

Pharmacologie et prescription des anti-hypertenseurs

Pr Xavier Girerd

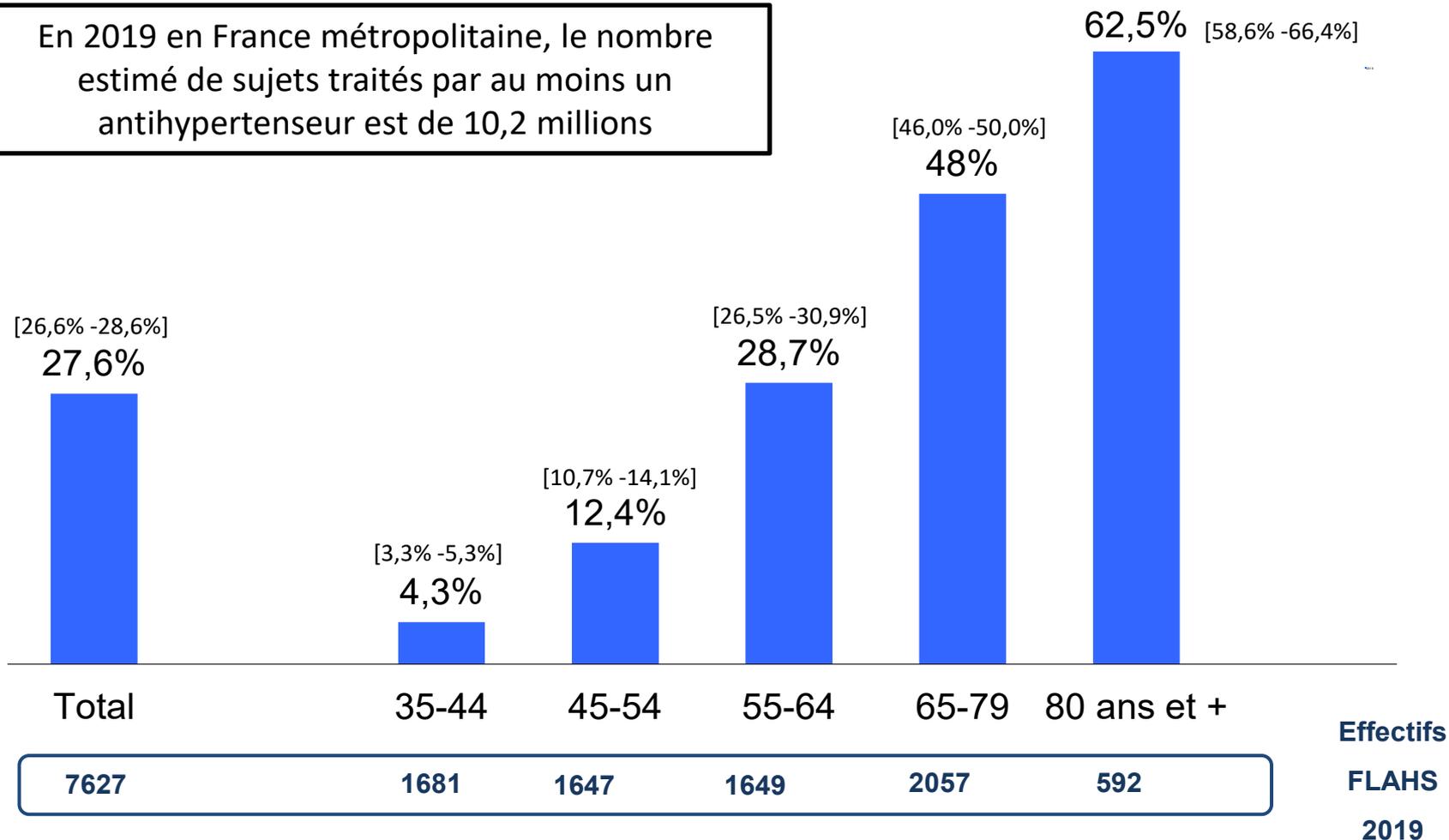
AP HP. Sorbonne Université, Paris



Février 2023

Prise d'un médicament pour l'hypertension artérielle en 2019

En 2019 en France métropolitaine, le nombre estimé de sujets traités par au moins un antihypertenseur est de 10,2 millions



Les médicaments antihypertenseurs

généralités

- L'effet commun à tous les anti-hypertenseurs est l'action vasodilatatrice qui induit une baisse des résistances périphériques et en conséquence de la pression artérielle.
- Les médicaments antihypertenseurs sont classés en 7 familles pharmacologiques (par ordre d'ancienneté d'usage):
 - diurétiques
 - centraux
 - bêta-bloquants
 - alpha-bloquants
 - antagonistes calciques
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
 - antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2, sartan)

Les médicaments antihypertenseurs sont aussi utilisés pour
le traitement d'autres maladies cardio-vasculaires
(nombre de patients en France métropolitaine en 2019)

• Cardiopathie ischémique	1 300 000
• Insuffisance cardiaque	1 300 000
• Troubles rythmiques	1 100 00
• AVC	900 000
• AOMI	520 000

