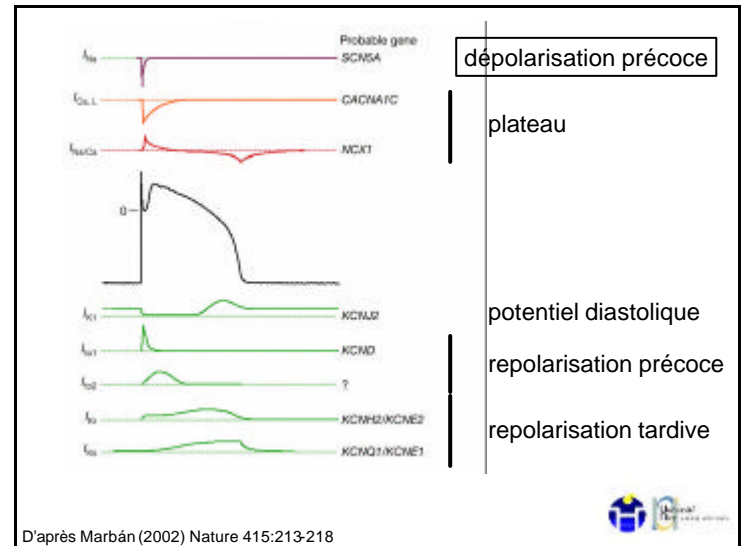
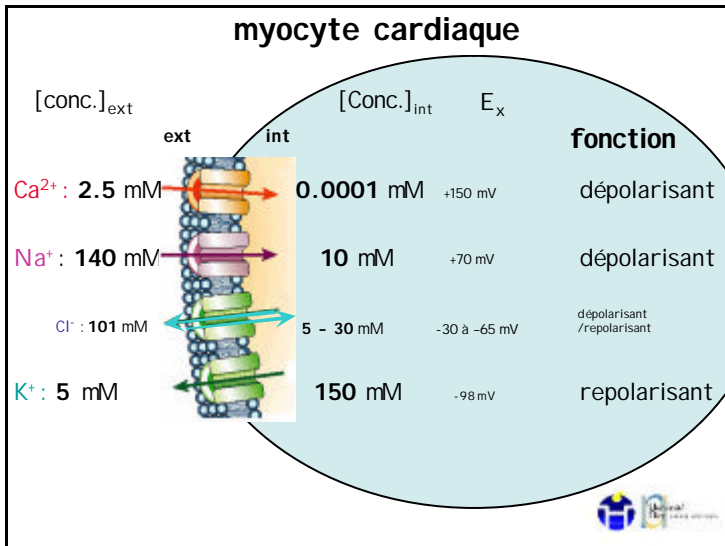
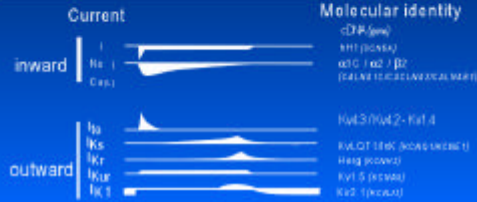
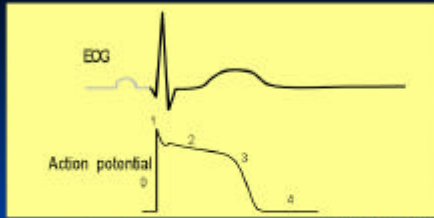
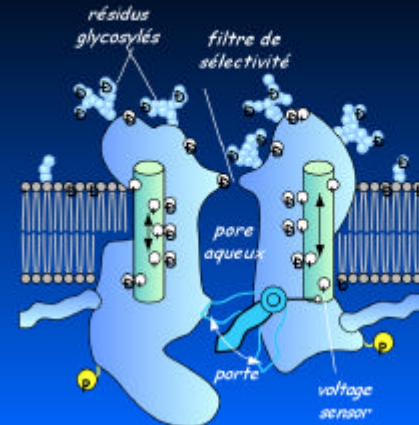


# 1. Les antagonistes calciques

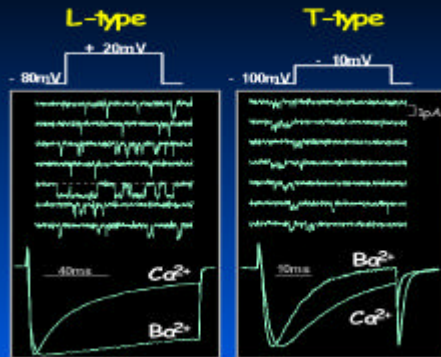





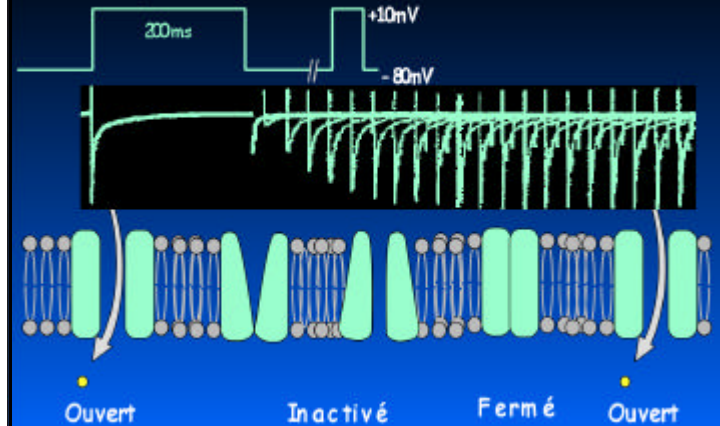
## Le canal ionique dépendant du voltage

