

UE 2.11 S3

Pharmacologie et thérapeutiques

01) Anti-hypertenseurs

02) Médicaments de la sphère cardiaque

03) Médicaments antithrombotiques et Anticoagulants

Dr Rachid Oubaassine
Pharmacien

01) Anti-hypertenseurs

Les ANTI-HYPERTENSEURS



Hypertension artérielle

- L'OMS définit l'HTA comme une élévation de la pression artérielle mesurée par les valeurs cliniques suivantes :
 - une pression artérielle systolique (PAS) \geq à 140 mmHg
 - et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) \geq à 90 mmHg.
- Cette mesure anormalement élevée doit être persistante dans le temps
- L'HTA est généralement :
 - de découverte fortuite,
 - ignorée du patient,
 - rarement révélée par des complications aiguës cardio-vasculaires ou neurologiques,
 - MAIS certains symptômes peuvent l'évoquer (céphalées, troubles visuels, vertiges, acouphènes, etc.)



Épidémiologie de HTA

- Dans le monde
 - 1,28 milliard d'hypertendus (150 millions en Europe)
 - Prévalence : 1/3 des adultes
 - Décès : 10 millions chaque année
 - Malgré les progrès thérapeutiques, l'espérance de vie corrigée de l'incapacité a augmenté seulement de 40% depuis 1990,
- En France (BEH 2023)
 - Prévalence : 30% chez l'adulte avec 17 millions de sujets (+60% ont +60 ans)
Parmi lesquels 6 millions ne le savent pas et 4 millions ne sont pas contrôlés.
 - La connaissance, le traitement et le contrôle de l'HTA restent sous-optimaux en France et n'ont connu aucune amélioration récente, certains indicateurs ayant même subi une dégradation.
 - plus d'1,6 millions d'adultes initient chaque année un traitement anti-HTA (Covid a baissé ces initiations de recours aux soins de 11%)
- Morbidité
 - Chaque élévation de 20mmHg de systolique double le risque d'AVC ou de décès coronarien

Épidémiologie de HTA en France

PRÉVALENCE

1 adulte sur **3**
est hypertendu

TRAITEMENT

1 hypertendu sur **2**
est traité
pharmacologiquement

CONTRÔLE

1 hypertendu sur **4**
a une pression artérielle
contrôlée

FARDEAU

17 millions
de personnes de plus de 18
ans atteintes d'HTA en
France

PRESSION ARTÉRIELLE MOYENNE

126/77 mm Hg
Pression artérielle moyenne de la
population française

SPÉCIALISTES

11%
des hypertendus
sont suivis par un
cardiologue

PRISE EN CHARGE

22% des
hypertensions
non traitées sont
de grade 2 ou 3

TRAITEMENT

1,6 million de
Français initient
un traitement
anti HTA chaque
année

DÉPISTAGE

84%
De la population a eu
une mesure de la
pression artérielle dans
l'année

CONNAISSANCE

1 hypertendu sur **2**
ne sait pas qu'il est
hypertendu

Épidémiologie de HTA en France

TRAITEMENT

60%



des hypertendus traités pharmacologiquement avaient une monothérapie

TRAITEMENT

93%



des patients émettent des réserves lors de la prescription d'un traitement antihypertenseur

AUTOMESURE

59%



des hypertendus traités possèdent un appareil d'automesure tensionnelle

BEH n°9 - 2023

RECOURS AUX SOINS

10



consultations par an chez le généraliste pour les hypertendus

OBSERVANCE

40%

des hypertendus traités sont observants

TRAITEMENT

57%

Des patients hypertendus déclarent ne pas avoir reçu de conseils hygiéno-diététiques dans l'année



Hypertension artérielle

- On observe un recul net du dépistage et de la prise en charge de l'HTA en France pendant la crise sanitaire,
- Cela soulignent la nécessité de renforcer l'information du public concernant la prévention cardiovasculaire et l'importance de ne pas renoncer à recourir aux soins de ville
- Les pistes d'amélioration sont nombreuses :
 - Amélioration de la prescription et de l'adhésion aux MHD,
 - Amélioration de la prise en charge thérapeutique,
 - Amélioration de l'observance aux traitements,
 - Éducation thérapeutique et la formation initiale et continue.



Hypertension artérielle

- L'hypertension artérielle (HTA) constitue le principal facteur de risque d'AVC et un FDR important de morbi-mortalité cardiovasculaire (1^{er} premier FDR responsable de décès en France devant le tabagisme).
- Les décès liés à l'HTA ne font qu'augmenter avec une accélération depuis les années 2015.
- Au-delà des maladies cardiovasculaires, l'HTA est également la cause de nombreuses autres pathologies invalidantes comme l'insuffisance rénale et les démences.
- Compte tenu de la fréquence et de la gravité de ses complications, l'HTA constitue un enjeu important pour une amélioration de la santé
- Des politiques de santé en faveur de la prévention primaire de l'HTA, de son dépistage, et de sa prise en charge doivent être mises en place rapidement pour permettre une évolution favorable des indicateurs épidémiologiques.
- Importance d'homogénéiser les pratiques et de connaître les recommandations dans la prise en charge de l'HTA

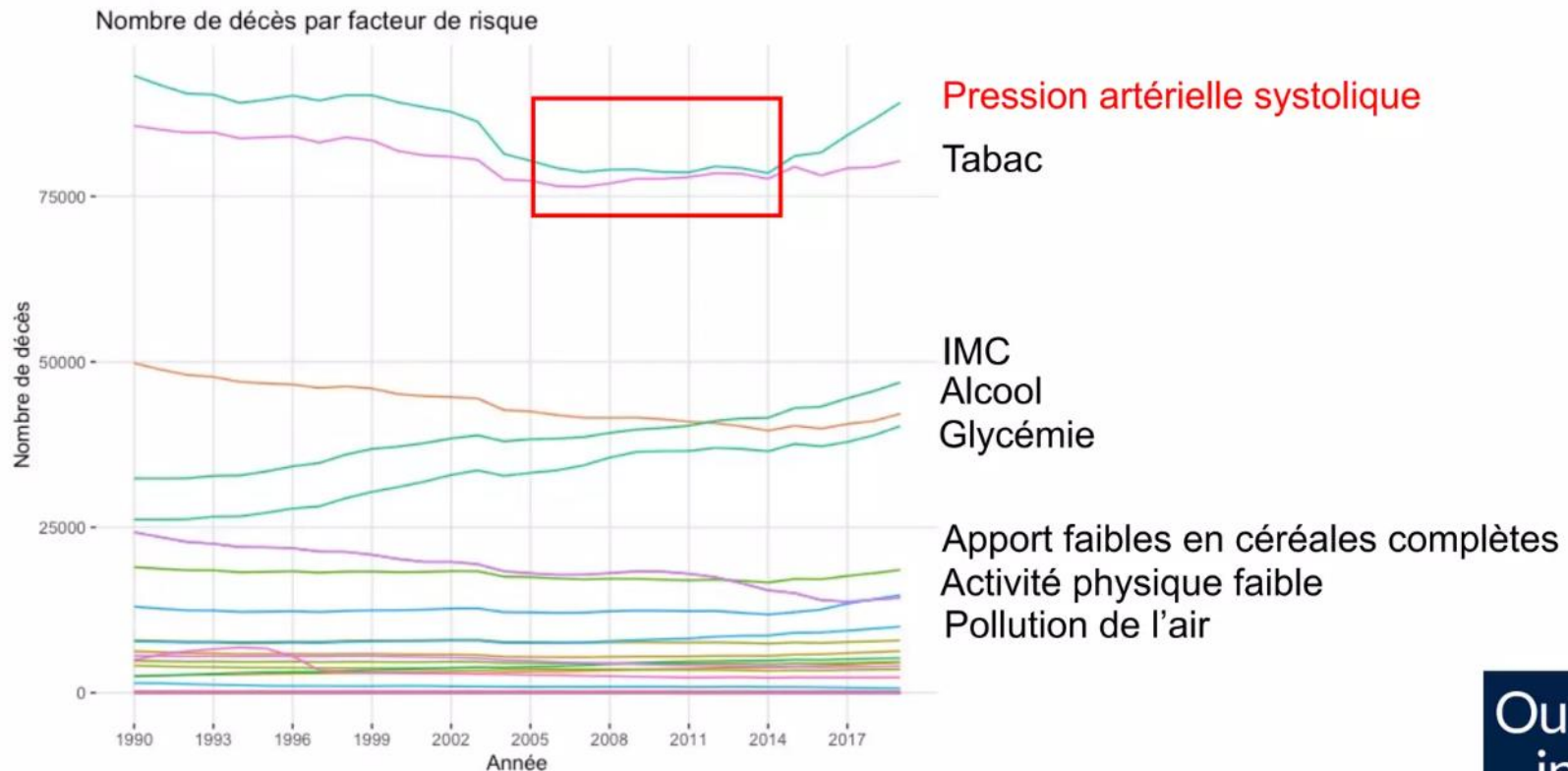


Hypertension artérielle (HTA)

- HTA est la pathologie chronique la plus fréquente en médecine générale
 - Souvent silencieuse, son diagnostic est aisé (fiabilité des appareils de mesure)
 - Son dépistage précoce est déterminant en termes d'efficacité thérapeutique et d'amélioration de l'espérance de vie
- 1/3 des adultes présenteraient une HTA selon les critères de l'OMS,
- L'incidence augmente avec l'âge (65 % des plus de 65 ans)
- L'HTA est un facteur de risque majeur de maladie cardio-vasculaire (AVC ischémique et hémorragique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque) susceptible de provoquer par ailleurs une IRC, un déclin cognitif, etc.
 - Risque d'AVC $\times 7$, d'insuffisance cardiaque $\times 4$, d'insuffisance coronarienne $\times 3$.
- en France, les maladies cardio-vasculaires (ex : AVC) c'est chaque année, plus 1 million d'hospitalisations et 140 000 décès chaque année.
- En 2016, les dépenses maladies cardio-neuro-vasculaires : 16,1 milliard € A.Mdie
- **L'HTA doit être diagnostiquée, puis prise en charge de façon adaptée et le plus précocement possible.**

Hypertension artérielle (HTA)

La pression artérielle est LE facteur de risque de décès en France, en progression



Classification et définition de l'hypertension (Grades HTA)

Selon Mesures de pression artérielle au cabinet
(d'après ESH 2023)

Catégorie	PA Systolique (mmHg)		PA Diastolique (mmHg)	Action
Optimale	< 120	et	< 80	Surveillance min. /5ans sans surrisque
Normale	120-129	et	80-84	Surv. min. /3ans (6mois si FRCV)
Normale haute	130-139	et/ou	85-89	Surv. annuelle, éliminer HTA masquée par AMT/MAPA, traiter si THRCV
HTA grade 1	140-159	et/ou	90-99	Éliminer blouse blanche par AMT/MAPA, MHD 3-6 mois, traiter si HRCV
HTA grade 2	160-179	et/ou	100-109	Confirmer par AMT/MAPA en qq j/sem, TT immédiat et contrôle sous 3 mois
HTA grade 3	≥ 180	et/ou	≥ 110	TT immédiat et cible atteinte sous 3 mois
HTA systolique isolée	≥ 140	et	< 90	TT selon le grade de la PAS
HTA diastolique isolée	< 140	et	≥ 90	TT selon le grade de la PAD
HTA nocturne (MAPA)	≥ 120	et/ou	≥ 70	Suivi par hypertensiologue

□ AMT = Auto-Mesure Tensionnelle; MAPA = mesure ambulatoire de la pression artérielle
 □ HRCV/THRCV = Haut/Très Haut Risque CV

