

ANTI-HYPERTENSEURS

- **Diurétiques**
- **Antagonistes calciques**
- **Sympathomodulateurs**
 - **Sympathomimétiques à action centrale**
 - **Alpha-bloquants**
 - **Beta-bloquants**
- **Vasodilatateurs musculotropes**
- **IECA et Antagonistes de l'All**

Pression artérielle sanguine:

$$\text{PA} = \text{DC} \times \text{RP}$$

DC (débit cardiaque)

- déterminant de la pression systolique
- fct du volume d'éjection, de la fréquence cardiaque et de la capacitance veineuse

RP (résistance périphérique)

- déterminant de la pression diastolique
- fct du tonus artériel et de la viscosité sanguine

Catégories d'hypertension (>18 ans)

Catégories	PS	PD	% pop.
Optimum	< 120	< 80	47
Normal	< 130	< 85	21
Normal +	130-140	85-90	13
HT niveau 1	140-160	90-100	14
HT niveau 2	160-180	100-110	4
HT niveau 3	> 180	> 110	1

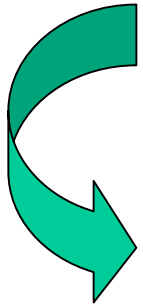
+ Hypertension systolique, hypertension «de la blouse blanche», crise hypertensive

Epidémiologie:

- Patients hypertendus (jusqu'à 25% de la population >140/90).
 - 1/3 l'ignorent
 - 1/3 se soignent
 - 1/3 se soignent sans contrôle de leur tension
- Corrélation solide entre hypertension et morbidité/mortalité

Etiologie:

- Primaire ou essentielle (multifactoriels, base génétique)
- Secondaire (5%): dysfonctionnement rénal, pheochromoytome, ...



Mécanismes neuronaux
Autorégulation périphérique
Mécanismes humoraux

Mécanismes neuronaux:

- SNA (fibres nerveuses autonomiques et récepteurs adrénergiques)
 - niveau présynaptique: feedback négatif ($\alpha 2$) et positif ($\beta 2$) de la libération de NA
 - niveau postsynaptique: vasoconstriction ($\alpha 1$), vasodilatation ($\beta 2$) et chrono+/ino+ ($\beta 1$)
- Barorécepteurs (parois larges artères, surtout aorte et carotides):
 - $\uparrow \uparrow$ PS $\Rightarrow$ vasodilatation et chrono-/ino-
 - $\downarrow \downarrow$ PS $\Rightarrow$ vasoconstriction et chrono+/ino+
 - !! Système réflexe parfois fortement atténué (patients âgés)!!
- SNC (centre de vasomotion)
 - $\alpha 2 \Rightarrow \downarrow \downarrow$ PS
 - AngII $\Rightarrow$ stimulation adrénergique $\Rightarrow \uparrow \uparrow$ PS

Patho.

Défaut dans l'un de ces mécanismes neuronaux $\Rightarrow \uparrow \uparrow$ PS

Puisque mécanismes largement interconnectés $\Rightarrow \uparrow \uparrow$ PS +++

Autorégulation périphérique:

- mécanisme rénal d'adaptation volume-pression:
 - $\downarrow$ PS $\Rightarrow$ $\uparrow$ rétention Na^+ /eau $\Rightarrow$ $\uparrow$ volume plasmatique $\Rightarrow$ $\uparrow$ PS
 - $\uparrow$ PS $\Rightarrow$ $\uparrow$ excrétion Na^+ /eau $\Rightarrow$ $\downarrow$ vol. plasma et $\downarrow$ DC $\Rightarrow$ $\downarrow$ PS
- mécanismes vasculaires locaux de maintien de l'oxygénation
 - demande métabolique (O_2) 'normale' $\Rightarrow$ tonus vasomoteur
 - $\uparrow$ demande O_2 $\Rightarrow$ vasodilatation $\Rightarrow$ $\downarrow$ RP $\Rightarrow$ $\uparrow$ flux $\Rightarrow$ $\uparrow$ apport O_2

