémide*, le

bumétanide et *l'acide étacrynique*. Seuls les deux premiers sont disponibles sur le marché français. Ce sont les diurétiques les plus puissants en usage actuellement (ils sont près de cinq fois plus puissants que les diurétiques thiazidiques) (83).

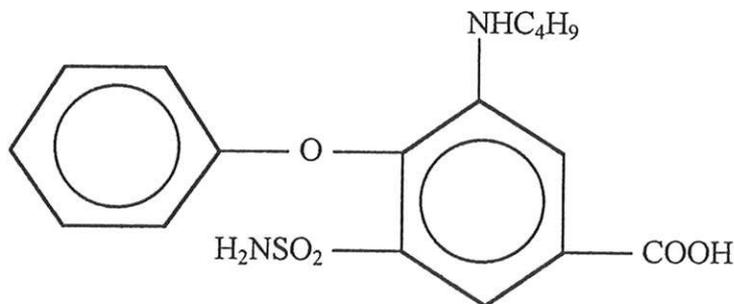
A) Structure chimique

Le *furosémide* est un dérivé de l'acide sulfanyl anthranilique (30, 34, 106). Le *bumétanide* est un dérivé de l'acide 3-aminobenzoïque (106). Leur structure chimique est la suivante (30, 34, 106) :

Le *furosémide* (34, 106) - Lasilix[®], Furosémix[®], Furosémide[®]



Le *bumétanide* (34, 106) - Burinex[®]



B) Principales caractéristiques pharmacologiques (figure page 25)

Ces diurétiques agissent sur le segment ascendant de la branche large de Henlé (12, 22, 101). Ils possèdent également une action accessoire au niveau du tube contourné proximal et du segment de dilution (103, 106). Comme pour d'autres acides organiques les diurétiques de l'anse doivent être sécrétés activement dans le tube proximal. Ils augmentent l'excrétion urinaire d'eau et de nombreux électrolytes tels que Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , Mg^{++} , NH_4^+ et HCO_3^- pour le *furosémide* (30, 34, 106). L'excrétion fractionnelle de Na^+ dans l'urine peut atteindre 30 % de la quantité filtrée (12, 30). Ces diurétiques agissent à la face luminale des cellules tubulaires en inhibant le mécanisme de cotransport Na^+ , $\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (4, 34, 106). Par conséquent ils diminuent l'hyperosmolarité interstitielle de la médullaire et suppriment ainsi la capacité de concentration maximale des urines (34, 101). Ils diminuent mais ne suppriment pas la capacité de dilution lors de surcharge hydrique (34, 87). Sous l'effet de ces diurétiques une plus grande quantité de sodium arrive au niveau du segment distal du néphron. Une partie est réabsorbée sous l'influence de l'aldostérone ce qui a pour effet d'augmenter la quantité de potassium excrétée (22, 34, 106).

Le mécanisme par lequel ces diurétiques réduisent la réabsorption de Ca^{++} et de Mg^{++} est mal connu (34). Ils stimulent l'acidification de l'urine par un mécanisme qui est, lui aussi, mal défini (34). L'élimination du chlore l'emporte sur celle du sodium ce qui peut entraîner une alcalose métabolique hypochlorémique (12, 106).



Les diurétiques de l'anse augmentent aussi le flux sanguin rénal (12) au profit de la zone corticale (103, 106) sans augmentation du taux de filtration glomérulaire (106).

L'effet natriurétique est d'apparition rapide, 30 minutes après l'ingestion par voie orale, quelques minutes après l'injection intraveineuse (12, 22, 72, 103). Ces diurétiques sont absorbés par le tube digestif (12, 30) mais leur sel, très hydrosoluble, est utilisé par voie injectable (12). Après administration orale, le *furosémide* est absorbé à 60 % alors que le *bumétanide* est absorbé rapidement à plus de 95 % (103, 106). Ils sont largement liés aux protéines sériques (95 à 98 %) (34, 103, 106). Ils ont une demi-vie moyenne d'élimination de 1 à 2 heures (103, 106). Pour le *bumétanide* l'élimination est essentiellement urinaire : 65 % sous forme inchangée après 24 heures et 18 % dans les fèces (103). Le *furosémide* est éliminé par voie digestive et rénale (30 à 50 %) (12, 103) sous forme inchangée (34). En cas d'insuffisance rénale la voie d'excrétion biliaire supplée la voie rénale et évite l'accumulation du produit (30, 103).

L'action salidiurétique des diurétiques de l'anse croît proportionnellement aux doses administrées et persiste en cas d'insuffisance rénale (4, 22, 103).

Les diurétiques de l'anse possèdent une action hémodynamique se caractérisant par la diminution de la pression capillaire pulmonaire et par l'augmentation de stockage du lit vasculaire veineux (4, 101, 103, 106).

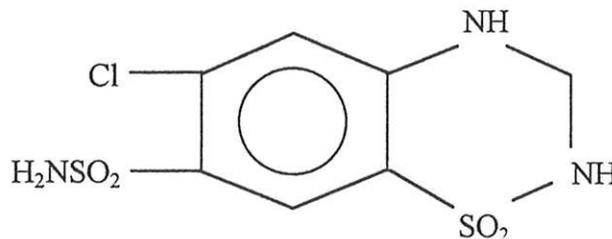
2) Les diurétiques thiazidiques et apparentés

Historiquement, ce furent les premiers diurétiques oraux, bien tolérés, d'action puissante (83, 106). On l'a vu dans le paragraphe précédent, ils ont une action modérée mais contrairement à celle des diurétiques de l'anse elle est plus durable (4, 12, 83). Autre différence, ils ne sont administrés que par voie orale (12).

A) Structure chimique

Ces composés sont des dérivés du *chlorothiazide* (34). Celui-ci est synthétisé par condensation de la *chlordisulfamylaniline*, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, avec l'*acide formique* (34). Le *chlorothiazide* possède le même effet inhibiteur de l'anhydrase carbonique que son précurseur mais une plus grande efficacité natriurétique. Le dérivé hydrogéné du *chlorothiazide*, l'*hydrochlorothiazide*, est environ 10 fois plus puissant que lui comme natriurétique mais moins puissant comme inhibiteur de l'anhydrase carbonique (34, 101). C'est de l'*hydrochlorothiazide* que dérive la majorité des diurétiques thiazidiques actuellement utilisés.

L'hydrochlorothiazide (34, 106) - Esidrex®



Les composés apparentés aux diurétiques thiazidiques sont formés en remplaçant le cycle hétérocyclique (*thiadiazide*) par une autre structure cyclique (34). Pour l'essentiel leurs effets sont semblables à ceux des thiazides (30, 34). On trouve la *chlortalidone* (Hygroton[®]) et le *clopamide* (Brinaldix[®]) (30, 34).

B) Principales caractéristiques pharmacologiques

Ces diurétiques agissent sur le segment de dilution (12, 34, 83, 101, 106). Pour cela ils doivent être sécrétés au niveau du tube contourné proximal (106). Ils agissent en augmentant l'excrétion du chlorure de sodium (34, 83, 106) en bloquant au niveau de la face apicale des cellules tubulaires le cotransport Na^+/Cl^- (34, 106). Ils ont une puissance natriurétique modérée avec une augmentation de l'excrétion de Na^+ d'environ 5 à 8 % (12, 34). Cela est en partie dû au fait que 90 % du Na^+ filtré est déjà réabsorbé quand la pré-urine arrive au niveau du segment de dilution (34, 106). De même que pour les diurétiques de l'anse, une partie de l'excès de Na^+ est réabsorbée au niveau du tube contourné distal grâce à une hypersécrétion d'aldostérone (101). Ceci entraîne une augmentation de l'excrétion de K^+ . Enfin, les thiazidiques empêchent la dilution maximale des urines sans que leur pouvoir de concentration ne soit modifié (12, 101).

Les thiazides diminuent l'élimination urinaire de Ca^{++} par une action directe au niveau des cellules de la partie initiale du tube contourné distal dont le mécanisme est encore mal connu (30, 34, 72, 106). L'excrétion de Mg^{++} est augmentée par les thiazides (72, 106).

Lors d'administration aiguë les thiazides augmentent la résistance vasculaire rénale, diminuent le flux sanguin rénal et tendent à réduire le taux de filtration glomérulaire (34, 72, 106).

Les diurétiques thiazidiques commercialisés ne peuvent être administrés que par voie orale. Leur absorption digestive est rapide (12, 30, 83) et quasi complète pour la plupart (12, 34, 103). La fraction liée aux protéines plasmatiques est variable (de 40 à 95 %) (12, 34, 83). Ils sont principalement éliminés par filtration et sécrétion tubulaire rénales (12, 30, 34). En cas de métabolisation leurs métabolites sont généralement inactifs (34). La principale différence entre les différents diurétiques thiazidiques réside dans leur demi-vie d'élimination (34, 51, 103). Celle-ci varie de 2-3 heures (*bendrofluméthiazide*, *hydrochlorothiazide*) à près de 50 heures (*chlortalidone*) (34, 103). De ceci découle leur durée d'action qui permet de classer ces diurétiques en thiazidiques à action courte (8 à 12 heures), à action intermédiaire (24 heures) et à action prolongée (48 à 72 heures) (34, 36).

La courbe traduisant la relation entre la dose et l'effet est très plate (22). Par conséquent, l'augmentation de posologie majore surtout les effets secondaires. De plus les diurétiques thiazidiques ne sont pas actifs en cas d'insuffisance rénale (filtration glomérulaire inférieure à 20 ml/mn) (22, 30, 34).

Les diurétiques thiazidiques ont une action hémodynamique propre indépendante de leur action diurétique en diminuant la résistance vasculaire périphérique (30).

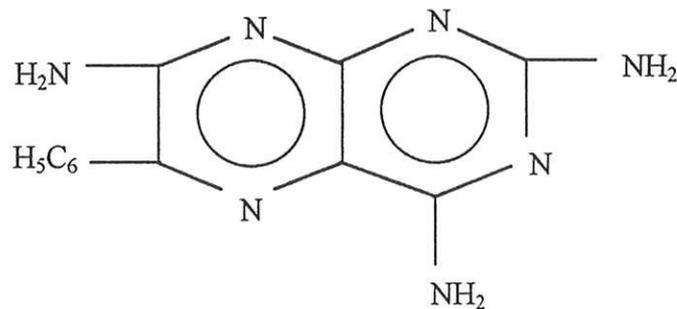
3) Les diurétiques du segment distal du néphron

Ces diurétiques agissent sur le segment le plus distal du néphron et par là même ce sont ceux qui modifient le moins la composition de l'urine. Par contre du fait de leur site d'action, ils diminuent l'excrétion du potassium et c'est pour cette particularité qu'ils sont utilisés.

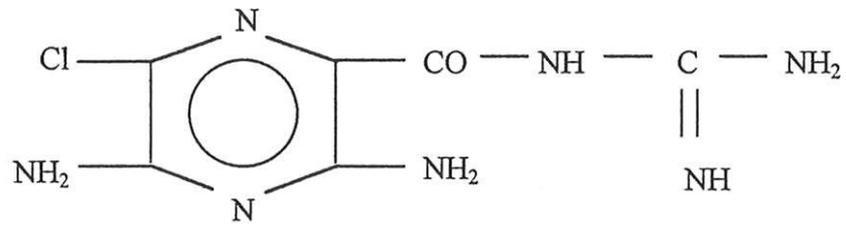
A) Structure chimique

Ces diurétiques peuvent être divisés en deux catégories (34) : les antagonistes pharmacologiques de l'aldostérone (*spironolactone* et *canrénoate de potassium*) et les antagonistes physiologiques (*amiloride* et *triamtérène*). La *spironolactone* et le *canrénoate de potassium* sont des analogues chimiques des minéralocorticoïdes (34, 106). Le *triamtérène* est une ptéridine et l'*amiloride* une pyrazinoylguanidine (106).

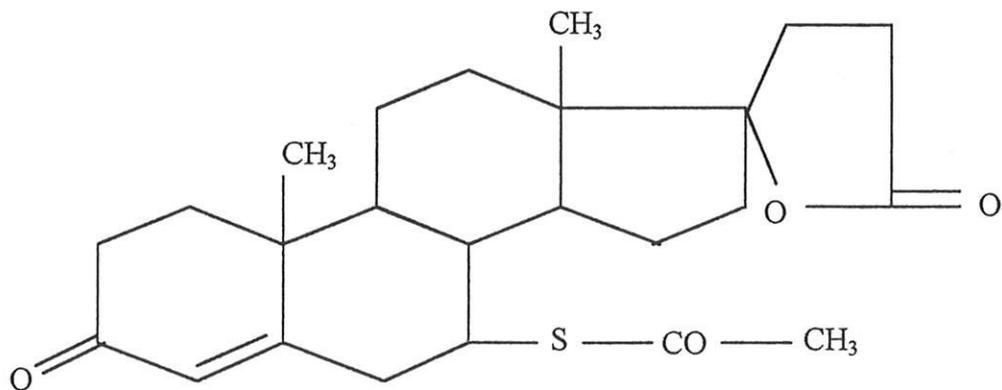
Le *triamtérène* (34, 106) (n'est commercialisé qu'en association)



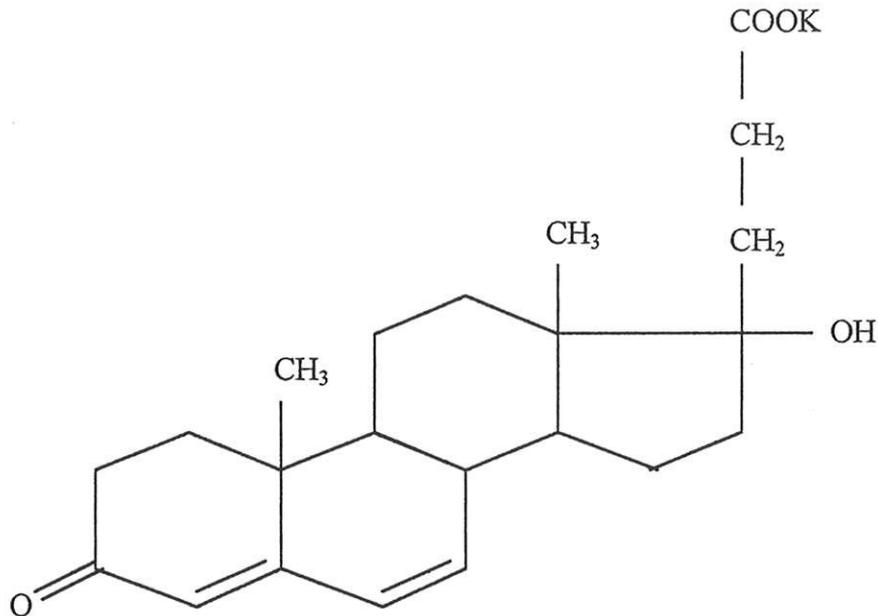
L'amiloride (34, 106) - Modamide®



La spironolactone (34) - Aldactone®



Le canrénoate de potassium (34) - Soludactone®

**B) Principales caractéristiques pharmacologiques (figure page 27)**

Tous les diurétiques de cette classe sont caractérisés par une faible activité natriurétique (environ 5 % de la quantité de Na^+ filtrée) (12, 22, 34) et c'est surtout pour leur action antikaliurétique qu'ils sont utilisés.

La *spironolactone* est un antagoniste compétitif de l'aldostérone (4, 30). Son efficacité est liée à la présence d'aldostérone au niveau du néphron (12, 57, 72, 83, 101). En empêchant l'action de l'aldostérone au niveau de la Na^+/K^+ - ATPase des cellules du tube distal, elle s'oppose à l'excrétion du potassium et à la réabsorption du sodium (30). Elle favorise l'élimination des bicarbonates (83, 101).

Après administration par voie orale, elle est absorbée à 70 % au niveau gastro-intestinal (34, 106). Elle est liée à 98 % aux protéines plasmatiques (34, 106). Elle est rapidement transformée au niveau hépatique en métabolites sanguins (actifs pour certains) (12, 106), dont les deux principaux sont la canrénone et le β OH thiométhyl dérivé (30, 103). En cas d'insuffisance hépatique sévère le métabolisme de la *spironolactone* diminue (34). Elle est lentement éliminée par le rein (31 % en 5 jours) et dans les fèces (22 % en 5 jours) (30, 103). Sa demi-vie d'élimination est de 10 à 35 heures (34). Son effet antiminéralocorticoïde s'obtient en 24 heures et se prolonge de 24 à 48 heures (72, 103).

Le *canrénoate de potassium* est utilisé par voie intraveineuse lente ou en perfusion. La *canrénone* est un métabolite majeur de la *spironolactone* et par un mécanisme enzymatique elle peut être interconvertie en *canrénoate* (106). Son mode d'action est semblable à celui de la *spironolactone* (34).

Le *triamtérène* et l'*amiloride* ont des propriétés semblables à celles de la *spironolactone* sur l'excrétion urinaire d'électrolytes mais leur efficacité est indépendante de la présence d'aldostérone (34, 36, 57, 72, 83, 103, 106). L'*amiloride* a un effet natriurétique 10 fois plus puissant que le *triamtérène* (34). Ces diurétiques ont une action directe sur les cellules du tube contourné distal et du tube collecteur en bloquant les canaux à Na^+ situés sur la membrane apicale de ces cellules (4, 34, 103, 106). Il s'en suit une diminution du gradient électrochimique transmembranaire de ces cellules qui entraîne une baisse de l'excrétion du potassium (34, 106). L'*amiloride* stimule la réabsorption de Ca^{++} , une action qui peut s'ajouter à celle des thiazides (34, 106).

Ces deux diurétiques ne s'administrent que par voie orale. A la suite de l'arrêté ministériel du 25 juillet 1991 (J.O. du 2 août) le Tériam[®] est retiré du marché (7). Le *triamtérène* n'est commercialisé qu'en association avec des diurétiques kaliurétiques. L'*amiloride* est rapidement absorbé après l'administration orale (son taux absorption intestinal est de 50 %) (34, 106). Il n'est pas lié aux protéines plasmatiques et n'est que peu métabolisé (34, 106). Il est sécrété dans la pré-urine au niveau du tube contourné proximal et ainsi il peut inhiber la sécrétion tubulaire de créatinine (34). Sa demi-vie d'élimination est de 6 à 9 heures et sa durée d'action de 12 à 24 heures (34, 36, 72, 83).

4) Les autres

A) Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Le plus puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique est l'*acétazolamide*. Parmi les autres on trouve le *dichlorphénamide*, le *méthazolamide* et l'*éthoxzolamide* (83). Ils ne sont pratiquement plus utilisés comme diurétique mais gardent quelques autres indications comme le traitement du glaucome aigu ou chronique, la prévention de certaines épilepsies (absences) et la prévention de la maladie d'altitude (30, 34, 83, 106). Ils peuvent être utilisés pour corriger l'alcalose métabolique (34, 83). Leur efficacité diminue rapidement (2 à 3 jours) (34, 83).

B) Les diurétiques osmotiques

Le mannitol est celui qu'on utilise le plus fréquemment. C'est un polyalcool non métabolisé par l'organisme, totalement ultrafiltrable et

excrété exclusivement par voie rénale après administration parentérale (34). N'étant pas réabsorbé par le néphron son effet osmotique intraluminal entraîne une diminution de la réabsorption d'eau et d'électrolytes (30, 34, 103, 106). Il est utilisé essentiellement pour la prévention de l'oligo-anurie lors d'insuffisance rénale aiguë d'origine ischémique ou toxique (34, 103).

C) Les diurétiques mercuriels et les xanthines

Ils ne sont plus utilisés aujourd'hui.

IV) INDICATIONS

Les diurétiques ont été autorisés à la mise sur le marché pour le traitement de l'hypertension artérielle et des oedèmes de l'insuffisance cardiaque et de la cirrhose hépatique. Les diurétiques de l'anse sont utilisés dans certaines insuffisances rénales aiguës pour obtenir des diurèses abondantes et dans les insuffisances rénales chroniques pour obtenir un maintien de la diurèse. En revanche les diurétiques n'ont aucun intérêt pour traiter les surcharges pondérales ou pour traiter des oedèmes liés à une cause locale ou à l'administration des antagonistes du calcium (22, 72, 101).

1) L'hypertension artérielle

L'indication du traitement diurétique dans l'hypertension sera discutée dans le chapitre suivant concernant l'hypertension artérielle.

