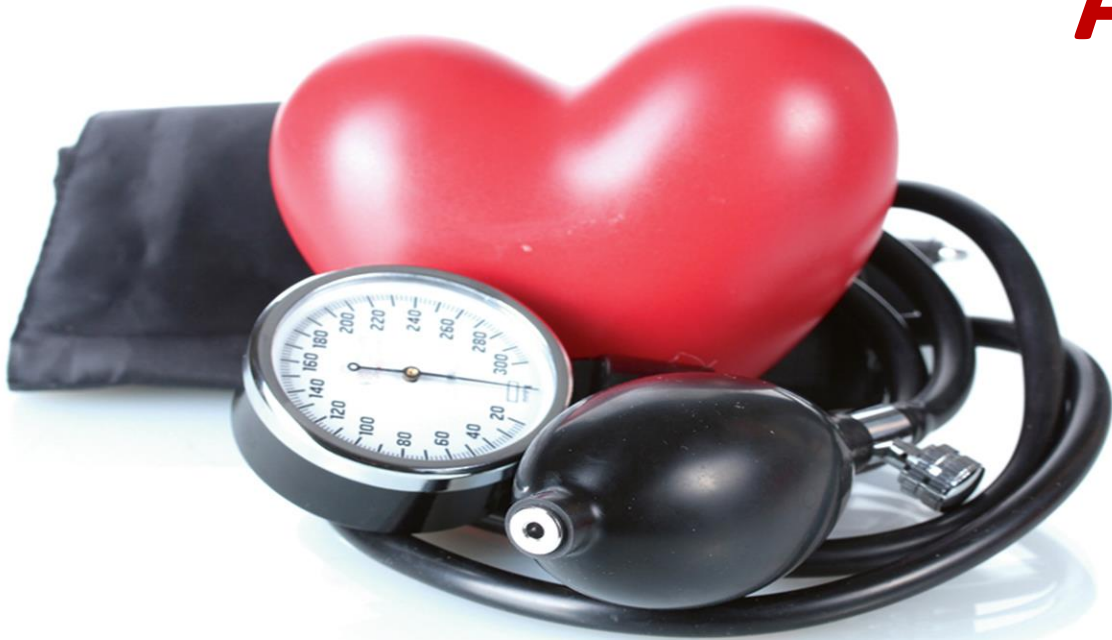


Les médicaments du système cardiovasculaire

LES ANTIHYPERTENSEURS



Présenté par Dr: K. ABDELHADI



Classification des MCV:

1-les anti-hypertenseurs

2- les anti-angoreux

3- les anti-arythmiques

4- les cardiotoniques

5- les médicaments de l'hémostase



PREMIÈRE PARTIE

Introduction

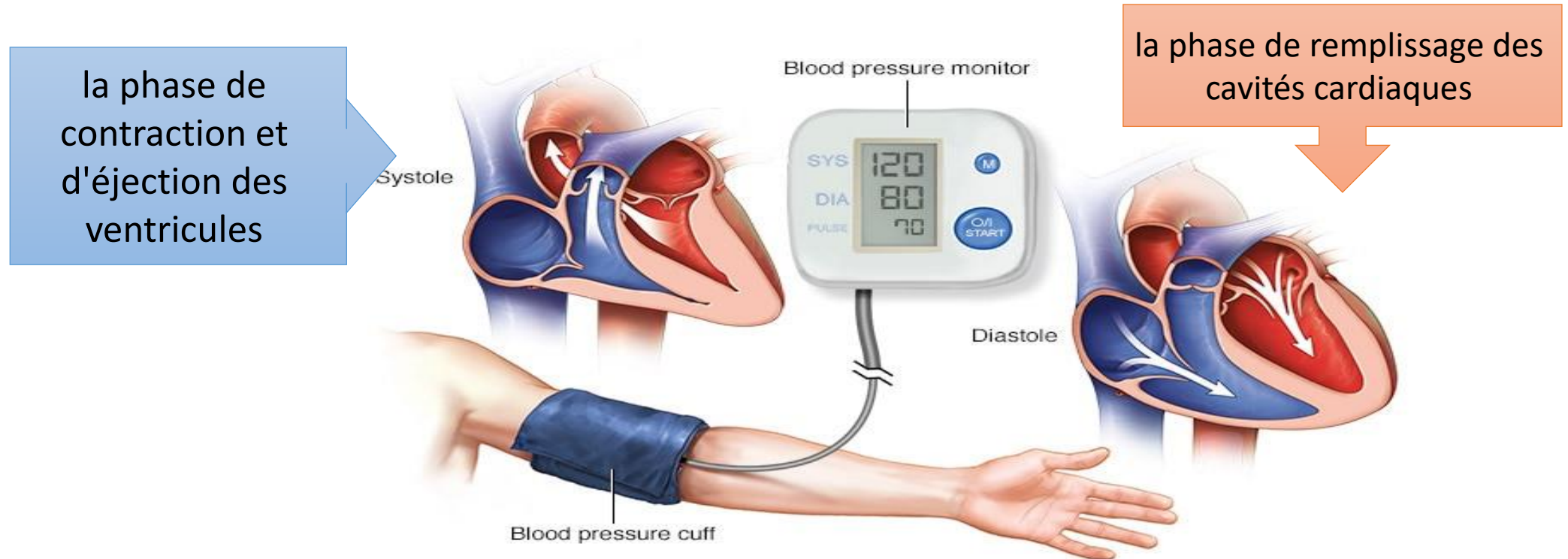


LA TENSION ARTÉRIELLE

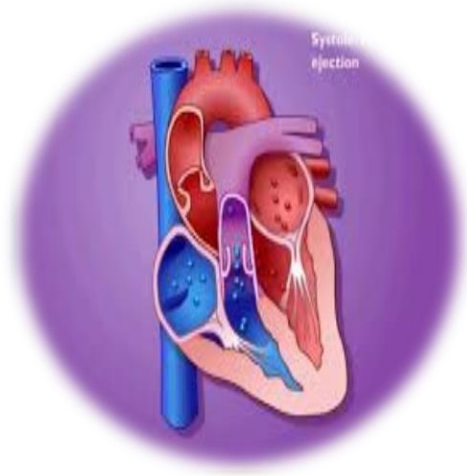
La pression artérielle est la force exercée par le sang sur les parois artérielles, elle s'exprime en mmHg, par deux chiffres:

-la pression maximale au cours de la systole(PAS) : dépend du débit cardiaque et de l'élasticité des artères.

-la pression minimale au cours de la diastole(PAD) : dépend de la vitesse d'écoulement du sang.



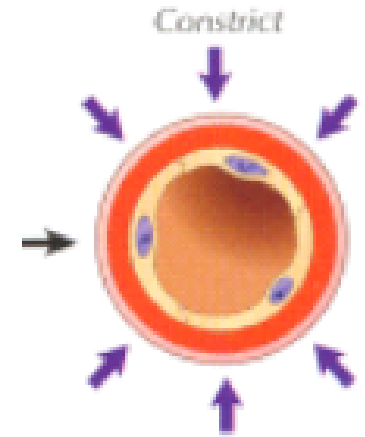
Pression artérielle = Débit X Résistance périphérique



$$\text{Cœur : } Q_c = F_c \times \text{VES}$$



$$\text{Vaisseaux : } \emptyset$$



- **(F_c):** la fréquence des battements cardiaques
- **(VES):** volume d'éjection systolique :



L'hypertension artérielle:

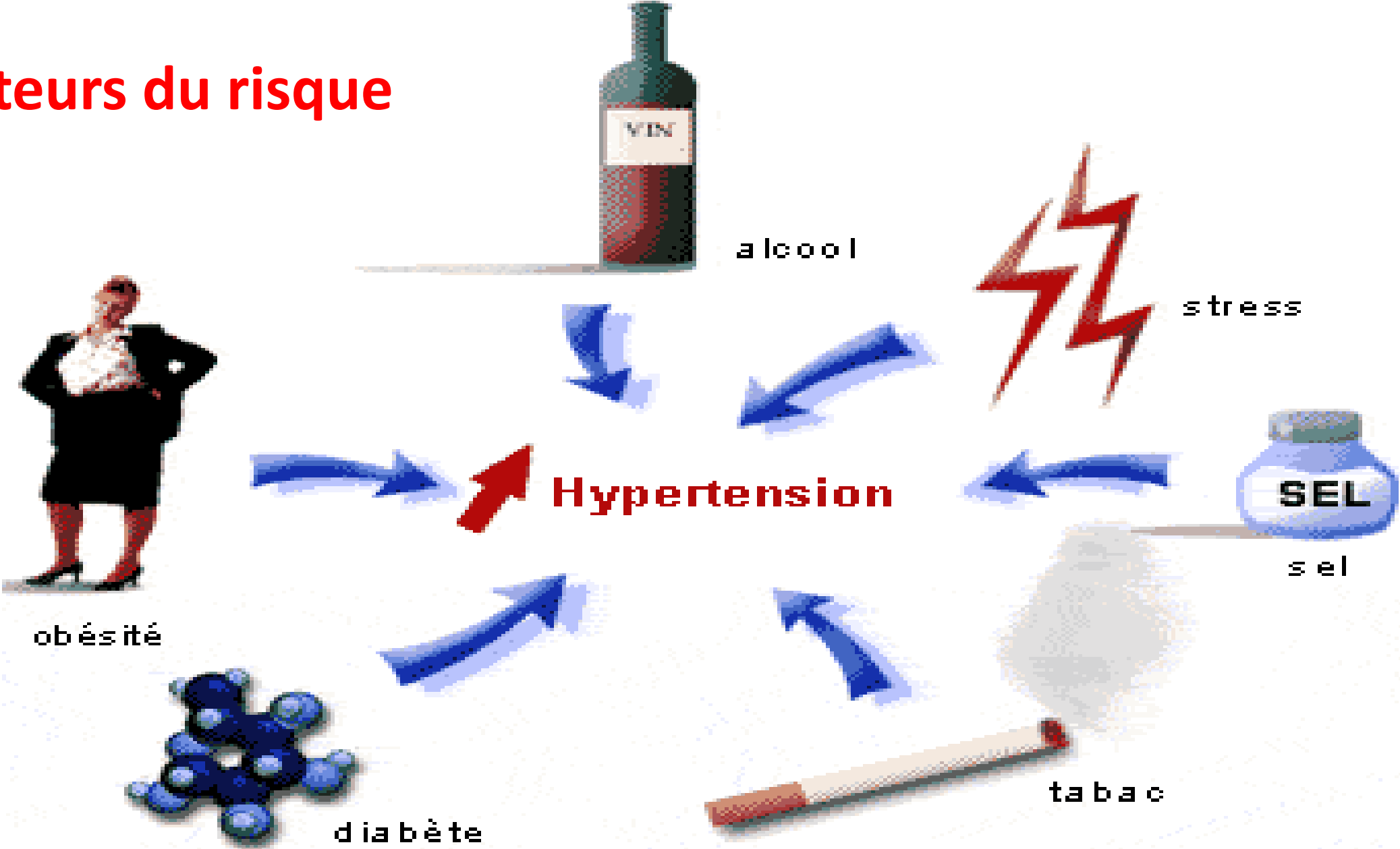
Une élévation de la pression artérielle dans les artères.

