

Les médicaments antihypertenseurs

Médicaments utilisés dans la prise en charge de l'hypertension artérielle



UCAD juin 2019

- La plupart des personnes souffrant d'hypertension ne ressentent aucun symptôme : **«tueur silencieux»** responsable d'une crise de santé publique mondiale
- Dans le monde, plus d'1 adulte sur 3 souffre d'hypertension artérielle, à l'origine de la **moitié environ des décès dus aux accidents vasculaires cérébraux et aux cardiopathies** et responsable d'environ 9,4 millions de morts chaque année.
- HTA maladie chronique avec des complications graves (AVC, atteintes coronariennes, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, IR,.....)

- **Pression artérielle normale (80/84 mmHg -120/129 mmHg).**
- La prévalence mondiale de l'hypertension (définie comme une tension artérielle **systolique** et/ou **diastolique $\geq 140/90$ mmHg**) chez les adultes de 18 ans et plus s'établissait autour de 22% en 2014.
- Région OMS de l'Afrique, on estime que plus de 30% des adultes dans de nombreux pays ont de l'hypertension artérielle et cette proportion augmente.
- Le nombre d'adultes hypertendus d'ici 2025 pourrait augmenter de 60 %.

Régulation de la pression artérielle

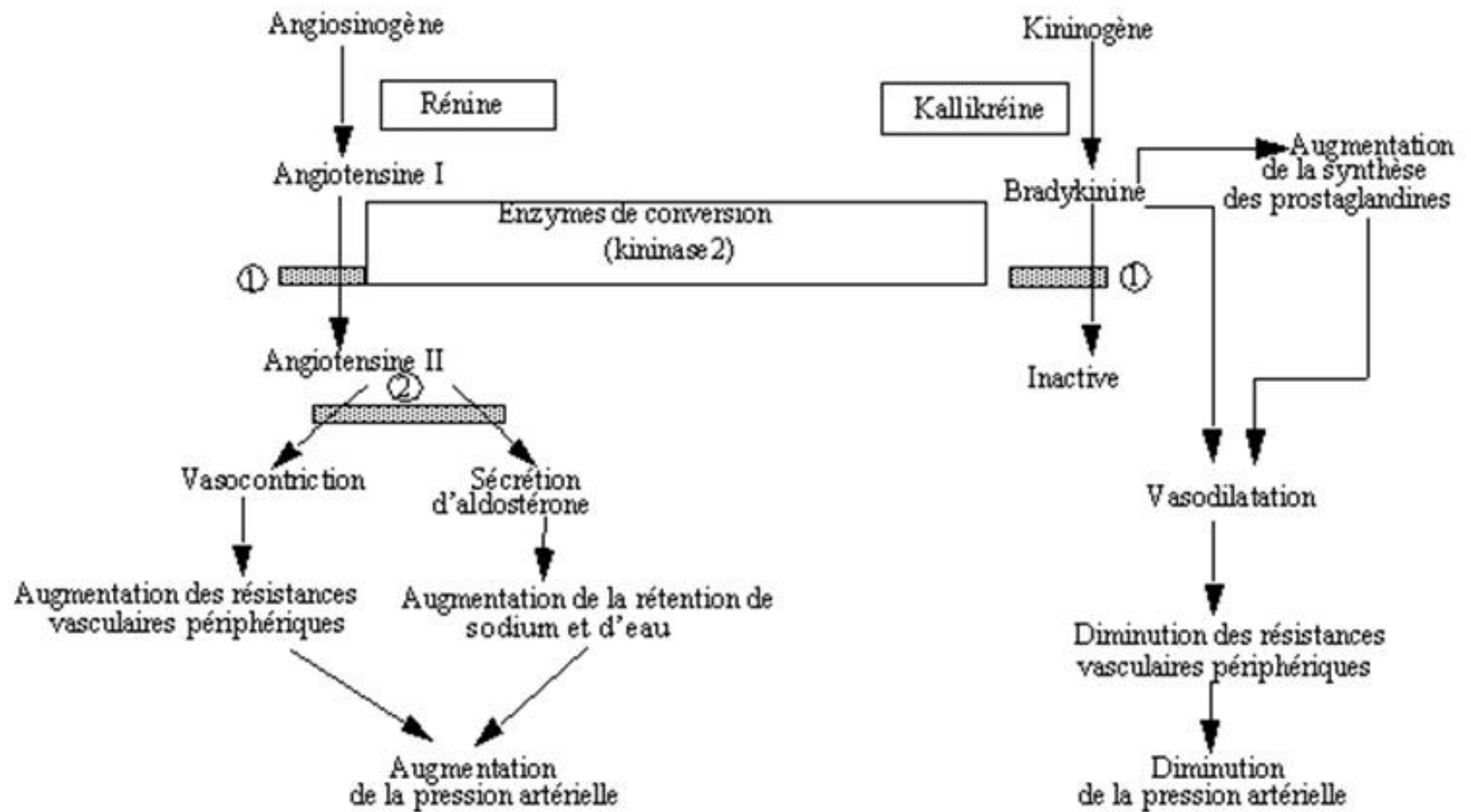
La pression est maintenue constante par deux mécanismes de régulation: l'un nerveux, l'autre humoral.

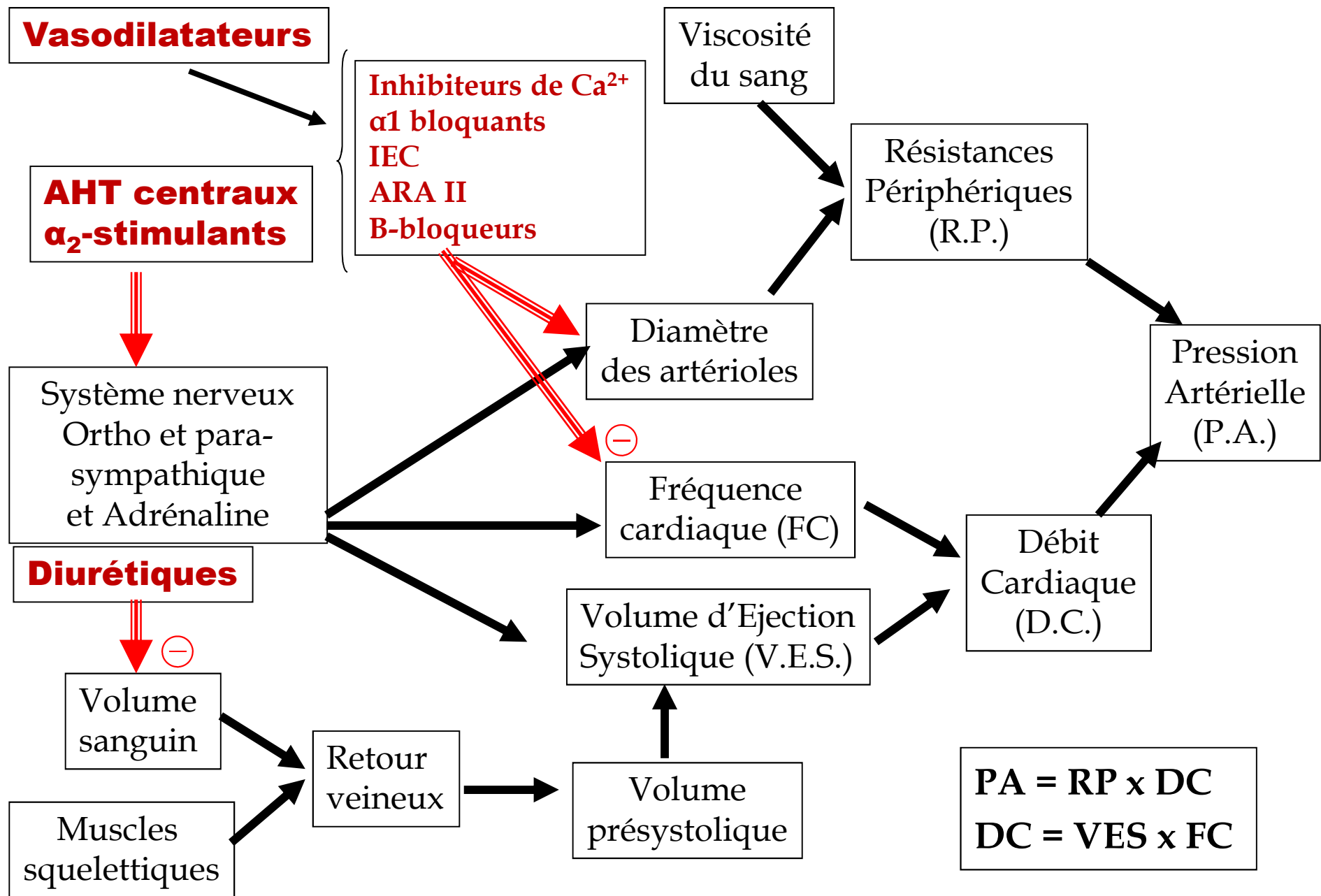
Régulation nerveuse : La **régulation centrale** met en jeu des mécanismes cholinergique, adrénergique et angiotensinergique.

L'influx nerveux est transmis par les **fibres motrices sympathiques vasoconstrictrices** et les **fibres parasympathiques vasodilatatrices**.

Au niveau des centres vasomoteurs, la **stimulation des récepteurs adrénergiques bêta entraîne une hypertension**. Le blocage des récepteurs adrénergiques bêta entraîne une diminution de l'élévation de pression artérielle.

Régulation humorale dépend de l'action directe de la **vasopressine** (sécrétée par la glande posthypophyse) au niveau des artérioles et de **l'angiotensine**.





$$\mathbf{PA = RP \times DC \text{ ou } P = R \times Q}$$

PA (P) = *Pression artérielle*; **RP (R)** = *Résistances*

Périphériques; **DC (Q)** = *Débit Cardiaque* = **VES x FC**

Les médicaments antihypertenseurs abaissent la PA en agissant soit sur le DC soit sur les RP soit sur les deux.

- Si les mesures d'hygiène de vie et de diététique sont insuffisantes pour faire baisser la tension artérielle, un traitement médicamenteux est mis en place. Il peut faire appel à plusieurs familles de médicaments.
- Cinq classes d'antihypertenseurs sont privilégiées : les **diurétiques**, les **bêtabloquants**, les **inhibiteurs calciques**, les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)** et les **antagonistes de l'angiotensine II**.
- Ces médicaments ont montré leur efficacité pour prévenir les accidents cardiovasculaires chez les personnes hypertendues.

Classifications des antihypertenseurs

- les diurétiques
- les bêtabloquants
- les inhibiteurs calciques
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (**IEC**)
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (**ARA-2**)
- les antihypertenseurs centraux
- les alphabloquants
- les inhibiteurs de la rénine

Les diurétiques

Ce sont les médicaments les plus anciens et les mieux évalués.

Ces médicaments favorisent l'élimination d'eau et de sels (électrolytes) par les reins et diminuent le volume de liquide qui circule dans les artères, abaissant ainsi la pression qui s'exerce sur leur paroi.

Ils peuvent être le seul traitement à prendre pour les patients qui ne présentent pas d'autre problème que l'hypertension.

Ils ont en général peu d'effets indésirables. Ils augmentent le volume des urines (diurèse), surtout en début de traitement.

Certains d'entre eux sont responsables d'une baisse du taux de potassium dans le sang qui doit être surveillé.

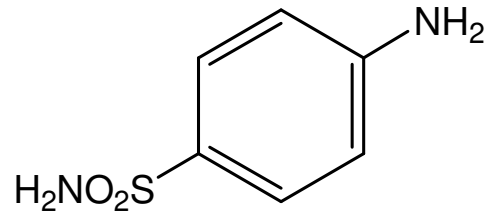
Mécanismes d'action

Divers et portent sur différentes parties du néphron.

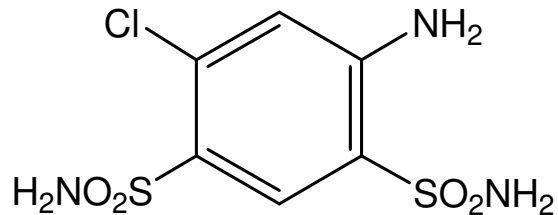
Ils diminuent la quantité d'eau et de Na de la paroi vasculaire, rendant les fibres lisses artériolaires moins sensibles à l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine.

Découverte à partir d'une molécule déjà existante du sulfanilamide aux sulfamides diurétiques

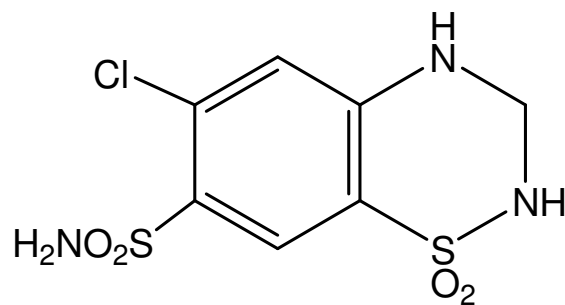
sulfanilamide



Etude systématique \Rightarrow **relation structure-activité (RSA)**
substituant électroattracteur en ortho du SO_2NH_2
2^{ème} fonction sulfamide en méta

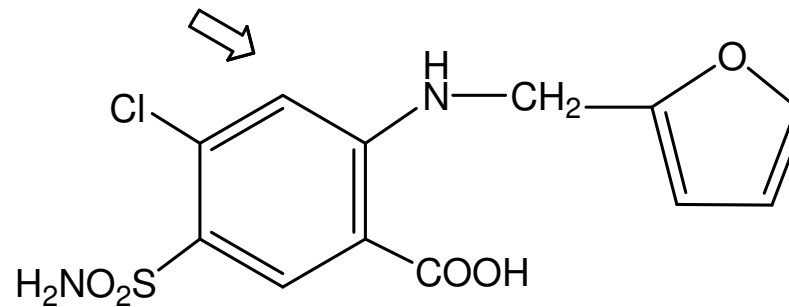


**rigidification par
création de cycle**



Hydrochlorothiazide
diurétique

**remplacement de SO_2NH_2
par un groupement isostère**

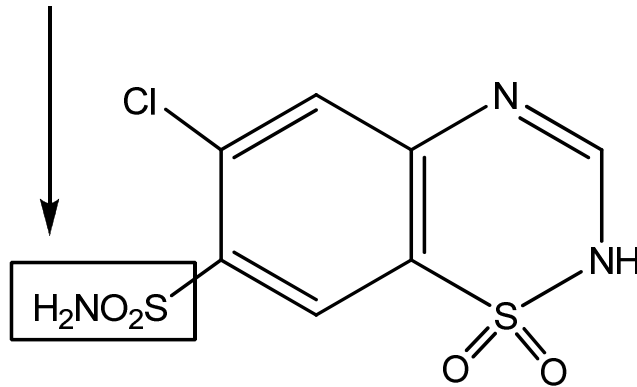


Furosémide
diurétique

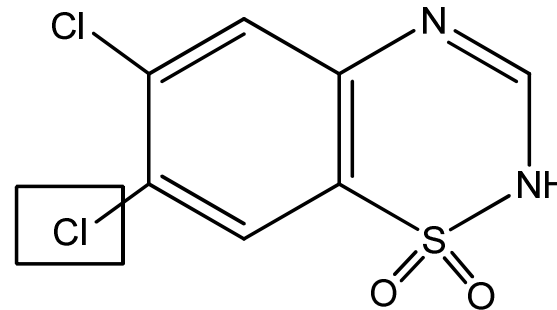
Modification de groupes fonctionnels

séparation de l'effet antihypertenseur de l'effet diurétique

groupe sulfonamide
responsable de l'effet diurétique



Chlorothiazide, agent antihypertenseur
avec un fort effet diurétique
(augmentation de l'excrétion d'urine)