2) L'insuffisance cardiaque

Les diurétiques représentent un traitement symptomatique des oedèmes de l'insuffisance cardiaque au même titre que le repos, le régime désodé, les digitaliques, les vasodilatateurs, voire un éventuel traitement étiologique spécifique. Les oedèmes sont liés à deux phénomènes : d'une part à la baisse du débit sanguin rénal et à l'activation du système rénine angiotensine aldostérone qui créent la rétention hydrosodée et d'autre part à l'hyperpression veineuse qui facilite le passage d'eau et de sel vers le secteur interstitiel (18, 22, 101).

Dans l'insuffisance cardiaque aiguë avec oedème pulmonaire les diurétiques les plus efficaces sont les diurétiques de l'anse (22, 34, 72). Leur action puissante et rapide est appréciée. En début de traitement ils peuvent être administrés par voie intraveineuse (34, 72).

Par contre dans l'insuffisance cardiaque chronique la préférence va aux thiazidiques surtout en cas d'hypertension artérielle associée (34, 72).

La surveillance de l'efficacité repose sur l'évolution des signes cliniques. Une surveillance biologique portant sur l'urée, la créatinine et le ionogramme est nécessaire (22, 72). Une élévation de l'urée plasmatique isolée sans élévation de la créatinine permet de faire le diagnostic d'insuffisance rénale fonctionnelle (22).

3) Rétention hydrosodée d'origine rénale

La présence d'une altération de la fonction rénale limite le choix d'un traitement diurétique (101). En cas d'insuffisance rénale aiguë, après avoir précisé l'étiologie, un traitement par les diurétiques de l'anse à fortes doses reste efficace (22, 72, 101). De même dans l'insuffisance rénale chronique, en cas d'œdèmes ou d'hypertension, seuls les diurétiques de l'anse sont utilisables (22, 72, 101). Les diurétiques thiazidiques sont contre-indiqués du fait de leur répercussion sur la filtration glomérulaire (diminution) et les diurétiques épargneurs de potassium sont contre-indiqués du fait du risque d'hyperkaliémie (101). Dans les œdèmes du syndrome néphrotique, un traitement diurétique est indiqué sous contrôle clinique et biologique attentif (101). Celui-ci dépend de l'étiologie du syndrome néphrotique (22).

4) Décompensation œdémato-ascitique des cirrhoses

Chez un cirrhotique le traitement diurétique ne peut être que symptomatique. Il permet, associé au régime sans sel, de faire diminuer les œdèmes périphériques et le volume de l'ascite (22, 101). Cependant son utilisation doit être prudente car les œdèmes ont entraîné une hypovolémie efficace qui réduit la filtration glomérulaire et l'aggravation de cette hypovolémie par le traitement diurétique risque de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle majeure (22, 72, 101). L'hyperaldostéronisme souvent rencontré dans les cirrhoses conduit à utiliser le plus souvent la *spironolactone* en association avec de faibles doses de *furosémide* (22).

5) Indications particulières

Dans les **hypercalcémies** le *furosémide* peut être utile à fortes doses car il augmente l'élimination urinaire du calcium (22, 34, 101). Par contre dans les **lithiases hypercalciuriques** on utilise les diurétiques thiazidiques qui diminuent l'élimination urinaire du calcium et permettent de diminuer le risque de récurrence (22, 34, 72). Dans le **diabète insipide néphrogénique** on peut utiliser les diurétiques thiazidiques (34, 72, 101).

V) EFFETS INDESIRABLES

1) Complications hydroélectrolytiques

Les diurétiques entraînent une balance hydrosodée négative qui se limite aux premiers jours du traitement. L'hypovolémie induite déclenche des mécanismes compensateurs hormonaux et intrarénaux qui réduisent secondairement la natriurèse pour l'adapter aux apports (5). Il se crée ainsi un nouvel état d'équilibre à volémie plus basse et balance hydrosodée nulle. Par conséquent, tant que la dose de diurétique, les apports sodés et la fonction rénale restent stables, l'état hydrosodé du patient reste inchangé (5). Par contre lors de l'institution du traitement ou à l'occasion d'une circonstance surajoutée (diarrhée, vomissements...) l'état d'équilibre peut être rompu (5).

A) Déshydratation extra-cellulaire par déplétion sodée aiguë

Elle est très rare et se voit essentiellement lors de l'utilisation de diurétiques de l'anse chez des sujets à risques (1, 5, 22, 72). Parmi ces

risques on retient le malade âgé et plus particulièrement de sexe féminin, sans syndrome oedémateux préalable et qui suit un régime désodé (ou chez qui surviennent des pertes extrarénales de sodium) (1, 5, 12, 22).

Cliniquement elle se traduit par une perte de poids rapide, une persistance du pli cutané, une sécheresse des muqueuses buccales, des vertiges et une hypotension orthostatique (5, 22, 72, 85).

Biologiquement on retrouve une augmentation de l'hématocrite, de la protidémie et de l'urée sanguine (5).

B) Déplétion sodée chronique

Sa survenue nécessite la conjonction de plusieurs facteurs tels que la prise de manière chronique d'un traitement diurétique et le suivi scrupuleux d'un régime désodé strict ou la présence de pertes sodées extrarénales (1, 5, 74).

Elle se traduit cliniquement par une asthénie, des crampes musculaires, une hypotension orthostatique puis des troubles de conscience ainsi que des nausées et des vomissements. Dans les cas graves l'évolution peut aller jusqu'à l'apparition de lésions neurologiques définitives, voire jusqu'à la mort (5, 12).

Le tableau biologique montre une hypochloronatrémie avec augmentation de l'hématocrite, des protides, de l'urée sanguine et de la créatininémie (5, 12).

C) Hyponatrémie de dilution

Elle s'observe principalement lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques chez des sujets âgés qui présentent une insuffisance cardiaque ou cirrhotique grave (5, 72). Bien qu'il existe une hyponatrémie, le capital sodé est augmenté (5). Un trouble fonctionnel de l'élimination de l'eau fait que l'eau restée en excès dilue le sodium (5). On a vu que les thiazides diminuent le pouvoir de dilution des urines tout en maintenant le pouvoir de concentration (12, 101). Donc dans cette situation ils vont majorer l'hyponatrémie. L'hyponatrémie des potomanes et des sécrétions inappropriées d'ADH est aggravée par les thiazides (12, 72) car ils peuvent potentialiser l'action de l'ADH sur le tube collecteur (5). Par contre cette hyponatrémie peut être améliorée par le *furosémide* associé au sérum salé hypertonique (5).

Cette hyponatrémie ne se manifeste cliniquement que si elle est suffisamment marquée (72). Il s'agit d'un tableau neurologique avec des signes de gravité croissante tels que apathie, céphalées, nausées, vomissements, confusion, voire convulsions et arrêt respiratoire (5, 72). D'après ARIEFF, les cas de myélinolyses centro-pontiques responsables d'états végétatifs chroniques seraient en rapport non pas tant avec une correction trop rapide des hyponatrémies, qu'avec l'anoxie liée à l'arrêt respiratoire (5).

D) Hyponatrémie avec hydratation normale

Le mécanisme de cette hyponatrémie ne fait pas l'unanimité. Pour FICHMAN, elle serait due à la déplétion potassique entraînée par les

thiazidiques (5). D'après lui la réduction du potassium intracellulaire serait compensée par une entrée de sodium et le volume extracellulaire serait quant à lui maintenu par une hypersécrétion d'ADH. Le traitement de cette hyponatrémie repose sur l'arrêt du diurétique et une recharge potassique (5). Pour d'autres auteurs cette hyponatrémie serait due à une déplétion magnésienne.

E) Hypokaliémie

L'hypokaliémie peut être observée avec tous les diurétiques qui augmentent l'excrétion urinaire du potassium. Le risque d'hypokaliémie est d'autant plus important que le diurétique a une action prolongée donc ce risque est plus important avec les thiazidiques qu'avec les diurétiques de l'anse (5, 34, 85). La posologie du diurétique influe aussi (34). D'une manière générale, lorsque l'hypokaliémie survient, la baisse de la kaliémie est rapide et atteint un maximum après environ une semaine de traitement (5, 22, 34). En moyenne elle est de 0,6 mmol/l avec les thiazides et de moins de 0,3 mmol/l pour le *furosémide* (5, 76, 85). L'hypokaliémie induite par les diurétiques peut avoir deux conséquences néfastes : d'une part, un risque d'altération de la tolérance aux glucides et d'autre part, le risque de voir se développer des troubles du rythme cardiaque (5, 12, 34, 57). En ce qui concerne ces derniers, ils sont particulièrement fréquents et sévères au cours de l'insuffisance cardiaque mais leur risque de survenu chez l'hypertendu reste très discuté (5). Néanmoins, certains hypertendus semblent plus exposés aux risques d'arythmie ventriculaire. Ce sont ceux ayant une insuffisance coronarienne, des anomalies basales de l'électrocardiogramme, une hypertrophie ventriculaire gauche et ceux qui reçoivent un traitement digitalique (5, 12). Il ne faut pas oublier les sujets âgés dont le capital

potassique est souvent réduit (5, 12). L'hypokaliémie risque d'altérer la tolérance aux glucides car elle diminue la libération d'insuline sans modifier la réponse tissulaire à l'hormone. Il en résulte un trouble de la glycorégulation (12, 34). Un régime de restriction modérée de Na^+ (100 mmol/j) fait courir moins de risques d'hypokaliémie qu'un régime trop libéral ou trop restrictif (34).

F) Hyperkaliémie

Elle est plus rare et n'est observée qu'avec les diurétiques d'épargne potassique. Son risque est surtout cardiaque. Il y a trois circonstances qui favorisent le risque d'hyperkaliémie :

- l'association à des suppléments potassiques (101) mais également à des anti-inflammatoires non stéroïdiens, à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou à de l'héparine (qui réduit la synthèse d'aldostérone par la surrénale) (5, 10, 12, 22, 72) ;

- le diabète sucré (par hyporéninisme-hypoaldostéronisme ainsi que par défaut d'insuline qui fait rentrer le potassium dans la cellule) (5, 22, 34, 101) ;

- l'insuffisance rénale, tout particulièrement celle souvent méconnue du sujet âgé (5, 10, 12, 22, 34, 64, 72, 101).

G) Alcalose métabolique

Une alcalose métabolique modérée est banale chez les patients recevant au long cours des diurétiques (5, 87).

H) Perturbations du métabolisme calcique

On a vu auparavant que les diurétiques thiazidiques réduisent la calciurie et peuvent de ce fait révéler ou aggraver une hypercalcémie au cours d'un hyperparathyroïdisme (5, 64, 72, 87). A l'inverse, les diurétiques de l'anse augmentent la calciurie et sont donc contre-indiqués en cas de lithiase calcique (5, 64).

2) Complications non hydroélectrolytiques

A) Hyperuricémie

Les diurétiques de l'anse et les thiazidiques augmentent l'uricémie mais de façon en général asymptomatique qui ne nécessite aucun traitement spécifique (5, 12, 34, 72). Cependant chez le sujet prédisposé ces diurétiques peuvent déclencher des crises de goutte articulaire aiguë (5, 12, 22, 34, 57, 72, 87).

B) Troubles de la glycorégulation

Les diurétiques de l'anse et les thiazidiques diminuent la tolérance aux hydrates de carbone et sont responsables, chez le sujet diabétique, d'aggravation de son diabète (5, 34, 57, 64, 72, 87).

C) Troubles du métabolisme lipidique

Les modifications lipidiques sont essentiellement observées avec les diurétiques thiazidiques et ne semblent pas exister avec les autres classes de

diurétiques (5). Ils peuvent induire une augmentation, au moins initialement, de 15 % environ des triglycérides et de 5 à 8 % du cholestérol total avec une augmentation de 10 % de sa fraction LDL, de 19 % des VLDL sans modification significative des HDL (5, 12, 34, 51, 64, 94). Les grands essais cliniques mettent en évidence le retour, après un an environ, des valeurs du cholestérol au niveau préthérapeutique, voire à des chiffres inférieurs malgré la poursuite du traitement diurétique (5, 34, 64). Le mécanisme de cet effet est inconnu et son impact clinique reste incertain (12, 51). On suppose qu'il augmente le risque vasculaire mais rien n'a été démontré (5, 12, 51).

D) Effets indésirables dits toxiques

Les diurétiques sulfamidés (thiazides sulfamidés et *furosémide*) exposent à de très rares **accidents immuno-allergiques** (22, 72). En effet leurs structures chimiques sont proches de celles des sulfamides hypoglycémiants ou des sulfamides antibiotiques et il peut exister des allergies croisées entre ces différents produits (22).

Des **accidents hématologiques** (leucopénie ou thrombopénie) sont décrits avec ces mêmes diurétiques (5, 12, 22, 43, 71, 87). Le *triamtérène* entraîne des anémies mégalo-blastiques par carence en acide folique (5, 12, 72).

Des **complications digestives** à type de pancréatites aiguës sont exceptionnellement observées avec l'*hydrochlorothiazide* et la *chlorthalidone* (5, 12, 34). Le *furosémide*, le *triamtérène* et l'*amiloride* peuvent occasionner une toxicité hépatique (5, 34).

Des phénomènes de **photosensibilité** ont été rapportés avec les thiazides et le *furosémide* (5, 34, 87).

Des **troubles sensoriels** sont observés avec les diurétiques. Les thiazides peuvent entraîner une myopie passagère ou aggraver une myopie préexistante (5). Le *furosémide* à fortes doses est ototoxique (5, 34, 57, 72, 87, 103).

Des **complications génitales** sont observées avec les diurétiques. La *spironolactone* a une structure chimique proche de celle des oestrogènes et elle provoque chez certains hommes en 6 à 12 mois à la dose de 100 à 200 mg une gynécomastie (5, 12, 22, 34, 72). Pour la même posologie on signale chez la femme des troubles des règles à type de métrorragies et d'aménorrhée (5, 12, 22, 34, 72, 87). Les thiazides peuvent entraîner une impuissance (5, 12, 40, 51, 72).

HYPERTENSION ARTERIELLE

I) DEFINITION

Pour l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS), un sujet est considéré comme âgé lorsqu'il atteint 65 ans (65). Il ne s'agit là que d'une limite arbitraire. Le seul âge qui importe est l'âge physiologique. La définition classique de l'hypertension artérielle reste valable quel que soit l'âge du sujet (65). D'après l'*International Society of Hypertension* (ISH), on pourrait définir l'hypertension artérielle de façon pragmatique, comme « le niveau de tension artérielle pour lequel les explorations et le traitement sont plus bénéfiques que nuisibles » (24).

La définition de l'hypertension repose sur l'analyse des valeurs de la tension systolique et de la tension diastolique. L'OMS et l'ISH considèrent que :

- pour un adulte, une tension artérielle normale est définie par une tension systolique inférieure à 140 mm Hg et une tension diastolique inférieure à 90 mm Hg (3, 20, 24, 52, 63, 77) ;

- on parle d'hypertension artérielle lorsque les chiffres tensionnels dépassent 160 mm Hg pour la systolique et 95 mm Hg pour la diastolique (3, 12, 24, 25, 52, 63, 65, 77, 100) ;

- les tensions artérielles comprises entre la normotension et l'hypertension définissent l'hypertension limite (3, 24, 25, 52, 63, 77) ;

- l'hypertension artérielle a été subdivisée en trois classes en fonction des valeurs de tension artérielle diastolique (3, 24, 25, 88) :

- de 95 à 104 mm Hg, hypertension légère ;
- de 105 à 114 mm Hg, hypertension modérée ;
- supérieure ou égale à 115 mm Hg, hypertension sévère (ou maligne s'il s'y associe des manifestations cliniques d'hypertension artérielle, une insuffisance rénale rapidement évolutive et un fond d'oeil avec hémorragies, nodules dysoriques avec ou sans oedème papillaire) (3) ;

- on parle d'hypertension légère pour une tension systolique entre 140 et 179 mm Hg et d'hypertension modérée et sévère pour une tension systolique supérieure ou égale à 180 mm Hg (52) ;

- on parle d'hypertension systolique pure isolée pour une tension systolique supérieure ou égale à 160 mm Hg alors que la tension diastolique est inférieure à 90 mm Hg (3, 12, 52, 65, 88). Cependant elle est redéfinie par le dernier rapport (1993) du *Joint National Committee* comme une tension systolique supérieure ou égale à 140 mm Hg avec une tension diastolique toujours inférieure à 90 mm Hg (32). Cette correction a été faite car le comité s'est aperçu qu'il y a un risque cardio-vasculaire similaire entre une tension systolique comprise entre 140 et 159 mm Hg et une tension diastolique comprise entre 90 et 99 mm Hg (32).

Il n'y a pas de définition particulière de l'hypertension pour les sujets âgés (12, 65) et bien sûr il n'existe aucune valeur limite précise pour laquelle la tension artérielle passe de la normale à l'anormale ; il existe plutôt un éventail au sein duquel le pronostic est d'autant plus sombre que la tension moyenne est élevée (42, 96).

II) MESURE DE LA TENSION ARTERIELLE

Cette étape est primordiale (25). En effet, des résultats de la mesure de la tension artérielle peut dépendre la décision de traiter un patient pendant plusieurs années. Les recommandations qui vont suivre sont celles formulées par *the British hypertension society*, par *the American heart association* et par la *Société française d'hypertension artérielle*. Elles concernent le sphygmomanomètre, le malade et l'observateur.

1) Le sphygmomanomètre

La mesure de la tension artérielle repose sur la méthode auscultatoire à l'aide d'un **sphygmomanomètre**. Deux types peuvent être utilisés : l'anéroïde et celui à mercure (3, 37).

Le sphygmomanomètre anéroïde, moins précis mais moins fragile et plus facile à transporter, demeure utile au domicile des patients. Il faut qu'il soit gradué en millimètres et qu'il puisse recevoir des brassards de tailles différentes (37). Ces appareils anéroïdes doivent être étalonnés au moins tous les 6 mois sur toute l'échelle des pressions, à l'aide d'un manomètre à mercure (3, 37).

Le sphygmomanomètre à mercure est le plus précis (20) et il doit être utilisé au cabinet de consultation. La colonne de mercure doit être verticale, placée à hauteur des yeux de l'observateur et à courte distance pour éviter les erreurs de lecture. Aucun étalonnage n'est nécessaire mais l'appareil doit être nettoyé et vérifié au moins une fois par an (37).

Il faut choisir un **brassard** adapté à la circonférence du bras du patient (3, 12, 37). Idéalement, la largeur de la poche gonflable devrait équivaloir à 40 % de la circonférence maximale du bras du patient (20, 37). Si la poche est trop large ou trop longue, la tension artérielle est sous-estimée ; si la poche est trop étroite ou trop courte, la tension artérielle est surestimée (3, 25, 37). De telles erreurs sont fréquentes et peuvent atteindre 10 à 20 mm Hg (37). L'idéal serait de disposer de trois à quatre brassards de dimensions différentes en fonction de la taille des bras des patients (voir tableau ci-dessous) (3, 37).

	Circonférence maximale du bras	Dimensions de la poche gonflable
Bras maigre, petit adulte	18 à 26 cm	9 × 17 cm
Adulte moyen	26 à 33 cm	12 × 23 cm
Adulte avec gros bras	33 à 41 cm	15 × 33 cm
Obèse	plus de 41 cm	18 × 36 cm

2) Le malade

Idéalement, le patient doit être dans un environnement calme, à neutralité thermique (3, 12, 37). Il faut faire la mesure à distance des facteurs de stress tels que les efforts, l'émotion, la consommation d'alcool, de café, de tabac, de médicament sympathomimétique, les changements de température, le repas ou les épisodes douloureux (3, 25, 37).

Selon les recommandations formulées par l'OMS, les mesures en position couchée répétées 3 fois consécutives (après au moins 5 mn de

repos) et en position debout (immédiatement après et 1 à 5 mn après le changement de position) seront donc systématiquement effectuées, associées ou non à celle en position assise (3, 12).

Lors d'un premier examen, la tension artérielle doit être mesurée aux deux bras. Par la suite, elle doit être mesurée au bras sur lequel les résultats les plus élevés ont été observés (37). Normalement la mesure de la tension artérielle systolique aux deux bras ne doit pas différer de plus de 10 mm Hg (3). Si cela se produit il faut rechercher une sténose artérielle (3).

