

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

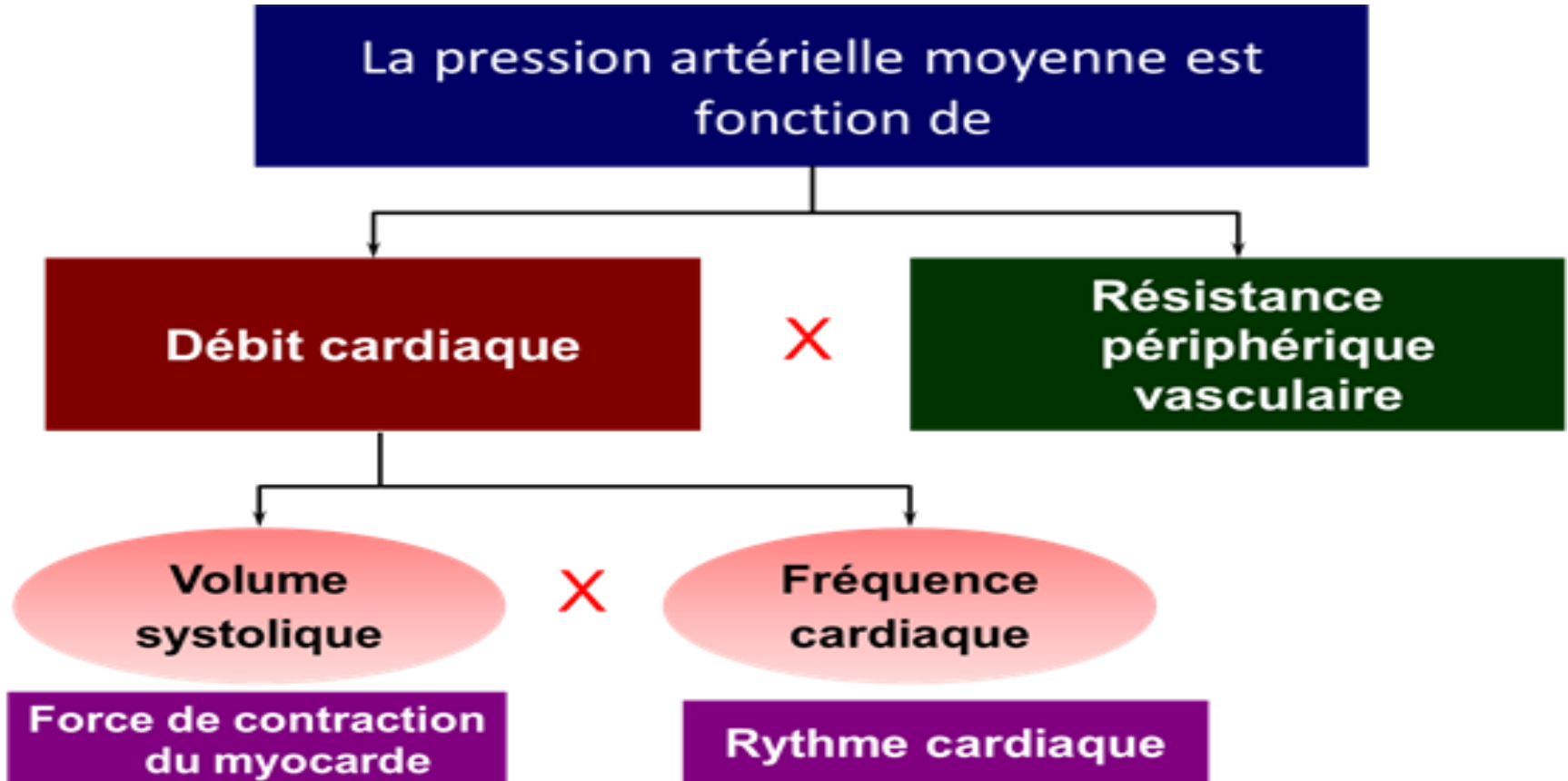
Définition / Généralités

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.