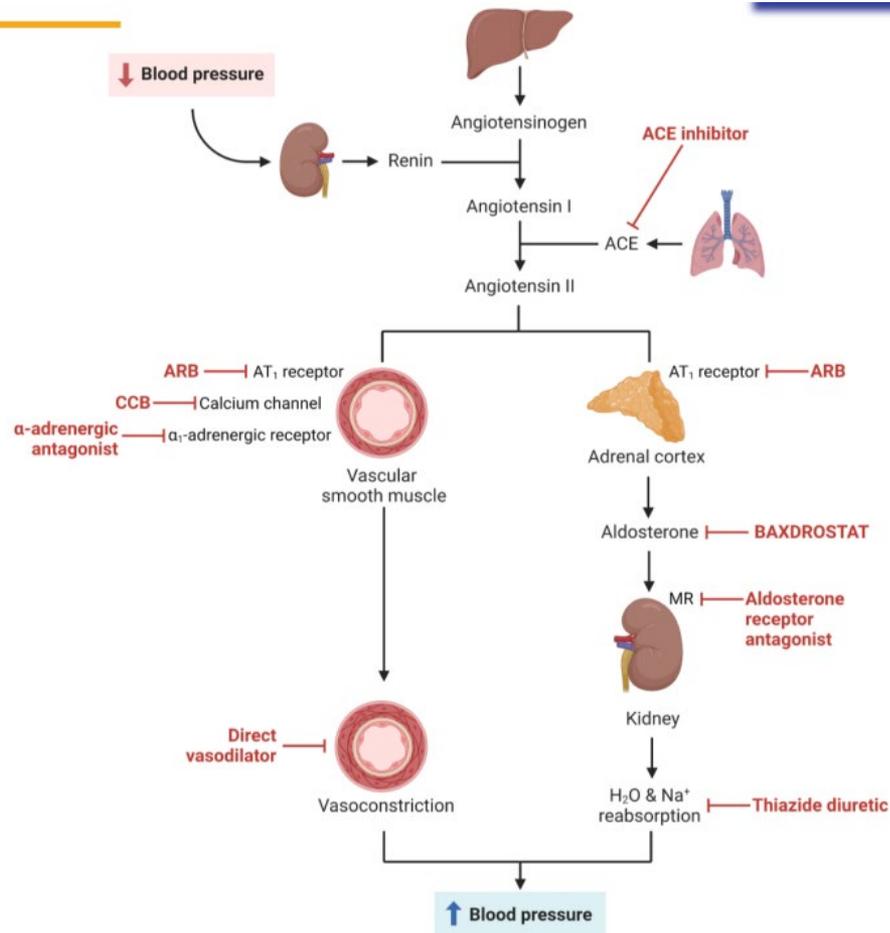
www.comitehta.org

www.depisthta.net

www.frhta.org

L'importance du rôle du SRAA

Systeme Rénine Angiotensine Aldostérone



L'importance du rôle du SRAA

Système Rénine Angiotensine Aldostérone

Cible	Famille pharmacologique	Date usage
rénine	Bêta-bloquant –ol	1970
aldostérone	MRA – spironolactone	1970
Enzyme de conversion	IEC – Pril	1980
Récepteur angiotensine	ARA2 – Sartan	1990
rénine	IDR - skirene	2000
Aldostérone synthase	MRA - baxdrostat	2026
Angiotensinogene	RNAi - zilebesiran	2030

Les bénéfices du traitement antihypertenseur pour une baisse de -10/-5 mmHg pendant 5 ans

Insuffisance cardiaque	-46%
Accident vasculaire cérébral	-37%
Infarctus du myocarde	-22%
Mortalité cardio-vasculaire	-20%
Toute cause de mortalité	-12%

Pour apprendre sur l'HTA : www.frhta.org



Quelles sont les causes de l'hypertension artérielle ?

5,2 k vues • il y a 11 mois



Quels sont les médicaments pour soigner l'hypertension artérielle ? -..

4,1 k vues • il y a 8 mois



Peut-on guérir de l'hypertension sans médicaments ?

3,8 k vues • il y a 11 mois



Risques de l'hypertension diastolique

3,7 k vues • il y a 1 an



Hypertension France

@hypertensionfrance8989

1,18 k abonnés



J'ai arrêté le diurétique #short #hypertension



Médicaments contre l'hypertension -...



Cuisine africaine sans cube pour hypertendu...



Effets indésirables bénins et...



Surveillance de tension et grossesse - Dr...



Le questionnaire de Girerd chez...

Prescription et surveillance des diurétiques

Pharmacologie des diurétiques

Diurétique de l'anse	Diurétique thiazidique	Diurétique antialdostérone
<ul style="list-style-type: none">•Natriurétique forte- branche ascendante de l'anse de Henlé•Kaliurétique modérée•Durée 6 H	<ul style="list-style-type: none">•Natriurétique modérée- Segment cortical de dilution•Kaliurétique forte•Durée 24 H	<ul style="list-style-type: none">•Natriurétique faible•Hyperkaliémiant- tube contourné distal• Durée 3 jours

Indication des diurétiques

Diurétique de l'anse	Diurétique thiazidique	Diurétique antialdostérone
<ul style="list-style-type: none">• Insuffisance cardiaque• Insuffisance rénale• HTA avec Insuffisance rénale• Syndrome oedémateux	<ul style="list-style-type: none">• HTA• Insuffisance cardiaque	<ul style="list-style-type: none">• HTA avec hyperaldostéronisme primaire• Insuffisance cardiaque• HTA• Ascite

Effets indésirables des diurétiques

Diurétique de l'anse	Diurétique thiazidique	Diurétique antialdostérone
<ul style="list-style-type: none">•Créatinine (A)•Urée (A)•Kaliémie (B)•Calcémie (B)	<ul style="list-style-type: none">•Créatinine (A)•Urée (A)•Kaliémie (B)•Natrémie (B)•Uricémie (A)•Calciurie (B)•Glycémie (A)•Cholestérol total (A)	<ul style="list-style-type: none">•Créatinine (A)• Kaliémie (A)•Gynécomastie•Troubles des règles

(A) : Augmentation

(B) : Baisse

Hyponatrémie des traitements diurétiques

- Diurétiques thiazidiques
- Causes favorisante
 - Chez la femme âgée
 - boissons abondantes
 - Régime sans sel
 - Autre traitement favorisant (Antidépresseur IRS)
- Tableau clinique-biologique
 - Hyponatrémie modérée ou sévère
 - hypokaliémie modérée avec alcalose métabolique
 - fonction rénale normale, poids normal, pas de deshydratation
- Traitement
 - Arrêt du diurétique
 - Restriction hydrique
 - Régime salé normal

Surveillance biologique d'un traitement par diurétique

Diurétique de l'anse	Diurétique thiazidique	Diurétique antialdostérone
<ul style="list-style-type: none">•Créatinine (A)•Kaliémie (B)	<ul style="list-style-type: none">•Créatinine (A)•Kaliémie (B)•Natrémie (B)•Uricémie (A)•Glycémie (A)	<ul style="list-style-type: none">•Créatinine (A)• Kaliémie (A)

