

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 1996



THESE N° 303

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU RETENTISSEMENT PULMONAIRE  
DES BETA-BLOQUANTS EN PATHOLOGIE CARDIAQUE  
(A PROPOS DE 200 CAS-TEMOINS)

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le

22 janvier 1996

PAR

Christelle CANTEGREL

née le 29 juillet 1969 à Désertines (Allier)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BUXERAUD J.  
Monsieur le Professeur MENIER R.  
Madame le Docteur LARTIGUE M.  
Mademoiselle le Docteur ANTONINI M.T.  
Monsieur COURSELAUD G., Pharmacien

- Président  
- Juge  
- Juge  
- Juge  
- Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES**  
**FACULTE DE PHARMACIE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE :** Monsieur le Professeur RABY Claude

**ASSESEURS :** Monsieur le Professeur GHESTEM Axel  
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

**PROFESSEURS :**

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

**SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse

A mes parents

pour m'avoir permis de poursuivre des études  
tout aussi longues que passionnantes.

A ma soeur

pour son soutien moral.

A mon maître de stage  
Monsieur COURSELAUD Gilbert

pour la transmission de son savoir.

A Bernadette, à Brigitte  
A Sandrine et Caroline

A mon Président de Thèse  
Monsieur le Professeur **BUXERAUD**  
Professeur des Universités de Chimie Organique et  
Chimie Thérapeutique

Je tiens à vous exprimer tous mes remerciements pour m'avoir confié ce sujet et m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

J'ai apprécié la qualité de votre enseignement tout au long de mes études.

Soyez assuré de ma reconnaissance et mon respect le plus profond.

A Monsieur le Professeur MENIER  
Professeur des Universités de Physiologie  
Praticien hospitalier  
Chef de service

Vous avez bien voulu prendre sur votre temps pour  
examiner ce travail et siéger au jury de ma thèse.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur LARTIGUE  
Maître de Conférences des Universités de Pharmacologie

Vous avez accepté avec une grande gentillesse de  
siéger dans mon jury de thèse.

Soyez-en remerciée et assurée de toute ma  
gratitude.

A Mademoiselle le Docteur ANTONINI  
Maître de Conférences des Universités  
Praticien hospitalier de Physiologie et  
Explorations Fonctionnelles Respiratoires

Je tiens à vous exprimer mes remerciements pour l'aide précieuse que vous m'avez apporté ainsi que pour la gentillesse et la disponibilité que vous m'avez témoignées tout au long de ce travail.

Vous avez apporté une contribution fondamentale à la partie expérimentale de ce travail.

Soyez assurée de tout mon respect et de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur DALMAY  
Ingénieur dans le service de Physiologie de la  
Faculté de Médecine

qui a bien voulu prendre sur son temps pour  
réaliser le travail statistique.

Je le remercie pour l'accueil chaleureux qu'il m'a  
réservé et pour le précieux concours qu'il m'a apporté  
dans la réalisation de ce travail.

A tout le personnel du service des Explorations  
Fonctionnelles Respiratoires

toute ma reconnaissance pour avoir facilité mes  
recherches et le travail de saisie des données.

Aux stagiaires de l'AHU de cardiologie  
(PERRIN Severine - POUGET Chrystelle - ROUX Alice )

mes sincères remerciements pour leur aimable  
collaboration.

## PLAN

### Introduction

### 1ère partie : LES BETA-BLOQUANTS EN PATHOLOGIE CARDIAQUE

#### 1.1. - DEFINITION

#### 1.2. - STRUCTURE - RELATION STRUCTURE-ACTIVITE

1.2.1. - Structure

1.2.2. - Relation structure-activité

#### 1.3. - PHARMACOLOGIE GENERALE DES BETA-BLOQUANTS

1.3.1. - Le récepteur bêta-adrénergique et sa physiologie

1.3.1.1. - Les deux types de récepteurs  $\beta$ :  $\beta_1$  et  $\beta_2$

1.3.1.2. - Structure moléculaire du récepteur  $\beta$ -adrénergique

1.3.1.3. - Régulation du récepteur  $\beta$ -adrénergique

1.3.2. - Pouvoir  $\beta$ -adréno-lytique

1.3.3. - Cardiosélectivité (CS)