la pression artérielle systolique ≥ 140 mm Hg

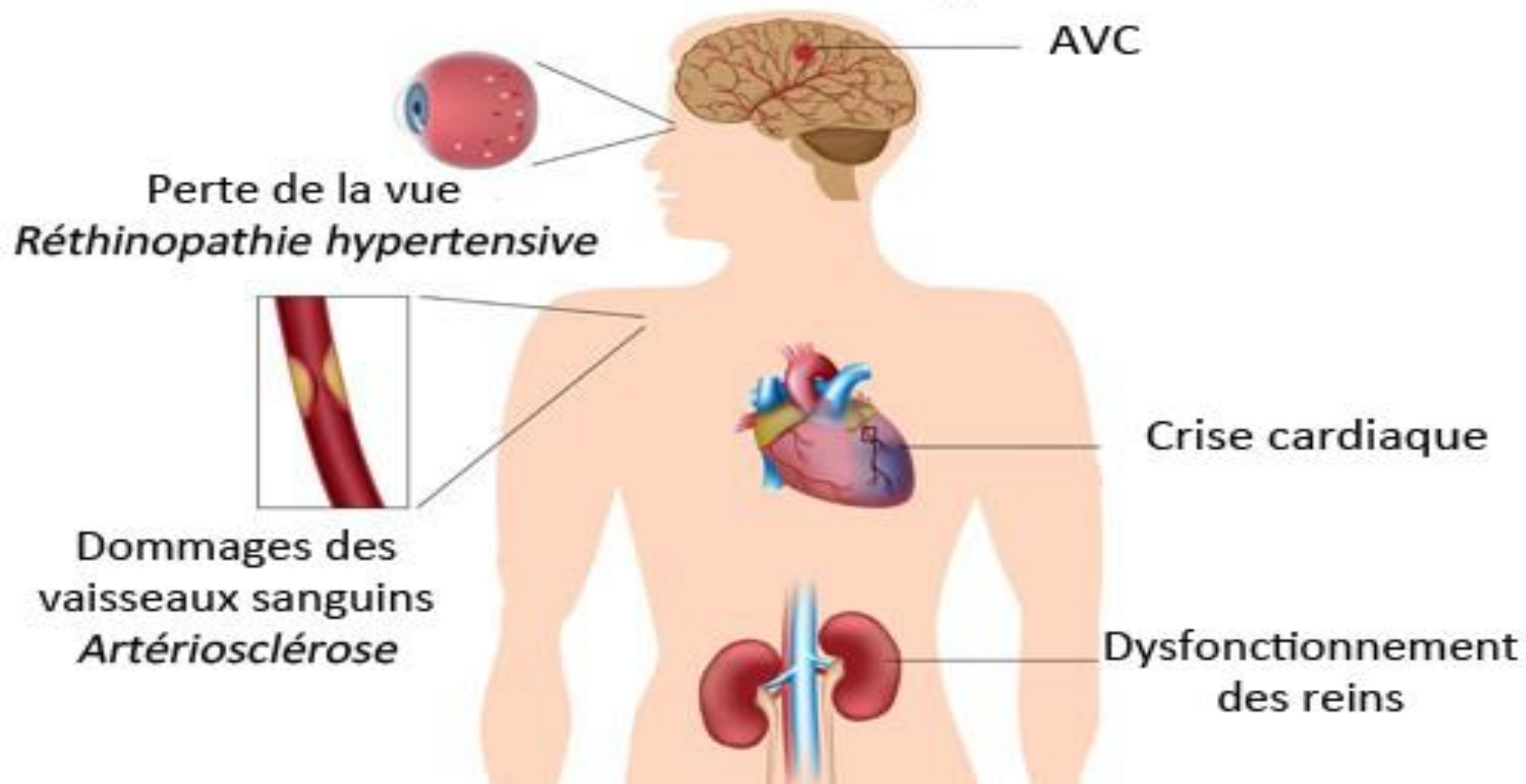
la pression artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg



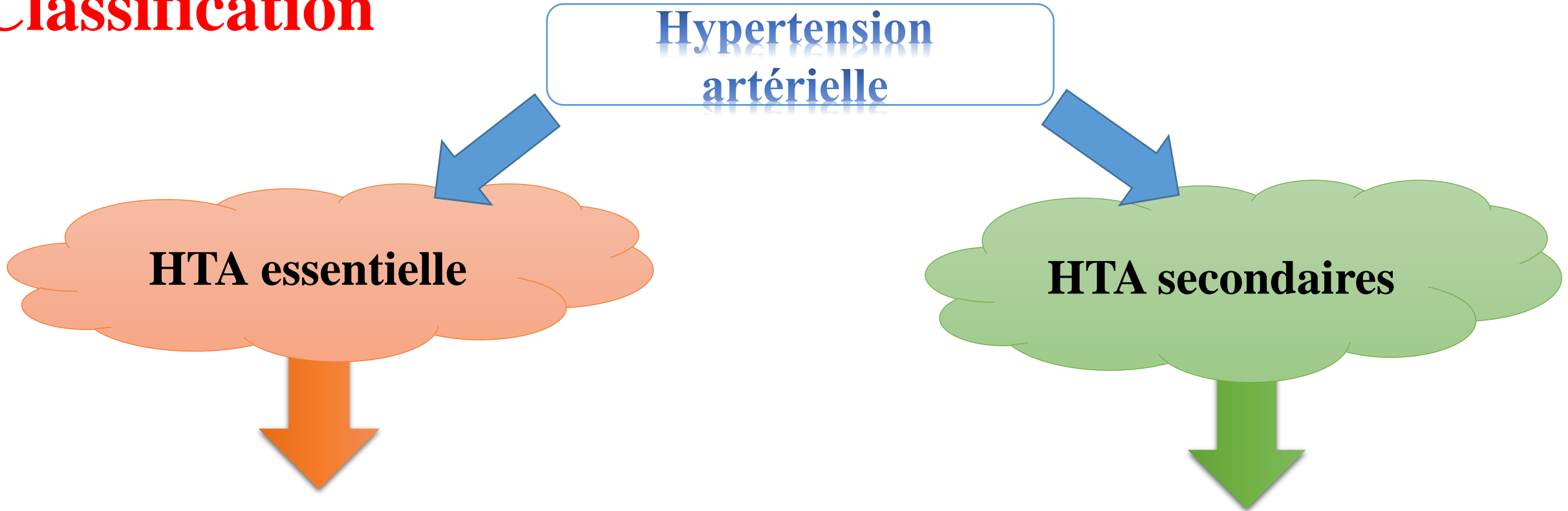
Facteurs du risque



Les complications de l'hypertension



Classification



Hypertension
artérielle

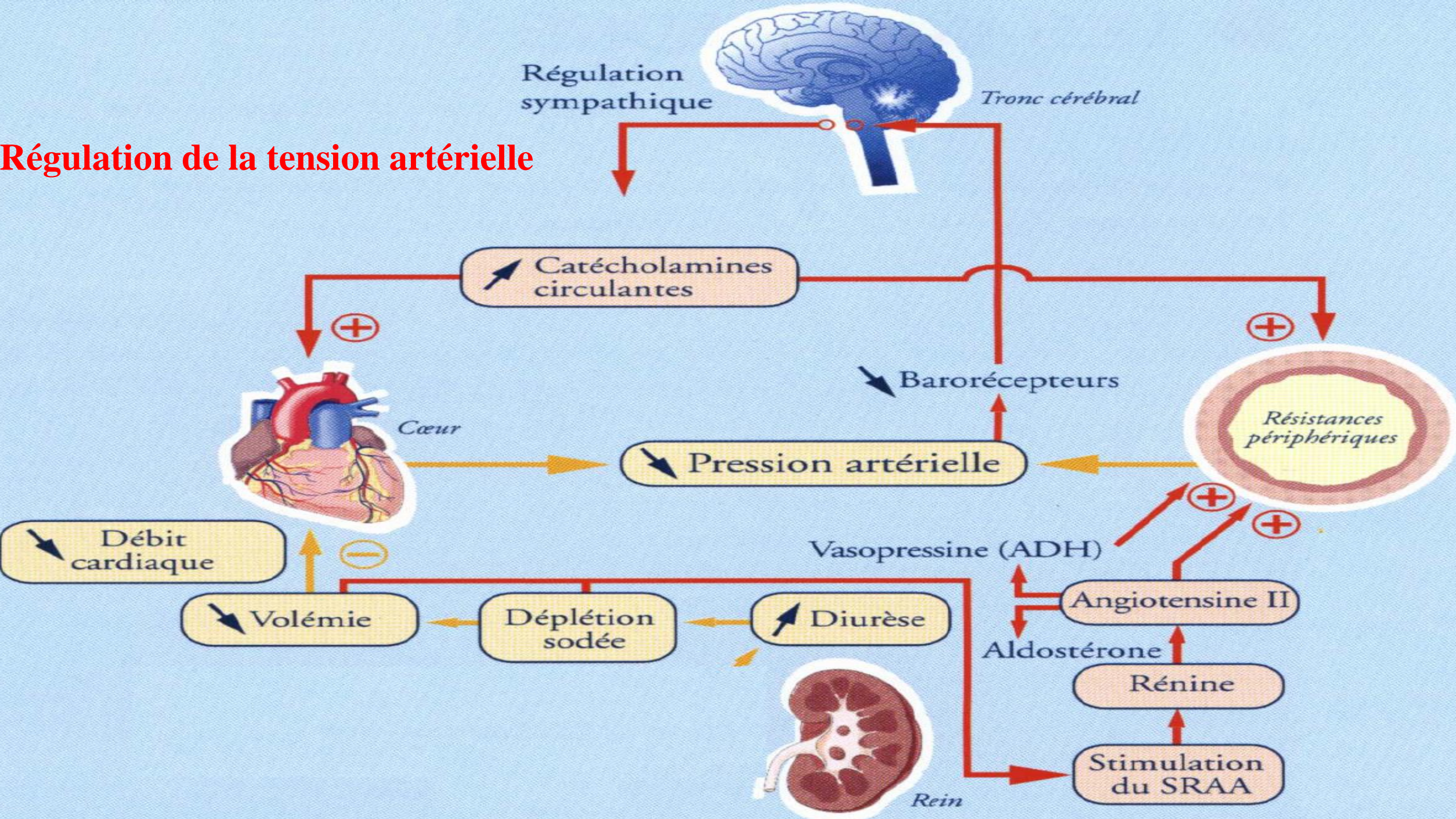
HTA essentielle

HTA secondaires

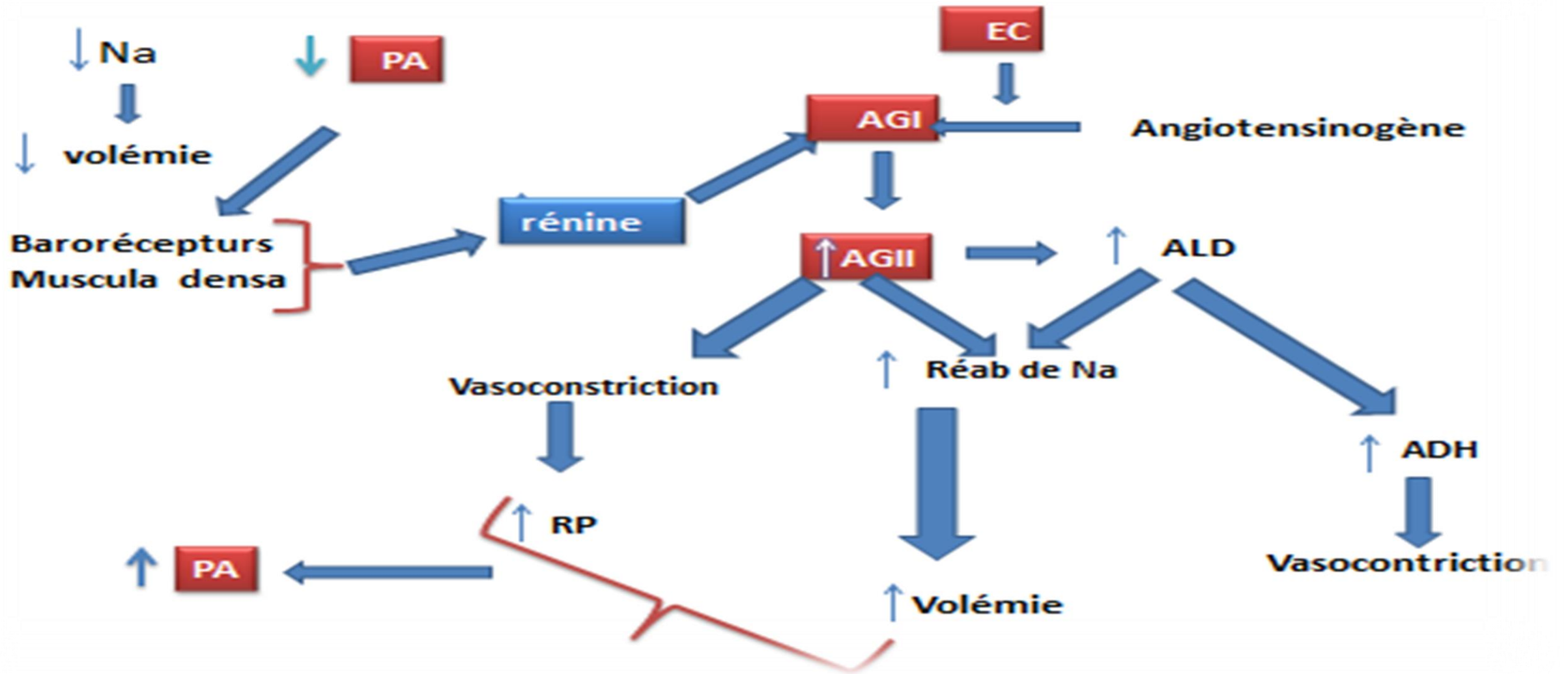
- ✓ la plus fréquente
- ✓ sans cause apparente, mais associée à des facteurs de risque: âge, génétique, alcool, tabac, obésité, diabète, troubles lipidiques

- ✓ associée à des causes adjacentes: sténose de l'artère rénale, HT gravidique, médicaments, intoxications

Régulation de la tension artérielle



Régulation de la tension artérielle



Physiopathologie de l'HTA

- ❖ Augmentation du débit avec (RP) normale, mais plus souvent, le débit est normal alors que les RP sont élevées
- ❖ Sténose rénale et hyper activité de la rénine
- ❖ Réajustement du baro reflexe à des valeurs plus élevées.
- ❖ Augmentation de l'apport sodé.