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

LES ANTIHYPERTENSEURS

I. Mécanismes de régulation de la pression artérielle



LES ANTIHYPERTENSEURS

I. Mécanismes de régulation de la pression artérielle

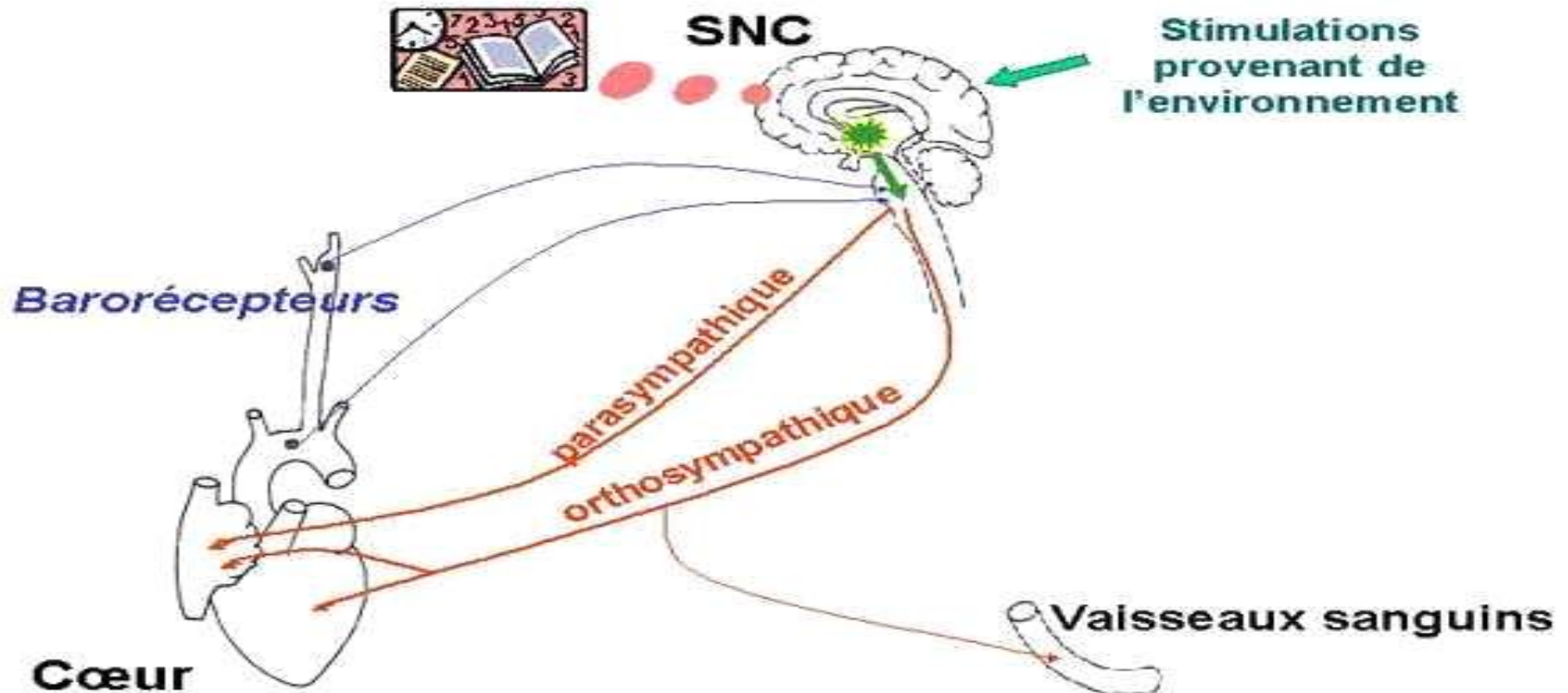
La PA est maintenue dans les limites normales grâce aux mécanismes qui contrôlent les facteurs hémodynamiques tels que :