1.3.4. - Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)

1.3.5. - Activité stabilisante de membrane (ASM) : effet "quinidine-like" ou action anesthésique locale

#### 1.4. - CLASSIFICATION DES $\beta$ -BLOQUANTS

#### 1.5. - PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

1.5.1. - Pharmacocinétique chez l'adulte sain

1.5.1.1. - Résorption

1.5.1.2. - Biodisponibilité

1.5.1.3. - Métabolisme des  $\beta$ -bloquants - métabolites actifs

1.5.1.4. - Fixation aux protéines plasmatiques

1.5.1.5. - Distribution dans l'organisme

1.5.1.6. - Elimination et demi-vie

1.5.2. - Pharmacocinétique et circonstances particulières

1.5.2.1. - Insuffisance rénale

1.5.2.2. - Insuffisance hépatique

1.5.2.3. - Age

1.5.2.4. - Traitements associés

#### 1.6. - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

1.6.1. - Effets hémodynamiques généraux

1.6.1.1. -  $\beta$ -bloquants et débit cardiaque

1.6.1.2. -  $\beta$ -bloquants et pression artérielle

1.6.1.3. -  $\beta$ -bloquants et résistances périphériques

1.6.2. - Effets hémodynamiques régionaux

1.6.3. - Effets électrophysiologiques

1.6.4. - Effets sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

1.6.5. - Effets rénaux

1.6.6. - Effets trachéobronchiques

1.6.7. - Effets métaboliques

## 1.7. - INDICATIONS DES $\beta$ -BLOQUANTS

- 1.7.1. - Les  $\beta$ -bloquants en cardiologie
  - 1.7.1.1. - Les  $\beta$ -bloquants dans l'hypertension artérielle
  - 1.7.1.2. - Les  $\beta$ -bloquants dans les cardiomyopathies ischémiques : angor, infarctus du myocarde
  - 1.7.1.3. - Les  $\beta$ -bloquants dans les troubles du rythme
- 1.7.2. - Les  $\beta$ -bloquants dans les autres affections cardiaques
  - 1.7.2.1. - Les cardiomyopathies obstructives
  - 1.7.2.2. - Les cardiomyopathies thyroïdiennes
  - 1.7.2.3. - L'asthénie neurocirculatoire
- 1.7.3. - Les  $\beta$ -bloquants dans les affections neurologiques
  - 1.7.3.1. - La migraine et les algies cranio-faciales
  - 1.7.3.2. - Les tremblements
- 1.7.4. - Les  $\beta$ -bloquants dans la prévention des récurrences hémorragiques chez les cirrhotiques ayant une hypertension portale.
- 1.7.5. - Les  $\beta$ -bloquants en ophtalmologie
- 1.7.6. - Les  $\beta$ -bloquants en anesthésiologie

## 1.8. - EFFETS INDESIRABLES

- 1.8.1. - Effets indésirables liés au blocage des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques
  - 1.8.1.1. - Effets  $\beta_1$
  - 1.8.1.2. - Effets  $\beta_2$
- 1.8.2. - Effets indésirables non liés au blocage des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques

## 1.9. CONTRE-INDICATIONS, PRECAUTIONS D'EMPLOI

- 1.9.1. - Cardiaques
- 1.9.2. - Pulmonaires
- 1.9.3. - Vasculaires
- 1.9.4. - Neurologiques
- 1.9.5. - Diabète sucré
- 1.9.6. - Insuffisance rénale
- 1.9.7. - Insuffisance hépatique
- 1.9.8. - Phéochromocytome
- 1.9.9. - Intervention chirurgicale
- 1.9.10. - Grossesse - Allaitement
- 1.9.11. - Age

