

*Université Saad Dahleb de Blida*  
*Département de pharmacie*  
*Cours de pharmacologie de 4ème année*  
*2012-2013*

# ANTIHYPERTENSEURS

*Dr Djellouli .S*  
*Maitre assistant en pharmacologie*

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## Définition / Généralités

- **HTA :**

Etat pathologique caractérisé par une augmentation des résistances périphériques totales en rapport avec une vasoconstriction et un épaissement de la paroi artériolaire, entraînant une élévation de la pression artérielle systémique.

# LES ANTIHYPERTENSEURS

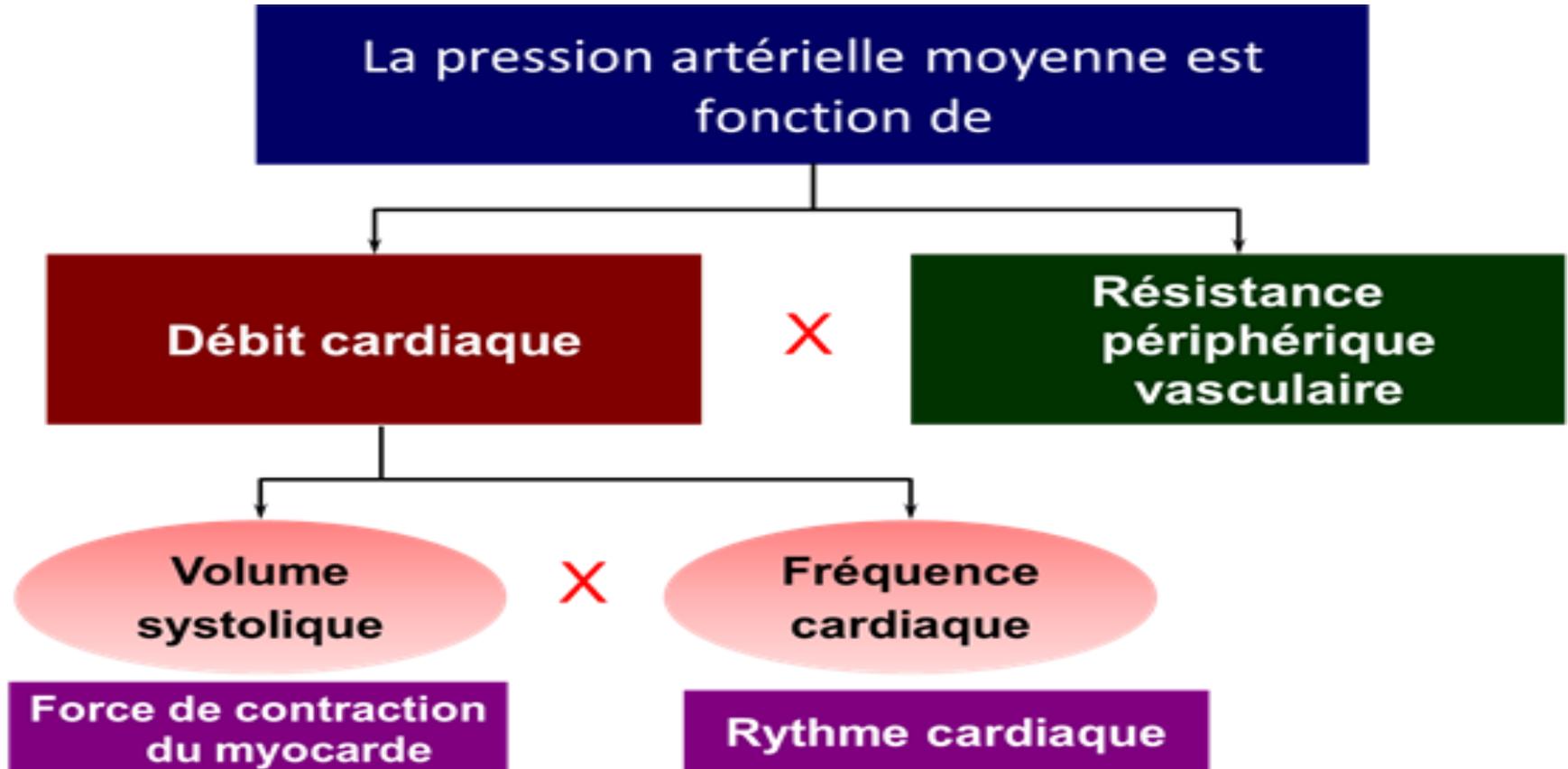
## Définition / Généralités

Selon l'OMS, l'hypertension artérielle est définie comme une pression systolique supérieure ou égale à 160 mm Hg, et une pression diastolique supérieure ou égale à 95 mm Hg.

