

UE 13 Cardiologie
Pr Lechat
Le 01/03/2017 de 13h30 à 15h30
Ronéotypeur : Emma BERTHE
Ronéoficheur : Laurinda CARRE

Cours 12 : Pharmacologie **Médicaments anti hypertenseurs**

*Le prof nous invite à télécharger l'application Docamed à laquelle on accède avec notre adresse mail étudiante (application qui décrit les médicaments par classe pharmaceutique).
Il précise que les posologies qu'il donne ne sont pas à savoir.*

I. L'hypertension artérielle

1. Les causes
2. Les conséquences
3. Le traitement

II. Mécanisme d'action des substances anti-hypertensives

1. Diurétiques thiazidiques
 - A. Actions contre l'HTA
 - B. Pharmacodynamie
 - C. Pharmacocinétique
2. Diurétiques distaux
 - A. Action
 - B. Stratégie thérapeutique pour l'utilisation des diurétiques
3. Beta-bloquants adrénergiques
 - A. Actions sur l'HTA
 - B. Autres actions
 - C. Propriétés pharmacodynamiques
 - D. Propriétés pharmacocinétiques
4. Les antagonistes calciques
 - A. Actions anti-HTA
 - B. Avantages et effets indésirables
 - C. Les trois classes d'antagonistes calciques
5. Les médicaments anti-HTA interagissant avec le système rénine angiotensine aldostérone
 - A. Actions
 - B. Pharmacodynamie
6. Les substances interagissant avec les récepteurs alpha adrénergiques
 - A. Alpha 2 stimulants
 - B. Alpha 1 bloquants
7. Dérivés nitrés, donneurs de NO, inhibiteurs des phosphodiésterases
 - A. Substances augmentant le NO
 - B. Inhibiteurs des phosphodiésterases

Introduction

Plus de **10%** de la population est hypertendue : le traitement de l'hypertension artérielle (HTA) a donc une importance majeure.

Rappel : la pression artérielle (PA) dépend d'une **pompe** (le cœur) et du **circuit artériel**. Cette PA est **pulsée** et **évolue** entre la pression systolique (maximale) et diastolique (minimale).

La mesure de la PA se fait :

- au repos dans des conditions bien standardisée chez le médecin :
 - en position assise ou couchée
 - par méthode auscultatoire ou oscillométrique
 - à l'aide d'un brassard au bras (c'est la pression de l'artère humérale qui est mesurée)
 - en auto-mesure (par le patient lui même) à la maison ce qui réduit le stress du patient
- Il y a une grande variabilité intra-individuelle de cette pression (au cours du temps, en fonction de l'activité physique, du niveau d'activité du système nerveux autonome sympathique/parasympathique) : elle augmente lors d'efforts physique et de stress.

Valeurs normales de la PA :
<140 mmHg (systolique)
<90 mmHg (diastolique)
<130/85 mmHg en auto-mesure

I. L'hypertension artérielle (HTA)

1. Les causes

<u>HTA primaire (plus fréquente, >10% de la pop)</u>	<u>HTA secondaire</u>
Sans cause retrouvée : augmentation des résistances artérielles et artériolaires (++)	Cause retrouvée : coarctation aortique (malformation), maladie rénale, hypercorticisme...
Traitement de l' HTA elle-même	Traitement de la cause

2. Les conséquences

L'HTA provoque une **usure de la paroi artérielle** entraînant l'induction du **processus d'athérosclérose** au niveau des artères de gros calibre (coronaires, carotides, aorte, artères rénales) à l'origine de l'altération des fonctions endothéliales qui cause **thromboses plaquettaires, migrations emboliques et occlusions artérielles**.

Ces réactions sont à l'origine de complications telles que l'AVC, l'infarctus du myocarde ou l'insuffisance rénale et cardiaque.

⇒ Ainsi, l'HTA augmente la morbi-mortalité cardiovasculaire.

3. Le traitement (ttt) de l'HTA

Avant que survienne une complication aiguë d'HTA, il s'agit d'une maladie **asymptomatique**, ce qui pose un **problème d'observance** car les gens ne s'estiment pas très malade et ont donc du mal à poursuivre un ttt sur des dizaines d'années alors que ceux-ci présentent des effets indésirables.

Les objectifs sont :

- **Normaliser** les chiffres de pression artérielle
- **Réduire le risque** de complications cardiovasculaires à long terme
- **Traiter les facteurs de risques** cardiovasculaires associés

- **Traiter la cause** de l'HTA dans le cas où elle est secondaire

Il a été démontré que plus on baisse la pression artérielle, plus on baisse la mortalité cardiovasculaire/les événements cardiovasculaire.

Rq : Il reste un débat pour savoir jusqu'ou il fallait baisser la pression artérielle, en la baissant trop cela ré augmenterait le risque d'événement cardiovasculaire. Cependant, selon le prof il est déjà très rare de faire baisser la PA d'un hypertendu en dessous de 14/9

Pour traiter l'HTA, on agit sur les **systèmes de régulation** de la pression artérielle qui dépend :

Du débit cardiaque +++	De la vasomotricité artérielle ++ qui comprend : -résistance artériolaire périphérique+ -rigidité/compliance des gros troncs artériels	De la viscosité sanguine
Influencé par : -la fréquence cardiaque (qui dépend des <u>systèmes sympathiques et parasympathiques</u>) -le volume d'éjection ventriculaire (qui dépend de la <u>volémie</u> +++ elle même dépendante de l' <u>aldosterone</u> contrôlée par le <u>système rénine-angiotensine</u>)	Influencée par : -le tonus sympathique -la réactivité vasculaire qui dépend de la teneur en calcium des cellules vasculaires et des échanges de calcium -le niveau d'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Les <i>beta-bloquants adrénergiques</i> diminuent le débit cardiaque ✓ Les <i>diurétiques</i> diminuent la volémie 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Les <i>vasodilatateurs périphériques</i> diminuent les résistances artérielles Ex : -alpha-bloquants adrénergiques, -inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II -inhibiteurs de la synthèse d'angiotensine II (IEC) -inhibiteurs de la rénine -inhibiteurs des canaux calciques	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Les <i>anti-hypertenseurs centraux</i> diminuent le tonus sympathique par action centrale. 		