(A) : Augmentation

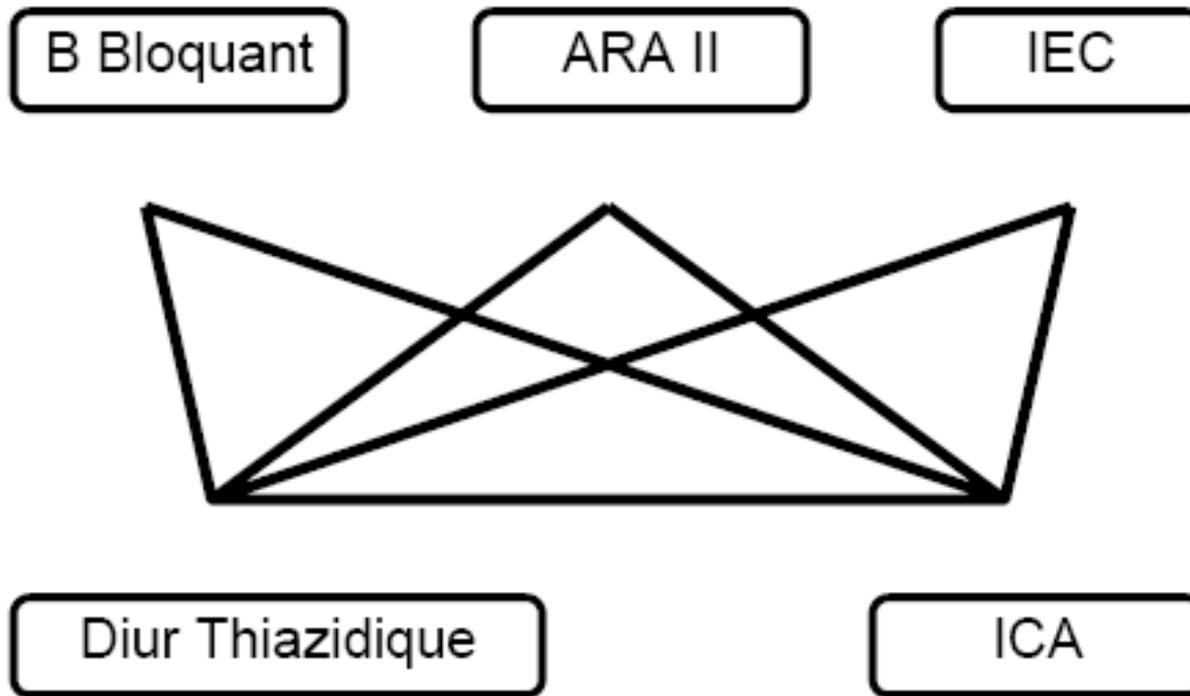
(B) : Baisse

Diurétiques disponibles en France avec l'indication « traitement de l'hypertension »

Thiazidique	Antialdostérone	Thiazidique + antialdo
Esidrex® (HCTZ 25) Fludex 1,5 LP® (indapamide 1,5) Isobar® (methyclothiazide 5)	Aldactone® (spironolactone 25 spironolactone 50 spironolactone 75) Modamide® (amiloride 5)	Aldactazine® (Altizide 15 + spiro 25) Moduretic® (HCTZ 50 + amiloride 5) Prestole® (HCTZ 25 + triamterene 5)

Le **Lasilix®** (furosémide) indiqué si insuffisance rénale sévère ou insuffisance cardiaque

Les règles pour associer les diurétiques dans le traitement de l'HTA



Spironolactone : - Hyperaldostéronisme primaire
- HTA résistante

Antihypertenseurs en combinaison fixe diurétique thiazidique + AA2 ou IEC

HCTZ 12,5 mg +	HCTZ 25 mg +	Indapamide 0,625	Indapamide 1,25
Candesartan 8 Candesartan 16 Irbesartan 150 Irbesartan 300 Valsartan 80 Valsartan 160 Losartan 50 Telmisartan 40 Telmisartan 80	Irbesartan 300 Valsartan 160 Telmisartan 80		
Ramipril 5 Enalapril 20 Lisinopril 20 Captopril 50		Perindopril 2	Perindopril 4

Prescription et surveillance des bêta-bloquant

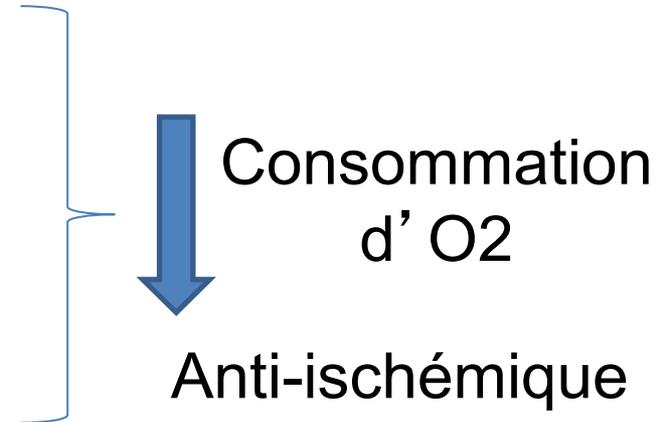
Pharmacodynamie des bêta-bloquants

Blocage des récepteurs bêta adrénergiques

Inhibition de l'effet de la stimulation sympathique

Bathmotrope, Chronotrope , Dromotrope, Inotrope

- 1- {
- B⁻ réduit l'excitabilité
 - C⁻ diminue la fréquence
 - D⁻ ralentit conduction AV
 - I⁻ dépression myocardique