Le bras doit être nu (éviter les manches remontées faisant garrot) et positionné de telle sorte que la fossette cubitale soit au niveau de l'oreillette droite (4^e espace intercostal) (3, 37). Chaque centimètre de déplacement de l'avant-bras au-dessus ou au-dessous de sa position idéale peut entraîner une erreur de mesure d'environ 0,8 mm Hg (37). L'avant-bras est soutenu de manière à relâcher les muscles du bras (3).

3) L'observateur, la mesure

L'observateur doit être installé confortablement en évitant les erreurs de parallaxe avec la colonne de mercure (3, 20, 37). Le brassard est posé de telle sorte que le milieu de la poche gonflable soit à cheval sur l'artère humérale et que le bord inférieur soit à environ deux travers de doigt au-dessus de la fossette cubitale (3, 12, 20, 37). Il faut éviter de placer le stéthoscope sous le brassard (20, 37).

On effectue une première mesure rapide en palpant le pouls radial de manière à évaluer la tension systolique. Après un repos de 30 à 60 secondes

pendant lequel on met en place la cloche du stéthoscope sans trop l'appuyer, on gonfle le brassard à 30 mm Hg au-dessus de la tension systolique estimée. Celui-ci est dégonflé à vitesse constante (2 à 3 mm Hg/s) (12, 20, 25). La tension systolique est définie par l'apparition des premiers sons de Korotkoff (phase I) et la diastolique par la disparition totale de ces sons (phase V) (3, 24, 37, 52).

En effectuant la mesure de cette manière on évite les deux pièges que sont le trou auscultatoire et la pseudohypertension. Le trou auscultatoire est très fréquent chez le sujet âgé du fait du défaut de compliance artérielle (12, 65). Il se caractérise par la disparition des bruits entre la phase I et II et il fait sous-estimer la tension systolique ou surestimer la tension diastolique. La pseudohypertension est difficile à affirmer. Elle traduit la surestimation des chiffres tensionnels mesurés au brassard par rapport à la mesure directe intra-artérielle. On suspectera la pseudohypertension sur trois critères :

- la positivité de la manoeuvre d'Osler qui consiste à constater une artère brachiale ou radiale palpable mais sans pouls après gonflage du brassard au-dessus de la tension systolique (40, 65) ;
- l'existence d'une médiacalcosé radiologiquement visible ;
- une disparité entre l'importance de l'élévation tensionnelle et la bonne tolérance clinique (3).

III) INDICATION DES DIURETIQUES

Les diurétiques sont les médicaments antihypertenseurs les plus anciennement utilisés et dont l'emploi dans l'hypertension artérielle est encore aujourd'hui largement répandu.

Leur mécanisme d'action dans l'hypertension artérielle se situe à deux niveaux : une action sur le contenu et une action sur le contenant.

Dans un premier temps l'administration du diurétique entraîne une déplétion sodée aiguë ainsi qu'une diminution des volumes sanguins et extracellulaires (5). En fait, à court terme, l'effet hypotenseur dépend du pouvoir natriurétique (5, 95). La diminution du volume sanguin se répercute par une diminution du débit cardiaque qui malgré une élévation réactionnelle des résistances périphériques, entraîne un abaissement tensionnel (5, 77, 95).

Dans un second temps, les volumes plasmatiques et extracellulaires augmentent à nouveau sans atteindre, comme on le croyait initialement, leur niveau antérieur (5, 34, 95). Ce phénomène d'échappement relatif à l'effet des diurétiques serait lié à la stimulation de la réabsorption proximale de sodium du fait de l'hypovolémie (5).

Malgré cet échappement les chiffres tensionnels restent abaissés. Ceci s'explique par l'installation secondaire d'une diminution des résistances vasculaires périphériques (5, 34, 95). Donc ces faits plaident en faveur d'une action directe des diurétiques sur la cellule musculaire lisse des vaisseaux en diminuant sa réactivité aux substances pressives endogènes (noradrénaline, angiotensine) (5, 95). La cause en est, pour de nombreux auteurs, une déplétion en sodium des cellules musculaires lisses, qui entraîne secondairement une baisse du calcium cytosolique intracellulaire (5, 63, 95). Actuellement les auteurs cherchent à savoir si les diurétiques peuvent avoir un effet vasodilatateur indépendant de leur effet natriurétique. D'après les résultats obtenus avec le *chlorothiazide* et l'*indapamide* il

semble que cela soit vrai mais il reste à démontrer le rôle des éventuels effets directs des diurétiques sur les transports ioniques dans les parois vasculaires (5, 34, 95).

IV) LES GRANDS ESSAIS CLINIQUES

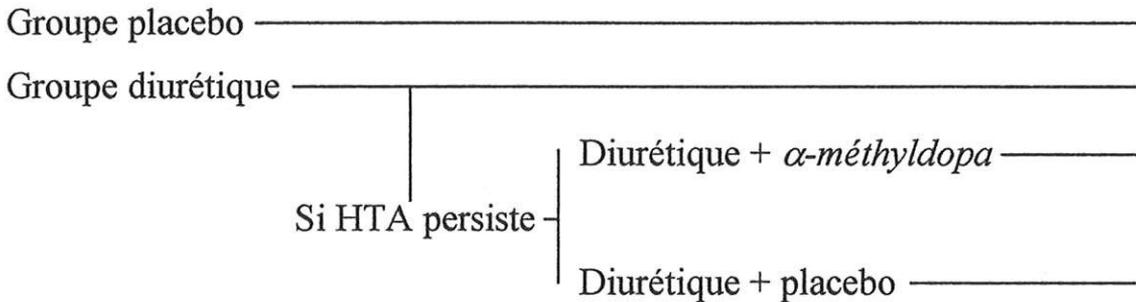
Depuis le début des essais cliniques sur l'hypertension artérielle il y a eu un grand nombre d'études comparatives comportant des diurétiques ou d'autres agents antihypertenseurs. Seulement une minorité de ces études a impliqué des patients âgés ou très âgés (d'après l'OMS une personne est âgée au-delà de 65 ans). Aucun grand essai n'a été spécifique à des patients âgés de plus de 80 ans.

1) Etude européenne (6, 14, 24, 29, 40, 47, 60, 65, 88, 105)

Le premier essai comportant essentiellement des personnes âgées a été l'essai européen **EWPHE** (European Working Party on High Blood Pressure in Elderly). Il a été rapporté en 1985. Il s'agissait d'une étude prospective, en double aveugle, versus placebo.

Cette étude portait sur une population de 840 personnes, hommes et femmes, âgées de plus de 60 ans, présentant une hypertension artérielle systolo-diastolique. L'âge moyen était de 72 ans. A l'entrée, les tensions systoliques et diastoliques étaient respectivement comprises entre 160 et 239 et 90 et 119 mm Hg. Elles ont été contrôlées à trois reprises à des périodes différentes. Les personnes présentant une insuffisance cardiaque congestive, une rétinopathie grade III ou IV, une hépatite, une cirrhose ou un diabète insulino nécessitant étaient exclues.

Les patients ont été répartis en deux groupes. Le groupe contrôle comportait 424 patients qui recevaient un placebo. Le groupe traitement comportait 416 patients qui recevaient un traitement diurétique (25 mg d'*hydrochlorothiazide* associé à 50 mg de *triamtérène*). Si la pression sanguine restait élevée, le patient recevait en plus soit de l'*α-méthyl-dopa* (1/2 cp au départ puis jusqu'à 4 cp par jour) soit un placebo.



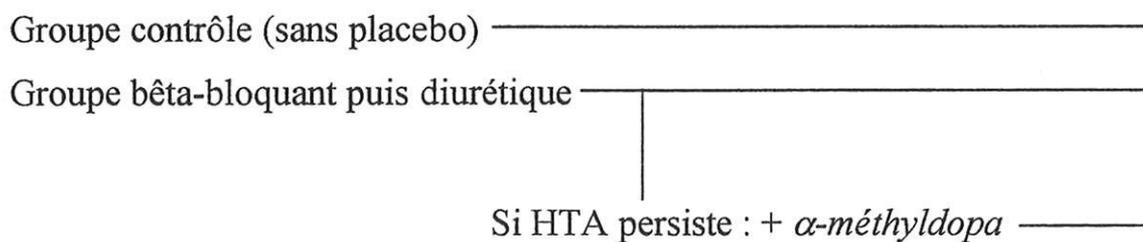
Les résultats du groupe traitement montraient une réduction significative (de 27 %) de la mortalité cardio-vasculaire par rapport au groupe placebo. Cette réduction portait sur les infarctus mortels et non sur les morts cérébro-vasculaires. En revanche, les accidents coronariens non mortels et la mortalité globale n'étaient pas significativement réduits. De plus, on observait une diminution importante des insuffisances cardiaques sévères et des accidents vasculaires cérébraux non mortels (44 %). Cependant, les analyses de sous-groupes tendaient à suggérer que la réduction de la mortalité cardio-vasculaire n'existait pas au-delà de 75 ans ou pour des tensions diastoliques inférieures à 95 mm Hg.

2) Etude HEP (24, 47, 60, 84, 88, 105)

L'étude **HEP** (Trial of Treatment of Hypertension in the Elderly in Primary Care) a été réalisée par **COOPE J.** et **WARRENDER TS.**. Les résultats ont été rapportés en 1986. Il s'agissait d'une étude prospective et ouverte.

Cette étude a été réalisée par des généralistes anglais sur 884 patients hypertendus âgés de 60 à 79 ans. A l'entrée, la tension artérielle était égale ou supérieure à 170 et/ou 105 mm Hg et inférieure à 280/120 mm Hg à trois périodes différentes.

Le groupe traité débutait par de l'*aténolol* (100 mg/j) auquel était ajouté le plus souvent un thiazide (le *bendrofluméthiazide* à 5 mg/j). Le groupe contrôle ne recevait aucun traitement. Si l'un ou l'autre des traitements échouait on associait de *α-méthyl-dopa* (500 mg/j).



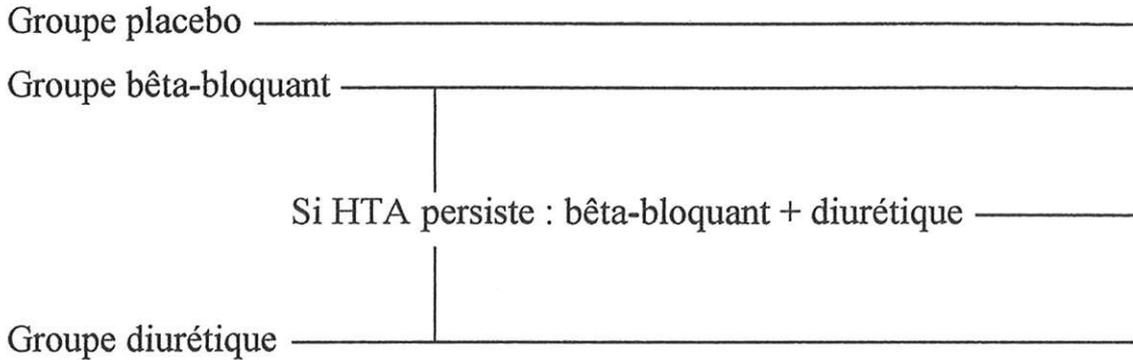
Les résultats montraient une réduction significative des accidents vasculaires cérébraux mortels de 70 %. Les autres résultats obtenus, que ce soit la réduction de la mortalité cardiaque de 26 % ou celle de l'insuffisance cardiaque congestive de 37 % ou l'augmentation de 11 % de la mortalité des cardiopathies ischémiques et des décès brutaux, n'étaient pas significatifs.

3) Etude scandinave STOP (6, 14, 33, 38, 47, 60)

Les résultats de l'étude **STOP hypertension** (Swedish Trial in Old Patients with hypertension) ont été rapportés en 1991. Il s'agissait d'une étude prospective, randomisée, en double aveugle, versus placebo.

Cette étude a été menée dans 116 centres suédois auprès de 1627 patients âgés de 70 à 84 ans (moyenne d'âge de 75 ans). Il y avait 1019 femmes et 608 hommes. Seulement 269 patients avaient plus de 80 ans soit 16,53 % du total des patients. Les patients étaient inclus dans l'étude si leur tension systolique était comprise entre 180 et 230 mm Hg avec une tension diastolique inférieure à 90 mm Hg ou bien si leur tension diastolique était comprise entre 105 et 120 mm Hg quelle que soit la valeur de la tension systolique.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit le placebo, soit un traitement actif comprenant un bêta-bloquant (50 mg d'*aténolol* ou 100 mg de *métoprolol* ou 5 mg de *pindolol*) ou l'association 25 mg d'*hydrochlorothiazide* plus 2,5 mg d'*amiloride*. Si un seul traitement ne suffisait pas pour diminuer la tension diastolique au-dessous de 95 mm Hg ou la tension systolique au-dessous de 160 mm Hg, les deux traitements étaient associés. L'étude a duré 65 mois avec un suivi moyen de 25 mois par patient.



Les résultats ont été très significatifs et ont été en faveur du groupe traitement. La baisse tensionnelle du groupe traité par rapport au groupe placebo a été de 19,5 et de 8,1 mm Hg respectivement pour la systolique et la diastolique. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux a chuté de 47 % et celle des complications cardiaques de 40 %. Le nombre d'infarctus n'a pas baissé significativement mais la mortalité par infarctus ou mort subite a baissé de 50 %. Contrairement aux essais antérieurs qui n'ont jamais démontré de baisse de la mortalité globale, celle-ci s'est abaissée de 43 %. Ces résultats n'ont pas pu être individualisés pour chaque traitement.

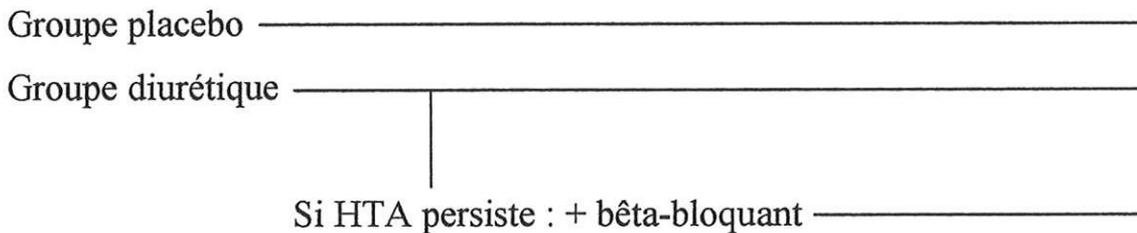
4) Etude américaine de l'hypertension systolique (6, 14, 23, 29, 32, 38, 47, 54, 55, 60, 81, 82, 84, 89, 90, 105)

Les résultats de l'étude **SHEP** (Systolic Hypertension in the Elderly Program) ont été rapportés le 26 juin 1991. Il s'agissait d'une étude multicentrique, prospective, randomisée versus placebo.

L'étude de Framingham a montré que l'incidence des accidents vasculaires cérébraux était mieux corrélée chez les sujets âgés avec la valeur de la tension systolique qu'avec la valeur de la tension diastolique. L'étude SHEP a donc été mise en place pour répondre à la question : faut-il traiter

une hypertension systolique isolée chez le sujet âgé ? Cette étude a débuté en 1985. Elle comprenait 4736 patients (57 % de femmes) âgés de 60 ans et plus, ayant une tension diastolique inférieure à 90 mm Hg (en moyenne 77 mm Hg) et une tension systolique comprise entre 160 et 219 mm Hg. L'âge moyen était de 72 ans. Il y avait 649 patients de plus de 80 ans soit 13,70 %.

Le groupe contrôle était formé de 2371 patients qui ont reçu un placebo. Le groupe traitement était formé de 2365 patients qui ont reçu dans un premier temps un traitement par *chlorthalidone* (12,5 ou 25 mg/j). Dans un deuxième temps ces patients ont reçu en plus, si nécessaire, un traitement par de l'*aténolol* (25 ou 50 mg/j).



Les résultats ont montré que ce traitement s'était avéré bénéfique. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux était réduite dans le groupe traitement de 37 % et celle de l'ensemble des accidents cardio-vasculaires de 32 %. Le nombre d'infarctus du myocarde a baissé significativement de 32 % et celui des infarctus mortels de 20 % (cette différence est non significative). Cependant, la mortalité cardio-vasculaire ou globale (13 %) n'a pas été significativement diminuée. Les bénéfices de ce traitement ont été retrouvés dans le groupe des patients de plus de 80 ans.

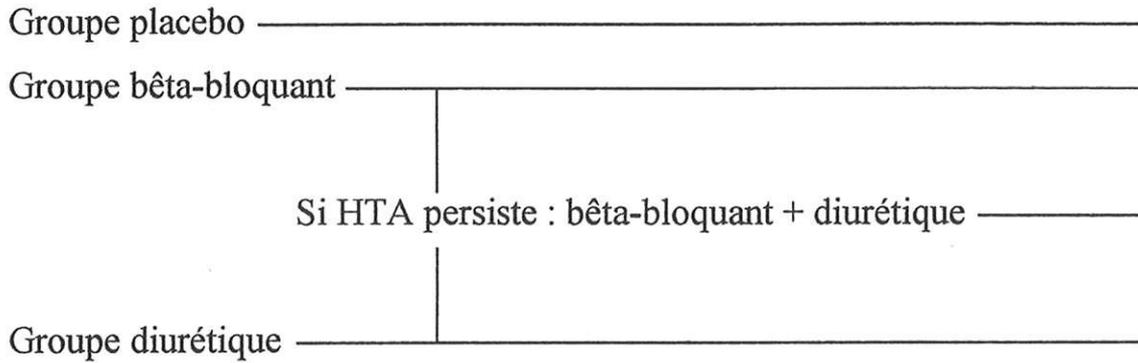
Cependant, une restriction est à apporter à cette étude. En effet, la sélection a porté au départ sur 447921 patients. Seuls 4736 ont été retenus soit 1,06 %. Devant une telle sévérité de sélection on se pose la question de savoir si la population étudiée peut être considérée comme représentative de la véritable population âgée.

5) Etude MRC 1992 (6, 47, 60, 84)

Les résultats de la deuxième étude **MRC** (Medical Research Council) ont été publiés en 1992. Il s'agissait d'une étude randomisée, versus placebo, en simple aveugle.

L'étude a regroupé 4396 patients âgés de 65 à 74 ans (âge moyen de 70 ans). La tension systolique était comprise entre 160 et 209 mm Hg alors que la diastolique ne dépassait pas 115 mm Hg.

Les patients étaient répartis en trois groupes. Le groupe contrôle était composé de 2213 patients qui ont reçu un placebo. Le premier groupe traitement était composé de 1081 patients qui ont reçu une association diurétique d'*hydrochlorothiazide* (25 ou 50 mg) plus de l'*amiloride* (2,5 ou 5 mg). Le deuxième groupe traitement était composé de 1102 patients qui ont reçu un traitement par bêta-bloquant (*aténolol* de 50 à 100 mg/j). La durée moyenne du suivi dans l'étude a été de 5,8 ans. En cas de résultats insuffisants avec un traitement, le second traitement était associé.

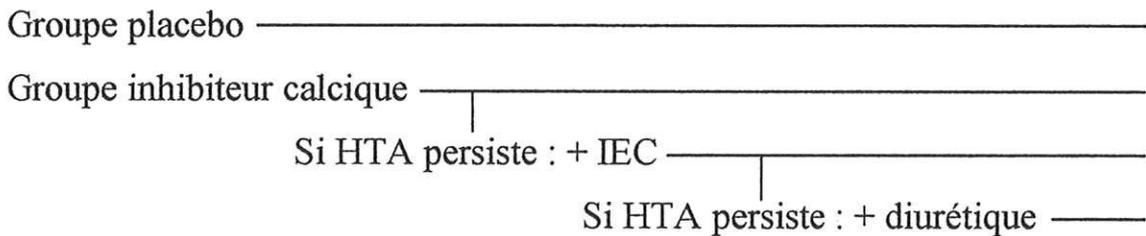


Les résultats ont montré une baisse tensionnelle plus forte initialement dans le groupe diurétique mais équivalente entre les deux groupes traitement sur l'ensemble de l'étude. Après ajustement des résultats du groupe diurétique par rapport au groupe placebo les résultats ont donné une réduction significative du risque d'accidents vasculaires cérébraux de 31 %, des accidents coronariens de 44 % et de l'ensemble des accidents cardiovasculaires de 35 %. La réduction des accidents vasculaires cérébraux a essentiellement été le fait des patients non fumeurs traités par diurétiques. Cependant il faut remarquer qu'il y a eu un nombre de patients perdus de vue très important (25 % sur l'ensemble de l'étude).