Il y a en gros 5 principales classes de médicaments qui vont servir au ttt de l'HTA :

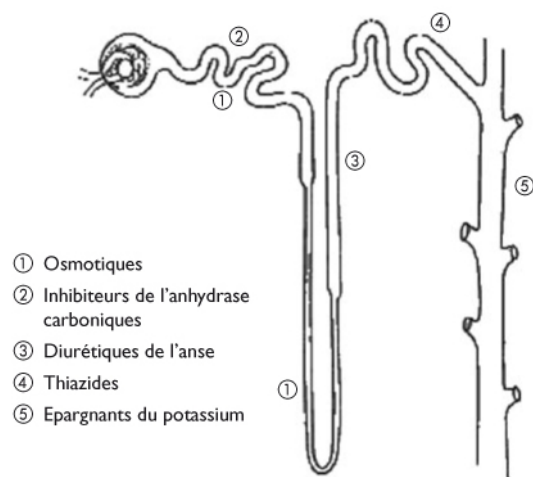
- Les **diurétiques thiazidiques**
- Les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** (IEC) qui inhibent la synthèse de l'angiotensine II
- Les **antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**
- Les **antagonistes calciques**
- Les **beta-bloquants**

Au départ, ils sont utilisés en **monothérapie** (*les beta-bloquants sont aujourd'hui moins à la mode*). La plupart du temps, ce ttt ne suffit pas : on est amené à faire une **bithérapie** par combinaison de 2 de ces classes (avec dans la plupart des cas un des deux est un diurétique). Si l'HTA n'est toujours pas contrôlée on passe à un triple thérapie (on parle alors d'HTA résistante) puis éventuellement quadruple thérapie.

II. Mécanismes d'action des substances anti-hypertensives

1. Diurétiques thiazidiques (et apparentés)

2 grandes catégories de diurétiques utilisés dans l'HTA qui agissent tous au niveau du tube contourné distal (TCD) du glomérulaire rénale en inhibant le transport Na-Cl



Glomérule : filtration glomérulaire

Anse de Henlé : branche ascendante avec échange très important Na-Cl => diurétiques de l'anse en règle générale pas utilisés dans l'HTA car trop puissants mais dans l'insuffisance cardiaque

A. Actions contre l'HTA

→ Action initiale : les diurétiques thiazidiques agissent en **inhibant la réabsorption de Na** par le TCD : il y a donc une **augmentation de la natriurèse** qui induit une **réduction de la volémie** donc une **baisse de la PA**.

→ Pour compenser, il y a la stimulation réflexe du SNA et (surtout) du **système rénine-angiotensine-aldostérone** induisant **l'augmentation de la PA** => l'utilisation seule de ce type de diurétique n'est donc pas très efficace.

→ Cependant, à plus long terme ils agissent sur le contenu calcique (donc la réactivité musculaire) des cellules musculaires lisses des artères **réduisant les résistances artérielles** => effet relaxant sur la vasomotricité.

Pour résumer, il y a 2 mécanismes antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques :
-l'effet diurétique propre qui consiste à **diminuer la volémie** en agissant sur le TCD.
-un effet supplémentaire sur la **réactivité musculaire** des artères.

Exemple de diurétiques thiazidiques commercialisés en France :

-l'**hydrochlorothiazide** (Esidrex) (à retenir) à la dose de 12,5 mg ou 25 mg (jamais plus). La plupart du temps on commence à 12,5 mg et au lieu d'augmenter la dose à 25 on l'utilise en association aux autres anti HTA (pour limiter les effets indésirables).

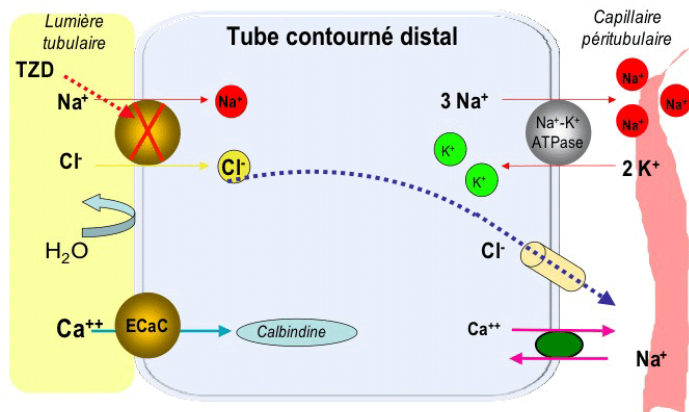
-l'**indapamide** (Fludex)

-la **ciclézanide** (Tenstaten)

B. Pharmacodynamie (autres actions)

En plus de l'inhibition du transporteur Na-Cl, il y a :

- Stimulation de la **réabsorption du Calcium** depuis la lumière : tendance à l'hypercalcémie
- Stimulation des échanges Na-K au niveau du tube collecteur donc un **risque d'hypokaliémie**.