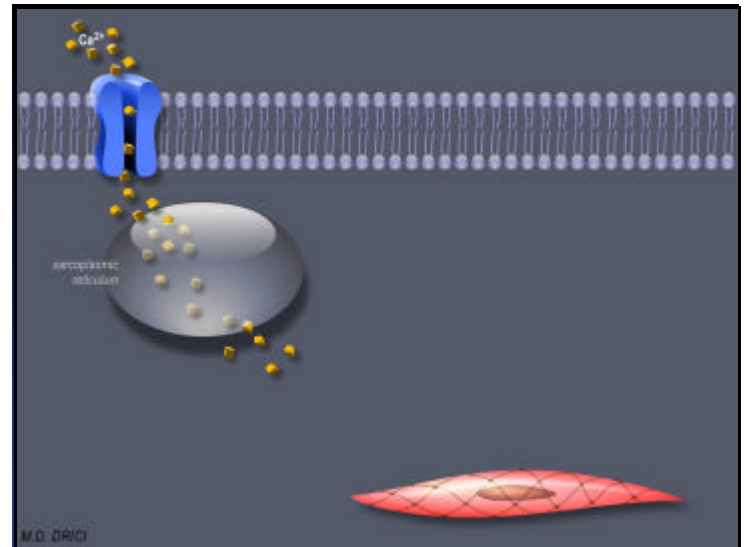
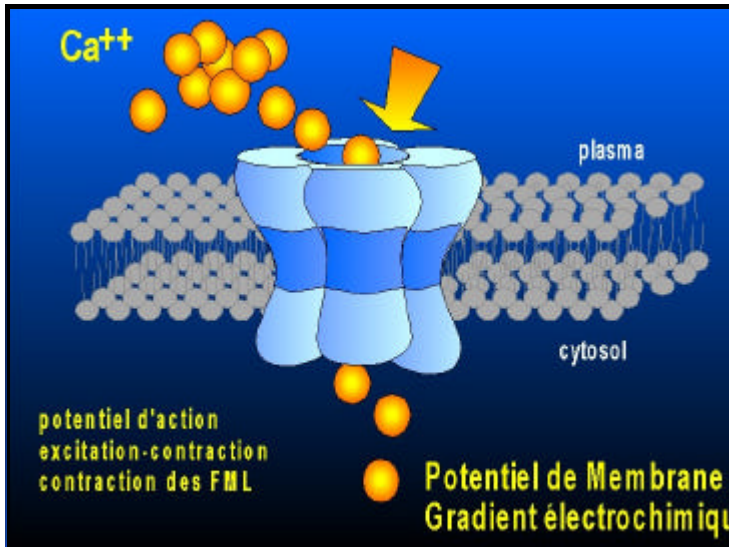
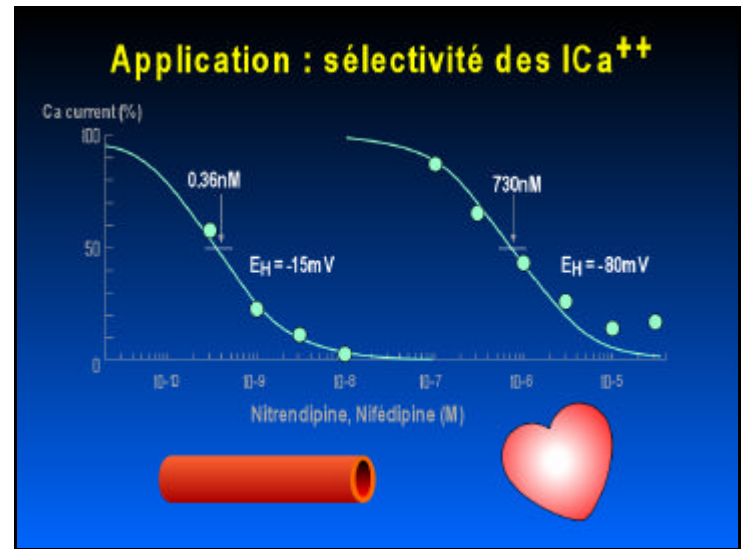
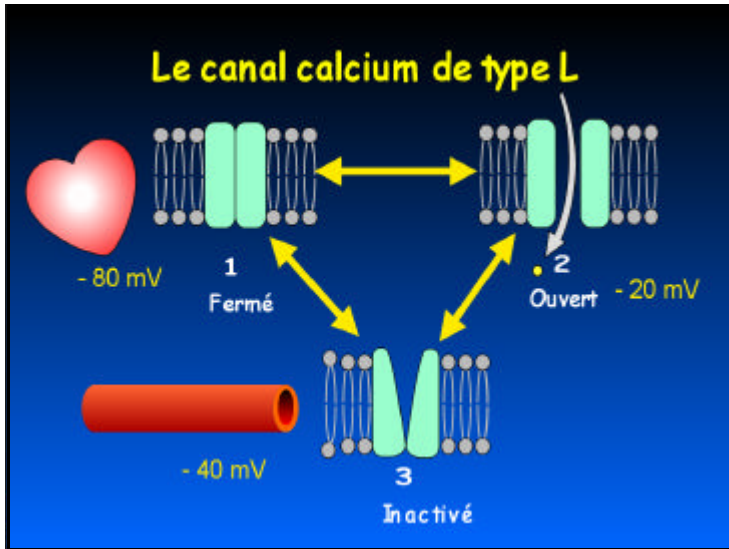


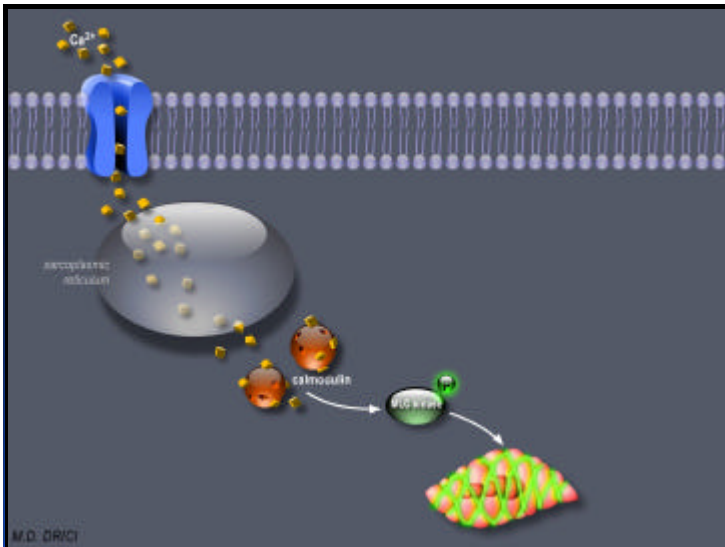
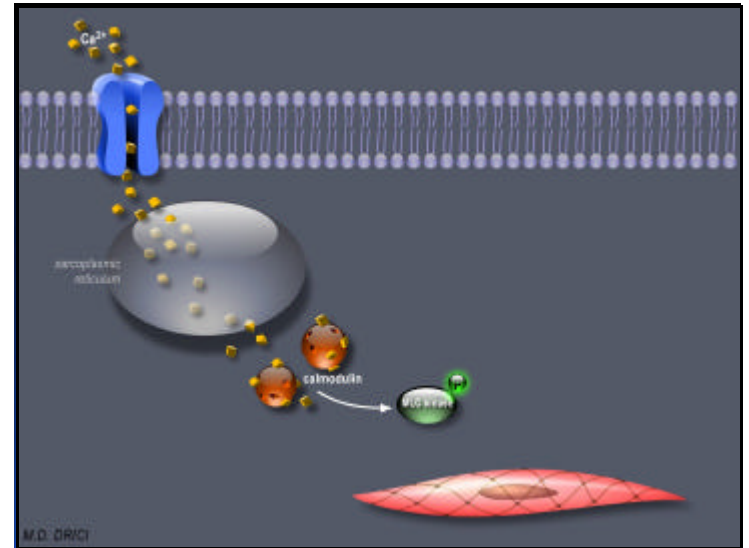
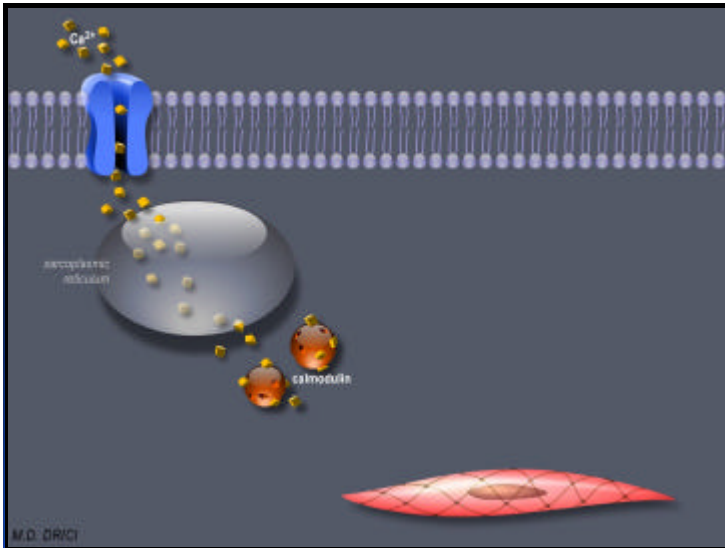
## Canaux Ca<sup>2+</sup> "single channel" et courants natifs