DEUXIÈME PARTIE

Les antihypertenseurs

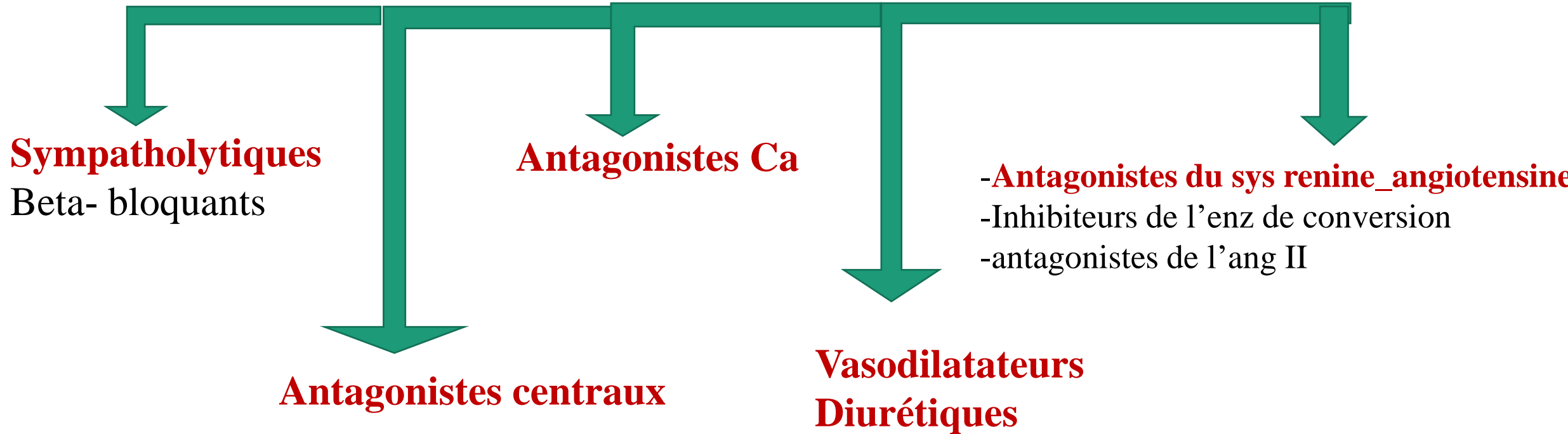


I. DEFINITIONS DES ANTIHYPERTENSEURS :

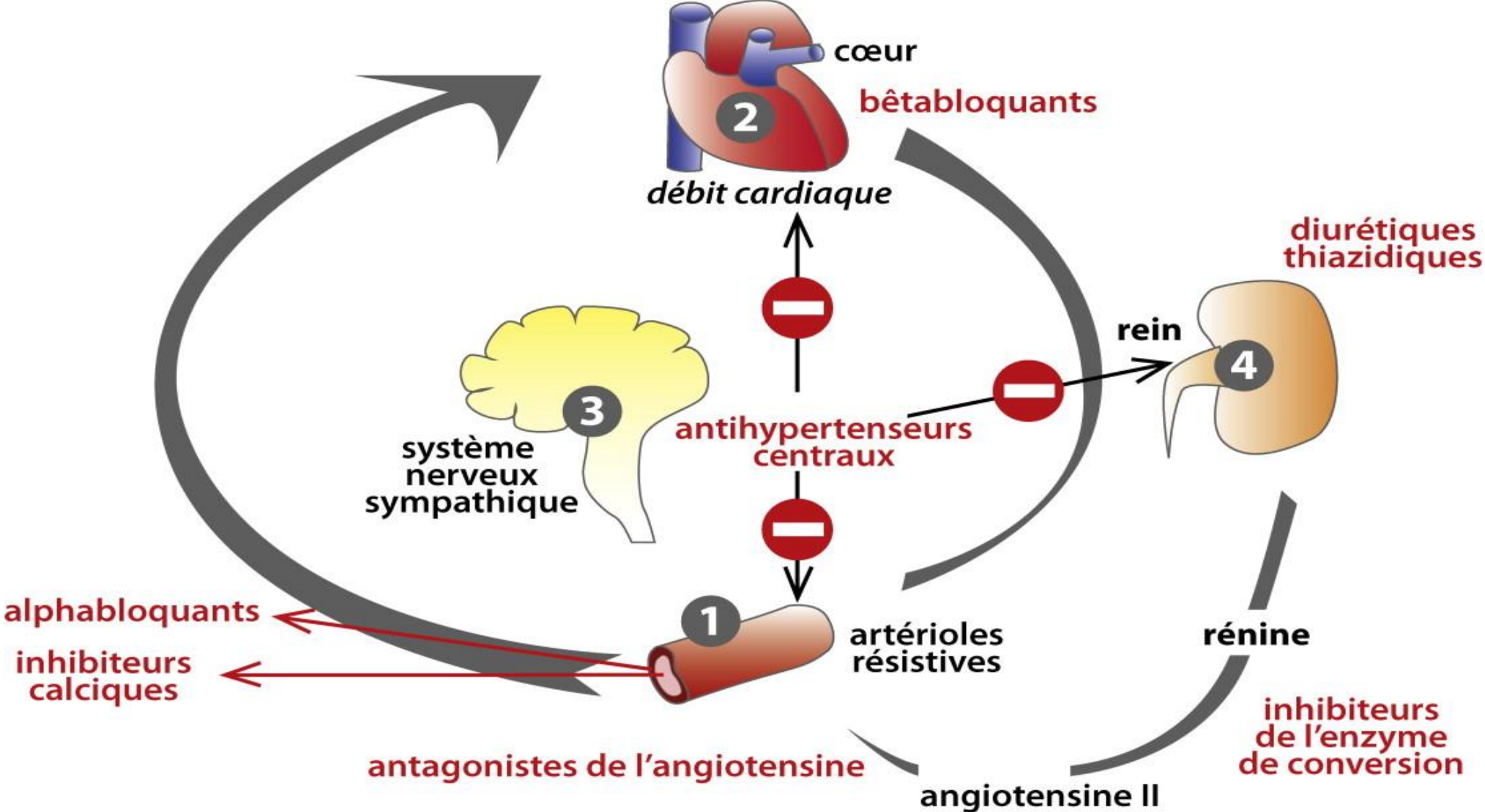
Les antihypertenseurs sont des médicaments qui ramènent à la normale la pression artérielle anormalement élevée, sans présenter d'effet hypotenseur.

CLASSIFICATION

-Mécanisme d'action -site d'action antihypertenseurs



LES ANTIHYPERTENSEURS





1/ SYMPATOLYTIQUES CENTRAUX

On les classe chimiquement en deux types:

- dérivés de type catécholamine: méthyl dopa
- dérivés de l'imidazole: clonidine



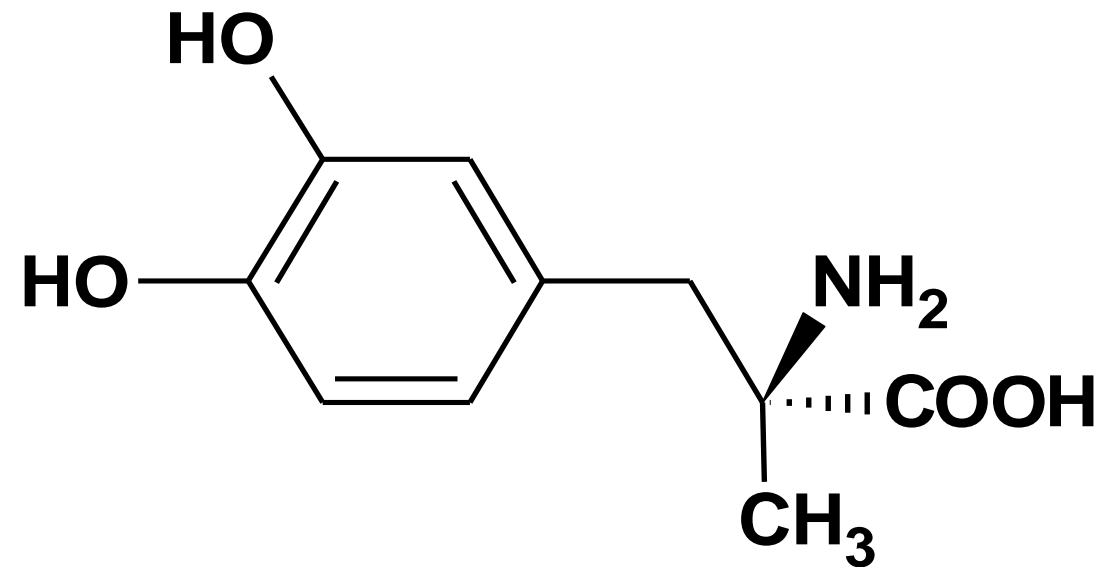
1. La METHYL-DOPA

-C'est le plus ancien des antihypertenseurs centraux

structure chimique:

Elle ne diffère de la dopa que par la présence d'un méthyl en α d'où le nom ancien α -méthyl dopa

NS : Acide (2S)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphényl)-2-méthylpropanoïque
DCI : méthyldopa
NC : ALDOMET®



Caractères physicochimiques:

Amino-acide:

peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans les acides et les bases.

Catéchol:

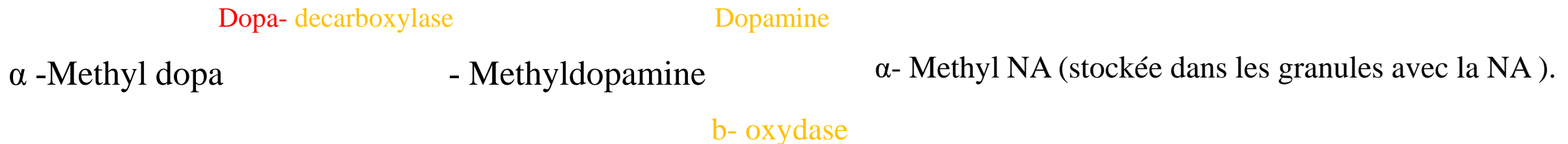
-facilement oxydable (air, lumière).

donc elle donne la réaction colorée des catéchols

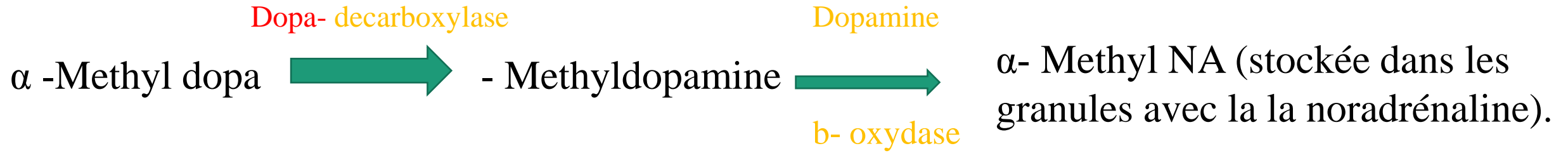
→ couleur **verte** avec FeCl_3

→ couleur **rouge-brun** avec le nitrate d'argent ammoniacal

Mécanisme d'action:



Mécanisme d'action:



lors d'une stimulation sympathique ,la MD est libérée et active les récepteurs

alpha-adrenergiques ,de la même façon que la NA,

mais avec un effet plus faible (agoniste partiel): c'est un **faux**

neurotransmetteur

L'activité thérapeutique est liée à son effet central.