⇒ **Effets indésirables :**

-**Hypokaliémie** (à retenir ++)

-**Hyponatrémie/Hypovolémie** (conséquences des effets pharmacologiques, surtout chez les sujets âgés qui n'élimineraient pas correctement le médicament et sont sujets à la déshydratation)

-A des moindres degrés : hypercalcémie, hyperglycémie, hyperuricémie, rares troubles hématologiques par mécanismes toxiques, réactions allergiques.

⇒ **Précautions d'emploi :**

-**déshydratation** (donc baisse +++ volémie) chez les sujets âgés : risque de chute de tension orthostatique ++

-chez la **femme enceinte** : peuvent induire une hypotrophie fœtale

-inefficacité chez **insuffisants rénale**.

C. Pharmacocinétique

Ce type de diurétique est **bien résorbé** par voie orale.

→ pour qu'ils agissent au niveau du TCD il faut qu'ils passent dans ce tube et donc qu'ils soient y soient sécrétés => ne sont **pas efficaces en cas d'insuffisance rénale** (qui réduit la capacité de sécrétion tubulaire du rein : on a alors **clairance de créatinine** <50mL/min voire <30mL/min)

2. Diurétiques distaux

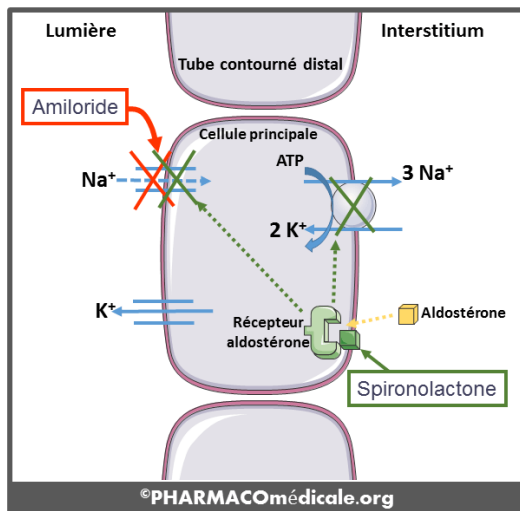
A. Action

Dans la portion terminale du TCD et le tube collecteur, les cellules du tube possèdent un transporteur (**canal ENaC**) qui crée un courant sodique (électrique) en réabsorbant le sodium depuis la lumière (et non l'interstitium)

On distingue alors 2 types de diurétiques distaux :

- Les **anti-aldostérone** (comme la Spironolactone) inhibent ce transporteur indirectement : ils se fixent sur une récepteur intracellulaire à l'aldostérone qui induit une baisse de l'EXPRESSION de ENaC
- Les **diurétiques apparentés** (comme l'Amiloride) qui inhibent directement ce transporteur de manière indépendante de l'aldostérone.

Dans tous les cas, le sodium est accumulé dans la lumière du tube et ensuite **éliminé dans les urines** : on a une **baisse de la volémie**.



Cependant, la sécrétion dans la lumière de H⁺ et K⁺ dépend d'une **différence de potentiel membranaire** maintenue par **ENaC** : lorsque l'on bloque ENaC on diminue indirectement la sécrétion luminale et H⁺ et K⁺ : il y a alors un risque **d'acidose métabolique** et d'**hyperkaliémie**. De plus, les anti-aldostérone inhibent aussi les effets de l'aldostérone sur la pompe Na-K-ATPase ce qui évite la rétention sodée dans le liquide interstitiel.

⇒ Effets indésirables

- Acidose métabolique hyperkaliémique** surtout en cas d'insuffisance rénale
- Trouble endocriniens avec les anti-aldostérone** : gynécomastie, impuissance

Les effets indésirables des diurétiques apparaissent surtout avec **les fortes doses**.

Rq : il existe aussi dans le commerce des **combinaisons** de diurétiques thiazidiques et distaux qui permet une **action complémentaire** au niveau du TCD et du tube collecteur. De plus, les premiers sont hypokaliémiant tandis que les seconds sont hyperkaliémiant ce qui permet un **équilibre**. Ces combinaisons sont moins utilisées que la combinaison Hydrochlorothiazide avec les autres antiHTA.

B. Stratégie thérapeutique pour l'utilisation des diurétiques

On démarre rarement un ttt antiHTA par un diurétique en monothérapie.

La plupart du temps on commence avec les autres catégories et en cas d'échec/d'insuffisance on les combine avec l'Hydrochlorothiazide 12,5 mg +++ (ou plus rarement l'indapamide).

Actuellement, les associations de diurétiques évoquées au dessus sont peu utilisées, elles l'étaient il y a 20-30 ans quand on n'avait pas d'autre ttt.

3. Beta-Bloquants adrénergiques

A. Actions sur l'HTA

Ce sont des **antagonistes compétitifs** des récepteurs beta-adrénergiques : ils inhibent la stimulation induite par le système sympathique (via la libération de noradrénaline (Nad) et d'adrénaline (Ad)) .

C'est une classe majeure d'antihypertenseur, certains sont **non sélectifs** des récepteurs beta 1 et 2, d'autres sont **sélectifs des récepteurs beta 1**.