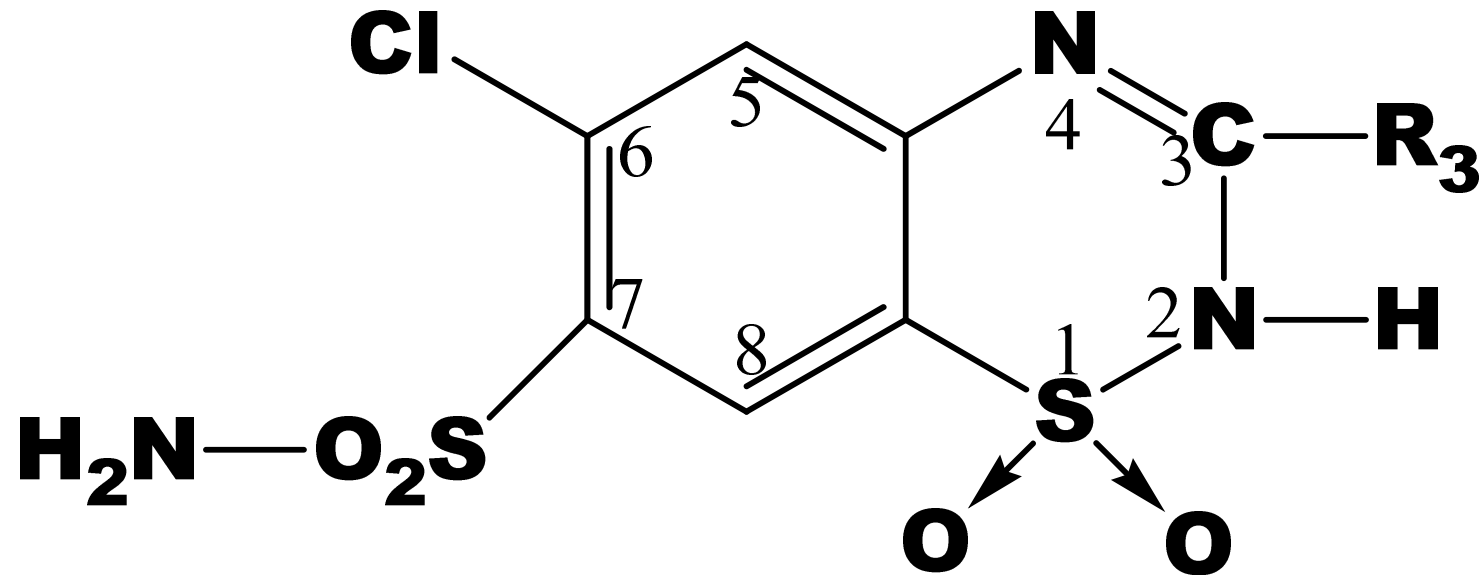
Diazoxide, agent antihypertenseur
sans effet diurétique

Ces observations des conséquences de la modification de groupes fonctionnels

mettent en évidence la relation qui existe entre la structure moléculaire et son activité!

Mais comment savoir quelle(s) modification(s) réaliser pour améliorer une tête de série?

Les diurétiques thiazidiques

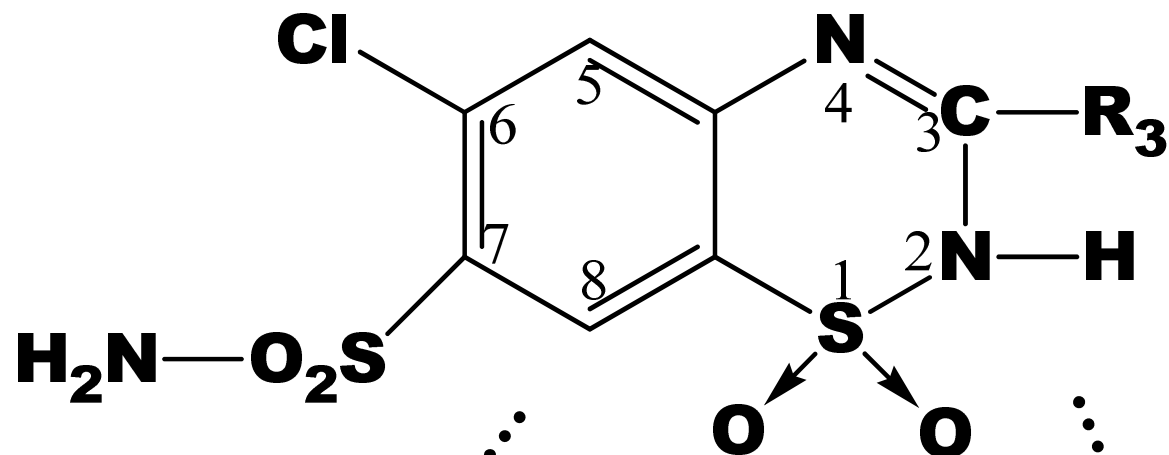


Chlorothiazide: R₃ = H : tête de série

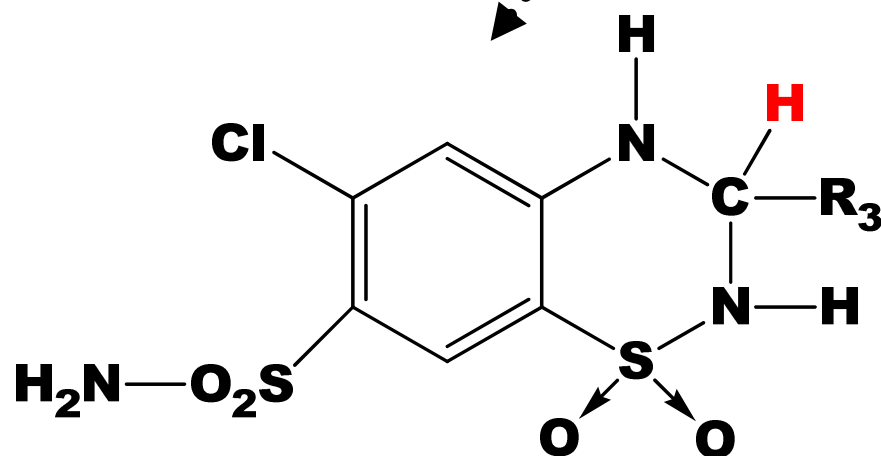
des dihydro-benzothiadiazine-1,2,4 dioxides- 1,1

Les modifications structurales réalisées sur le chef de file ont portées essentiellement sur:

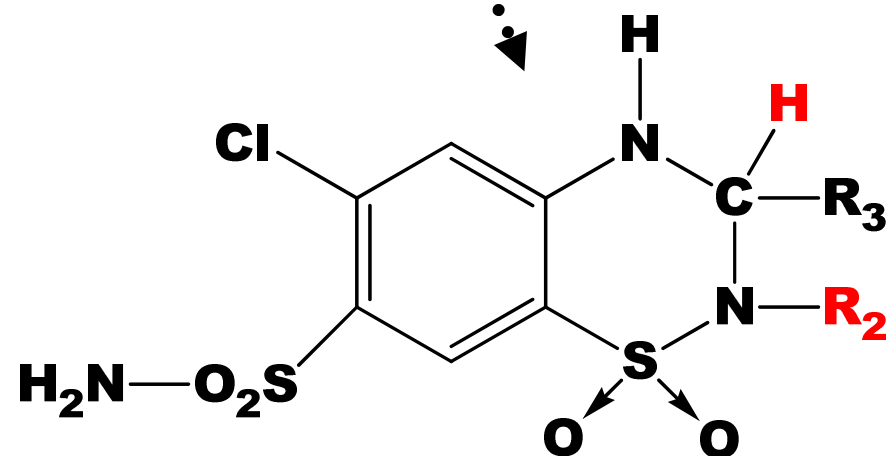
- la saturation de la double liaison en 3,4 à partir des 3,4-dihydro-benzothiadiazines
- l'introduction de substituants sur l'azote en 2 et/ou le carbone 3 des 3,4-dihydrobenzothiadiazines. Ceci permet d'allonger la durée d'action



$R_3 = H$ Chlorothiazide



Dihydrothiazides substitués en 3
 $R_3 = H$, Hydrochlorothiazide

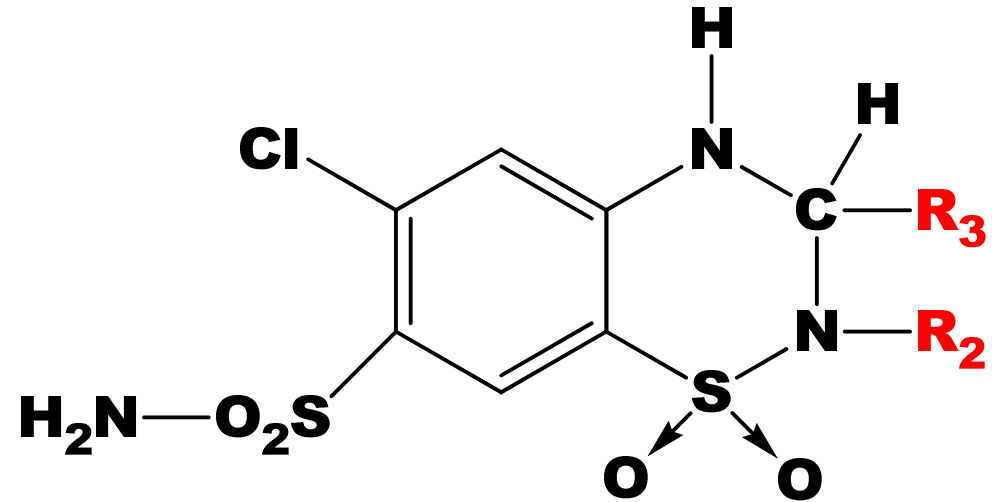


Dihydrothiazides substitués en 2 et 3

Hydrochlorothiazide ESIDEX[®]

Teclothiazide CHYMODEX[®]

Altizide **in** ALDACTAZINE[®]



Associations médicamenteuses

MODURETIC[®] hydrochlorothiazide + amiloride

ALDACTAZINE[®] altizide + spironolactone

CO-RENITEC[®] hydrochlorothiazide + énalapril

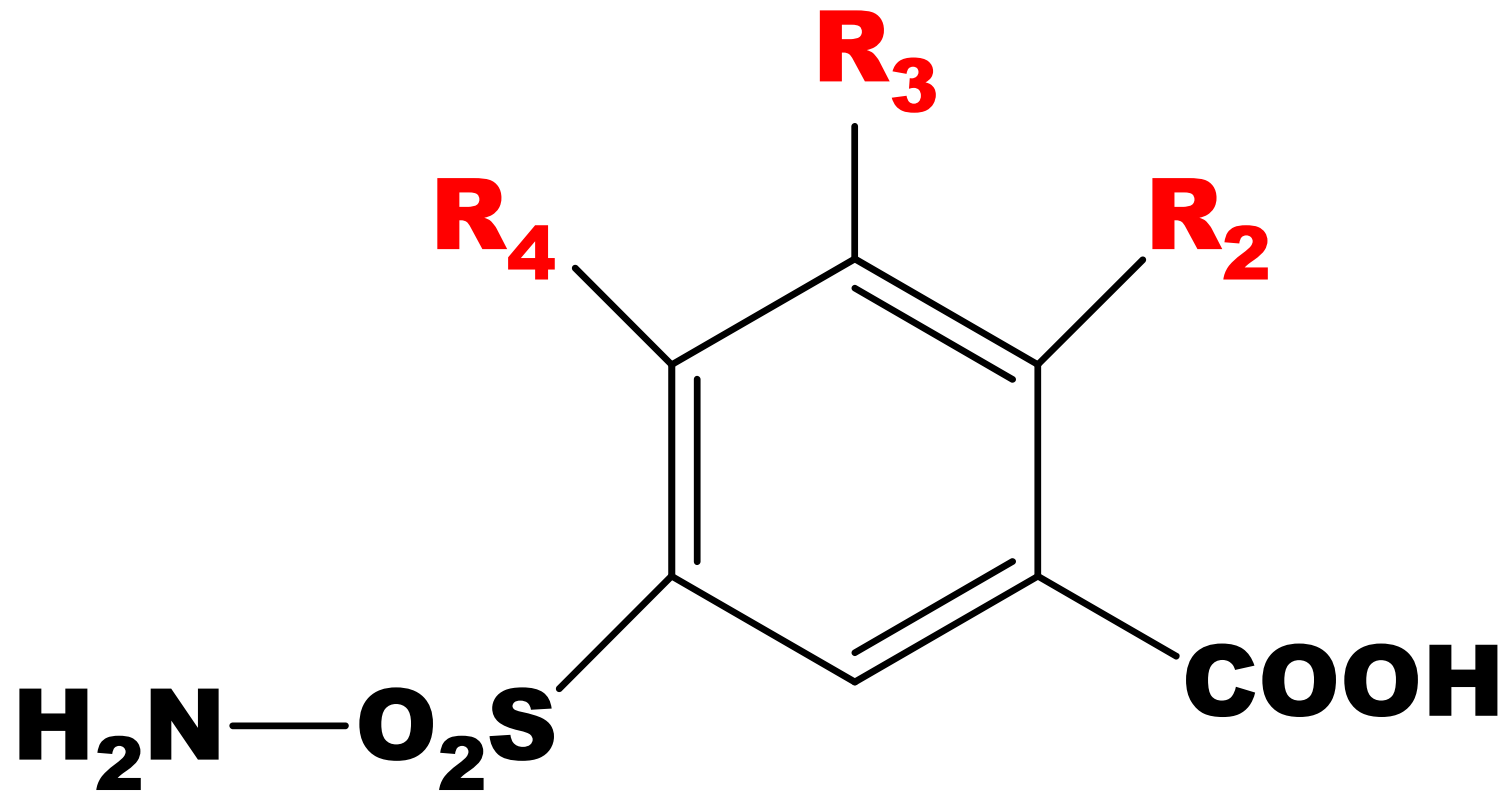
MODUCREN[®] hydrochlorothiazide + amiloride + timolol).

Utilisation thérapeutiques

- L'**hydrochlorothiazide** est un diurétique très souvent présent dans les associations d'antihypertenseurs.
- Il peut entraîner une sensibilité accrue de la peau au soleil (**photosensibilisation**) et provoquer des **réactions cutanées** (coup de soleil, brûlures) en cas d'exposition même faible aux rayons ultraviolets.
- Il augmente également le risque de survenue de **certains cancers de la peau** : il ne s'agit pas de mélanomes, mais de cancers localisés d'évolution très lente et donc peu menaçants.
- Une surveillance cutanée lors des renouvellements d'ordonnance est nécessaire et suffisante pour éviter les complications graves.