	<b>Pression systolique</b>	<b>Pression diastolique</b>
<b>Normotension</b>	< 140 mm Hg	< 90 mm Hg
<b>Hypertension artérielle</b>	>160 mm Hg	>95 mm Hg
<b>Hypertension limite</b>	Entre ces valeurs	

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## I. Mécanismes de régulation de la pression artérielle



# LES ANTIHYPERTENSEURS

## I. Mécanismes de régulation de la pression artérielle

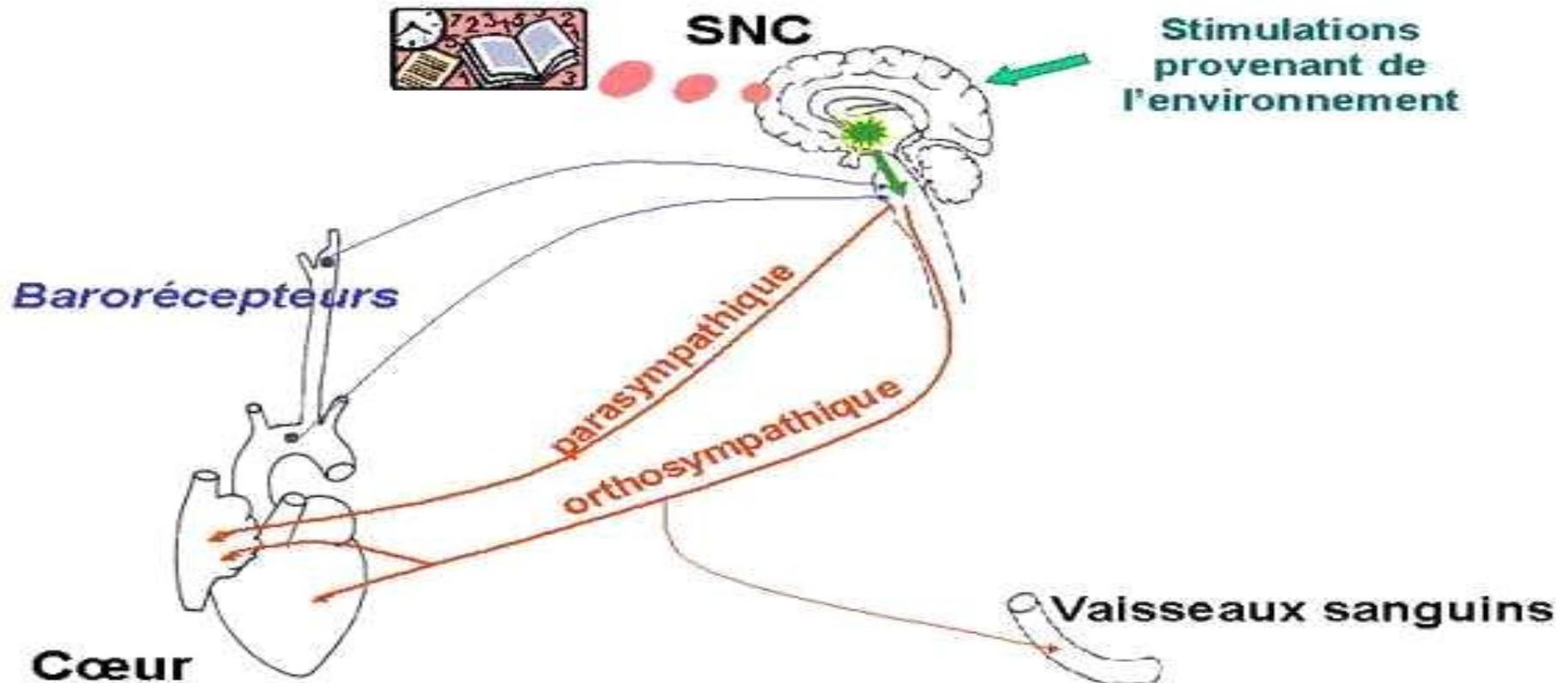
La PA est maintenue dans les limites normales grâce aux mécanismes qui contrôlent les facteurs hémodynamiques tels que :

- Le système nerveux autonome.
- Le système rénine-angiotensine.
- Les facteurs hormonaux.

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## I. Mécanismes de régulation de la pression artérielle