Beta 1	Beta 2	Beta 3
Cœur (stimulation)	Vaisseaux, bronches (relaxation)	Tissus adipeux, endothélium, muscle, tractus gastro-intestinal, urinaire
Nad + Ad (même proportion)	Ad > Nad	Pas précisé
Chronotrope + (fréquence cardiaque) Inotrope + (force des contractions) Dromotrope + (vitesse de conduction) Batmotrope + (excitabilité) Lusitrope + (relaxation cardiaque) Stimulation de la sécrétion de rénine par le rein Principaux responsables du maintient de la PA.	Relaxation des bronches et du muscle vasculaire lise ++++ (surtout bronchique) : le blocage de ces récepteur va induire une constriction des bronches ce qui est dangereux pour les asthmatiques Chronotrope + <i>Moins important :</i> <i>NGG hépatique +, glycogénolyse +, insuline +, HypoK, tremblement des extrémités (les pianistes l'utilisent alors juste avant un concert)</i>	Lipolyse + Couplé à l'adenylate cyclase et à la synthèse de NO au niveau endothélium vasculaire .

Les beta bloquant ont une **structure commune**. Ils possèdent le même site de fixation mais pas la partie induisant l'effet biologique : ils **bloquent alors le récepteur** (donc tous ces effets biologiques) Il existe néanmoins des variantes dans la structure qui permet à certains d'être sélectifs des récepteurs beta 1 mais il y a une **équivalence d'efficacité et de tolérance** entre les différentes molécules. Certains ont une **activité sympatho-mimétique intrinsèque (ASI)** c'est à dire que, si leur action reste de bloquer le récepteur, ils le stimulent un peu, réduisant l'effet. Cette action s'observe surtout sur les récepteurs beta 2 ce qui a moins d'impact sur l'action antiHTA.

Ex : les beta-bloquants ont des noms se terminant en -olol.
 Le **propranolol** est non sélectif et sans ASI.
 L'**atenolol** et le **bisoprolol** sont sélectifs beta 1 sans ASI
 L'**acebutolol** est sélectif avec ASI.

Pour le ttt de l'HTA : les beta bloquants ont donc un effet **inotrope** – (↓contractilité cardiaque donc volume d'éjection systolique) et **chronotrope** – (↓FC) donc diminuent le débit cardiaque donc la pression artérielle. Ainsi, en plus d'être utilisés comme **antiHTA**, ils diminuent la consommation myocardique en oxygène et donc peuvent être utilisés dans **l'insuffisance coronarienne et l'ischémie cardiaque**. Comme les beta-bloquants diminuent la fréquence cardiaque, il est possible de vérifier la bonne observance de ces médicaments en mesurant la FC (on considère qu'elle doit alors être de **50 à 60 battements par minute** voire un peu moins contre **65 à 85 bpm** sans ttt).
 De plus, ils **réduisent la sécrétion de rénine** ce qui permet la ↓ de l'angiotensine II et de l'aldostérone.

Pour résumer, ces beta-bloquants ont une action :

- **Anti-hypertensive** (par l'action antagoniste de beta 1)
- **Anti-ischémique cardiaque**
- **Anti-arythmique** (car ils sont batmotrope -)
- Action bénéfique également dans **l'insuffisance cardiaque**

B. Autres actions

⇒ Effet indésirable : peuvent anéantir complètement la conductivité cardiaque par l'effet **dromotrope** -

Effets sur l'**arbre respiratoire** :

- Effet indésirable : **broncho-constriction** pour les non sélectifs (donc contre-indiqué chez les personnes asthmatiques)
- Effet bénéfique : diminution de la pression intra-oculaire en cas de glaucome (c'est donc un ttt de base de cette maladie)

Effets **métaboliques et endocriniens** :

- Retard à la correction d'une hypoglycémie (notamment via blocage de beta 2)
- Modification du profil lipidique par inhibition de la lipoprotéine lipase plasmatique (pour les non sélectifs également)

Ces effets sont néanmoins **peu importants**.

C. Propriétés pharmacodynamiques

Les beta-bloquants sont des **antagonistes compétitifs et réversibles** des récepteurs beta : ils déplacent **vers la droite** la courbe de l'effet en fonction de la concentration de l'AGONISTE beta-adrénergique (cf enzymo p1) mais sans modifier l'effet maximal.

La puissance est variable selon les substances.

On étudie le K_i (concentration d'agoniste occupant 50% des récepteurs).

Le déplacement a la particularité de suivre l'équation $A' = A(1 + I/K_i)$

« A » étant la concentration de l'agoniste sans antagoniste et « A' » la concentration d'agoniste en présence d'antagoniste pour obtenir le même effet.

Le rapport A'/A est une constante.

I est la concentration d'inhibiteur.

Ce qui est étonnant est que pour les beta bloquants on a $A' = 2A$ quel que soit l'effet considéré : grâce à l'équation on a donc $I = K_i$ (soit quand l'antagoniste occupe 50% des récepteurs). Cela veut dire que **quand 50% des récepteurs sont occupés par un bêta bloquant il faut doubler la dose d'agoniste pour reproduire le même effet**. Cette relation est vérifiée **en tout point de la courbe**.

Cela peut permettre, quand on développe un médicament, d'élaborer des relation entre la dose qu'on doit administrer pour occuper x% des récepteurs etc : pour $I = 3K_i$ (75% des récepteurs occupés) on a $A' = 4A$ et ainsi de suite.

D. Propriétés pharmacocinétiques

Ils ont une **bonne résorption** par voie orale.