Les diurétiques de l'anse

Chef de file: furosémide **Lasilix[®]**



Utilisations Thérapeutiques

➤ **Furosémide LASILIX® FUROSEMIX®**

puissance natriurétique = 1 (**référence**)

Indications: diurétique, HTA, œdème aigu du poumon

➤ **bumétanide BURINEX®**: puissance natriurétique = 40

Indications: œdèmes rénaux et hépatiques,
insuffisance cardiaque, HTA

➤ **pirétanide EURELIX®**: (voire Bumétanide)

pouvoir natriurétique = 5-7

Les diurétiques épargnants potassiques

Deux séries chimiques:

-les diurétiques stéroïdiens, antagonistes de l'aldostérone ou **spironolactones**.

-les diurétiques non stéroïdiens: **amiloride** et **triamptérène**.

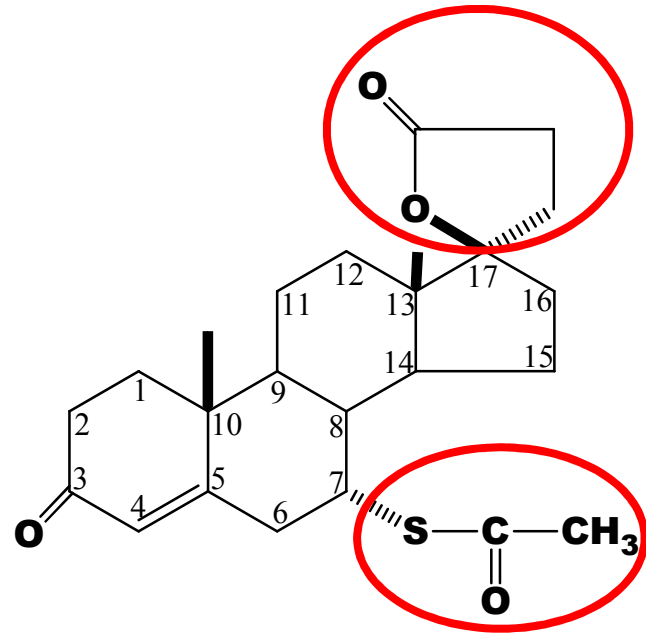
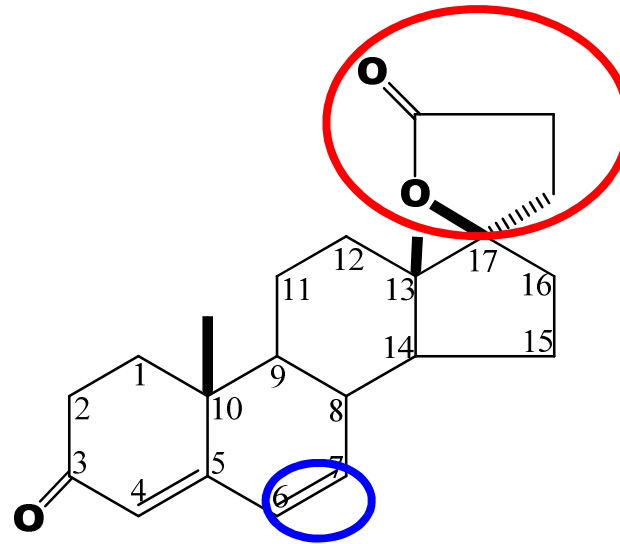
Les inhibiteurs de l'aldostérone

L'aldostérone est une hormone synthétisée par la corticosurrénale, favorisant la rétention du Na entraînant une surcharge volémique et l'élimination du K.

Les inhibiteurs de l'aldostérone (ou **antagonistes de l'aldostérone**) induisent l'élimination du Na et la rétention du K.

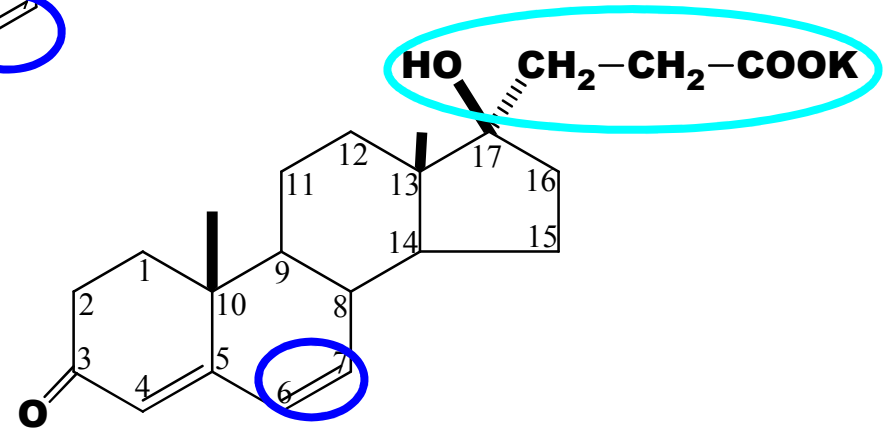
Chef de file: **Spironolactone ALDACTONE®**

Canrénone



**Spironolactone
ALDACTONE®**

**Canrénoate de K
SOLUDACTONE®**



Activités

Antagonistes compétitifs de l'aldostérone au niveau des récepteurs conduisant à une activité natriurétique et antikaliurétique (inhibition de la sécrétion tubulaire du K^+ et H^+)

Utilisations thérapeutiques

Monothérapie: HTA modérée ALDACTONE®
SOLUDACTONE®

Associations:

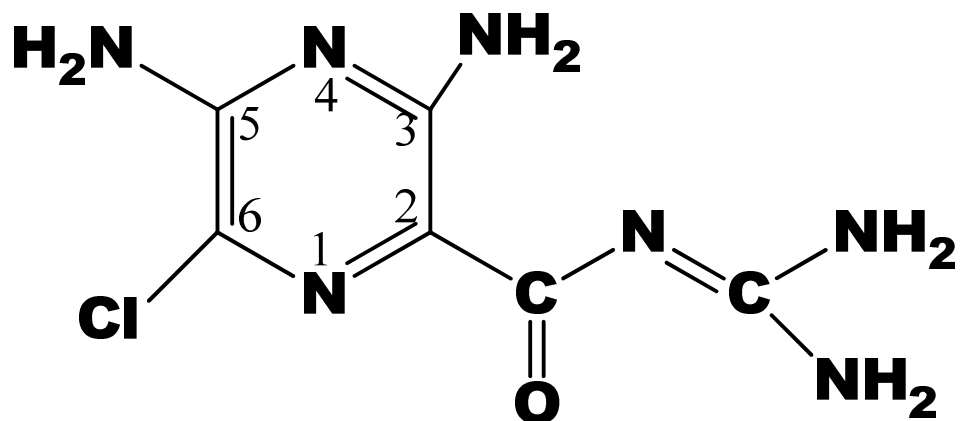
- spironolactone + furosémide **ALDALIX®**
- spironolactone + altizide **ALDACTAZINE®**

Les pseudo- aldostérones

Ne sont pas des inhibiteurs compétitifs de l'aldostérone comme les spironolactones, mais agiraient en diminuant la perméabilité de la membrane luminale des cellules tubulaires aux ions Na^+ et K^+ (inhibent absorption distale du Na^+ et inhibent sécrétion du K^+)

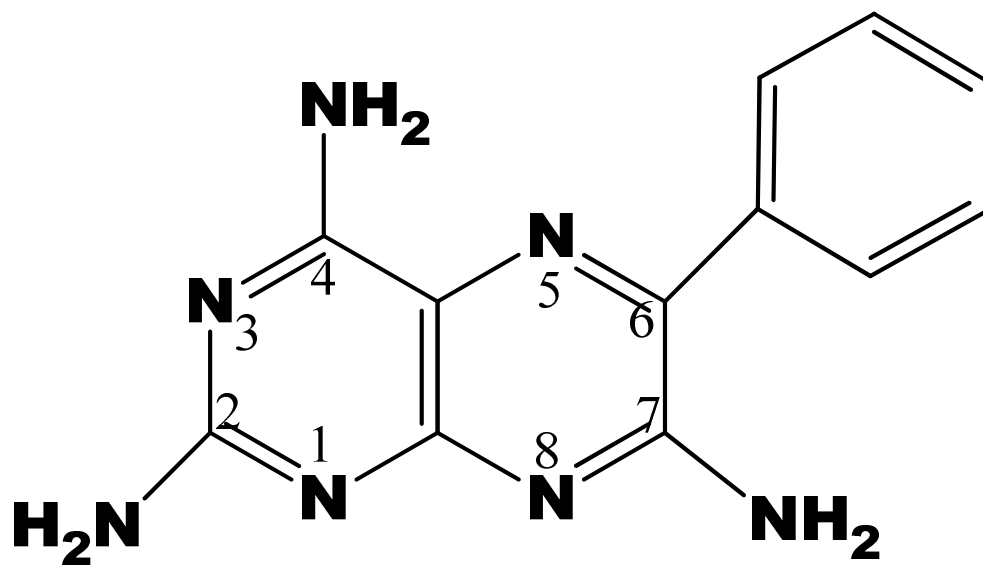
Ce sont des natriurétiques, donc des épargnants du K^+ .

Diurétiques non hypokaliémiants antikaliurétiques,
diurétiques distaux, hyperkaliémiants,



amiloride **MODAMIDE®**

3,5-diamino-6-chloro-*N*-(diaminomethylene)pyrazine-2-carboxamide



triamtérène **TERIAM®**

6-phenylpteridine-2,4,7-triamine

Utilisations thérapeutiques

Diurétiques utilisés en association avec les diurétiques thiazidiques dont ils corrigent l'hypokaliémie que ces derniers induisent.

- amiloride MODAMIDE® Œdèmes
- amiloride + hydrochlorothiazide MODURETIC® Œdèmes
- amiloride + timolol + hydrochlorothiazide MODUCREN® Œdèmes
- ❖ Triamtérène TERIAM®
- ❖ Triamtérène + Furosémide LOGIRENE®
- ❖ Triamtérène + Méthylclothiazide ISOBAR®
- ❖ Triamtérène + Cyclothiazide CYCLOTERIAM®
- ❖ Triamtérène + Hydrochlorothiazide PRESTOLE®

Indications: Œdèmes, HTA

Les bêta bloquants

β -bloquants ou bêtabloqueurs = inhibiteurs compétitifs mais réversibles des effets des catécholamines sur les récepteurs β -adrénergiques. Elle consiste en un blocage spécifique des récepteurs vis-à-vis de ces amines.

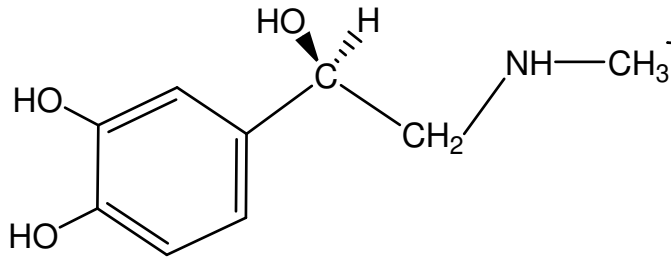
Cette inhibition imputable à une parenté chimique avec l'adrénaline et la noradrénaline

Le but du traitement aux β -bloquants est de préserver le cœur et l'ensemble du système nerveux vasculaire des décharges de catécholamines liées au stress et à l'effort physique.

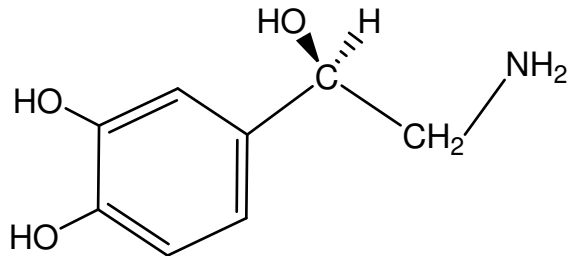
Bêta-1 bloquants = antagonistes compétitifs

Exemples : propranolol, atenolol,...

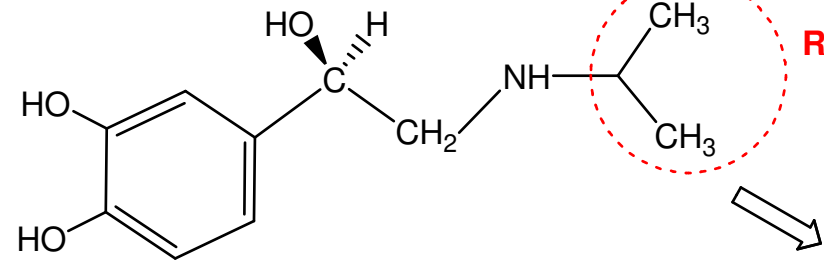
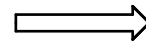
Médicaments du système adrénergique
(ligands naturels)



Épinéphrine (Adrénaline)
énantiomère *R*
récepteurs α : ++
récepteurs β : ++



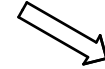
Norépinéphrine (Noradrénaline)
énantiomère *R*
récepteurs α : +++
récepteurs β : +



Isoprénaline
Racémique
Agoniste des récepteurs β
 β_1 et β_2

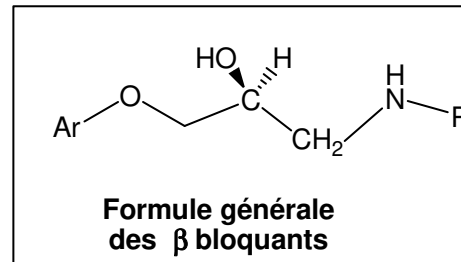
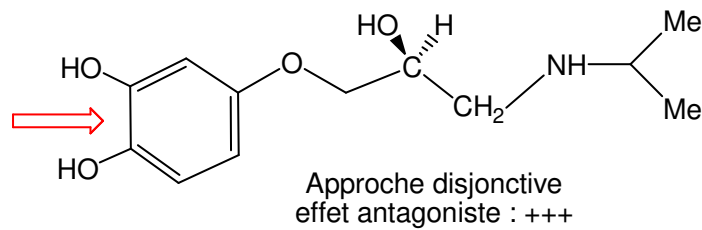
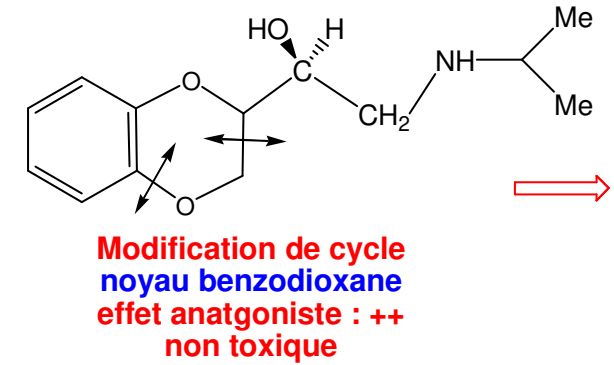
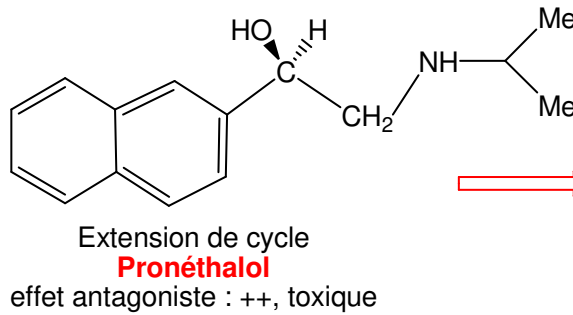
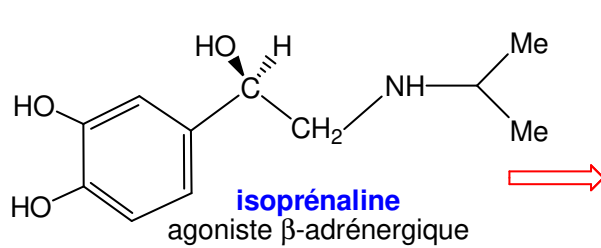
groupement R volumineux = sélectivité β