Indications:

- elle est de + en + rarement utilisée dans le trt d'HTA,
- continue à être employée dans le traitement d'HTA gravidique.
- elle est contre-indiquée chez les HT ayant présentés des anémies hémolytiques ou des états dépressifs



Contrôle:

substances apparentées: (CCM, CLHP: *méthoxyméthylidopa*)

Dosage: base organique en milieu non aqueux (HClO_4),

1.2. clonidine



Structure chimique:

C'est un dérivé de l'imidazoline

NS: *N*-(2,6-dichlorophényl) imidazolidin-2-imine

DCI : Clonidine

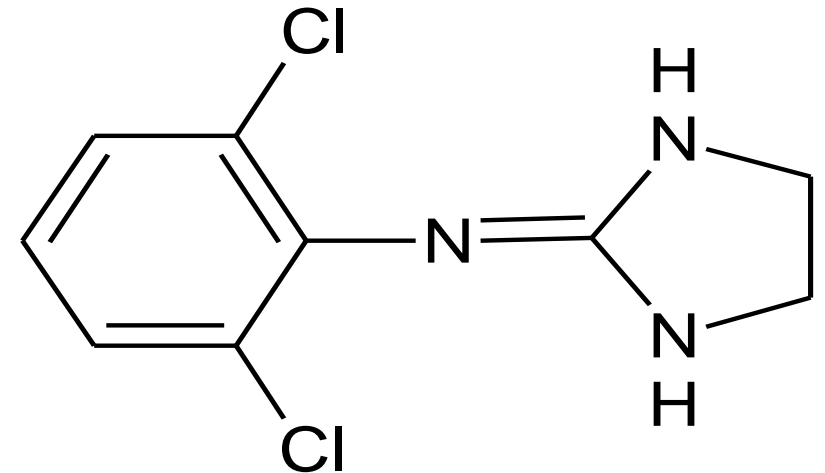
Caractères physico-chimiques:

-Base monovalente

-pKa = 8

-sel cristallisé utilisé en thérapeutique: *chlorhydrate de clonidine*

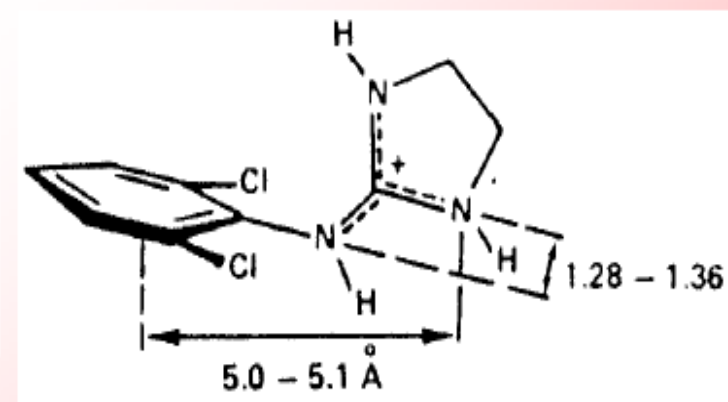
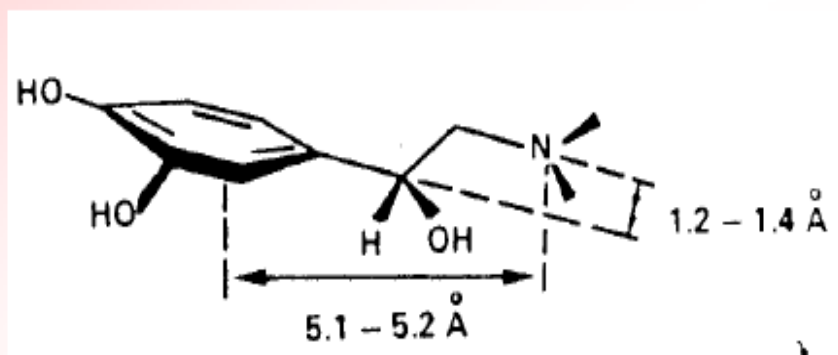
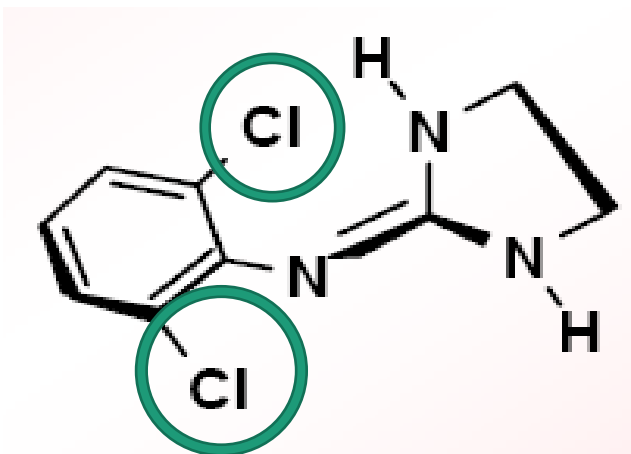
-solubles dans l'eau : (administration IM,IV et perf: clonidine).



Relation structure-activité:

conformation planaire impossible (rotation de 90°) : conformation non coplanaire

La disubstitution en ortho par deux Cl empêche la coplanéité de la molécule



*interaction avec le récepteur α -adrénergique
et/ou avec les récepteurs (ou sites de liaison) des imidazolines*

Mécanisme d'action:

- Stimulation des récepteurs α_2 centraux \Rightarrow \downarrow du tonus sympathique \Rightarrow \downarrow de la libération des catécholamines.
- An niveau périphérique : la clonidine diminue la sécrétion de la Noradr par action sur les récepteurs α_2 présynaptiques.
- Elle agit également sur les récepteurs des imidazolines.

Indication :

L'indication actuelle est l'hypertension artérielle essentielle, et la crise hypertensive avec un effet sédatif.

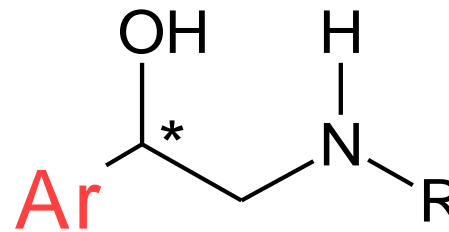


2. Beta bloquants

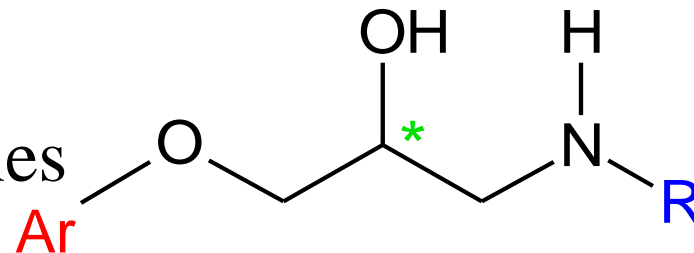
Historique:

- L'historique proprement dit commence en **1964** avec les études de Black sur le propranolol, puis l'introduction de cette molécule en thérapeutique, proposé dans le trt d'angor.
- propranolol manifeste au cours des études cliniques une puissante activité antiHT
- sur le modèle de propranolol, de nombreux analogues structuraux ont été préparés et étudiés.
- la mise en évidence d'effet sur la pression intra-oculaire est à l'origine de la préparation de certains collyres anti-glaucomeux.

Structure chimique: -phényléthanolamines



-aryloxypropanolamines

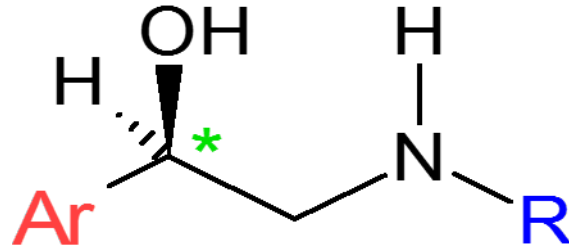


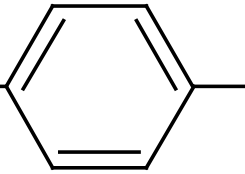
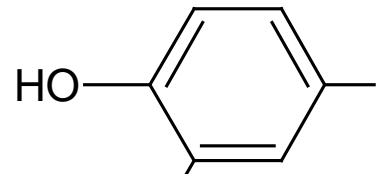
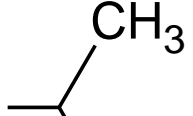
On note la présence d'un C* ,mais la plupart des produits du commerce sont des racémiques.

Les principaux produits commercialisés:

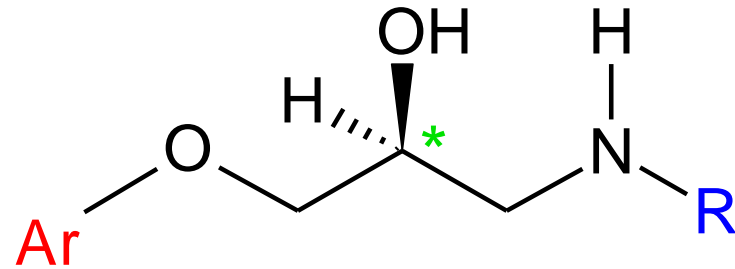
La DCI de ces composés comporte le suffixe « alol » dans le cas des phényléthanolamines et « olol » dans le cas des aryloxypropanolamines.

a. Dérivés de structure phényléthanolamine

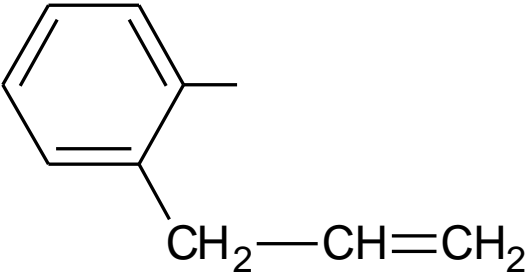


Ar	R	DCI	ND
$\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Sotalol	SOTALLEX*
	 $(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_5$	Labétalol	TRANDATE*

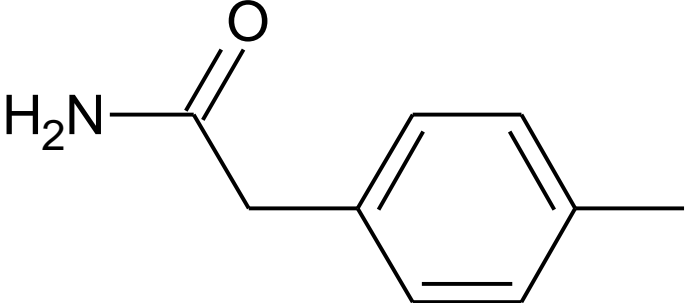
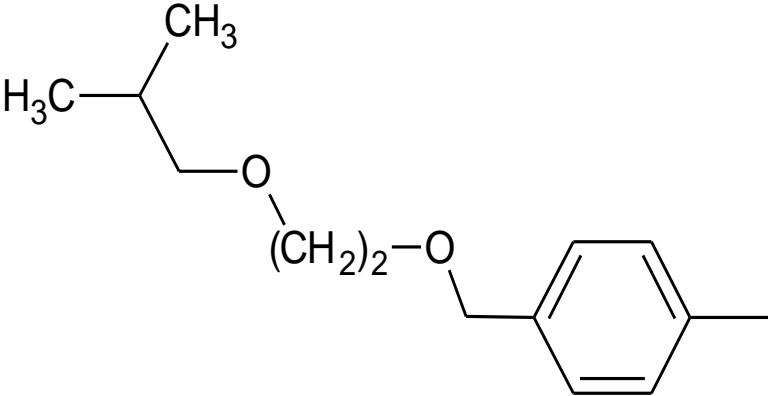
b. Dérivés de structure aryloxypropanolamine :