## temps dépendance de l'inactivation

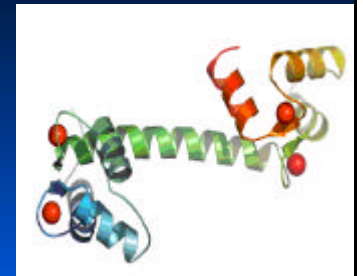


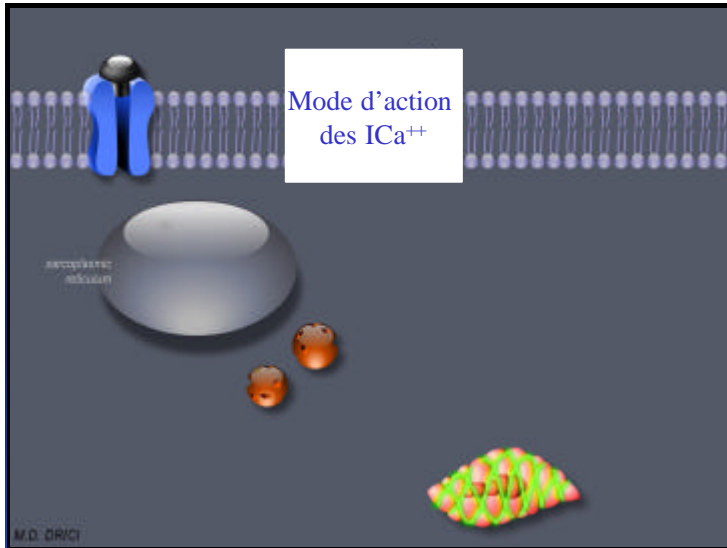




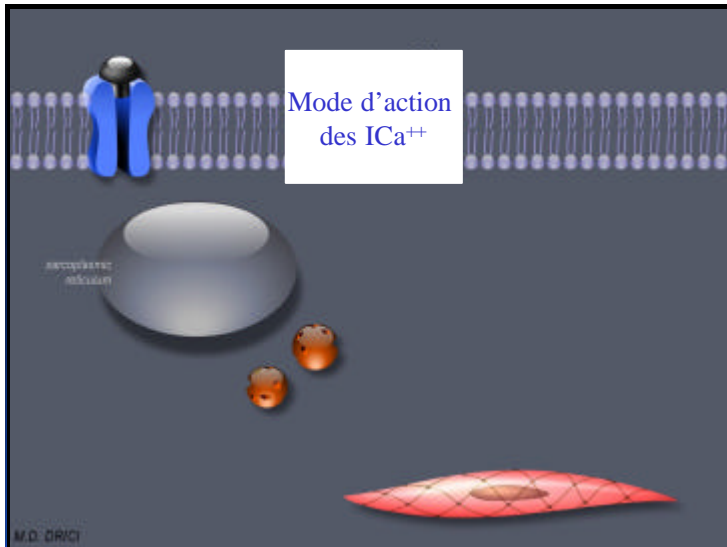
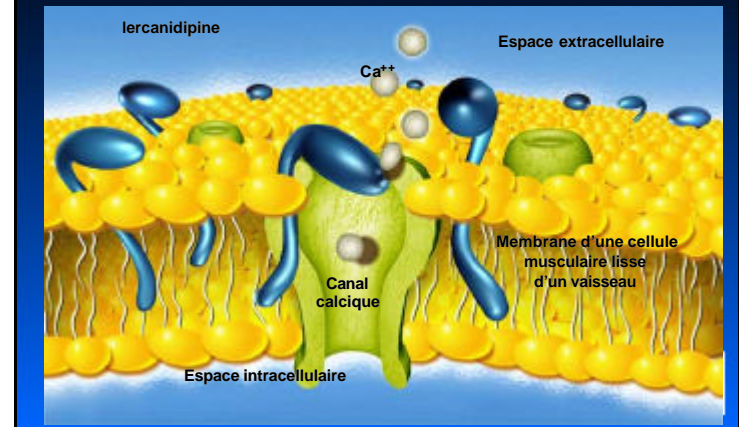
## Le calcium est essentiel pour la contraction de la FML

- Calmoduline- $\text{Ca}^{++}$
- Calmoduline kinase
- Phosphorylation des fibres musculaires lisses (MLC)
- Couplage acto-myosine





## Interaction avec le canal calcique



## Antagonistes calciques

classe thérapeutique disparate

- les dihydropyridines : tropisme vasculaire +
  - Action d'installation rapide, durée courte : Nifédipine, nicardipine, félodipine
  - action progressive, durée prolongée : lacidipine, amlodipine, lercanidipine
- Les benzothiazépines : le diltiazem
- Les phénylalkylamines : le vérapamil

## Classification clinique des antagonistes calciques

- Effets cardiaques et vasodilatation
  - Vérapamil (Isoptine®) et diltiazem (Tildiem®)
- Effets vasculaires principalement
  - Nifédipine, (Adalate®)
  - Nitrendipine, Nicardipine (Loxen®)
  - Félodipine, Amlodipine, lacidipine, lercanidipine

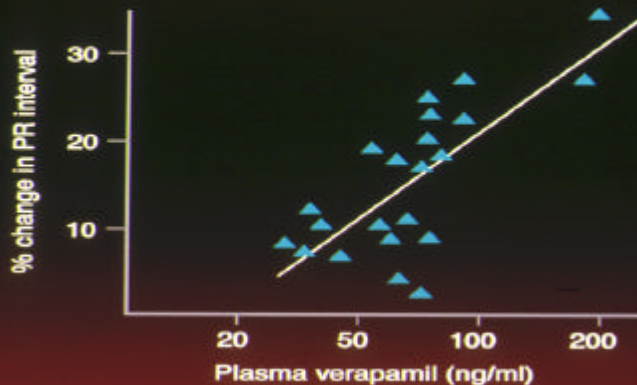


## Contre-Indications, Précautions

- Les dihydropyridines sont contre-indiquées ou déconseillées en cas de désir de grossesse.
- Le vérapamil et le diltiazem sont contre-indiqués en cas
  - de dysfonction sinusale,
  - de trouble de conduction supra-ventriculaire non appareillée
  - d'insuffisance cardiaque.
  - pas de preuve du bénéfice des ICA dans l'IDM



## Plasma Verapamil vs. PR Interval Prolongation (N=5)



Johnston A et al. Br J Clin Pharmacol 1981; 12:397

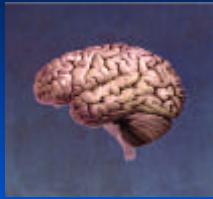
## Effets indésirables :

- « Triade » des vasodilatateurs pour les DHP
- œdèmes des membres inférieurs (non sensibles aux diurétiques)
- céphalées et flushs
- Palpitations (accélération de la FC)
- Effets indésirables spécifiques: pour les non DHP
  - vérapamil : constipation
  - Vérapamil et diltiazem : bradycardies, blocs de conduction auriculo-ventriculaire, dépressions de la fonction contractile



Conclusion :  
quelque soit le mécanisme d'action sur les organes cibles, les I Ca<sup>++</sup> ont des indications importantes

- Hypertension systolique isolée
- patients âgés
- dihydropyridines de longue DA

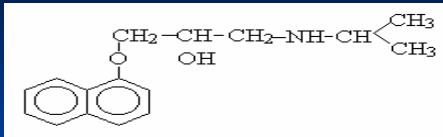


## DHP d'action rapide

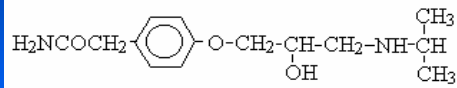
- administration sublinguale déconseillée dans les poussées d'HTA (chute tensionnelle rapide, intense et brève).
- certaines urgences hypertensives vraies les nécessitent par voie veineuse.
- déconseillés au long cours dans l'HTA.