□ MHD = Mesures Hygiéno-Diététiques
 □ TT = Traitement



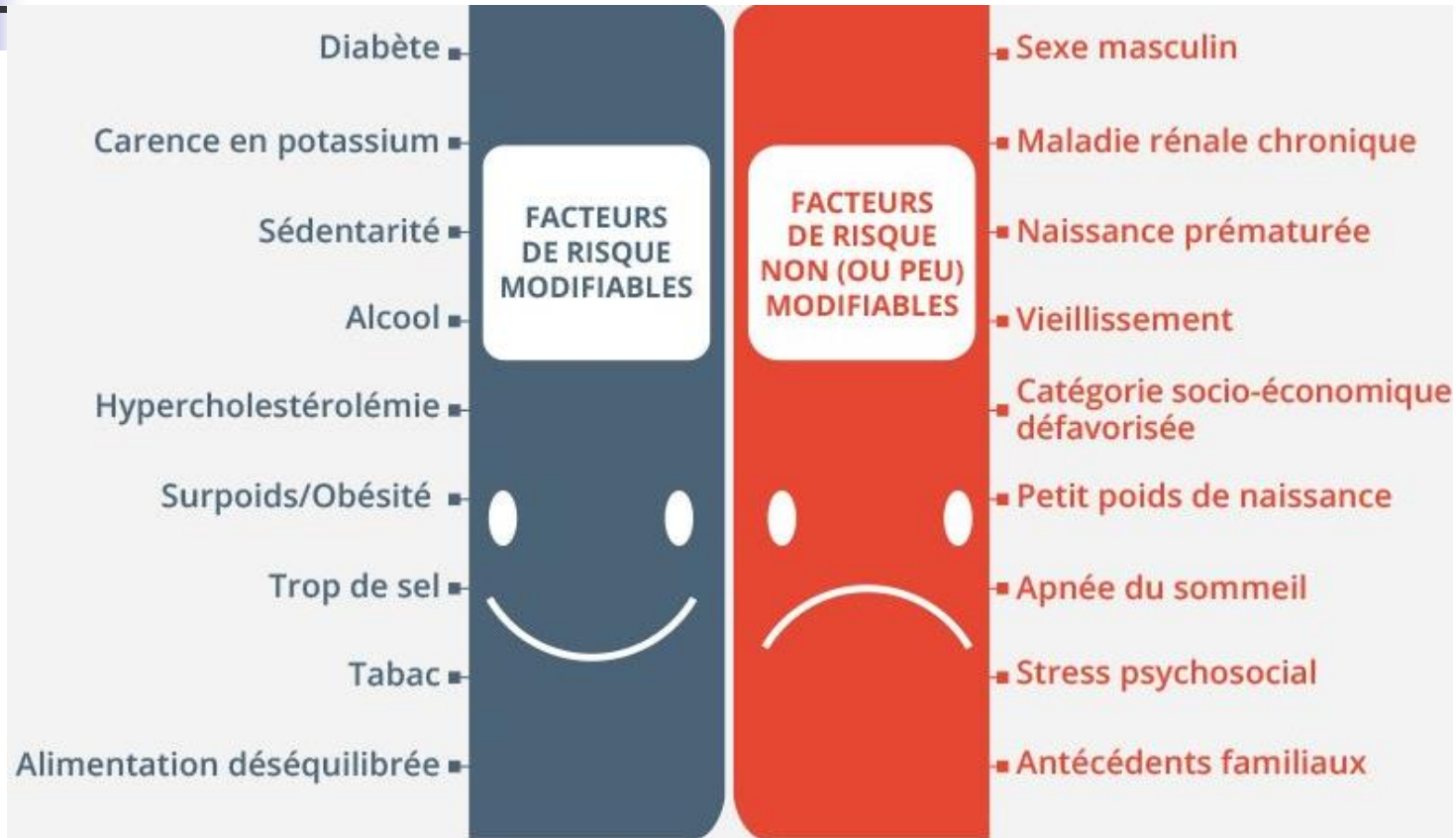
L'hypertension peut être

- **HTA primitive** (85 à 90% des cas) précédemment nommée HTA essentielle :
 - « Primitive » : aucune cause spécifique et connue ne peut expliquer son apparition
 - Un défaut d'excrétion du sodium à long terme a été mis en avant comme mécanisme principal
 - Le trouble apparaît insidieusement et silencieusement, d'autant plus précocement que le sujet est exposé à certains FDR :
 - Vieillesse, obésité, alcool, tabac, trop du sel, sédentarité, Hyperlipidémies, syndrome d'apnées du sommeil, Hérité, *etc.*
- **HTA secondaire** rares (10 à 15%), au causes multiples regroupant des pathologies/facteurs :
 - Endocriniennes : hyperaldostéronisme primaire ...
 - Rénales : atteinte du parenchyme rénal ...
 - Vasculaires : maladie rénovasculaire ...
 - Respiratoires : apnée obstructive du sommeil ...
 - Génétiques/tumorales : phéochromocytome-paragangliome héréditaire ...
 - Toxiques ou iatrogène : AINS, corticoïdes, contraceptifs oraux, cocaïne, alcool,...
 - ...

Evaluation initiale des patients hypertendus

Autres facteurs de risque, atteinte des organes cibles ou maladies	Tension artérielle (mmHG)			
	Normale haute TAS 130-139 ou TAD 85-89 mmHg	HTA de grade 1 TAS 140-159 ou TAD 90-99 mmHg	HTA de grade 2 TAS 160-179 ou TAD 100-109 mmHg	HTA de grade 3 TAS ≥ 180 ou TAD ≥ 110 mmHg
Pas d'autre facteur de risque		Risque bas	Risque modéré	Risque haut
1-2 facteurs de risque	Risque bas	Risque modéré	Risque modéré ou haut	Risque haut
≥ 3 facteurs de risque	Risque bas ou modéré	Risque modéré ou haut	Risque haut	Risque haut
Atteinte des organes cibles, maladie rénale chronique de stade 3 ou diabète	Risque modéré ou haut	Risque haut	Risque haut	Risque haut ou très haut
Maladie cardiovasculaire symptomatique, maladie rénale chronique de stade ≥ 4 ou diabète avec atteinte des organes cibles/facteurs de risque	Risque très haut	Risque très haut	Risque très haut	Risque très haut

Facteurs de risque modifiables et non (ou peu) modifiable d'HTA



Signes cardiovasculaires évocateurs d'HTA

- Céphalées, vertiges, syncopes, troubles de la vision, régression cognitive
- Douleurs thoraciques, dyspnée, œdèmes, palpitations, syncope
- Soif, polyurie, nycturie, hématurie, infections urinaires récurrentes
- Extrémités froides, claudication ou douleurs de repos, ulcères, périmètre de marche

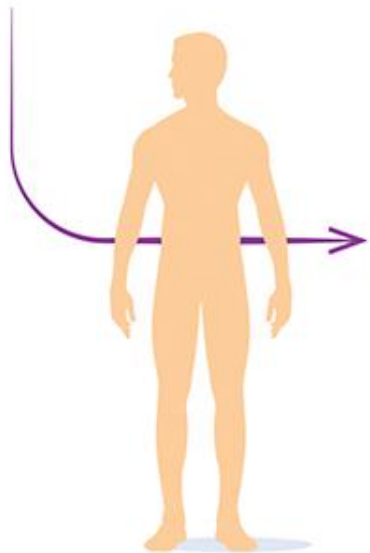
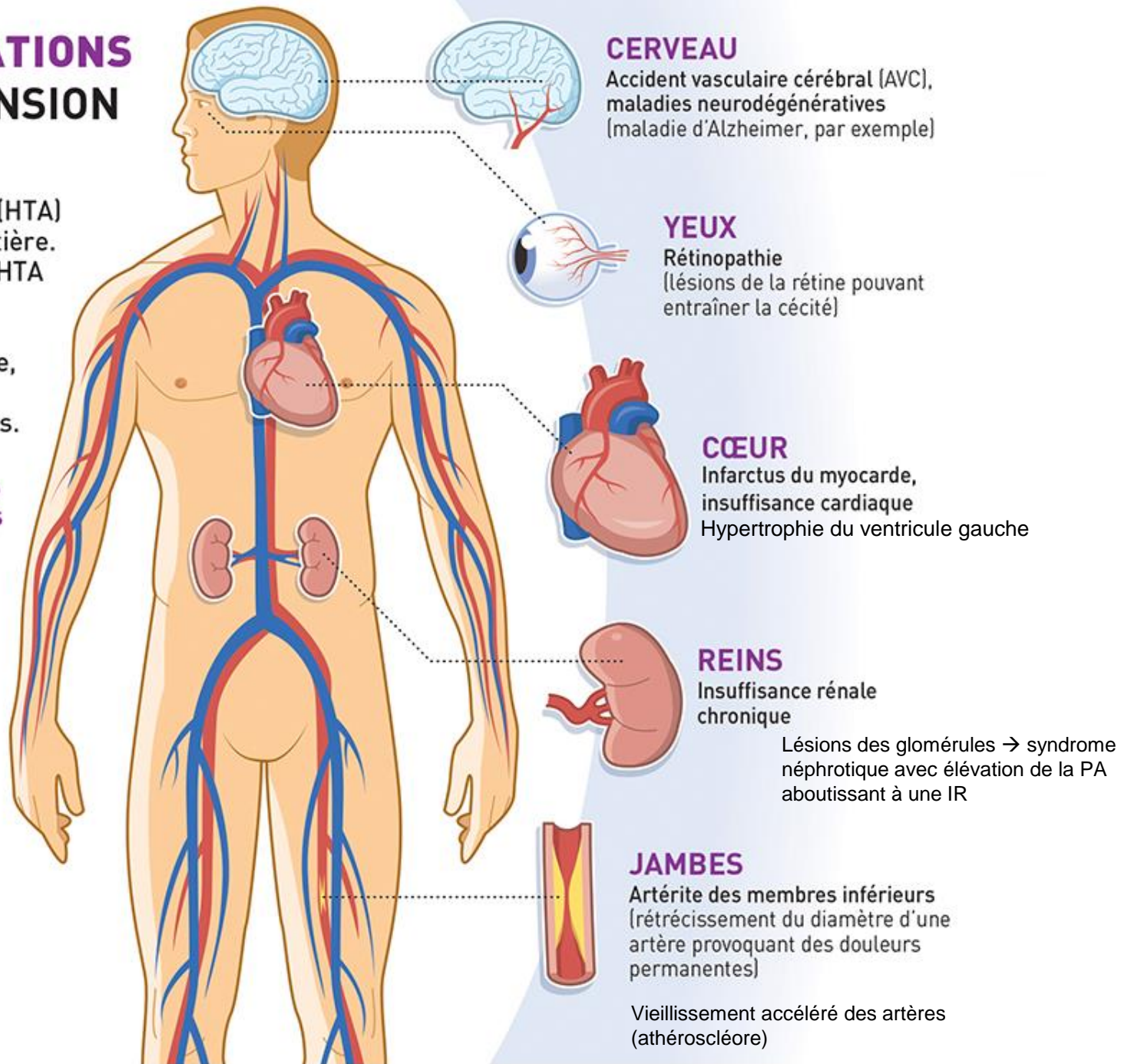


**L'HTA est responsable de
plusieurs complications**

LES COMPLICATIONS DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'hypertension artérielle (HTA) est une maladie à part entière. Si elle n'est pas traitée, l'HTA peut entraîner des complications graves au niveau cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou au niveau de certains organes.

Tour d'horizon des principales complications auxquelles sont exposées les personnes hypertendues.





Recommandations pour la prise en charge de l'HTA (ESH 2023)

Recommandations pour la prise en charge de l'HTA (fonction de PA et FDRCV)

Autre(s) FR* ou atteinte d'OC ou maladie CV	Pression artérielle (mmHg)			
	Normale haute PAS 130-139 ou PAD 85-89	HTA grade 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99	HTA grade 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109	HTA grade 3 PAS ≥180 ou PAD ≥110
Pas d'autre FR	Aucune intervention sur la PA	Mesures hygiéno-diététiques (mois) puis médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques (semaines) puis médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques, d'emblée médicaments pour viser <140/90
1 à 2 FR	Mesures hygiéno-diététiques Pas d'intervention sur la PA	Mesures hygiéno-diététiques (semaines) puis médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques (semaines) puis médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques, d'emblée médicaments pour viser <140/90
3 FR ou plus	Mesures hygiéno-diététiques Pas d'intervention sur la PA	Mesures hygiéno-diététiques (semaines) puis médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques Médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques, d'emblée médicaments pour viser <140/90
Atteinte d'OC, MRC de grade 3 (DFG: 59-30 ml) ou diabète	Mesures hygiéno-diététiques Pas d'intervention sur la PA	Mesures hygiéno-diététiques Médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques Médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques, d'emblée médicaments pour viser <140/90
Maladie CV, MRC avec DFG <30 ml, diabète avec atteinte d'OC/autre FRCV	Mesures hygiéno-diététiques Pas d'intervention sur la PA	Mesures hygiéno-diététiques Médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques Médicaments pour viser <140/90	Mesures hygiéno-diététiques, d'emblée médicaments pour viser <140/90

Risque

Faible	Modéré	Élevé	Très élevé
--------	--------	-------	------------

FR : facteur(s) de risque ; CV : cardiovasculaire ; HTA : hypertension artérielle ; PA : pression artérielle ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; OC : organe(s) cible(s) ; MRC : maladie rénale chronique ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; * Facteur(s) de risque cardiovasculaire autre que l'hypertension.