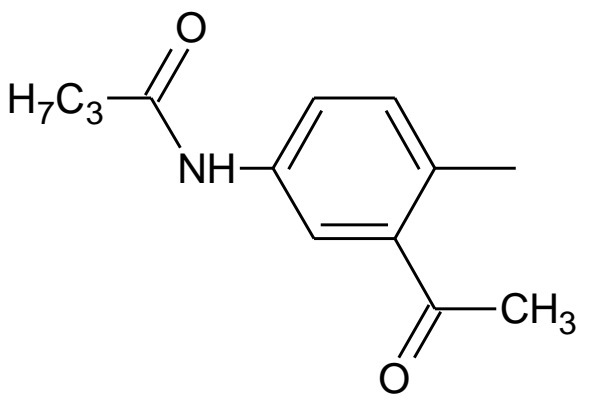
Ar est un cycle benzénique monosubstitué en *ortho* :

Ar	R	DCI	ND
	-CH(CH ₃) ₂	Alprénolol	

- **Ar est un cycle benzénique monosubstitué en *para***

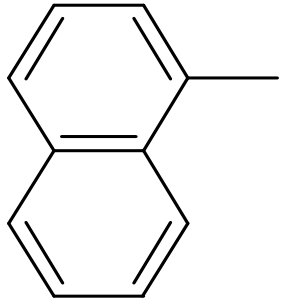
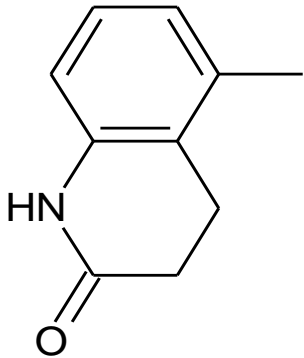
Ar	R	DCI	ND
	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Aténolol	TENORMINE*
	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Bisoprolol	DETENSIEL*

• **Ar est un cycle benzénique polysubstitué :**

Ar	R	DCI	ND
	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Acébutolol	SECTRAL*

Acébutolol : 3-acétyl-4-(2-hydroxy-3-isopropylamino propoxy) butyranilide

- **Ar est un carbocycle bicyclique ou un hétérocycle simple ou condensé :**

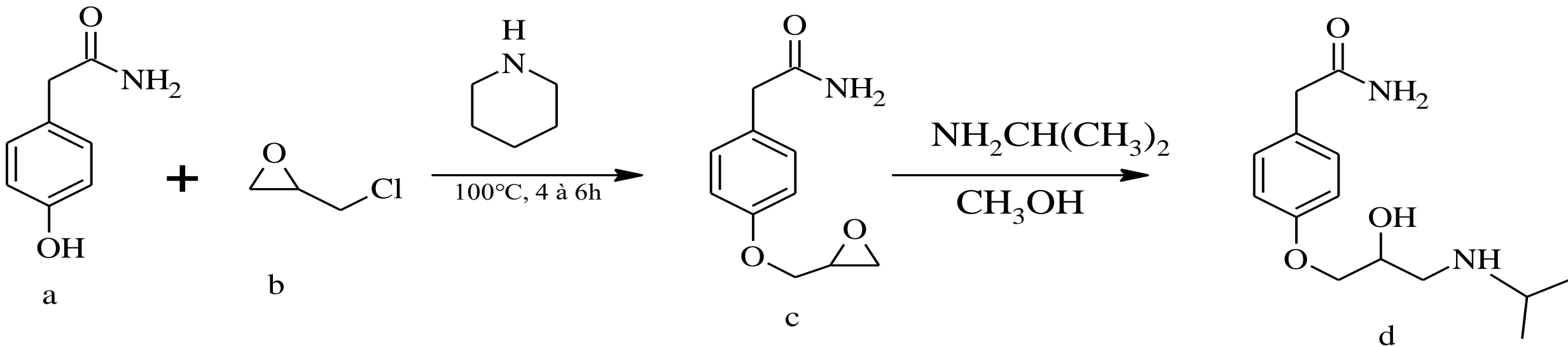
Ar	R	DCI	ND
	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Propranolol	AVLOCARDYL*
	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	Cartéolol	CARTEOL*

Propranolol: 1-(1-naphtyloxy)-3-isopropylamino propan-2-ol

Application: ATENOLOL

4-hydroxy-phénylacétamide + épichlorhydrine ,en présence de pipéridine comme catalyseur.

-époxyde + isopropylamine => Aténolol



Caractères physico-chimiques:

poudres cristallines blanches ou légèrement colorées

bases monovalentes; insolubles dans l'eau;

-hydrophilie/lipophilie:

**les plus
hydrophiles**
aténolol, nadolol
sotalol.

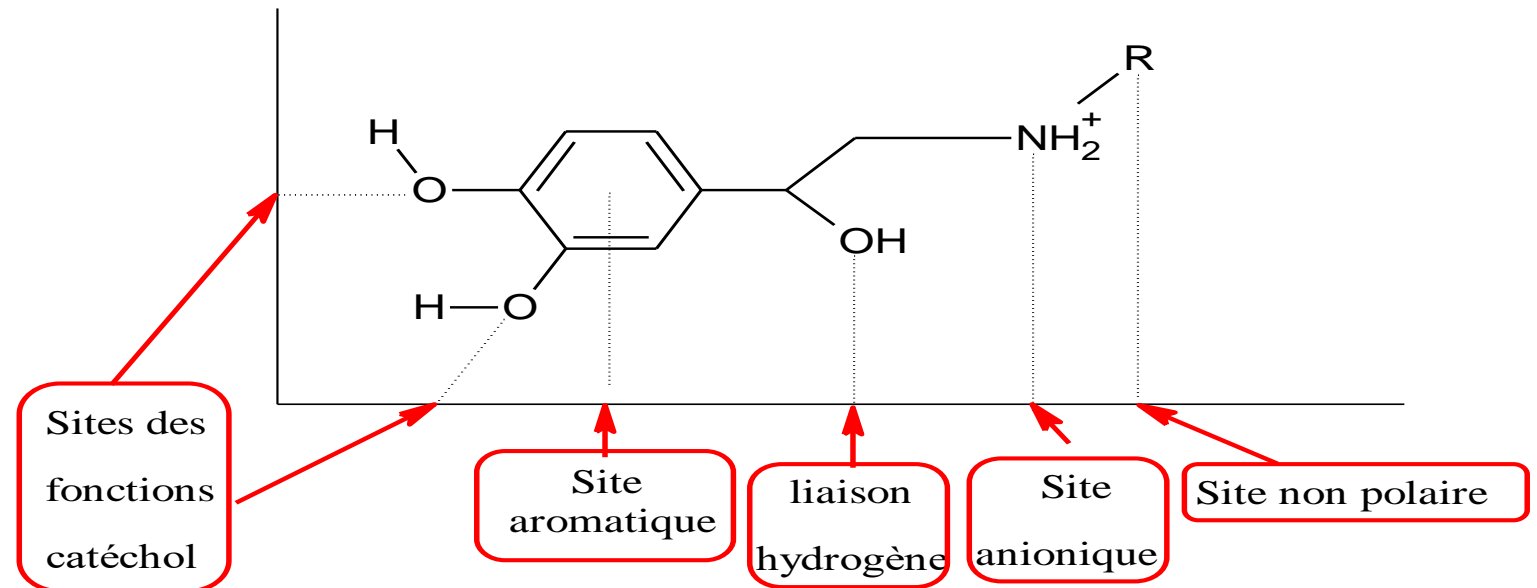
**les plus
lipophiles**
alprénolol,
oxprénolol.
propranolol,

Relation structure-activité:

- les β -bloqueurs présentent des relations structurales étroites avec les catécholamines.
- l'enchaînement β -amino-alcool est nécessaire à l'effet sur les récepteurs adrénergiques.
- la présence sur la chaîne basique d'un substituant encombrant contribue à l'affinité pour les récepteurs β .

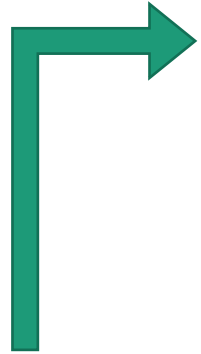
On a trois sites de liaison avec les récepteurs adrénergiques:

- gpt aryle (interaction π).
- OH (liaison hydrogène).
- azote (liaison ionique).



La position relative de ces trois pôles d'interaction s'avère essentielle à l'activité des β -bloqueurs.

Mécanisme d'action:



$\beta 1$:- inotrope - (contractilité),
bathmotrope - (excitabilité)
-dromotrope - (conductibilité)
chronotrope - (fréquence cardiaque) (cœur)

Blocage β



$\beta 2$: -vaso et bronchoconstriction
(vaisseaux et bronches)

Effets pharmacologiques:

1-inhibition β -adrénergique:

acébutolol, aténolol (b-bloquants cardiosélectifs)

-cœur: $\beta_1 \Rightarrow$:- inotrope _, bathmotrope _
-dromotrope _, chronotrope _

Propranolol (b-bloquant non-cardiosélectif)

-cœur β_1

-vaisseaux: $\beta_2 \Rightarrow$ vasoconstriction

-bronches: $\beta_2 \Rightarrow$ bronchoconstriction

-rein: $\beta_1 \Rightarrow$ ↓ rénine

-œil: $\beta_1 \Rightarrow$ ↓ de la pression intra-oculaire

Indications:

-HTA

-insuffisance coronarienne

-arythmies

-glaucome

3. Antagonistes du système rénine-angiotensine



On a deux classes:

les inhibiteurs de
l'enzyme de conversion
IEC

les antagonistes des
récepteurs AT-1 de
l'angiotensine II

3.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

- Historique:

FERREIRA: découverte dans le venin de vipères brésiliennes de peptides présentant des propriétés potentialisatrices de la bradykinine (Bradykinin Potentiating Peptides)