On considère pharmacologiquement 2 catégories de beta-bloquants :

- Ceux qui sont **lipophiles** qui sont métabolisés par les CYP2D6 à **demi-vie courte** (ex :propranolol, metoprolol). Le fait d'être métabolisé par ce cytochrome expose à un certain nombre d'interactions et surtout à des polymorphismes de métabolisme inter-individuels.
- Ceux qui sont **hydrophiles** peu métabolisés, à **demi-vie longue** (bisoprolol, nadolol).

En pratique, cette distinction a peu d'importance avec le développement de formes à libération prolongée.

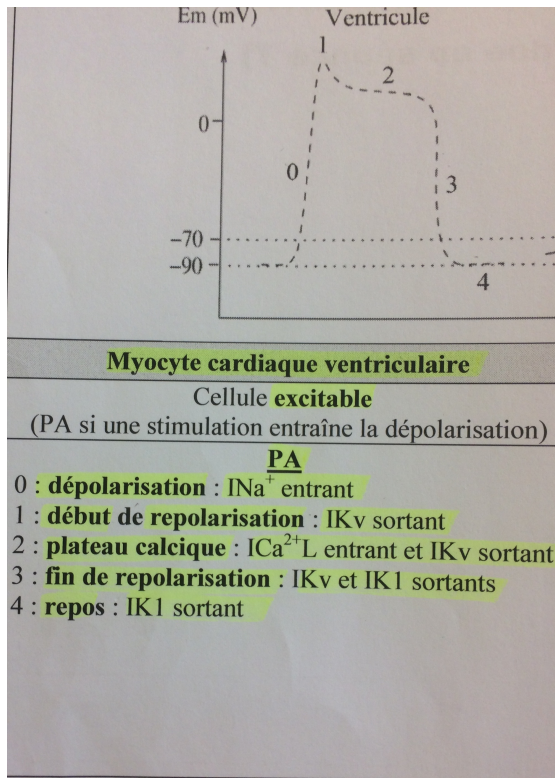
4. Les antagonistes calciques

A. Actions antiHTA

Il y a deux catégories de canaux calciques distinctes :

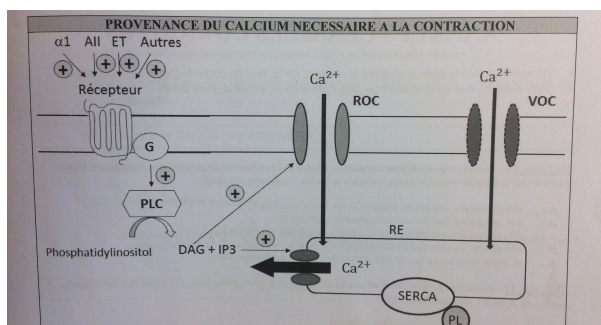
- Les canaux calciques **voltage-dépendants** (VOC sur le schéma) que l'on retrouve au niveau du cœur et des vaisseaux
- Les canaux calciques **récepteurs dépendants** (ROC sur le schéma) présents au niveau des vaisseaux (artères)

Contraction des cellules cardiaques liée au calcium :



→Après être entré, le calcium se fixe à la troponine C qui active la connexion actine-myosine. D'autre part, il y a amplification par fixation calcium entré sur réticulum qui libère à son tour son calcium. Le calcium sort ensuite du cytosol (retourne dans le réticulum ou à l'extérieur de la cellule) pour la relaxation.

Contraction des cellules musculaires lisses :



→Après être entré dans la cellule, le calcium se fixe à la calmoduline qui active la MLCK activant elle-même l'activité ATPasique de la myosine qui permet la contraction via l'interaction actine-myosine.

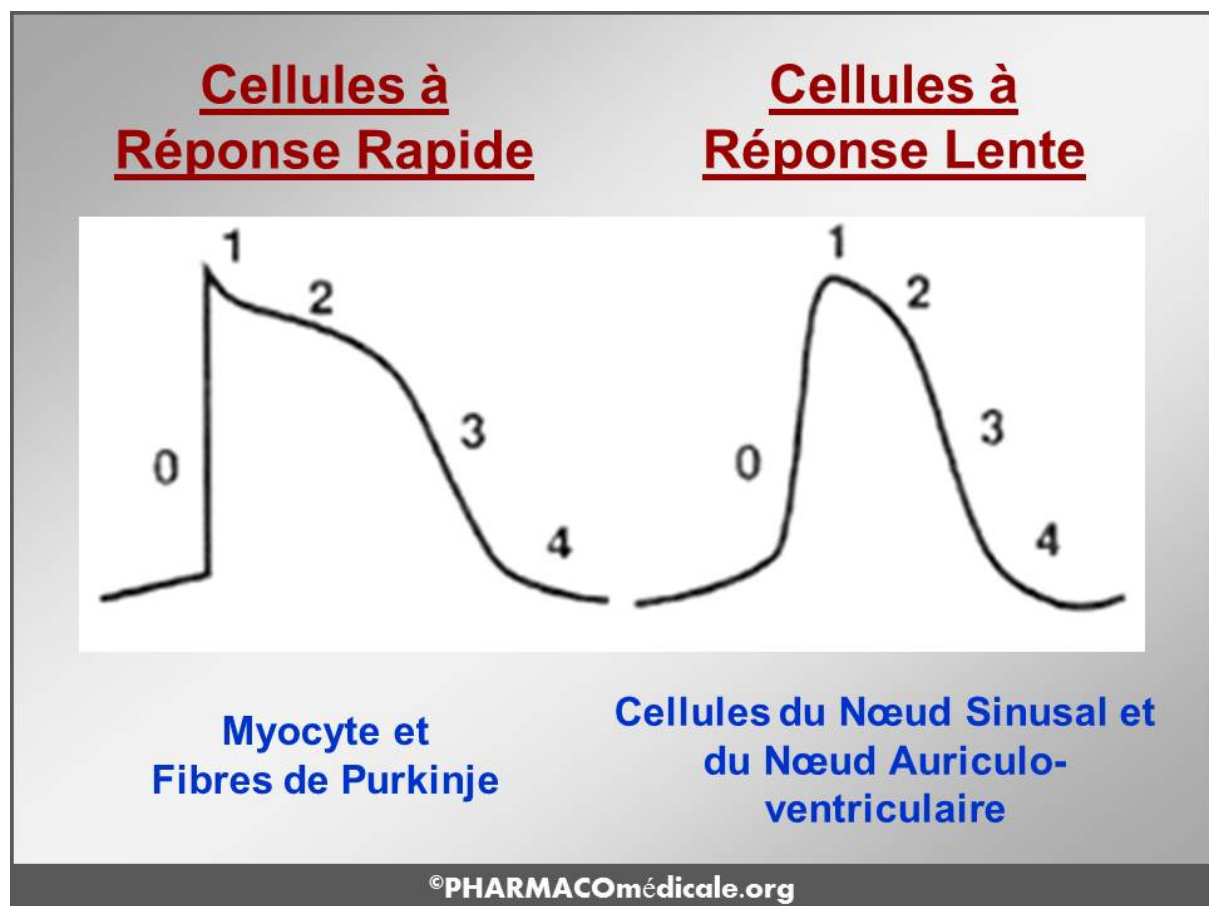
Les antagonistes calciques bloquent uniquement les **canaux calciques voltage-dépendants** ce qui va causer une **diminution du calcium intracellulaire** et donc :