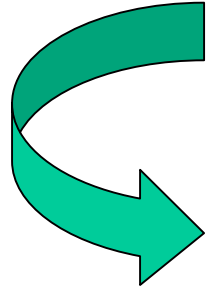
Patho:

- défaut dans le système adaptif rénal $\Rightarrow$ $\uparrow$ PS sans raison
 $\Rightarrow$ autorégulation vasculaire inappropriée $\Rightarrow$ $\uparrow$ RP
si chronique $\Rightarrow$ épaissement parois artériolaires $\Rightarrow$ $\uparrow$ RP +++ $\Rightarrow$ PS +++

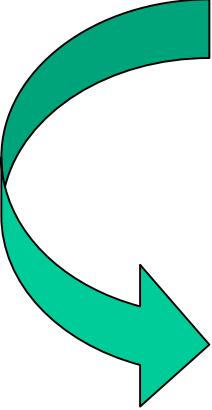
Mécanismes hormonaux:

1. SRAA (régule homéostasie Na⁺/K⁺/fluides)

- ↓↓ perfusion rénale dans les artérioles afférentes
- ↓↓ Na⁺/Cl⁻ dans le tube distal et ↓↓ K⁺ dans le sérum
- ↑↑ catécholamines



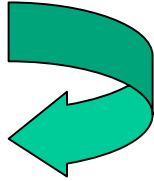
Stimulation de la production (juxtaglom.) de rénine



Stimulation de la production d'Ang II ⇒ ↑ PS

- vasoconstriction
- libération de catécholamines
- ↑↑ SN sympathique (via effet «central»)

Stimulation de la libération d'aldostérone

- rétention Na⁺/eau ⇒ ↑ volume plasma ⇒ ↑ PS
- 

Patho:

défaut à un niveau du SRAA ⇒ ↑ PS ++

!! SRA cardiaque et vasculaire: hypertrophie ⇒ ↑ RP ⇒ PS +++ 7

2. Hormone natriurétique

- inhibe la Na^+/K^+ ATPase (... donc utile si défaut d'élimination du Na^+)

Patho:

Si chronique: aussi $\downarrow$ transport actif du Na^+ des cellules musc. lisses art.
 $\Rightarrow \uparrow$ tonus vasculaire $\Rightarrow$ PS +++

3. Résistance à l'insuline et hyperinsulinémie

Patho:

$\uparrow$ insuline (souvent associé aux dyslipidémies)

$\Rightarrow \uparrow$ rétention Na^+ et activité SN sympathique $\Rightarrow \uparrow$ PS

$\Rightarrow \uparrow$ effet GH-like $\Rightarrow$ hypertrophie vasculaire tonus vasculaire $\Rightarrow \uparrow$ PS

4. Fonction endothéliale

- libère des substances vasoactives (constrictives et relaxantes)

Patho:

dysfonct. endoth. $\Rightarrow$ déséquilibre (NO , EDHF, $\text{PGI}_2 < \text{ET-1}$, AngII) $\Rightarrow \uparrow$ PS

5. Electrolytes

Patho:

excès de consommation de Na^+ $\Rightarrow \uparrow$ PS

Evolution de la maladie hypertensive:

- hypertension labile (fluctue entre tension normale et élevée; dès 20-30 ans)
- augmentation des résistances périphériques et maintien d'une tension élevée
- apparition d'une série de troubles associés à l'hypertension
 - hypertrophie cardiaque et vasculaire
 - athérosclérose
 - ischémie cardiaque
 - accident vasculaire cérébral
 - rétinopathies
 - altération de la fonction rénale

troubles interconnectés

Population avec HT	Valeurs cibles de PA (mmHg)
HT non-compiquée	< 140/90
Insuffisance cardiaque, Diabète, Insuffisance rénale	< 130/85
Maladies rénales sévères (>1g/J protéinurie)	< 125/75
Hypertension systolique isolée	< 160 (puis < 140)

Evaluation des Risques (JNC-VI):