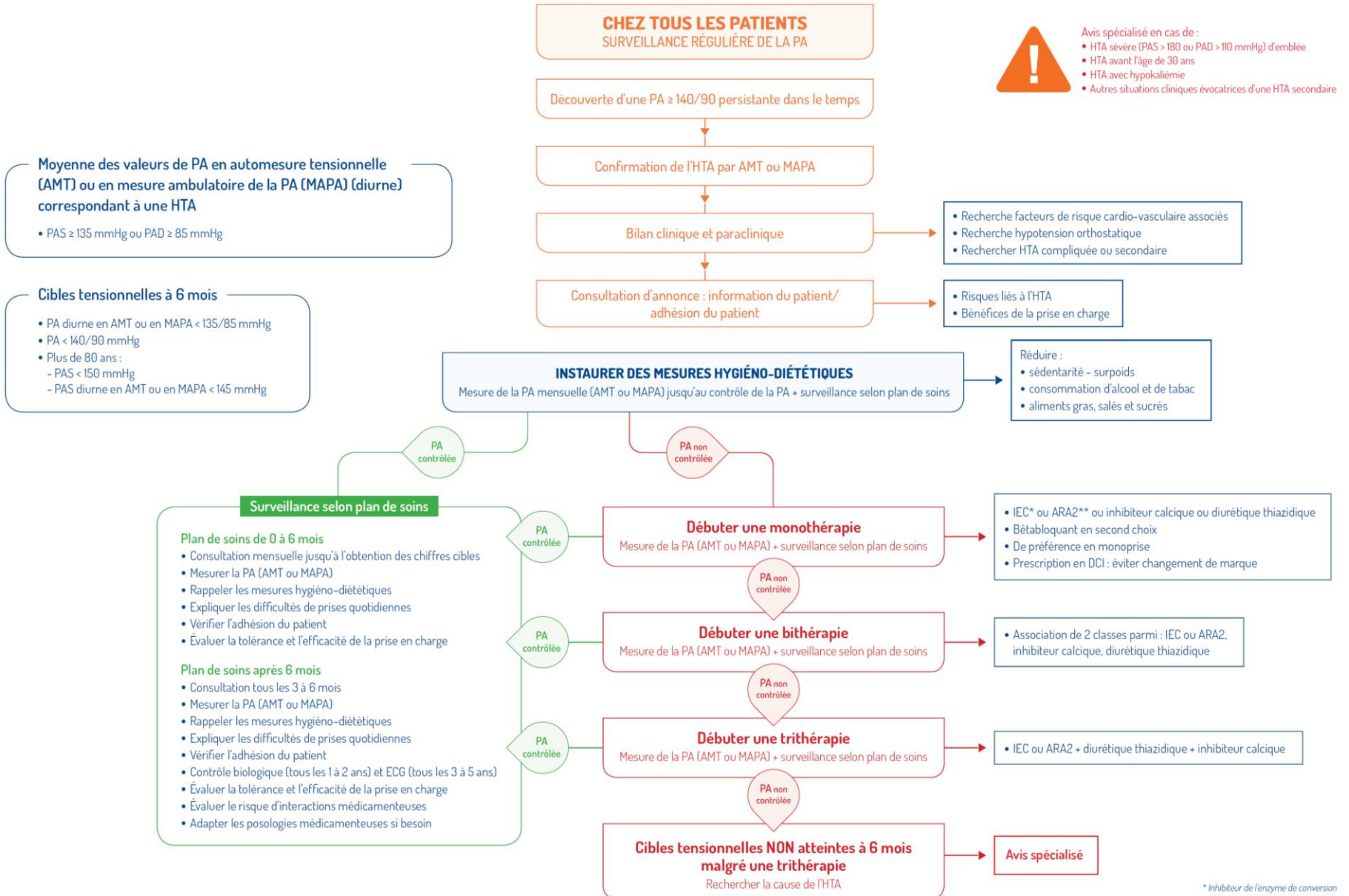
Objectifs tensionnels au cabinet de consultation et en ambulatoire

	PA systolique (mmHg)	PA diastolique (mmHg)
Mesures au cabinet		
Objectif général	<140	<90
Patients ≥ 80 ans	<150	<90
Patients diabétiques	<140	<85
Mesures ambulatoires		
Automesures à domicile	<135	<85
PA ambulatoire diurne	<135	<85
PA ambulatoire nocturne	<120	<70
PA moyenne de 24 heures	<130	<80



Stratégies thérapeutiques

- L'objectif principal de la prise en charge du patient hypertendu, est de réduire sa morbidité et sa mortalité cardiovasculaire et rénale à long terme.
- La décision et la stratégie thérapeutique seront adaptées en fonction du niveau de pression artérielle et du niveau de risque cardiovasculaire et rénal du patient, évalué à partir de facteurs de risque et du retentissement viscéral de l'HTA.
- Le bénéfice du traitement anti-HTA est avant tout corrélé à la baisse des chiffres tensionnels. Permet de réduire l'incidence de :
 - 40% pour les AVC
 - 20% pour les syndromes coronariens aigus
 - 20% pour l'insuffisance cardiaque



Mesures hygiéno-diététiques (MHD)

Facteurs	Observation
Réduction du sel	Existe relation entre une consommation élevée de sel et l'augmentation de la PA
Alimentation saine	Régime riche en céréales complètes, fruits, légumes, graisses polyinsaturées et laitiers. Réduire aliments riches en sucre, graisses saturées et graisses trans
Boissons saines	Modérer consommation de café, thé vert et thé noir.
Modération de la consommation d'alcool	Association linéaire positive entre la consommation d'alcool, l'HTA et le risque de MCV
Réduction du poids	Contrôle du poids et prendre en charge l'obésité abdominale
Arrêt du tabac	FDR majeur des maladies CV et BPCO
Activité physique régulière	Bénéfique à la fois pour la prévention et pour le traitement de l'HTA
Réduire le stress et favoriser la pleine conscience	Le stress chronique a été associé à une PA élevée plus tard dans la vie
Réduire l'exposition à la pollution atmosphérique	Des études ont démontré l'effet négatif de la pollution atmosphérique sur la PA à long terme
Les médecines complémentaires, alternatives ou traditionnelles	Pratiques en Afrique et Chine. En France leur utilisation pas encore documentée



Traitement médicamenteux

- Instauration d'un traitement
 - d'abord être certain du diagnostic d'HTA essentielle
 - éliminer autre cause
- Stratégie du traitement médicamenteux
 - 1^{ère} intention: monothérapie ou association fixe faibles doses
 - si insuffisant dans un délai d'au moins 4 semaines : bithérapie en 2^{ème} intention
 - instaure une bithérapie dans un délai plus court si
 - PA \geq 180- 110 mmHg
 - PA de 140-179 / 90-109 mmHg avec Risque CV élevé
 - si inefficacité totale ou effets indésirables : changer de classe
- Choix du traitement sera fonction
 - des situations cliniques particulières (sujet âgé, néphropathie diabétique, maladie coronarienne...)
 - de l'efficacité et de la tolérance
 - du coût du traitement et de sa surveillance

Stratégie de prise en charge de l'HTA de l'adulte (selon ESC)

1 médicament

Traitement initial
Bithérapie

ACEi ou ARB + CCB ou diurétique

Envisager la monothérapie en cas de HTA de grade 1 à faible risque (PAS < 150 mmHg) ou chez le patient très âgé (> 80 ans)

1 médicament

Étape 2
Trithérapie

ACEi ou ARB + CCB + diurétique

2 médicaments

Étape 3
Trithérapie +
spironolactone
ou autre traitement

HTA résistante
Ajouter spironolactone (25-50mg/j) ou
autre diurétique α - ou β -bloquant

Envisager de référer la patient à un centre spécialisé pour d'autres examens

Bêtabloquants

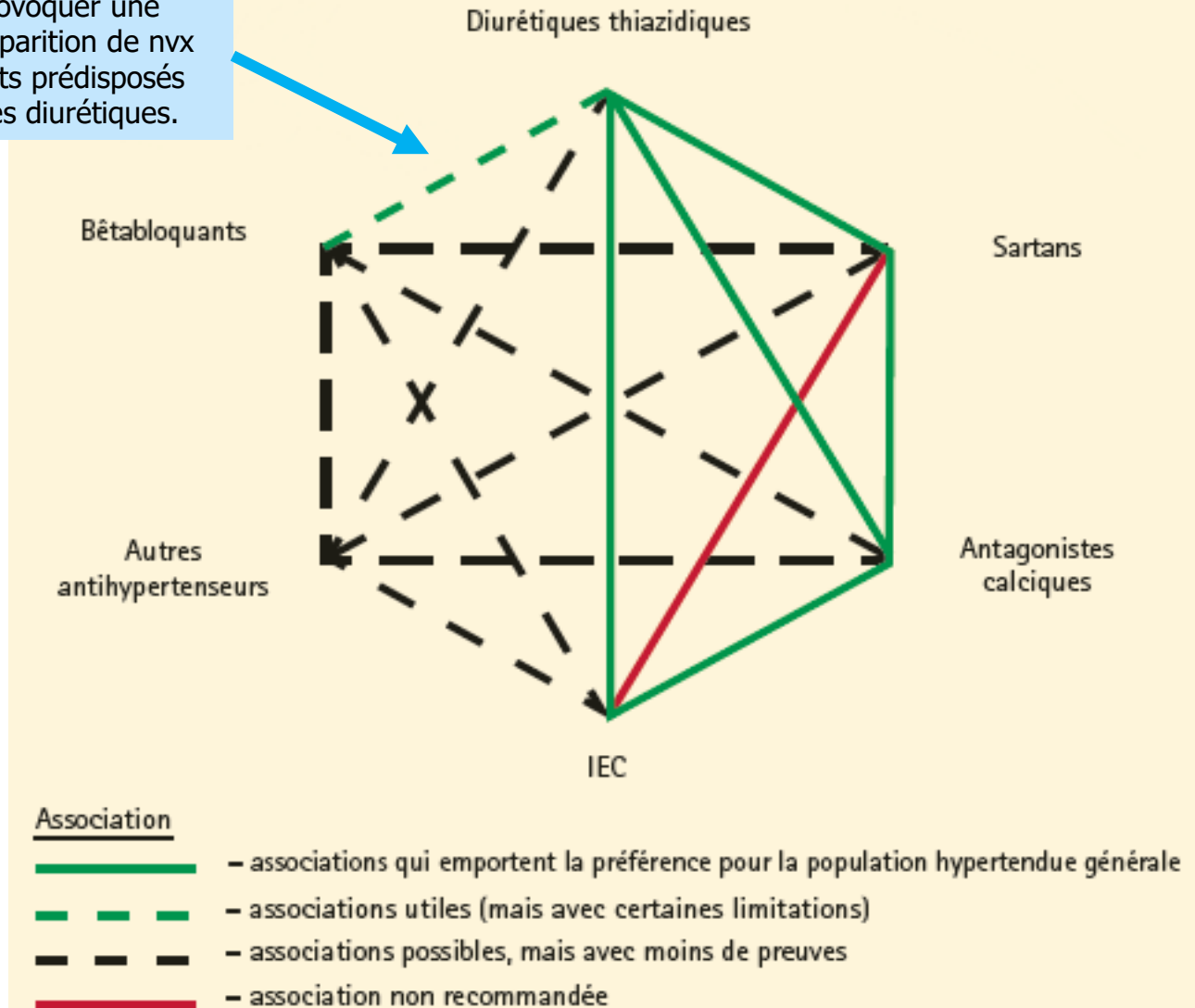
Envisager les β -bloquants à toutes les étapes de la prise en charge, en présence d'une indication particulière à leur emploi, ex: Insuffisance cardiaque, angine de poitrine, post-infarctus, fibrillation auriculaire, ou chez une femme jeune enceinte ou envisageant une grossesse, contrôle de fréquence cardiaque...

En 1^{er} intention : bithérapie bloqueur de système rénine-angiotensine combiné (ACEi ou ARB) + inhibiteur calcique ou diurétique. En 2^{ème} intention, ajoute un diurétique ou un inhibiteur calcique si ça n'a pas été fait en 1^{er} intention.

ACEi : inhibiteur enzyme de conversion ; ARB : antagoniste récepteurs angiotensine ; CCB : inhibiteur calcique

Choix d'une association thérapeutique efficace et validée par les études cliniques

Les bêtabloquants peuvent provoquer une prise de poids et favoriser l'apparition de nvx cas de diabète chez les patients prédisposés surtout en association avec des diurétiques.



Traitement médicamenteux (objectifs)




- Objectifs du traitement antihypertenseur médicamenteux
 - Baisser les chiffres tensionnels
 - Prolonger la durée de vie
 - Réduire la fréquence ou retarder les complications : insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires cérébraux
 - Traitement symptomatique, de longue durée, voire à vie

Traitement médicamenteux (objectifs)

Régulation de la Pression Artérielle (PA)

$$PA = DC \times RVS$$

- **DC** = Débit cardiaque (= VES X FC)
 - **VES** = Volume d'éjection systolique
 - **FC** = Fréquence cardiaque
- **RVS** = Résistances vasculaires systémiques (résistances exercées par les vaisseaux systémiques, s'opposant à l'écoulement du sang)

Organe cible	REIN 	CŒUR 	VAISEAUX 
Action	VES	FC	RVS
Exemple de Thérapeutiques	Diurétiques IEC	Bétabloquant	Inhibiteurs calciques IEC



L'action anti-hypertensive est liée à

- Une diminution des résistances périphériques par **vasodilatation directe** pour les inhibiteurs calciques et les alpha-bloquants;
- Une diminution des résistances périphériques par **vasodilatation indirecte** liée à une diminution des décharges sympathiques des centres vasopresseurs du tronc cérébral pour les antihypertenseurs centraux ;
- Une diminution du débit cardiaque par un effet inotrope et chronotrope négatif pour les bêtabloquants ;
- Une diminution du volume extracellulaire pour les diurétiques thiazidiques et IEC ;
- L'inhibition de l'effet vasoconstricteur et de rétention sodée de l'angiotensine II pour les médicaments du système rénine angiotensine (IEC, ARA II et inhibiteur de la rénine).