## 1.10. - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

## 1.11. - SPECIALITES COMMERCIALISEES CONTENANT DES $\beta$ -BLOQUANTS SEULS OU EN ASSOCIATION (VIDAL 95)

## 2ème partie : EFFETS TRACHEO-BRONCHIQUES DES $\beta$ -BLOQUANTS ET SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR L'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE (EFR)

### 2.1. - INNERVATION BRONCHIQUE

- 2.1.1. - Localisation de l'innervation adrénergique
- 2.1.2. - Les récepteurs  $\beta$ -bronchiques : localisation et rôle

### 2.2. - CONSEQUENCES DU BLOCAGE DES RECEPTEURS $\beta$

## 2.3. - SURVEILLANCE DU TRAITEMENT $\beta$ -BLOQUANT PAR L'EFR

- 2.3.1. - L'examen spiromographique
- 2.3.2. - La courbe débit-volume
- 2.3.3. - La mesure pléthysmographique de la résistance des voies aériennes (RVa)
  - 2.3.3.1. - Le principe
  - 2.3.3.2. - La mesure
  - 2.3.3.3. - Interprétation
- 2.3.4. - Les tests de réversibilité de l'obstruction bronchique

## 3ème partie : ETUDE EXPERIMENTALE

### 3.1. - MATERIEL ET METHODES

- 3.1.1. - Population étudiée
  - 3.1.1.1. - Les cas
  - 3.1.1.2. - Les témoins
  - 3.1.1.3. - Le questionnaire
- 3.1.2. - Méthode
- 3.1.3. - Analyse statistique des données

### 3.2. - RESULTATS

- 3.2.1. - Analyse descriptive
- 3.2.2. - Analyse des EFR
  - 3.2.2.1. - Etude témoins- $\beta$ -bloquants
  - 3.2.2.2. - Analyse individuelle

## 4ème partie : DISCUSSION

**Conclusion**

**Bibliographie**

**Ouvrages consultés**

**Table des matières**

# INTRODUCTION

Les médicaments bêta-bloquants ( $\beta$ -bloquants) sont largement utilisés dans le domaine cardiovasculaire mais aussi pour le traitement du glaucome, des migraines et des tremblements essentiels en neurologie.

Cependant, en bloquant également les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques d'autres organes, ils exposent à des effets secondaires.

Les effets respiratoires des  $\beta$ -bloquants sont bien connus : ils sont susceptibles de révéler ou de majorer un trouble obstructif bronchique.

Mais si de nombreuses études ont été réalisées, la diversité des protocoles rend difficile la confrontation des résultats entre sujets indemnes de pathologies respiratoires, asthmatiques et bronchitiques chroniques (5).

Cette étude tente de déterminer la prévalence de l'altération des indices d'obstruction dans une population de patients déclarés sains sur le plan respiratoire et traités par  $\beta$ -bloquants pour une pathologie cardiaque ; les résultats sont comparés à ceux d'une population témoin présentant le même type de pathologie cardiaque et non traitée par  $\beta$ -bloquants.

## 1ère PARTIE

# LES BETA-BLOQUANTS EN PATHOLOGIE CARDIAQUE

## **1.1. - DEFINITION**

Les  $\beta$ -bloquants sont des inhibiteurs compétitifs des effets des catécholamines sur les sites récepteurs  $\beta$ -adrénergiques (23). Ils réduisent l'effet sur le récepteur d'une concentration donnée de l'agoniste (par exemple : isoprénaline ou adrénaline), cette réponse restant possible lorsque la concentration de l'agoniste est très augmentée. Il s'agit donc d'une inhibition de type compétitif.

Cette propriété de blocage adrénergique est spécifique. Seule la stimulation des  $\beta$ -récepteurs par le système sympathique ou par les catécholamines endogènes ou exogènes est bloquée.

D'autre part, elle est réversible, puisqu'il s'agit d'un antagonisme compétitif : ainsi est-il possible d'obtenir la suppression de l'effet du blocage par l'injection de quantités élevées de l'agoniste, en particulier de l'isoprénaline (60).