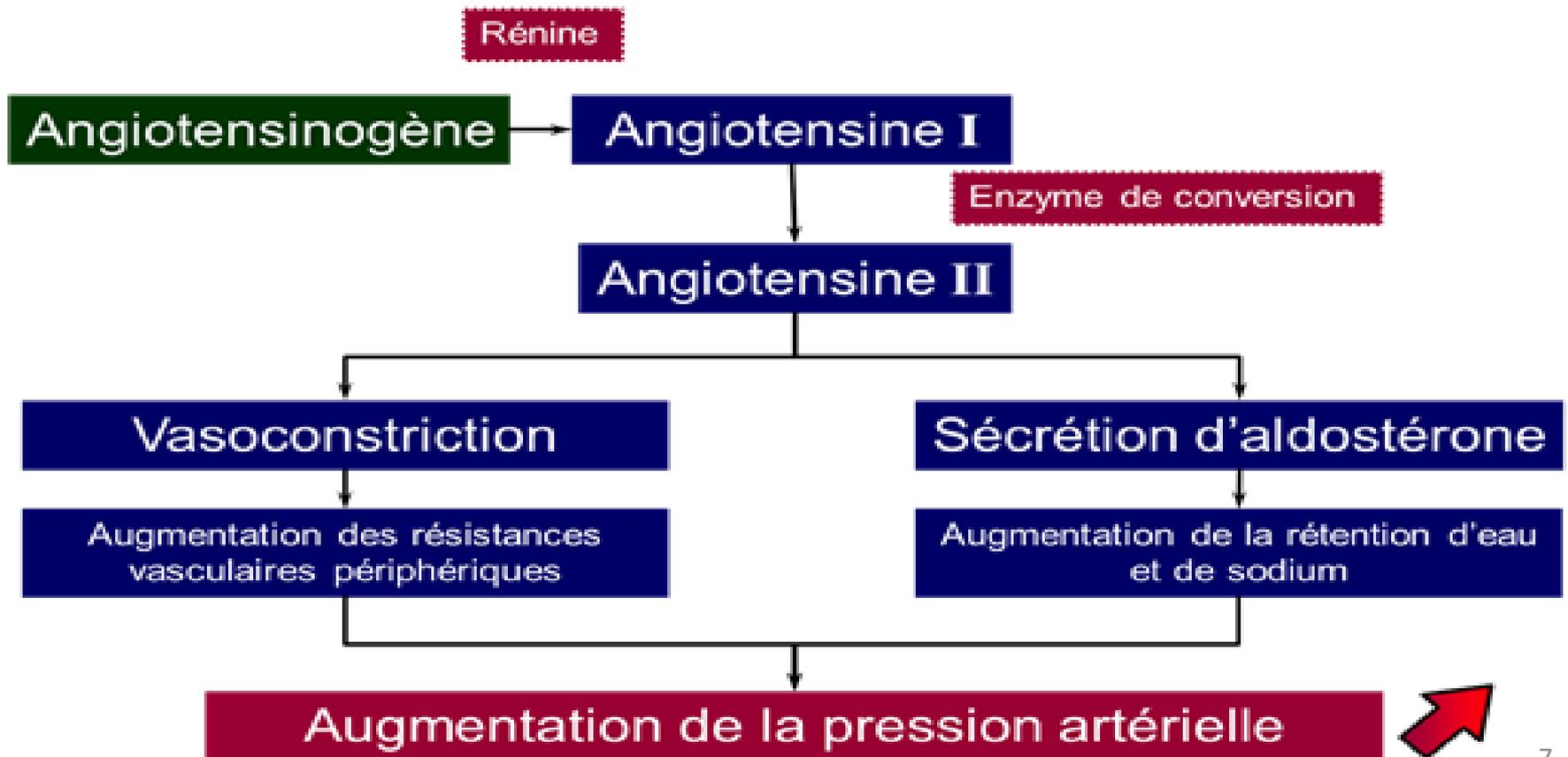
### 1. Système nerveux autonome:



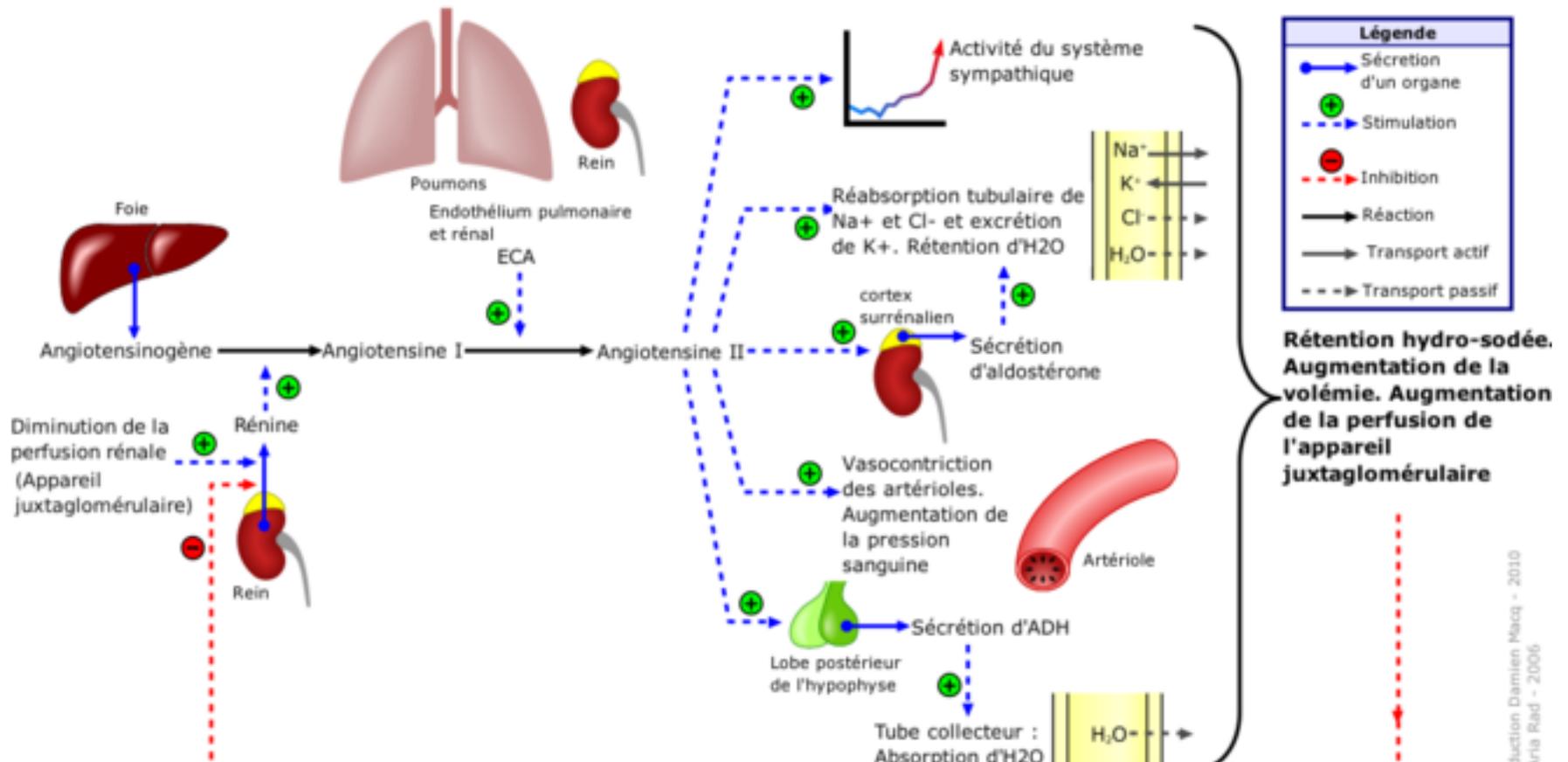
# LES ANTIHYPERTENSEURS

## I. Mécanismes de régulation de la pression artérielle

### 2. Système rénine - angiotensine:



# Systeme rénine-angiotensine-aldostérone



# LES ANTIHYPERTENSEURS

## I. Mécanismes de régulation de la pression artérielle

### 3. Facteurs hormonaux

#### a. Adrénaline médullo surrénalienne:

- ↗ fréquence cardiaque ( $\beta_1$  du cœur).
- Vasoconstriction ( $\alpha_1$  vasculaires).

#### b. Facteur atrial natriurétique (NAF):

- Puissant effet diurétique et natriurétique par vasodilatation.

#### c. Vasopressine (ADH):

- Hormone qui agit au niveau du tubule rénal et provoque l'ouverture de canaux aquifères permettant la réabsorption d'eau.
- ↗ volémie (volume sanguin).
- Puissant effet vasoconstricteur au niveau vasculaire (↗RVP).

#### d. Monoxyde d'azote (NO):

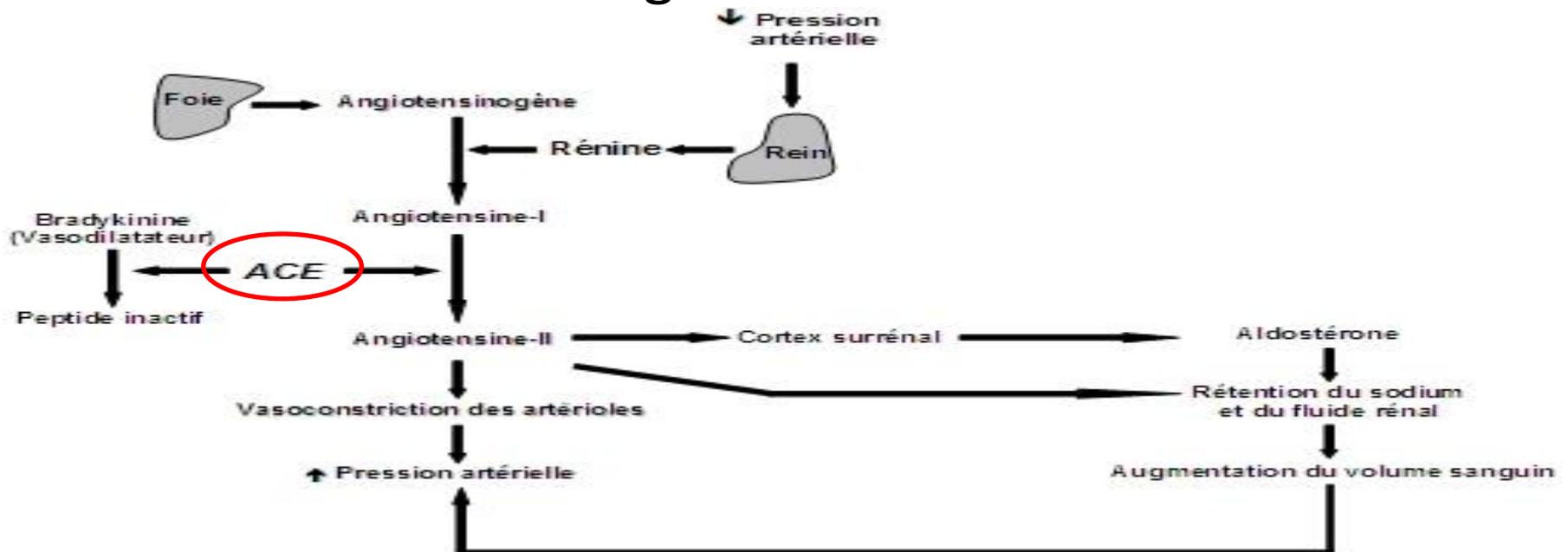
- Vasodilatateur endogène.

