

# Les antihypertenseurs

## I. Introduction :

### 1. Définition de l'HTA :

L'hypertension artérielle (HTA) : est l'élévation anormale, permanente ou paroxystique, de la tension artérielle au repos.

Il est admis qu'il y a hypertension artérielle lorsque la pression systolique est habituellement  $\geq 140$  mm Hg et (ou) la pression diastolique est habituellement  $\geq 90$  mm Hg, ceci chez un patient adulte d'âge moyen, au repos, allongé depuis plus de 10 minutes. Cependant, les recommandations distinguent plusieurs niveaux de normo et d'hypertension, ce qui traduit le fait que l'HTA doit être envisagée comme un phénomène quantitatif dynamique et non plus comme une pathologie qui serait simplement présente ou absente : la frontière 140/90 doit être modulée.

Tableau : classification des niveaux de pression artérielle :

Catégorie	Pression systolique (mm Hg)	Pression diastolique (mm Hg)
<b>Normotension</b>		
Optimale	< 120	< 80
Normale	120 à 129	80 à 84
Normale haute	130 à 139	85 à 89
<b>Hypertension</b>		
Légère	140 à 159	90 à 99
Modérée	160 à 179	100 à 109
Sévère	$\geq 180$	$\geq 110$
Systolique isolée	$\geq 140$	< 90

### 2. La régulation physiologique de la pression artérielle (PA) :

La PA se définit comme le produit du débit Q par les résistances vasculaires périphériques :

$$PA = Q \cdot RVP$$

P : pression artérielle

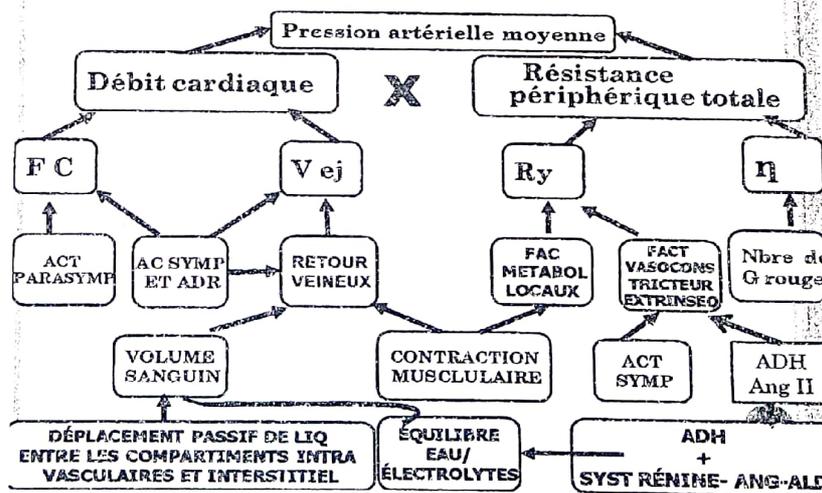
Q : débit cardiaque = volume sanguin pompé par ventricule par minute  $Q = \text{Freq. VES}$

RVP : résistances vasculaires périphériques, résistances au flux sanguin exercées par la force de friction entre le sang et les parois des vaisseaux sanguins.

VES : volume d'éjection systolique, volume éjecté dans l'aorte, il détermine la pression systolique

Fr : la fréquence cardiaque

Les résistances vasculaires périphériques dépendent du diamètre artériel  $R_y$  et de la viscosité sanguine  $\eta$ .



### 3. La régulation à court terme (L'arc réflexe des barorécepteurs et SNA) : les barorécepteurs (ou tensorécepteurs) : sont des récepteurs sensibles à l'étirement (pression endovasculaire), situés en particulier au niveau de la crosse aortique et des sinus carotidien.