Antagonistes β
(Antagoniste compétitifs
par fixation sur les
récepteurs β)

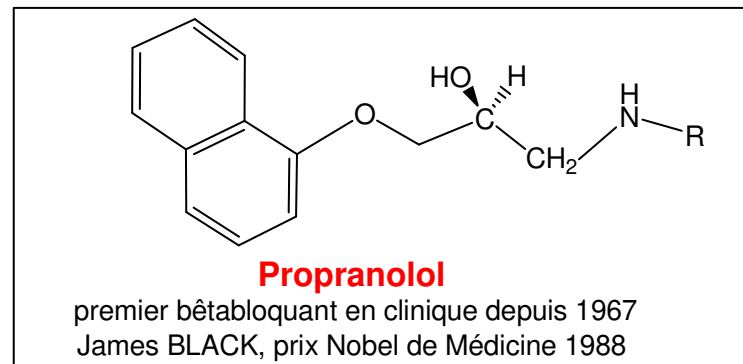


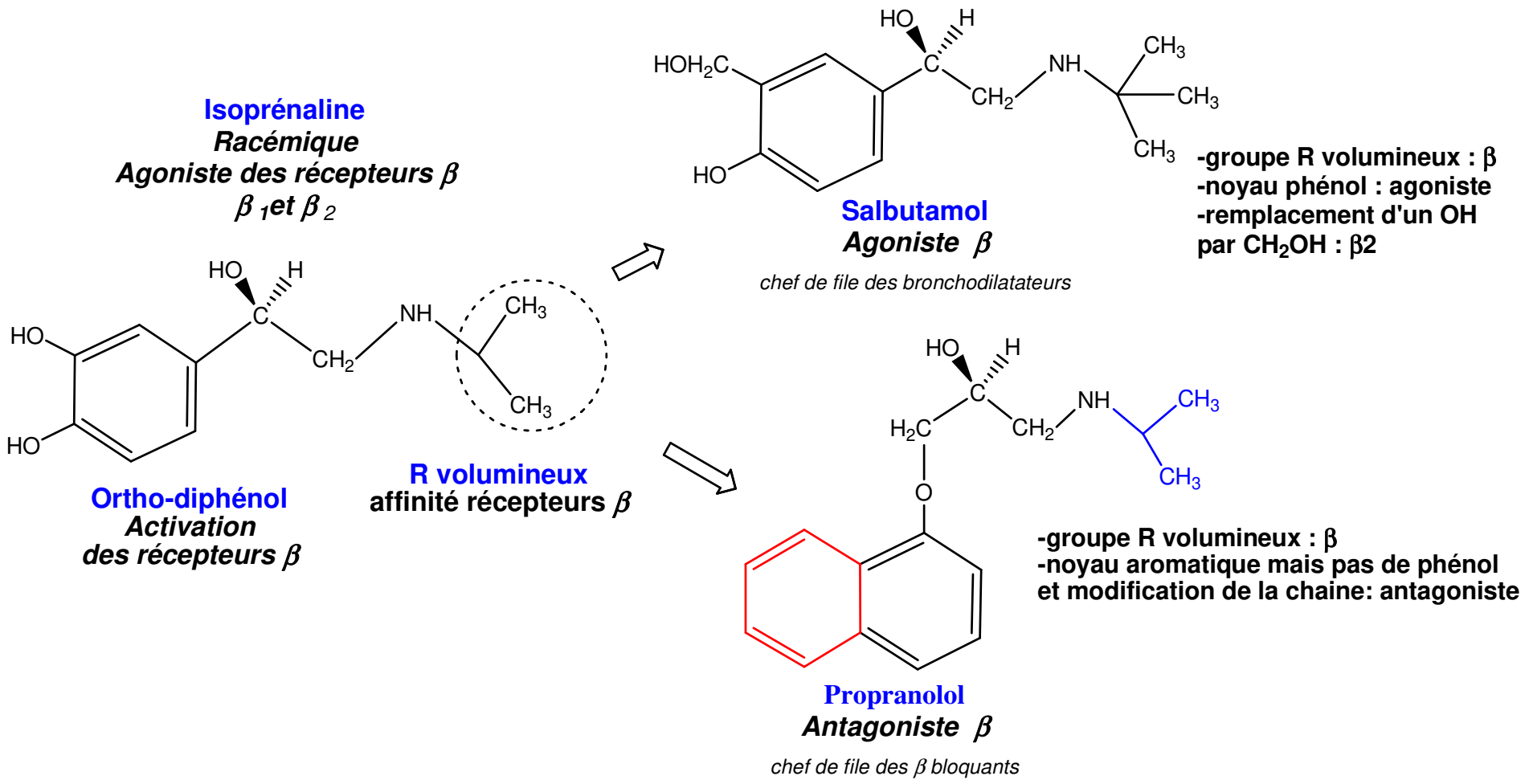
Agonistes β

De l'isoprénaline aux β -bloquants : pharmacomodulation



Aryl-oxy-propranolamine
Ar = noyau aromatique
R = i-Pr ou t-Bu
DCI : sulfoxide **lol**





Bêta-1 bloquants = antagonistes compétitifs
Exemples : propranolol, atenolol,...

Les bêtabloquants entraînent une bradycardie.

Leur effet antihypertenseur est attribué à une conjonction de mécanismes:

- ✓ baisse du débit cardiaque,
- ✓ inhibition de sécrétion de la rénine,
- ✓ réduction du tonus sympathique par effet central.

Deux familles chimiques:

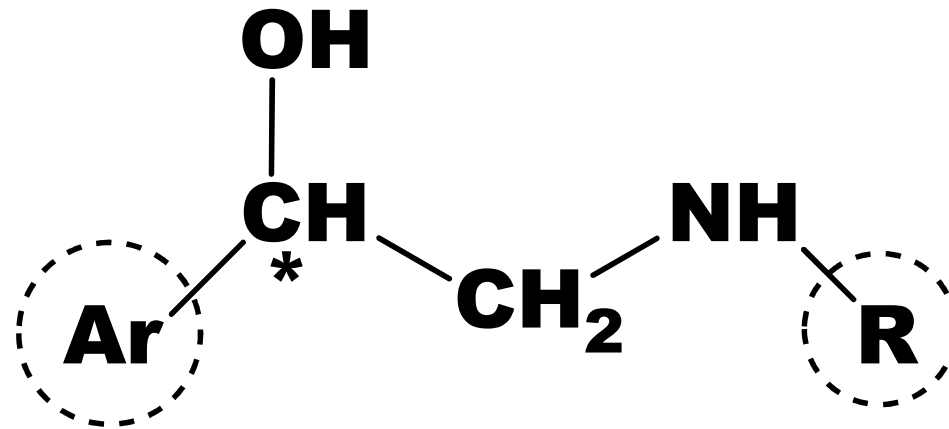
Les phényléthanolamines

Les aryloxypropanolamines

Deux familles chimiques:

Les phényléthanolamines

Ar = Aryl



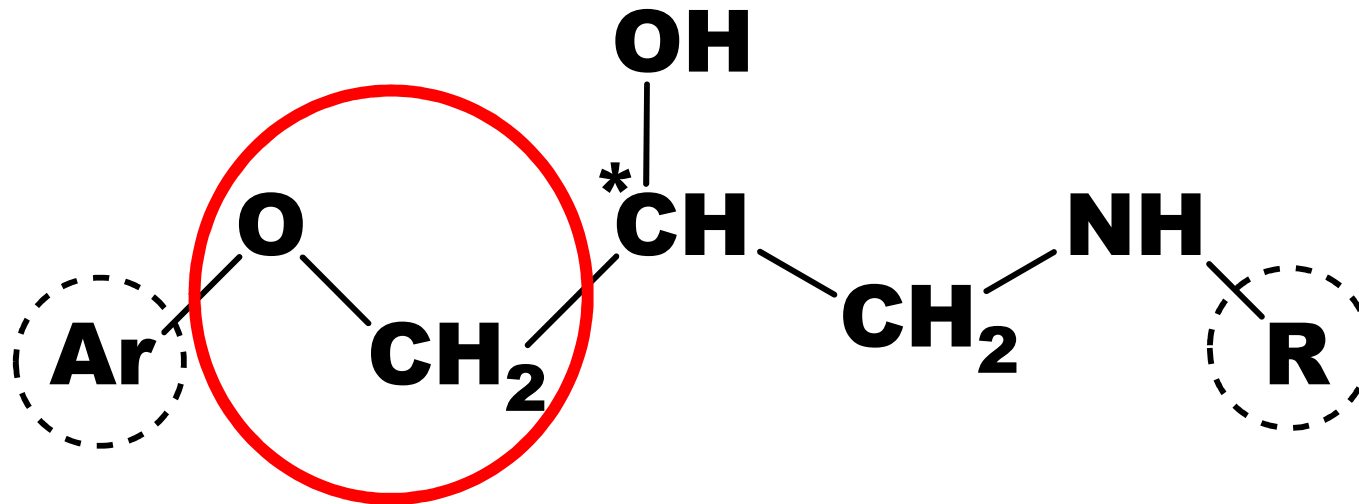
Sotalol

SOTALEX[®]

Labétalol

TRANDATE[®]

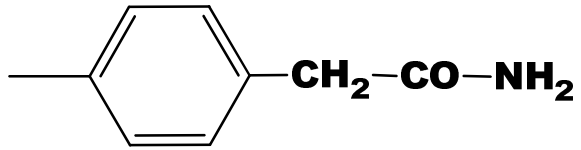
Les aryloxypropanolamines



Propranolol, AVLOCARDYL[®]

Aténolol TENORMINE[®]

Acébutolol SECTRAL[®]



Phénylacétamide



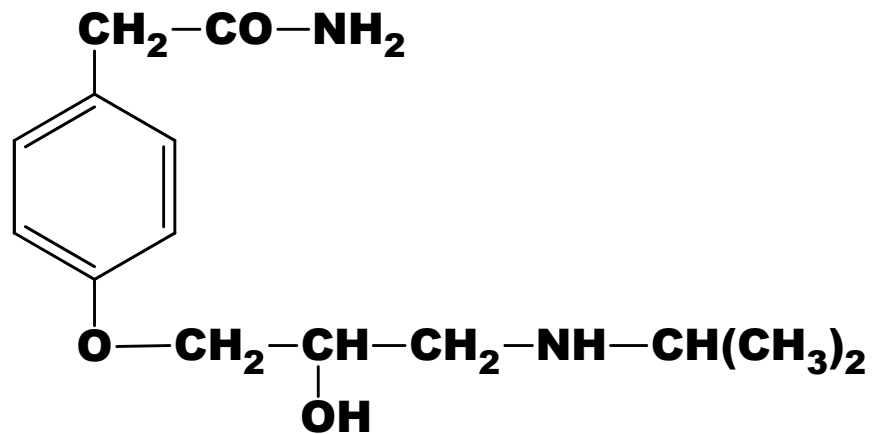
isobutane

Aténolol

TENORMINE[®]

Oxprénolol
TRANSICOR[®]

Métoprolol
LOPRESSOR[®]
SELOKEN[®]



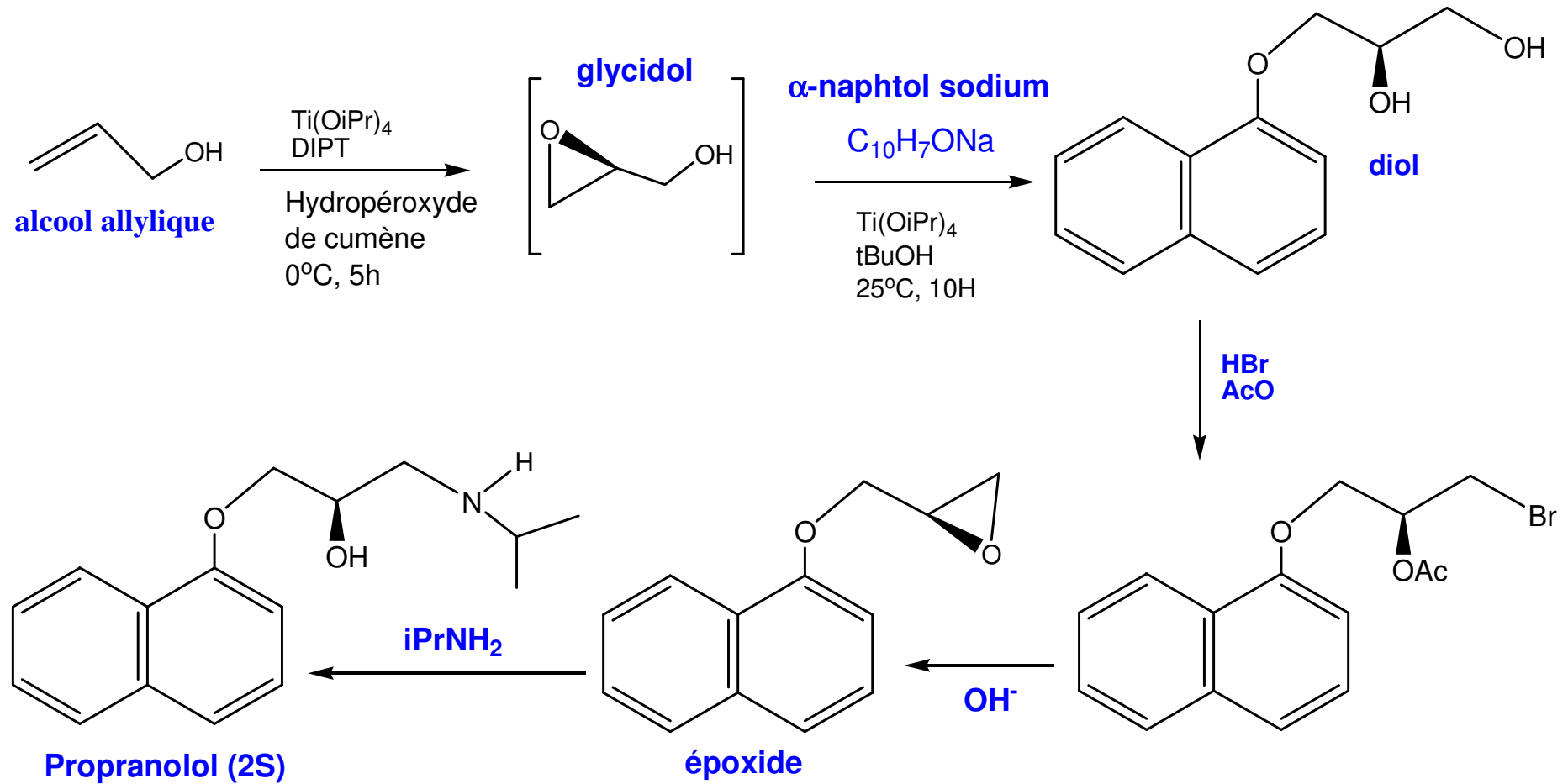
2-(4-(2-hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy)phenyl)acetamide