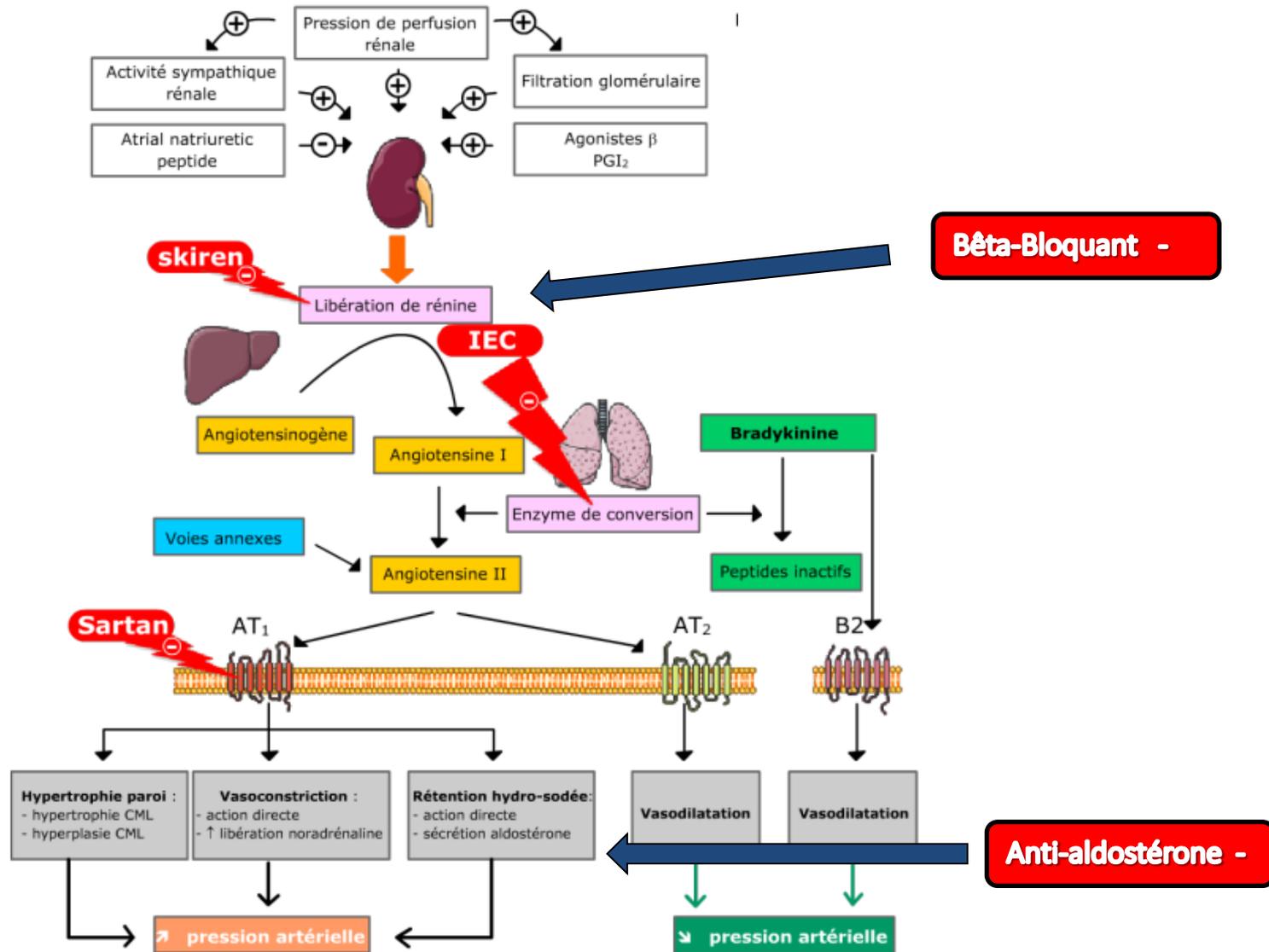


2 – Action anti-hypertensive

Mécanismes de l'action antihypertensive des bêta-bloquants

- Baisse du débit cardiaque (+)
- Libération de facteur atrial natriurétique (+)
- Augmentation de la sensibilité des baro-récepteurs (+)
- Baisse de la libération périphérique de NorAdrénaline (+)
- Baisse du tonus sympathique par une action centrale (++)
- Baisse des résistances périphériques (++)
- Réduction de la sécrétion de la rénine (+++)

Les bêta bloquants agissent sur le système rénine angiotensine



Classification des β -bloquants

1^{ère} Génération	Non-cardio-sélectif	Propranolol
2^{ème} Génération	β_1 -sélectif	Atenolol Metoprolol Betaxolol Bisoprolol
3^{ème} Génération	Propriété complémentaire (vasodilatation)	Carvedilol Celiprolol Nebivolol

Pharmacocinétique des β -bloquants

Plasma elimination half-life (h)	10–12	6–9	3–4	6–7	8/27
Absorption (%)	> 90	40-60	> 90	85	>95
First-pass effect (%)	< 10	–	25-50	60–75	88/4
Bioavailability (%)	90	50	50-75	25	12/96
Protein binding (%)	35	3	12	98	98
Active metabolites	–	–	–	(+)	+++
Balanced clearance	+	–	–	–	–

Indications cardiologiques des bêta-bloquants selon l'AMM

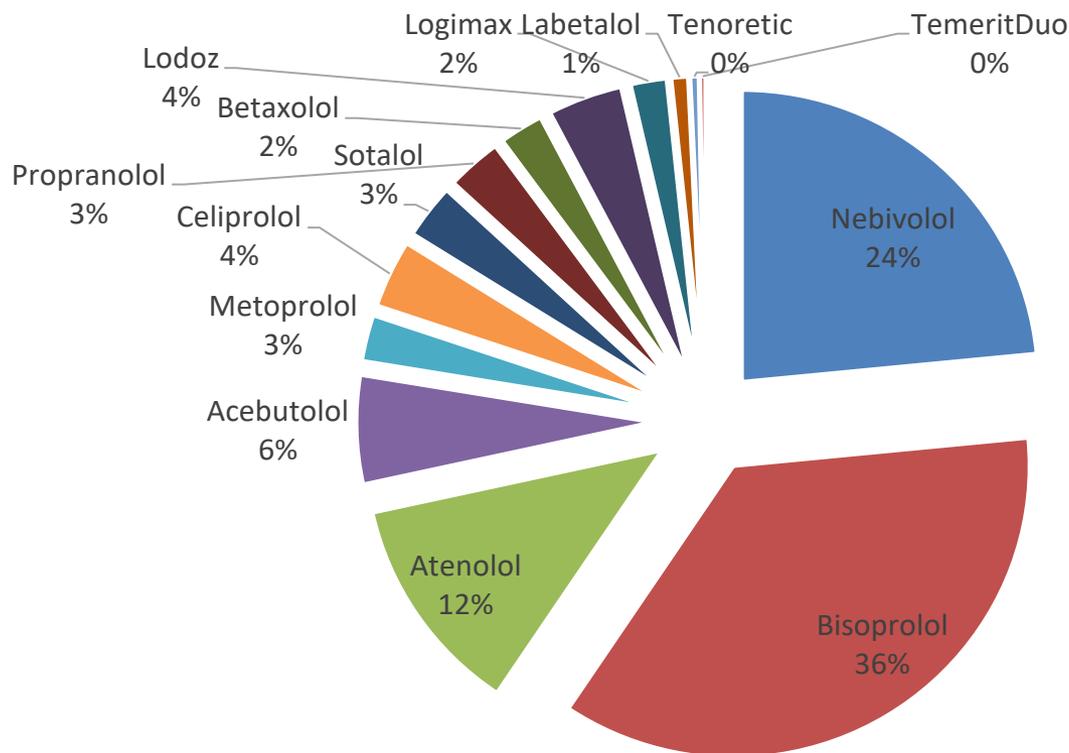
- Traitement de l'hypertension artérielle essentielle
- Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques
- Prophylaxie des crises d'angor d'effort
- Tachycardies supraventriculaires paroxystiques

Usages cardiologiques des bêta-bloquants pour le traitement de l'hypertension artérielle

- Peut être utilisé chez les sujets de moins de 60 ans avec une HTA avec signes d'adrénergisme.
- Recommandé en association avec toutes les classes d'antihypertenseur en cas d'indication spécifique du bêta bloquant.
- Recommandé comme une des classes d'anti-hypertenseur ayant démontré une efficacité pour la prévention des maladies cardiovasculaires par comparaison au placebo.

Usage des anti-hypertenseurs en 2019

Utilisation des bêta-bloquants



Enquête FLAHS 2019- French League Against Hypertension Survey
3171 médicaments antihypertenseurs
2108 traités par antihypertenseurs
Base de 666 patients traités par bêta bloquants

Effets indésirables des bêta-bloquants au cours du traitement de l'hypertension artérielle

- asthénie d'effort est fréquente.
- syndrome de raynaud est rare.
- dysfonction érectile est rare (pas plus fréquente que sous placebo).