## 2. Les bêta-bloquants structure catécholaminergique

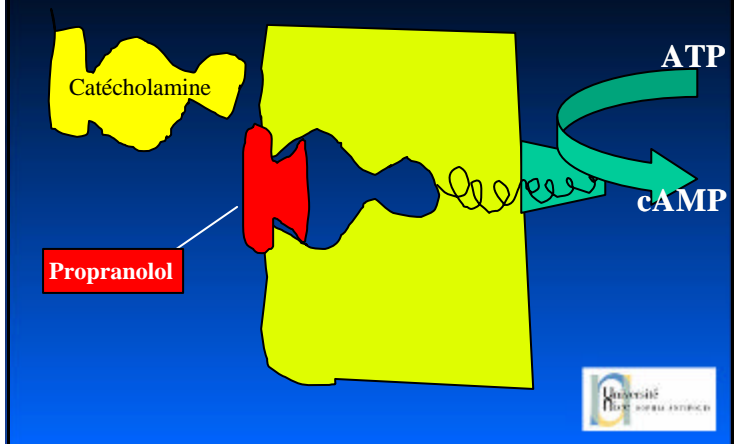
### PROPRANOLOL

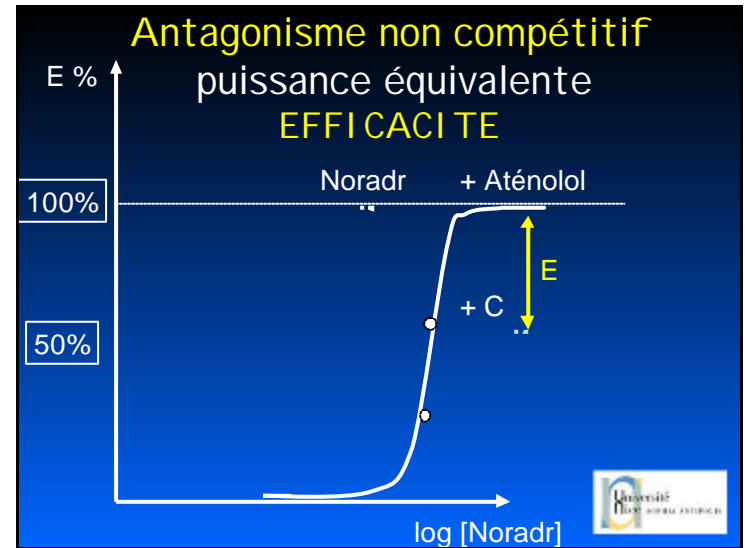
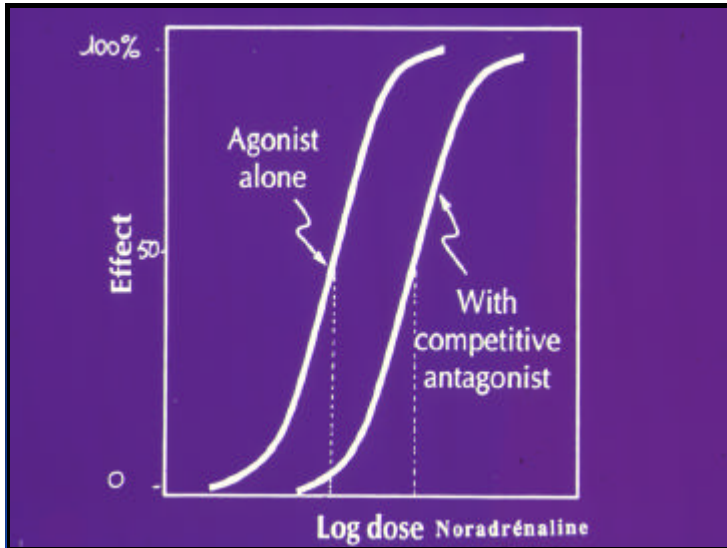


### ATENOLOL



## Les bêta-bloquants : Mode d'action





## propriétés pharmacodynamiques

- Effets cardio-vasculaires
- Diminuent :
  - la fréquence cardiaque : **chronotrope négatif**
  - La contractilité myocardique: **inotrope négatif**
  - le débit cardiaque
  - la pression artérielle
  - la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire **dromotrope négatif**
  - L'excitabilité : **effet bathmotrope négatif**

## Classification des bêta-bloquants

- 1 caractéristiques pharmacocinétiques
- 2 sélectivité,
- 3 pouvoir agoniste partiel
- 4 propriétés ancillaires (alpha -)

## 2.1 Pharmacocinétique : hydro- ou lipophiles

- Hydrophile : exemple aténolol (Ténormine®)
  - Demi-vie longue
  - Faible variabilité
  - Élimination rénale
- Lipophile : exemple propranolol (Avlocardyl®)
  - Métabolisme hépatique
  - Variabilité interindividuelle
  - Demi-vie courte

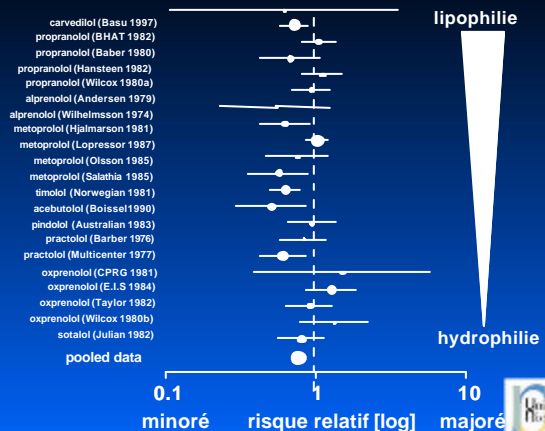


## propriétés pharmacocinétiques

- Béta-bloquants lipophiles hautement métabolisés à demi-vie courte
  - Propranolol : Avlocardyl®
  - Métoprolol : Seloken®, Lopressor®
- Béta-bloquants hydrophiles peu métabolisés à demi vie longue
  - Nadolol : Corgard®
  - Aténolol : Ténormine®



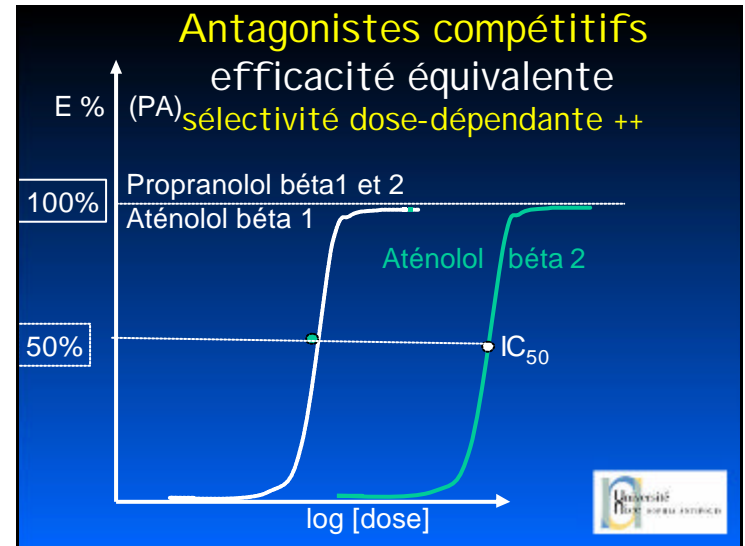
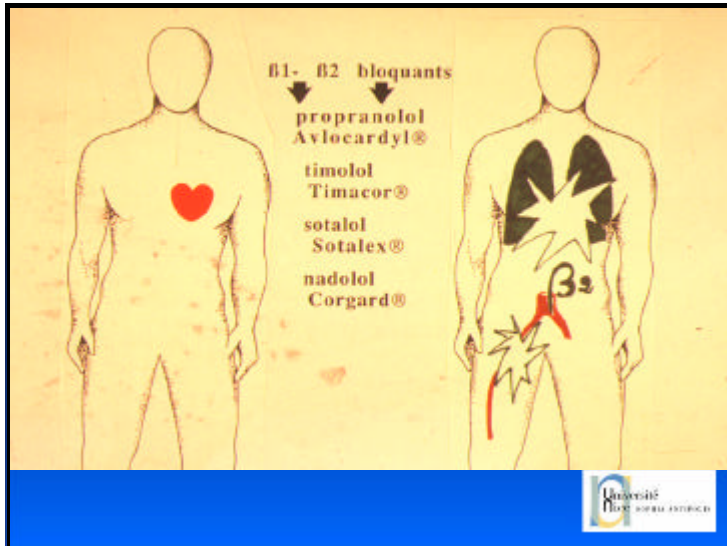
## b blocage chronique dans la prévention secondaire de la mortalité coronarienne



## 2.2: La sélectivité bêta 1

- Propriétés bloquantes des récepteurs bêta 1 adrénergiques
- Rôle essentiel en cardiologie
- Conservent de manière relative la relaxation bronchique, des vaisseaux et les actions métaboliques de type bêta 2 adrénergique