## **1.2. - STRUCTURE - RELATION STRUCTURE-ACTIVITE**

### **1.2.1. - Structure :**

Tous les  $\beta$ -bloquants ont une formule chimique qui se rapproche de celle de la noradrénaline (agoniste  $\alpha$  et  $\beta$ ) et de l'isoprénaline (agoniste  $\beta$ ) (44).



### 1.2.2. - Relation structure-activité : (41)

La fonction alcool secondaire en  $\gamma$  possède un carbone asymétrique. Les  $\beta$ -bloquants peuvent donc exister sous trois formes : racémique, dextrogyre et lévogyre. Le pouvoir  $\beta$ -bloquant est concentré dans la forme lévogyre, les formes dextrogyres n'ont qu'une activité  $\beta$ -bloquante négligeable. Cependant, les  $\beta$ -bloquants sont commercialisés sous forme racémique à quelques exceptions près (penbutolol, timolol).

Par contre, l'activité sympathomimétique intrinsèque ou l'activité stabilisante de membrane, quand elles existent ne sont pas stéréospécifiques.

La fonction amine secondaire confère une faible basicité à ces molécules et permet leur emploi sous forme de sels.

Les radicaux isopropyle et isobutyle favorisent l'interaction avec le site récepteur donc une sélectivité pour le récepteur  $\beta$  mais ils ne sont pas indispensables.

La substitution du cycle par un halogène, un radical alkyle ou un groupement nitré en position ortho ou méta est favorable à l'activité. L'existence d'une substitution sur le radical aromatique en para favorise la sélectivité pour les récepteurs  $\beta_1$ , et le plus souvent l'hydrophilie.

Les  $\beta$ -bloquants sont des produits qui ont des structures chimiques proches et des mécanismes d'action identiques. Leurs différences s'entendent en termes de pharmacocinétique et de  $\beta_1$ -sélectivité.

### **1.3. - PHARMACOLOGIE GENERALE DES $\beta$ -BLOQUANTS**

#### **1.3.1. - Le récepteur $\beta$ -adrénergique et sa physiologie :**

Les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques sont des récepteurs situés dans la membrane de la cellule (32) et responsables du transfert d'une information externe vers l'intérieur de la cellule. Leur activation entraîne la synthèse d'un second messager intra-cellulaire, l'AMP cyclique.

##### **1.3.1.1. - Les deux types de récepteurs $\beta$ : $\beta_1$ et $\beta_2$ :**

L'existence de deux types de récepteurs  $\beta$ -adrénergiques a été reconnue, depuis Lands (1967), en fonction des effets des substances agonistes et antagonistes plus ou moins spécifiques de l'un ou l'autre type (60).

Ainsi, l'isoprénaline est un agoniste non spécifique et le propranolol un antagoniste non spécifique des récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$ , alors qu'il existe des agonistes et des antagonistes relativement spécifiques de l'un ou l'autre type des récepteurs.

La présence des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques a été identifiée dans les membranes de pratiquement toutes les cellules de l'organisme. Les deux types de récepteurs coexistent dans la plupart des tissus. Il existe cependant des différences de densité relative des  $\beta_1$  et  $\beta_2$  récepteurs non seulement selon l'organe (*Tableau I*) ou des régions différentes d'un organe, mais également selon les individus, l'espèce... Par ailleurs, l'âge des sujets modifie peut-être le nombre et/ou l'affinité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques d'un organe (31).

Schématiquement, les récepteurs  $\beta_1$  prédominent dans les tissus cardiaques, l'appareil juxtaglomérulaire (sécrétion de rénine) et le tissu adipeux alors que les récepteurs  $\beta_2$  prédominent dans les fibres musculaires lisses (vasculaires, bronchiques, utérines) et les cellules sanguines (lymphocytes).