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

LES ANTIHYPERTENSEURS

I. Mécanismes de régulation de la pression artérielle

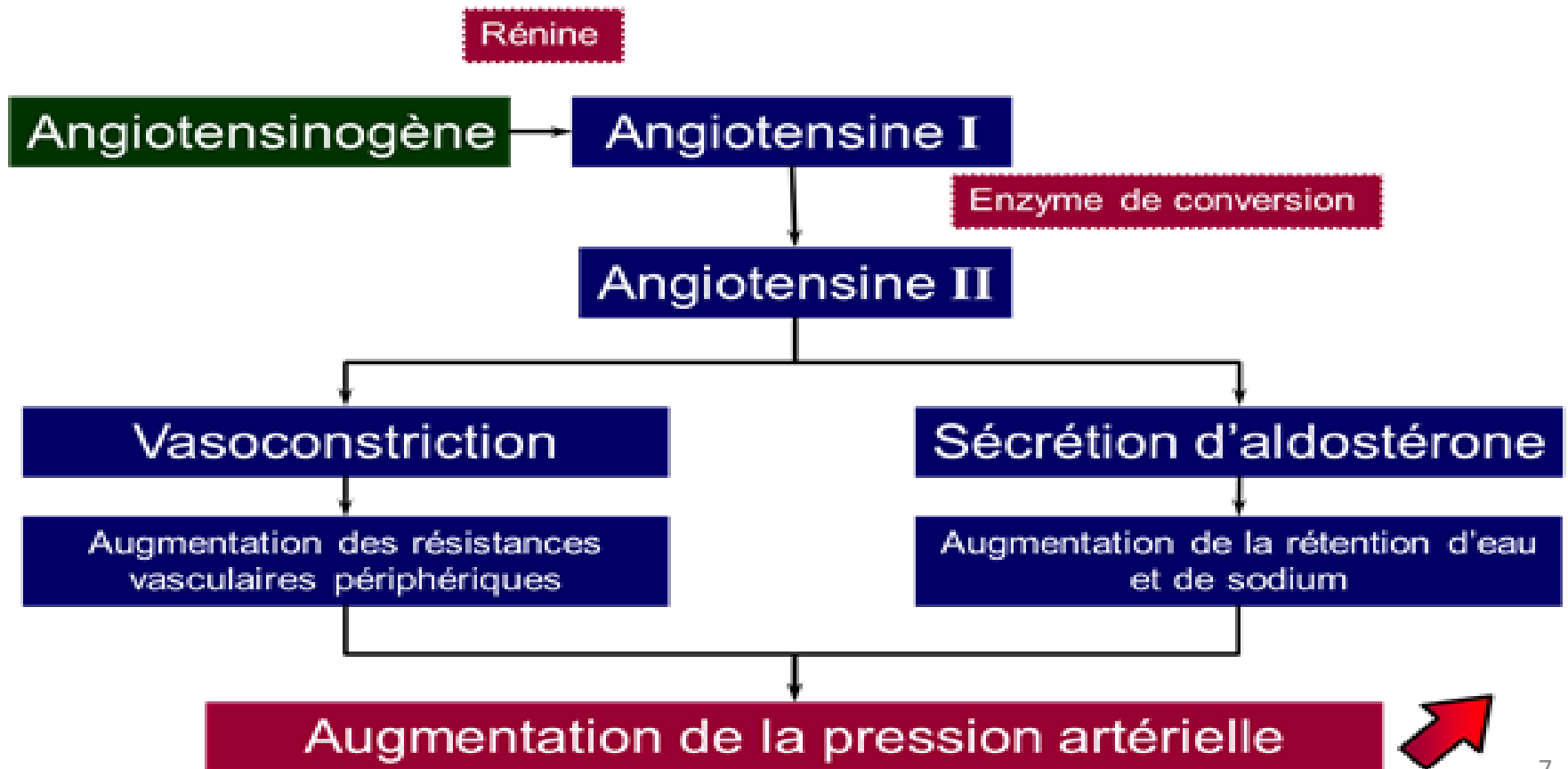
1. Système nerveux autonome:



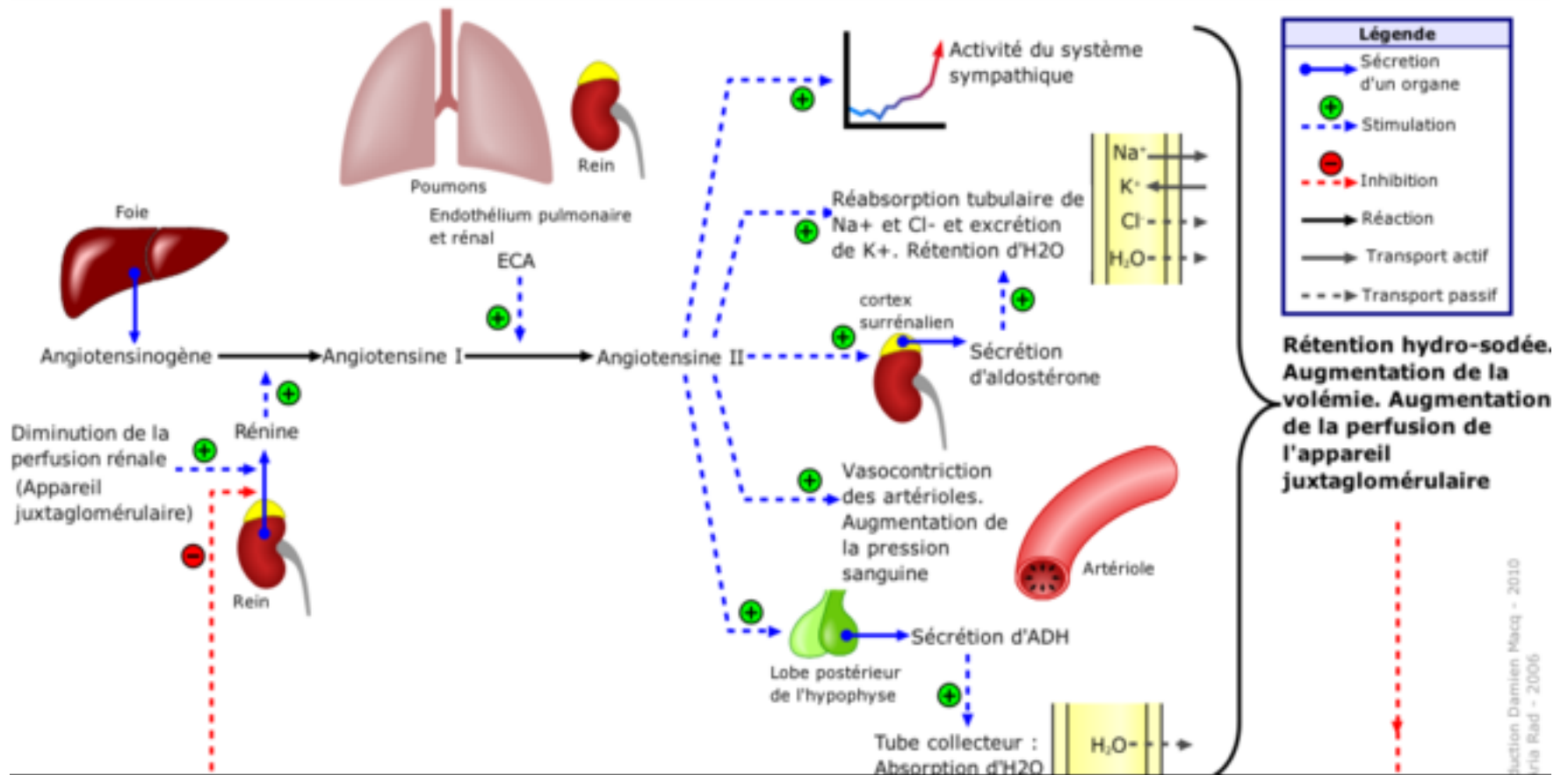
LES ANTIHYPERTENSEURS

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 (β_1 du cœur).
- Vasoconstriction (α_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):