Situations cliniques	Classes pharmacologiques
Atteinte d'organe asymptomatique	
Hypertrophie ventriculaire gauche	AC, ARA, IEC
Athérosclérose	AC, ARA, IEC
Microalbuminurie	ARA, IEC
Insuffisance rénale chronique	ARA, IEC
Atteinte d'organe avérée	
Accident vasculaire cérébral	Pas de préférence
Infarctus myocardique	ARA, BB, IEC
Angor	BB, IEC
Insuffisance cardiaque	A-Aldo, IEC, ARA, BB, D
Anévrisme de l'aorte	BB
Fibrillation auriculaire, prévention	A-Aldo, AA, BB, IEC
Fibrillation auriculaire, contrôle de la FC	AC de type non dihydropyridine, BB
Insuffisance rénale chronique avancée	ARA, IEC
Artériopathie périphérique	AC, IEC
Autres situations	
Hypertension artérielle systolique isolée	AC, D, IEC
Syndrome métabolique	ARA, IEC, AC
Diabète	ARA, IEC
Grossesse	AC, BB, méthyl dopa
Origine africaine	AC, D

Classes pharmacologiques (à préférer)

selon la situation clinique :

- AC : antagonistes calciques ;
- A-Aldo : antagonistes de l'aldostérone ;
- ARA : antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 ;
- BB : bêtabloquants ;
- D : diurétiques ;
- IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ;

FC : fréquence cardiaque.

Classe thérapeutique à favoriser en initiation selon situations cliniques

Diurétiques

Thiazides :

- Hypertension systolique isolée chez la personne âgée
- Insuffisance cardiaque
- Hypertension chez le malade de race noire

Antagonistes de l'aldostérone :

- Insuffisance cardiaque
- Prévention secondaire après infarctus du myocarde

Diurétiques de l'anse :

- Insuffisance rénale avancée
- Insuffisance cardiaque

Antagonistes de l'angiotensine II

- Insuffisance cardiaque
- Prévention secondaire après infarctus du myocarde
- Néphropathie diabétique
- Hypertrophie ventriculaire gauche
- Protéinurie/microalbuminurie
- Fibrillation auriculaire
- Syndrome métabolique
- Toux induite par les inhibiteurs de l'ECA

Bêtabloqueurs

- Angine de poitrine
- Prévention secondaire après infarctus du myocarde
- Insuffisance cardiaque
- Tachyarythmie

- Glaucome
- Grossesse

Antagonistes du calcium

Dihydropyridines :

- Hypertension artérielle isolée chez la personne âgée
- Angine de poitrine
- Hypertrophie ventriculaire gauche
- Athérosclérose coronarienne ou carotidienne
- Grossesse
- Hypertension chez le malade de race noire

Vérapamil/diltiazem :

- Angine de poitrine
- Athérosclérose carotidienne
- Tachycardie supraventriculaire

Inhibiteurs de l'ECA

- Insuffisance cardiaque
- Dysfonction ventriculaire gauche
- Prévention secondaire après infarctus du myocarde
- Néphropathie diabétique
- Néphropathie d'origine non diabétique
- Hypertrophie ventriculaire gauche
- Athérosclérose carotidienne
- Protéinurie/microalbuminurie
- Fibrillation auriculaire
- Syndrome métabolique



Les ANTI-HYPERTENSEURS

- I. Bêtabloquants (BB)**
- II. Inhibiteurs calciques (ICa)**
- III. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)**
- IV. Antagonistes de l'angiotensine II (ARA II ou sartans)**
- v. Diurétiques**
- VI. Inhibiteur direct de la rénine (IDR)*
- VII. Anti-hypertenseurs centraux
- VIII. Vasodilatateurs
- IX. Anti-hypertenseurs d'urgence



I. Bêta-bloquants



I. Bêta-bloquants

- Action antagoniste au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques (cœur, vaisseaux, bronches) :

S'opposent à l'action des catécholamines en bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques.

- effets **cardiaques** :

- diminution de la fréquence cardiaque, de la conduction, de la contractilité,
- → d'où ↓ de la consommation d'oxygène du myocarde au repos et surtout à l'effort

- effets **extra-cardiaques** :

- vasoconstriction,
- bronchoconstriction,
- hypoglycémie



I. Bêta-bloquants

- Différence **pharmacocinétique** entre les bêta-bloquants
 - **élimination hépatique ou rénale**
 - **hépatique** (effets centraux):
 - labétalol TRANDATE
 - métoprolol LOPRESSOR SELOKEN
 - propranolol AVLOCARDYL
 - **rénale** (pas d'effets centraux donc intérêt en cas d'antécédents ou d'états dépressifs, insomnie ou cauchemars):
 - aténolol TENORMINE
 - nadolol CORGARD
 - sotalol SOTALLEX (effet antiaryhtmique)

Caractéristiques pharmacocinétiques

Médicaments	Demi-vie	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Élimination
β-bloquants non sélectifs					
Propranolol	3–5 h	25 %	Fixation protéique à 90 % Vd = 4 l/kg	Métabolisme hépatique important Métabolite actif = 4-hydroxypropranolol Grande variabilité interindividuelle	Métabolites urinaires
Nadolol	20 h	35 %		Peu métabolisé	Urinaire
Timolol	3–5 h	50 %		Très métabolisé	
Pindolol	3–4 h	75 %		Métabolisé à 50 %	
Labétalol	4–6 h	30 %			
Carvédilol	7–10 h	30 %		Métabolisé	
β-bloquants cardioselectifs					
Métoprolol	3–4 h	40 %		Très métabolisé	
Aténolol	5–8 h	50 %			Urinaire
Esmolol	10 min	–	Vd = 2 l/kg		
Acébutolol	2–4 h	40 %		Très métabolisé Métabolite actif = diacétolol	



I. Bêta-bloquants

- Différences **pharmacologiques** entre les bêta-bloquants

- **Cardiosélectivité ou beta1-sélectivité relative:**

limite la vasoconstriction, bronchoconstriction, hypoglycémie, mais peuvent provoquer crises d'asthme

- **Cardiosélectifs** : acébutolol SECTRAL, aténolol TENORMINE, bétaxolol KERLONE, bisoprolol DETENSIEL SOPROL, céliprolol CELECTOL, métoprolol SELOKEN LOPRESSOR,
- **Non cardiosélectifs** : propranolol AVLOCARDYL, nadolol CORGARD, pindolol VISKEN, labétolol TRANDATE, oxyprénolol TRASICOR

Sites d'action et effets de deux récepteurs β -adrénergiques

Type de récepteur bêta (β)	Site d'action	Effets
Récepteurs β1-adrénergiques	Cœur Rein	<ul style="list-style-type: none">■ Augmentation de la force des contractions cardiaques (effet inotrope positif).■ Augmentation de la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif).■ Augmentation de la vitesse de conduction auriculoventriculaire (effet dromotrope positif).■ Augmentation de l'excitabilité ventriculaire (effet bathmotrope positif).■ Augmentation de la sécrétion de rénine.
Récepteurs β2-adrénergiques	Poumons et vaisseaux sanguins desservant le cœur, le foie et les muscles squelettiques	<ul style="list-style-type: none">■ Dilatation des vaisseaux sanguins et des bronchioles, relâchement des muscles du tube digestif, de l'utérus et de la vessie.■ Déclenchement de la sécrétion d'insuline par le pancréas : augmentation de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse hépatique et de la glycogénolyse musculaire.■ Diminution de la kaliémie par stimulation de la pompe Na^+/K^+ (entraînant ainsi un tremblement des extrémités).



I. Bêta-bloquants

- Différences **pharmacologiques** entre les bêta-bloquants

- **Activité bêta-agoniste partielle ou activité sympatomimétique intrinsèque (ASI) :**

Limitant l'effet bradycardisant et les phénomènes de Raynaud mais inefficaces dans migraine

- importante : pindolol VISKEN
- modérée : acébutolol SECTRAL, cartéolol MYKELAN
- assez importante : oxyprénolol TRASICOR

Classification des β -bloquants

Indications cardiovasculaires	
β-bloquants Non Cardio-sélectifs	β -bloquants non sélectifs sans ASI Propranolol Nadolol Sotalol Tertatolol Timolol Labétalol Carvédilol
	β -bloquants non sélectifs avec ASI Oxyprénolol Cartéolol Pindolol
β-bloquants Cardio-sélectifs	β_1 -bloquants cardiosélectifs sans ASI Aténolol Bétaxolol Bisoprolol Métoprolol Esmolol Néбиволol
	β_1 -bloquants cardiosélectifs avec ASI Acébutolol Céliprolol
Antiglaucomateux	
β -bloquants utilisés sous forme de collyre	Bétaxolol Cartéolol Métipranolol Timolol Lévobunolol

ASI = Activité Sympathomimétique Intrinsèque



I. Bêta-bloquants

- **Indications, différentes selon les spécialités**
 - HTA
 - prophylaxie des crises d'angor
 - traitement au long cours après IDM
 - réduction ou prévention des troubles du rythme cardiaque
 - signes fonctionnels des cardiomyopathies obstructives
 - manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies
 - traitement de fond des migraines et algies faciales
 - tremblements
 - prévention primaire et secondaire des hémorragies digestives par rupture de varices oesophagiennes chez le cirrhotique



I. Bêta-bloquants

■ **Autres indications**

- Cardiomyopathie hypertrophique.
- Glaucome (administration locale sous forme de collyre).
- Thyrotoxicose : traitement adjuvant.
- Traitement des manifestations somatiques de l'anxiété (tachycardie et tremblements).
- Migraine : traitement prophylactique (aténolol, propranolol).
- Traitement préventif des ruptures de varices oesophagiennes.

I. Bêta-bloquants – Ins Cardiaque-

Bêta-bloquants et insuffisance cardiaque

■ Spécialité

- carvédilol KREDEX (6,25 / 12,5 / 25 mg)
- bisoprolol CARDENSIEL (1,25 / 2,5 / 3,75 / 5 / 10 mg)
- métoprolol SELOZOK (23,75 / 95 / 190 mg)

■ Indications

- insuffisance cardiaque chronique stable symptomatique à tous les stades,
- en association à un traitement conventionnel :
 - IEC, diurétiques, et, le plus souvent, des digitaliques.

I. Bêta-bloquants – Ins Cardiaque-

- Médicament soumis à prescription initiale réservée aux spécialistes en cardiologie et en médecine interne.
- Surveillance particulière pendant le traitement.
 - instauré et augmenté jusqu'à la dose efficace (posologie progressive sur au moins 6 semaines)
 - sous surveillance médicale particulière :
 - cardiologique : risque de bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque
 - et rénale : risque d'altération



I. Bêta-bloquants

■ Effets indésirables

- Bradycardie
- Défaillance cardiaque
- Bronchospasme
- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire,
- Hypoglycémie
- Refroidissement des extrémités et syndrome de Raynaud
- Dépression, insomnie, cauchemar
- Troubles de l'érection et impuissance
- Démangeaison du cuir chevelu et éruptions psoriasiformes (trandate)



I. Bêta-bloquants

■ Précautions d'emploi

- Ne jamais interrompre brutalement surtout chez le coronarien (angineux) car risques de troubles du rythme, IDM ou mort subite
- La posologie doit être diminuée progressivement, c'est à dire sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif.
- Diabétiques : certains signes d'hypoglycémie sont masqués, notamment palpitations et tachycardie, et hypoglycémie est aggravée par bêta-bloquants non sélectifs



I. Bêta-bloquants

■ **Contre-indications absolues**

- bronchopneumopathie chronique obstructive et asthme
- insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement
- bradycardie (< 50 battements par minute)
- blocs auriculoventriculaires des deuxième et troisième degrés non appareillés
- angor de Prinzmetal
- phénomène de Raynaud et troubles circulatoires périphériques, dans leurs formes sévères
- phéochromocytome non traité
- hypotension



Bêta-bloquants : surdosage

- Signes
 - bradycardie parfois sévère,
 - baisse tensionnelle excessive,
 - insuffisance cardiaque,
 - bronchospasme
- A traiter selon le cas par :
 - atropine (1 à 2 mg en bolus IV),
 - voire glucagon GLUCAGEN (1 mg renouvelable),
 - puis, si nécessaire, adrénaline ou dobutamine



Bêta-bloquants injectables

- Utilisation exclusivement en unités de soins intensifs en injection IV lente sous monitoring : ECG, tension artérielle et fréq. cardiaque

- TRANDATE

- Urgence hypertensive : atteinte viscérale menace pronostic vital à très court terme ,
- En milieu d'anesthésie : Hypertension en période périopératoire

- TENORMINE : Phase aiguë IDM (avant 12^e heure): puis relais oral.

- SECTRAL : Traitement des troubles du rythme

- BREVIBLOC : Traitement des troubles du rythme (bêtabloquant de très courte durée d'action).

- AVLOCARDYL : Traitement de troubles du rythme

- SOTALEX : Troubles du rythme ventriculaires graves.



II. Inhibiteurs calciques



II. Inhibiteurs calciques

- Mécanisme d'action

En limitant l'entrée de calcium dans les cellules, l'inhibiteur calcique aura soit des :

- effets **cardiaques**

- au niveau du tissu nodal : effet chronotrope négatif (ralentissement de la Fc).
- au niveau du myocarde : effet inotrope négatif (réduction de la contractilité) d'où une ↓ de la consommation en oxygène.

- et/ou des effets **vasculaires** : vasodilatateur artériel (coronaire, systémique, cérébral)



II. Inhibiteurs calciques

■ Utilisation

- **antihypertenseur** : HTA (tous)
- **anti-angoreux** : angine de poitrine (verapamil, diltiazem, nifédipine, amlodipine, félodipine, bépridil après échec des autres traitements),
- **antiarythmique** : troubles du rythme cardiaque, tachycardie (verapamil oral et injectable, diltiazem injectable)
- syndrome de raynaud (nifedipine),
- prévention des déficits neurologiques ischémiques sévères consécutifs à une hémorragie anévrysmale (nimodipine)
- autres : migraine, insuffisance cardiaque...