***Tableau I : Répartition tissulaire des récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$  et conséquences de leur inhibition par les  $\beta$ -bloquants***

Effets  $\beta_1$

Cibles	Effets de la stimulation	Effets des $\beta$ -bloquants	Conséquences cliniques du blocage $\beta$
<b>Coeur</b>	Augmentation de la fréquence cardiaque (effet chronotrope +) Augmentation de l'excitabilité (effet bathmotrope +) Augmentation de la vitesse de conduction (effet dromotrope +) Augmentation de la force des contractions (effet inotrope +)	Diminution de la fréquence cardiaque (effet chronotrope -) Diminution de l'excitabilité (effet bathmotrope -) Diminution de la vitesse de conduction (effet dromotrope -) Diminution de la force des contractions (effet inotrope -)	Traitement de certains troubles du rythme  Risques de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire  Risques de majorer une insuffisance cardiaque
<b>Débit cardiaque</b>	Augmentation	Diminution	
<b>Débit coronaire</b>	Augmentation	Diminution	Traitement de l'angor
<b>Consommation O<sub>2</sub></b>	Augmentation	Diminution	
<b>Lipolyse</b>	Augmentation des acides gras non estérifiés et du glycérol	Diminution	Diminution des triglycérides à l'effort et au stress
<b>Rénine</b>	Sécrétion	Diminution de la sécrétion pour certains $\beta$ -bloquants	Intérêt dans le traitement de l'hypertension artérielle (?)
<b>Tractus gastro-intestinal</b>	Relaxation	Inhibition de la relaxation	

Effets  $\beta_2$ 

Cibles	Effets de la stimulation $\beta$	Effets des $\beta$ -bloquants	Conséquences cliniques du blocage $\beta$
Vaisseaux	Dilatation	Bloc de la vasodilatation	Risques d'aggraver certains troubles circulatoires périphériques
Utérus	Relaxation	Inhibition de la relaxation	
Muscles squelettiques	Contraction	Inhibition de la contraction	
Bronches	Relaxation	Contraction	Risques de bronchospasme
Glycogénolyse	Augmentation	Diminution	Risques d'hypoglycémie

Les récepteurs  $\beta_2$  sont impliqués dans le contrôle de la glycogénolyse hépatique et musculaire et dans les sécrétions d'insuline et de glucagon. Ils sont également présents au niveau des muscles squelettiques (tremblements) et des membranes présynaptiques des fibres post-ganglionnaires sympathiques où ils participent au contrôle de la libération du neuromédiateur, la noradrénaline. La distribution des récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$  dans les tissus cardiaques montre une prédominance des récepteurs  $\beta_1$  (environ 75 p. 100 des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques) (31).

### 1.3.1.2. - Structure moléculaire du récepteur

$\beta$ -adrénergique : (30, 31)

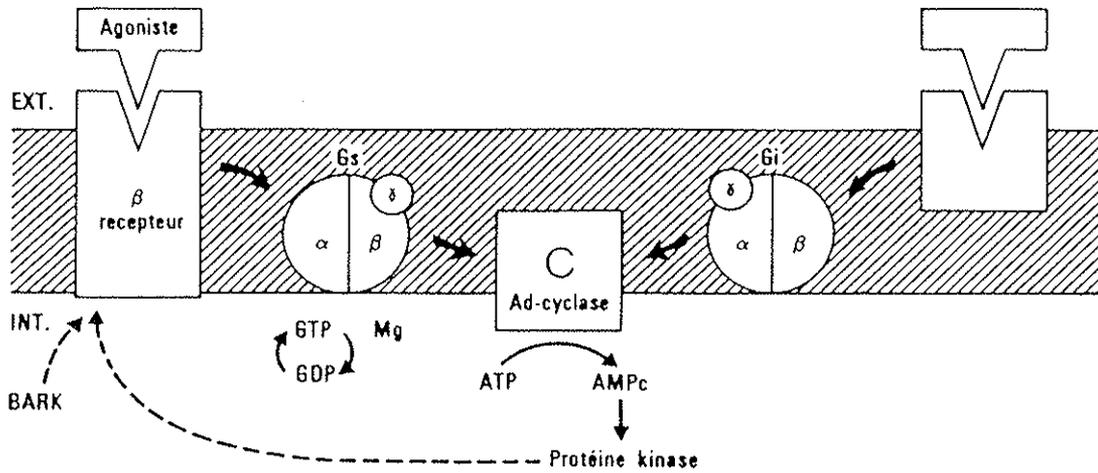
Un récepteur  $\beta$  est constitué de trois unités distinctes (*Figure 1*) :

- le site récepteur ou site de reconnaissance, situé en partie à la face externe de la membrane et sur lequel viennent se fixer les agonistes et les antagonistes.