\* Lorsque la pression artérielle augmente le centre cardiovasculaire diminue l'activité du sympathique et augmente celle du parasympathique qui va agir au niveau du cœur par l'intermédiaire de l'acétyl choline qui en se fixant au niveau des récepteurs muscariniques entraînent :

- ✓ Un ralentissement du cœur
- ✓ Une diminution du volume systolique

✓ Une vasodilatation artériolaire par diminution de l'activité du sympathique  
 - Par contre si la PA diminue, le centre cardiovasculaire augmente l'activité du sympathique et diminue celle du parasympathique et entraîne :

- ✓ Une augmentation de la fréquence et du volume d'éjection
- ✓ Une vasoconstriction artériolaire et veineuse

L'ensemble de ces effets tend à ramener la PA à sa valeur normale.

#### 4. La régulation hormonale (à long terme):

##### a. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :

En réponse à :- une baisse du  $\text{Na}^+$  (détectée par les chémorécepteurs)  
 - une baisse du liquide extracellulaire (détectée par les volorécepteurs)  
 - une baisse de la pression artérielle (détectée par les barorécepteurs).

Le rein sécrète la rénine [enzyme sécrétée par les cellules de l'appareil juxta-glomérulaire] qui active l'angiotensinogène (protéine plasmatisque d'origine hépatique) en angiotensine I qui sera convertie en angiotensine II sous l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA : sécrétée par les poumons).

Puis cette angiotensine-II va agir en se fixant sur des récepteurs spécifiques, dits récepteurs AT1 (Localisation : cœur, vaisseaux sanguins, dans le rein (glomérule, TCP, etc.), ainsi que dans l'hypophyse et d'autres zones du SNC). Ces récepteurs sont à l'origine de la plus part des actions physiologiques de l'angiotensine II.

##### Effets de l'angiotensine II

- ◆ Augmentation de la synthèse et de la sécrétion d'aldostérone
- ◆ Vasoconstriction artériolaire rénale
- ◆ Stimulation du système nerveux sympathique
- ◆ Libération de catécholamines
- ◆ Effet stimulant sur la croissance cellulaire de fibres musculaires lisses cardiaques et vasculaires
- ◆ Stimule la sécrétion d'ADH (Hormone Antidiurétique)
- ◆ Inhibe la sécrétion de rénine par feed back négatif

##### b. L'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine) :

La vasopressine est une hormone libérée par l'hypophyse postérieure. Elle a principalement un rôle antidiurétique au niveau du rein, où elle provoque une réabsorption d'eau via une action sur le segment distal du néphron lors d'une déshydratation corporelle.

##### c. le système kinine-kallicréine :

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou kinase II, est une enzyme commune entre le système rénine-angiotensine et le système kinine-kallicréine, elle dégrade la bradykinine (vasodilatatrice) en peptides inactifs.

## II. La thérapie de l'hypertension artérielle :

**Objectif :** réduire une PA élevée et ainsi la survenue au long cours des complications de l'HTA.

### ➤ Traitement non médicamenteux : règles hygiéno-diététiques :

- ✓ Réduction pondérale
- ✓ Restriction sodée
- ✓ Arrêt d'alcool et ou tabac
- ✓ Activité physique régulière
- ✓ Traitement des facteurs de risque : dyslipidémie, diabète.

### ➤ Traitement médicamenteux : les antihypertenseurs

Ce sont des médicaments qui amènent à la normale une PA anormalement élevée, sans effet hypotenseur, afin de prévenir les complications de l'hypertension, ceci en agissant soit sur le débit soit sur les résistances périphériques soit sur les 2.

Le traitement de l'hypertension est un traitement symptomatique à poursuivre longtemps sinon à vie.

## III. Les différentes classes des médicaments antihypertenseurs :

### III. 1. Les sympathomodulateurs :

#### 1. Antihypertenseurs centraux :

##### a. Actifs sur les récepteurs $\alpha$ -adrénergiques :

##### a.1. $\alpha$ -Méthyl dopa = ALDOMET® :

##### Mécanisme d'action :

L' $\alpha$ -Méthyl DOPA agit comme un substrat compétitif de la dopa-décarboxylase centrale.

Elle est métabolisée dans les neurones adrénérergiques par la décarboxylase en  $\alpha$ -Méthyl-Dopamine qui est ensuite transformée en  $\alpha$ -Méthyl-noradrénaline (faux médiateur) qui sera stockée dans les vésicules neurosécrétoires des neurones adrénérergiques, et sera libérée à la place de la noradrénaline. Ce catabolite agit en activant les récepteurs  $\alpha_2$ ; de plus elle inhibe la synthèse de NA au niveau central.