Contre indication des bêta-bloquants lors de leur usage comme anti-hypertenseur

- insuffisance cardiaque aiguë ou pendant les épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque
- blocs auriculo-ventriculaires des 2ème et 3ème degrés
- bradycardie symptomatique
- asthme sévère
- formes sévères des troubles artériels périphériques occlusifs ou formes sévères du phénomène de Raynaud
- phéochromocytome non traité

Prescription et surveillance
des Antagonistes de
l'Angiotensine 2
(ARA2, sartans) et des
Inhibiteurs de l'Enzyme de
Conversion (IEC)

Effets hormonaux des bloqueurs du Système rénine angiotensine

	Rénine Active	Activité rénine plasmatique	Angiotensine 2	Peptide P Bradykinine
IEC	↑↑↑	↑↑↑	↓↓	↑↑↑
ARA2	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	→

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine2

IDR : Inhibiteur direct de la rénine

Propriétés pharmacologiques des sartans

Durée action 12 h	Durée action 18 h	Durée action 24 h
Eprosartan 150 300	Losartan 50 100	Olmesartan 10 20 40 Irbesartan 75 150 300 Candesartan 2 4 8 16 Telmisartan 40 80 Valsartan 40 80 160

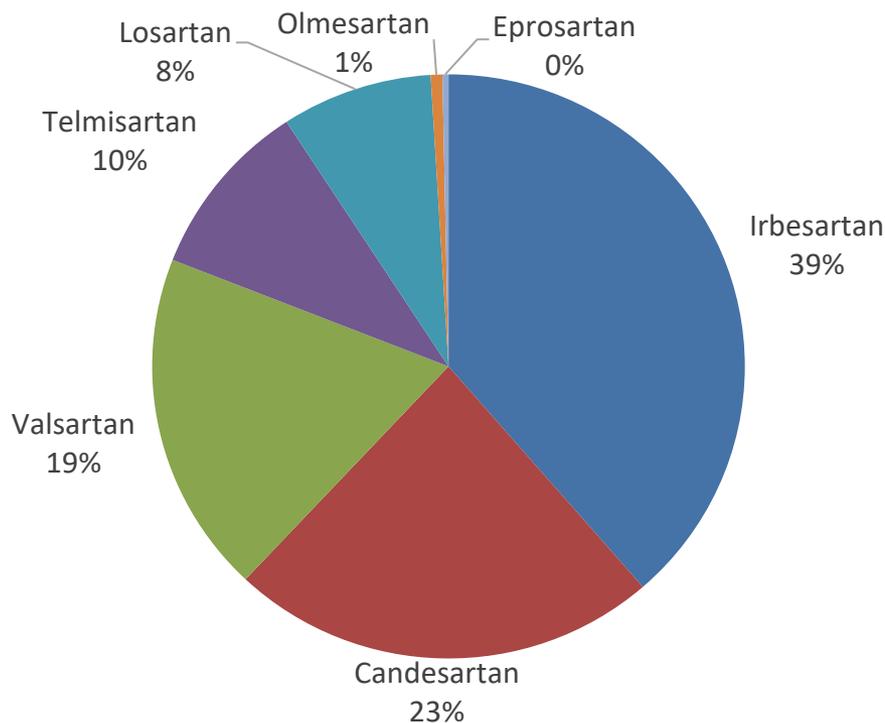
Durée d'action des IEC après une prise unique quotidienne

T/P ratio > 50%	T/P ratio 40 - 50%	T/P ratio < 40%
fosinopril (64%)	enalapril (40% to 64%)	benazepril (40%)
Ramipril (50% to 63%)	Cilazapril (10% to 80%)	perindopril (35%)
trandolapril (50% to 100%)	lisinopril (30% to 70%)	quinapril (10% to 40%)
		moexipril (0% to 9%)

Un T/P < 50% indique une durée insuffisante pour une action sur 24 heures

Usage des anti-hypertenseurs en 2019

Utilisation des AA2



Enquête FLAHS 2019- French League Against Hypertension Survey

3171 médicaments antihypertenseurs

2108 traités par antihypertenseurs

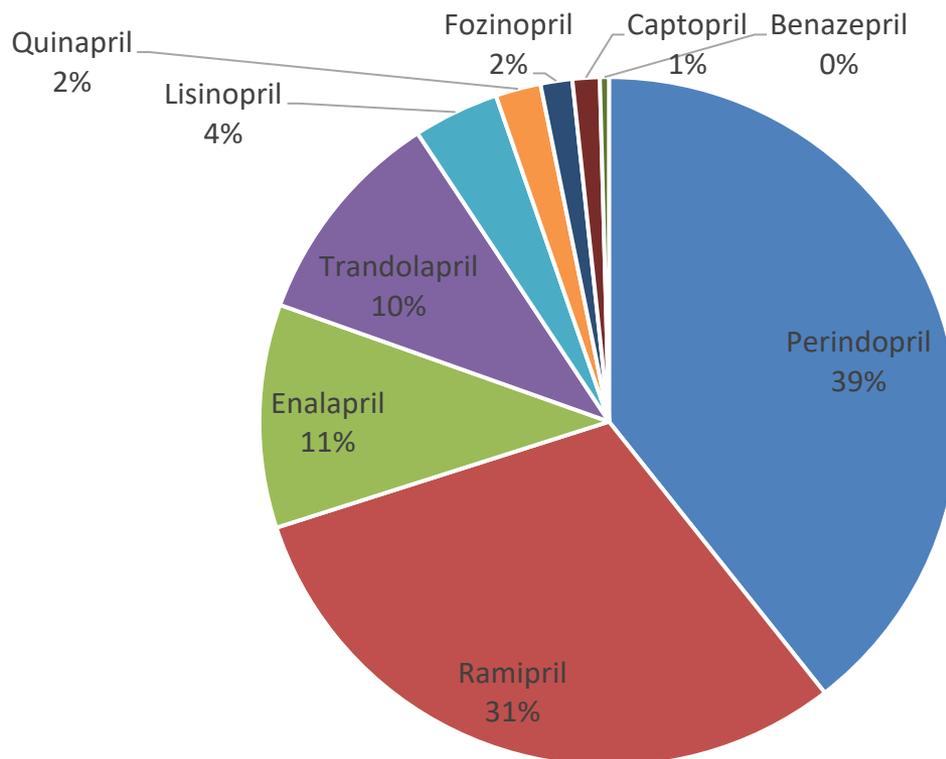
Base de 739 patients traités par AA2

www.comitehta.org

35,1% des ordonnances
24,2% des prescriptions

Usage des anti-hypertenseurs en 2017

Utilisation des IEC



Enquête FLAHS 2017- French League Against Hypertension Survey
Analyse pour 1334 hypertendus traités

www.comitehta.org

31,1% des ordonnances
19,0% des prescriptions

Indication des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) selon l'AMM

- Traitement de l'hypertension artérielle
- Prévention de la néphropathie chez le diabétique de type 1
- Prévention de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection ≤ 35 %)
- Réduction du risque d'événements cardiaques chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation

Indication des sartans selon l'AMM

- Traitement de l'hypertension artérielle
- Prévention de la néphropathie chez le diabétique de type 2
- Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique avec FE \leq 40% chez les patients adultes, lorsque le traitement par IEC est inadapté en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.
- Réduction du risque d'AVC chez les adultes hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche (losartan)

Usage des sartans dans l'HTA

- recommandés en première intention
- Utilisables chez les sujets de plus de 70 ans avec surveillance de la fonction rénale (risque d'insuffisance rénale aiguë)
- sont recommandés en association avec les diurétiques thiazidiques et/ou les antagonistes calciques
- ne sont pas recommandés en association avec les IEC
- à débiter à un dosage adapté au poids du patient (dosage maximum chez les plus de 80 kg). Ne provoque pas d'hypotension de première dose.