- une protéine régulatrice ou G guanine-nucléotide qui joue un rôle capital dans la régulation de l'activité de l'unité catalytique.

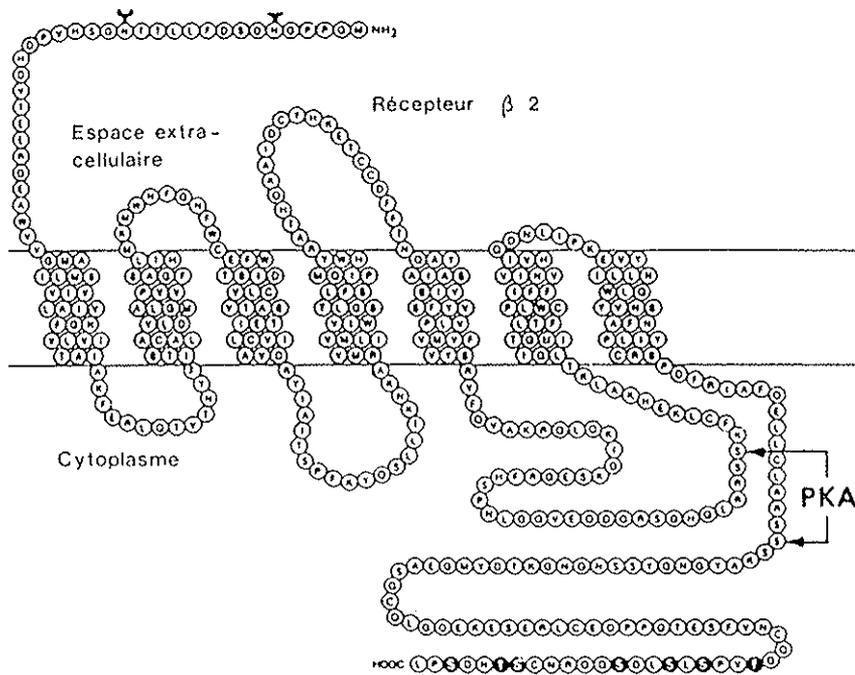
- une unité catalytique ou adénylate-cyclase responsable de la synthèse d'AMP cyclique à partir d'ATP.

• Le site récepteur est une glycoprotéine de masse moléculaire proche de 64 000 Da. La séquence primaire des acides aminés est connue. Le récepteur est long de 418 acides aminés ( $\beta_2$ ) ou de 483 acides aminés ( $\beta_1$ ) (*Figure 2*). Le polypeptide du récepteur  $\beta_2$  est ancré sur la membrane cytoplasmique à l'aide de sept boucles qui la traversent, la terminaison  $\text{NH}_2$  du polypeptide se trouvant à l'extérieur de la membrane et la terminaison  $\text{COO H}$  à l'intérieur. Ce polypeptide contient deux sites de glycosylation sur la partie extra-cellulaire de la molécule, et au moins trois sites de phosphorylation intra-cellulaire par des protéines-kinases : une protéine-kinase dépendant de l'AMP cyclique, une protéine-kinase C et une enzyme spécifique, la BARK ou beta adrenergic receptor kinase. La structure moléculaire du site de reconnaissance du récepteur adrénergique  $\beta_1$  est proche de celle du récepteur  $\beta_2$ .



**Figure 1 :** Représentation schématique d'un récepteur  $\beta$ -adrénergique avec :

- 1) un site récepteur ou site de reconnaissance des agonistes et antagonistes ;
- 2) une guanine protéine régulatrice stimulante Gs ou inhibitrice Gi ;
- 3) une unité catalytique C contenant l'adénylate cyclase - d'après (31).