⇒ Au niveau vasculaire :

- relaxation des muscles lisses artériolaires
- réduction des résistances artérielles

⇒ Au niveau cardiaque :

- réduction de la contractilité (**inotrope -**) : cf schéma au dessus
- ralentissement de l'automatisme sinusal (**batmotrope -**) : c'est le calcium qui provoque la dépolarisation (phase 0) des cellules du nœud sinusal (et non le sodium comme dans la cellule cardiaque). Ainsi, le blocage des canaux calciques induit une diminution de la pente de dépolarisation et donc une **bradycardie**.
- ralentissement de la vitesse de conduction (**dromotrope -**) : au niveau du nœud auriculo-ventriculaire il n'y a pas de courant sodique (rapide) mais uniquement un courant calcique (lent), le blocage des canaux calciques provoque donc un ralentissement de la vitesse de conduction.



En fonction de l'**affinité préférentielle** cardiaque ou vasculaire, les effets des antagonistes calciques ne sont pas exactement les mêmes (on retrouve néanmoins toujours l'effet antiHTA) :

⇒ En cas de meilleure affinité cardiaque on a :

- une **bradycardie**
- une **action anti-ischémique** par réduction de la consommation en oxygène du myocarde (car la FC diminue) : intéressant chez les coronariens.

⇒ En cas de meilleure affinité vasculaire :

- la baisse de PA induit une **tachycardie réflexe** (par le baroreflexe)
- risque d'**ischémie** à cause de la limitation de l'effet antiHTA notamment par activation compensatrice du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Ainsi, on les associe souvent à un beta ou alpha bloquant.

B. Avantages et effets indésirables

➤ Avantages :

- action anti HTA **sans effets métaboliques** (contrairement aux beta-bloquants et diurétiques)
- action **anti-ischémique** pour ceux qui sont bradycardisants
- action **anti-spasme** coronarienne

➤ Effets indésirables

- risque de **décompensation cardiaque** (tout comme les beta-bloquants) : il faut donc les donner de manière très progressive
- stimulation sympathique** réflexe (surtout les dihydropyridines)
- rétenion hydro-sodée**
- oedèmes des chevilles** +++ dû à un effet sur la circulation capillaire lié à la rétenion hydro-sodée.

C. Les trois classes d'antagonistes calciques

-**Dihydropyridines** (à retenir) : affinité vasculaire ++

Il s'agit d'une structure commune qui contient plusieurs médicaments/variantes (Nifédipine, nicardipine...)

-**Phényl alkylamines** : affinité cardiaque ++ (Vérapamil)

-**Benzo-thiazépines** : affinité cardiaque et vasculaire (Deltazen)

Le Natrixan est la seule combinaison existante avec un diurétique (indapamide + amilodipine)

5. Les médicaments antiHTA interagissant avec le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA)

A. Actions

cf schéma

La rénine est une protéine plasmatique circulante et synthétisée par le **système juxta-glomérulaire** du rein. C'est l'**enzyme limitante** de la production d'angiotensine II.

La production de rénine est stimulée par la **baisse de pression artérielle** au niveau de l'artère rénale (très important +++): il y a alors stimulation de la production d'angiotensine II pour rétablir la PA.