Usage des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) dans l'HTA

- recommandés en première intention
- Utilisables chez les sujets de plus de 70 ans avec surveillance de la fonction rénale (risque d'insuffisance rénale aiguë)
- sont recommandés en association avec les diurétiques thiazidiques et/ou les antagonistes calciques
- ne sont pas recommandés en association avec les sartans
- à débiter à dosage normal sans risque d'hypotension de première dose

Usage des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) dans l'insuffisance cardiaque

- recommandés en première intention
- Utilisables chez les sujets de plus de 70 ans avec surveillance de la fonction rénale (après 8 jours puis tous les ans)
- sont recommandés en association avec les diurétiques thiazidiques, la spironolactone, les bêta-bloquants
- ne sont pas recommandés en association avec les sartans
- à débiter à dosage faible car risque d'hypotension de première dose
- contre-indiqué chez la femme enceinte en particulier au deuxième et troisième trimestre

Effets indésirables des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)

- la toux est l'effet indésirable le plus fréquent (20%)
- la toux, si elle survient, peut survenir même après plusieurs semaines suivant la prescription initiale
- angio-oedeme est trois fois plus fréquent qu'avec un sartan
- angio-oedeme sans détresse respiratoire est le plus fréquent
- hyperkaliémie à craindre en cas de prescription avec un diurétique anti-aldostérone (sujet âgé)

Effets indésirables des sartans

- **fréquence des effets indésirable comparable à celle observée avec un placebo dans les études en double-aveugle**
- fréquence de l'hypokaliémie est plus basse sous l'association AA2/diurétique thiazidique que sous l'association antagoniste calcique/diurétique thiazidique
- la fréquence des œdèmes des membres inférieurs est plus basse sous l'association AA2/ antagoniste calcique que sous l'association bêta-bloquant/antagoniste calcique
- une insuffisance rénale aiguë survenant sous un traitement par AA2 doit faire rechercher une néphropathie vasculaire
- contre-indiqué chez la femme enceinte en particulier au deuxième et troisième trimestre

Les critères de choix entre IEC et ARA2

	Effet sur la PA	Effets secondaire	Persistance	Prévention cardio-vasculaire	Coût
IEC	+++	++	++	++	++
ARA2	+++	+++	+++	+++	++

++ : Favorable

+++ : Très favorable

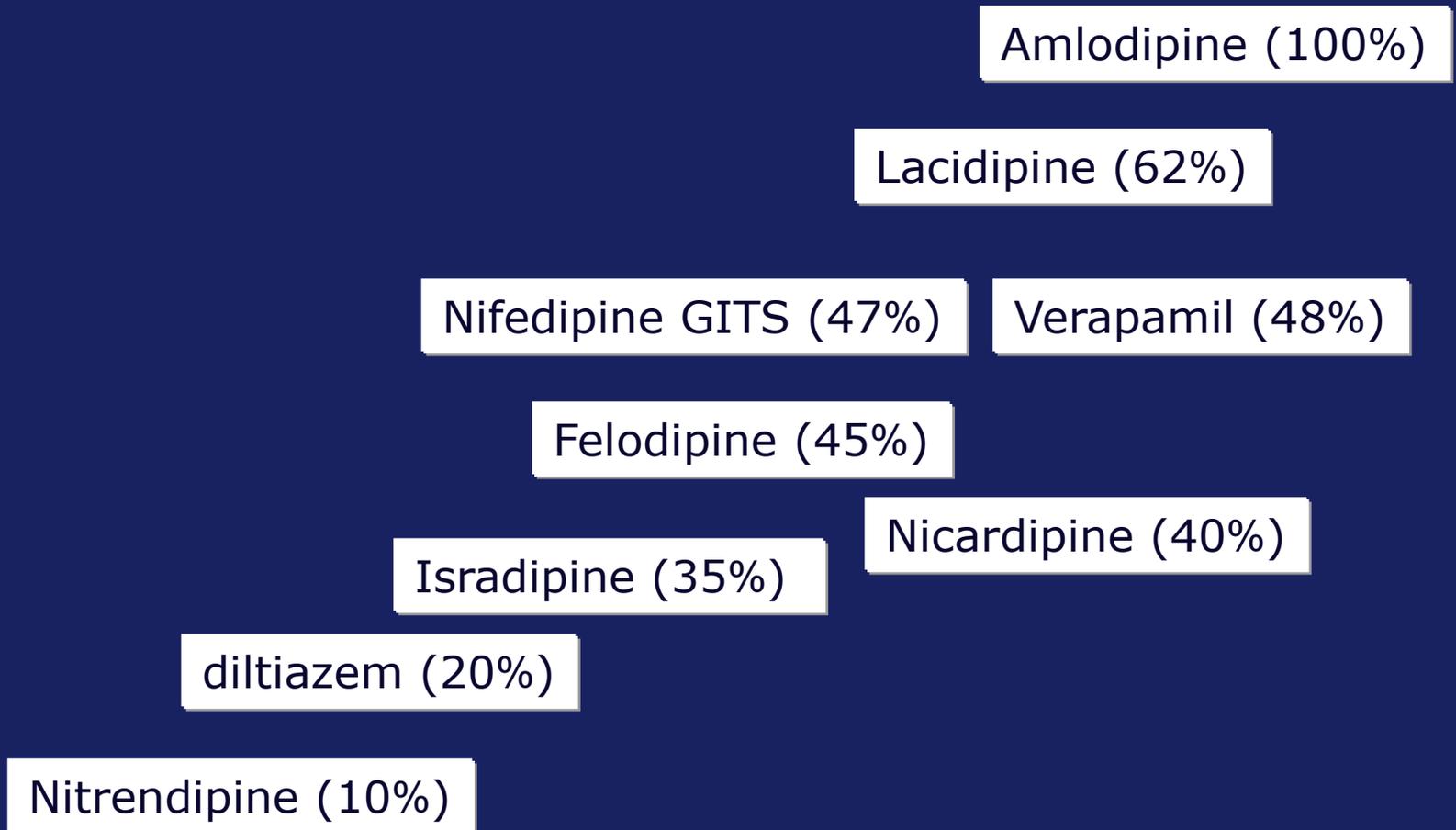
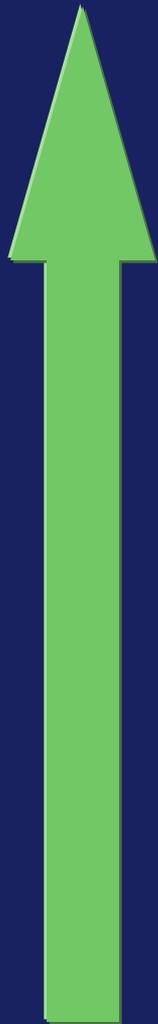
Prescription et surveillance des antagonistes calciques