**Figure 2 :** Structure moléculaire polypeptidique du site de reconnaissance du récepteur  $\beta_2$ -adrénergique - d'après (31).

- La protéine régulatrice est un ensemble complexe d'une masse moléculaire proche de 80 à 120 KDa composé de trois sous-unités  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Lorsque le site de reconnaissance est activé par un agoniste, il entraîne, en présence de GTP et de magnésium, la dissociation de la protéine régulatrice G. La sous-unité  $\alpha$  serait alors activée par le site de reconnaissance et l'agoniste en présence de GTP et de magnésium, et c'est le complexe protéine régulatrice + site récepteur - agoniste + GTP qui stimulerait l'activité de l'adénylate-cyclase déclenchant ainsi la synthèse d'AMP cyclique (*Figure 2*).

- Régulation de l'activité de l'adénylate-cyclase : deux facteurs au moins contribuent au fait que dans des conditions physiologiques, la protéine stimulatrice Gs n'active pas en permanence l'adénylate-cyclase ; il faut la présence d'un agoniste sur le site de reconnaissance R et la sous-unité G possède une activité GTP-asiq (se désactive en transformant GTP en GDP). Après stimulation de l'adénylate-cyclase, les trois sous-unités de la protéine régulatrice se recombinent en libérant le GDP et le magnésium et le cycle peut recommencer lors d'une prochaine stimulation du site de reconnaissance par un agoniste.

Il existe dans la membrane un autre système inhibiteur de l'adénylate-cyclase : une protéine régulatrice inhibitrice ou Gi qui pourrait être activée par des récepteurs distincts tels que les récepteurs  $\alpha_2$  du système adrénergique. Son fonctionnement serait proche de celui de la protéine régulatrice stimulante.

### **1.3.1.3. - Régulation du récepteur $\beta$ -adrénergique :**

La BARK, enzyme spécifique est capable de phosphoryler le récepteur  $\beta$ , phosphorylation qui est responsable de sa désensibilisation.

On appelle désensibilisation homologue, une désensibilisation du récepteur, dépendant directement de son activation par un agoniste. La présence de l'agoniste, fixé sur le site de reconnaissance du récepteur  $\beta$ , entraîne l'activation de la BARK qui phosphoryle la chaîne protéique du site récepteur. Cette phosphorylation entraînerait alors le découplage du site récepteur d'avec la protéine régulatrice Gs et l'internalisation du polypeptide récepteur phosphorylé qui ne serait alors plus activable et il faudrait l'action d'une phosphatase cytoplasmique pour, en déphosphorylant le site récepteur, lui permettre de reprendre sa place dans la membrane cellulaire et de redevenir réactivable par un agoniste.

Une désensibilisation hétérologue serait également possible sous l'effet d'une phosphorylation induite par une protéine-kinase dépendante de l'AMP cyclique (30).

Cette régulation du récepteur  $\beta$  conduit aux notions de "up and down regulation" (31). En présence d'une stimulation du récepteur  $\beta$ , le site récepteur est désensibilisé et le nombre de récepteurs  $\beta$  disponibles sur la membrane cellulaire diminue (down regulation). A l'inverse, lorsque la stimulation par les agonistes diminue ou lorsque le site de reconnaissance est bloqué par un  $\beta$ -bloquant antagoniste, il en résulte une augmentation du nombre de récepteurs disponibles (up regulation).

L'existence de ces variations du nombre des récepteurs  $\beta$  dans la membrane des cellules myocardiques expliquerait :

- les phénomènes de "rebond" à l'arrêt brutal d'un traitement  $\beta$ -bloquant (au cours de ce traitement le nombre de récepteurs  $\beta$  augmenterait les rendant disponibles pour une stimulation par des agonistes lors de l'arrêt brutal du traitement).

- la diminution du nombre des récepteurs  $\beta$  observée dans les insuffisances cardiaques graves en raison d'une intense stimulation adrénergique (31).