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## I. Mécanismes de régulation de la pression artérielle

### 4. Système kinine - kallikréine:

- Bradykinine: vasodilatateur.
- Dégradée par la Kininases II = Enzyme de conversion de l'angiotensine.



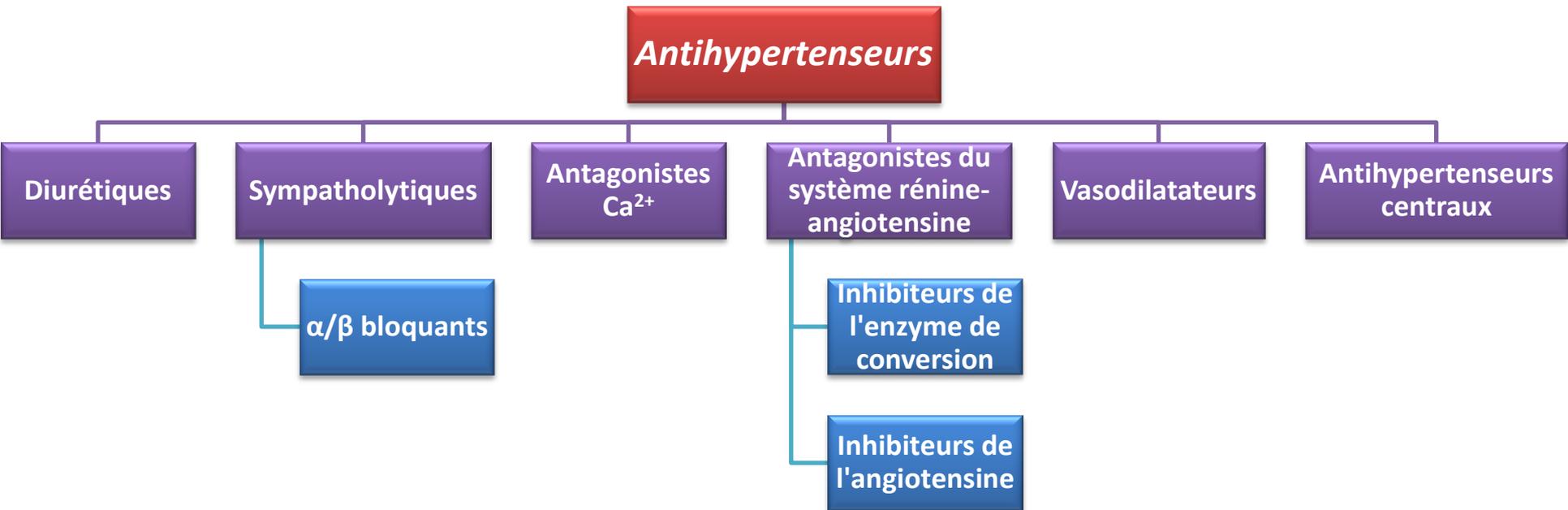
# LES ANTIHYPERTENSEURS

## II. Physiopathologie de l'hypertension artérielle

- L'HTA peut être soit essentielle (sans cause apparente) soit secondaire à une pathologie ou une prise médicamenteuse :
  - Sténose de l'artère rénale (hypersécrétion de rénine).
  - Phéochromocytome (tumeur sécrétrice de catécholamines).
  - Médicamenteuse : oestroprogestatifs, corticoïdes, AINS.
  - Autres : consommation excessive de réglisse (glycyrrhizine).
- Sur le plan physiopathologique il peut y avoir augmentation des RVP et/ou du débit sanguin (secondaire à une augmentation de la volémie).