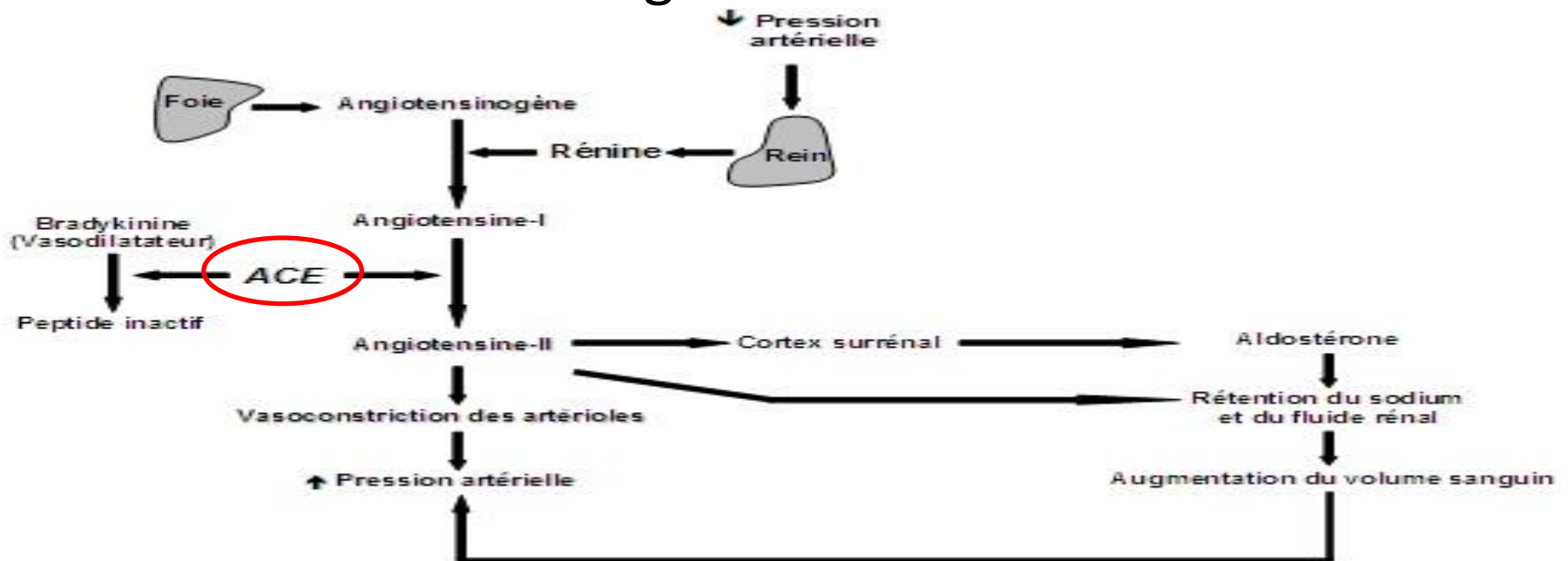
- Vasodilatateur endogène.

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.