II. Inhibiteurs calciques

- Molécules et spécialités (formes orales)
 - Benzothiazepines (**Diltiazem**)
 - diltiazem TILDIEM 60mg (x3/j),
 - BI-TILDIEM 90-120mg (x2/j),
 - MONO-TILDIEM LP 200-300mg (1/j), inj 25-100mg IV
 - phenylalkylamines (**Verapamil**)
 - vérapamil ISOPTINE 40-120 mg, 240 mg LP, inj 5mg/2ml IV

Ces inhibiteurs calciques possèdent des effets **cardiaques** et **vasculaires**.



II. Inhibiteurs calciques

- **Dihydropyridines** - DHP → effets vasculaires uniquement!
 - amlodipine AMLOR 5-10 mg
 - félodipine FLODIL 5mg LP
 - isradipine ICAZ LP 2,5-5 mg
 - lacidipine CALDINE 2-4 mg
 - lercanidipine LERCAN ZANIDIP 10-20 mg
 - manidipine IPERTEN 10-20 mg
 - Nicardipine LOXEN 20mg
 - nifédipine ADALATE 10mg - 20mgLP - CHRONADALATE 30mgLP
 - nitrendipine NIDREL, BAYPRESS 10-20 mg

- bépridil UNICORDIUM 100-200-300 mg ⇒ peut induire des torsades de pointes



- Synthèse des effets cardiaques et vasculaires

Inhibiteurs calciques	Effet inotrope négatif	Bradycardie	Dépression conduction auriculo-ventriculaire	Vaso-dilatation
Dihydropyridines	0	0	0	+++
Diltiazem	+	++	++	++
Vérapamil	+++	+++	+++	++



II. Inhibiteurs calciques

- Effets indésirables
 - céphalées, hypotension, bouffées vasomotrices, constipation, hyperplasie gingivale, élévation transaminases, œdèmes,
 - troubles du rythme cardiaque: bloc, torsades de pointe (surtout avec bépridil (UNICORDIUM*), très rares favorisées si : âgés, hypokaliémie, anti-arythmiques)
- Interactions médicamenteuses
 - DANTRIUM IV (association contre-indiquée ou déconseillée) : risque de torsades de pointe ou de fibrillations ventriculaires
 - anti-arythmiques : effet anti-arythmique du vérapamil
 - bêta-bloquants : trouble de la conduction
 - anti-hypertenseurs : hypotension, surveillance clinique renforcée

II. Inhibiteurs calciques

■ Tableau des effets indésirables

	Vérapamil et diltiazem	DHP
Effets cardiaques		
Troubles de conduction	++	0
Insuffisance cardiaque	++	0
Bradycardies	++	0
Effets liés à la vasodilatation		
Flushes	+	++
Céphalées (début de traitement)	+	++
Œdèmes périphériques	+	++
Aggravation de l'angor	0	++ (DHP demi-vie courte, non LP)
Tachycardie	+ (formes non LP)	



II. Inhibiteurs calciques

- Contre-indications

Vérapamil	Diltiazem	DHP (sauf amlodipine)
Blocs auriculo-ventriculaires du 2 ^e et du 3 ^e degré non appareillés		Infarctus du myocarde datant de < 1 mois
Insuffisance ventriculaire gauche		Angor instable
Hypotension artérielle ou bradycardies sévères		



II. Inhibiteurs calciques

- Surveillance des effets
 - Maux de tête, bouffée de chaleur, tachycardie en début de traitement
 - Allergie, réaction cutanée
 - Douleurs angineuses paradoxales (→ arrêt du TT)
 - Vérifier pression artérielle, fréquence cardiaque
 - Réaliser ECG (diltiazem, vérapamil)
 - Œdèmes des membres inférieures (mesures)

III. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

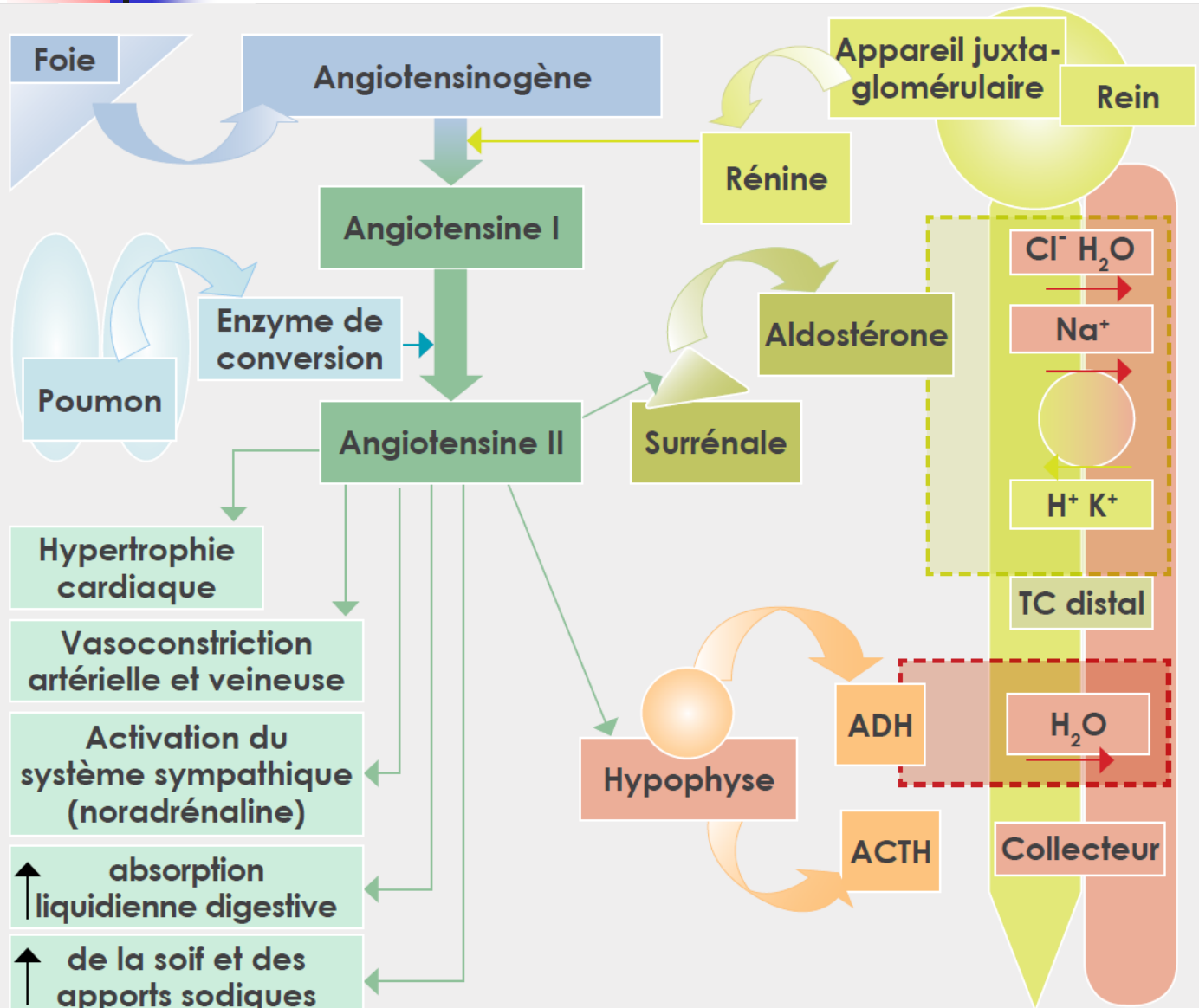




III. IEC

- Mécanisme d'action sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (régulateur important de la PA)
 - Inhibition de l'enzyme de conversion (ECA) responsable de la conversion d'angiotensine I (ATI) en angiotensine II (ATII)
 - L'angiotensine II : puissant vasoconstricteur
 - Diminue synthèse d'aldostérone → d'où effet antihypertenseurs et limite fibrose
 - Néphroprotecteur : ↓ perte urinaire de protéines et ↑ débit sanguin rénal
- IEC : action antihypertensive et vasodilatatrice

Systeme rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)



- 3 signaux stimulent sécrétion rénine :**
- 1) ↓ de la PA
 - 2) ↓ [Na⁺] TC distal
 - 3) (+) adrénergique SNC

Leclerc A-M et al.,
Pratique Clinique. Vol
10 – N°2. 2023

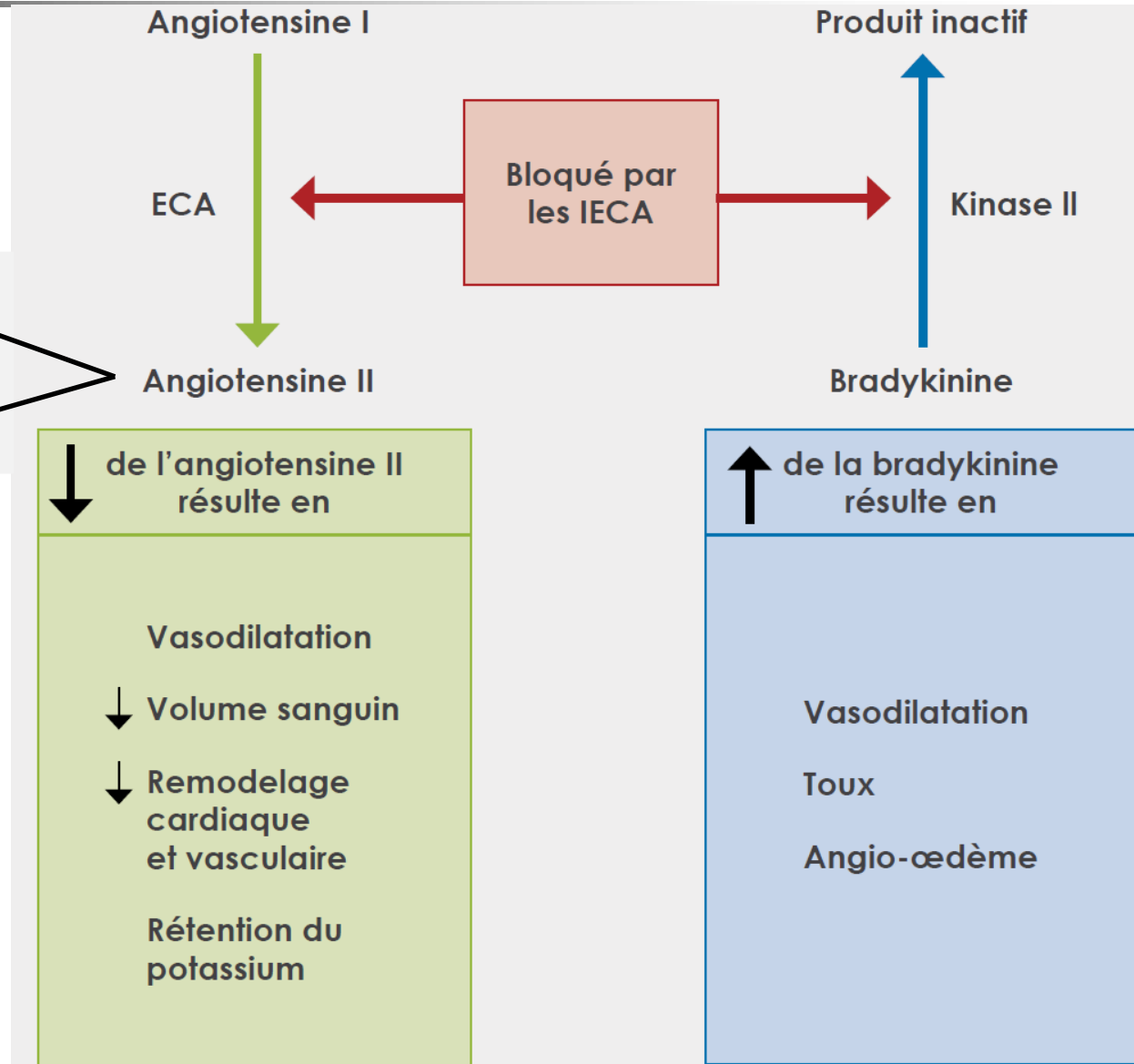
III. IEC

■ Mécanisme d'action

Sécrétion aldostérone
(rétention hydrosodée)

Vasoconstriction (↑ TA)

(I) ECA = (Inhibiteur) Enzyme de Conversion de l'Angiotensine





III. IEC

- Molécules et spécialités
 - bénazépril BRIEM CIBACENE 5-10 mg
 - captopril LOPRIL 25-50 mg
 - énalapril RENITEC 5-20 mg
 - fosinopril FOZITEC 10-20 mg
 - lisinopril ZESTRIL 5-20 mg
 - perindopril COVERSYL 2-4 mg
 - quinapril ACUITEL 5-20 mg
 - ramipril TRIATEC 1,25-2,5-5-10 mg
 - trandolapril ODRIK 0,5-2-4 mg
 - ...