Effets pharmacologiques	Indications thérapeutiques	Effets indésirables	Interactions médicamenteuses
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abaisse la tension artérielle en 2 à 3 heures.</li> <li>- Diminue légèrement la fréquence cardiaque, ainsi que les résistances vasculaires périphériques avec un effet vasodilatateur artériel et veineux.</li> <li>- Au niveau rénal, augmentation du flux plasmatisque suite à la dilatation sans activation du SRAA.</li> <li>- Une rétention hydrosodée est fréquemment observée.</li> </ul>	<p>Traitement de l'HTA seule ou en association avec les diurétiques. Mais d'autres produits sont préférés en première intention.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sédation transitoire</li> <li>-Sécheresse buccale (inhibition des centres médullaires qui contrôlent la salivation).</li> <li>-Une diminution de la libido, des symptômes parkinsoniens (par diminution de la dopamine)</li> <li>-Une hyperprolactinémie (gynécomastie et galactorrhée).</li> <li>-Hypotension orthostatique, bradycardie sévère et arrêt sinusal,</li> <li>-Rétention hydro-sodée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Associations déconseillées : médicaments hépatotoxiques : IMAO non sélectifs, kétoconazole...</li> <li>-Associations à utiliser avec précautions : fer par voie orale (chélation nécessitant un intervalle de 2 à 3 heures entre les prises orales), lévodopa (antiparkinsonien),</li> <li>-Associations à prendre en compte : antidépresseurs imipraminiques, AINS, corticoïdes, neuroleptiques, <math>\beta</math>-bloquants</li> <li>-Association synergique : avec les diurétiques.</li> </ul>

a.2. **Clonidine : CATAPRESSAN®** : une forte activité antihypertensive associée à un effet sédatif.

Mécanisme d'action	Effets pharmacologiques	Indications thérapeutiques	Effets indésirables	Interactions médicamenteuses
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Activation des récepteurs <math>\alpha_2</math> - adrénergiques, situés au niveau des centres de contrôle cardio-vasculaire du SNC;</li> <li>- Supprime le rôle de régulation du système nerveux sympathique par le cerveau,</li> <li>- réduction de la fréquence cardiaque se fait par stimulation simultanée du tonus parasympathique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-la clonidine diminue la PA en agissant à la fois sur le débit cardiaque et sur les résistances vasculaires périphériques ;</li> <li>bradycardie : action hypotensive et bradycardisante rapide.</li> <li>-Rétention hydrosodée avec risque d'œdème, elle diminue l'activité du SRAA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hypertension artérielle seule ou en association avec un diurétique, crises hypertensives</li> <li>-Pour les formes injectables : certaines urgences hypertensives</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Fréquents mais transitoires : sécheresse de la bouche, somnolence diurne.</li> <li>-Plus rares : impuissance, hypotension orthostatique, rashes cutanés, syndrome de Raynaud, possibilité de majoration de troubles dépressifs préexistants, bradycardie, rétention sodée</li> <li>-Risque d'effet rebond après arrêt d'un traitement prolongé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Associations déconseillées : alcool, Sympatholytiques (Yohimbine)</li> <li>*Associations à utiliser avec précautions : AINS, corticoïdes, <math>\beta</math>-bloquants, neuroleptiques.</li> <li>*Associations possibles : avec digitaliques, diurétiques.</li> </ul>

**b. Les  $\alpha$ -bloquants :**

**b.1. Prazosine = MINIPRESS® :**

- **Mécanisme d'action :** Bloque les récepteurs  $\alpha_1$ -postsynaptiques au niveau périphérique donc inhibe la vasoconstriction induite par les catécholamines endogènes. Ce qui entraîne une diminution des résistances périphériques et un abaissement de la PA.  
 Cette sélectivité pour les récepteurs  $\alpha_1$  explique l'absence de la libération excessive de la NA et de tachycardie compensatrice par mise en jeu des baroréflexes.  
 Mais aussi c'est un inhibiteur des phosphodiésterases ; ce qui explique son action vasodilatatrice directe (par augmentation de la GMPc).