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## III. Médicaments antihypertenseurs



# LES ANTIHYPERTENSEURS

## III. Médicaments des antihypertenseurs

### 1- Diurétiques

#### a. Molécules :

- Diurétiques thiazidiques : *Hydrochlorothiazide*.
- Diurétique de l'anse : *Furosémide, Acide éthacrynique*.
- Diurétiques d'épargne potassique : *Spironolactone, Amiloride*.

#### b. Mécanisme d'action

- En phase aigue : augmentation modérée de la natriurèse ⇒ ✓ volémie ⇒ ✓ PA.
- En phase chronique : ✓ résistances périphériques.

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## III. Médicaments antihypertenseurs

### 1- Diurétiques

#### b. Effets indésirables

- Diurétiques thiazidiques / Furosémide :
  - Hypokaliémie, hyponatrémie.
  - Hyperuricémie, hyperglycémie, hyperlipidémie.
- Diurétiques d'épargne potassique : hyperkaliémie.

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## III. Médicaments antihypertenseurs

### 2- Béta bloquants

#### a. Molécules:

- Propranolol.
- Acébutolol.
- Aténolol.
- Métoprolol.

#### b. Mécanisme d'action :

Antagonistes compétitifs réversibles des récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$ :

- Au niveau du cœur : ✓ fréquence cardiaque ( $\beta_1$ ).
- Au niveau du rein : ✓ sécrétion de la rénine ( $\beta_1$ ).

#### c. Propriétés pharmacologiques:

##### ▪ Cardio-sélectivité :

##### – $\beta$ bloquants cardio-sélectifs :

- Acébutolol, Aténolol.
- Antagoniste  $\beta_1$  seulement.

##### – $\beta$ bloquant non cardio-sélectif :

- Propranolol .
- Antagoniste  $\beta_1$  et  $\beta_2$   $\Rightarrow$  présentent des effets indésirables dus au blocage des récepteurs  $\beta_2$  (bronchoconstriction, vasoconstriction, inhibition de la lipolyse et de la glycogénolyse).

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## III. Médicaments antihypertenseurs

### 2- Béta bloquants

- **Effet sympathomimétique intrinsèque:**
  - Au repos : effet  $\beta$  agoniste partiel.
  - A l'effort : action  $\beta$  bloquante.
  - Ex : **Acébutolol**.
  - Avantage : moins de bradycardie au repos.

NON SELECTIFS( $\beta_1\beta_2$ )		SELECTIFS( $\beta_1$ )	
ASI	SANS ASI	ASI	SANS ASI
OXPRENOLOL	PROPRANOLOL	ACEBUTOLOL	ATENOLOL*
PINDOLOL	TIMOLOL	CELIPROLOL	METOPROLOL
ALPRENOLOL	NADOLOL		BISOPROLOL

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## III. Médicaments antihypertenseurs

### 2- Béta bloquants

#### d. Pharmacocinétique:

- **Molécules liposolubles :**

- Effet de PPH.
- Passage de la BHE.
- $t_{1/2}$  court: Propranolol.

- **Molécules hydrosolubles :**

- Pas d'effet de PPH.
- Faible passage de la BHE.
- Elimination rénale s/f inchangée.
- $t_{1/2}$  long: Aténolol.

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## III. Médicaments antihypertenseurs

### 2- Béta bloquants

#### e. Indications :

- Traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans l'HTA.
- Angor (prophylaxie), IDM (trt au long cours).
- Glaucome.
- Migraine, trac (Propranolol).

#### f. Effets indésirables :

- Bronchoconstriction (non cardio-sélectifs).
- Bradycardie.
- Etat dépressif.
- Troubles glycémiques lors de l'utilisation de l'insuline.

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## III. Médicaments antihypertenseurs

### 3- Alpha bloquants

#### a. Molécules :

- *Prazosine.*
- *Urapidil.*

#### b. Mécanisme d'action :

- Blocage des récepteurs  $\alpha_1$   $\Rightarrow$  vasodilatation et  $\checkmark$  des RVP.

#### c. Indication :

- HTA après échec des traitements de 1<sup>ère</sup> intention.

#### d. Effets indésirables :

- Hypotension orthostatique.
- Vertiges, nausées.
- Impuissance.

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## III. Médicaments antihypertenseurs

### 4- Inhibiteurs calciques

#### a. Molécules :

- Dihydropyridines (DHP): **Amlodipine, Nifédipine** (action spécifique aux vaisseaux).
- Phényl-alkylamine : **Vérapamil** (action spécifique au cœur).
- Benzothiazépines : **Diltiazem** (action mixte cœur et vaisseaux).

#### b. Mécanisme d'action :

- Blocage de l'entrée du  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule musculaire lisse vasculaire  $\Rightarrow$  vasodilatation  $\Rightarrow$   $\checkmark$ RVP.

#### c. Indications :

- HTA (action au niveau des vaisseaux).
- Arythmies, angor (action au niveau du cœur).