Pharmacologie des antagonistes calciques

Dihydropyridine Vasodilatateur tachycardisant	Non DHP Vasodilatateur bradycardisant
<ul style="list-style-type: none">• Amlodipine 5mg 10mg• Lercanidipine 10 mg 20 mg• Felodipine 5 mg LP• Nitrendipine 20 mg 50 mg LP• Nifedipine 20 LP	<ul style="list-style-type: none">• Diltiazem 60mg 200 mg LP 300 mg LP• Verapamil 120 240 LP

Durée d'action des antagonistes calciques

Effet résiduel/Effet au pic en monoprise



Indication des antagonistes calciques

DHP	Non-DHP
<ul style="list-style-type: none">• HTA• Angor	<ul style="list-style-type: none">• Angor• HTA• Troubles du rythme• Syndrome Raynaud

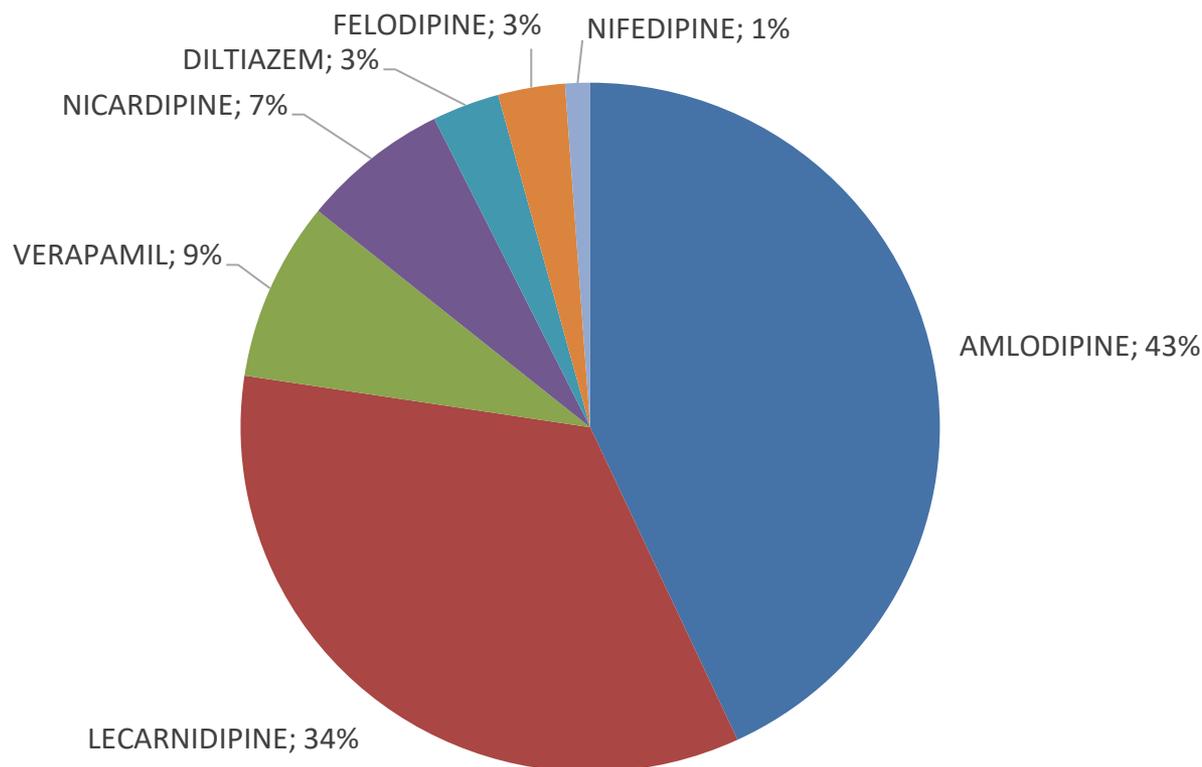
Effets indésirables des antagonistes calciques

DiHydropyridine	Non DHP
<ul style="list-style-type: none">• Œdème des membres inférieurs• Flush (début)• Céphalée (début)• Troubles urinaires (instabilité vésicale)• Hypertrophie gingivale	<ul style="list-style-type: none">• Constipation (verapamil)• Œdèmes des membres• Trouble de conduction (si insuffisance rénale)

Les œdèmes : - augmente avec le dosage - diminution avec AA2/IEC
 - insensibles aux diurétiques - favorisés par la chaleur

Usage des anti-hypertenseurs en 2019

Utilisation des Antagonistes Calciques



Enquête FLAHS 2019- French League Against Hypertension Survey
3171 médicaments antihypertenseurs
2108 traités par antihypertenseurs
Base de 677 patients traités par antagoniste calcique
www.comitehta.org

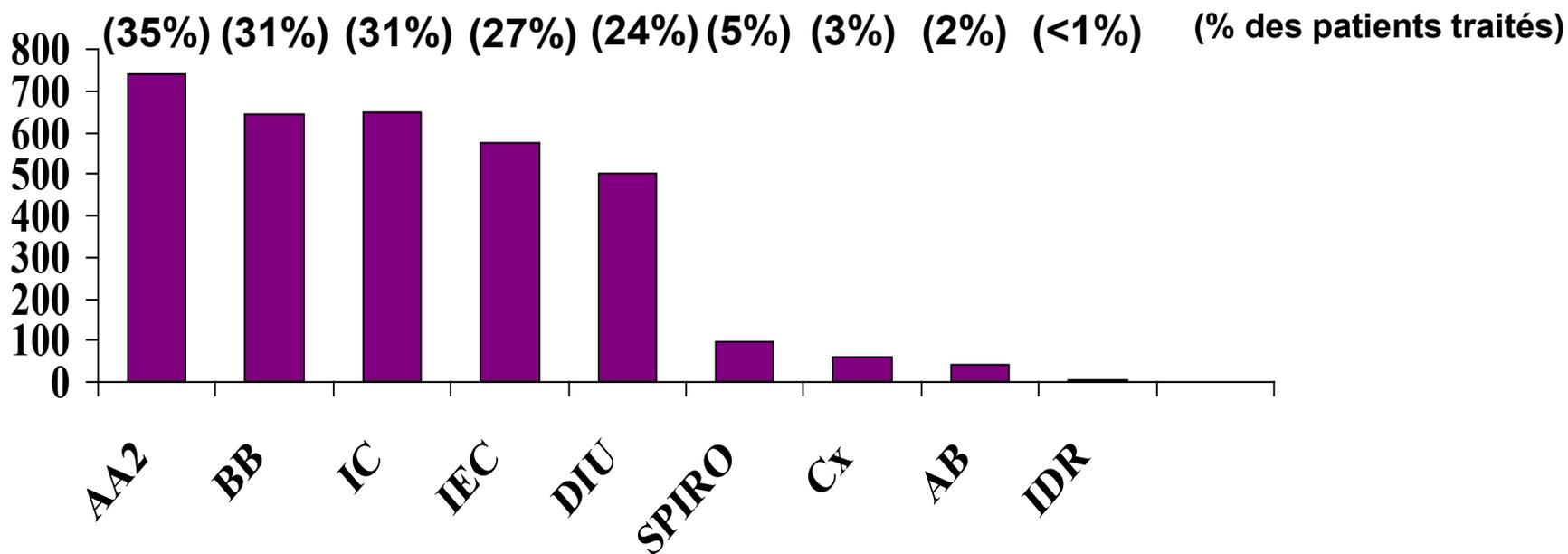
30,8% des ordonnances
21,4% des prescriptions