III. IEC

- **Indications** différentes selon spécialités
 - HTA
 - insuffisance cardiaque
 - infarctus du myocarde dans les 24 premières heures
 - post-infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque
 - néphropathie macroprotéïnurique +/- diabétique ID



III. IEC

■ Indications différentes selon spécialités

	Hypertension artérielle	Insuffisance cardiaque	Post-IDM récent	Néphropathie diabétique avec ou sans HTA
IEC				
Bénazépril	×			
Captopril	×	×	×	×
Cilazapril	×	×		
Énalapril	×	×		
Fosinopril	×	×		
Imidapril	×			
Lisinopril	×	×	×	×
Moexipril	×			
Périndopril	×	×	×	
Quinapril	×	×		
Ramipril	×	×		
Trandolapril	×		×	
Zofénopril	×		×	



III. IEC

■ Effets indésirables

- toux sèche persistante (14%)
- manifestations cutanées (14-15%) spontanément réversibles
- altération du goût, dose-dépendante
- hypotension artérielle brutale et/ou insuffisance rénale en cas de déplétion hydrosodée (diurétiques ou régime désodé)
- angioedèmes, céphalées, asthénie,
- hyperkaliémie

Signes et symptômes de hyperkaliémie

- Nausées et vomissements
- Troubles du rythme cardiaque ou de conduction
- Bradycardie ou tachycardie
- Tremblements
- Faiblesse musculaire des membres inférieures
- Paresthésies



III. IEC

- Principales interactions médicamenteuses

IEC	Autres médicaments	Niveau	Effet
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Potassium, « sels de régime » Diurétiques hyperkaliémiants	AD	Sauf si existence d'une hypokaliémie Risque d'hyperkaliémie
	Lithium	AD	Augmentation de la lithémie
	Estramustine	AD	Majoration du risque d'angioedème

AD = Association déconseillée



III. IEC

- **Contre-indications**

- Hypersensibilité
- Antécédent d'angioœdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un IEC,
- Angioœdème héréditaire / idiopathique
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse
- Sténose bilatérale des artères rénales

IV. Antagonistes de l'angiotensine II (ARA II = SARTANS)

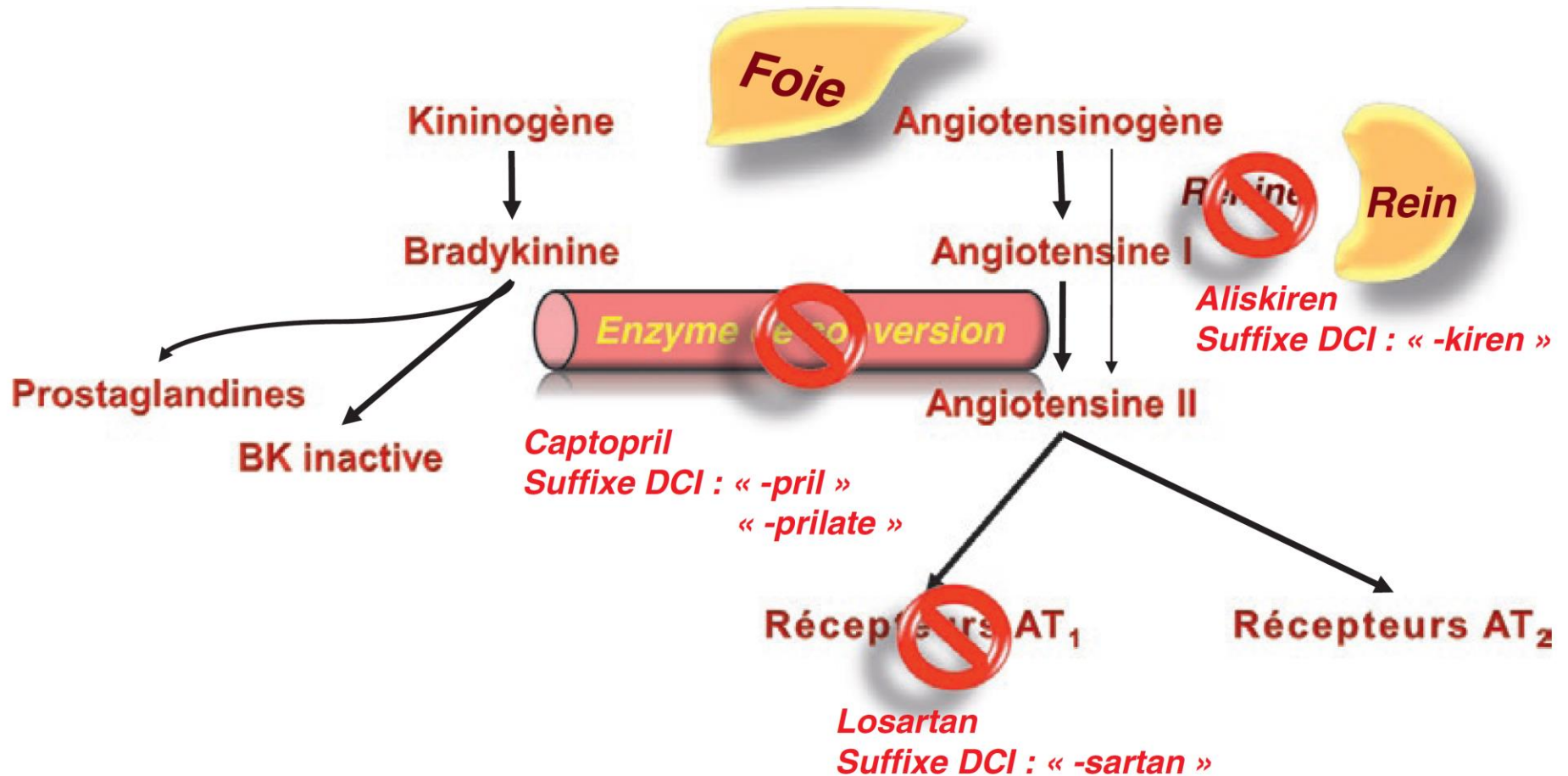




IV. SARTANS

- Mécanisme d'action des sartans sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (régulateur important de la PA)
 - Action en aval par rapport aux IEC
 - Antagonistes des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II localisées au niveau des fibres musculaires lisses vasculaires
 - Effet Cardiovasculaires : \downarrow Fc, antihypertenseur comparable à celui des IEC (alternative intéressante en cas de toux due aux IEC)
 - *Effet Antidiabétiques : les ARA II semblent \downarrow résistance à l'insuline (\uparrow perfu sanguine du pancréas et muscle \rightarrow captation gluco)*

Sites d'action des médicaments inhibiteurs du système rénine-angiotensine





IV. SARTANS

- Molécules et spécialités
 - candésartan ATACAND KENZEN 4-8-16 mg
 - éprosartan TEVETEN 300 mg
 - irbésartan APROVEL 75-150-300 mg
 - losartan COZAAR 50-100 mg
 - Olmésartan ALTEIS, OLMETEC 10-20-40 mg
 - telmisartan MICARDIS, PRITOR 20-40-80 mg
 - valsartan NISIS, TAREG 40-80-160 mg



IV. SARTANS

- **Indications** différentes selon spécialités

	Hypertension artérielle	Insuffisance cardiaque	Post-IDM récent
ARA II			
Candésartan	×	×	
Éprosartan	×		
Irbésartan	×		
Losartan	×		
Olmésartan	×		
Telmisartan	×		
Valsartan	×	×	×



IV. SARTANS

■ **Indications**

- HTA
- Traitement de l'atteinte rénale chez le diabétique type II hypertendu
- Insuffisance cardiaque, avec ou sans IEC

■ **Effets indésirables** (*assez commun avec IEC*)

- risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale en cas de déplétion hydrosodée préalable
- angioedèmes (pas une alternative aux IEC dans ce cas)
- hypotension orthostatique, vertiges, céphalées,
- hyperkaliémie.



IV. SARTANS

- Interactions médicamenteuses
 - Diurétiques épargneurs potassium : surveil. K⁺ et Fct rénale
 - Lithium : augmentation lithémie
 - Insuline, Sulfamide et Hypoglycémiants : hypoglycémie
 - AINS et corticoïdes : ↓ efficacité ARA II
 - Antidép. tricycliques (*ex : clomipramine*) : risque hypoT°
- Contre-indications
 - Allergie, ATCD angio-œdème
 - IR et/ou IH sévère
 - Sténose des artères rénales



V . LES DIURETIQUES



Les Diurétiques

- 1er Mdts anti-HTA (dans les année 50')
- Médicaments incontournables dans la prise en charge de l'HTA, de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale chronique.
- Définition de diurétique
 - au sens littéral: substance qui accroît la diurèse
 - au sens clinique: augmente l'excrétion urinaire du sodium
- Mode d'action
 - Effet diurétique par inhibition de la réabsorption du Na^+ du compartiment urinaire vers le compartiment vasculaire ;
 - S'accompagne d'une élimination d'eau dans le même sens
 - Action sur le K^+ : élimination ou accumulation dans le sang



Les Diurétiques

- **Hypokaliémiants**
 - Diurétiques thiazidiques
 - Diurétiques thiazidiques et apparentés (Anti-HTA faiblement diurétiques)
 - Diurétiques de l'anse
- **Hyperkaliémiants (=Épargneurs potassiques)**
 - Anti-aldostérones et autres diurétiques hyperkaliémiants
- **Associations**
 - Diurétiques hypokaliémiants + épargneurs de K
 - Diurétique + bêta-bloquant (HTA) : LODOZ
 - Diurétique + IEC (HTA) : ZESTORECTIC



Diurétiques thiazidiques et apparentés

- Diurétiques thiazidiques action en 2 à 4 h pdt 12 à 72 h
 - **hydrochlorothiazide** ESIDREX 25 mg cp

- Antihypertenseurs faiblement diurétiques
 - **indapamide** FLUDEX cp 2,5 mg et LP 1,5 mg : 1 cp /j
 - ciclétanine TENSTATEN gél 50 mg: 1 gél /j
 - rares EI
 - Hypokaliémie, hématologiques (indapamide)

Diurétiques thiazidiques et apparentés

- Ces diurétiques ont deux actions :
 - ils empêchent la réabsorption du Na⁺ et du Cl⁻ du compartiment urinaire vers le compartiment vasculaire ;
 - ils augmentent l'élimination du K⁺ du compartiment vasculaire vers les urines.

DCI	Spécialités	Formes et dosages
Diurétiques thiazidiques et apparentés		
Hydrochlorothiazide	Esidrex®(+ associations fixes avec β-bloquants, IEC, ARA II, aliskirène)	Cp. sécables 25 mg
Chlortalidone	N'existe plus qu'en association avec un β-bloquant : Tenoretic®	Cp. 50 mg/12,5 mg cp pellic
Indapamide	Fludex® (+ associations)	Cp. 2,5 mg Cp. LP 1,5 mg
Ciclétanine	Tenstaten®	Gél. 50 mg



Diurétiques de l'anse

- **furosémide** LASILIX ou génériques
 - voie orale: action en 30 à 60 min pdt 6 à 8h
 - LASILIX cp 40 mg et LP 60 mg, LASILIX FAIBLE cp 20 mg, LASILIX solution buvable, LASILIX SPECIAL cp 500 mg
 - voie injectable: action en 2 à 5 min pdt 2 à 3 h
 - LASILIX inj IM IV 20mg/2ml, LASILIX SPECIAL perf IV 250mg/25ml

- **pirétanide** (CI grossesse)
 - voie orale:
 - EURELIX gél 6 mg LP

- **bumétanide** (CI grossesse)
 - voie orale:
 - BURINEX cp 2 et 5 mg
 - injectable:
 - BURINEX inj 0,5mg/2ml, 2mg/4ml, 5mg/20ml

Diurétiques de l'anse

- Ces diurétiques bloquent la réabsorption du Na^+ , du K^+ et du Cl^- au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé.

DCI	Spécialités	Formes et dosages
Diurétiques de l'anse		
Furosémide	Lasilix®	Cp. 20, 40 mg Buvable 10 mg/ml Gél. LP 60 mg Amp. inj. 20 mg IV ou IM Lasilix® spécial amp. IV 250 mg et cp. sécables 500 mg
Pirétanide	Eurélix® LP	Gél. LP 6 mg
Bumétamide	Burinex®	Cp. sécables 1, 2, 5 mg Amp. IV 2 mg

Diurétiques thiazidiques et de l'anse

- **Indications des diurétiques de l'anse et thiazidiques :**
 - **hypertension artérielle,**
 - **Insuffisance cardiaque**
 - **œdèmes**
 - d'origine rénale ou cardiaques,
 - d'origine hépatiques (→ ttt association avec un diurétique épargneur de potassium)
 - **voie IV**
 - œdème aigu du poumon, poussées hypertensives, rétentions sodées sévères
 - **dosage « fort » à 250 mg (IV) et 500 mg (orale)**
 - ne sont à utiliser qu'en cas d'insuffisance rénale sévère



Epargneurs potassiques – Anti-aldostérones

- Molécules, spécialités, indications et posologies
 - **spironolactone ALDACTONE** ou génériques 25-50-75mg cp ou gél : 50 à 150 mg/j en moyenne
 - HTA, états œdémateux, hyperaldostéronisme
 - canrénoate de potassium **SOLUDACTONE** 100-200 mg, IV inj
 - affections médicales et chirurgicales comportant un hyperaldostéronisme et un risque de déplétion potassique.