Effets pharmacologiques	Indications thérapeutiques	Effets indésirables	Interactions médicamenteuses
-une diminution de la résistance artériolaire et la capacité veineuse -hypotension orthostatique -Une rétention hydrosodée ; il faut donc l'associer à un diurétique. -effets potentiellement favorables sur les lipides : diminution de la concentration plasmatique des TG, du cholestérol-LDL et du cholestérol total et augmentent le cholestérol-HDL. Ces effets persistent lorsqu'un diurétique thiazidique est associé.	-Utilisés pour traiter tous les degrés de l'hypertension, mais ces médicaments ne sont généralement pas efficaces seuls, excepté chez des patients ayant une hypertension moyenne à modérée. -Insuffisance cardiaque congestive sévère en complément du traitement digitalo-diurétique	-Hypotension orthostatique. -Rétention hydrosodée avec prise de poids et œdème surtout en cas d'insuffisance cardiaque (à traiter avec les diurétiques à activité antialdostérone). -aggravation de syndrome angineux, une tachycardie avec palpitations.	-Antagonistes calciques, Anesthésiques généraux, Corticoïdes, Certains Neuroleptiques : majoration de l'effet hypotenseur -Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (AINS, etc) : atténuation de l'effet antihypertenseur.

**b.2. Urapidil : Mediatensyl, Eupressyl® :**

- L'Urapidil entraîne une vasodilatation artérielle et une baisse de la pression artérielle en bloquant les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques périphériques. Elle induit une inhibition sympathique en antagonisant l'activité  $\alpha_1$ -adrénergique centrale.
- L'Urapidil est rapidement résorbé per os, avec un pic sérique atteint en 4 à 6 heures. La demi-vie d'élimination est de 5 h, avec formation de catabolites non actifs.
- La baisse de la tension est obtenue sans tachycardie réflexe et les effets indésirables sont peu fréquents et généralement transitoires : vertiges, nausées, céphalées...
- Le traitement n'a aucune contre-indication, et les interactions médicamenteuses sont rares (veiller avec les inhibiteurs calciques, susceptibles de majorer le risque d'hypotension.

**c. Les  $\beta$ -bloquants :**

**Mécanisme d'action :**

Ce sont des antagonistes compétitifs réversibles des récepteurs bêta ( $\beta_1$  et  $\beta_2$ )

- Le blocage des récepteurs  $\beta_1$  entraîne une diminution simultanée de la fréquence et de la conductibilité myocardique (effets dromotrope, chronotrope, bathmotrope, et inotrope négatifs) d'où diminution du débit cardiaque et surtout des besoins en oxygène.
- Le blocage des récepteurs  $\beta_2$  entraîne une vasoconstriction, une bronchoconstriction, une inhibition de la lipolyse et de la glycogénolyse.

**Propriétés pharmacologiques :**

Activité adrénolytique	Notion de cardiosélectivité	activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)	Activité stabilisatrice de membrane
L'activité antihypertensive résulte du blocage des récepteurs $\beta$ .	Affinité plus importante pour les $\beta_1$ cardiaques, elle est toujours relative et dose dépendante. Exp : Aténolol	-Au repos : certains $\beta$ -bloquants peuvent paradoxalement stimuler les récepteurs $\beta$ par effet $\beta$ agoniste partiel. Avantage : moins de bradycardie au repos. On préfère les produits avec ASI chez les patients bradycardes. Ces médicaments sont déconseillés en cas d'hypertrophie ventriculaire gauche ou d'angor. -À l'effort : action $\beta$ bloquante. Exp : Acébutolol	Il s'agit d'une réduction de perméabilité membranaire aux échanges ioniques sodiques et calciques à l'intérieur et l'extérieur de la cellule myocardique. On observe une action anesthésique locale proche de « quinidine like ». Ce phénomène n'engendre aucune incidence thérapeutique de l'hypertension, il peut majorer les risques de dépression en cas de surdosage. Exp : Propranolol