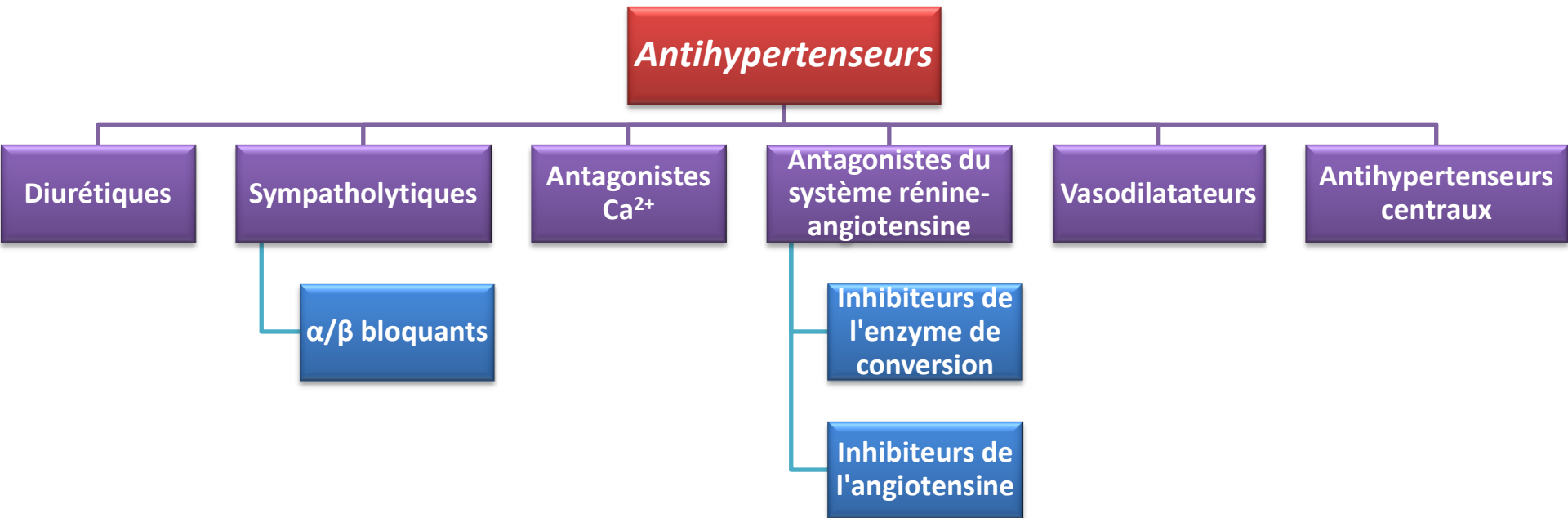
LES ANTIHYPERTENSEURS

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 β_1 et β_2 :

- Au niveau du cœur : ✓ fréquence cardiaque (β_1).
- Au niveau du rein : ✓ sécrétion de la rénine (β_1).

c. Propriétés pharmacologiques:

▪ Cardio-sélectivité :

– β bloquants cardio-sélectifs :

- Acébutolol, Aténolol.
- Antagoniste β_1 seulement.

– β bloquant non cardio-sélectif :

- Propranolol .
- Antagoniste β_1 et β_2 \Rightarrow présentent des effets indésirables dus au blocage des récepteurs β_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 β agoniste partiel.
 - A l'effort : action β bloquante.
 - Ex : **Acébutolol**.
 - Avantage : moins de bradycardie au repos.

NON SELECTIFS($\beta_1\beta_2$)		SELECTIFS(β_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^{ère} 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 α_1 \Rightarrow vasodilatation et \checkmark des RVP.

c. Indication :

- HTA après échec des traitements de 1^{ère} 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 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).

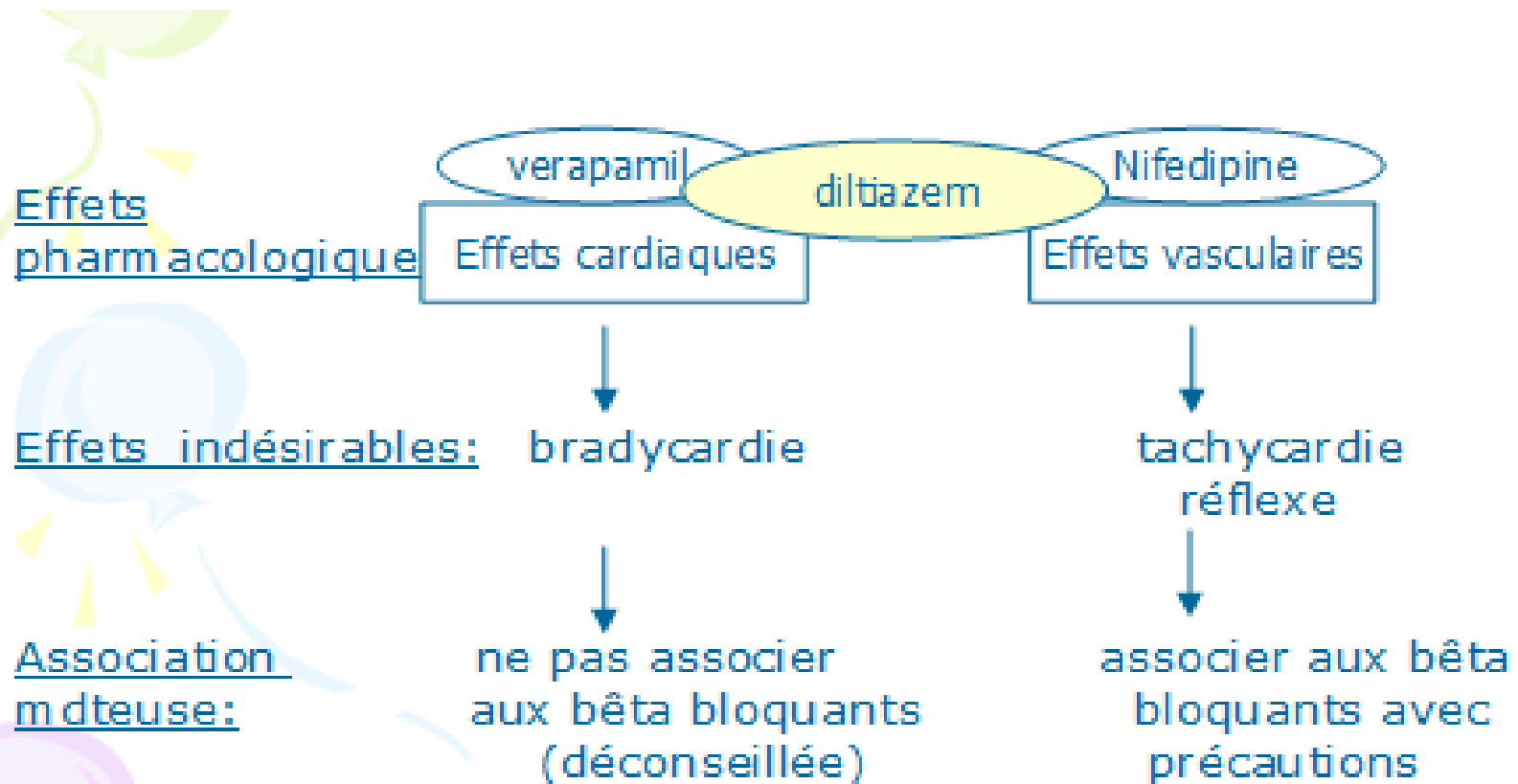
d. Effets indésirables :