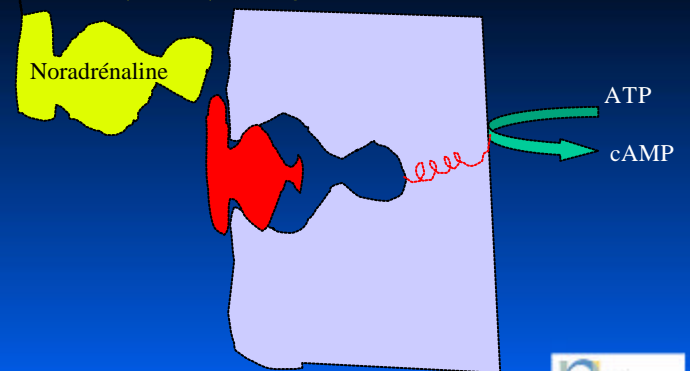
## Les bêta-bloquants « sélectifs » bêta 1

exemple : aténolol, acébutolol (Sectral®)

- Moins d'effets indésirables
- Effet sélectif hautement dépendant de la concentration sanguine, et donc de la dose et des patients.
- Cette sélectivité disparaît aux fortes doses



## 2.3. L'activité agoniste partielle (ASI) ex: pindolol (Visken®)



## 2.4. Propriétés ancillaires

- De Classe III (antiarythmique)
  - Sotalol (Sotalex®)
- Alpha-bloquantes
  - Labétalol (Trandate®)



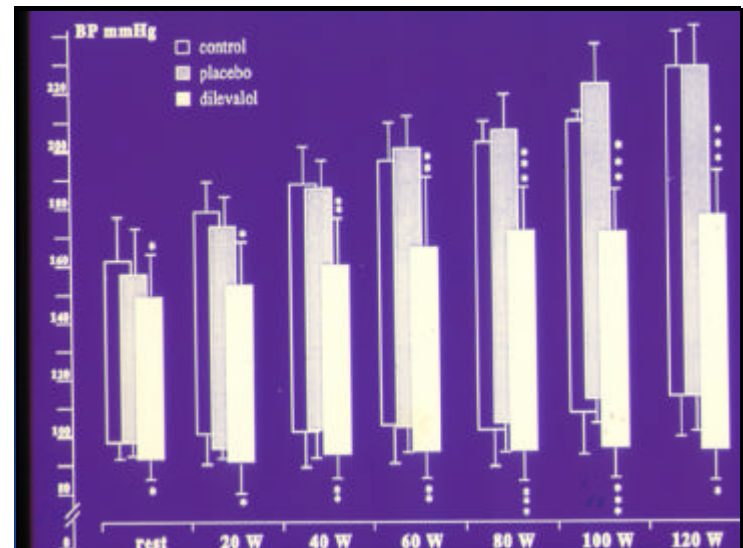
## HTA

- Mécanisme de leur effet antihypertenseur : blocage bêta 1
  - baisse du débit cardiaque
  - diminution de la contractilité
  - baisse de la production de rénine
  - Possiblement : baisse du tonus sympathique par une action centrale.



## ANGOR

- réduisent le travail cardiaque et la consommation myocardique en oxygène.
- réduisent l'augmentation de fréquence cardiaque et de pression artérielle au cours de l'effort physique
- Intérêt dans l'insuffisance coronarienne



## Effets indésirables

- **Cardiovasculaires.**
  - La bradycardie sinusale
  - Blocs de conduction AV



## Effets indésirables non CV

- Asthénie, dépression
- refroidissement des extrémités, syndrome de raynaud
- troubles digestifs
- Impuissance
- insomnie et cauchemars, troubles du sommeil



## Effets indésirables

- Les bêtabloquants peuvent masquer certains signes cliniques d'hypoglycémie chez le patient diabétique.
- Il ne faut pas interrompre brutalement le traitement (up régulation des récepteurs et "orage adrénérgique")
- Insuffisance cardiaque : indication et précaution d'emploi



## Indications thérapeutiques

- Hypertension artérielle,
- insuffisance coronaire,
- insuffisance cardiaque.
- Hyperthyroïdie,
- prévention des complications de l'hypertension portale,
- glaucome



## Contre-Indications

- bradycardie (< 50 battements/min),
- bloc auriculo-ventriculaire du 2e ou 3e degré,
- l'asthme avéré et les BPCO
- syndrome de Raynaud
- dépression sévère

Insuffisants cardiaques sauf si elle constitue une indication (bisoprolol : Cardensiel®, carvedilol : Kredex®...)



## 3. Les diurétiques

- Un diurétique négative le bilan hydro-sodé des liquides extracellulaires de l'organisme. On distingue
- les aquarétiques qui augmentent l'élimination de l'eau,
- les natriurétiques (ou salidiurétiques) qui augmentent l'élimination du sel, et
- les diurétiques épargneurs du potassium (faiblement natriurétiques) mais surtout antikaliurétiques.

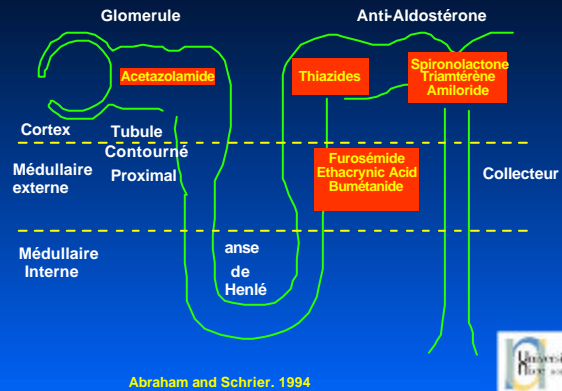


## Mécanisme d'action des diurétiques

- Rein : filtration 25 000 mmol Na<sup>+</sup>
- 99% réabsorbé
- réabsorption tubulaire, active dans sa plus grande partie.
- régulation du bilan sodé : ajustement infime fraction (quelques %) de la réabsorption du sodium dans les différents segments tubulaires.



## sites d'action tubulaire des diurétiques courants



## Classification

- Les natriurétiques inhibent la réabsorption tubulaire active du  $\text{Na}^+$ .
- Ils sont classés selon leur site d'action ou le type de transport actif qu'ils inhibent (spécifique d'un segment).
- Les diurétiques sont tous fortement liés aux protéines et donc peu filtrés.
- Ils atteignent leur site d'action dans la lumière tubulaire par sécrétion tubulaire proximale.



## Tube Contourné Proximal

- Dans le TCP, environ 60% du sodium filtré est réabsorbé iso-osmotiquement.
- contre-transport  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  (échangeur sodium-proton) : réabsorption d'un  $\text{Na}^+$  contre l'excrétion d'un  $\text{H}^+$ .
- anhydrase carbonique :  $\text{H}^+$  et  $\text{HCO}_3^-$  donnent  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$ . Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) induisent une: diurèse riche en bicarbonates, avec acidose métabolique



## Anse de Henlé

- **branche large ascendante** : 25%  $\text{Na}^+$  réabsorbé – cotransport apical  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ - $2\text{Cl}^-$ .
- **Protéine de transport spécifiquement inhibée par les "diurétiques de l'anse"** (furosémide, bumétanide)
- effet salidiurétique très important (ainsi que  $\text{Mg}^{++}$ )
- inhibent la réabsorption passive du calcium calciurétiques.
- Effet vasodilatateur (stimul. Prostaglandine ?)