6) Etude européenne de l'hypertension systolique (23, 47, 89, 97)

Cette étude européenne sur l'hypertension systolique isolée appelée **SYST-EUR** a été mise en place en 1989. Les objectifs de cette étude sont de déterminer si le traitement antihypertenseur à long terme permet de réduire la morbidité et la mortalité cardio-cérébro-vasculaire et d'évaluer son impact sur les fonctions cognitives et sur l'incidence des démences vasculaires. Pour cela, l'étude concerne 13 pays. Elle espère pouvoir inclure 3000 patients et sa durée prévue au départ pour 5 ans vient d'être prolongée de 2 ans.

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, versus placebo. La population étudiée concerne des patients âgés de plus de 60 ans ayant une tension systolique comprise entre 160 et 219 mm Hg et une tension diastolique inférieure à 95 mm Hg. Les patients sont inclus après une période d'observation de trois mois sous placebo. Ensuite, le protocole de traitement se répartit en trois niveaux. Le premier niveau correspond à un inhibiteur calcique (*nitrendipine* de 10 à 40 mg/j), le deuxième niveau associe un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*énalapril* de 5 à 20 mg/j) et enfin le troisième niveau associe aux deux premiers un diurétique (*hydrochlorothiazide* de 12,5 à 25 mg/j).



En septembre 1992, 1173 patients étaient inclus par 93 centres, dont 56 patients en France.

V) PARTICULARITES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE DU SUJET AGE

1) Prévalence et épidémiologie de l'hypertension artérielle

Il y a environ 30 % des sujets de 60 à 65 ans et 40 % des sujets de plus de 65 ans qui présentent une hypertension artérielle, c'est à dire une tension systolique supérieure à 160 mm Hg et/ou une tension diastolique supérieure

à 95 mm Hg (14, 42). Cette incidence augmente jusqu'à 70 % dans le groupe des sujets de 85 à 95 ans (96).

Chez le sujet âgé on distingue deux types d'hypertension artérielle : l'hypertension systolodiastolique ($> 160/95$) dont l'incidence diminue avec l'âge (30 % des sujets de plus de 65 ans) (65) et l'hypertension systolique pure (> 160 et < 95) dont la prévalence augmente avec l'âge et qui représente la majorité des cas d'hypertension chez les sujets très âgés (96). D'après les résultats d'une méta-analyse l'incidence de l'hypertension systolique pure a été de 0,1 % à 40 ans, de 0,8 % à 50 ans, de 5 % à 60 ans, de 12,6 % à 70 ans et de 23,6 % à 80 ans (53, 65, 89, 97).

Toutes les grandes études statistiques confirment une évolution de la tension artérielle en fonction de l'âge. La tension systolique augmente surtout de la quatrième à la septième décennie pour atteindre un maximum entre 70 et 80 ans suivant les études puis diminue par la suite. La tension diastolique évolue d'une manière semblable pour atteindre un maximum entre 50 et 60 ans et décroître par la suite (6, 14, 24, 29, 40, 42, 45, 50, 53, 65, 88, 96). L'évolution de la tension systolique et de la tension diastolique avec l'âge explique l'augmentation de la prévalence de l'hypertension systolique isolée chez les sujets âgés.

Cependant, cette évolution de la tension artérielle avec l'âge ne s'observe que dans les pays industrialisés (6, 45, 53). Elle serait due aux différences concernant le style de vie ou à des facteurs environnementaux (6). L'étude INTERSALT a été la plus grande étude épidémiologique internationale (10000 hommes et femmes, 32 pays) précisant les relations entre la tension artérielle et la consommation de sel (24, 92). Les résultats

ont confirmé la relation étroite entre la consommation de sel et l'élévation de la tension artérielle avec l'âge. Ils ont aussi attiré l'attention sur le rôle de l'abus d'alcool et de l'excès pondéral dans l'élévation de la tension artérielle (24). Cependant, tous les auteurs ne sont pas d'accord avec les conclusions de cette étude et certains pensent qu'il y aurait un facteur génique qui sensibiliserait plus ou moins les sujets au sodium (13).

Il est à noter d'après les résultats des études statistiques que la mortalité due aux maladies cardio-vasculaires chez les sujets âgés est mieux corrélée avec la tension systolique qu'avec la tension diastolique (14, 42, 65). Cette corrélation est plus marquée chez la femme que chez l'homme (65). D'après les résultats de l'étude de Framingham, un sujet hypertendu âgé de 65 à 74 ans a un risque annuel cardio-vasculaire 3 à 4 fois plus grand que le même sujet normotendu (42). Pour un sujet de plus de 65 ans le risque s'accroît de 30 % à chaque augmentation de 10 mm Hg de la tension systolique (42, 45).

2) Physiopathologie de l'hypertension artérielle du sujet âgé

Le vieillissement s'associe à des modifications artérielles anatomiques et fonctionnelles du coeur, des reins et du système nerveux sympathique. La tension artérielle systolique est dépendante de paramètres cardiaques (volume d'éjection systolique) et artériels (compliance artérielle) qui sont différents de ceux de la tension artérielle diastolique (débit cardiaque et résistances périphériques) (53, 81).

On observe une perte de l'élasticité du tissu vasculaire, à la fois au niveau du coeur et de la circulation périphérique (6, 96, 105). Cette perte de

l'élasticité du tissu vasculaire est due à une perte des fibres élastiques. Elles sont remplacées par des dépôts de tissu collagène et de calcium dans la média et par l'épaississement associé à des modifications athéromateuses de l'intima (16, 42, 50, 54, 65). Les modifications de la structure des parois vasculaires ont comme conséquences une élévation de la tension artérielle systolique et une baisse de la tension artérielle diastolique (12, 53, 54, 88). Il est difficile de différencier dans ces modifications structurales ce qui dépend du vieillissement de ce qui dépend de l'athérosclérose (53).

Au niveau cardiaque, cela se manifeste par une diminution de la compliance et donc perturbe le coeur lors de son remplissage diastolique (16, 81, 105). Il s'en suit une diminution du volume d'éjection systolique et donc du débit cardiaque (12, 16, 65). Cela est majoré par le fait que les modifications structurales des parois vasculaires rigidifient l'aorte et par là même élève la postcharge ventriculaire gauche (6, 81, 105).

Chez le sujet âgé on observe une diminution de la réponse des barorécepteurs aortiques et du sinus carotidien aux modifications de la tension artérielle (12, 16, 42, 50, 65, 96, 105). Cela réduit la tachycardie compensatrice et les réponses vasoconstrictives aux changements de position et aux chutes de tension artérielle induites par les médicaments (42, 96).

On observe également chez le sujet âgé une réduction de la sensibilité bêta-adrénergique du tissu cardio-vasculaire et donc de l'effet vasodilatateur (6, 42, 65, 105). Cela pourrait peut-être influencer sur le rein et expliquer en partie la diminution de l'activité rénine plasmatique et le taux bas de rénine (105). D'après LARAGH la néphrosclérose jouerait un rôle en diminuant la

capacité du rein à excréter le sodium (42). La rétention sodée et l'expansion volémique qui en résulte, accroissent la tension artérielle et empêchent la libération de rénine (6, 42).

Toutes ces perturbations ont été observées dans l'étude de Baltimore (105). Les développements récents de la physiopathologie permettent de considérer les gros vaisseaux comme des structures physiologiquement actives et non pas comme des structures mécaniques passives. De nombreux facteurs chimiques influent sur la paroi vasculaire pour entraîner une vasodilatation ou une vasoconstriction (6, 88).

ETUDE

I) MATERIEL ET METHODES

Pour étayer ma réflexion sur l'utilisation des diurétiques chez les sujets âgés de plus de 80 ans hypertendus, j'ai exploité une étude réalisée dans la région par le Collège des Médecins Généralistes Enseignants de la faculté de médecine de Limoges.

1) Les malades

D'après les données statistiques INSEE 1990 (29, 86), on estime que 19 % de la population française sont âgés de plus de 60 ans. En faisant diverses hypothèses sur l'évolution de la mortalité et de la fécondité, on peut estimer qu'en 2020, le pourcentage de la population âgée de 60 ans ou plus sera entre 24,5 et 27,8 % et celui des sujets de 75 ans ou plus entre 6,7 et 9,4 % (29). La population française est estimée en 1990 à environ 57 millions de personnes (86), soit environ 10,8 millions (19 %) de personnes de plus de 60 ans et 4 millions (7 %) de personnes de plus de 75 ans. L'incidence de l'hypertension artérielle chez les sujets de plus de 75 ans dépasse 40 % (42, 96) soit plus de 1,6 millions d'hypertendus.

Une étude réalisée dans les années 1980 par le Docteur D. BRUN MALAUZAT sur la population du Limousin met en évidence un phénomène de vieillissement important (19). En effet, alors que la France comptait en 1984 13,8 % de personnes de plus de 65 ans et 6,6 % de celles de plus de 75 ans, le Limousin atteignait respectivement 20,2 % et 10 %.

Tout ceci montre que les médecins généralistes de notre région sont confrontés très régulièrement au problème du traitement de l'hypertension

des sujets âgés. Les sujets qui ont été inclus dans l'étude sont issus de la consultation de médecins généralistes du Limousin faisant parti du Collège des Médecins Généralistes Enseignants.

2) Méthodes

La décision de réaliser une étude sur les diurétiques chez le sujet âgé a été prise en juillet 1992 lors de la réunion de la commission de recherche des Médecins Généralistes Enseignants. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer le risque de complications d'un tel traitement et l'intérêt de la surveillance. La première ébauche méthodologique a été faite en septembre 1992. Ce thème est pris comme thème de recherche pour l'année 1993 lors de la réunion de l'assemblée générale du Collège des Médecins Généralistes Enseignants. La mise au point du dossier définitif est faite en collaboration avec Monsieur le Professeur MERLE, Monsieur le Docteur CHARMES et Monsieur le Docteur VENOT. L'étude a été présentée et les dossiers remis aux médecins participant à l'étude lors de l'assemblée générale de février 1993.

Il s'agissait d'une étude descriptive, ouverte, sans groupe contrôle, reflétant la conduite de médecins généralistes quant à la prescription de diurétiques chez des sujets âgés de plus de 80 ans. L'étude a débuté en juillet 1993 avec une période d'inclusion jusqu'en septembre 1993. Les critères d'inclusion étaient l'âge supérieur à 80 ans et la prise d'un diurétique. Elle a fini en septembre 1994 avec une durée de suivi par sujet d'un an au maximum. Durant cette période le protocole de l'étude prévoyait 6 contrôles cliniques (à J0, entre le premier jour et le deuxième mois, entre le deuxième et le quatrième mois, entre le quatrième et le sixième mois,

entre le sixième et le onzième mois et au douzième mois) et la possibilité de réaliser des contrôles biologiques durant ces mêmes périodes. Chaque médecin devait remplir une fiche par patient. Les deux pages de cette fiche sont reproduites pages 86 et 87. Durant la période de suivi, si un sujet changeait de diurétique, le médecin devait remplir une deuxième fiche.

L'analyse des résultats de cette étude a été faite par informatique dans le service de pharmacologie du CHRU de Limoges. Les données ont été saisies avec la collaboration de Madame CHWALEK sur un micro-ordinateur de type MACINTOSH. Le logiciel « quatrième dimension (4D) » a été utilisé pour l'analyse des résultats. Cependant, malgré la précieuse collaboration de Monsieur VIGNOLES, du laboratoire d'informatique de la faculté de pharmacie, ce logiciel très mal adapté à notre travail ne nous a pas permis d'obtenir tous les résultats désirés.

Les moyens statistiques utilisés sont l'analyse de la moyenne, variance et écart type, afin de déterminer la dispersion des groupes autour de leur moyenne.

Les diurétiques après 80 ans

1 Malade Nom : _____ Prénom : _____ Sexe : M - F
 Date de naissance : .../.../... ou âge : ...ans Date d'entrée dans l'étude :
 J0 = .../.../...

2 Diurétique (s) : _____ dose : _____ cp/j Date de début du traitement :
 .../.../...

3 Indication HTA : Œdèmes :
 Insuf. card. : Autre :

4 Médicaments associés

	J0	J1 à 2 mois	J2 à 4 mois	J4 à 6 mois	J6 à 11 mois	J12 mois
<u>date exacte</u>						
AINS						
Alpha-bloquants						
Antiparkinsoniens						
Dérivés nitrés						
Diurétiques autres	X					
IEC						
Neuroleptiques, antidépresseurs						
Potassium						

5 Surveillance, tolérance

	J0	J1 à 2 mois	J2 à 4 mois	J4 à 6 mois	J6 à 11 mois	J12 mois
T A (cm Hg) <u>couché</u>						
<u>debout</u>						
Fréquence cardiaque (/mn)						
Œdèmes (0,+,++)						
Déshydratation						
diarrhée, vomissement						
modification diététique						
hyperthermie, modification climatique						
Troubles du rythme						
Troubles de la conscience						
Goutte						
Crampes						
Asthénie						
Autres						

O B L I G A T O I R E

5 Surveillance, tolérance (suite)

FACULTATIF

	J 0	J1 à 2 mois	J2 à 4 mois	J4 à 6 mois	J6 à 11 mois	J12 mois
Créatinine sérique (mg/l)						
Protides sériques (g/l)						
Na sérique (mM/l)						
K sérique (mM/l)						
Acide urique sérique (mg/l)						
Glycémie (g/l)						

6 Si modification thérapeutique, attitude suivie :Arrêt du diurétique provisoire définitif Date : .../.../...

Passage à un autre diurétique ; lequel : _____ .../.../...

(si oui, remplir une nouvelle fiche)

Si arrêt du diurétique, autre traitement ; lequel : _____ .../.../...

Evolution: favorable .../.../...défavorable .../.../...hospitalisation .../.../...**7 Si décès, est-il dû au diurétique non dû au diurétique** dû en partie au diurétique d'étiologie non précisée

Date : .../.../...

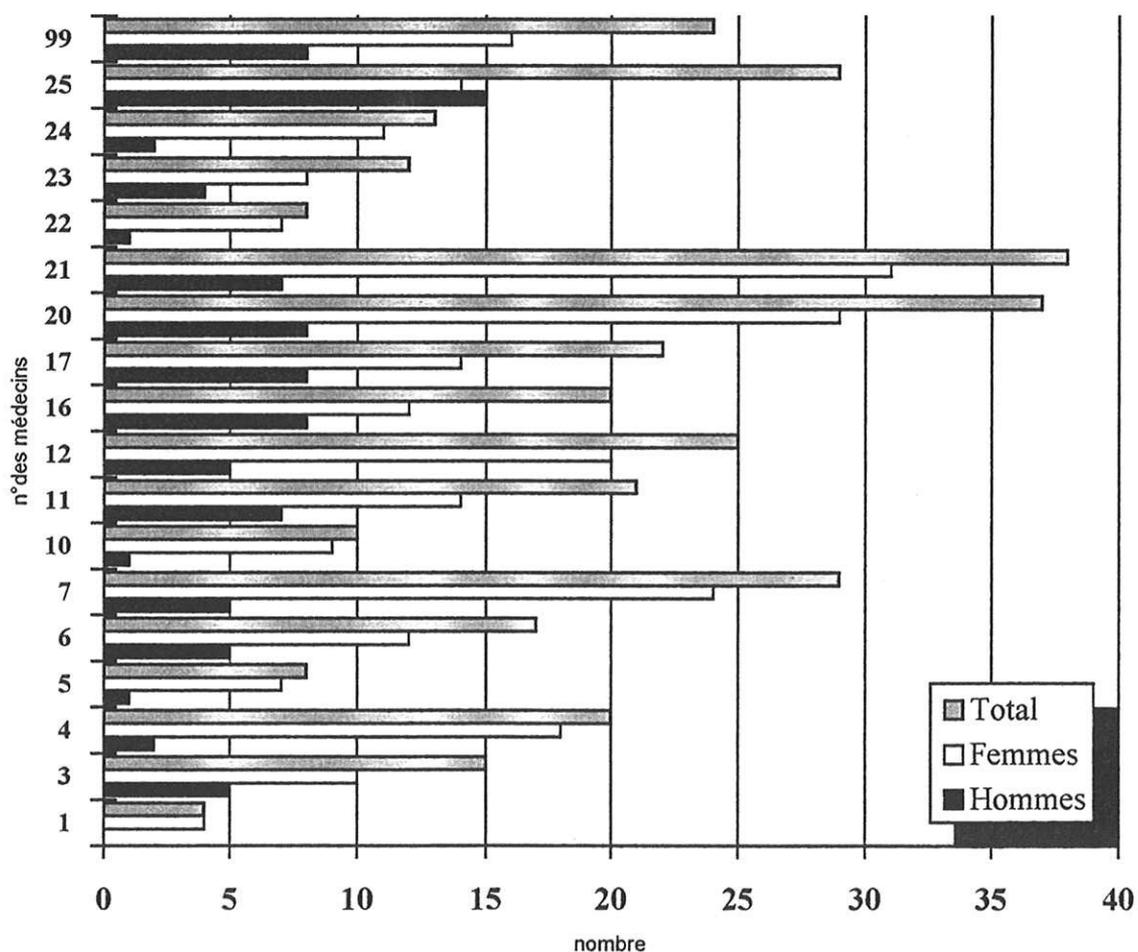
8 Evaluation globale du diurétiqueSatisfaisant Non satisfaisant

II) RESULTATS

Pour les raisons expliquées dans le chapitre concernant la méthodologie de cette étude les résultats vont être donnés de manière descriptive. Les résultats moyens seront suivis de la valeur de l'écart type.

1) La participation des médecins dans l'étude

Dix huit médecins du Collège des Médecins Généralistes Enseignants de la faculté de médecine de Limoges ont participé à la collecte des résultats. La répartition par médecin du nombre de patients a été la suivante :



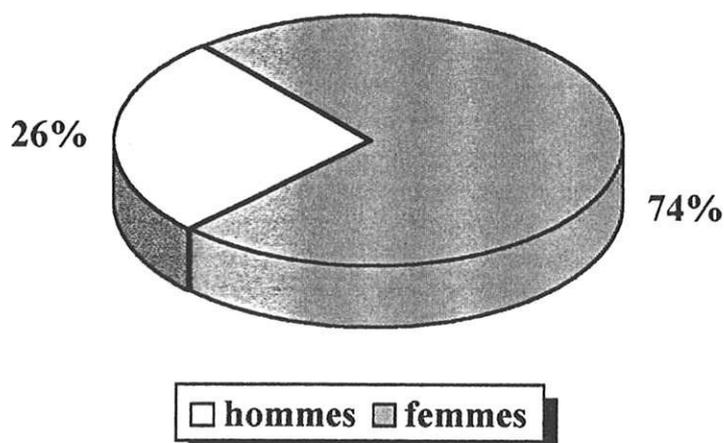
Certains patients ont dû changer de diurétiques durant la période de suivi de l'étude. Ceux-ci ont été enregistrés sur une deuxième fiche. Ils ont été au nombre de 5 :

- un homme pour le médecin n° 3 ;
- une femme pour les médecins n° 7, 16, 21 et 99.

2) Données générales sur la population étudiée

A) Nombre de patients

Le nombre de patients a été de 352 dont 92 hommes et 260 femmes.



Le nombre de fiches a été de 357 (+ 5) dont 93 hommes (+ 1) et 264 femmes (+ 4).

B) L'âge des patients

L'âge moyen des patients dans l'étude a été de $85,42 \pm 3,93$ ans. L'âge moyen a été pour les hommes de $84,98 \pm 3,54$ ans et pour les femmes de $85,58 \pm 4,05$ ans.

La répartition des patients par tranche d'âge de 5 ans en fonction du sexe et de l'indication HTA a été la suivante :

Ages	Ensemble des patients			Si HTA cochée		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
80 - 84	45	112	157	30	86	116
85 - 89	35	97	132	18	67	85
90 - 94	10	32	42	3	17	20
95 - 99	1	8	9	1	4	5
100 - 104	0	1	1	0	0	0
Inconnu	1	10	11	1	7	8

3) Les diurétiques

Il a été répertorié dans l'étude 25 formes commerciales différentes comportant un diurétique. Les tableaux suivants montrent leur répartition sur l'ensemble de l'étude, par sexe et si l'indication HTA est cochée. Il est à noter que dans 8 fiches la posologie n'a pas été précisée.