Antihypertenseurs en combinaison fixe antagoniste calcique + AA2 ou IEC

Amlodipine 5 +	Amlodipine 10 +	Lercanidipine 10 +	Lercanidipine 20 +
Valsartan 80 Valsartan 160 Telmisartan 40 Telmisartan 80 Irbesartan 150 Irbesartan 300	Valsartan 160 Telmisartan 80 Irbesartan 150 Irbesartan 300		
Perindopril 5 Perindopril 10 Ramipril 5	Perindopril 5 Perindopril 10 Ramipril 10	Enalapril 20	Enalapril 20

Utilisation des anti-hypertenseurs en 2019

Analyse de l'utilisation des classes pharmacologiques sur les ordonnances



1,7±0,8
médicaments/ordonnance

Les diurétiques de l'anse ont une indication ayant une AMM :

N – dans le traitement de l'HTA non compliqué

O – dans le traitement de l'HTA avec insuffisance rénale

O – dans le traitement de l'HTA avec insuffisance cardiaque stable

N – dans la prévention des complications cardiovasculaires chez l'hypertendu

N – dans la prévention des complications cardiovasculaires chez le diabétique hypertendu

Concernant les indications des bêta-bloquants selon l'AMM, quelles ont les réponses vraies ?

- V Traitement de l'hypertension artérielle essentielle
- Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable à fonction systolique préservée
- V Traitement de l'insuffisance cardiaque en complément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des diurétiques
- V Prophylaxie des crises d'angor d'effort
- V tachycardies supraventriculaires paroxystiques

Concernant les effets indésirables des bêta-bloquants, quelles sont les réponses vraies ?

- V l'asthénie d'effort est fréquente
- V sont dans la catégorie des substances dopantes
- la dysfonction érectile est trois fois plus fréquente que sous placebo chez les hypertendus
- V l'asthme est une contre-indication
- l'AOMI stable est une contre-indication

Questions sur les médicaments anti- hypertenseurs

Concernant les propriétés pharmacologiques des AA2, quelles sont les réponses vraies ?

V - la durée d'action prolongée du valsartan , irbesartan , candesartan, telmisartan autorise une seule prise par jour

- l'Irbesartan doit être pris à jeun pour obtenir sa pleine efficacité anti-hypertensive

V - l'irbesartan doit être pris 11 jours pour atteindre son plateau d'efficacité maximal

V - le candesartan possède une très forte affinité sur le récepteur AT1 de l'angiotensine 2

V - le valsartan à faible dose combiné à la neprilysine peut provoquer une baisse de la pression artérielle

Vous prescrivez un AA2 chez un homme de 40 ans pesant 100 kg pour le traitement d'une hypertension artérielle, quelles sont les réponses vraies ?

- irbesartan 75 1 cp le matin

V - irbesartan 300 1 cp le matin

V - valsartan/amlodipine 80/5 1 cp le matin

- losartan/HCT 100/25 1 cp matin et 1 cp soir

- telmisartan/HCT 80/12,5 1 cp le matin

Lors de la prescription d'un IEC chez un hypertendu, quelles modifications des composants du système rénine angiotensine aldostérone sont observable sur le bilan « rénine/aldo »

N - activité rénine plasmatique basse

O - rénine active plasmatique haute

O - aldostérone plasmatique basse

N – bradykinine basse

N - angiotensine 2 plasmatique haute

Concernant les propriétés pharmacologiques des antagonistes calciques, quelles sont les réponses vraies ?

- V l'amlodipine peut être prescrite en une prise par jour
- la nicardipine peut être prescrite en une prise par jour
- V la felodipine LP peut être prescrite en une prise par jour
- lercanidipine 10 mg a une équivalence d'efficacité hypotensive avec amlodipine 10 mg
- V Le verapamil a une action cardiaque et une action vasculaire

Traitements de l'HTA

ce qu'il faut savoir

- L'action anti-hypertensive d'un régime avec diminution du sel est de -4/-2 mmHg (pour une diminution de 5 g de sel par jour)
- L'action anti-hypertensive d'une monothérapie par anti-hypertenseur est de -10/-5 mmHg (PAS/PAD)
- Les 5 familles pharmacologiques ayant démontré un bénéfice sur la prévention des complications CV par comparaison à un placebo : diurétique thiazidique, bêta-bloquant, IEC, AA2, antagoniste calcique
- Un bêta-bloquant (aténolol) est moins efficace pour la prévention des AVC qu'un antagoniste calcique (amlodipine) ou qu'un AA2 (losartan) chez les hypertendus de plus de 60 ans
- Selon la recommandation HAS 2016 : début par une monothérapie et bithérapie après 4 semaines si la PA est non contrôlée
- Les AA2 ont un meilleur profil de tolérance que les IEC (toux, angio-oedème)
- Depuis 2017, tous les antihypertenseurs sont génériqués en France

Traitements de l'HTA

erreurs à ne pas faire

- Pas de décision de débuter un traitement sans au préalable une automesure ou une MAPA (pour éliminer une HTA blouse blanche)
- Pas de régime « sans sel » chez l'hypertendu sans insuffisance cardiaque
- Pas de début de traitement par un médicament n'ayant pas démontré un bénéfice sur la prévention des complications CV
- Pas de faible dose d'un IEC pour débuter le traitement dans l'HTA, mais faible dose pour débuter le traitement dans l'insuffisance cardiaque
- Pas de bêta-bloquant pour débuter le traitement chez un hypertendu de plus de 60 ans
- Pas de prescription de furosémide (lasilix) pour le traitement de l'HTA en l'absence d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance cardiaque
- Pas de prescription en une fois par jour pour les antihypertenseurs avec demi vie courte (nicardipine, captopril)
- Pas d'association d'un IEC avec un AA2 dans l'HTA non compliquée