➤ RF (Risk Factors):

- tabagisme
- dyslipidémies
- diabète
- âge (>60 ans)
- sexe (hommes et femmes post-ménopausées)
- histoire familial de maladies cardiaques (fem<65 ans et hom<55 ans)

➤ TOD (Target Organ damage) - CCD (Clinical Cardiovascular Disease)

- Maladies cardiaques
- Maladies cérébrovasculaires
- Néphropathies
- Rétinopathies
- Maladies artérielles périphériques

Classification des patients à risques:

Groupe A: aucun risque majeur, aucun TOD-CCD

Groupe B: au moins 1 risque majeur (sauf diabète), aucun TOD-CCD

Groupe C: 0-6 risque(s) majeur(s), au moins 1 TOD-CCD (0 si diabète)

PS	Groupe A 0 RF 0 TOD-CCD	Groupe B au moins 1 RF ($\neq$ Diab.) 0 TOD-CCD	Groupe C 0-6 RF au moins 1 TOD-CCD (0 si diab.)
High Normal 130-140 85-90	Δ mode de vie	Δ mode de vie	Médication*
Niveau 1 140-160 90-100	Δ mode de vie (juqu'à 12 mois)	Δ mode de vie** (juqu'à 6 mois)	Médication*
Niveaux 2 et 3 > 160 > 100	Médication*	Médication*	Médication*

* + Δ mode de vie !!

** + médication si nombreux RF

SYMPATHOMIMETIQUES A ACTION CENTRALE

1. Clonidine (Catapressan®)

- Action centrale (noyau du tractus solitaire) → effet sympathoinhibiteur
→ ↓ NA circulante → ↓ pression artérielle et ↓ fréquence cardiaque
- Stimulation α_2 présynaptique (↓ libération de NA)
et α_2 postsynaptique (↑ tension transitoire)
- ↓ SRAA

Indications:

- hypertension (effet synergistique des diurétiques)
- crise hypertensive
- diagnostic phéochromocytome (pas de ↓ NA)

Phénomène de rebond ⇒ diminuer dose progressivement; répond à un α -bloquant

Effets secondaires:

- sédation, sécheresse de la bouche, constipation
- rétention sodée
- parfois impuissance sexuelle

2. Guanfacine (Estulic®) : idem clonidine

3. Moxonidine (Moxon®): idem clonidine (bien que stimulant réc. imidazoline $\gg \alpha_2$)

4. Methyldopa (Aldomet®)

- ❑ Inhibiteur de la dopa-de carboxylase → ↓↓ synthèse de dopamine et donc de NA
- ❑ substrat de la dopa-decarboxylase et métabolisation en methylNA
= clonidine-like au niveau central → ↓↓ pression artérielle et ↓↓ fréquence cardiaque
- ❑ pas d'effets sur le SRAA mais rétention sodée

Indications: hypertension en cours de grossesse

Phénomène de rebond moins prononcé qu'avec la clonidine

Effets secondaires:

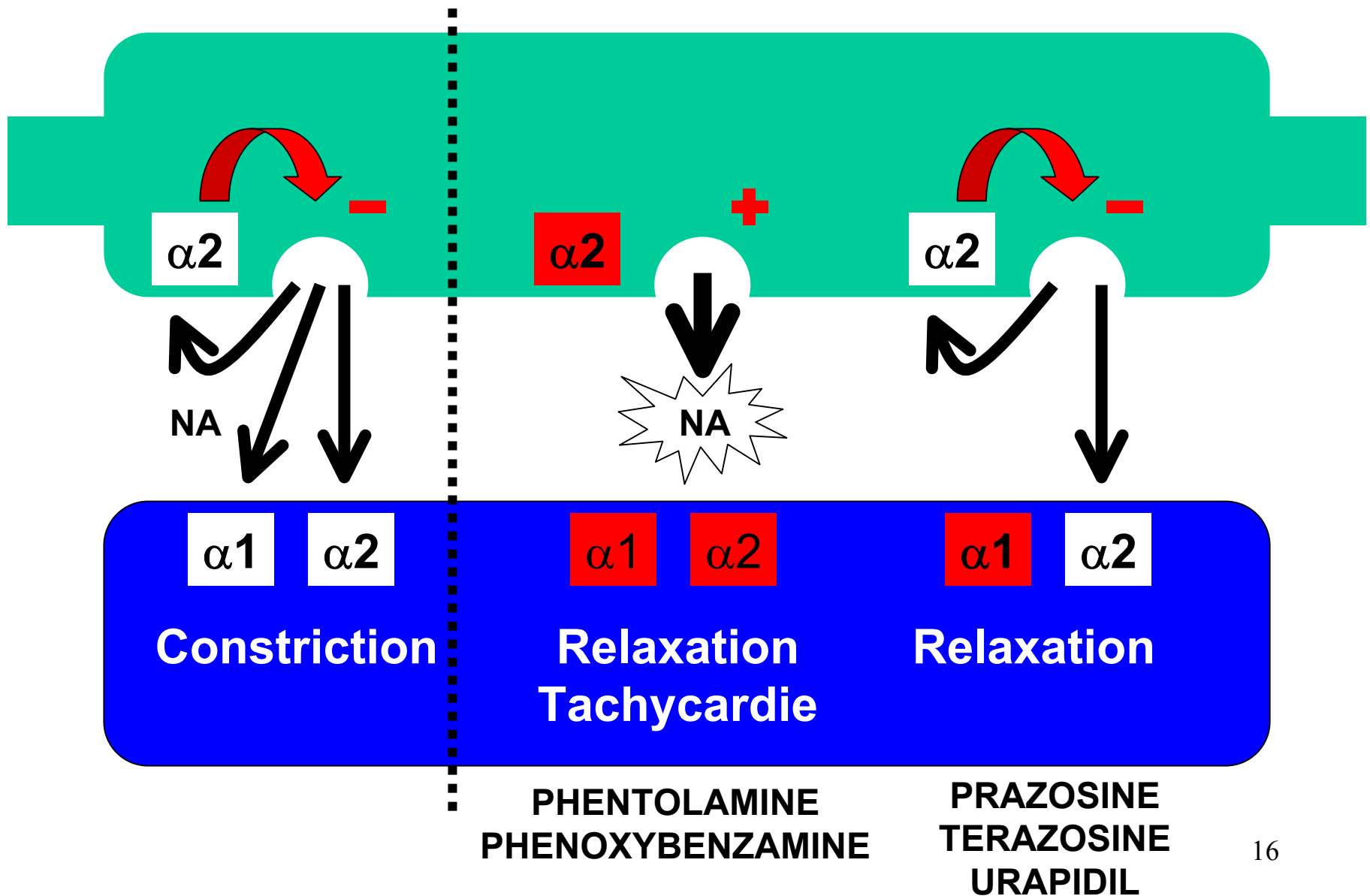
- sédation, troubles du sommeil, dépression, sécheresse de la bouche, constipation
- ↑ prolactine: impuissance sexuelle, galactorrhée
- ? dopamine: syndrome extrapyramidal
- anémie hémolytique
- hépatite aigüe et chronique; état fébrile

Médications:

- Diurétiques *
- Antagonistes calciques *
- Sympathomodulateurs
 - Sympathomimétiques à action centrale **
 - Alpha-bloquants **
 - Beta-bloquants *
- Vasodilatateurs musculotropes **
- IECA et Antagonistes de l'AII *

**cfr classes; **en annexe*

α -BLOQUANTS



ANTAGONISTES α -ADRENERGIQUES (α -BLOQUANTS):

1. Phentolamine (Regitine®)

- Antagoniste compétitif (mais incomplet aux doses thérapeutiques) des catécholamines au niveau α_1 et α_2
→ vasodilatation artérielle et veineuse
- Blocage α_2 présynaptiques
→ pas de feedback nég. → $\uparrow$ NA → $\downarrow$ effet hypotenseur

Indications:

- Crise hypertensive due au phéochromocytome ou phénomène de rebond après sevrage brusque de la clonidine
- (décompensation cardiaque aigüe)

Effets secondaires: hypotension, tachycardie, troubles digestifs

2. Phénoxybenzamine (Dibenyline®)

- Antagoniste compétitif irréversible (durée d'action 2-5 jours après injection IV) des catécholamines au niveau α_1 et α_2
- Anti-histaminique aux doses thérapeutiques

Indications: phéochromocytome (surtout avant exérèse)

Effets secondaires: hypotension surtout lq hypovolémie (classique en raison du PC)

3. Prazosine (Minipress®)

- ❑ Antagoniste des catécholamines au niveau α_1 (post-synaptique)
 - vasodilatation artérielle >> veineuse;
 - pas de tachycardie (puisque α_2 présynaptique épargné et donc feedback négatif de la libération de NA)
- ❑ Induction d'une rétention sodée (effet hypotenseur ↓ avec le temps)

Effet de 1ère dose → blocage α_1 du lit vasculaire du tractus GI → hypotension sévère

Indications:

- Hypertension artérielle modérée (souvent en association avec un diurétique)
- Insuffisance cardiaque congestive (↓pré- et postcharge) mais efficacité transitoire
- (phéochromocytome)

Effets secondaires: hypotension orthostatique, rarement tachycardie

4. Tétrazosine (Hytrin® et Uro-Hytrin®)

- ❑ Antagoniste des catécholamines au niveau α_1
 - (idem prazosine mais plus longue durée d'action → admin. 1x/jour)

Indications: hypertension et hyperplasie bénigne de la prostate

5. Urapidil (Ebrantil®)

- ❑ Antagoniste des catécholamines au niveau α_1
 - (idem prazosine + action centrale → meilleure tolérance; pas d'effet de 1ère dose)

Indications: crise hypertensive

Effets secondaires: vertiges, nausées, céphalées, fatigue, palpitations

VASODILATEURS MUSCULOTROPES

1. Dihydralazine (Nepresol®)

- ↓ tonus vasculaire artériel mais limité par réflexe sympathique
- ↑ fréquence et contractilité cardiaque et stimulation du SRAA (rétention sodée)

Indications:

- amélioration du traitement β -bloquants + diurétiques
- crise hypertensive (admin. parentérale)

Effets secondaires:

- céphalées, palpitations
- angor, infarctus si insuffisance coronarienne non-traitée
- arhrite rhumatoïde, **lupus érythémateux disséminé !**