**Indications :**

- Hypertension artérielle
- Prophylaxie des crises d'angor
- Traitement à long cours après IDM

**Effets indésirables :**

- Asthénie transitoire

- Bradycardie, hypotension, Bronchospasme
- Bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance cardiaque
- Troubles circulatoires : syndrome de Raynaud
- accidents d'hypoglycémie (lors d'un traitement antidiabétique)
- Troubles du sommeil : insomnies et/ou cauchemars

**Contre-indications et précautions :**

- Ne jamais interrompre brutalement un  $\beta$ -bloquant (arrêt sur 1 à 2 semaines) car risques de troubles du rythme, IDM ou mort subite
- Utiliser avec prudence ; en cas de cardiomégalie, bronchopathie chronique obstructive, diabète traité par hypoglycémiant.
- Insuffisance rénale ou hépatique : choisir un  $\beta$ -bloquant non éliminé par l'organe défaillant ou réduire la posologie.
- anesthésie générale : arrêt des  $\beta$ -bloquants 48h avant est suffisant.
- Grossesse : surveiller le nouveau-né pendant 3 à 5 jours (risque d'hypoglycémie, bradycardie et décompensation cardiaque).

-Allaitement : à éviter sauf le propranolol (passage le plus faible dans le lait maternel).

**Interactions médicamenteuses :**

- Associations contre-indiquées : floctafénine (analgésique périphérique : réaction allergique aggravée)
- Associations déconseillées : amiodarone (risque de torsades de pointes potentiellement létales)
- Associations à utiliser avec précautions : autres antiarythmiques, antihypertenseurs centraux (augmentation de la PA si arrêt brutal de l'anti-HTA central).
- AINS (diminution de l'effet anti-HTA par inhibition de la prostaglandine vasodilatatrice)

**III.2. Les antagonistes du système rénine-angiotensine****1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC):****Principaux composés :**

DCI	Prodrogue	T1/2
Captopril (Lopril <sup>®</sup> )	Non	0,7-0,9 courte
Enalapril (renitec <sup>®</sup> )	Oui	2-8
Lisinopril (zestril <sup>®</sup> )	Non	6-8
Benazepril (briem <sup>®</sup> )	Oui	1-12
Ramipril (triatec <sup>®</sup> )	Oui	3 longue

**Mécanisme d'action :**

Les IEC entrent en compétition avec l'angiotensine I au niveau de ses sites actifs présents sur l'enzyme de conversion, et bloquent l'enzyme, il en résulte un blocage de la synthèse de l'angiotensine II, mais aussi ils inhibent la dégradation d'autres substances y compris : la bradykinine, la substance P, l'enképhaline.

Les conséquences de l'inhibition de l'EC :

- ✓ Diminution de l'angiotensine II vasoconstrictrice et maintien de la bradykinine vasodilatatrice. Donc :
- ✓ Augmentation de la rénine par levé du rétrocontrôle négatif exercé par l'angiotensine II
- ✓ Augmentation de l'angiotensine I
- ✓ Diminution de la sécrétion d'aldostérone

**Les effets pharmacologiques des IEC :**

- ~ Diminution de la pression artérielle due à la vasodilatation
- ~ Le captopril (1<sup>er</sup> médicament de ce type développé dans le traitement de l'hypertension) entraîne une natriurèse
- ~ Le captopril peut produire une kaliurèse.

**Indications thérapeutiques :**

- Hypertension artérielle
- Insuffisance cardiaque congestive
- IDM dès les 24 premières heures chez les patients en situation hémodynamique stable (lisinopril, captopril)
- Post IDM compliqué d'insuffisance cardiaque transitoire ou persistante (ramipril)

**Interactions médicamenteuses :**

- L'association aux sels de potassium ou aux diurétiques d'épargne potassique est (hyperkaliémie).
- Risque d'hypotension artérielle chez les sujets en déplétion hydrosodée
- Comme avec tous les antihypertenseurs, il, faut être prudent lors de l'association avec:
  - ✓ Des antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, anesthésiques généraux (propriétés hypotensives)

- Néphropathie du diabétique : effet protecteur

**Effets indésirables :**

- Hypotension
- Hyperkaliémie par hypo-aldostéronisme
- Toux sèche
- Céphalées, vertiges : liés à la vasodilatation
- Eruptions cutanées, prurit : réactions allergiques

- ✓ La prescription associée d'AINS ou de corticoïdes peut limiter l'efficacité thérapeutique des IEC.
- ✓ Les IEC peuvent majorer l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques.