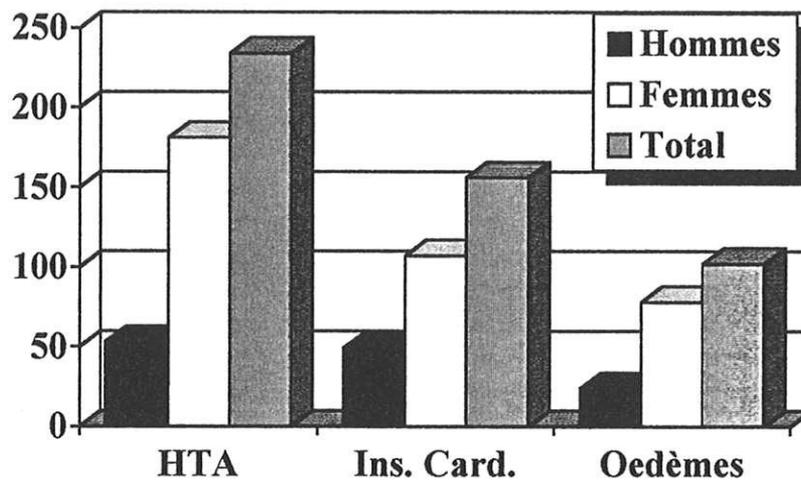
Ensemble de l'étude	Ensemble des patients			Si HTA cochée		
	Posologie (/j)		Nombre Total	Posologie (/j)		Nombre Total
	Moy.	E. type		Moy.	E. type	
Liste (®)						
Aldactazine	0,92	0,17	53	0,90	0,17	46
Aldactone 75	0,76	0,24	15	0,74	0,22	7
Aldactone 50	0,87	0,20	4	1,00	0	2
Brinaldix	0,50	0	1	0,50	0	1
Burinex	1,07	0,17	7	1,00	0	2
Captéa	1,00	0,30	21	1,02	0,30	19
Co-rénitec	0,90	0,17	11	0,95	0,14	10
Cyclotériam	0,80	0,26	15	0,78	0,28	11
Diamox	0,83	0,22	3	0,50	0	1
Ecazide	0,83	0,22	6	0,90	0,20	5
Esidrex	1,00	0	2	1,00	0	2
Fludex	1,00	0	18	1,00	0	17
Hygroton quart	1,00	0	1	1,00	0	1
Isobar	0,92	0,17	7	0,92	0,17	7
Lasilix 20	0,94	0,17	77	0,95	0,10	36
Lasilix 40	1,14	0,60	55	0,95	0,14	20
Lasilix retard	1,00	0	5	1,00	0	3
Logirène	1,00	0	4	1,00	0	2
Lumitens	0,66	0,22	3	0,50	0	2
Modurétic	0,74	0,24	29	0,74	0,24	24
Practazin	0,72	0,35	5	0,14	0	1
Prestole	0,88	0,20	14	0,93	0,14	10
Spironome	1,00	0	1	1,00	0	1
Tenstaten	1,12	0,31	8	1,12	0,31	8
Zestorétic	1,00	0	2	1,00	0	2

Les hommes	Ensemble des patients			Si HTA cochée		
	Posologie (/j)		Nombre Total	Posologie (/j)		Nombre Total
	Moy.	E. type		Moy.	E. type	
Liste (®)						
Aldactazine	0,94	0,14	9	0,92	0,17	7
Aldactone 75	0,70	0,28	4	1,00	0	1
Aldactone 50						
Brinaldix						
Burinex	1,00	0	1			
Captéa	0,90	0,20	5	0,90	0,20	5
Co-rénitec	1,00	0	4	1,00	0	4
Cyclotériam	0,80	0,26	6	0,71	0,28	4
Diamox	1,00	0	2			
Ecazide	1,00	0	1	1,00	0	1
Esidrex	1,00	0	1	1,00	0	1
Fludex	1,00	0	3	1,00	0	3
Hygroton quart	1,00	0	1	1,00	0	1
Isobar						
Lasilix 20	0,92	0,17	23	1,00	0	7
Lasilix 40	1,50	0,95	16	1,00	0	4
Lasilix retard						
Logirène						
Lumitens						
Modurétic	0,73	0,26	10	0,75	0,24	8
Practazin						
Prestole	0,80	0,24	5	0,83	0,22	3
Spiromone	1,00	0	1	1,00	0	1
Tenstaten	1,00	0	1	1,00	0	1
Zestorétic	1,00	0	1	1,00	0	1

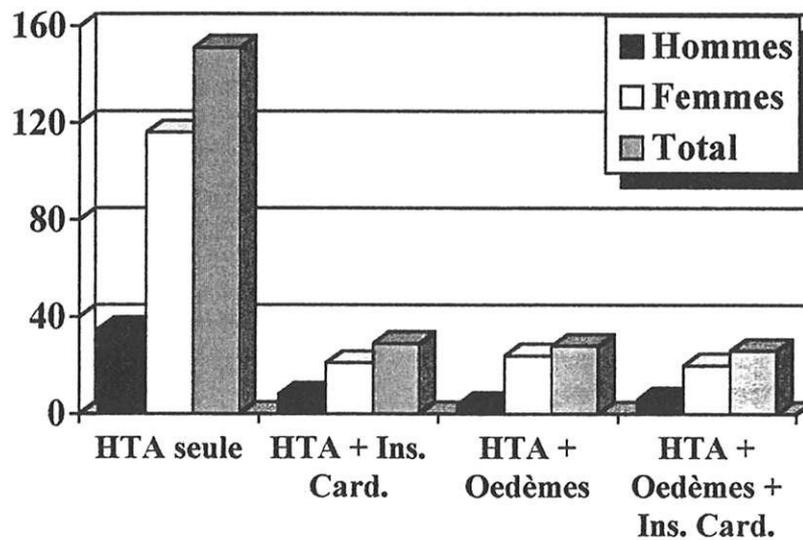
Les femmes	Ensemble des patients			Si HTA cochée		
	Posologie (/j)		Nombre Total	Posologie (/j)		Nombre Total
	Moy.	E. type		Moy.	E. type	
Liste (®)						
Aldactazine	0,91	0,17	44	0,90	0,20	39
Aldactone 75	0,79	0,22	11	0,70	0,22	6
Aldactone 50	0,87	0,20	4	1,00	0	2
Brinaldix	0,50	0	1	0,50	0	1
Burinex	1,08	0,17	6	1,00	0	2
Captéa	1,03	0,32	16	1,07	0,32	14
Co-rénitec	0,85	0,22	7	0,91	0,17	6
Cyclotériam	0,80	0,28	9	0,82	0,28	7
Diamox	0,50	0	1	0,50	0	1
Ecazide	0,80	0,24	5	0,87	0,20	4
Esidrex	1,00	0	1	1,00	0	1
Fludex	1,00	0	15	1,00	0	14
Hygroton quart						
Isobar	0,92	0,17	7	0,92	0,17	7
Lasilix 20	0,95	0,17	54	0,94	0,14	29
Lasilix 40	1,00	0,26	39	0,93	0,14	16
Lasilix retard	1,00	0	5	1,00	0	3
Logirène	1,00	0	4	1,00	0	2
Lumitens	0,66	0,22	3	0,50	0	2
Modurétic	0,75	0,24	19	0,74	0,24	16
Practazin	0,72	0,35	5	0,14	0	1
Prestole	0,92	0,14	9	0,98	0	7
Spironome						
Tenstaten	1,14	0,35	7	1,14	0,35	7
Zestorétic	1,00	0	1	1,00	0	1

4) Les indications

Une ou plusieurs indications pouvaient être cochées sur une même fiche. Le graphique suivant indique la répartition des trois principales indications :



Le graphique suivant indique la répartition de l'indication HTA :



Le tableau suivant donne les données chiffrées concernant les différentes indications :

Indications	Hommes	Femmes	Total
HTA	53	181	234
HTA seule	35	116	151
HTA et Ins. Card.	8	21	29
HTA et Oedèmes	4	24	28
HTA et Oedèmes et Ins. Card.	6	20	26
Insuffisance cardiaque	49	107	156
Insuffisance cardiaque seule	22	42	64
Oedèmes	24	78	102
Oedèmes seuls	1	10	11

5) Les médicaments associés

Le tableau suivant indique le nombre de fiches où l'on a retrouvé au moins une fois le médicament durant les 6 périodes de l'étude.

Médicaments	Hommes	Femmes	Total
AINS	13	42	55
Alpha-bloquants	11	38	49
Antiparkinsonniens	2	14	16
Dérivés nitrés	32	87	119
Diurétiques autres	4	4	8
IEC	32	80	112
Neuroleptiques, antidépresseurs	11	59	70
Potassium	17	40	57
Potassium et IEC	5	15	20

6) La tension artérielle

Les tableaux suivants indiquent la répartition des patients suivant la tension artérielle (TA) pour les différentes mesures effectuées. Le nombre de patients par tranche tensionnelle correspond au nombre de patients chez qui cette tension a été au moins une fois mesurée durant l'une des 6 périodes de l'étude.

La TA systolique couchée moyenne a été de $15,20 \pm 7,15$ mm Hg (pour les hommes : $15,23 \pm 9,60$ mm Hg et pour les femmes : $15,18 \pm 5,99$ mm Hg).

La TA systolique debout moyenne a été de $14,59 \pm 1,60$ mm Hg (pour les hommes : $14,40 \pm 1,48$ mm Hg et pour les femmes : $14,66 \pm 1,63$ mm Hg).

La TA diastolique couchée moyenne a été de $8,05 \pm 1,00$ mm Hg (pour les hommes : $7,83 \pm 0,95$ mm Hg et pour les femmes : $8,13 \pm 1,01$ mm Hg).

La TA diastolique debout moyenne a été de $8,13 \pm 1,92$ mm Hg (pour les hommes : $7,84 \pm 0,87$ mm Hg et pour les femmes : $8,23 \pm 2,18$ mm Hg).

A) Tension artérielle systolique couchée

Tension en mm Hg	Ensemble des patients			Si HTA cochée		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
90 à 99	2	1	3	0	0	0
100 à 109	2	9	11	0	2	2
110 à 119	8	8	16	2	3	5
120 à 129	9	31	40	3	14	17
130 à 139	24	64	88	11	33	44
140 à 149	58	137	195	36	91	127
150 à 159	56	157	213	33	117	150
160 à 169	38	129	167	26	102	128
170 à 179	17	57	74	12	47	59
180 à 189	9	34	43	8	27	35
190 à 199	4	13	17	4	12	16
200 à 209	1	9	10	1	9	10
210 à 219	3	1	4	3	1	4

B) Tension artérielle systolique debout

Tension en mm Hg	Ensemble des patients			Si HTA cochée		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
80 à 89	0	1	1	0	1	1
90 à 99	1	0	1	0	0	0
100 à 109	2	7	9	0	2	2
110 à 119	6	13	19	0	7	7
120 à 129	16	32	48	6	11	17
130 à 139	24	69	93	8	36	44
140 à 149	55	138	193	31	103	134
150 à 159	51	125	176	34	96	130
160 à 169	32	92	124	24	76	100
170 à 179	13	40	53	11	37	48
180 à 189	4	25	29	4	25	29
190 à 199	2	5	7	2	5	7
200 à 209	0	7	7	0	6	6
210 à 219	1	1	2	1	1	2

C) Tension artérielle diastolique couchée

Tension en mm Hg	Ensemble des patients			Si HTA cochée		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
40 à 49	0	1	1	0	1	1
50 à 59	2	1	3	0	0	0
60 à 69	15	29	44	7	16	23
70 à 79	51	90	141	31	61	92
80 à 89	73	197	270	40	136	176
90 à 99	29	128	157	17	99	116
100 à 109	8	46	54	7	37	44
110 à 119	2	6	8	2	6	8
120 à 129	3	7	10	3	6	9
130 à 139	0	1	1	0	1	1

D) Tension artérielle diastolique debout

Tension en mm Hg	Ensemble des patients			Si HTA cochée		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
50 à 59	1	1	2	0	0	0
60 à 69	8	25	33	3	13	16
70 à 79	46	89	135	25	56	81
80 à 89	64	179	243	38	135	173
90 à 99	25	119	144	14	96	110
100 à 109	7	40	47	7	31	38
110 à 119	2	8	10	2	8	10
120 à 129	1	3	4	1	3	4

7) Surveillance, tolérance

Dans les tableaux suivants, le nombre de patients correspond au nombre de patients chez qui le critère à surveiller a été trouvé au moins une fois durant l'une des 6 périodes de l'étude.

A) Fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque moyenne a été de $75,79 \pm 9,27/\text{mn}$ (pour les hommes : $73,96 \pm 9,08/\text{mn}$ et pour les femmes : $76,48 \pm 9,25/\text{mn}$).

B) Oedèmes

	Hommes	Femmes	Total	% de patients
Non coché	18	54	72	20,45
0	72	202	274	77,84
+	31	117	148	42,04
++	8	28	36	10,23

C) Déshydratation

	Hommes	Femmes	Total	% de patients
Oui	11	31	42	11,93
Diarrhée, vomissement	3	10	13	3,69
Modification diététique	3	7	10	2,84
Hyperthermie ...	9	16	25	7,10

D) Troubles du rythme

	Hommes	Femmes	Total	% de patients
Non coché	80	221	301	85,51
Coché	22	60	82	23,29

E) Troubles de la conscience

	Hommes	Femmes	Total	% de patients
Non coché	90	258	348	98,86
Coché	6	20	26	7,39

F) Goutte

	Hommes	Femmes	Total	% de patients
Non coché	91	260	351	99,71
Coché	7	12	19	5,40

G) Crampes

	Hommes	Femmes	Total	% de patients
Non coché	90	248	338	96,02
Coché	24	58	82	23,29

H) Asthénie

	Hommes	Femmes	Total	% de patients
Non coché	86	226	312	88,64
Coché	38	124	162	46,02

8) Biologie

Le tableau suivant indique la répartition des patients en fonction du nombre de bilans biologiques qui a été effectué.

	Nombre de bilans biologiques par patient						
	0	1	2	3	4	5	6
Ensemble des patients							
Hommes	0	4	3	1	9	8	67
Femmes	1	5	18	23	27	24	162
Total	1	9	21	24	36	32	229
Si HTA cochée							
Hommes	0	3	3	1	6	3	37
Femmes	0	2	10	15	16	20	118
Total	0	5	13	16	22	23	155

Résultats biologiques de l'ensemble des patients

Ensemble des patients	Périodes de contrôle					
	J0	J1 - M2	M2 - M4	M4 - M6	M6 - M11	M12
Créatininémie en mg/l	12,65	11,95	11,66	11,83	13,27	13,04
Ecart type	8,93	4,53	2,90	2,88	10,15	8,67
Nombre	155	81	89	93	99	98
Protidémie en g/l	68,93	66,98	66,33	66,52	66,76	67,39
Ecart type	5,69	11,14	5,62	5,53	6,40	5,20
Nombre	61	51	53	53	44	51
Natrémie en mmol/l	139,03	138,43	139,09	139,19	139,00	138,97
Ecart type	3,44	3,39	3,72	2,95	3,69	2,96
Nombre	154	83	87	90	94	99
Kaliémie en mmol/l	4,44	4,53	4,37	4,28	4,45	4,47
Ecart type	0,45	0,53	0,46	0,49	0,51	0,52
Nombre	156	87	92	93	102	104
Acide urique en mg/l	61,39	58,06	64,26	61,86	59,01	61,51
Ecart type	16,54	12,22	15,15	15,20	14,48	15,78
Nombre	99	63	65	68	60	64
Glycémie en g/l	1,05	1,10	1,07	1,05	1,04	1,12
Ecart type	0,22	0,41	0,28	0,26	0,26	0,41
Nombre	140	84	81	82	78	79

Résultats biologiques des hommes

Les hommes	Périodes de contrôle					
	J0	J1 - M2	M2 - M4	M4 - M6	M6 - M11	M12
Créatininémie en mg/l	13,89	14,22	12,29	12,99	12,94	12,78
Ecart type	10,97	7,53	2,12	2,82	3,75	2,04
Nombre	40	21	21	22	29	25
Protidémie en g/l	69,80	68,80	65,73	67,16	66,75	66,50
Ecart type	5,32	4,73	5,22	6,40	6,51	6,13
Nombre	15	10	15	12	10	12
Natrémie en mmol/l	140,00	137,57	140,10	139,72	139,48	139,11
Ecart type	3,51	3,48	3,35	2,76	4,64	2,26
Nombre	38	21	19	24	27	26
Kaliémie en mmol/l	4,48	4,69	4,41	4,39	4,56	4,57
Ecart type	0,40	0,53	0,43	0,47	0,57	0,56
Nombre	39	23	22	25	30	27
Acide urique en mg/l	63,30	64,62	63,70	66,73	61,87	60,66
Ecart type	13,89	10,93	10,87	11,56	12,52	11,62
Nombre	26	16	17	15	19	20
Glycémie en g/l	1,05	1,12	1,14	1,09	1,06	1,11
Ecart type	0,26	0,41	0,41	0,26	0,39	0,40
Nombre	35	21	22	21	23	21

Résultats biologiques des femmes

Les femmes	Périodes de contrôle					
	J0	J1 - M2	M2 - M4	M4 - M6	M6 - M11	M12
Créatininémie en mg/l	12,22	11,16	11,47	11,47	13,41	13,13
Ecart type	8,06	2,34	3,08	2,80	11,82	9,96
Nombre	115	60	68	71	70	73
Protidémie en g/l	68,65	66,54	66,56	66,33	66,76	67,66
Ecart type	5,76	12,16	5,76	5,24	6,36	4,84
Nombre	46	41	38	41	34	39
Natrémie en mmol/l	138,72	138,72	138,80	139,00	138,80	138,93
Ecart type	3,36	3,31	3,76	3,00	3,21	3,18
Nombre	116	62	68	66	67	73
Kaliémie en mmol/l	4,43	4,47	4,36	4,24	4,40	4,40
Ecart type	0,47	0,52	0,47	0,49	0,48	0,48
Nombre	117	64	70	68	72	77
Acide urique en mg/l	60,70	55,82	64,45	60,49	60,00	61,90
Ecart type	14,14	11,82	16,37	14,04	11,66	17,32
Nombre	73	47	48	53	41	44
Glycémie en g/l	1,04	1,09	1,05	1,03	1,04	1,12
Ecart type	0,20	0,41	0,20	0,26	0,17	0,41
Nombre	105	63	59	61	55	58

9) Modification thérapeutique

Durant l'étude il y a eu 11 arrêts provisoires du diurétique (2 hommes et 9 femmes) soit 3,12 % des patients et 38 arrêts définitifs du diurétique (7 hommes et 31 femmes) soit 10,79 % des patients.

10) Décès

Durant l'étude il y a eu 43 décès (10 hommes et 33 femmes) soit 12,22 % des patients. La quasi totalité de ces décès a été classée par les médecins comme « non due au diurétique » : 42 décès (9 hommes et 33 femmes) soit 11,93 % des patients. Seul le décès d'un homme a été classé « d'étiologie non précisée » soit 0,28 % des patients.

11) Evaluation globale du diurétique

Critères	Nombre de fiches (/357)			% des fiches
	Hommes	Femmes	Total	
Satisfaisant	83	225	308	86,27
Non satisfaisant	5	17	22	6,16
Non répondu	5	22	27	7,57

12) Quelques résultats plus spécifiques

Natrémie et Kaliémie en mmol/l	Périodes de contrôle					
	J0	J1 - M2	M2 - M4	M4 - M6	M6 - M11	M12
	Si HTA cochée					
Natrémie	139,10	138,27	138,76	139,07	138,68	138,79
Ecart type	3,67	3,22	3,79	2,89	3,91	2,92
Nombre	111	59	56	62	60	64
Kaliémie	4,44	4,52	4,37	4,29	4,42	4,43
Ecart type	0,46	0,54	0,42	0,49	0,48	0,51
Nombre	111	62	59	64	67	67
	Si diurétiques de l'anse					
Natrémie	139,40	137,96	139,63	139,34	138,85	139,00
Ecart type	3,07	3,73	3,12	2,89	3,93	3,24
Nombre	61	33	36	38	47	49
Kaliémie	4,45	4,57	4,48	4,29	4,43	4,41
Ecart type	0,45	0,65	0,48	0,50	0,59	0,51
Nombre	63	35	37	41	48	50
	Si diurétiques thiazidiques					
Natrémie	139,25	141,00	142,00	138,00	139,00	135,00
Ecart type	3,56	0	0	2	2	0
Nombre	4	1	1	2	2	1
Kaliémie	3,85	4,40	4,20	3,75	4,20	3,70
Ecart type	0,26	0	0	0	0,10	0
Nombre	4	1	1	2	2	1

Natrémie et kaliémie

Les natrémies et kaliémies limites ont été recherchées dans l'étude. Il y a 11 natrémies inférieures à 135 mmol/l (2 hommes et 9 femmes) :

	Natrémie	Diurétique (®)	Particularité
Hommes	134	Co-rénitec	
	134	Ecazide	
Femmes	134	Lasilix 20	
	134	Lasilix 20	
	134	Aldactazine	
	134	Modurétic	
	133	Lasilix 20	Décès
	133	Aldactazine	Décès
	133	Ecazide	
	133	Zestorétic	
	127	Lasilix 40	Décès

La natrémie la plus haute a été de 145 mmol/l (1 femme sous Prestole®).