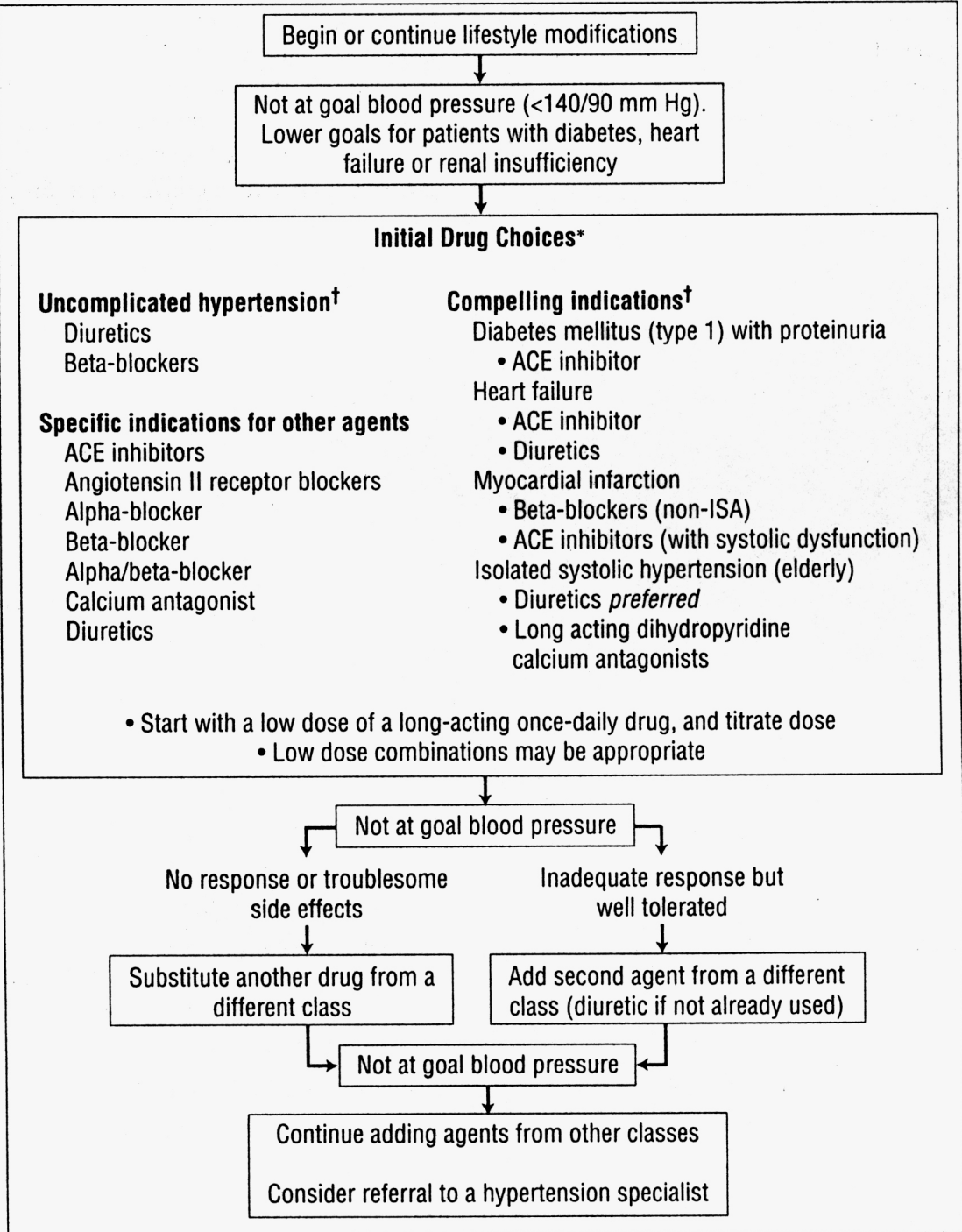
2. Minoxidil (Lonoten®) (idem dihydralazine; + efficacité → ↑ réflexe symapthique)

- ouvreur de canaux potassiques → hyperpolarisation
- inhibition des canaux calciques voltage-dépendants → vasodilatation fonctionnelle

3. Diazoxide (Hyperstat®) (idem dihydralazine)

- ouvreur des canaux potassiques → hyperpolarisation
- vasodilatation et ↓ sécrétion d'insuline (hyperglycémiant)

Algorithm anti-HTA:



Pathologies ou états associés	PREFERER:	EVITER:
Insuffisance cardiaque	IECA Diurétiques Beta-bloquants (carvedilol, metoprolol) Spironolactone	Beta-bloquants (sauf carvedilol et métoprolol) Antagonistes calciques (sauf amlodipine) Alpha-bloquants
Diabète	IECA	Beta-bloquants Diurétiques (haute dose)
Infarctus	Beta-bloquants Non-ASI	Hydralazine, minoxidil Antagonistes calciques type-dihydropyridine (sauf amlodipine et felodipine)
Angine	Beta-bloquants Non-ASI	Hydralazine, minoxidil
Bronchospasme	Antagonistes calciques	Beta-bloquants IECA
Goutte	Beta-bloquants IECA	Diurétiques
Insuffisance rénale	IECA Diurétique (de l'anse) Diltiazem Hydralazine Minoxidil	Diurétiques type-thiazides Diurétiques de l'épargne potassique
Grossesse	Methyldopa Hydralazine Labetalol	IECA Inhibiteur de AngII Diurétiques