## Diurétiques de l'anse

- Furosémide • Lasilix<sup>®</sup> et Furosémide RPG<sup>®</sup> 40mg
  - Faible (20mg)
  - Retard (60mg)
  - Injectable 20 et 500mg
- Bumétanide • Burinex<sup>®</sup> (cp 1mg et inj 0.5 et 2 mg)



## Tube Contourné Distal

- 5% du Na<sup>+</sup> réabsorbé
  - (cotransport apical Na-Cl).
- Inhibé par les « thiazidiques »
  - Hydrochlorothiazide, indapamide, chlortalidone.
- longue durée d'action,
- inefficace en cas d'Insuffisance Rénale.  
(Clairance créat <30 ml/min)
- source fréquente d'hypokaliémie.
- augmentent la réabsorption du calcium dans ce segment du néphron, indépendamment du Na<sup>+</sup> : anticalciurétiques



## Thiazidiques

- Hydrochlorothiazide • Esidrex<sup>®</sup> cp à 25 mg
- Indapamide • Fludex<sup>®</sup> : 0,625 -1,5 mg
- Chlortalidone • Hygroton (plus en France)



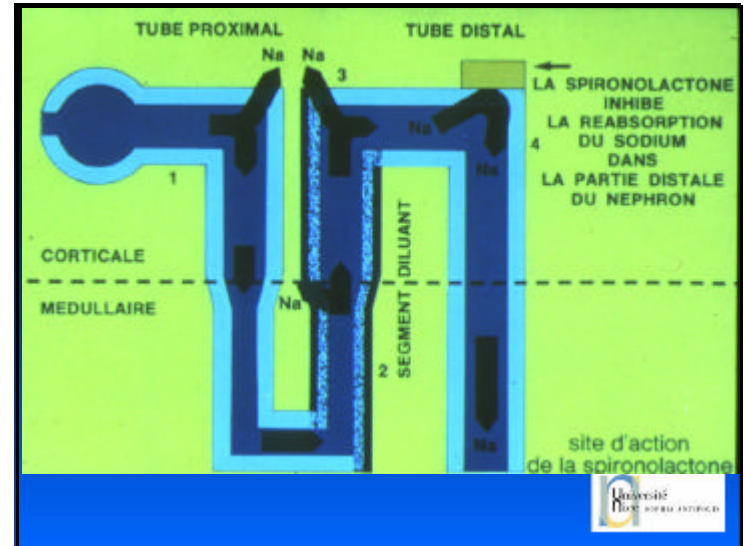
## Tube Collecteur Cortical

- **amiloride et spironolactones** : effet natriurétique faible (3% du Na<sup>+</sup>).
- bloquent I<sub>Na</sub> apical.
- diminution de la sécrétion de H<sup>+</sup> et de K<sup>+</sup> ("diurétiques épargneurs du potassium")
- **spironolactones** : antagonistes compétitifs des récepteurs aux minéralocorticoïdes.
- inhibition faible de réabsorption du Na<sup>+</sup>



## Epargnants potassiques

- Spironolactone
- Aldactone<sup>®</sup>, Spironolactone<sup>®</sup> RPG, Soludactone<sup>®</sup> Insprax<sup>®</sup>
- Eplérénone
- Amiloride
- Modamide<sup>®</sup> (cp à 5 mg)
- Triamtérène
- Teriam<sup>®</sup> (cp à 100 mg)
- Associations
- Aldactazine<sup>®</sup>, Moduretic<sup>®</sup>, Aldalix<sup>®</sup>, Cycloteriam<sup>®</sup>, Prestole<sup>®</sup>



## Tube Collecteur (Médullaire Interne)

- 1 à 2% de la réabsorption Na<sup>+</sup>.
- derniers ajustements du bilan sodé.
- peptide atrial natriurétique (ANP) inhibe cette réabsorption sodée et augmente de la FG glomérulaire.
- Les inhibiteurs de l'atriopeptidase : augmentent l'ANP
- nouvelle classe de diurétiques actifs per os.
- Oedèmes angioneurotiques : pas d'AMM



## Oedèmes angioneurotiques



IEC, inhibiteurs de l'Atriopeptidase

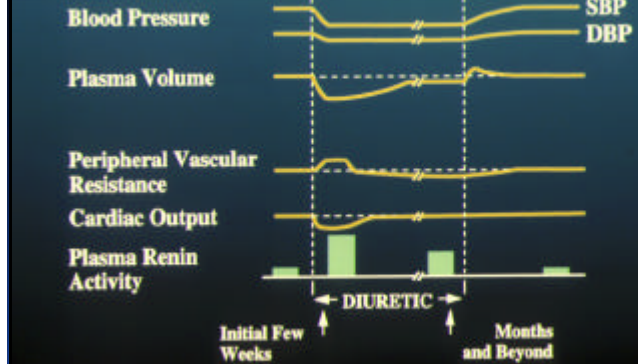


## Indications : HTA et IC

- Les diurétiques **réduisent progressivement la PA** chez l'hypertendu (réduction de la volémie? Vasodilatation?).
- Intérêt des "thiazidiques" à faibles doses et des associations avec les autres antihypertenseurs
- **Syndromes oedémateux et rétentions sodées** (insuffisance cardiaque, la cirrhose hépatique ascitique et le syndrome néphrotique...).

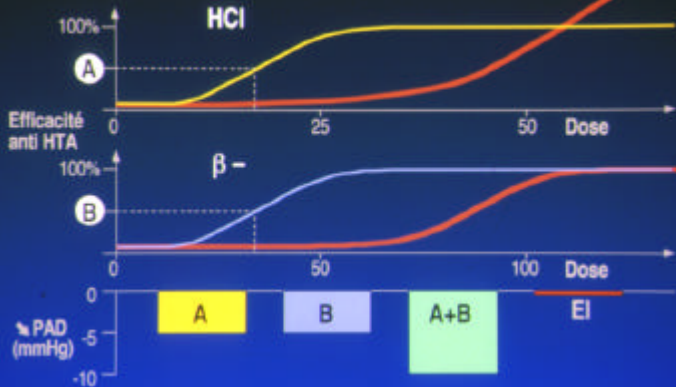


## Hemodynamic Correlates of the Antihypertensive Effects of Diuretic Therapy



Adapted from Kaplan, N.M., *Clinical Hypertension*, 1994.

## Principe de la complémentarité additive



## Effets indésirables

- liés à la classe et/ou structure de la molécule
  - hypersensibilité avec les thiazides et le furosémide (qui sont des sulfamides)
  - troubles endocriniens : dysménorrhées, gynécomastie, impuissance surviennent avec les spironolactones (effet dose-dépendant)
  - Ototoxicité avec le furosémide à forte dose



## Effets indésirables

- liés au mode d'action pharmacologique (effet diurétique)
  - anomalies de l'hydratation et des électrolytes
  - dès les premières semaines de traitement
  - déplétion volémique compliquée d'I.R. Fonctionnelle, hypotension orthostatique



## Effets indésirables : complications hydro-électrolytiques

- Hyponatrémie :
  - début TRT (thiazidique)
  - circonstances favorisantes (sujet âgé ++, régime désodé strict, oedèmes avec contraction volémique)
- Dyskaliémies
  - Hypokaliémies (thiazidiques : dose, durée d'action) : à prévenir
  - hyperkaliémie (et acidose métabolique) avec les diurétiques "distaux"



## Effets indésirables : complications métaboliques

- Alcalose (danger en cas d'insuff. respiratoire) ou acidose métabolique (avec les diurétiques distaux)
- Hyperuricémie, fréquente (réabsorption tubulaire d'urate liée à la déplétion volémique) sans conséquence si asymptomatique.

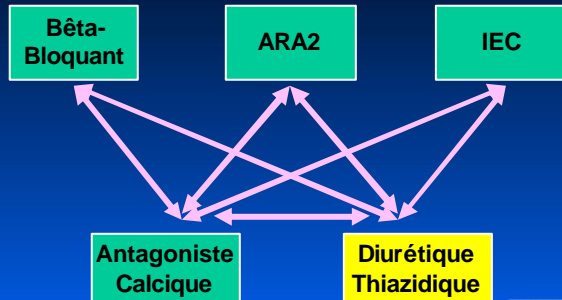


## Contre-Indications et surveillance

- Troubles hydro-électrolytiques non corrigés
- Insuffisance rénale pour les diurétiques distaux
- Obstacle sur les voies urinaires
- Encéphalopathie hépatique
- Femme enceinte (sauf furosémide dans certains cas)
- Surveillance du poids, de la TA, de la diurèse, du ionogramme et de la créatininémie.



