

UE13 COURS 11 : Les médicaments antihypertenseurs

Plus de 10% de la population est hypertendue.

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

I: l'HTA : asymptomatique avt complications , problème d'observance (les gens ne s'essaient pas malade)

-> ° l'HTA primaire (la plus fréquentes) n'a pas de cause retrouvée : augmentation des résistances artérielles et artériolaires. On traite donc l'HTA elle même.

° l'HTA secondaire à pour cause : une coarctation aortique, une maladie rénale, un hypercorticisme ... On traite donc la cause.

-> L'HTA provoque une usure de la paroi artérielle entraînant l'induction du processus d'athérosclérose (artère de gros calibre), à l'origine de l'altération des fonctions endothéliales qui cause des thromboses plaquettaires, migrations emboliques et occlusion artérielles. Complications : AVC, IM, < rénale et cardiaque . L'HTA augmente la morbi-mortalité cardiovasculaire.

-> objectifs ttt : normaliser la PA(+ on baisse la PA plus on baisse la mortalité CV associée) ; réduire le risque de complications à long terme ; traiter les facteurs de risques CV associés ; traiter la cause de l'HTA (secondaire).

Pour traiter l'HTA on agit sur les système de régulation de la PA : Débit cardiaque (influencé par la FC , Volume d'éjection ventriculaire) avec les bêtabloquants adrénergiques (diminuent le débit) et les diurétiques (diminuent volémie) ; de la vasomotricité artérielle (influencée par le tons sympathique , la réactivité vasculaire , le niveau d'activité du système rénine - angiotensine- aldostérone) avec les vasodilatateurs périphériques (diminuent les résistances artérielles ; ex alpha bloquants adrénergiques) et enfin la viscosité sanguine. Les anti-hypertenseurs centraux diminuent le tonus sympathique par action centrale.

Les diurétiques thiazidiques , les IEC , les antagonistes des récepteurs de l'angiotensines II , les antagonistes calciques et les bêta bloquants sont les 5 principales classes de médicaments pour l'HTA. Monothérapie , puis bi et enfin tri si pas de contrôle , possible quadruple .

II: Mécanisme d'action des substances anti-hypertensives :

-> **Les diurétiques thiazidiques** : (2 grandes catégories qui agissent au niveau du TCD , du glomérule rénale en inhibant le transport NA CL)

Effet diurétique propre qui consiste à diminuer la volémie (TCD) et un effet sur la réactivité musculaire des artères. ex : l'hydrochlorothiazide (Esidrex)+++ , l'indapamide (Fludex) , la ciclézanide (Tenstaten) :

Provoquent : hypokaliémie , hyponatrémie/volémie et à moindre ° hypercalcémie/glycémie/urivémie¹ troubles hématologiques , allergies. Attention à la déshydratation chez les sujets âgés , chez la femme enceinte : peuvent induire une hypotrophie foetale et inefficacité chez les < rénale (clairance créatine < 50mL/mn voir 30)

Bien résorbé par voie orale

-> **Les diurétiques distaux** : (2 types : les anti-aldostérone : baisse de l'expression de ENaC et les diurétiques apparentés)

Le sodium est accumulé dans la lumière du tube puis éliminé dans les urines, on a une baisse de la volémie.

Effets indésirables (forte doses) : acidose métabolique hyperkaliémique (en cas < rénale) et troubles endocriniens (gynécomastie, impuissance) .

On fait des combinaisons de diurétiques thiazidaux et distaux pour une action complémentaire, et un équilibre kaliémique.

-> **les Beta-Bloquants adrénergiques** : (antagonistes compétitifs des récepteurs B-adrénergiques)

Inhibition de la stimulation induite par le système sympathique. Utilisés pour l'HTA + Insuffisance coronarienne + ischémie cardiaque .

Récepteur B1 : coeur (stimulation) libère Nad+Ad en même proportion ; B2 : vaisseaux, bronches (relaxation) Ad>Nad ; B3: tissus adipeux, endothélium peau muscle tractus gastro-intestinal , urinaire

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. Existence de variantes (pour la spécificité) mais équivalence d'efficacité et de tolérance.