Acébutolol
SECTRAL[®]

Synthèse du propranolol

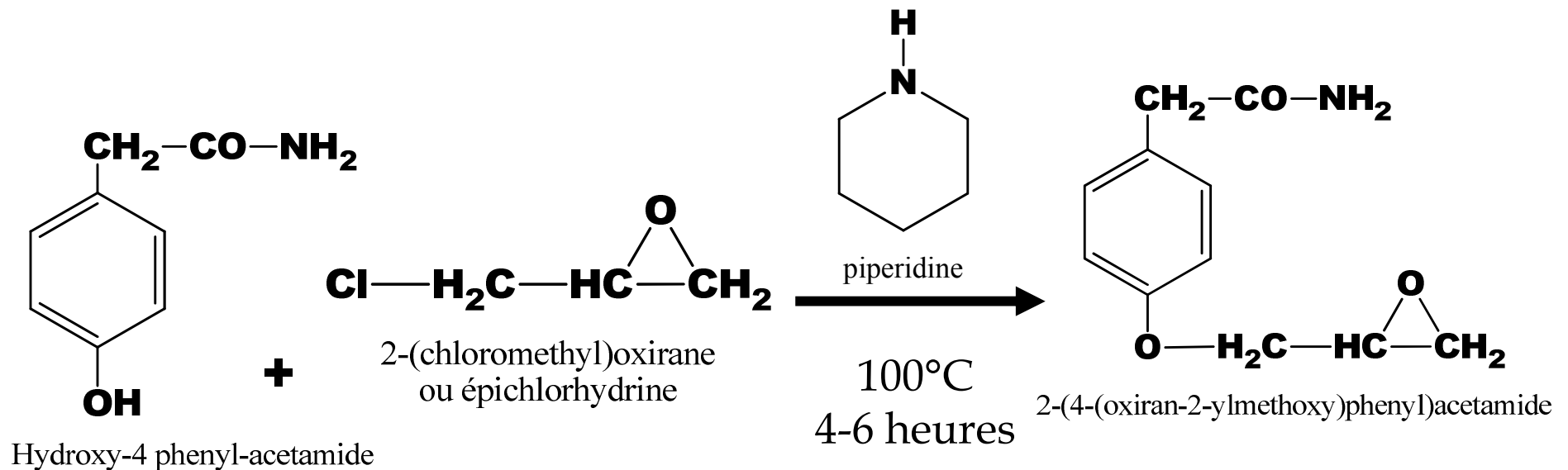
- En présence de tartrate d'isopropyl, d'isopropyl D (+) et de d'hydroperoxyde de cumène comme oxydant on obtient le glycidol chiral instable.
- Le glycidol est mis contact avec l' α -nahtol sodique pour conduire au diol puis en époxyde.
- L'action de l'isopropylamine permet l'ouverture de l'époxyde et l'obtention du propranolol.

Synthèse du propranolol



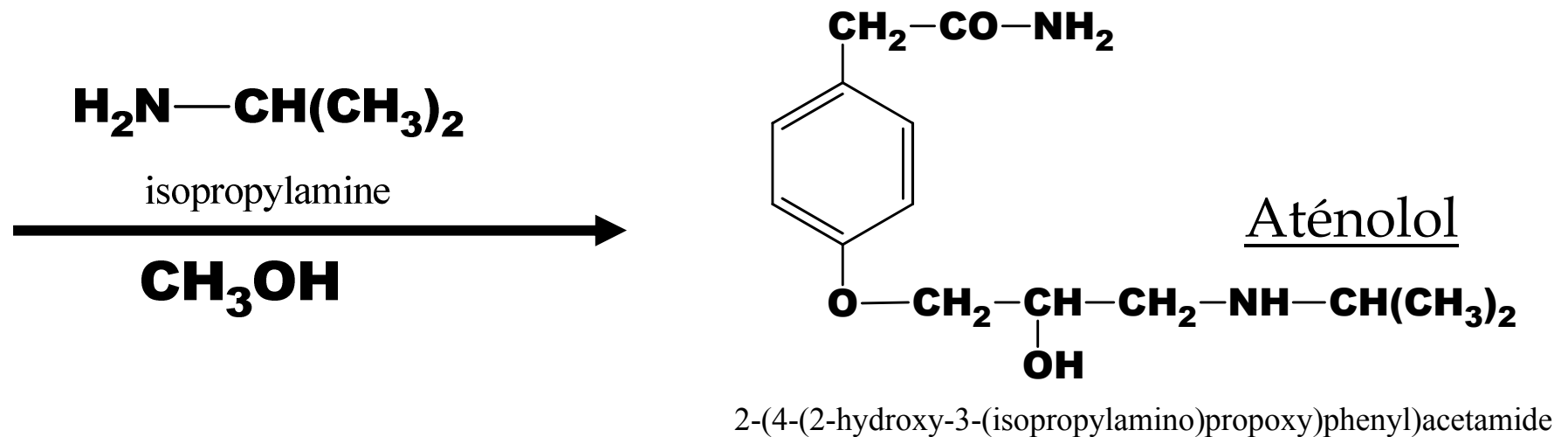
Synthèse de l'Aténolol

Action de 4-hydroxyphénylacétamide avec un large excès d'**épichlorhydrine** en présence de piperidine comme catalyseur. Le mélange réactionnel est agité à 100°C pendant 4 à 6h, refroidi et mis au repos pendant 12 heures. Le précipité recueilli par filtration est lavé au méthanol.



Après recristallisation, l'époxyde est mis à réagir avec un large excès d'isopropylamine au sein du méthanol à reflux pendant 30 minutes.

L'excès de solvant et d'amine est chassé sous vide et le produit brut est recristallisé dans l'eau.



Utilisations thérapeutiques

Indications : efficaces pour prévenir des troubles cardiaques, les bêtabloquants sont généralement prescrits aux patients hypertendus ayant déjà subi un infarctus du myocarde, souffrant d'angine de poitrine ou dont la fréquence cardiaque de repos est rapide.

Effets secondaires : Les effets gênants les plus fréquemment rencontrés sont des troubles digestifs, un sentiment de fatigue, une sensation de pieds et de mains froids, un ralentissement du rythme cardiaque, des troubles du sommeil et des troubles de l'érection.

Les antihypertenseurs centraux

Ces médicaments agissent sur les récepteurs α_2 du SNC, entraînant une inhibition du système sympathique, aboutissant à un effet antihypertenseur.

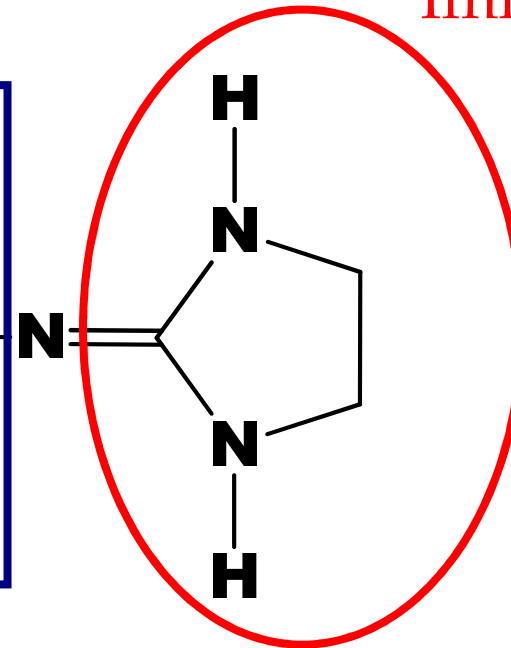
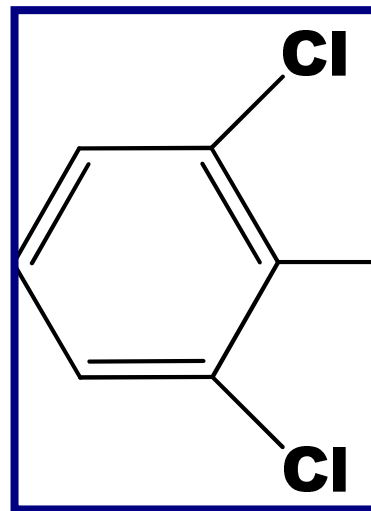
C'est une classe de médicaments relativement anciens et possédant des effets indésirables parfois graves.

Au plan chimique, on distingue deux groupes de médicaments: les dérivés de l'**imidazole** et les dérivés de type **catécholamine**.

Les dérivés de l'imidazole

Clonidine **CATAPRESSAN**[®]

Dichlorophényle
Pôle lipophile

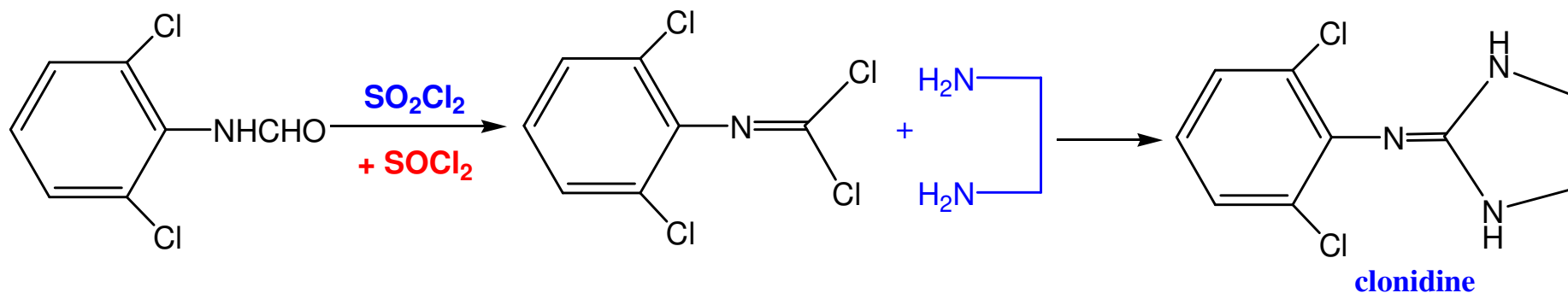


Imidazolidine

Synthèse de la clonidine

La 2,6-dichloro-N-formyl aniline est oxydée en dichloro-imine.

L'addition d'éthylènediamine permet la construction du cycle imidazolé;



Relation structure activité de la clonidine

-La disubstitution en ortho, par deux atomes de chlore diminue la basicité de la molécule.

Ce qui aboutit à l'expression d'une bonne activité antihypertensive.

- La substitution par des atomes de fluor ou de brome entraîne une diminution marquée de l'activité.

Activités thérapeutiques

- La clonidine stimule les récepteurs adénergiques alpha au niveau du bulbe et de la moelle épinière. (**vasodilatation**)
- Elle inhibe au niveau central le tonus sympathique. Le débit et le rythme cardiaque sont diminués alors que la résistance vasculaire n'est pas modifiée.

Utilisations thérapeutiques

➤ **Indications:** clonidine CATAPRESSAN[®]

Traitement de l'HTA essentielle et la crise hypertensive.

Effets indésirables: inhibition des sécrétions et risque d'hyperglycémie (attention diabétique) et vasoconstriction cutanée (pâleur), sécheresse de la bouche, somnolence (potentialisée par alcool, troubles de l'éjaculation, hypotension orthostatique.

➤ **Autres médicaments de la même famille:**

-guanfacine ESTULIC[®] et moxonidine

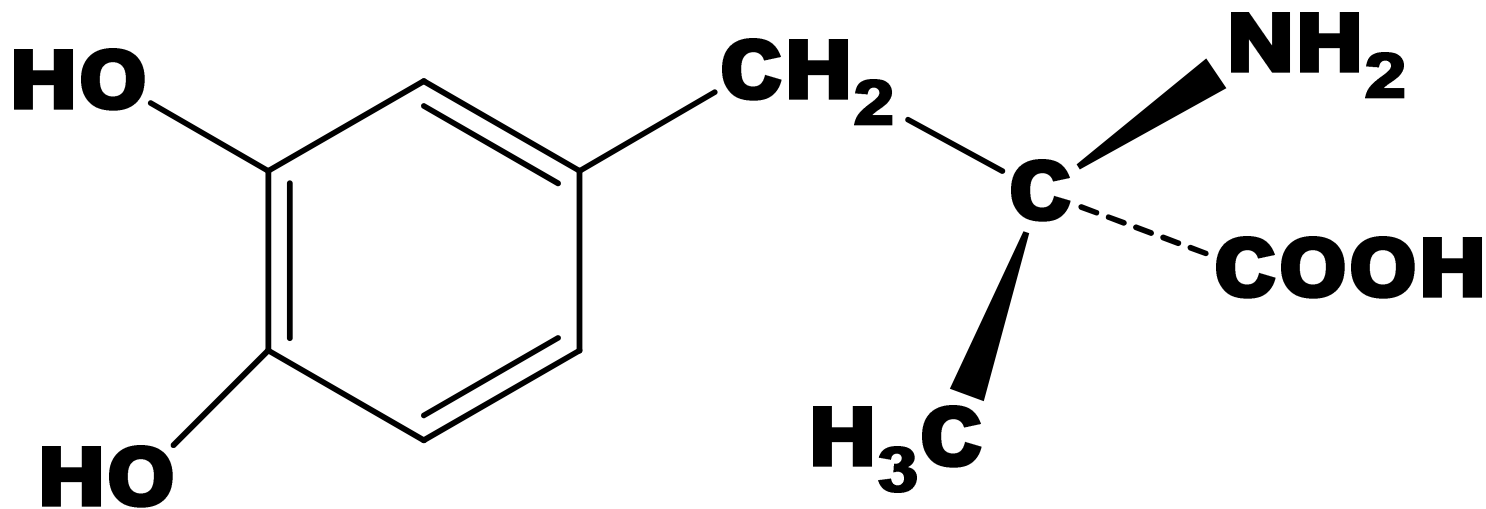
PHYSIOTENS[®] (même chose que clonidine)

-Rilménidine HYPERIUM[®] (agoniste récepteur α_2
central et agoniste sélectif du récepteur
imidazolidine (sécheresse de la bouche,
asthénie, somnolence)

Les dérivés de type catécholamine

Un seul représentant: α -méthyldopa,

méthyldopa **ALDOMET**®



Activité de la méthyldopa

La méthyldopa est décarboxylée en méthyldopamine puis hydroxylée en α -méthylnoradrénaline (**faux médiateur**) qui est la molécule active.