Il y a eu une seule kaliémie inférieure à 3,5 mmol/l : 3,2 mmol/l (1 femme sous Lasilix 20® et Aldactone 50® qui est décédée).

Il y a eu 20 patients qui ont présenté au moins une fois au cours de l'étude une kaliémie supérieure à 4,5 mmol/l (5 hommes et 15 femmes) dont 8 ont présenté une kaliémie supérieure à 5 mmol/l (2 hommes et 6 femmes) :

	Kaliémie	Diurétique (®)	Particularité	
Hommes	5,1	Modurétic	Décès	
	5,3	Diamox		
Femmes	5,1	Lasilix 20 et aldactone 50	Décès	
	5,2	Lasilix 20		
	5,2	Modurétic		
	5,5	Burinex		
	6,0	Aldactazine		Décès
	6,6	Lasilix 40		Décès

Différentes classes de diurétiques

Le tableau suivant nous indique la répartition des différentes classes de diurétiques sur l'ensemble de l'étude et si l'indication HTA est cochée. Le nombre de prescriptions a été de 367 sur l'ensemble de l'étude et de 240 si l'indication HTA est cochée. Cela est dû au fait que plusieurs diurétiques pouvaient être associés chez un même sujet (exemple : diurétique de l'anse et épargneur de potassium). La catégorie « Autres » regroupe le Fludex® et le Tenstaten®.

Diurétiques	% des prescriptions			
	Ensemble de l'étude		Si HTA cochée	
	Nbre	%	Nbre	%
Thiazides	7	1,90	6	2,50
Diurétiques de l'anse	144	39,24	61	25,42
Associations	167	45,50	137	57,08
Thiazides et Epargneurs de potassium	123	33,51	99	41,25
Thiazides et IEC	40	10,90	36	15
Diurétiques de l'anse et Epargneurs de potassium	4	1,09	2	0,83
Epargneurs de potassium	20	5,45	10	4,17
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	3	0,83	1	0,42
Autres	26	7,08	25	10,41

Médicament associé : le potassium

Dans l'étude, l'association potassium et diurétiques thiazidiques a été trouvée une seule fois (avec de l'Esidrex®). L'association potassium et diurétiques de l'anse a été trouvée 46 fois : Burinex® (2), Lasilix 20® (23), Lasilix 40® (19) et Lasilix retard® (2). Il n'a pas été trouvé de cas d'association potassium et diurétiques épargneurs de potassium. L'association potassium et IEC a été trouvée 20 fois.

III) DISCUSSION

Aucune certitude statistique n'a pu être apportée aussi bien par l'étude que par la recherche bibliographique. Tout de même, on a pu recueillir suffisamment d'arguments pour apporter des éléments de réponse aux deux principales questions posées lors de l'introduction, à savoir, faut-il traiter une hypertension artérielle chez un sujet âgé de plus de 80 ans et si oui, est-ce que les diurétiques sont encore aujourd'hui une bonne indication ?

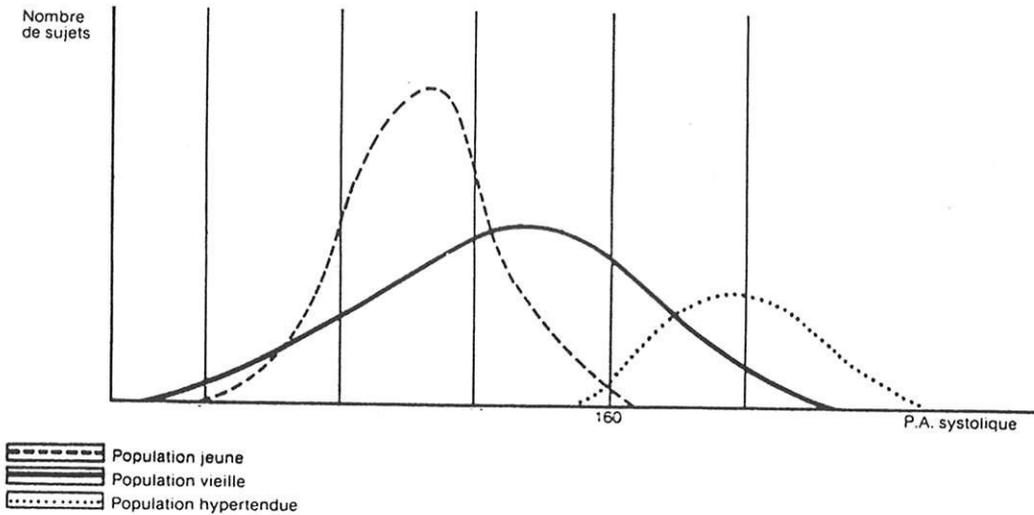
Commençons par répondre à la première question : faut-il traiter une hypertension artérielle chez un sujet de plus de 80 ans ?

Nous avons déjà signalé que pour l'OMS un sujet est considéré comme âgé au-delà de 65 ans. Ceci explique en partie le fait que toutes les études qui concernent le sujet âgé englobent essentiellement des sujets compris entre 60 et 80 ans et que le nombre de sujets de plus de 80 ans ne dépasse pas 15 %. L'échantillon n'est donc pas statistiquement représentatif du fait de son faible nombre de sujets. A notre connaissance aucune étude de grande ampleur n'a été effectuée pour estimer les bénéfices du traitement de l'hypertension du sujet de plus de 80 ans.

Il est unanimement reconnu que l'hypertension artérielle constitue un facteur de risque cardio-vasculaire. L'étude de Framingham (32, 42, 105) montre une augmentation liée à l'hypertension artérielle de la morbidité et de la mortalité par accident vasculaire cérébral ou par accident cardio-vasculaire ischémique. Cette relation est plus marquée avec la tension artérielle systolique qu'avec la tension artérielle diastolique et ceci, surtout

chez le sujet âgé (14). Cela est démontré dans l'essai SHEP où pour éviter un accident vasculaire cérébral chez un sujet de plus de 80 ans, il faut traiter 17 patients pendant 5 années, alors que chez les sujets âgés de 60 à 69 ans, 83 patients sont nécessaires pour obtenir le même bénéfice (53, 54). La publication d'une méta-analyse par COLLINS en 1990 regroupant 14 essais entrepris chez le sujet âgé indique que le traitement antihypertenseur diminue la probabilité d'un décès de 42 % par accident vasculaire cérébral, de 14 % par maladie cardiaque coronarienne et de 21 % d'origine cardio-vasculaire, sans modifier la probabilité de survenue d'un décès d'origine non cardio-vasculaire quelle qu'en soit l'origine (52, 66, 94). En fait, que ce soient les derniers grands essais publiés (voir dans le chapitre hypertension) ou des essais plus anciens comme celui du docteur FORETTE en 1975 (45), tous confirment la relation entre l'augmentation du nombre d'accidents cardio-vasculaires, l'hypertension artérielle et l'âge (52). De plus, ils démontrent tous, de façon plus ou moins convainquante, que le fait de diminuer les chiffres tensionnels diminue le nombre d'accidents cardio-vasculaires.

Le discours tenu jusqu'ici doit être pondéré en ce qui concerne les hypertensions modérées et légères. En effet, dans ces cas les réponses sont beaucoup plus ambiguës. Nous avons vu que d'après la définition de l'OMS on conservait les mêmes valeurs tensionnelles limites que pour le sujet plus jeune. Dans le chapitre hypertension, on a rappelé que dans nos sociétés occidentales les tensions artérielles systoliques et diastoliques évoluaient en fonction de l'âge. Le graphique ci-dessous (96) montre la courbe de tension artérielle systolique de trois populations différentes. Nous remarquons que la courbe de distribution de la tension systolique des sujets âgés est plus étalée que celle des sujets plus jeunes et qu'elle chevauche



considérablement celle des sujets hypertendus. De plus on peut penser que le sommet de la courbe des sujets âgés serait décalé encore plus vers la droite s'il s'agissait uniquement de sujets de plus de 80 ans. Il devient donc difficile de déterminer si les sujets qui présentent une tension artérielle systolique entre 160 et 200 mm Hg ont une tension normale, compte-tenu de leur âge biologique ou appartiennent plutôt au groupe des sujets hypertendus. Cependant, cette distinction est essentielle pour déterminer les sujets qui devront bénéficier d'un traitement préventif. Ceci est confirmé par MENARD (47), qui en se basant sur les résultats de l'étude MRC, estime qu'un médecin évitera un décès ou un accident vasculaire en soignant pendant 1 an 4 hypertendus ayant une tension diastolique entre 115 et 129 mm Hg mais qu'il lui faudra en traiter 670 pour le même résultat si la tension diastolique est entre 90 et 115 mm Hg et que l'hypertension est non compliquée.

Si on observe notre étude (sujets sous traitement) on remarque les mêmes tendances. En effet, la courbe de répartition des patients en fonction

des chiffres tensionnels montre une similitude avec celle du graphique ci-dessus. Les chiffres de tension artérielle moyenne systolique ($15,20 \pm 7,15$ mm Hg) et diastolique ($8,05 \pm 1,00$ mm Hg) de l'ensemble des sujets montrent également une tendance à l'hypertension à prédominance systolique. Nos chiffres sont proches de ceux donnés par des séries américaines (42) qui indiquent que la tension artérielle systolique moyenne des femmes passe de 133 mm Hg à 50 ans à 165 mm Hg à 85 ans et que celle des hommes passe de 128 mm Hg à 154 mm Hg au cours de la même période. La valeur inférieure en ce qui concerne les femmes de notre étude est peut-être liée au traitement.

Un autre problème qui se pose dans notre prise de décision avant d'instituer un traitement est celui de la validité des chiffres tensionnels obtenus. En effet, plusieurs études confirment la difficulté d'obtenir chez le sujet âgé des mesures tensionnelles reflétant la véritable tension du sujet (46, 81). Dans l'étude SHEP, 42 % des sujets âgés qui présentaient une élévation tensionnelle à l'entrée dans la présélection se sont révélés avoir une tension artérielle normale en ambulatoire (81). Cette importante labilité tensionnelle observée chez le sujet âgé est due à l'ensemble des modifications physiopathologiques mentionnées dans les rappels. Il faut donc multiplier les mesures de manière espacée afin de limiter la surestimation de l'hypertension artérielle. Par exemple, la Société Britannique d'Hypertension suggère de prendre 6 à 8 mesures sur une période de 3 à 4 mois (46).

Le dernier point à prendre en compte est lié à l'âge. En effet, dans le rapport bénéfices-risques du traitement de l'hypertension d'un sujet âgé de plus de 80 ans, il faut tenir compte de son espérance de vie et du fait qu'il

est le plus souvent polypathologique. Les tableaux suivants sont réalisés à partir des données de J. VALLIN (INED) (102) :

Espérance de vie en nombre d'années à divers âges et par sexe :

	Age								
	65	75	80	81	82	83	84	85	90
Hommes	13,98	8,24	6,05	5,69	5,35	5,03	4,73	4,43	3,37
Femmes	18,18	10,64	7,65	7,13	6,64	6,18	5,76	5,37	3,80

Nombre de maladies par personne en fonction de l'âge et du sexe :

Sexe masculin :	65 à 79 ans	5,66 maladies
	80 ans et plus.....	5,71 maladies
Sexe féminin :	65 à 79 ans	6,53 maladies
	80 ans et plus.....	6,80 maladies
Tous sexes confondus : morbidité :		
	65 à 79 ans	6,16 maladies
	80 ans et plus.....	6,39 maladies

Au total, nous pensons qu'un sujet déjà traité lorsqu'il arrive à 80 ans doit continuer son traitement dans la mesure où celui-ci est bien supporté. En ce qui concerne le commencement d'un traitement antihypertenseur chez un sujet de plus de 80 ans, les données dont nous disposons aujourd'hui nous incitent à traiter ces sujets et ceci d'autant plus que l'hypertension est sévère. Cependant il convient de bien apprécier le rapport bénéfices-risques en tenant compte de tous les éléments abordés jusqu'ici. Il est conseillé d'obtenir une baisse tensionnelle pas trop rapide afin de permettre la

réadaptation des mécanismes d'autorégulation au niveau du coeur, du rein et du cerveau (53). On peut se fixer comme objectif d'abaisser la tension systolique au-dessous de 160 mm Hg et la tension diastolique au-dessous de 95 mm Hg (53, 54).

Répondons maintenant à la deuxième question, à savoir est-ce que les diurétiques sont encore aujourd'hui une bonne indication ?

Pour cela nous allons comparer les résultats de l'étude avec les données de la bibliographie. Nous remarquons que plus de la moitié (51,70 %) des sujets inclus dans l'étude l'ont été par seulement un tiers des médecins. De plus la multiplicité des biais et l'absence de groupe contrôle rendent l'interprétation difficile.

Nous avons rappelé dans le chapitre « Hypertension » les résultats des grands essais concernant le traitement de l'hypertension artérielle chez les sujets âgés. Le protocole de ces essais comporte essentiellement des diurétiques thiazidiques et des bêta-bloquants. Les résultats montrent tous une diminution plus ou moins significative du nombre des accidents cardio-vasculaires en relation avec la diminution des chiffres tensionnels due aux traitements. Bien que ces résultats soient obtenus à partir d'essais réalisés sur des populations « trop bien » sélectionnées, on peut dire que les diurétiques sont efficaces dans le traitement de l'hypertension artérielle des sujets âgés (23).

Cette réduction de l'hypertension devrait laisser espérer une réduction proportionnelle de l'ensemble des accidents cardio-vasculaires. Or si la

plupart des essais a montré un effet favorable du contrôle de l'hypertension dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et de l'insuffisance cardiaque congestive, cet effet est resté moins évident sur les cardiopathies ischémiques. En effet, les résultats de la méta-analyse publiée par COLLINS en 1990 (52, 66, 94) montrent que la diminution de l'hypertension s'accompagne d'une diminution des accidents cérébro-vasculaires, comme le laissaient prévoir les résultats des études épidémiologiques analytiques prospectives (baisse observée de 42 % et prévue de 35 à 40 %), alors que pour les cardiopathies ischémiques, la diminution d'incidence observée n'est que de l'ordre de la moitié de celle prévue (baisse observée de 14 % et prévue de l'ordre de 20 à 25 %). Ces constatations ont conduit à incriminer les conséquences métaboliques potentiellement néfastes des diurétiques. Cependant, les derniers essais utilisant des doses faibles de thiazides (moins de 25 mg/j d'*hydrochlorothiazide*) ne montrent pas de modifications importantes des taux de cholestérol (6). Par ailleurs, l'essai SHEP montre une réduction significative du nombre d'infarctus du myocarde de 32 %. Tout ceci conduit à penser que la baisse observée des cardiopathies ischémiques inférieure à celle attendue n'est pas liée aux effets secondaires des diurétiques thiazidiques (4, 90).

Nous venons de voir jusqu'ici que la diminution des chiffres tensionnels s'accompagne d'une diminution des accidents cardio-vasculaires. Cependant, il semble qu'une diminution de la tension artérielle au-dessous d'un certain seuil entraîne une augmentation du risque cardio-vasculaire (6, 105). Ce phénomène est appelé « phénomène de la courbe en J ». Il semblerait qu'en abaissant la tension artérielle diastolique au-dessous de 70 à 85 mm Hg ce phénomène apparaisse. Il convient donc d'être

prudent lors du commencement d'un traitement antihypertenseur chez un sujet âgé.

Il a été mis en évidence un effet bénéfique des thiazides. En effet, ceux-ci auraient un effet anti-ostéoporotique et diminueraient chez les personnes âgées le nombre de fractures du col du fémur (40). Nous avons vu dans les rappels sur les diurétiques que les thiazides diminuent l'élimination urinaire du calcium.

Observons la répartition des indications des diurétiques dans notre étude. L'hypertension artérielle, seule ou associée, est l'indication principale (66,48 % des sujets), puis viennent l'insuffisance cardiaque (44,32 % des sujets) et les oedèmes (28,98 % des sujets). Cette répartition est semblable à celle relevée dans une étude anglaise de 1987 effectuée par des médecins généralistes (93). L'indication HTA seule (sans les autres indications) correspond aux deux tiers environ des indications HTA soit 42,90 % de l'ensemble des sujets.

Si nous regardons plus en détail la répartition des prescriptions des 25 formes commerciales de diurétiques utilisées durant l'étude, nous observons que les associations et les diurétiques de l'anse représentent une grosse partie des prescriptions (84,74 %). Les thiazides prescrits seuls ne représentent que 1,90 % des prescriptions. Ils sont majoritairement prescrits en associations (44,41 %) notamment thiazides et épargneurs de potassium (33,51 %). Si on considère les sujets où l'indication HTA est cochée, les thiazides seuls ou associés représentent 58,75 % des prescriptions et les diurétiques de l'anse seuls ou associés représentent 26,25 % des prescriptions. Pour adapter le *furosémide* qui a une action rapide, intense et brève au traitement de l'hypertension artérielle le laboratoire propose des

préparations telles que le Lasilix 20[®] ou le Lasilix retard[®]. Cependant, tout comme dans les grands essais, les thiazides représentent la classe de diurétiques la plus prescrite dans l'hypertension artérielle du sujet âgé.

La posologie de ces diurétiques est en accord avec les recommandations bibliographiques, à savoir la posologie la plus faible possible. La majorité des diurétiques de l'étude est prescrite à la dose de 1 comprimé par jour, voire moins.

Essayons maintenant d'évaluer la tolérance des diurétiques. Lorsqu'on regarde l'ensemble des résultats qui concernent cette tolérance, on remarque qu'ils se situent le plus souvent dans la normalité.

Les oedèmes ont été trouvés à « ++ » au moins une fois durant les 6 périodes de l'étude que dans 10,23 % des cas. Nous rappelons que l'insuffisance cardiaque représente 44,32 % des indications et les oedèmes 28,98 %. Dans 77,84 % des cas il n'a pas été trouvé d'oedème au moins une fois durant les 6 périodes de l'étude et dans 20,45 % des cas la fiche n'a pas été complètement remplie.

Un épisode de déshydratation a été observé au moins une fois dans 11,93 % des cas et ceci essentiellement lors d'épisode d'hyperthermie.

Nous remarquons que le nombre de bilans biologiques a été élevé. En effet, 65,06 % des patients ont bénéficié des 6 bilans biologiques possibles. Si l'on considère les 43 décès (12,22 % des patients) le pourcentage de patients ayant bénéficié des 6 bilans biologiques s'élève à 74,11 % des patients suivis durant toute l'étude. D'après la bibliographie (2, 66, 76, 85, 90) il faut pratiquer un contrôle électrolytique avant d'instituer le traitement,

puis le répéter une fois environ 4 semaines après pour détecter les hypokaliémies des sujets qui nécessiteront une supplémentation. Ensuite, ce bilan peut être fait une à deux fois par an, couplé avec la recherche d'une glycosurie une fois par an. Cependant, il ne faut pas hésiter à le refaire si des signes cliniques évocateurs de perturbations hydroélectrolytiques surviennent.

Les créatininémies moyennes mesurées pour les 6 périodes de l'étude se situent à la limite supérieure de la normale, voire légèrement supérieures (valeurs normales : hommes de 7 à 13,5 mg/l, femmes de 5 à 12 mg/l (36)).

Les protéines sériques moyennes mesurées pour les 6 périodes de l'étude se situent dans la normale (valeurs normales de 60 à 75 g/l (36)).