Effet inotrope donc utilisés comme antiHTA ; bénéfique dans < cardiaque, anti-Arythmique et antiischémique cardiaque , de plus ils réduisent la sécrétion de rénine donc la baisse de l'angiotensine 2 et de l'aldostérone.

Ils peuvent anéantir complètement la conductivité cardiaque par l'effet dromotrope avec sur l'arbre respiratoire : broncho-constriction ou diminution de la pression intra-oculaire en cas de glaucome (effet positif). Sur le métabolisme et les hormones (peu important) : retard à la correction d'une hypoglycémie ; modification du profil lipidique .

Ce sont des antagonistes compétitifs et réversibles des récepteurs Béta : ils déplacent vers la droite la courbe de l'effet en fonction de la concentration de l'AGONISTE béta-adrénergique mais sans modifier l'effet maximal. La puissance est variable selon les substances .

Ils ont une bonne résorption par voie orale. Il y a 2 catégories : les lipophiles métabolisés par les CYP2D6 à demi vie courte et les hydrophiles peu métabolisés à demi-vie longue.

-> **les antagonistes calciques** : 3 classes : Dihydropiridines ; Phényl alkylamines ; Benzo-thiazépines

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.

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 provoquent une diminution du calcium intracellulaire donc au niveau vasculaire : la relaxation des muscles lisses artériolaires et une réduction des résistances artérielles. Au niveau cardiaque : une réduction de la contractilité; ralentissement de l'automaticité sinusale (bradycardie); ralentissement de la vitesse de conduction .

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.

Les avantages sont une action anti HTA sans **effets métaboliques**, une action **anti-ischémique** pour ceux qui sont bradycardisants et une action anti-spasme coronarienne.

Les effets indésirables sont : une risque de décompensation cardiaque : il faut donc les donner de manière très progressive , une stimulation sympathique réflexe , une rétention hydro-sodée et des oedèmes des chevilles +++ dû à un effet sur la circulation capillaire lié à la rétention hydro-sodée.

-> **les médicaments interagissant avec le SRAA**: (indication : HTA , < Cardiaque , prévention secondaire

des complications coronaires.) 3 types : 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 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 et la bradykinine en peptide inactif. Ses bloqueurs vont agir par antagonisme compétitif.

Angiotensine II stimule AT2 et AT1. 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** ⇒ En vasoconstricteur 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.

Les Effets indésirables des IEC sont :

- 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-oedème qui nécessite l'arrêt du ttt

Ils diminuent la PA, l'hypertrophie cardiaque et vasculaire, ont des effets anti-athéromateux, améliorent la compliance des gros vx et font une protection rénale pour les diabétiques.

Précautions d'emploi

-**femme enceinte** (contre-indication)

-chez les patients **allergique et les sujets de race noire** ou les angio-oedème 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).

-> **les substances interagissant avec les récepteurs alpha adrénergiques**

Les alpha 2 stimulants 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 Les effets indésirables sont une sédation et une diminution de sécrétions salivaires ainsi que des troubles du sommeil, dépression.

Les 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 . En revanche ils ont une durée d'action courte , provoque une rétention hydro-sodée et il y a des risques d'hypotension orthostatique

-> les Dérivés nitrés, donneurs de NO, inhibiteurs des phosphodiésterases

Certaines substances augmentant le NO augmentent la synthèse de NO par la cellule endothéliale : -**la bradykinine et l'acétyl-choline**. Certaines augmentent la production de NO indépendamment de la fonction endothéliale :-dérivés nitrés comme la trinitrine (**molsidomine, nicorandil**) Ils agissent en activant la guanylate cyclase induisant la production de GMPc relarguant le calcium.

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

Les Indications sont : le traitement de la crise angineuse ; ttt de l'insuffisance coronaire chronique ; ttt de l'insuffisance cardiaque.

Les Effets indésirables sont : Hypotension, Céphalées , Tachycardie réflexe .

Ils ont un métabolisme hépatique +++ et un effet de premier passage important. On les utilise donc par voie sublinguale, trans-cutanée ou intra- veineuse.

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.

sous diurétique SRAA très élevé si IEC baisse tension +++ : il faut démarrer les doses progressivement
29 min