Cette α -méthylnoradrénaline va activer les récepteurs centraux α_2 -présynaptiques (**agoniste**) entraînant un effet hypotenseur.

Utilisations thérapeutiques

Indications: méthyldopa **ALDOMET®** méd.
ess. (OMS)

HTA modérée, peut être administré à la femme enceinte ou au sujet âgé.

Effets indésirables: somnolence, sécheresse de la bouche, troubles de l'éjaculation, hépatotoxicité,

Les inhibiteurs calciques

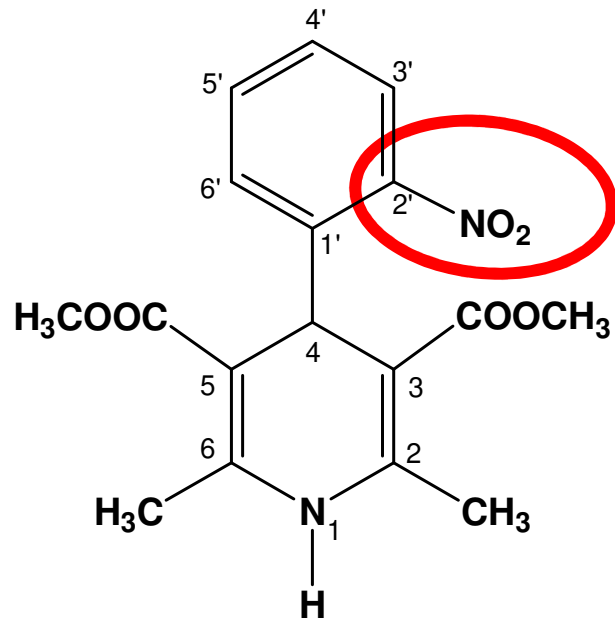
Médicaments qui agissent en diminuant l'entrée du calcium dans les cellules de la fibre lisse vasculaire, via les canaux calciques voltage-dépendants, empêchant sa contraction.

Il en résulte une vasodilatation et une diminution des résistances vasculaires périphériques, d'où une baisse de la TA. La force contractile du cœur diminue également.

Structures – Activités pharmacologiques

- les **dérivés de la dihydropyridine (groupe 1)** exercent prioritairement des effets vasculaires, avec une vasodilatation artérielle et une baisse des résistances périphériques,
- les **molécules non dihydropyridines (groupe 2)** ont plutôt des effets cardiaques.

Relations structure-activité



2-nitrophényl-1,4 dihydropyridine

Nifédipine

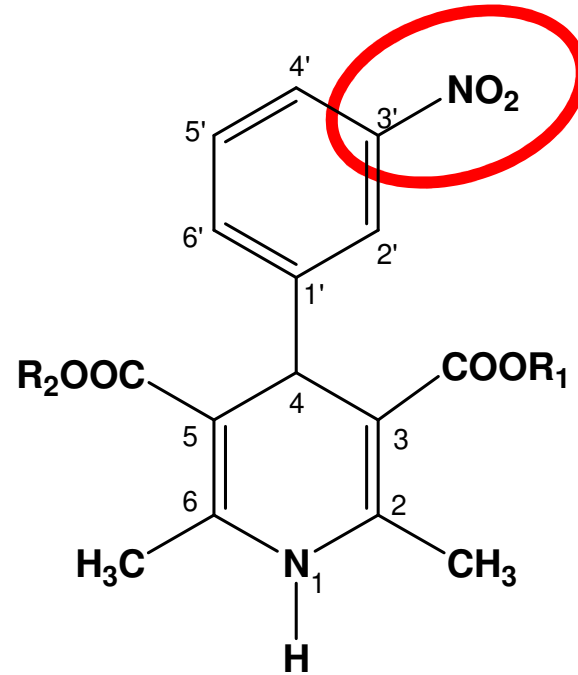
ADALATE®

- Le cycle 1,4 dihydropyridine est essentiel pour l'activité
- Le groupement -NH- non substitué est essentiel pour l'activité,
- Les substitutions en C2 et C6 par des groupements alkyles (CH₃ par exemple) induit une activité maximale,

Les Dihydropyridines

Nicardipine
LOXEN[®]

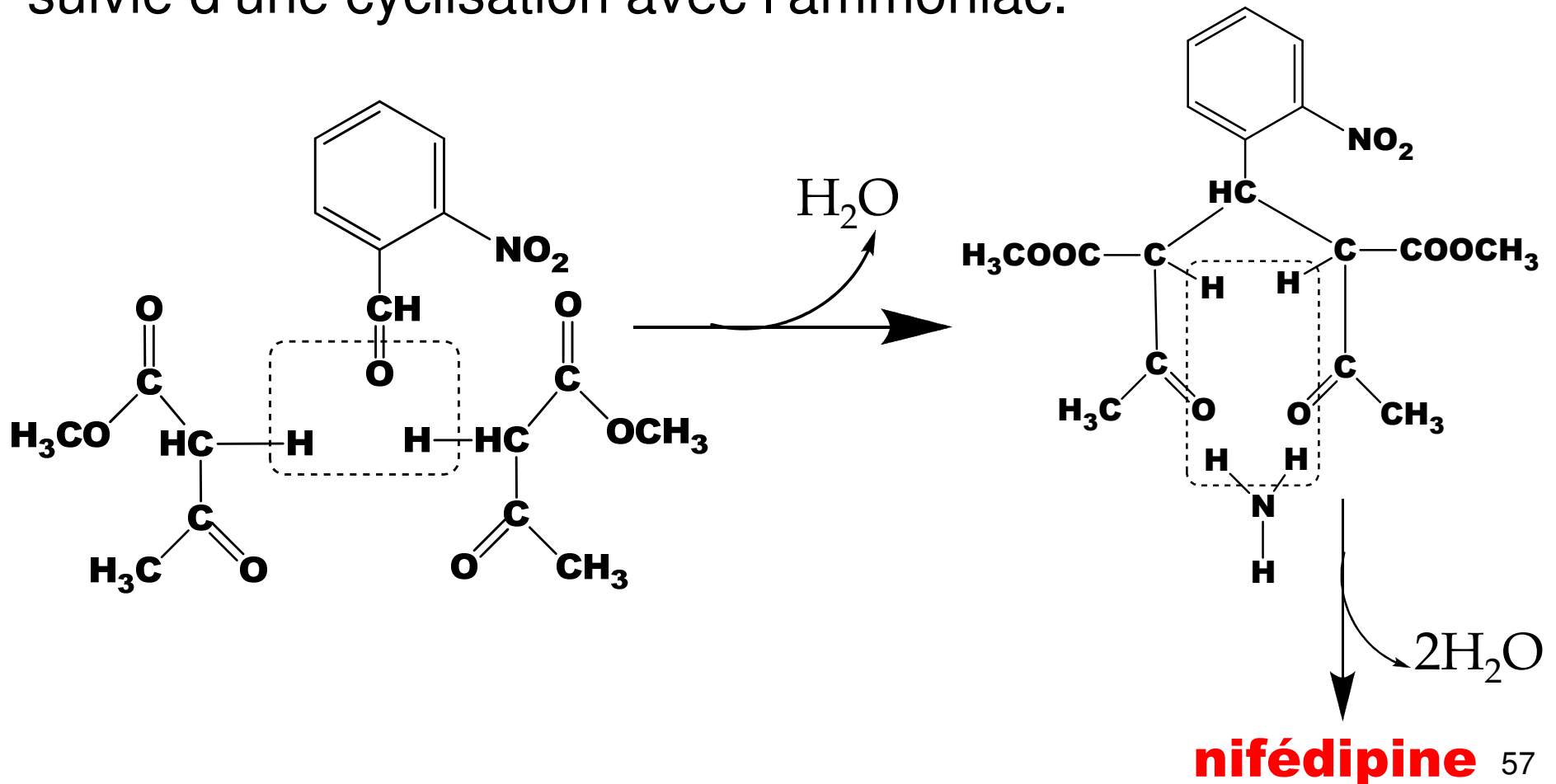
Nitrendipine
NIDREL[®]
BAYPRESS[®]



- La position 4 du 1,4 dihydropyridine est substitué par un cycle benzénique portant en **ortho** un groupement électroattracteur (NO_2 , CN , CF_3 , Cl , ...) conduit aux composés les plus actifs.
- Les substitutions en **méta** conduisent à des composés ayant une activité moins élevée.
- alors que les substitutions en **para** donnent des composés présentant une activité très faible.
- Les fonctions esters en C3 et C5 influencent la puissance et la sélectivité des dihydropyridines.

Synthèse de la nifédipine

Elle consiste en une condensation de deux molécules d'acétyl-acétate de méthyle avec le 2-nitro benzaldéhyde suivie d'une cyclisation avec l'ammoniac.



Utilisations thérapeutiques

- Nifédipine ADALATE®

Traitement préventif des crises d'angor

Anti-HTA

Bêta-ADALATE®; 20 mg nifédipine/50 mg aténolol.

- Nicardipine LOXEN® LP, LOXEN®

- Nitrendipine, NIDREL®.

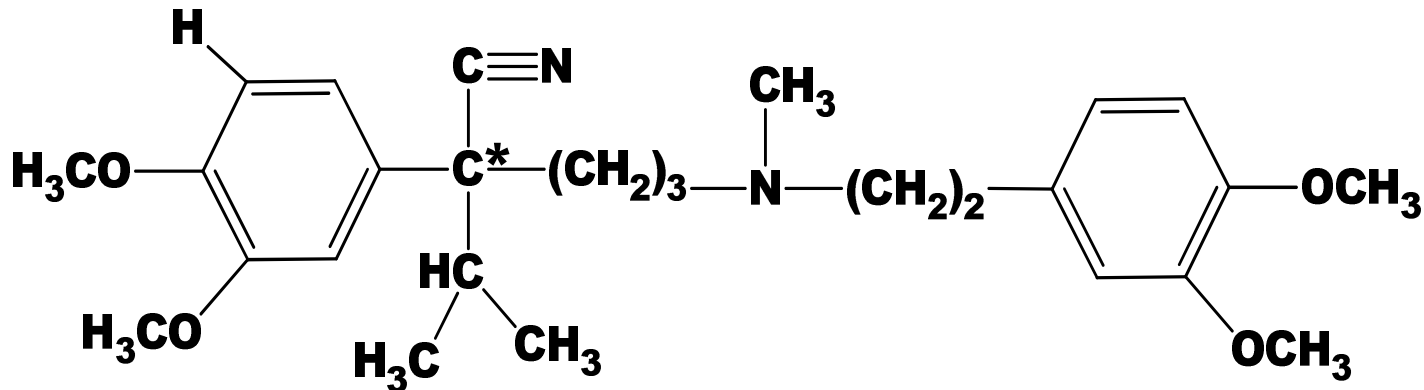
- Amlodipine AMLOR®

Les phénylalkylamines
dérivé non dihydropyridine
Vérapamil ISOPTINE®

Inhibiteur calcique agissant au niveau de la cellule myocardique.

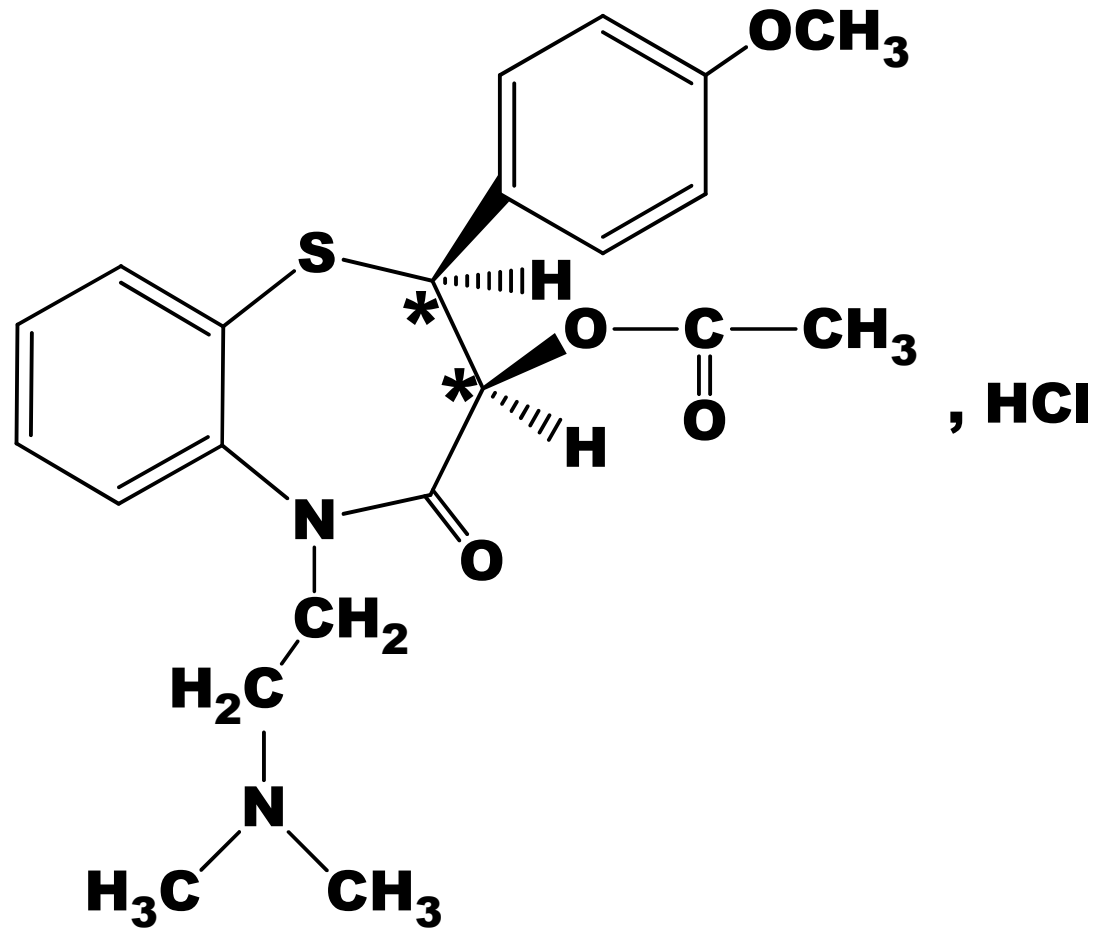
Utilisations thérapeutiques

Indications : Angor, HTA, Arythmies.



Les benzothiazépines 1,5

Diltiazem DELTAZEN*



Relations structure-activité

Deux carbones asymétriques: isomérisie *cis-trans*.

Les composés *trans* n'induisent pas de vasodilatation alors que les composés *cis* sont biologiquement actifs.

Le diltiazem est l'isomère dextrogyre *cis*.

Utilisations Thérapeutiques

Diltiazem DELTAZEN®

Prévention de la crise d'angor, anti-HTA en cas d'échec des β -bloquants ou des diurétiques.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Ce sont des médicaments qui inhibent l'enzyme de conversion. Cette enzyme intervient dans le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.