Les natrémies moyennes mesurées pour les 6 périodes de l'étude se situent également dans la normale (valeurs normales de 138 à 142 mmol/l (36)). Ceci est vrai aussi bien pour les hommes que pour les femmes. Les résultats moyens légèrement inférieurs chez les femmes peuvent peut-être être expliqués par la plus grande sensibilité des femmes à l'hyponatrémie (voir les rappels sur les diurétiques). Les résultats concernant l'ensemble de l'étude semblent comparables à ceux où l'indication HTA est cochée et à ceux où l'on considère uniquement les diurétiques de l'anse. L'étude concernant uniquement les thiazides n'est pas interprétable du fait du faible échantillon. Pour avoir une idée plus précise de la tolérance on a recherché les valeurs limites des natrémies de l'étude. Il n'y a pas d'hyponatrémie importante. Seule, une natrémie à 127 mmol/l a été mesurée chez une femme sous Lasilix 40[®] qui décédera peu de temps après (décès « non dû au

diurétique »). La natrémie la plus haute a été mesurée à 145 mmol/l chez une femme sous Prestole®.

D'après la bibliographie (8, 85, 98) l'hyponatrémie semble plus fréquente avec les thiazides (74), chez les sujet âgés et plus souvent chez les femmes que chez les hommes. Par ailleurs, lors d'association *hydrochlorothiazide* et épargneur de potassium, il semble qu'il y ait plus d'hyponatrémie avec l'*amiloride* qu'avec le *triamtérène* (2, 44, 79). Toutes ces tendances se retrouvent dans nos résultats.

L'étude des kaliémies moyennes montre le même aspect que celle des natrémies. Les valeurs se situent à la limite supérieure de la normale (valeurs normales de 3,5 à 4,5 mmol/l (36)). Ceci peut être expliqué par la difficulté de la réalisation des kaliémies en médecine de ville (prise de sang avec garrot, transport des prélèvements et délai avant l'analyse). Il ne semble pas y avoir de différence entre les résultats concernant l'ensemble de l'étude et ceux concernant les diurétiques de l'anse. Les résultats concernant les thiazides ne sont toujours pas interprétables du fait du faible échantillon. Là aussi il y a eu très peu de résultats en dehors des valeurs normales. Les décès enregistrés chez ces sujets étaient « non dus au diurétique » sauf pour la femme avec une hyperkaliémie à 6,6 mmol/l où le décès est « d'étiologie non précisée ».

D'après GRÜNFELD (en 1986) (85), la diminution de la kaliémie est plus importante avec les thiazides qu'avec le *furosémide* (8). Toujours d'après GRÜNFELD (85), la dose de thiazide peut influencer sur la kaliémie, alors que la courbe dose-action antihypertensive est relativement plate (5). Ainsi, l'augmentation de la posologie d'*hydrochlorothiazide* de 12,5 à 100 mg/j multiplie par 3 le pourcentage de baisse de la kaliémie (5). Les sujets chez qui il existe une déplétion potassique peuvent être traités soit par

l'administration de sels de potassium soit par celle de diurétiques d'épargne potassique. L'association d'un diurétique d'épargne potassique semble la meilleure solution (5, 68, 93). En effet, les comprimés de chlorure de potassium peuvent provoquer des ulcérations digestives, alors que les autres préparations potassiques, mieux tolérées, ne suffisent pas à corriger une déplétion potassique car il s'agit de sels alcalins de potassium ne corrigeant pas la déplétion chlorée, facteur de pérennité de la fuite urinaire de potassium. Par contre les épargneurs de potassium en potentialisant l'action du salidiurétique permettent d'en réduire la dose donc réduisent l'effet kaliurétique tout en conservant un effet antihypertenseur satisfaisant (5).

Il ne faut pas associer un diurétique d'épargne potassique avec un supplément potassique sous peine d'entraîner une hyperkaliémie (57, 61, 99). Ce risque d'hyperkaliémie est faible mais existe comme le montrent plusieurs études américaines réalisées dans les années 1970 (10). La première a observé 4921 sujets hospitalisés qui recevaient une supplémentation potassique, à titre préventif dans 86 % des cas. Une hyperkaliémie fut observée chez 179 sujets (4 %) et entraîna le décès de 7 d'entre eux. La deuxième étude a observé 6199 sujets hospitalisés. L'administration de chlorure de potassium per os fut la première cause de mortalité médicamenteuse, avec 5 décès. Dans ces deux études l'incidence d'une hyperkaliémie mortelle a été de 1 pour 1000. On peut penser que depuis les années 1970 ce risque a diminué mais aucune étude importante récente ne vient confirmer cette supposition (10). Les diurétiques d'épargne potassique entraînent aussi des hyperkaliémies comme le montre l'étude de 800 sujets hospitalisés recevant de la *spironolactone* associée à un diurétique thiazidique ou un diurétique de l'anse (10). Parmi ces sujets, 9 % ont développé une hyperkaliémie sévère et cette fréquence augmente jusqu'à 16 % en cas de chlorure de potassium associé. Dans toutes ces

études le sujet âgé a été reconnu comme un facteur de risque. Il faut rappeler également que l'association IEC et supplément potassique entraîne un risque d'hyperkaliémie (26, 99).

Les valeurs moyennes de l'acide urique sérique se situent à la limite supérieure de la normale, voire légèrement au-dessus (valeurs normales : hommes de 40 à 70 mg/l, femmes de 35 à 60 mg/l (36)). Les 19 cas de crise de goutte de l'étude se répartissent de la manière suivante : 7 cas sous thiazides, 11 cas sous diurétiques de l'anse et 1 cas sous Fludex®.

D'après la bibliographie, les diurétiques thiazidiques surtout mais aussi les diurétiques de l'anse peuvent entraîner une augmentation de l'uricémie de 5 à 30 mg/l (5, 36, 40, 90). Cette hyperuricémie peut déclencher des crises de goutte aiguës chez le sujet prédisposé. Cependant, l'hyperuricémie modérée asymptomatique communément observée doit être négligée (5).

Les glycémies moyennes se situent légèrement au-dessus de la normale (valeurs normales à jeun de 0,7 à 1 g/l (36)). Il existe en effet une tendance à l'hyperglycémie qui peut être observée aussi bien avec les thiazides qu'avec les diurétiques de l'anse (5, 36). Cette tendance n'apparaît que pour des doses modérées ou élevées de diurétique. De plus, la glycémie reste stable si la déplétion potassique est scrupuleusement corrigée (5).

Il est reconnu que les diurétiques thiazidiques augmentent la fréquence de l'impuissance (5, 40, 90). Ceci a été montré dans l'essai MRC mais il utilisait de fortes doses de thiazide et il était en simple aveugle. L'essai norvégien de HELGELAND montre que la fréquence d'apparition de l'impuissance conduisant à l'arrêt du traitement est comparable entre 25 mg d'*hydrochlorothiazide* et 20 mg d'*énalapril* (5, 90).

Il y a un facteur qui n'a pas été étudié dans l'étude mais qui intervient dans l'observance du traitement des sujets de plus de 80 ans. Il s'agit de la majoration de l'incontinence urinaire notamment avec les diurétiques de l'anse (79).

Un autre effet secondaire des diurétiques, notamment chez le sujet âgé, est la survenue d'une hypotension artérielle iatrogène. L'hypotension orthostatique se définit, lors du passage à la position verticale, par la chute de la tension artérielle systolique d'au moins 20 mm Hg et par la chute de la tension artérielle diastolique d'au moins 10 mm Hg (16). Certains médicaments (11, 53, 56, 61, 67, 80, 89, 99, 104), notamment ceux recherchés dans l'étude (alpha-bloquants, antiparkinsoniens, dérivés nitrés, IEC et neuroleptiques-antidépresseurs) entraînent des hypotensions orthostatiques chez le sujet âgé. Malheureusement, le logiciel utilisé pour analyser les résultats de l'étude ne nous a pas permis de rechercher s'il y a eu des hypotension orthostatiques durant l'étude.

L'association des diurétiques avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut entraîner divers effets secondaires (2, 3, 48, 56, 57, 61, 73, 76, 78, 80, 99). Les AINS entraînent une inhibition de la synthèse des prostaglandines. La perte de ce facteur vasodilatateur peut majorer une insuffisance rénale, diminuer l'action antihypertensive des diurétiques et entraîner une hyperkaliémie par perturbation du système rénine-angiotensine. Ces perturbations semblent moins fréquentes avec le *sulindac* et plus fréquentes avec l'*indométhacine* ou le *piroxicam*.

Sur l'ensemble de l'étude il n'y a eu que 11 arrêts provisoires et 38 arrêts définitifs du diurétique soit 13,91 % des patients. Ce résultat indique une bonne tolérance des diurétiques toutes indications confondues.

De plus, il n'y a eu aucun décès où le diurétique a été reconnu comme la cause, même partielle.

Enfin, les médecins ont été satisfaits dans 86,27 % des fiches et non satisfaits que dans 6,16 % des fiches.

Comparons les résultats de notre étude avec ceux d'une étude récente réalisée par le laboratoire IPSEN sur l'efficacité du *ciclétanine* (Tenstaten[®]) (62). Dans cette étude, 229 médecins généralistes ont inclus 1667 patients dont 386 (23 %) avaient plus de 70 ans. L'âge moyen était de $76,2 \pm 4,6$ ans. L'analyse des résultats (les différentes tensions artérielles et la biologie) de ce groupe de patients âgés de plus de 70 ans montre une similitude avec celle de notre étude. Seule la créatinine sérique est plus basse (10,43 mg/l). La similitude des résultats entre ces deux études récentes tend à montrer la véracité de nos résultats.

Un autre facteur favorable aux diurétiques est leur coût (48). Pour le démontrer nous avons calculé le coût journalier de traitement de tous les antihypertenseurs d'après les données du Vidal 1995 (à partir de la posologie quotidienne moyenne dans l'hypertension) (103). Puis nous avons calculé le coût moyen journalier de traitement par famille d'antihypertenseurs, ainsi que l'écart type. Ces données indiquées dans le tableau suivant montrent bien le faible coût des diurétiques notamment par rapport aux dernières classes d'antihypertenseurs.

Antihypertenseurs	Coût journalier moyen (en francs)	Ecart type
Diurétiques	1,48	0,73
Thiazides	0,85	0,28
Diurétiques de l'anse	0,99	0,35
Diurétiques d'épargne potassique	2,27	0,57
Autres	2,58	0,58
Associations de diurétiques	1,63	0,53
Associations : thiazides et IEC	4,41	0,25
Bêta-bloquants	2,31	0,65
IEC	4,38	0,54
Inhibiteurs calciques	3,45	0,88
Alpha-bloquants	3,43	0,43
Antihypertenseurs centraux	2,21	0,68

Le faible coût du traitement diurétique est confirmé par une étude rapportée par le docteur CAPRON (66). Cette étude a récemment comparé l'efficacité économique de 4 grandes classes d'antihypertenseurs. Elle a porté sur 440 patients, âgés de 60 ans en moyenne et dont l'ancienneté de l'hypertension approchait 7 ans. Leur consommation médicale, évaluée sur 3 mois (consultations, hospitalisations, arrêts de travail, examens complémentaires...) s'est avérée, après analyse, équivalente dans les 4 groupes (Aldactazine[®], bêta-bloquant, inhibiteur calcique et IEC). La différence s'est faite sur le traitement médicamenteux de l'hypertension : les patients traités par diurétiques ou bêta-bloquants ont moins dépensé.

Au total, on peut dire que les diurétiques sont efficaces dans le traitement de l'hypertension artérielle du sujet âgé de plus de 80 ans. Il semble que les diurétiques thiazidiques soient les mieux adaptés. La prescription d'une faible posologie (inférieure ou égale à 25 mg/j d'*hydrochlorothiazide*) s'accompagne d'un faible taux d'effets secondaires. La réalisation de quelques bilans biologiques au début du traitement permettra de dépister les sujets les plus sensibles. Seuls les sujets présentant une hypokaliémie durant cette période nécessiteront par la suite une supplémentation potassique. Celle-ci ne doit pas être instituée à titre systématique. Ensuite, on réalisera un bilan biologique une à deux fois par an sauf s'il survient des signes cliniques évocateurs de perturbations hydroélectrolytiques. Si l'on tient compte de l'efficacité, de la bonne tolérance, du faible coût et du rythme de surveillance biologique préconisé, tout cela fait du traitement diurétique celui qui présente le meilleur rapport bénéfices-risques. Cependant, le traitement diurétique, comme les autres traitements antihypertenseurs, n'est efficace en première intention que dans environ 50 % des cas (69). Les diurétiques sont également très efficaces en cas d'association avec d'autres antihypertenseurs notamment avec les bêta-bloquants et les IEC (41, 52, 69, 70, 89). Par contre l'association diurétique-inhibiteur calcique est discutée car elle ne montre pas de bénéfice (étude réalisée par SALVETTI (70)). Ceci peut s'expliquer par la similitude des points d'impact des deux principes actifs.

CONCLUSION

Les données disponibles aujourd'hui nous amènent à adopter une attitude interventionniste face à l'hypertension artérielle du sujet âgé. Avant toute décision thérapeutique, il est bien sûr nécessaire d'être certain de la permanence de l'hypertension.

Dans la classe des sujets très âgés (plus de 80 ans), l'hypertension artérielle est rarement une anomalie isolée mais le plus souvent un facteur d'aggravation d'une pathologie cardio-vasculaire (insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque, trouble du rythme cardiaque). Il faut également rechercher d'autres pathologies associées (insuffisance rénale, etc). Ces anomalies sont en effet fréquentes à cet âge et ont des conséquences pour le choix du traitement. Le contrôle de la tension artérielle ne doit alors s'envisager que dans le cadre de la prise en charge globale du malade.

Le choix du traitement médicamenteux se fera parmi 5 grandes familles d'antihypertenseurs : diurétiques, bêta-bloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et alpha-bloquants. Ce choix tiendra compte de l'existence d'une éventuelle contre-indication à l'un de ces traitements. Il est difficile de dire si les diurétiques sont un meilleur traitement que les autres antihypertenseurs car il n'existe que peu d'essais sur l'hypertension chez le sujet âgé et surtout entre les différents antihypertenseurs. Par contre, on peut dire que seuls les diurétiques et les bêta-bloquants ont prouvé avoir un rapport bénéfices-risques favorable dans le traitement de l'hypertension du sujet âgé. De plus, les résultats des derniers grands essais incitent pour l'instant à préférer plutôt les diurétiques en première intention.

Si les diurétiques ont été délaissés depuis quelques années du fait d'arguments marketing on ne peut que préconiser leur retour. Il faudra attendre les résultats de grands essais étudiant les dernières familles d'antihypertenseurs (comme l'essai SYST-EUR) avant de pouvoir se prononcer sur leur intérêt en première intention. Cependant, il ne faut pas oublier que 41 à 58 % des hypertendus ne sont pas équilibrés par une monothérapie et dans ce cas les diurétiques constituent une bonne indication lors d'associations.

Sur le plan tensionnel, l'objectif de référence est de ramener la tension artérielle systolique à moins de 160 mm Hg. Il faut cependant tenir compte de la tolérance des traitements et il ne paraît pas raisonnable de rechercher à tout prix une normalisation tensionnelle lorsque les traitements sont mal tolérés ou incomplètement efficaces. Ce traitement doit réaliser un compromis entre une protection efficace sur le plan cardio-vasculaire et le maintien d'une bonne qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ABRAMOW M., COGAN E.
Tableaux cliniques et physiopathologie des hyponatrémies induites par les diurétiques.
Actual. néphrol. Hôp. Necker, 1983, 13 : 59-80
- 2 ADAMS K.R.H., MARTIN J.A.
Electrolyte disorders in the elderly.
Drugs Aging, 1991, 1 : 254-265
- 3 ANDREJAK M., ASMAR R., FOURNIER A., SAFAR M.
Mesure de la pression artérielle, définitions de l'hypertension artérielle.
In : FOURNIER A., Hypertension artérielle.
Hermann, Paris, 1992, 139-154
- 4 ANDREJAK M., ACHARD J.M., FOURNIER A.
Pharmacologie des antihypertenseurs. In : FOURNIER A.,
Hypertension artérielle.
Hermann, Paris, 1992, 457-496
- 5 ANDREJAK M., TRIBOUT B., ACHARD J.M., FOURNIER A.
Diurétiques. In : FRIES D., DRUET P., Maladies rénales.
Hermann, Paris, 1992, 601-628
- 6 APPLGATE W.B., RUTAN G.H.
Advances in management of hypertension in older persons.
J. Am. Geriatr. Soc., 1992, 40 : 1164-1174

- 7 Arrêté du 25 Juillet 1991 (J.O. du 2 Août 1991) relatif au retrait du Tériam[®].
Prescrire, 1991, 11 : 476
- 8 BAGLIN A., PRINSEAU J., AEGERTER P., PIETTE A.M., et al
Anomalies électrolytiques chez les personnes âgées. Prévalence et relation avec le traitement médicamenteux. Etude multicentrique chez 631 sujets de 70 ans et plus.
Presse méd., 1992, 21 : 1459-1463
- 9 BANKIR L., TRINH TRANG TAN M.M.
Anatomie du rein. In : BONVALET J.P., La fonction rénale.
Acquisitions et perspectives.
INSERM-Flammarion, Paris, 1980, 11-26
- 10 BAUMELOU A.
Eviter les hyperkaliémies iatrogènes.
Prescrire, 1993, 13 : 603-604
- 11 BAUWENS M.C., MELK E.
Mieux prescrire pour la personne âgée en ville.
Rev. Prat. (Paris), 1994, 8 : 21-27
- 12 BEAUDONNET F.
Accidents des diurétiques chez les personnes âgées, étude rétrospective de 70 dossiers issus d'un service de médecine polyvalente de CHU.
Thèse de doctorat en médecine, NANTES, 1989

- 13 BEAUFILS M.
Sensibilité au sodium et HTA.
Rev. Prat. (Paris) Suppl., 1993, 20 : 27-31

- 14 BELMIN J.
L'hypertension artérielle. In : MAUGOURD M.F., Gériologie
fondamentale, clinique, sociale.
Duportet-Sauramps, Champcueil, 1992, Tome 1 : 374-383

- 15 BICHET D.G., SCHRIER R.W.
Pathologie et fonction rénales chez les personnes âgées. In : SCHRIER
R.W., Manuel de médecine interne du sujet âgé.
Masson, Paris, 1986, 189-199

- 16 BODAK A.
Hypotension orthostatique du sujet âgé.
Tempo médical, 1990, 408 : 25-27

- 17 BRAVERMANN L.
Atlas du corps humain.
Fernand Nathan, Paris, 1982

- 18 HARRISON T.R.
Principes de médecine interne.
Flammarion, Paris, 1992, 5^e édition

- 19 BRUN MALAUZAT D., HESSEL L., ORHON J.
Programme régional d'étude et d'action gérontologiques sur le maintien à domicile des personnes âgées en Limousin. Bilan des structures et services mis en place au 01-01-85.
Observatoire Régional de la Santé du Limousin, 1987, 5-21
- 20 CARPENTIER F., BOUVIER A.M., FOURNIER J.P., et al
Conférence de consensus : hypertension artérielle au service d'accueil et d'urgence. Recommandations du jury (15 avril 1994).
Rev. Prat. (Paris), 1995, 9 : 11-15
- 21 CASTAIGNE A.
Sémiologie néphrologique. In : CASTAIGNE A., GODEAU B., LEJONC J.L., SCHAEFFER A., Sémiologie médicale. Initiation à la physiopathologie.
Sandoz, Paris, 1989, 2^e édition, 131-159
- 22 CASTAIGNE A., SCHERRER-CROSBIE M.
Diurétiques : principes et règles d'utilisation.
Rev. Prat. (Paris), 1994, 44 : 2757-2762
- 23 CLEMENT L., FORETTE F., GIRERD X.
Le traitement de l'hypertension artérielle du sujet âgé.
Gérontologie Pratique Suppl., 1994, 61 : 2
- 24 CHAIGNON M., HANSSON L., BEEVERS D.G., et al
Hypertension artérielle : manuel du praticien 1992.
Astra, Londres, 1992