p-Glu-Lys-Trp-Ala-Pro-OH

BPP5a SQ 20475

p-Glu-Trp-Pro-Arg-Pro-Ala-Ile-Pro-Pro-OH

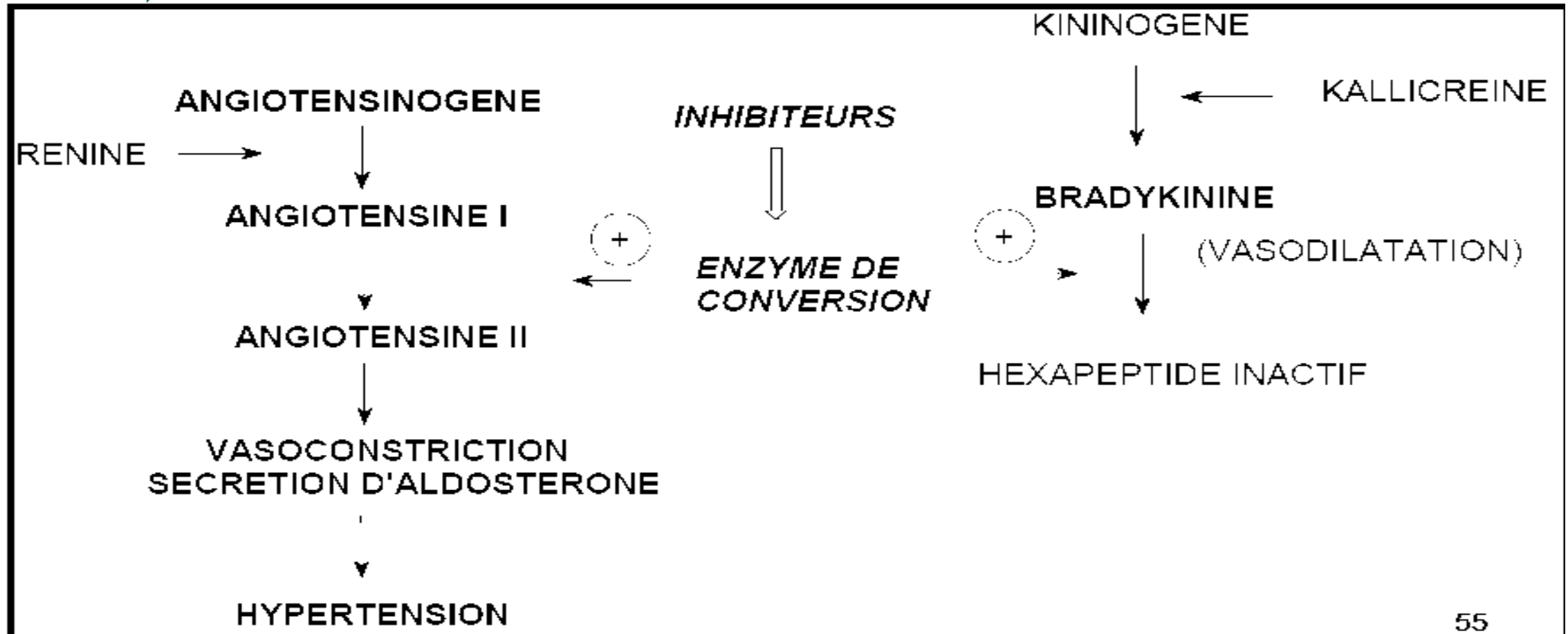
BPP9 SQ 20881

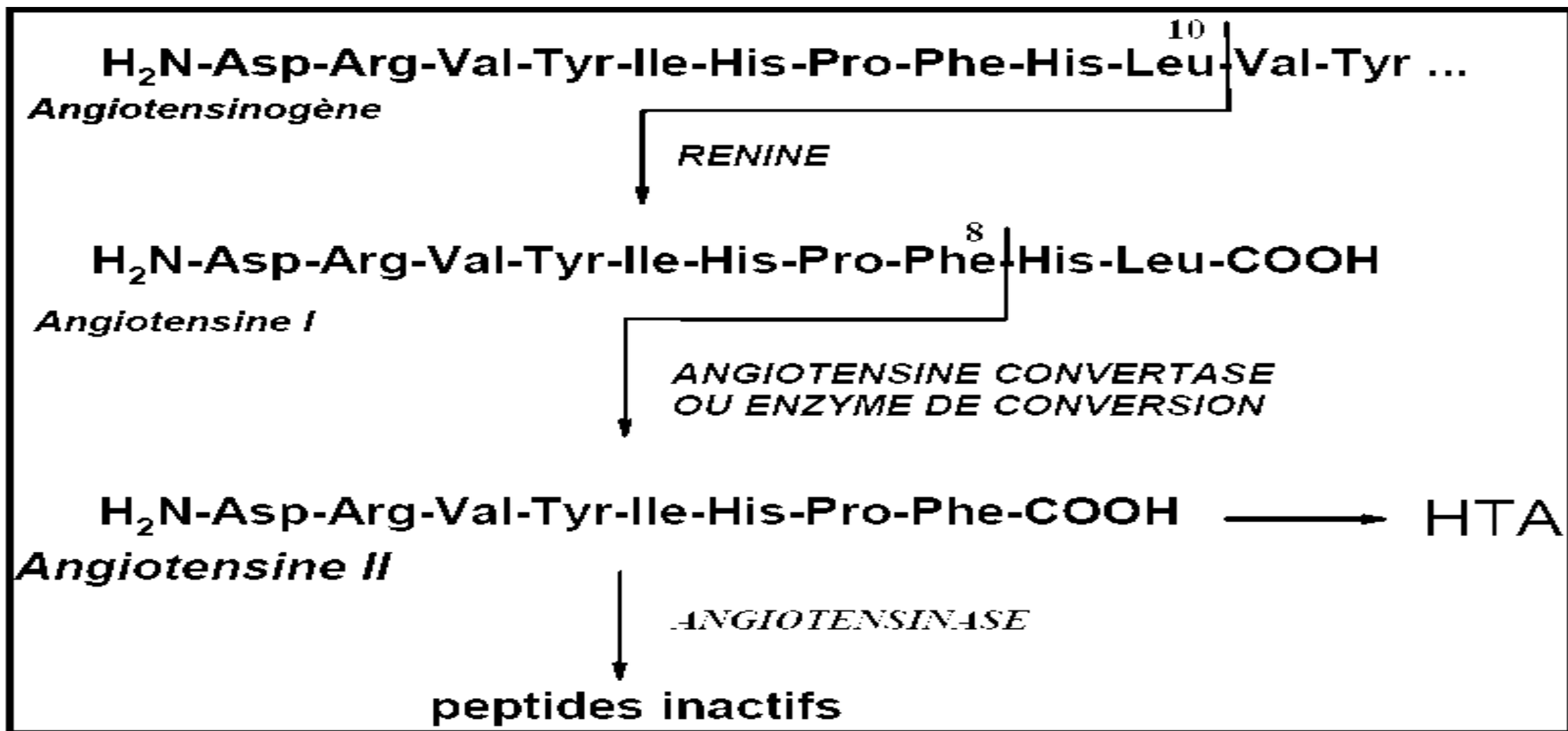
téprotide

- **ONDETTI (SQUIBB)** détermine la structure du **téprotide** et en réalise la synthèse. Testé chez l'Animal, le **téprotide** → ↓TA



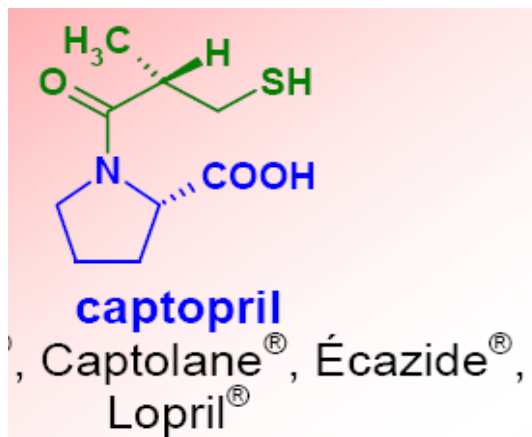
EC = une cible thérapeutique intéressante



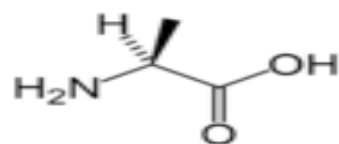
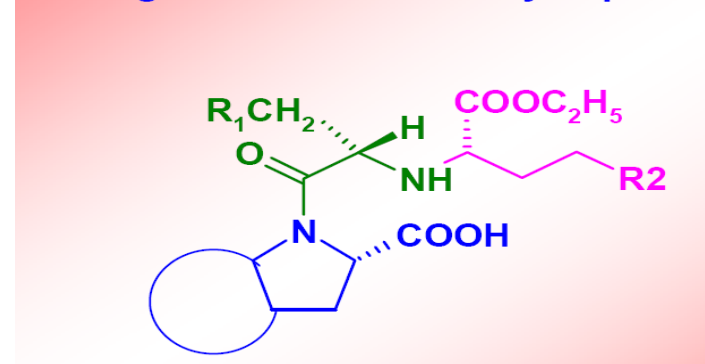


☞ EC = enzyme membranaire dont la structure n'était pas connue à l'époque.

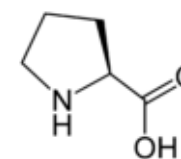
Les principaux composés:




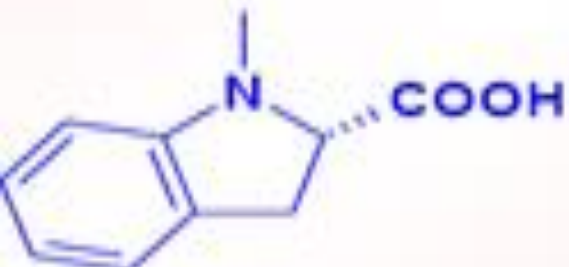
analogues L-Pro-L-Ala bicycliques



L-Alanine



L-Proline

Hétérocycyle	R ₁	R ₂	DCI	ND
	H	C ₆ H ₅	énalapril (maléate)	Co-Rénitec [®] Rénitec [®]
	H	C ₆ H ₅	quinapril (HCl)	Acuilix [®] Acuitel [®] Korec [®] Korétic [®]

CARACTÈRES PHYSICOCHIMIQUES:

-poudres blanches (odeur soufrée: captopril);

-acides: $2,5 < pK_a < 3,7$;

-sels solubles dans l'eau:

chlorhydrates,(énalapril),

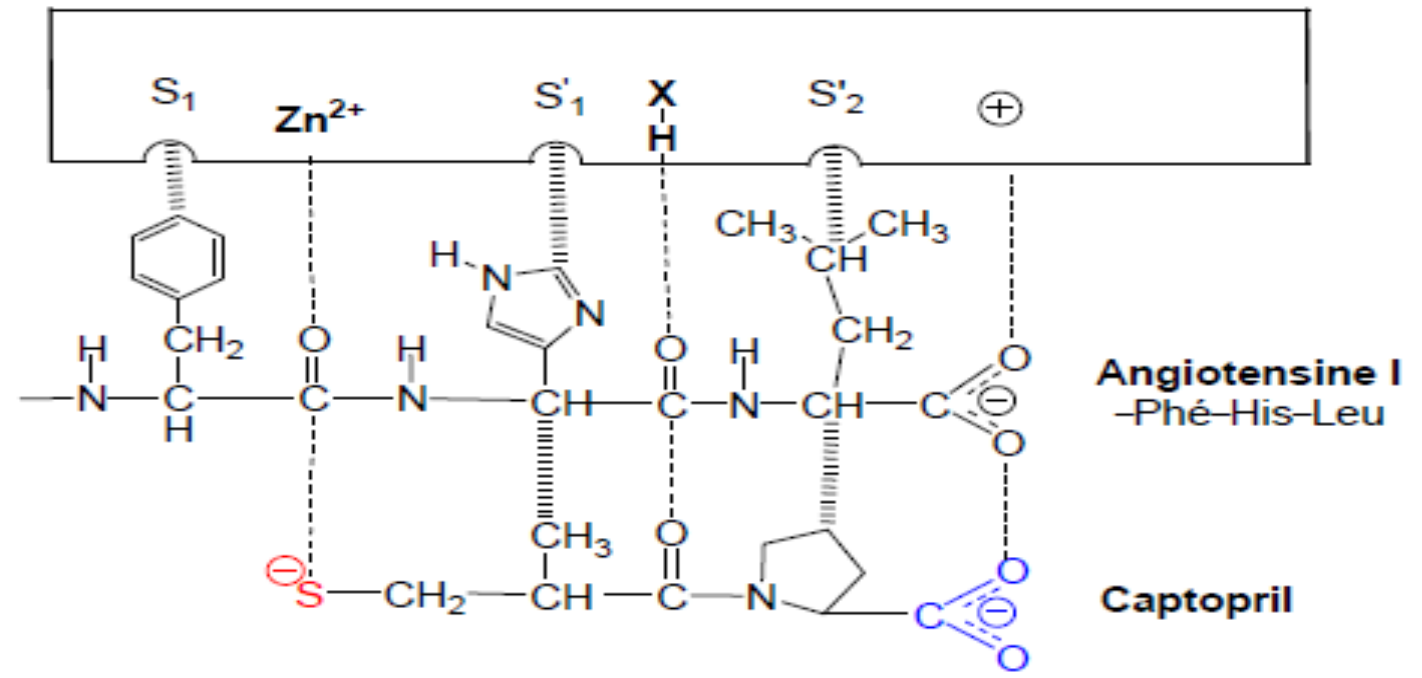
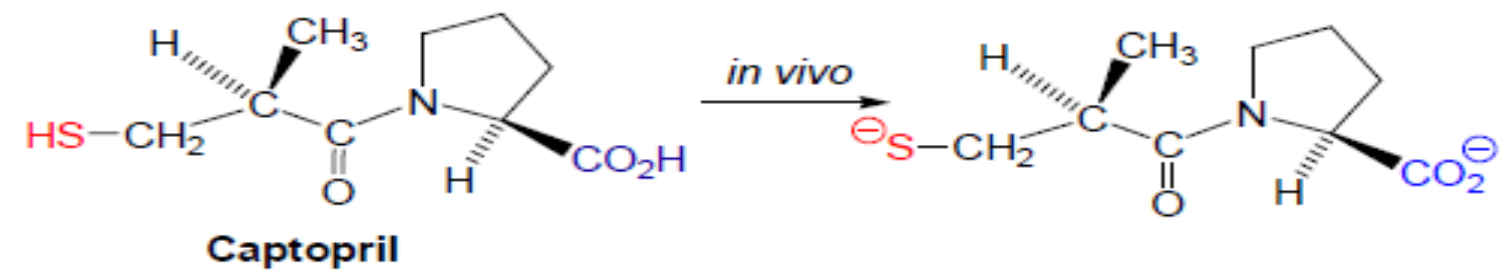
Relation structure-affinité EC:

Captopril= analogue de L-Proline-L-Alanine: a 3 sites de liaison thiol :

complexation du zinc,

carboxamide: liaison H,

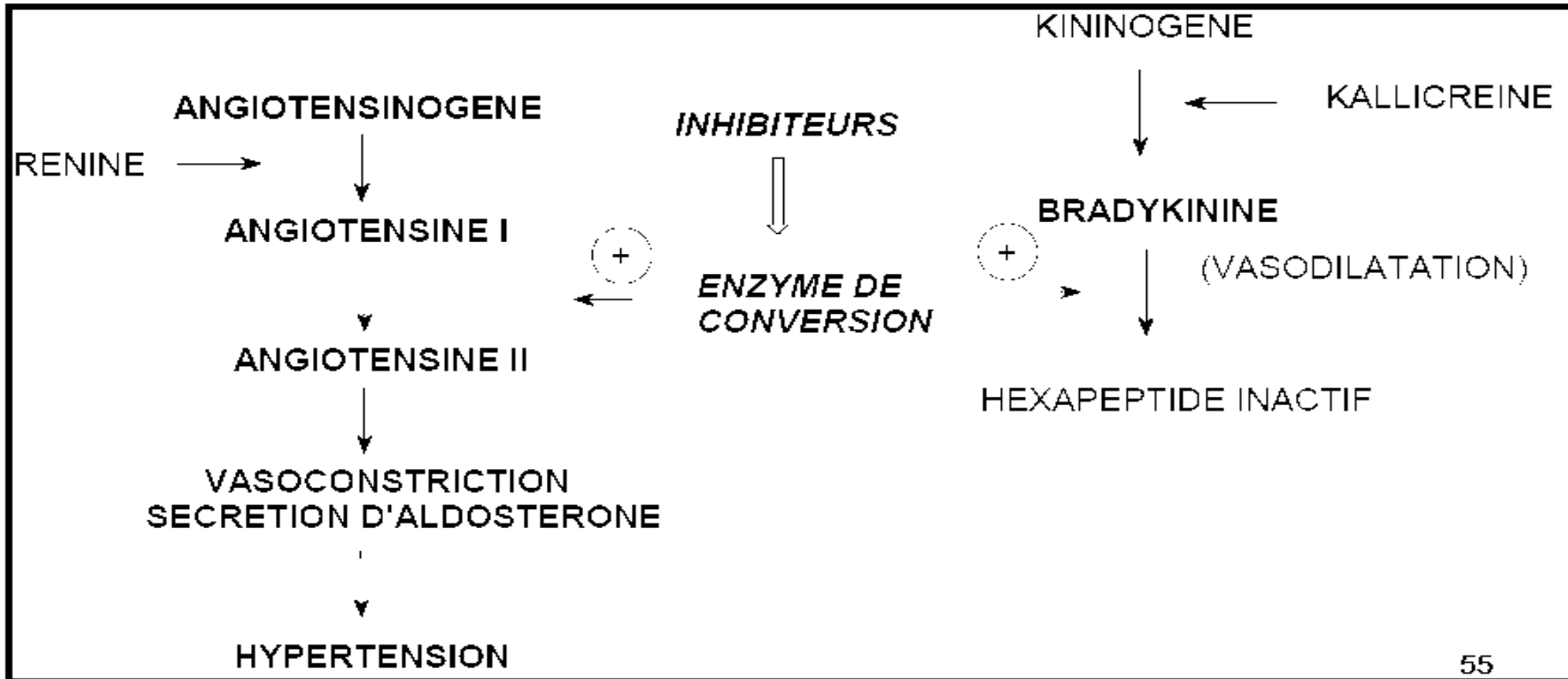
carboxylate: liaison ionique



Mode d'action:



EC = une cible thérapeutique intéressante



Indications:

- HTA essentielle
- HTA du diabétique
- Néphropathie
- Insuffisance cardiaque

Contre-indications:

- Allergie
- Oedeme de Quinke
- Grossesse

Contrôle analytique:

Essai: $[\alpha]D$, substances apparentées, teneur en eau ...

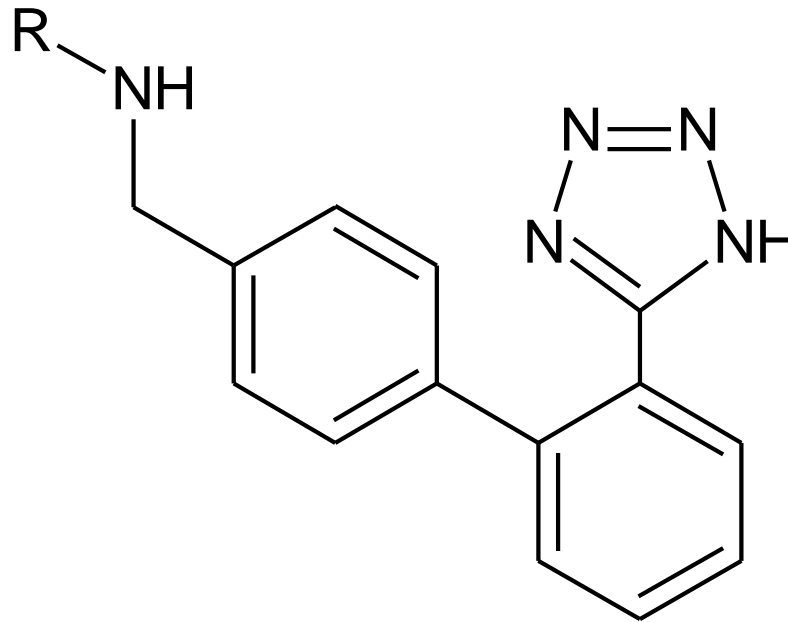
Dosage: de la fonction COOH

de la fonction thiol: (*pouvoir réducteur, dérivé S-nitroso: captopril*)

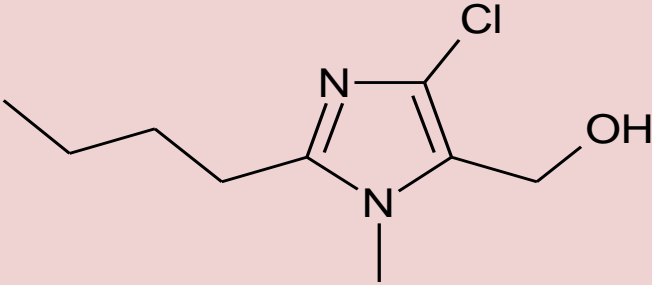
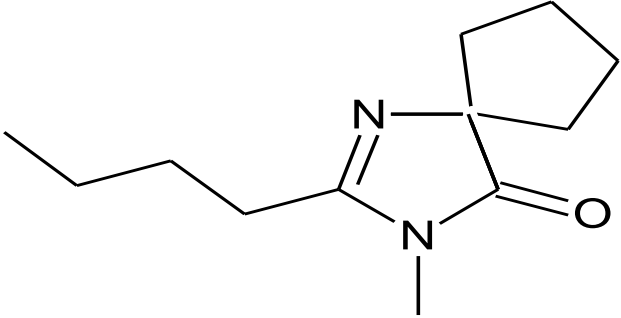
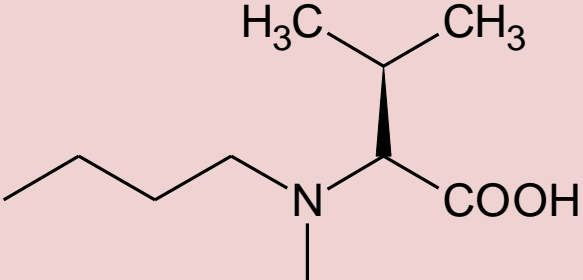
3.2. Les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II:

Structure chimique:

Ce sont des dérivés de biphényle, porteur d'un tétrazole (équivalent à un acide carboxylique).



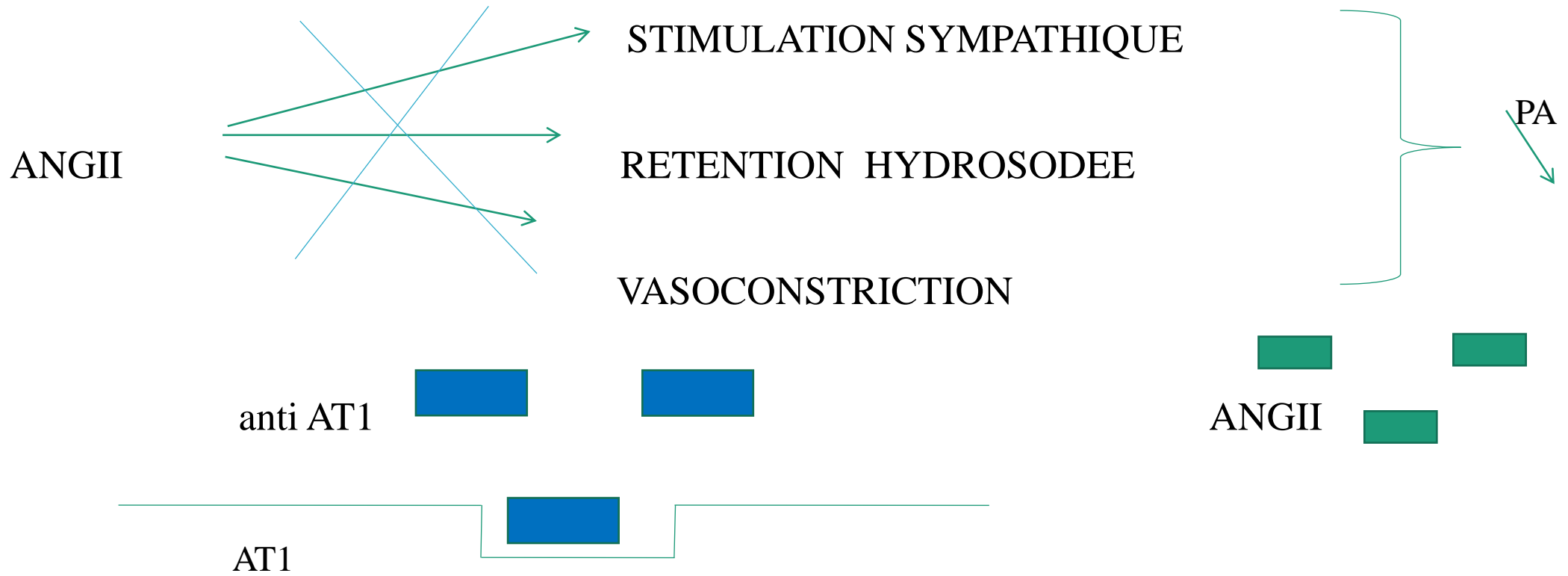
Les principaux produits:

R	DCI	ND
 <chem>CCCC1=NC(Cl)=C(CO)N1C</chem>	Losartan	COOZAR*
 <chem>CCCC1=NC2(CCCC2)C(=O)N1C</chem>	Irbésartan	APROVEL*
 <chem>CCCCN1C(C)C(C)C(=O)O1</chem>	Valsartan	COTAREG*

Mécanisme d'action:

c'est un antagoniste sélectif des récepteurs de l'ANGII .