Epargneurs potassiques – Anti-aldostérones

- Ces diurétiques bloquent les récepteurs où agit l'aldostérone ce qui va favoriser l'accumulation de Na⁺ dans les urines et l'accumulation de K⁺ dans le sang

DCI	Spécialités	Formes et dosages
Antagonistes de l'aldostérone		
Spironolactone	Aldactone® Spiroctan®	Cp. sécables 25, 50, 75 mg
Canrénoate de potassium	Soludactone®	Flacons pour injection IV lente à 100 et 200 mg
Éplérénone	Inspra®	Cp. 25 mg et 50 mg

DCI	Spécialités	Formes et dosages
Associations diurétiques hypo- et hyperkaliémiants		
Spironolactone + altizide (diurétique thiazidique)	Aldactazine®	Cp. sécables 25 mg + 15 mg
Amiloride + furosémide	Logirène®	Cp. 5 mg + 40 mg
Amiloride + hydrochlorothiazide	Modurétic®	Cp. sécables 5 mg + 50 mg
Triamtérène + méthyclothiazide	Prestole®	Gél. 50 mg + 25 mg



Epargneurs potassiques – Non Anti-aldostérones

- Diurétiques hyperk⁺ avec une activité comparable à la spironolactone mais mode d'action différent, action en 2 à 6 h pendant 12-24 h
- L'action est indépendante de l'aldostérone
 - **Entraînent une diminution de la perméabilité luminale au sodium.**
- Souvent en association aux diurétiques hypokaliémiants
- Molécules, spécialités (indications): posologie
 - **amiloride** MODAMIDE cp 5 mg (HTA, œdèmes)
 - amiloride + furosémide LOGIRENE cp (œdèmes de l'insuffisance cardiaque)
 - amiloride + hydrochlorothiazide MODURETIC (HTA, œdèmes)
 - **triamtérène** + diurétique thiazidique PRESTOLE (HTA)



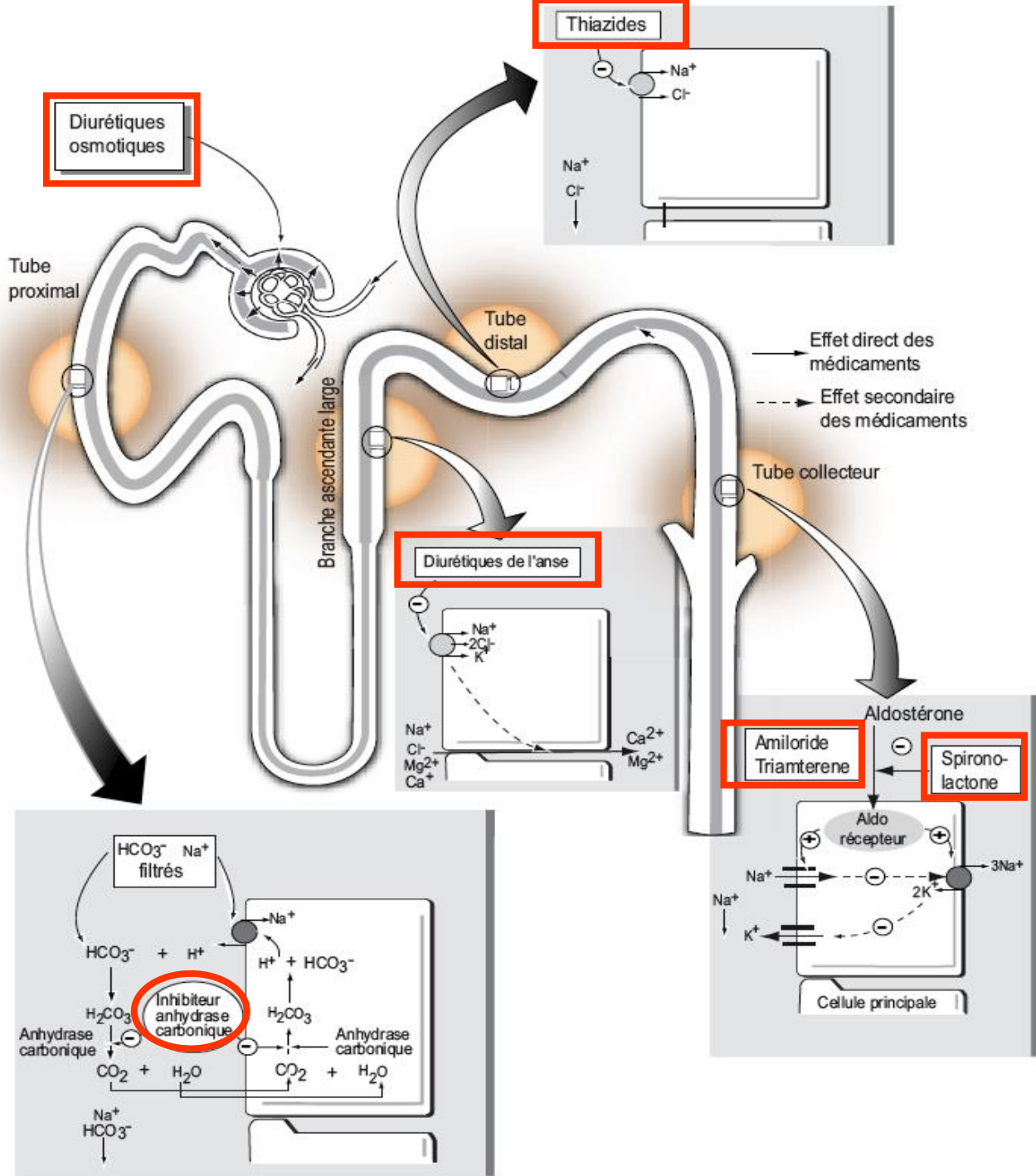
Autres diurétiques hyperkaliémiants

DCI	Spécialités	Formes et dosages
Diurétiques hyperkaliémiants non antagonistes de l'aldostérone		
Amiloride	Modamide®	Cp. 5 mg
Triamtérène	(antérieurement Tériam®) N'existe plus hors association à un diurétique thiazidique	

Association entre diurétique

- **Association entre diurétique hypo et hyperK⁺:**
- Exemple d'indications :
 - ALDACTAZINE cp : HTA, œdèmes

DCI	Spécialités	Formes et dosages
Associations diurétiques hypo- et hyperkaliémiants		
Spironolactone + altizide (diurétique thiazidique)	Aldactazine®	Cp. sécables 25 mg + 15 mg
Amiloride + furosémide	Logirène®	Cp. 5 mg + 40 mg
Amiloride + hydrochlorothiazide	Modurétic®	Cp. sécables 5 mg + 50 mg
Triamtérène + méthyclothiazide	Isobar®	Cp. sécables 150 mg + 5 mg
Triamtérène + hydrochlorothiazide	Prestole®	Gél. 50 mg + 25 mg





Effets indésirables des diurétiques

- Perturbations hydro-électrolytiques
 - **hyponatrémie**, déshydratation, **hypotension** orthostatique
 - **perturbations de la kaliémie** ⇒ surveiller kaliémie
 - anse et thiazidiques: hypokaliémie
 - spironolactone: hyperkaliémie
 - perturbations ioniques diverses
 - déplétion chlorée, hypomagnésémie
- Autres effets indésirables
 - **hématologiques**: pancytopénie (thiazidiques), anémie (triamtérène)
 - allergies cutanées
 - digestifs
 - auditifs par injection trop rapide ou forte dose



Effets indésirables des diurétiques

- Perturbations métaboliques

- **anse et thiazidiques**

- **hyperuricémie** (utilisent même transport actif que a.urique pour élimination) ⇒ crise de goutte
- **hyperglycémie** (↓ insulinosécrétion) ⇒ attention si diabète
- effet sur lipides : ↑ du cholestérol LDL, triglycérides
- risque d'encéphalopathie hépatique **chez insuffisant hépatique ou si cirrhose avancée** (cause déshydratation par diurétiques)

- **spironolactone**

- **endocriniens** : tension mammaire voire gynécomastie dose-dépendante le plus souvent réversible à l'arrêt, impuissance, troubles des règles, aménorrhée, hypokaliémie, pollakiurie

- **triamtérène**

- carence en acide folique, lithiase urinaire



Interactions médicamenteuses

- Majoration des effets **hypotenseurs**
- **Accidents rénaux**
 - néphrotoxicité majorée avec céphalosporines, aminosides
 - insuffisance rénale aiguë: chez malades déshydratés en association avec AINS ou produits de contraste iodés, ou en association avec IEC
 - Aggravation de l'**hypokaliémie** avec laxatifs, glucocorticoïdes, amphotéricine B
- Troubles du rythme cardiaque : **torsades de pointe**
- Augmentation de la **lithiémie** : association diurétique + lithium contre-indiquée, risque mortel par arrêt cardiaque
- **Acidose lactique** notamment avec metformine
- Effet diurétique réduit avec AINS, inducteurs enzymatiques

Critères de choix d'un diurétique

■ Actions sur la kaliémie

- hypokaliémiant
- Hyperkaliémiant

■ Délai et durée d'action

- action rapide (1 h) et brève (6 h): furosémide
- moins rapide (3 à 12 h de délai): amiloride, triamtérène
- retardée (3 j) mais prolongée: spironolactone

■ Puissance d'action

- puissants même en cas d'insuffisance rénale : furosémide
- modérés, inefficaces si insuffisance rénale : thiazidiques
- faiblement natriurétiques mais hyperkaliémiants en cas d'insuffisance rénale : anti-aldostérones



Surveillance d'un traitement diurétique

■ **Surveillance clinique**

- courbe de poids (œdèmes),
- tension artérielle, ECG
- interrogatoire (hypotension, goutte, allergie)

■ **Surveillance biologique**

- ionogramme,
- glycémie si diabète,
- numération formule sanguine

■ **Apport de K⁺ si hypokaliémie**

- alimentation riche en végétaux et jus de fruits,
- médicaments (KALEORID, DIFFU-K...)



Contre-indications à l'utilisation des classes pharmacologiques des anti-hypertenseurs

Classe pharmacologique	Contre-indication absolue	Contre-indication relative
Anticalciques dihydropyridines (amlodipine, nifédipine, lercanidipine, féléodipine)		<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance cardiaque aiguë • Tachyarythmie
Anticalciques non dihydropyridines (vérapamil, diltiazem)	<ul style="list-style-type: none"> • Bloc atrioventriculaire du 2^e ou 3^e degrés • Insuffisance cardiaque aiguë • Dysfonction ventriculaire gauche sévère 	
Bétabloquants	<ul style="list-style-type: none"> • Asthme • Bloc atrioventriculaire du 2^e ou 3^e degrés 	<ul style="list-style-type: none"> • Patients athlétiques • Intolérance au glucose • Syndrome métabolique • BPCO (sauf BB vasodilatateurs)
Diurétiques (thiazidiques, diurétiques de l'anse de Henlé)	<ul style="list-style-type: none"> • Goutte 	<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse • Hypercalcémie (thiazidiques) • Hypokaliémie • Intolérance au glucose • Syndrome métabolique
IEC / ARA	<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse • IRA • Hyperkaliémie • Œdème angioneurotique • (pas ARA) • Sténose bilatérale de l'artère rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • Femmes en âge de procréer
Antialdostérone	<ul style="list-style-type: none"> • IRA ou IRC sévère • Hyperkaliémie 	

VI. Inhibiteur direct de la rénine (IDR)

VI. Inhibiteur direct de la rénine (IDR)

■ Mécanisme d'action

L'aliskiren (RASILEZ*) est un inhibiteur direct de la rénine humaine, non peptidique, sélectif et puissant, actif par voie orale.

En inhibant l'enzyme rénine, l'aliskiren inhibe le système-enzyme-angiotensine (SRA) au point d'activation, en bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et en réduisant les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II.