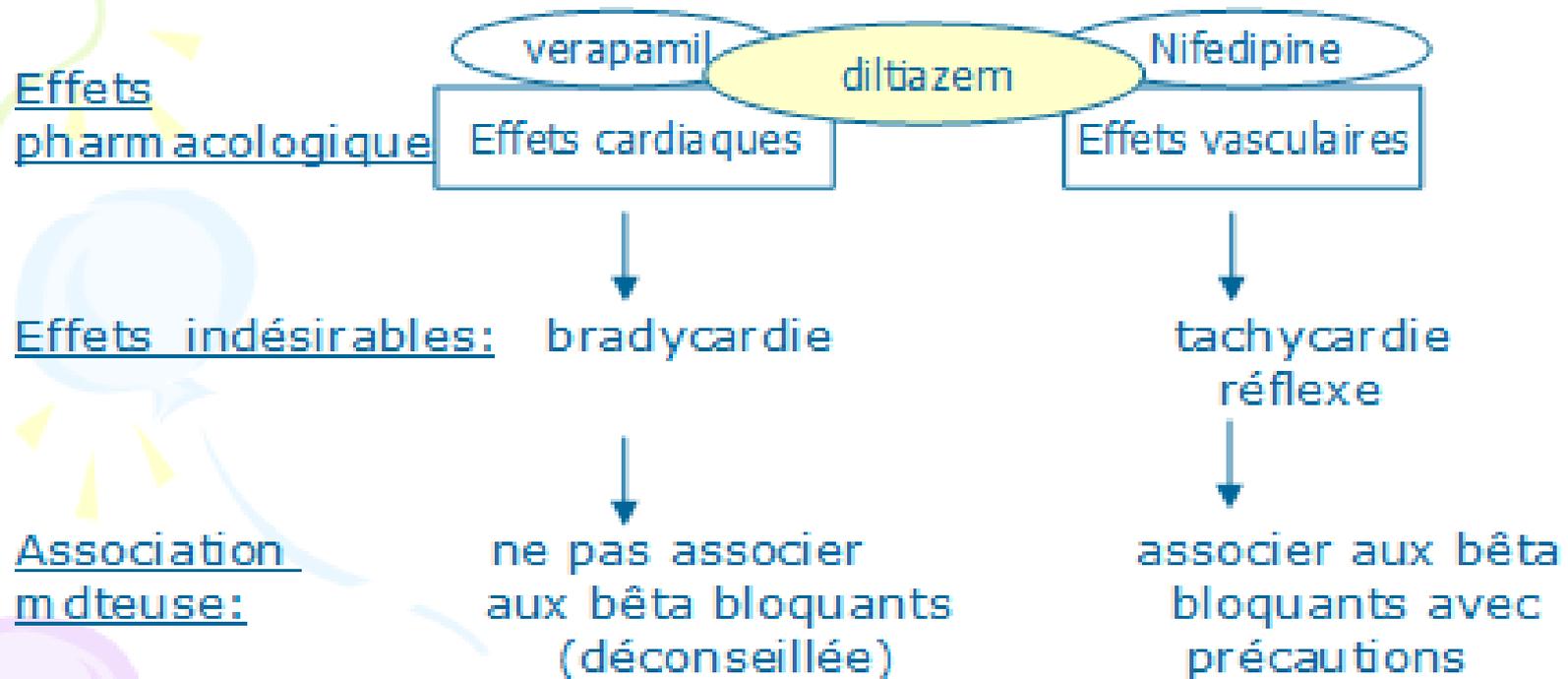
#### d. Effets indésirables :

- Effets communs : Hypotension, œdème des membres inférieurs.
- Effets spécifiques :
  - **Dihydropyridines** : céphalées, bouffées vasomotrices et tachycardie (activation du tonus sympathique), lors de l'instauration du traitement et sont transitoires : Préférer cependant les formes LP.
  - **Diltiazem et verapamil** : bradycardie, constipation.

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## III. Médicaments antihypertenseurs

### 4- Inhibiteurs calciques



# LES ANTIHYPERTENSEURS

## III. Médicaments antihypertenseurs

### 5- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

#### a. Molécules :

- *Captopril.*
- *Enalapril.*
- *Ramipril.*
- *Lisinopril.*

#### b. Mécanisme d'action :

En inhibant l'enzyme de conversion, les IEC provoquent :

- ✓ Angiotensine II (puissant vasoconstricteur).
- ✓ Aldostérone.