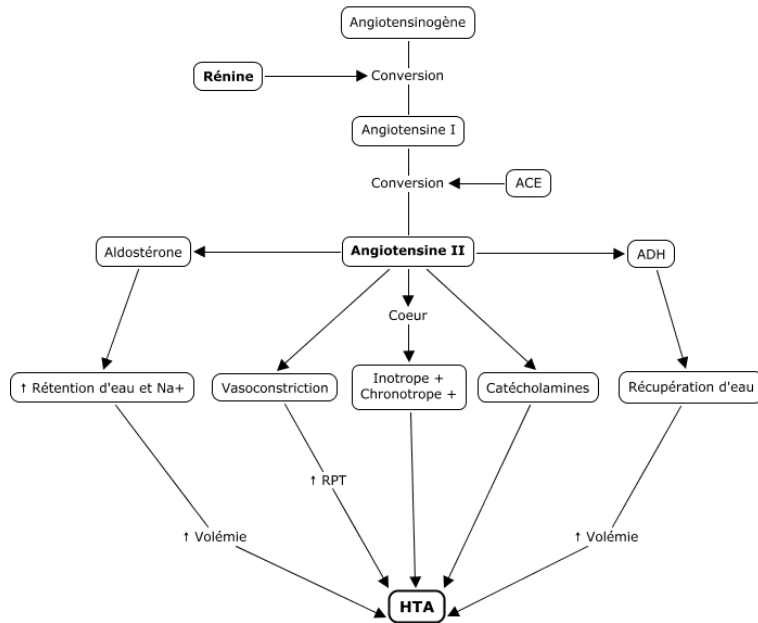
L'enzyme de conversion est à la fois **circulante** à la fois **fixée sur l'endothélium vasculaire**. Elle est très **abondante** (c'est pourquoi elle n'est pas limitante) et est siège de nombreux polymorphismes génétiques qui n'ont pas de grande importance pour l'efficacité des médicaments.

Elle transforme l'angiotensine I en angiotensine II (activation) et la bradykinine en peptide inactif (inactivation).

Ses bloqueurs vont agir par antagonisme compétitif.

Angiotensine II stimule AT2 et AT1 (+ intéressants pour l'HTA) et provoque (via AT1) :

Système rénine-angiotensine



De plus, l'angiotensine II **stimule la croissance cellulaire** et la **synthèse de collagène** par les fibroblastes ce qui induit une **hypertrophie** cardiaque et vasculaire qui participe aussi à l'augmentation de la PA.

Comment fonctionne le récepteur AT1 ?

C'est un récepteur **couplé à la phospholipase C (PLC)** qui induit la réaction $PIP_2 \rightarrow IP_3 + DAG$.

- L'**IP₃** joue en libérant le calcium intracellulaire via le réticulum sarcoplasmique (cf plus haut schéma de la contraction des cellules musculaires lisses)
- **DAG** stimule la PKc responsable de la synthèse protéique (induit l'hypertrophie et la croissance cellulaire).

On les retrouve notamment au niveau des **terminaisons synaptiques** induisant le libération de Nad stimulant les récepteurs alpha et beta à la Nad \Rightarrow augmentation PA

Ces actions sont alors bloquées en utilisant :

\Rightarrow soit un bloqueur d'AT1 (Antagoniste ATI) \rightarrow blocage des actions de l'angiotensine (dont la synthèse d'aldostérone) \Rightarrow vasodilatation.

RQ : bloque le rétrocontrôle positif d'AT1 sur la libération de Nad donc la stimulation alpha et beta et ainsi **empêche la tachycardie réflexe**. (intéressant d'avoir l'effet antiHTA sans tachycardie reflexe)

\Rightarrow soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC : *nom en -pril comme captopril*) \rightarrow empêche la dégradation de la bradykinine (libérant du NO et participant à la synthèse de prostaglandines) \Rightarrow vasodilatation

Le NO est synthétisé par les cellules endothéliales. Il entre dans la cellule et stimule la guanylate cyclase catalysant la réaction $GTP \rightarrow GMPc + PPI$. Le GMPc stimule alors la sortie calcique de la cellule donc la relaxation.

Ce sont les médicaments les plus utilisés dans l'HTA pour leur efficacité et leur bonne tolérance.

Rq importante à bien comprendre ++ : Au niveau du glomérule, l'angiotensine II agit de manière préférentielle sur l'**artériole efférente** : quand il y a une baisse de la **perfusion rénale** (donc de la PA de l'artériole) stimule la synthèse de **rénine** et donc la production d'**angiotensine II** \Rightarrow En vasoconstrictant l'artériole efférente cela maintient PA rénale donc la filtration.

Ainsi par exemple, en cas **sténose de l'artère rénale** : diminution de la perfusion en aval (dans les artérioles du glomérule) : stimulation **SRAA** permettant le maintien de cette perfusion. L'utilisation IEC ou d'antagoniste AT1 dans ce cas bloque cet effet et induit une **insuffisance rénale** : il faut toujours surveiller la fonction rénale avant/pendant ttt.

(de même si on induit une insuffisance rénale aiguë chez un patient traité cela signifie qu'il a une sténose)

Cet effet est intéressant en cas de protéinurie (notamment chez les diabétiques) : en baissant la pression de filtration glomérulaire on a une diminution de la protéinurie.

B. Pharmacodynamie

(résumé de ce qu'on a déjà vu)

⇒ Conséquences des IEC :

-**diminution de la PA** (par diminution des résistances périphériques) avec peu de tachycardie réflexe (par blocage de l'effet de l'angiotensine II sur les terminaisons périphériques avec libération de Nad)
-**protection cellulaire** par inhibition des effets de stimulation de croissance cellulaire par l'angiotensine donc diminution de l'hypertrophie cardiaque et vasculaire et ralentissement de la progression des lésions d'athérosclérose.