## Les associations d'antihypertenseurs les études cliniques

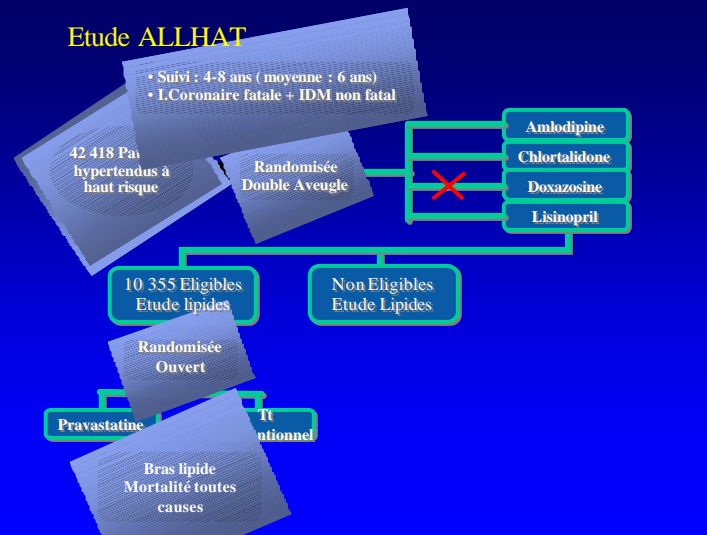


## Un dogme pré-existait

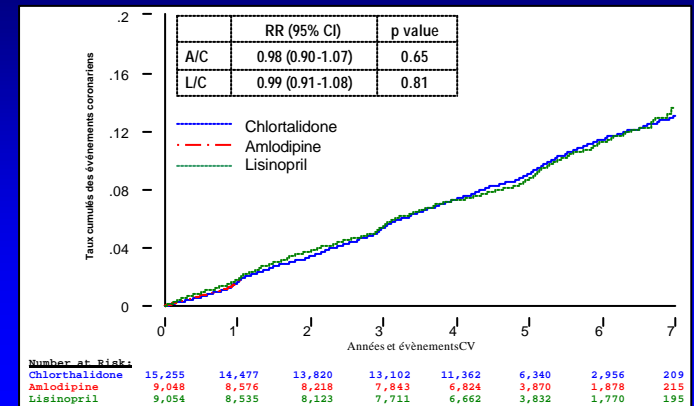
- Plus la PA baisse, meilleure est la prévention :
- AVC
- IDM
- Insuffisance rénale
- REMI SE EN QUESTION ?



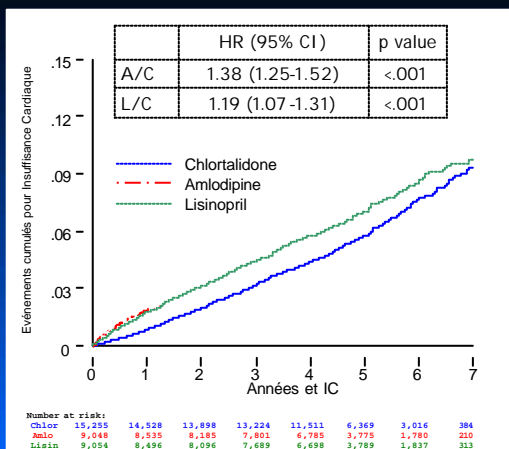
## Etude ALLHAT



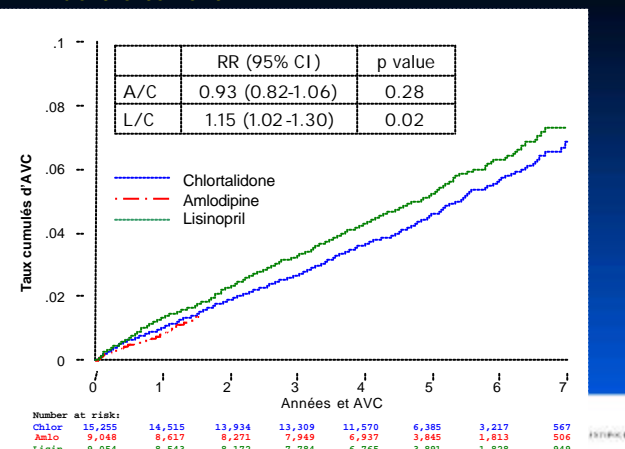
## Taux cumulés des événements coronariens (mortalité coronaire ou IDM non fatals) dans les groupes de traitement de l'étude ALLHAT



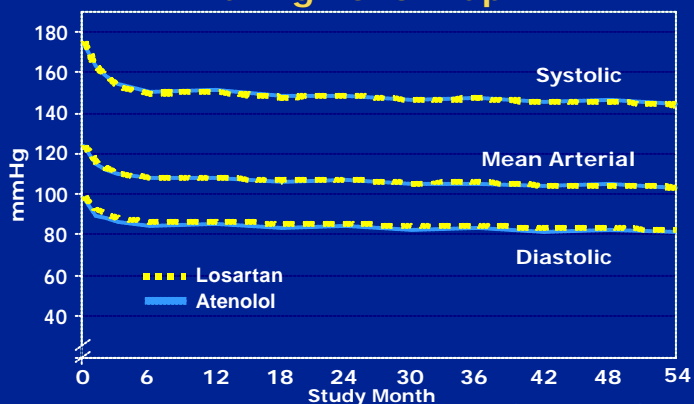
## Evénements cumulés pour Insuffisance Cardiaque par groupe de traitement



## Taux cumulés d'AVC dans les 3 groupes de traitement ALLHAT



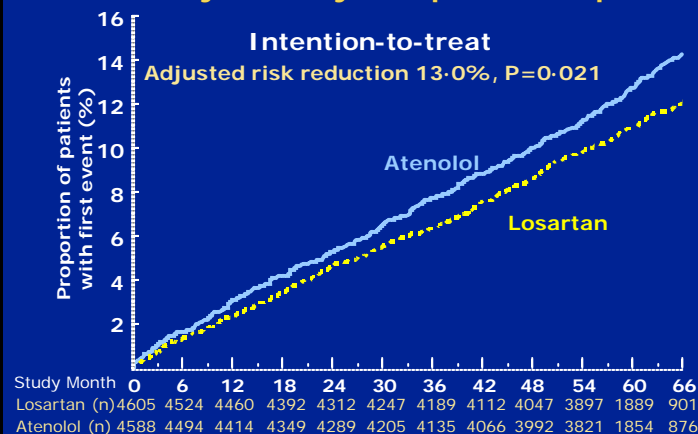
## LIFE Study Blood Pressure During Follow-up