# LES ANTIHYPERTENSEURS

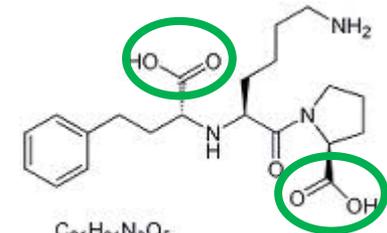
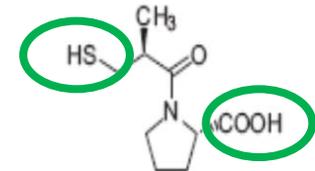
## III. Médicaments antihypertenseurs

### 5- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

#### c. Relation structure / activité:

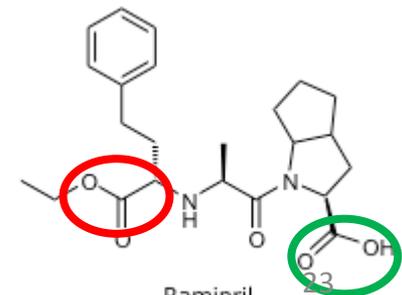
- IEC avec gpts COOH + SH: d'emblée actifs : *Captopril*.
- IEC porteurs de 2 gpts COOH: d'emblée actifs: *Lisinopril*.
- IEC avec gpt COOH + fonction ester : hydrolyse de la fonction ester pour devenir actif : *Ramipril*, *Enalapril* et tous les autres IEC.

Captopril



C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>  
Mol. Wt.: 405.49

Lisinopril



Ramipril

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## III. Médicaments antihypertenseurs

### 5- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

#### d. Pharmacocinétique:

- Prodrogues (sauf *Captopril* et *Lisinopril*).
- Métabolites actifs non estérifiés : *Enalaprilate*, *Ramiprilate*...
- Demi-vie variable: courte (*Captopril*) ou longue (*Ramipril*).

#### e. Indications :

- HTA.
- Néphropathies diabétiques (effet protecteur).
- Insuffisance cardiaque, IDM.

#### e. Effets indésirables :

- Hyperkaliémie (hypoaldostéronisme).
- Toux sèche (effet de classe).
- Hypersensibilité (angio-œdème).
- Dysgueusie : Troubles du goût (*captopril*).
- Contre indication : 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (CI formelle).

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## III. Médicaments antihypertenseurs

### 6- Inhibiteurs des récepteurs de l'Angiotensine II

#### a. Molécules :

- *Valsartan.*
- *Losartan.*
- *Irbésartan.*

#### b. Mécanisme d'action :

- Inhibent les récepteurs de l'angiotensine II (vasoconstricteur)  $\Rightarrow$   $\checkmark$  RVP.

#### c. Effets indésirables / contre indications :

- Identiques aux IEC avec moins de toux et d'angio-œdème.

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## III. Médicaments antihypertenseurs

### 7- Vasodilatateurs directes

Molécule	Mécanisme d'action	Effets indésirables	Indications
<b>Dihydralazine</b>	Relaxation muscles lisses arteriolaires	-Rétention hydrosodée. -Tachycardie réflexe.	<b>HTA de la grossesse.</b>
<b>Nitroprussiate de sodium</b>	Relaxation arteriolaires veineux ML et	-Nausée, vomissements. -céphalées. - Intoxication aux cyanures.	<b>Urgences hypertensives</b>
<b>Minoxidil</b>	Ouverture canaux potassiques	-Rétention hydrosodée. -Tachycardie réflexe. -Hypertrichose faciale.	<b>-HTA sévères. -Alopécie.</b>
<b>Diazoxide</b>	<b>Ouverture canaux K<sup>+</sup> des vaisseaux, Pancréas, utérus</b>	<b>-Hyperglycémie.</b>	<b>-Urgences (rare). -Hypoglycémie par hyperinsulinisme (tumeur pancréatique).</b>

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## III. Médicaments antihypertenseurs

### 8- Antihypertenseurs centraux

#### a. Molécules :

- *Clonidine*.
- *Alpha Méthyldopa*.

#### b. Mécanisme d'action :

- Stimulation des récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques centraux  $\Rightarrow$   $\checkmark$  du tonus sympathique.

#### c. Indication :

- HTA modérée mais pas en 1<sup>ère</sup> intension.
- HTA au cours de la grossesse.

#### d. Effets indésirables :

- Syndrome dépressif.
- *Alpha Méthyldopa* : anémie hémolytique, troubles hépatiques.

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## IV. Choix médicamenteux

### 1. Antihypertenseurs de pratique quotidienne :

- ❖ Diurétiques.
- ❖ Bêtabloquants.
- ❖ Inhibiteurs calciques.
- ❖ IEC.
- ❖ ARA II.

Ces médicaments sont aptes à la monothérapie et à la prise unique pour certaines spécialités, susceptibles d'être associés en bi ou trithérapie permettant de contrôler presque toutes les HTA tout en respectant le mode et la qualité de vie des sujets traités.

# LES ANTIHYPERTENSEURS

## IV. Choix médicamenteux

### 2. Autres antihypertenseurs :

- Ils sont à réserver à la prescription ponctuelle (contre indication aux précédents médicaments, certaines urgences...).
- Le choix médicamenteux dépend d'avantage des caractéristiques individuelles du patient et de ses réactions que du médicament lui-même.