⇒ Effets bénéfiques des IEC :

-diminution de la PA
-diminution de l'hypertrophie cardiaque et vasculaire
-effets anti-athéromateux
-amélioration de la compliance des gros vx
-protection rénale chez le diabétique

⇒ Effets indésirables des IEC (à retenir) :

-insuffisance rénale (surtout si sténose de l'artère rénale uni ou bi-latérale)
-hypotension (surtout chez les patients sous diurétique il y a sRAA très élevé si IEC baisse tension +++ : il faut démarrer les doses progressivement)
-toux (liée à l'inhibition de la dégradation de la bradykinine car la bradykinine stimule la contraction des bronches), il faut alors arrêter l'IEC et plutôt prescrire un antagoniste AT1.
-angio-œdème qui nécessite l'arrêt du ttt

⇒ Indications :

-**HTA**
-**Insuffisance cardiaque**
-Prévention secondaire des **complications coronaires**

⇒ Action synergique avec :

-**diurétiques** : thiazidiques ++. Association fréquente +++
-**Beta-bloquants** : diminution de la synthèse de rénine
-**Antagonistes calciques** : effets additifs vasodilatateurs

⇒ Précautions d'emploi

-**femme enceinte** (contre-indication)
-chez les **patients allergique** et les **sujets de race noire** ou les angio-œdème sont plus fréquents
-en cas d'**insuffisance rénale, risque d'hyperK⁺⁺** (surtout lors d'association avec des diurétiques distaux car :
→ Problème de filtration rénale (insuffisance) du potassium
→ Diurétique distal qui induit l'hyperK
→ Diminution de l'aldostérone

Pour les antagonistes AT1 (par antagonisme compétitif), les effets pharmacologiques sont les mêmes sauf ceux en relation avec la bradykinine : il y a par exemple moins de toux. Attention, ils peuvent causer des **entéropathies graves** (l'olmésartan a pour ça été retiré du marché).

L'Aliskiren (inhibiteur de la rénine) permet également une réduction de la PA. Il peut être associé avec un autre anti-HTA. Il cause également un risque d'hyperK en cas d'altération de la fonction rénale et chez le patient diabétique et peut aggraver la fonction rénale en cas de prédispositions. Il a cependant un SMR insuffisant et n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie.

6. Les substances interagissant avec les récepteurs alpha adrénergiques

A. Les alpha 2 stimulants

Ce sont des agonistes alpha 2 induisant une diminution du tonus sympathique par :
-stimulation des **récepteurs alpha 2** (RCPG associées à une protéine Gi) dans le SNC (important car en périphérie, ces récepteurs induisent une vasoconstriction cf schéma sur la contraction musculaire lisse)

-stimulation des **récepteurs aux imidazolines** (similaires aux récepteurs alpha 2 adrénergiques)

-action **pré-synaptique** : réduction de la libération de Nad

⇒ Effets indésirables :

-sédation

-diminution de sécrétions salivaires

-troubles du sommeil, dépression

B. Alpha 1 bloquants

Les récepteurs alpha 1 sont couplés à une protéine Gq (production de DAG et IP3 et mécanismes de vasoconstriction identique aux AT1)

Les antagonistes induisent une diminution de la PA par réduction de la vasoconstriction alpha adrénergique (cf mécanisme de contraction des cellules musculaires lisses pouvant faire mais il y a mise en place de mécanismes compensateurs de contre-régulation.

Ils facilitent également l'évacuation vésicale.

Ils sont souvent associés avec diurétiques, IEC et Beta-bloquants.

⇒ Inconvénients :

-durée d'action courte (aujourd'hui intérêt des formes à libération prolongée)

-rétention hydro-sodée

-risque d'hypotension orthostatique

7. Dérivés nitrés, donneurs de NO, inhibiteurs des phosphodiésterases

A. Substances augmentant le NO

➤ Certaines augmentent la synthèse de NO par la cellule endothéliale :

-**la bradykinine**

-**l'acétyl-choline** (Ach)

➤ Certaines augmentent la production de NO indépendamment de la fonction endothéliale :

-dérivés nitrés comme la trinitrine

-**molsidomine**

-**nicorandil** (risque d'ulcérations gastriques car c'est aussi un agoniste potassique)

Ils agissent en activant la guanylate cyclase induisant la production de GMPc relâchant le calcium.

Cela permet la vasorelaxation et donc une diminution du retour veineux et de la PA \Rightarrow réduction de la pré et post charge et de la consommation en oxygène du myocarde.

\Rightarrow Indication :

- traitement de la crise angineuse (aigue)
- ttt de l'insuffisance coronaire chronique
- ttt de l'insuffisance cardiaque

\Rightarrow Effets indésirables :

- Hypotension
- Céphalées
- Tachycardie réflexe ++

Ils ont un métabolisme hépatique +++ et un effet de premier passage important. On les utilise donc par voie sublinguale (notamment la trinitrine pour un effet immédiat et bref), trans-cutanée ou intra-veineuse.

B. Inhibiteurs des phosphodiésterases

Il y a deux phosphodiésterases majeures :

- La phosphodiésterase III qui dégrade l'AMPC induisant une baisse du calcium intracellulaire.
- La phosphodiésterase V qui dégrade le GMPc impliqué dans la sortie de calcium de la cellule.

L'érection est permise par la myorelaxation elle même induite par une baisse du Ca intracellulaire. L'inhibition des phosphodiésterases permet ainsi l'accumulation d'AMPC et GMPc donc la baisse du Ca et l'érection (mode d'action de certains médicament). Physiologique, la stimulation sensorielle permet la production de NO qui augmente la concentration de GMPc et permet ainsi l'érection.