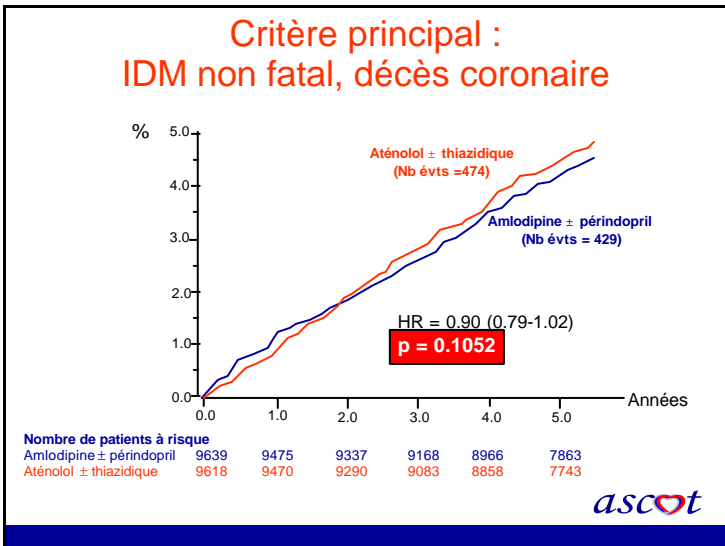
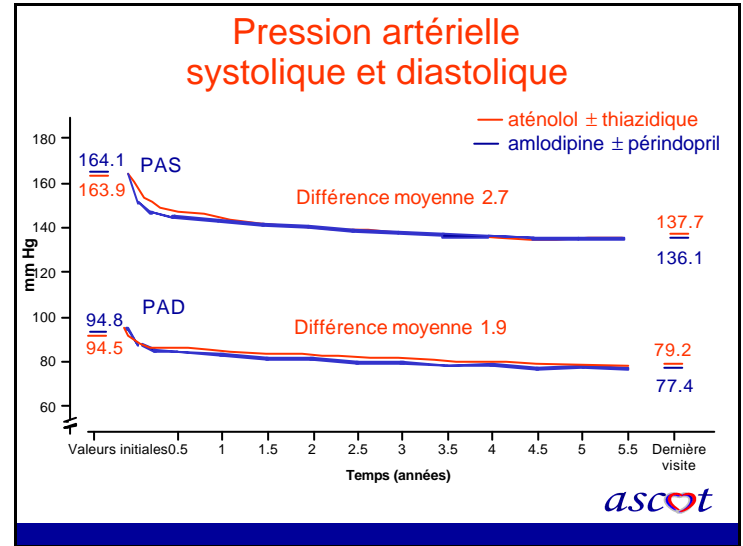
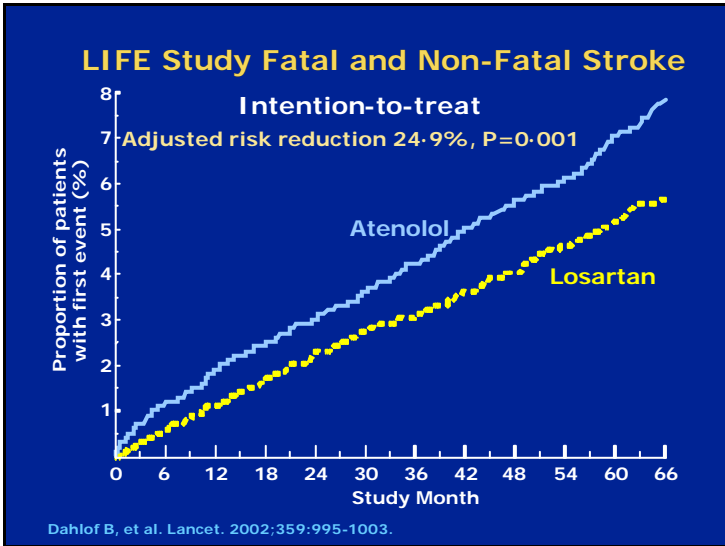
Dahlof B, et al. Lancet. 2002;359:995-1003.  
 Reprinted with permission from Elsevier Science.

[www.hypertensiononline.org](http://www.hypertensiononline.org)

## LIFE Study Primary Composite Endpoint



Dahlof B, et al. Lancet. 2002;359:995-1003.



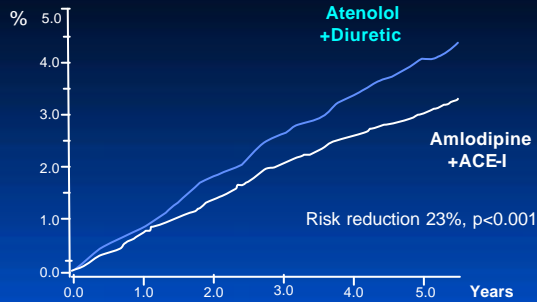
### Obtenir le contrôle tensionnel chez des hypertendus vasculaires

#### Stratégie ASCOT

The diagram shows four green circles, each labeled 'ICA'. Below the first two circles are yellow circles labeled 'Bloqueur du SRAA'. This represents the four treatment arms in the ASCOT trial: ICA alone, ICA + ACE inhibitor, ACE inhibitor alone, and ACE inhibitor + ICA.

Lancet. Vol 366 September 10, 2005

# ASCOT: Stroke



Dahlöf B et al. Lancet, 2005

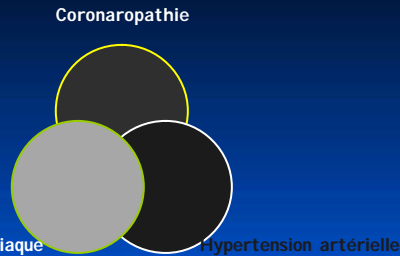


# Obtenir le contrôle tensionnel chez des hypertendus à Haut Risque Stratégie VALUE

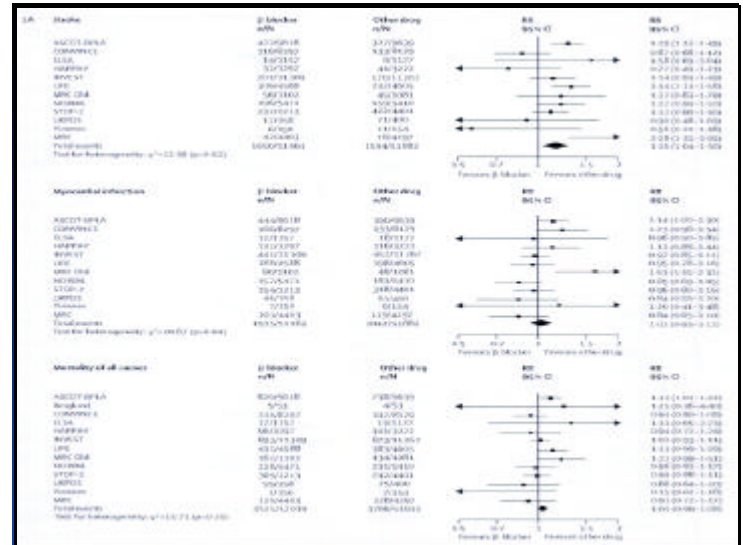


Lancet 2004;363:2022-31

# Prévalence de l'insuffisance cardiaque et de la coronaropathie dans l'HTA

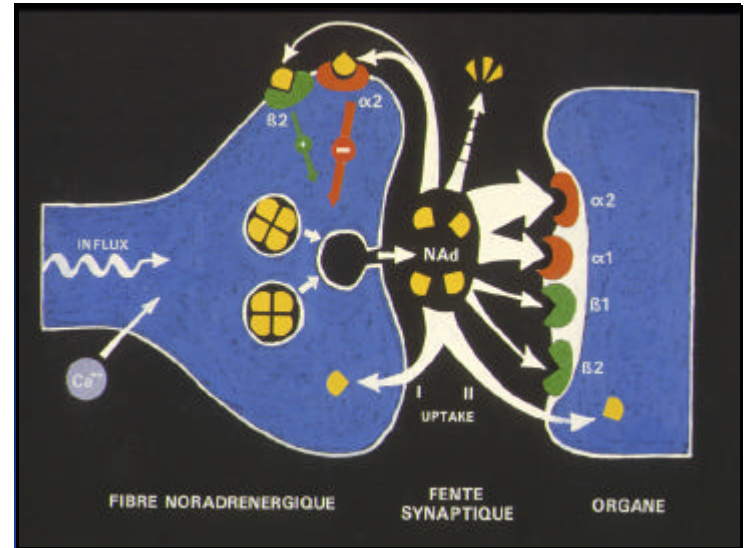


~ 600000 à 1 million de patients potentiels



## 6. Les Antihypertenseurs Centraux

- présents et utiles chez certains patients :
  - ce sont des agonistes alpha 2
- Clonidine (Catapressan®)
- Rilménidine (Hyperium®)
  - Ce sont des « faux neuromédiateurs »
- Alpha-méthyl dopa (Aldomet®)



## Effets Indésirables- Précautions d'emploi

- Somnolence
- sécheresse de bouche
- fatigue.
- L'interruption doit être progressive (possible effet rebond).
- En présence de diurétiques, il existe, en particulier chez le sujet âgé, un risque d'hypotension orthostatique.
- Aldomet® : indication chez la femme enceinte



## 7. Alpha-bloquants

- EI : hypotension orthostatique +++
- prazosine (Minipress 1 et 5 mg), effet première dose
- risque plus élevé chez patients sous diurétiques
- La forme LP (Alpress®) est mieux tolérée