Aliskiren apportait un **service médical rendu (SMR) insuffisant** et n'avait **pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'HTA**

VII. Anti-hypertenseurs centraux





VII. Anti-hypertenseurs centraux

■ **Clonidine et apparentés**, par voie orale

- Molécules et spécialités
 - Clonidine CATAPRESSAN
 - Autres représentants du groupe: rilménidine HYPERIUM, moxonidine PHYSIOTENS
- Indications
 - AMM: traitement au long cours des HTA de gravité moyenne,
 - autres (hors AMM): migraines et céphalées récidivantes, traitement des manifestations aiguës de sevrage aux opiacés.
- Effets indésirables
 - sédation, somnolence, cauchemars, dépression, bouches sèche, rhinite, gynécomastie et impuissance chez l'homme



VII. Anti-hypertenseurs centraux

■ **Contre-indications**

- ATCD de dépression psychique: action sédatrice, dépressive
- prudence si angor ou insuffisance circulatoire cérébral car diminue le débit systémique
- prévenir le patient du risque baisse de vigilance
- ne jamais interrompre brutalement car risque de sevrage (agitation, insomnie, céphalées, tremblements, douleurs musculaires) et de rebond de HTA

■ **Associations**

- favorables: diurétiques
- à éviter: bêta-bloquants (bradycardie excessive)
- à proscrire: psychotropes, alcools, sédatifs



VII. Anti-hypertenseurs centraux

■ Alpha-méthylidopa

- médicament efficace, peu d'incident d'hypotension artérielle orthostatique et d'impuissance
- mais apparition d'un test de Coombs positif (Ac dirigés contre les GR) après 4 à 12 mois de traitement avec risque d'anémie hémolytique qui doit alors être arrêté

■ Spécialités

- voie orale: ALDOMET cp 250 et 500 mg ou générique
- voie IV: ALDOMET amp 250 mg inj

■ Indication et posologie

- HTA moyennes ou sévères, seul ou associé à diurétique
- 500 à 750 mg /j en 2-3 prises puis ajusté jusqu' à 3 g/j



VII. Anti-hypertenseurs centraux

■ **Effets indésirables**

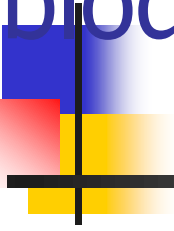
- bradycardie excessive, hypotension orthostatique, œdèmes
- hyperprolactinémie, gynécomastie, impuissance
- sédation, cauchemars
- syndrome parkinsonien
- allergie: fièvre, cutanée
- hépatite cytolytique

■ **Associations médicamenteuses**

- favorables: diurétique, dihydralazine
- à éviter: antidépresseurs psychiques

VIII. Vasodilatateurs

VIII.a. Vasodilatateurs alpha-1-bloquants



VIII.a. Vasodilatateurs alpha-1- bloquants

Prazosine

- **MINIPRESS** 1-5 mg en 1 à 4 prises/j,
- **ALPRESS LP** 2,5-5 mg en 1 prise /j,
 - posologie progressive
 - Indications
 - HTA de toute gravité, plutôt en association avec diurétique
 - insuffisance cardiaque, phénomène de raynaud
 - Effets indésirables
 - effet de 1ère dose: hypotension orthostatique, lipothymie, syncope, prise au coucher et rester allongée quelques heures avant de se relever
 - œdème, impuissance



VIII.a. Vasodilatateurs alpha-1- bloquants

Urapidil

- **EUPRESSYL** 30-60 mg en 2 x/j
- **MEDIATENSYL** 30-60 mg en 2 x/j
 - Indication: HTA
 - Effets indésirables peu fréquents et généralement transitoires: vertiges, nausées, céphalées

VIII. Vasodilatateurs

VIII.b. Vasodilatateurs directs



VIII.b. Vasodilatateurs directs

- **Minoxidil LONOTEN** cp 10 et 5 mg
 - Indications
 - hypertensions d 'origine rénale
 - Posologie
 - 40 mg/j
 - Effets indésirables
 - tachycardie,
 - rétention eau et sel,
 - modifications de ECG,
 - hypertrichose (pilosité ↑)

IX. Anti-hypertenseurs d'urgence





IX. Anti-hypertenseurs d'urgence

- **BREVIBLOC, TRANDATE**: cf. bêta-bloquant
- **Nicardipine LOXEN** 10 mg/10ml IV: inhibiteur calcique
- **Clonidine CATAPRESSAN** amp 0,15 mg injectable IM IV
- **Urapidil EUPRESSYL** 25mg/5ml-50 mg/10ml IV
 - Indications : Urgence hypertensive, et en milieu d'anesthésie
- **Nitroprussiate de sodium, NITRIATE® 50 mg** : vasodilatateur
 - Indications : Urgence hypertensive, et en milieu d'anesthésie
 - Effets indésirables
 - liées à l'hypotension: N, V, céphalées, palpitations
 - exceptionnels: acidose métabolique, cyanose
- **Dihydralazine, NEPRESSOL®** 25mg/2ml: vasodilatateur
 - Indiqué dans certaines **pré-éclampsies** graves mettant en jeu le pronostic vital maternel. En l'absence de contre-indication, Nepressol sera administré en association à un bêtabloquant

Choix du traitement anti-HTA en cas de situations particulières

Indications spécifiques	Classes thérapeutiques préférentielles
Sujet âgé, hypertension systolique	Diurétique thiazidique Inhibiteur calcique dihydropyridine de longue durée d'action
Néphropathie diabétique (type 1) à partir du stade de microalbuminurie	IEC ou ARA II Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)
Néphropathie diabétique (type 2) à partir du stade de microalbuminurie	ARA II ou IEC Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)
Néphropathie non diabétique	IEC ou ARA II Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse (si IR sévère)
Cardiopathie post IDM	IEC Bêtabloquant
Maladie coronarienne	Bêtabloquant Inhibiteur calcique de longue durée d'action
Insuffisance cardiaque systolique	Diurétique thiazidique Diurétique de l'anse IEC (1 ^{re} intention) ou ARA II (en cas d'intolérance IEC) Bêtabloquant Antialdostérone (aux stades III et IV de la NYHA)
Hypertrophie ventriculaire gauche	ARA II Diurétique thiazidique
Antécédents d'accident vasculaire cérébral	Diurétique thiazidique Diurétique thiazidique et IEC

Surveillance d'un traitement anti-HTA

- Respecter les doses et les prises par jour (au cours des repas pour les β bloquants, les inhibiteurs calciques)
 - Pour améliorer la tolérance digestive. Les comprimés ne doivent être ni sucés, ni croqués ni écrasés
- Tenir compte des interactions médicamenteuses
- Les IEC doivent être pris en position assise ou allongée (1ère prise)
 - La pression artérielle peut diminuer rapidement et entraîner des symptômes d'hypotension (vertiges, chute)
- Ne pas arrêter un traitement en cours sans avis médical
 - Afin d'éviter au maximum les fluctuations

Surveillance d'un traitement anti-HTA

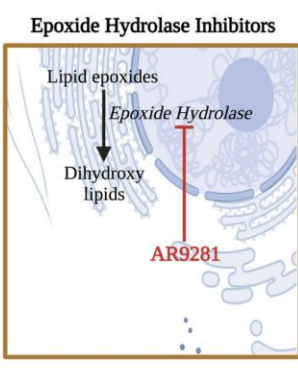
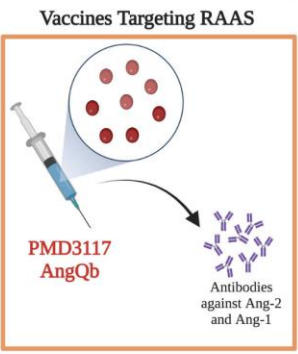
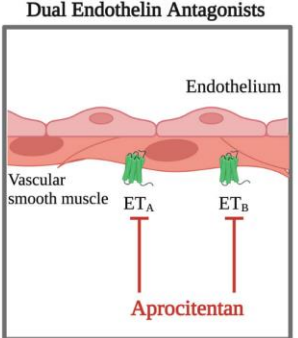
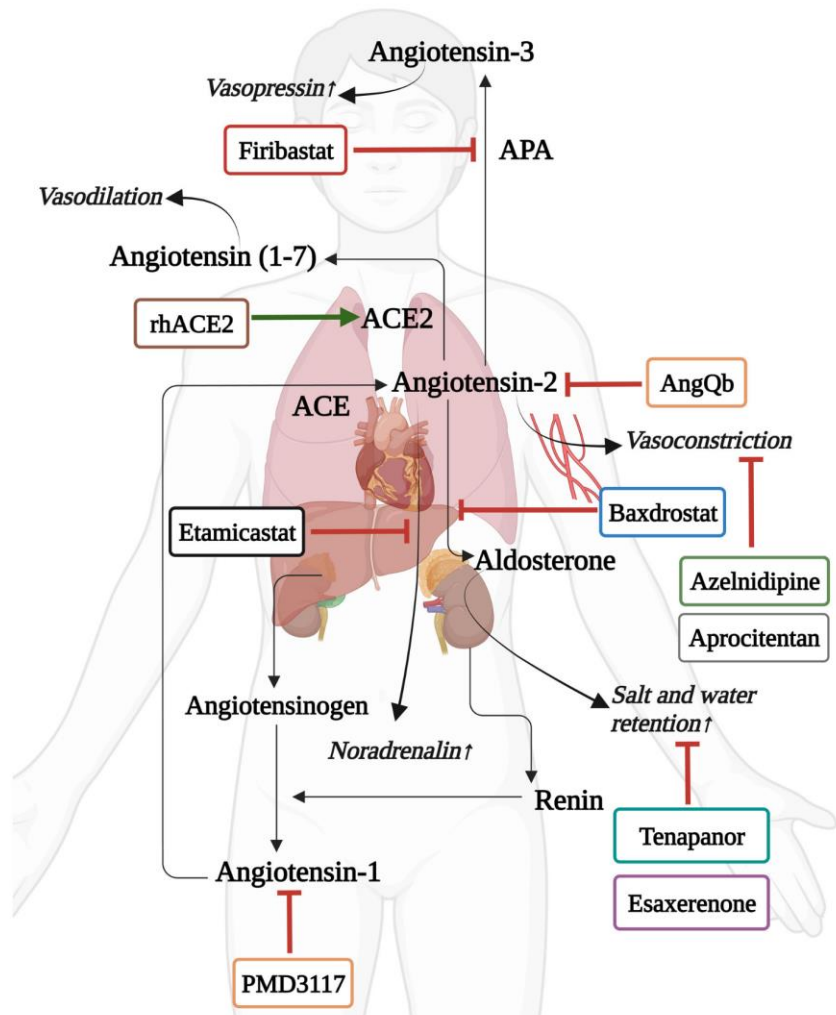
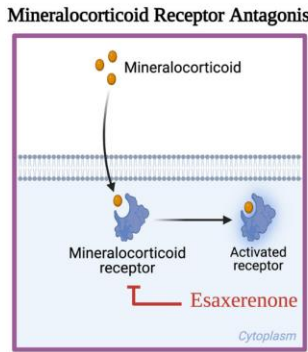
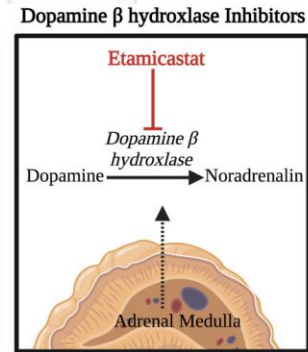
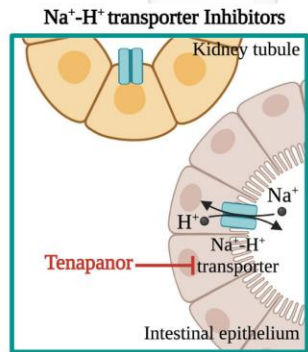
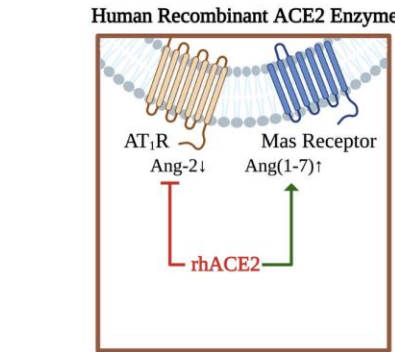
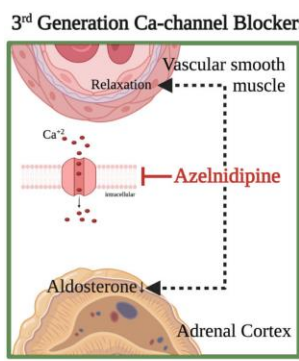
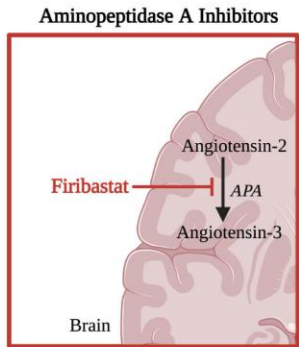
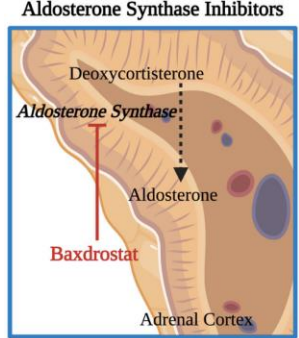
- Mesure régulière de la pression artérielle en position couché et debout
 - Pour vérifier l'efficacité du traitement et surtout rechercher une hypotension orthostatique.
 - En cas de diabète, et/ou avec une insuffisance rénale (freine évolution)
- Devant toute anomalie (malaise, tachycardie, bradycardie excessive), surveiller la fréquence cardiaque
 - Sujet jeune < 50 battements/min
 - Sujet âgé < 60 battements/min
- Ces médicaments entraînent une mauvaise tolérance bronchique (IEC)
 - Râles, toux persistante → motive l'arrêt du traitement
- Un électrocardiogramme doit être réalisé une fois par an
 - En vue de détecter des signes d'insuffisance cardiaque

Surveillance d'un traitement anti-HTA

- Des effets gênants mais sans gravité peuvent apparaître au cours du traitement
 - Cela ne motive pas l'arrêt du traitement, surtout sans avis médical
 - Si les effets gênants persistent, en aviser le médecin
- Suivi d'un régime alimentaire Sain
 - Éviter la consommation d'alcool et boissons alcoolisées
 - Favoriser un régime végétarien
- Arrêt du tabagisme
 - Le tabac est un facteur de risque de l'hypertension artérielle
- Pratiquer une activité physique régulière (natation, bicyclette, jogging) : 3 séances hebdomadaires pendant 40 minutes.
 - Améliore le rythme cardiaque



Nouveaux médicaments antihypertenseurs et leurs mécanismes d'action



- APA : Aminopeptidase A,
- Ang : angiotensine 1-7,
- Ang-1 : angiotensine-1,
- Ang-2 : angiotensine-2,
- AT₁ R : récepteur de l'angiotensine-2 AT1,
- AngQb : peptide dérivé de l'angiotensine-2 conjugué au VLP Qb,
- ET-Endothéline,
- rhACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine humaine recombinante-2,