L'angiotensine II est une hormone peptidique ayant une action hypertensive puissante.

La libération de l'angiotensine II est le résultat de l'action de deux enzymes; la rénine et l'enzyme de conversion.

L'enzyme de conversion va transformer l'angiotensine I en sa forme active, l'angiotensine II.

Conception des inhibiteurs compétitifs de l'ECA

Condition:

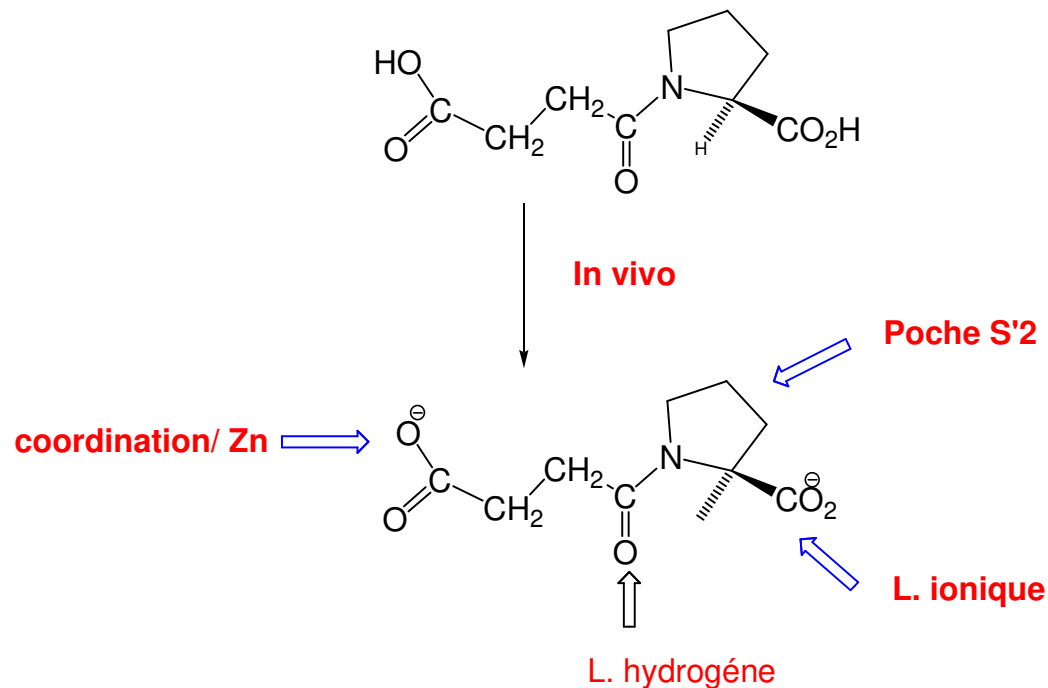
- Fonction acide terminale pour interaction ionique
- Proline par analogie avec le **TEPROTIDE**
(partie terminale Glu Ile Pro Pro)

Proline N-acétylée

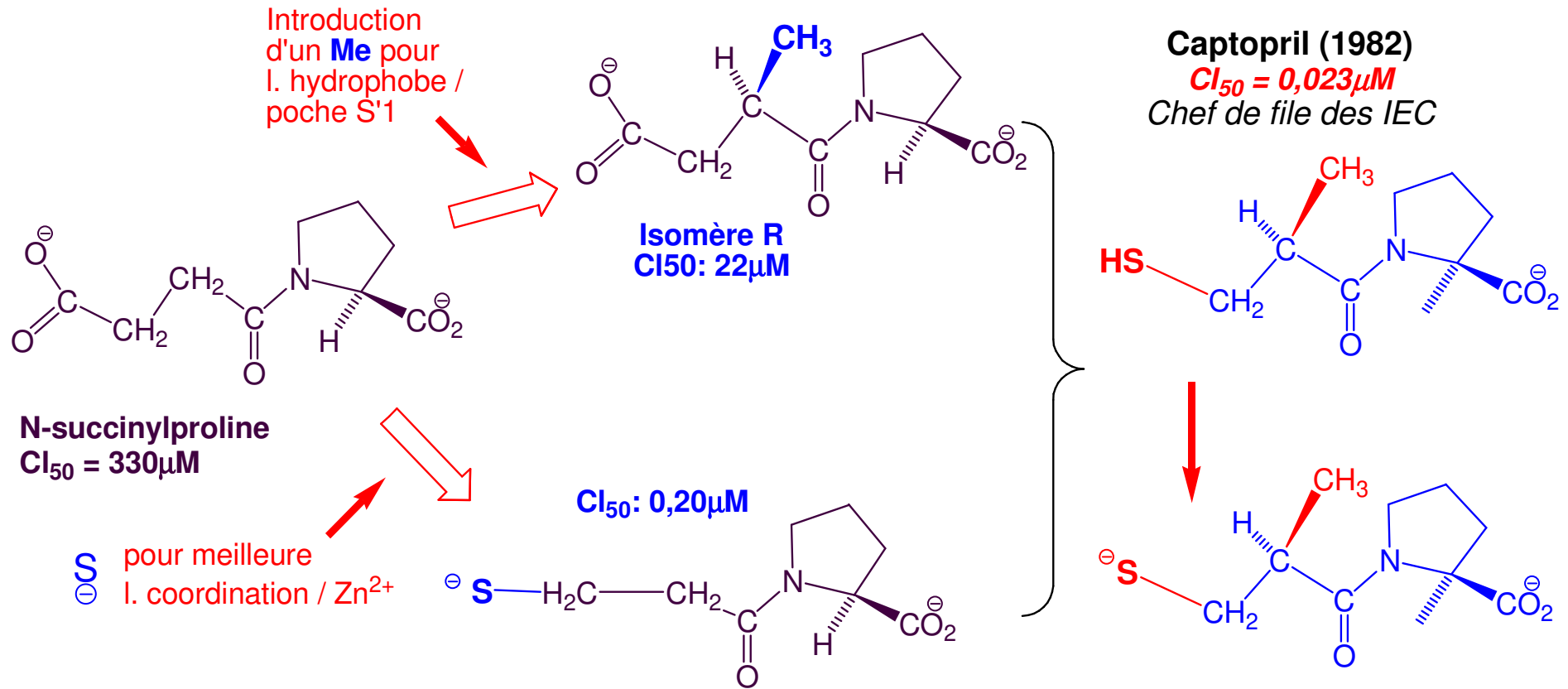
- L. Hydrophobe / poches S
- L. Hydrogène du CO / X-H

Dérivé non hydrolysable \longrightarrow pas de liaison amide donc pseudopeptide (NH \longrightarrow CH₂)

Interaction avec le Zn \implies hétéroatome chargé négativement au pH physiologique positionné en face du Zn²⁺



Conception des inhibiteurs compétitifs de l'ECA



Molécule représentée avec leur état d'ionisation au pH physiologique

Résumé

Propriétés de téprotide
(ex venin de serpent)

Etude de l'interaction
avec l'ECA



Partie active :
Extrémité terminale
Glu-Ile-Pro-Pro

N-succinylproline
CI₅₀ = 330 μM

Modélisation moléculaire



Captopril (1982)

CI₅₀ = 0,023 μM
Chef de file des IEC

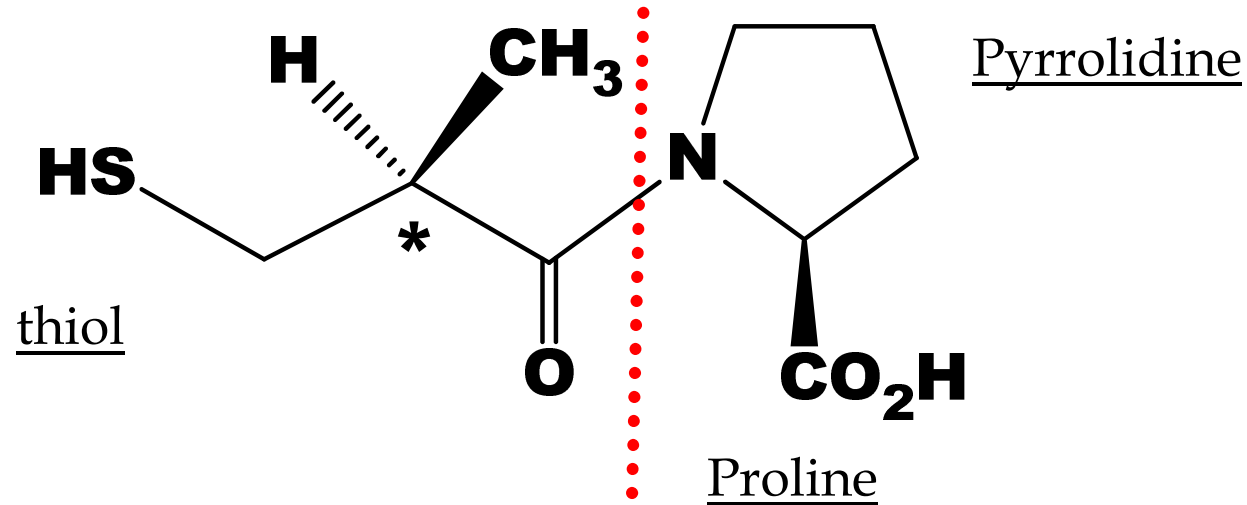
Modélisation moléculaire
+ pharmacomodulation



I. E. C. de 2^{ème} génération

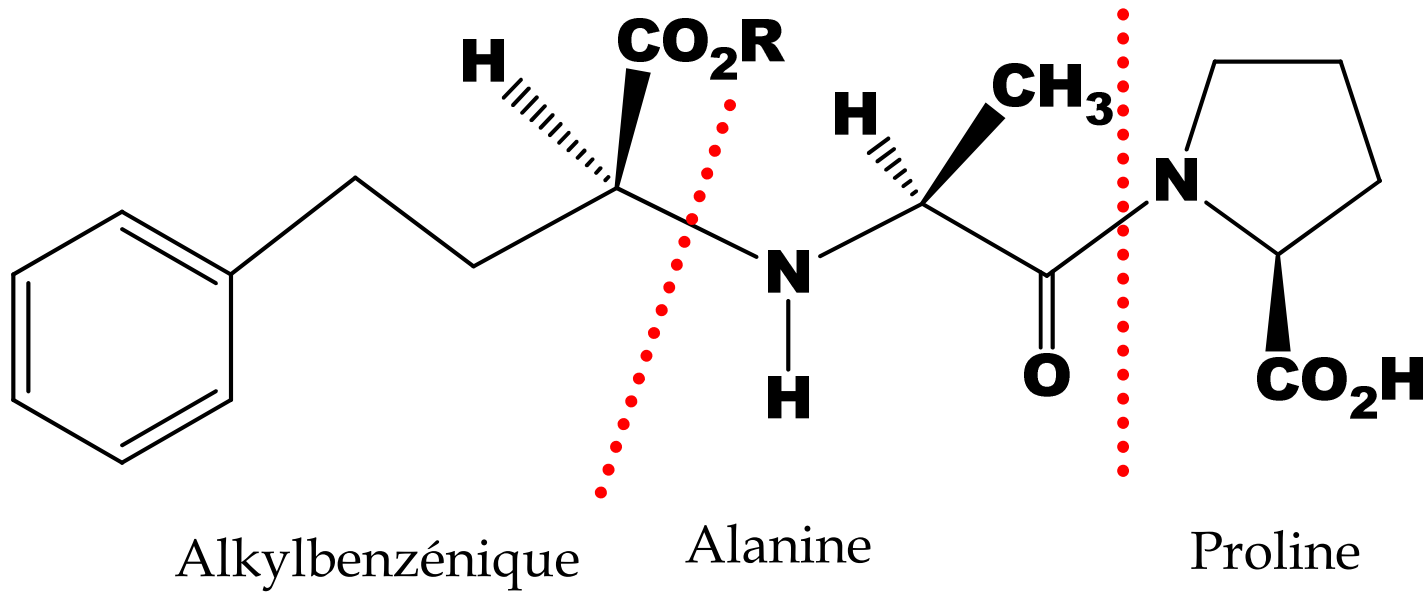
- Interaction avec la poche S₁
- Moins d'effets indésirables

Captopril LOPRIL® CAPTOLANE®, THERAPLIX®



Association Captopril + hydrochloro-thiazide;
CAPTEA® , ECAZIDE® 5 mg, 20 mg.

- HTA
- Insuffisance cardiaque



énalapril **RENITEC®**

R = C₂H₅; énalapril prodrogue (estérases hépatiques)

R = H; acide énalaprilique.

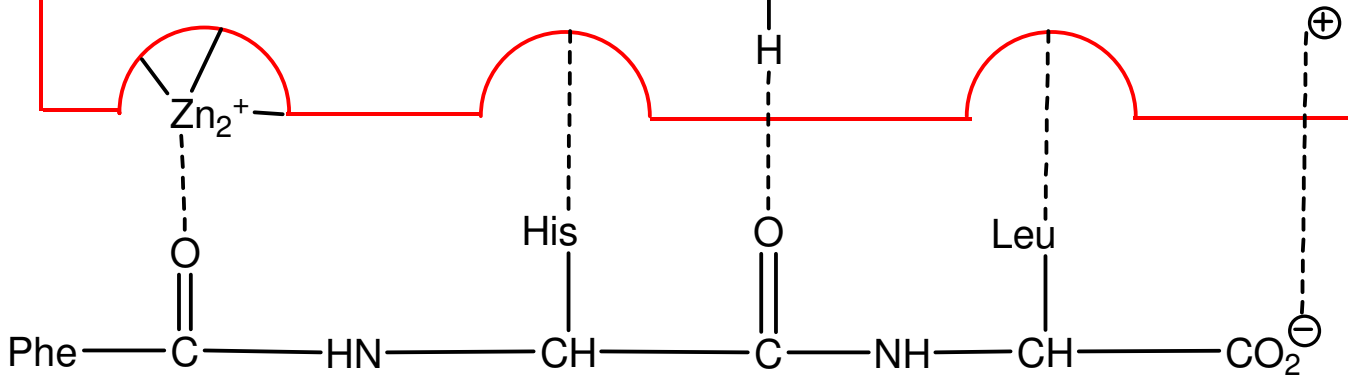
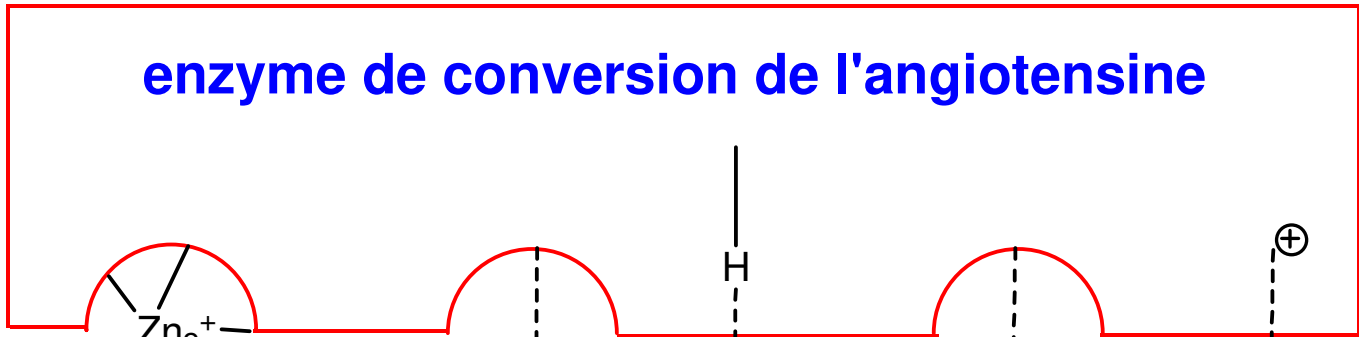
Association énalapril + hydrochlorothiazide =