- 25 CHAMONTIN B.
Hypertension artérielle essentielle de l'adulte. Epidémiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, pronostic et traitement. Rev. Prat. (Paris), 1994, 44 : 948-952
- 26 CHAN T.Y., CRITCHLEY J.A.
Life-threatening hyperkalaemia in an elderly patient receiving captopril, furosemide (frusemide) and potassium supplements. Drug Safety, 1992, 7 : 159-161
- 27 CHANARD J.
Hypertension et altération de la fonction rénale. Rev. Prat. (Paris) Suppl., 1993, 20 : 22-26
- 28 CHARMES J.P.
Les diurétiques.
Cours de pharmacologie de DCEM 4, Faculté de Médecine de Limoges, 1989
- 29 CHATELLIER G.
Le traitement de l'hypertension artérielle systolique pure dans son contexte épidémiologique.
HTA Actualités, Sandoz, Paris, 1992, 11-15
- 30 COHEN Y.
Pharmacologie.
Masson, Paris, 1990, 3^e édition, 277-291

- 31 CORMAN B., MEYRIER A.
Le vieillissement de la fonction rénale. In : MAUGOURD M.F.,
Gérontologie fondamentale, clinique, sociale.
Duportet-Sauramps, Champcueil, 1992, Tome 1 : 153-162

- 32 CUSHMAN W.C.
Systolic hypertension in the elderly. Safe treatment with low-dose
thiazide diuretics.
Postgrad. Med., 1993, 94 : 143-151

- 33 DAHLOF B., LINDHOLM L.H., HANSSON L., et al
Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with
Hypertension (STOP-Hypertension).
Lancet, 1991, 338 : 1281-1285

- 34 DIEZI J.
Diurétiques. In : SCHORDORET M., Pharmacologie. Des concepts
fondamentaux aux applications thérapeutiques.
Frison-Roche, Paris, 1992, 151-166

- 35 Diurétique.
Larousse, Paris, 1984, Tome 5 : 3311

- 36 DOROSZ P.
Guide pratique des médicaments.
Maloine, Paris, 1994

- 37 DOUBOVETZKY J.
Bien mesurer la pression artérielle chez l'adulte.
Prescrire, 1994, 14 : 738-742
- 38 DUMONT E.
Traiter l'hypertension artérielle du sujet âgé.
Prescrire, 1992, 12 : 257-260
- 39 DUPOND J.L.
L'insuffisance rénale. In : GRUMBACH R., Gériatrie pratique.
Doin, Paris, 1988, 87-101
- 40 EVANS J.G.
Diuretics for elderly patients.
J. Hypertens. Suppl., 1990, 8 : S33-S37
- 41 FAUVEL J.P., WIMART M.C.
Propriétés pharmacologiques et utilisation en thérapeutique de
l'association fixe hydrochlorothiazide (12,5 mg) et lisinopril (20 mg).
Rev. Prat. (Paris) Suppl., 1993, 20 : 36-40
- 42 FEINBERG L.E.
Hypertension artérielle chez le sujet âgé. In : SCHRIER R.W., Manuel
de médecine interne du sujet âgé.
Masson, Paris, 1986, 43-64

- 43 FERRARI E., TAILLAN B., DRICCI M., et al
Thrombopénie induite par un traitement au furosémide.
Presse méd., 1991, 20 : 385
- 44 FIDLER H.M., GOLDMAN J., BIELAWSKA C.A., et al
A study of plasma sodium levels in elderly people taking amiloride or
triamterene in combination with hydrochlorothiazide.
Postgrad. Med. J., 1993, 69 : 797-799
- 45 FORETTE F., HENRY J.F., HERVY M.P.
Hypertension. In : BOURLIERE F., Gérologie. Biologie et clinique.
Flammarion, Paris, 1982, 131-142
- 46 FOTHERBY M.D., HARPER G.D., POTTER J.F.
General practitioner's management of hypertension in elderly patients.
Br. Med. J., 1992, 305 : 750-752
- 47 FOURNIER A., ANDREJAK M.
Justifications du traitement et grands essais thérapeutiques. In :
FOURNIER A., Hypertension artérielle.
Hermann, Paris, 1992, 435-447
- 48 FOURNIER A., ESPER N., WESTEEL P.F., et al
Stratégie du traitement de l'hypertension artérielle. In : FOURNIER A.
Hypertension artérielle.
Hermann, Paris, 1992, 497-531

- 49 FRIES D.
Le rein du sujet âgé. In : FRIES D., DRUET P., Maladies rénales.
Hermann, Paris, 1992, 345-352
- 50 GARNIER B.
Maladies du système circulatoire. In : MARTIN E., JUNOD J.P.,
Abrégé de gérontologie.
Masson, Paris, 1983, 3^e édition, 210-227
- 51 GIRERD X.
Diurétiques.
Rev. Prat. (Paris), 1995, 9 : 11-12
- 52 GIRERD X.
Hypertension artérielle.
Rev. Prat. (Paris), 1994, 8 : 33-60
- 53 GIRERD X.
L'hypertension artérielle systolique du sujet âgé.
HTA Actualités, Sandoz, Paris, 1992, 3-9
- 54 GIRERD X., SAFAR M.
Les particularités du traitement de l'hypertension artérielle du sujet âgé
de plus de 65 ans. Des études récentes soulignent l'intérêt de traiter.
Rev. Prat. (Paris), 1992, 6 : 1526-1531

- 55 GIRERD X., SAFAR M.
La prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle du sujet âgé.
La Lettre du Cardiologue, 1992, 187 : 3-8
- 56 GODIN M., FILLASTRE J.P.
Reins et toxiques. In : FRIES D., DRUET P., Maladies rénales.
Hermann, Paris, 1992, 219-247
- 57 GRIFFIN J.P., D'ARCY P.F.
A manual of adverse drug interactions.
Wright, Bristol, 1984
- 58 GRUNFELD J.P.
Exploration fonctionnelle rénale. In : GODEAU P., PIETTE J.C.,
HERSON S., Traité de Médecine.
Flammarion, Paris, 1987, 2^e édition, 1335-1345
- 59 GUNTZ M.
Nomenclature anatomique illustrée.
Masson, Paris, 1975
- 60 HANSSON L.
Future goals for the treatment of hypertension in the elderly with
reference to STOP-Hypertension, SHEP, and the MRC trial in older
adults.
Am. J. Hypertens., 1993, 6 : 40S-43S

- 61 HANSTEN P.D.
Drug interactions.
Lea Febiger, Philadelphie, 1985, 5^e édition
- 62 HAZIZA H.M., NOEL J.P.
Sécurité d'emploi du ciclétanine chez le patient hypertendu âgé.
Rev. Prat. (Paris) Suppl., 1995 : 24-29
- 63 Hypertension artérielle.
Vie méd. Suppl., 1988, 20 : 5-20
- 64 IMBS J.L., DUMERY S.
Les diurétiques dans l'hypertension artérielle.
Tempo médical, 1993, 492 : 1-7
- 65 JAEGER C., CHEVALIER P., SIMON A.
HTA du sujet âgé : mode d'emploi.
Tempo médical, 1992, 464 : 21-24
- 66 JEAN C.
Diurétiques : le retour.
Panorama Méd., 1994, 3973 : 11
- 67 JOUNIEAUX V., FOURNIER A., ANDREJAK M.
Syndromes d'apnées du sommeil et hypertensions de causes diverses.
In : FOURNIER A., Hypertension artérielle.
Hermann, Paris, 1992, 419-432

- 68 KOHVAKKA A.
Maintenance of potassium balance during long-term diuretic therapy in chronic heart failure patients with thiazide-induced hypokaliemia : comparison of potassium supplementation with potassium chloride and potassium-sparing agents, amiloride and triamterene.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 1988, 26 : 273-277
- 69 KRIVITZKY A.
Les associations IEC-diurétiques dans le traitement de l'hypertension artérielle.
Rev. Prat. (Paris) Suppl., 1993, 20 : 32-35
- 70 KRIVITZKY A.
Les associations thérapeutiques antihypertensives : les controverses.
Actual. théor. Suppl. cardiologie, 1994, 43-48
- 71 LABBE L., DEVEDEIX N., GOYAT-LABBE L., SEIGNEUR M., FIALON P., CONSTANS J., CONRI C.
Thrombopénie au cours d'un traitement par nadroparine et furosémide.
Thérapie, 1993, 48 : 67-68
- 72 LARBRE J.P., LLORCA G.
Les diurétiques.
Impact-internat, 1988, 15 : 283-291
- 73 LAVILLE M.
Terrain rénal en thérapeutique.
Impact-internat, 1989, 18 : 295-304

- 74 Les hyponatrémies d'origine médicamenteuse.
Prescrire, 1993, 13 : 587-588
- 75 LESKY M.
Les maladies rénales du vieillard. In : MARTIN E., JUNOD J.P.,
Abrégé de gérontologie.
Masson, Paris, 1983, 3^e édition, 286-293
- 76 LEVY D.W., LYE M.
Diuretics and potassium in the elderly.
J. R. Coll. Physicians Lond., 1987, 21 : 148-152
- 77 LEVY G., GALLAY P.
Hypertension artérielle de l'adulte.
Impact-internat, 1988, 14 : 133-154
- 78 LINDEMAN R.D.
Changes in renal function with aging. Implications for treatment.
Drugs Aging, 1992, 2 : 423-431
- 79 LYE M.
Diuretics and the elderly.
Nurs. Elderly, 1990, 2 : 24-26
- 80 MANCIAUX M.A.
Thérapeutiques médicamenteuses en gériatrie.
Masson, Paris, 1993

- 81 MANN S.J.
Systolic hypertension in the elderly. Pathophysiology and management.
Arch. Intern. Med., 1992, 152 : 1977-1984
- 82 MENARD J., CHATELLIER G.
Etude coopérative sur l'hypertension artérielle systolique du sujet âgé
(SHEP). Commentaires.
Presse méd., 1992, 21 : 1762-1767
- 83 MERCK
Manuel MERCK de diagnostic et thérapeutique.
Sidem T.M., Paris, 1988
- 84 MRC Working Party
Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older
adults : principal results.
Br. Med. J., 1992, 304 : 405-412
- 85 NGUYEN A.
Les hyponatrémies et les hypokaliémies chez le sujet âgé sous
diurétiques.
Thèse de doctorat en médecine, 1992, Paris Ouest
- 86 PAILLAT P.
La démographie, un outil indispensable en gérontologie.
In : MAUGOURD M.F., Gérontologie fondamentale, clinique, sociale.
Duportet-Sauramps, Champcueil, 1992, Tome 2 : 805-815

- 87 PERLEMUTER L., OBRASKA P., QUEVAUVILLIERS J.
Dictionnaire pratique de thérapeutique médicale.
Masson, Paris, 1990, 6^e édition
- 88 PORUSH J.G., FAUBERT P.F.
Renal disease in the aged.
Brown, Boston, 1991, 1^{er} édition
- 89 Prise en charge : HTA et sujet âgé.
Impact Médecin, numéro spécial, 1993, 8-9
- 90 RAMSAY L.E., YEO W.W., JACKSON P.R.
Thiazide diuretics : first-line therapy for hypertension.
J. Hypertens. Suppl., 1992, 10 : S29-S32
- 91 Rein.
Larousse, Paris, 1984, Tome 12 : 8828
- 92 REUSSER M.E., MC CARRON D.A.
Traitement hygiéno-diététique de l'hypertension. In : FOURNIER A.
Hypertension artérielle.
Hermann, Paris, 1992, 449-456
- 93 RHODES K.E.
Prescription of diuretic drugs and monitoring of long-term use in one
general practice.
Br. J. Gen. Pract., 1992, 43 : 68-70

- 94 ROUFFY J.
Antihypertenseurs et métabolisme lipidique.
Actual. théor. Suppl. cardiologie, 1994, 24-30
- 95 SAFAVIAN A., SAFAR M.
Hypertension artérielle : conduite pratique dans la forme commune.
Impact-internat, 1988, 12 : 195-208
- 96 ST-LAURENT M.
Hypertension artérielle. In : ARCAND M., HEBERT R., Précis
pratique de gériatrie.
Maloine, Paris, 1987, 308-316
- 97 SLOVICK D.I., AMERY A., BIRKENHAGER W., et al
SYST-EUR multicentre trial on the treatment of isolated systolic
hypertension in the elderly : first interim report.
J. Hum. Hypertens., 1993, 7 : 201-203
- 98 SONNENBLICK M., FRIEDLANDER Y., ROSIN A.J.
Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129
reported patients.
Chest, 1993, 103 : 601-606
- 99 STOCKLEY I.H.
Drug interactions. A source book of adverse interactions, their
mechanisms, clinical importance and management.
Blackwell, Oxford, 1991, 2^e édition

100 STRASSER T.

L'hypertension artérielle en Europe : habitudes thérapeutiques et modèle d'évaluation dans les années 90.

Actual. théor. Suppl. cardiologie, 1994, 31-35

101 THIBONNIER M.

Diurétiques. In : GODEAU P., PIETTE J.C., HERSON S., Traité de Médecine.

Flammarion, Paris, 1987, 2^e édition, 3644-3649

102 VETEL J.M.

Thérapeutique en gériatrie : ayez des principes. In : GRUMBACH R. Gériatrie pratique.

Doin, Paris, 1988, 413-423

103 Vidal 1995

Editions du Vidal, Paris, 1995

104 VIGNALOU J., BECK H.

Thérapeutique chez les personnes âgées. In : MARTIN E., JUNOD J.P., Abrégé de gérontologie.

Masson, Paris, 1983, 3^e édition, 556-575

105 WEINBERGER M.H.

Hypertension in the elderly.

Hosp. Pract., 1992, 27 : 103-120

106 WEINER I.M.

Drugs affecting renal function and electrolyte metabolism. In :
GOODMAN GILMAN A., RALL T.W., NIES A., TAYLOR P.
The pharmacological basis of therapeutics.
Pergamon Press, New York, 1990, 8^e édition, 708-731

107 WILSON J.A., THOMPSON D., MACLENNAN W.J., et al
Stasis oedema in the elderly : are diuretics necessary ?
Gerontology, 1991, 37 : 289-292

TABLE DES MATIERES

<u>PLAN</u>	p.8
<u>INTRODUCTION</u>	p.9
<u>LE REIN</u>	p.12
I) ANATOMIE	p.13
1) Le rein	p.13
2) Le néphron.....	p.15
II) PHYSIOLOGIE RENALE	p.18
1) La filtration glomérulaire.....	p.18
2) Le tube contourné proximal.....	p.21
3) L'anse de Henlé	p.24
4) Le tube contourné distal	p.26
5) Le tube collecteur.....	p.28
6) L'appareil juxta-glomérulaire	p.29
III) LE REIN DU SUJET AGE	p.29
1) Les modifications morphologiques.....	p.30
2) Les modifications fonctionnelles	p.31
A) La filtration glomérulaire.....	p.31
B) Le flux sanguin rénal	p.33
C) Autres modifications fonctionnelles.....	p.33
<u>DIURETIQUES</u>	p.35
I) INTRODUCTION.....	p.36

II) MODE D'ACTION.....	p.36
1) Le tube contourné proximal.....	p.37
2) La branche ascendante de l'anse de Henlé.....	p.37
3) Le segment de dilution	p.37
4) L'ensemble tube contourné distal et tube collecteur...	p.38
III) CLASSIFICATION DES DIURETIQUES ET PRINCIPALES CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES	p.38
1) Les diurétiques de l'anse	p.38
A) Structure chimique	p.39
B) Principales caractéristiques pharmacologiques..	p.40
2) Les diurétiques thiazidiques et apparentés	p.42
A) Structure chimique	p.42
B) Principales caractéristiques pharmacologiques..	p.43
3) Les diurétiques du segment distal du néphron	p.45
A) Structure chimique	p.45
B) Principales caractéristiques pharmacologiques..	p.47
4) Les autres.....	p.49
A) Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	p.49
B) Les diurétiques osmotiques.....	p.49
C) Les diurétiques mercuriels et les xanthines.....	p.50
IV) INDICATIONS	p.50
1) L'hypertension artérielle.....	p.50
2) L'insuffisance cardiaque	p.51
3) Rétention hydrosodée d'origine rénale.....	p.52
4) Décompensation oedémato-ascitique des cirrhoses....	p.52
5) Indications particulières	p.53
V) EFFETS INDESIRABLES	p.53

1) Complications hydroélectrolytiques.....	p.53
A) Déshydratation extra-cellulaire par déplétion sodée aiguë.....	p.53
B) Déplétion sodée chronique.....	p.54
C) Hyponatrémie de dilution	p.55
D) Hyponatrémie avec hydratation normale.....	p.55
E) Hypokaliémie	p.56
F) Hyperkaliémie.....	p.57
G) Alcalose métabolique.....	p.57
H) Perturbations du métabolisme calcique	p.58
2) Complications non hydroélectrolytiques	p.58
A) Hyperuricémie.....	p.58
B) Troubles de la glycorégulation	p.58
C) Troubles du métabolisme lipidique	p.58
D) Effets indésirables dits toxiques.....	p.59

HYPERTENSION ARTERIELLE..... p.61

I) DEFINITION	p.62
II) MESURE DE LA TENSION ARTERIELLE.....	p.64
1) Le sphygmomanomètre	p.64
2) Le malade	p.65
3) L'observateur, la mesure	p.66
III) INDICATION DES DIURETIQUES	p.67
IV) LES GRANDS ESSAIS CLINIQUES	p.69
1) Etude européenne.....	p.69
2) Etude HEP	p.71
3) Etude scandinave STOP.....	p.72

4) Etude américaine de l'hypertension systolique.....	p.73
5) Etude MRC 1992	p.75
6) Etude européenne de l'hypertension systolique.....	p.76
V) PARTICULARITES DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE DU SUJET AGE	p.77
1) Prévalence et épidémiologie de l'hypertension artérielle	p.77
2) Physiopathologie de l'hypertension artérielle du sujet âgé	p.79
<u>ETUDE</u>	p.82
I) MATERIEL ET METHODES.....	p.83
1) Les malades	p.83
2) Méthodes	p.84
II) RESULTATS.....	p.88
1) La répartition des médecins dans l'étude.....	p.88
2) Données générales sur la population étudiée.....	p.89
A) Nombre de patients.....	p.89
B) L'âge des patients	p.90
3) Les diurétiques.....	p.90
4) Les indications	p.94
5) Les médicaments associés	p.96
6) La tension artérielle.....	p.96
A) Tension artérielle systolique couchée.....	p.97
B) Tension artérielle systolique debout	p.98
C) Tension artérielle diastolique couchée.....	p.99
D) Tension artérielle diastolique debout.....	p.99

7) Surveillance, tolérance	p.100
A) Fréquence cardiaque.....	p.100
B) Oedèmes.....	p.100
C) Déshydratation	p.100
D) Troubles du rythme	p.101
E) Troubles de la conscience	p.101
F) Goutte	p.101
G) Crampes	p.101
H) Asthénie.....	p.102
8) Biologie	p.102
9) Modification thérapeutique	p.106
10) Décès.....	p.106
11) Evaluation globale du diurétique	p.106
12) Quelques résultats plus spécifiques	p.107
III) DISCUSSION.....	p.111
 <u>CONCLUSION</u>	 p.128
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	 p.131



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 32

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

FAUVET (Jean-Jacques). — Les diurétiques dans le traitement de l'hypertension artérielle des sujets âgés de plus de 80 ans : à partir de 352 cas. — 155 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1995).

RESUME :

L'évolution de la pyramide des âges des habitants du Limousin ainsi que la prévalence de l'hypertension artérielle chez les sujets très âgés (plus de 80 ans) font du traitement de l'hypertension artérielle chez ces sujets un problème quasi quotidien pour les médecins généralistes de cette région.

Pour analyser ce sujet, nous commençons par des rappels concernant la physiopathologie rénale, la pharmacocinétique des diurétiques et les particularités de l'hypertension artérielle chez le sujet très âgé. Ensuite, nous faisons le point, à partir des connaissances actuelles, sur l'intérêt du traitement de l'hypertension artérielle après 80 ans et sur la place des diurétiques dans cette indication.

Pour cela, nous nous servons d'une étude sur la tolérance des diurétiques chez les sujets âgés de plus de 80 ans, réalisée en 1993-1994 sur 352 cas, par le Collège des Médecins Généralistes Enseignants de la faculté de médecine de Limoges.

MOTS-CLES :

- Diurétiques.
- Hypertension artérielle.
- Personnes âgées.

JURY : Président : Monsieur le Professeur PIVA.
Juges : Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT.
Monsieur le Professeur MERLE.
Monsieur le Professeur MOULIN.
Membres invités : Monsieur le Docteur CHARMES.
Monsieur le Docteur MENARD.