## 2. Antagonistes des récepteurs AT1 (antagonistes de l'angiotensine II) ;Sartans:

Exemples de molécules : Losartan (COZAAR<sup>®</sup>), Irbésartan (APROVEL<sup>®</sup>), Valsartan (COTAREG<sup>®</sup>), Eprosartan (TEVETEN<sup>®</sup>).

- **Mécanisme d'action :** antagonistes des récepteurs de type AT1 de l'angiotensine II.

- **Effets pharmacologiques :**

Relâchement des muscles lisses et, de ce fait, favorisent la vasodilatation, augmentent l'excrétion rénale de sel et d'eau, réduisent le volume plasmatique

- **Indications thérapeutiques :**

HTA essentielle

Alternative intéressante en cas de toux persistante due aux IEC.

**Effets indésirables :** (rares)

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

**Contres indications et précautions :**

-Déconseillés en cas de grossesse (produits tératogènes : CI formelle 2<sup>ème</sup>-3<sup>ème</sup> trimestre).

-Utiliser avec prudence en cas de déplétion hydrosodée ou une insuffisance cardiaque sévère.

**Interactions médicamenteuses :**

-Associations contre-indiquées : potassium, IEC.

-Associations déconseillées : diurétiques hyperkaliémiants

-Associations à utiliser avec précautions : insuline et sulfamides hypoglycémiants, AINS, corticoïdes, autres anti-HTA, antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques, baclofène (myorelaxant).

## 3. Les antagonistes calciques (anticalciques = inhibiteurs calciques = calcium bloqueurs):

- **Structure chimique :**

On distingue 3 groupes chimiques :

\* Les dihydropyridine (DHP) : Nifédipine, Amlodipine. Ils possèdent une sélectivité vasculaire marquée.

\*Le groupe des phényl-alkylamines : chef de file : Vérapamil, ils ont une sélectivité cardiaque plus importante.

\*Le groupe des benzothiazépines : chef de file : Diltiazem, ils ont une sélectivité cardiaque plus importante.

- **Mécanisme d'action :**

Les antagonistes calciques agissent en réduisant le calcium intracellulaire et en favorisant la relaxation des fibres musculaires, notamment au niveau des muscles lisses des vaisseaux.

- **Pharmacocinétique :**

L'absorption orale est généralement satisfaisante et le catabolisme hépatique, important, avec production de produits actifs (diltiazem, vérapamil). Les formes à libération prolongées augmentent la demi-vie qui est parfois brève, et facilitent l'observation.

- **Les effets pharmacologiques :**

-Le groupe chimique des dihydropyridines : (action spécifiques sur les vaisseaux) comprend les molécules les plus vasodilatatrices

Leur activité hypotensive est antagonisée par un réflexe sympathique donnant lieu à une augmentation

du rythme cardiaque, augmentation de la force contractile du muscle.

-Diltiazem comme vérapamil (action sur le cœur), ont un effet vasodilatateur moins sensible et tendent donc moins à donner lieu à une accélération du rythme cardiaque.

- **Indications :** arythmies, angor, HTA.

- **Les effets indésirables :**

Ils sont liés au profil pharmacologique du médicament prescrit.

\*Certains résultent d'une brutale vasodilatation : bouffées de chaleur, flush, céphalées. Avec réponse sympathique réflexe.

\*Diltiazem et vérapamil exposent en revanche à des accidents plus nombreux de types troubles du rythme ou décompensation cardiaque (insuffisance cardiaque, bradycardie sinusale).