- 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

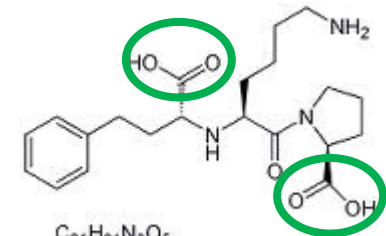
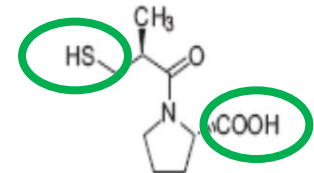
III. Médicaments antihypertenseurs

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

c. Relation structure / activité:

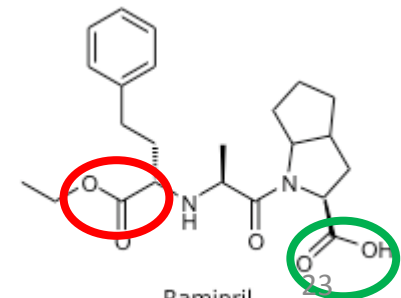
- IEC avec gpts COOH + SH: d'emblée actifs : *Captopril*.
- IEC porteurs de 2 gpts COOH: d'emblée actifs: *Lisinopril*.
- IEC avec gpt COOH + fonction ester : hydrolyse de la fonction ester pour devenir actif : *Ramipril*, *Enalapril* et tous les autres IEC.

Captopril



C₂₁H₃₁N₃O₅
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^{ème} et 3^{ème} 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
Dihydralazine	Relaxation muscles lisses arteriolaires	-Rétention hydrosodée. -Tachycardie réflexe.	HTA de la grossesse.
Nitroprussiate de sodium	Relaxation arteriolaires veineux ML et	-Nausée, vomissements. -céphalées. - Intoxication aux cyanures.	Urgences hypertensives
Minoxidil	Ouverture canaux potassiques	-Rétention hydrosodée. -Tachycardie réflexe. -Hypertrichose faciale.	-HTA sévères. -Alopécie.
Diazoxide	Ouverture canaux K⁺ des vaisseaux, Pancréas, utérus	-Hyperglycémie.	-Urgences (rare). -Hypoglycémie par hyperinsulinisme (tumeur pancréatique).

LES ANTIHYPERTENSEURS

III. Médicaments antihypertenseurs

8- Antihypertenseurs centraux

a. Molécules :

- *Clonidine*.
- *Alpha Méthyldopa*.

b. Mécanisme d'action :

- Stimulation des récepteurs α_2 adrénergiques centraux \Rightarrow \checkmark du tonus sympathique.

c. Indication :

- HTA modérée mais pas en 1^{ère} 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.