-bloque la liaison de l'ANGII à ses récepteurs ,dont il empêche les effets hypertensifs de se manifester.



Emploi: HTA essentielle

4. Les antagonistes calciques

Historique:

Le concept d'antagoniste calcique a été introduit indépendamment à la fin des années 1960 par FLECKENSTEIN et par GODFRAND (Belgique).

Ils ont remarqué qu'au cours de l'HTA, une \uparrow de la $[Ca^{++}]$ intracellulaire qui favorise \uparrow des RP et \uparrow de la PA

=> inhibiteurs des canaux Ca^{2+} de classe L (Low inactivation), se lient sur les boucles extracellulaires de la sous-unité α de ces canaux, impliquée dans la formation des pores ioniques.

Structure chimique: on a trois classes:

DHP

Phenylalkylamine

Benzothiazepines

NIFEDIPINE
(ADALATE*)



Vaisseaux

VERAPAMIL
(ISOPTINE*)



Cœur

DILTIAZEM
(TILDIEM*)

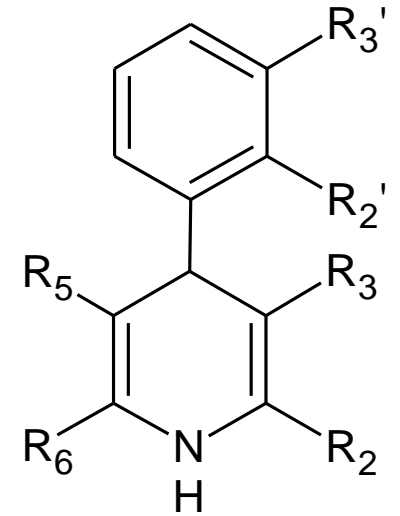


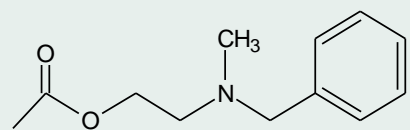
Mixte

Les principaux produits utilisés en thérapeutique:

A -1,4-dihydropyridines.

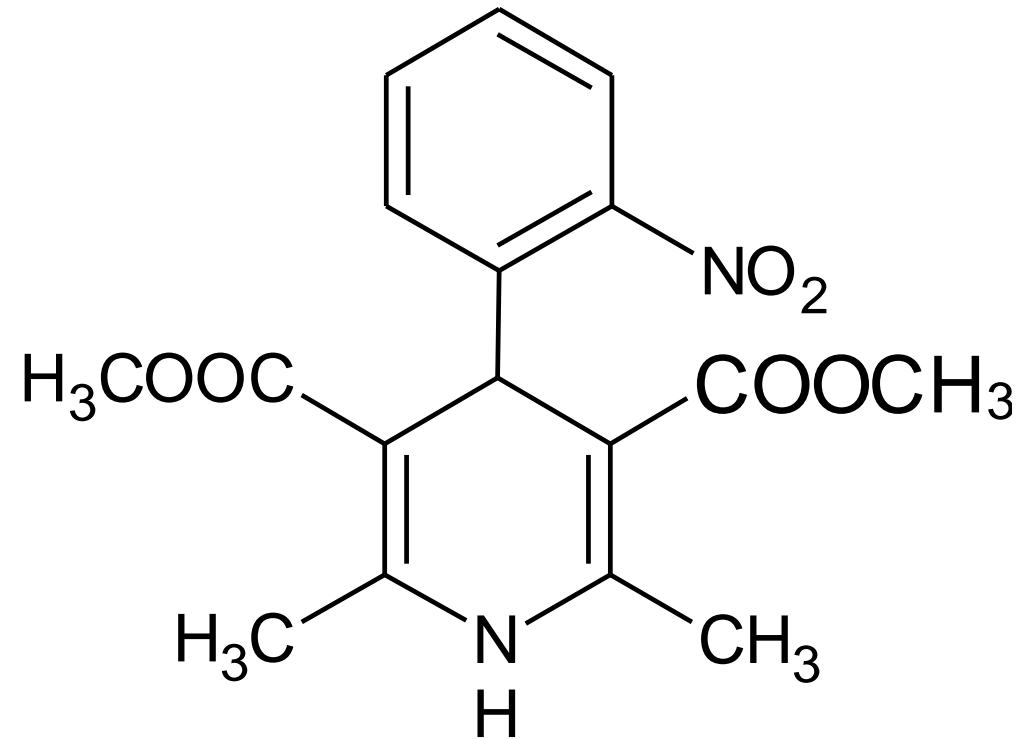
Structure chimique:



DCI	NC	R ²	R ⁶	R ³	R ⁵	R ^{2'}	R ^{3'}
Nifédipine	ADALAT E	CH ₃	CH ₃	COOCH ₃	COOCH ₃	NO ₂	H
Nicardipine	LOXEN®	CH ₃	CH ₃	COOCH ₃		H	NO ₂
Amlodipine	AMLOR®	CH ₃	H ₂ C-O-(CH ₂) ₂ -NH ₂	COOCH ₃	COOC ₂ H ₅	Cl	H

Structure et nomenclature:

EX: Nifédipine

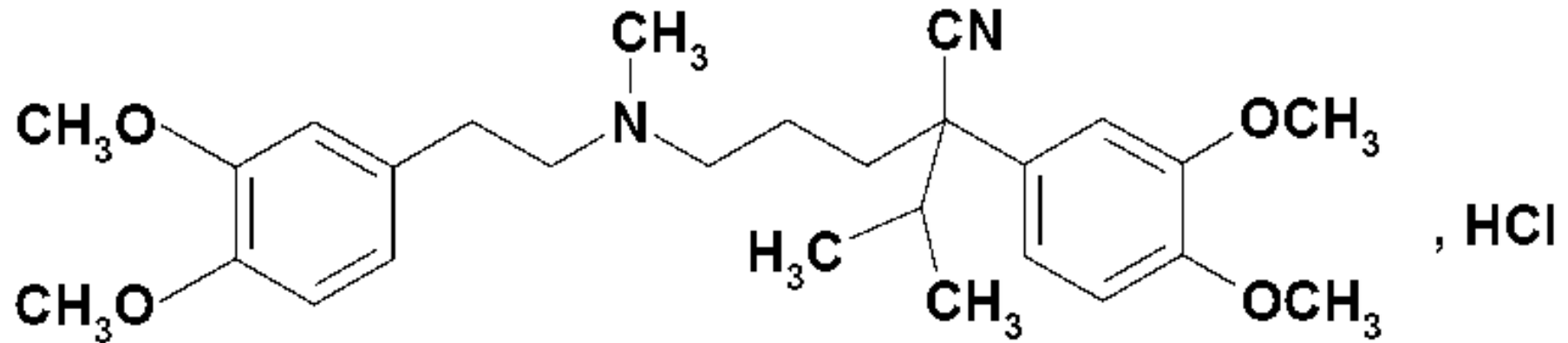


c'est 2,6-diméthyl-3,5 –dicarboxylate de diméthyl –
4-(2-nitrosophényl) -1,4-dihydropyridine

B- Phényl alkylamines:

VERAPAMIL

Structure et nomenclature:



(2*RS*)-2-(3,4-diméthoxyphényl)-5[[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]
(méthyl)amino]-2(1-méthyléthyl)pentanenitrile

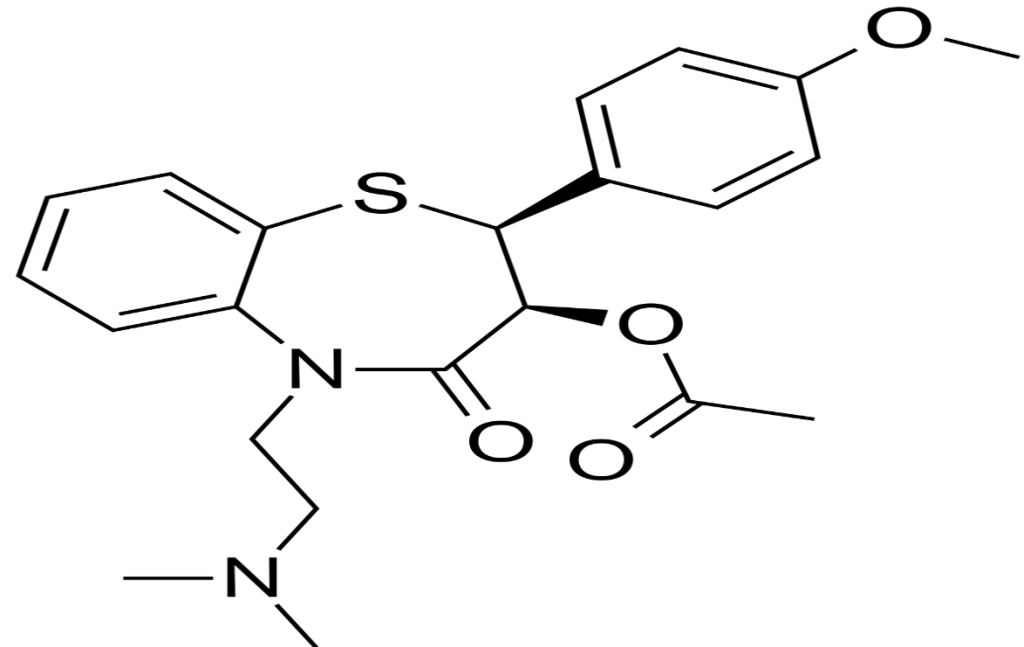
C – 1,5- Benzothiazépines:

DILTHIAZEM:

Structure chimique et nomenclature:

Diltiazem MONOTILDIEM ®

Le seul énantiomère (+)-cis ou(+)-
(2S,3S) est actif



3-cis acétoxy-5-Diméthylaminoéthyl-2-cis (4-méthoxyphényl)-4-oxo- 2,3-dihydro-1,5 benzothiazépine

Propriétés physico-chimiques:

1-DHP:

- poudres cristallines jaune-vert, pratiquement insolubles dans l'eau.
- lipophiles.
- nicardipine, amlodipine: amines => sels (peu solubles dans l'eau),*
- instabilité à la lumière(nitrosophénylpyridine, nitrophénylpyridine)et en milieu fortement acide ou basique

2-phénylalkylamines:

-base monovalente.

=> sels (chlorhydrate):

-poudre blanche soluble dans l'eau, -assez soluble dans l'éthanol

3-Benzothiazépines:

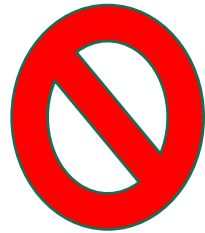
base monovalente, chlorhydrate: poudre blanche, très soluble dans l'eau, caractère très lipophilede .

Indications:

-HTA

-angor stable

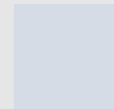
Ca Ca =>



Ca Ca =>

CŒUR:NS :CHRONOTROPE()
NAV:DROMOTROPE()

VAISSEAUX:Relaxation du muscle
arteriolaire lisse



Contrôle analytique:

1-dihydropyridines:

Identification: F°C, UV, IR, colorant azoïque après réduction des dérivés nitrés;

Essai: recherche des impuretés de préparation (esters symétriques / dissymétriques) et de dégradation;

Dosage:

–spectrométrie UV,

–dosage des bases en milieu non aqueux,

–oxydimétrie en présence de ferroïne.

Phénylalkylamines:

Identification: UV, IR, CCM

Essai: substances apparentées (très nombreuses): CLHP

Dosage du chlorhydrate: dissolution dans l'éthanol ;

dosage par NaOH 0,1 M.

3- les benzothiazépines:

-Identification: IR, CLHP.

-Essai: $[\alpha]_D$, substances apparentées (*désacétyl-diltiazem*).

-Dosage: UV, dosage des sels halogénés , de bases organiques en milieu non aqueux.