CO-RENITEC®

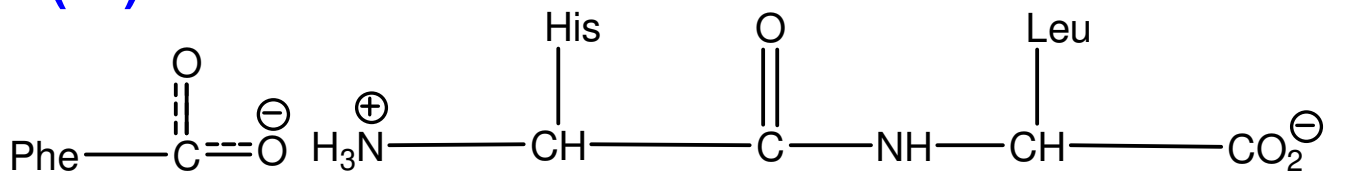
B

C

A

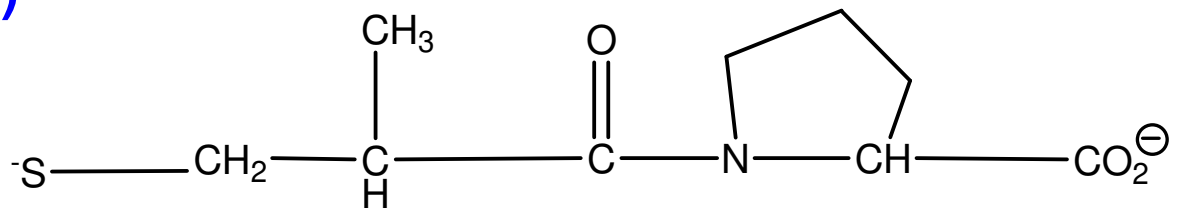


substrat (AI)



produit de la réaction

substrat (AII)



inhibiteur captopril

Utilisations thérapeutiques

Chez les patients hypertendus qui souffrent d'insuffisance cardiaque, de diabète ou d'insuffisance rénale.

Effets indésirables

Toux gênante (due à une libération de kinine au niveau du larynx nécessitant un arrêt du traitement), **insuffisance rénale aiguë**, **altération du goût**.

Contre-indiqués formellement **chez la femme enceinte à partir du 4^e mois de la grossesse** car ils peuvent entraîner des effets indésirables graves chez l'enfant à naître.
hypotension sévère

Autres IEC

Lisinopril ZESTRIL[®], PRINIVIL[®]

Quinapril ACUITEC[®], KOREC[®]

Trandolapril ODRIK[®], GORTEN[®]

Périndopril COVERSYL[®]

Bénazépril BRIEM[®], CIBACENE[®]

Fosinopril, FOZITEC[®]

Ramipril, TRIATEC[®]

Cilazapril, JUSTOR[®]

Associations médicamenteuses

➤ **Bénéfiques:**

- Avec les diurétiques thiazidiques

ECAZIDE® CAPTEA® hydrochlorothiazide + captopril

CO-RENITEC® hydrochlorothiazide + énalapril

- Avec les bêtabloquants: diminution de la sécrétion de la rénine.

➤ **Proscrites :** Hypoglycémiants, Neuroleptiques, AINS, sels de K et diurétiques épargnants le K

Utilisés plus de 5 ans, les IEC pourraient augmenter le risque de cancer du poumon par rapport aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.

Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II

Les antagonistes du système rénine-angiotensine agissent sur les résistances périphériques en empêchant l'angiotensine II de se fixer sur ses récepteurs présents à la surface des vaisseaux sanguins. Ils empêchent ainsi la contraction des vaisseaux sanguins et luttent contre l'augmentation de la pression artérielle.

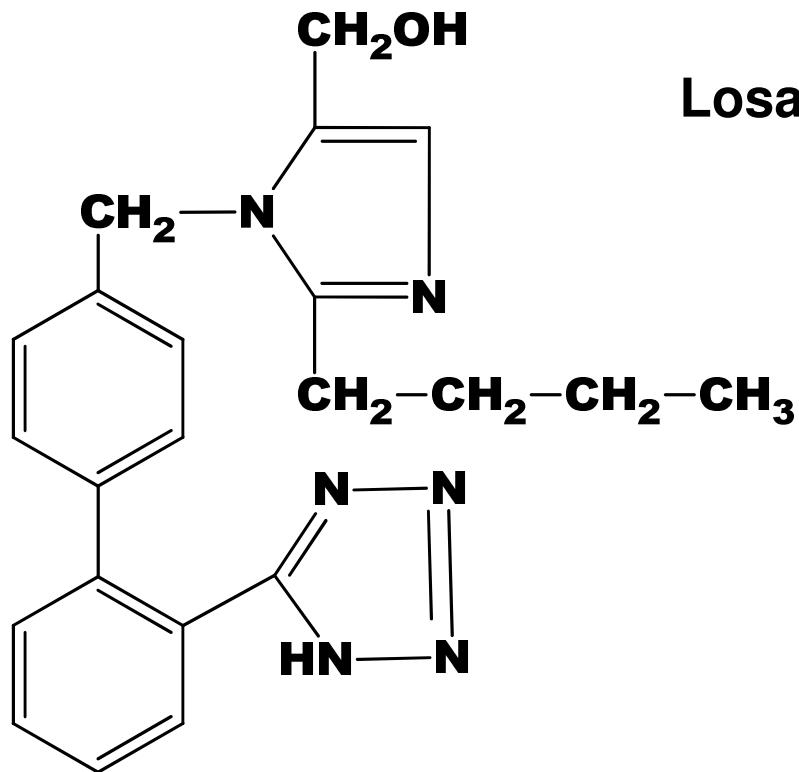
Ce sont des dérivés biphényliques porteurs d'un groupement tétrazole.

Ils possèdent aussi des noyaux **imidazole** et **benzimidazole**.

Losartan **COZAAR**[®]

Il inhibe l'effet activateur de l'angiotensine II sur la libération de l'aldostérone et la vasoconstriction.

Il inhibe également la stimulation sympathique.



Losartan + Hydrochlorothiazide **HYZAAR**[®]

Indications: HTA

Ils ont peu d'effets indésirables mais doivent être utilisés avec précaution chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale. Comme les IEC, ils sont **contre-indiqués chez la femme enceinte à partir du 4^e mois de la grossesse** car ils peuvent entraîner des effets indésirables graves pour l'enfant à naître.

Autres ARA II

- ❖ Valsartan TAREG[®], NISI[®]
- ❖ Irbesartan APROVEL[®]
- ❖ Candésartan ATACAND[®], KENZEN[®]
- ❖ Telmisartan PRITOR[®], MICARDIS[®]
- ❖ Eprosartan TEUETEN[®]
- ❖ Olmésartran ALTEIS[®], OLMETEC[®].

Les associations

- ❖ Valsartan + Hydrochlorothiazide **COTAREG[®]**
- ❖ Irbesartan + Hydrochlorothiazide **COAPROVEL[®]**
- ❖ Candésartan + Hydrochlorothiazide **COKENZEN[®]**
- ❖ Telmisartan + Hydrochlorothiazide **MICARDIS Plus[®]**

Antirénines directs : aliskiren Rasilez*

L'aliskiren est le premier inhibiteur direct de la rénine non peptidique, sélectif, puissant et actif par voie orale indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en monothérapie ou en association.

Inhibe la conversion de l'angiotensinogène (foie) en angiotensine I, réduisant in fine le taux d'angiotensine II.

Alors que les IEC et les ARA II tendent à augmenter l'activité rénine plasmatique, l'**aliskiren** la diminue de 50 à 80 % chez les hypertendus.

Considérations thérapeutiques

- Au cours d'un traitement antihypertenseur, il convient de prendre en considération les interactions médicamenteuses dont certaines sont bénéfiques alors que d'autres s'avèrent néfastes:

- Associations se traduisant par une potentialisation:
 - bêta-bloquant + diurétique;
 - bêta-bloquant + dihydropyridine;
 - inhibiteur calcique + IEC,
 - inhibiteur calcique + diurétique thiazidique ou de l'anse,
 - inhibiteur calcique + antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II.

associations néfastes

- bêta-bloquant + vérapamil
(risque de bradycardie sinusale);
- diurétiques épargneurs de potassium + IEC
(risque d'hyperkaliémie)
- digoxine et antagonistes calciques
(augmentation du taux de la digoxinémie)

Conclusion

HTA est un facteur majeur de morbidité et de mortalité cardiovasculaire. Sa prise en charge nécessite le respect de règles hygiéno-diététiques strictes (régime alimentaire équilibré, exercice physique, etc).

Pour traiter l'HTA non compliqué, recourir aux diurétiques et aux β -bloquants. En cas de pathologie associée à l'HTA, on utilisera des inhibiteurs calciques, des antagoniste du système rénine angiotensine II, des IEC et des α -bloquants.

Annexes

Infarctus du myocarde ou angor

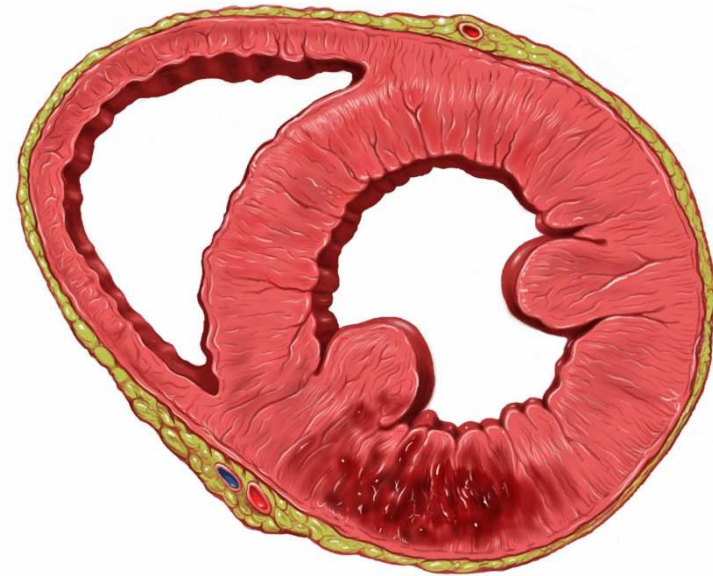
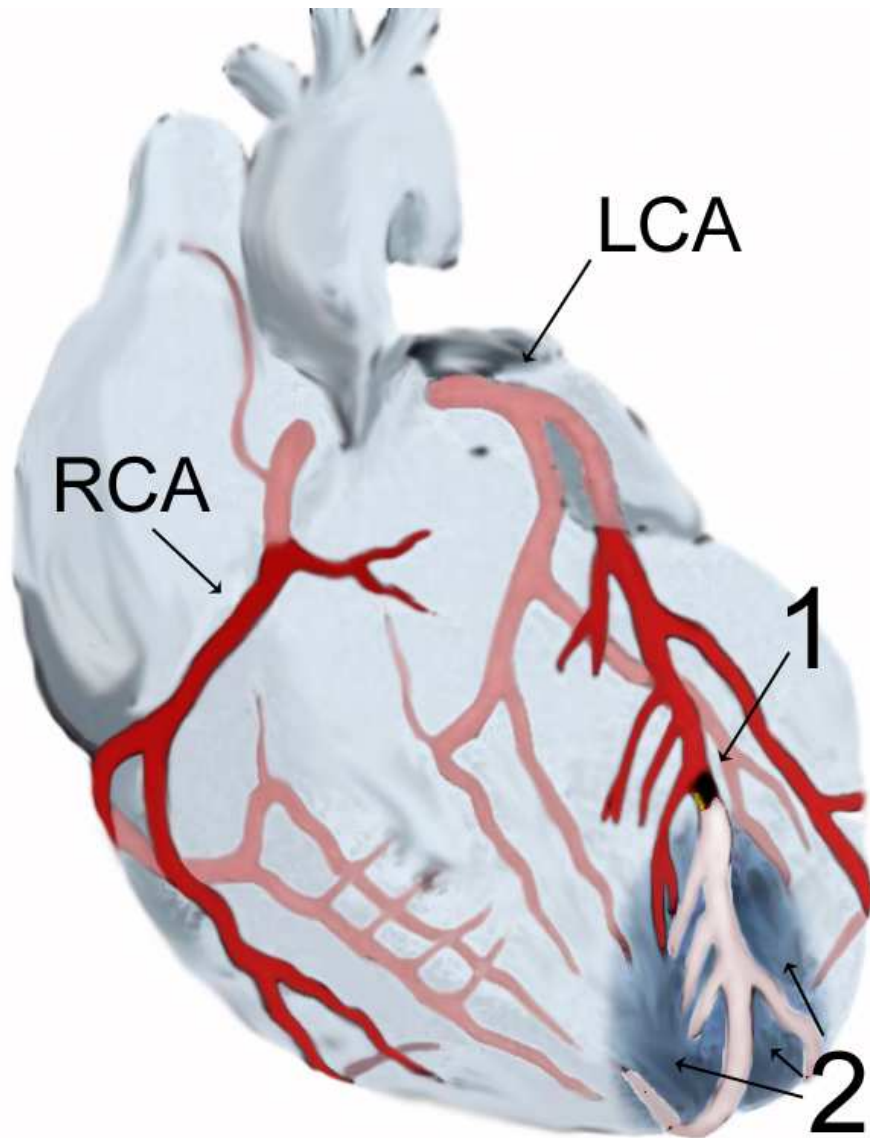
L'**infarctus du myocarde** (**IDM** étant une abréviation courante) est une nécrose (mort de cellules) d'une partie du muscle cardiaque secondaire due à un défaut d'oxygénation (ischémie) dans le cadre de la maladie coronarienne.

En langage courant, on l'appelle le plus souvent une « **crise cardiaque** » ou simplement infarctus.

Il se produit quand une ou plusieurs artères coronaires se bouchent, les cellules du myocarde (le muscle constituant le cœur) irriguées par cette (ou ces) artère(s) ne sont alors plus oxygénées, ce qui provoque leur souffrance (douleur ressentie) et peut aboutir à leur mort (cicatrice de l'infarctus qui persistera habituellement).

La zone « infarctie » ne se contractera plus correctement.

Diagramme d'un **infarctus du myocarde** (2)
de la paroi antérieure (*infarctus apical*) après
occlusion (1) d'une branche de l'artère
coronaire gauche (LCA).



Infarctus de la région inférieure du myocarde : **en rouge sombre**, la zone nécrosée de la paroi du muscle cardiaque.