### **1.3.2. - Pouvoir $\beta$ -adrénoLytique :**

Il s'agit là de la seule propriété commune à tous les  $\beta$ -bloquants (47). Ainsi, tous les  $\beta$ -bloquants non sélectifs s'opposeront de manière compétitive et spécifique à tous les effets  $\beta$ -adrénergiques. Notamment au niveau du coeur, les cellules musculaires cardiaques contiennent essentiellement des récepteurs  $\beta_1$  qui fixent la noradrénaline. La noradrénaline stimule l'entrée du calcium dans la cellule myocardique et l'extrusion du calcium à partir du réticulum sarcoplasmique : le calcium favorise le plateau de dépolarisation et augmente la fréquence cardiaque. Le  $\beta$ -bloquant en se fixant sur le récepteur  $\beta_1$  empêche l'action de la noradrénaline.

D'une manière générale, sur le plan clinique, l'action  $\beta$ -adrénoLytique se traduira par la suppression de tous les tonus sympathiques à support  $\beta$ -adrénergique, par l'abolition des effets  $\beta$  des catécholamines (adrénaline, noradrénaline) et par la réduction des réactions d'adaptation à support  $\beta$ -adrénergique de l'organisme à l'effort, au stress, à l'exercice et la correction des hypertopies sympathiques d'origine pathologique (22).

Les différents  $\beta$ -bloquants n'ont pas tous la même puissance de pouvoir  $\beta$ -adrénoLytique. Mais, ces différences d'intensité du pouvoir  $\beta$ -adrénoLytique n'ont pas d'importance sur le plan clinique car le titrage en principe actif des formes commercialisées des différentes substances a été choisi de manière à rendre sensiblement équivalente l'efficacité d'une unité de prise de chacune (23).

### **1.3.3. - Sélectivité $\beta_1$ adrénergique :**

Elle représente l'aptitude qu'ont certains inhibiteurs  $\beta$ -adrénergiques à ne bloquer que les récepteurs  $\beta_1$  (c'est-à-dire ceux situés essentiellement au niveau du coeur et de l'appareil juxtaglomérulaire). Cette propriété est relative et ne s'exerce que dans certaines limites de dose.

Quels sont les avantages potentiels des  $\beta$ -bloquants  $\beta_1$  sélectifs par rapport aux  $\beta$ -bloquants non sélectifs :

- le respect des récepteurs  $\beta_2$ -bronchiques (*voir chapitre 2.2*).
- le respect des récepteurs  $\beta_2$ -vasculaires assurant le maintien des effets vasodilatateurs périphériques des catécholamines circulantes et de l'équilibre entre récepteurs  $\alpha$ -et- $\beta$ -adrénergiques, ce qui peut permettre une meilleure tolérance à l'effort chez les malades atteints de claudication intermittente et une diminution de la fréquence des effets secondaires du type syndrome de Raynaud.
- le respect des récepteurs impliqués dans la glycogénolyse et donc un moindre risque d'aggravation des états hypoglycémiques (22).

### **1.3.4. - Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) :**

Un certain nombre de  $\beta$ -bloquants, non sélectifs ou cardiosélectifs, ont la propriété d'exercer un effet agoniste partiel  $\beta$ -mimétique au niveau des récepteurs qu'ils bloquent. Ce sont notamment le pindolol, l'oxprénolol, l'alprénolol et l'acébutolol.

Quels sont les avantages potentiels des  $\beta$ -bloquants avec ASI par rapport à ceux qui en sont dépourvus :

- une moindre réduction de la fréquence et de la fonction inotrope cardiaques au repos, ce qui diminue les risques d'induction de bradycardie ou d'insuffisance cardiaque. Le débit cardiaque sera peu modifié et il n'y aura pas d'accroissement réflexe des résistances vasculaires locales, ce qui limitera les complications vasculaires périphériques ;

- une diminution de la résistance périphérique totale qui contribuera en traitement chronique à l'action anti-hypertensive ;

- une possible protection vis-à-vis des effets dromotropes négatifs au niveau du noeud auriculo-ventriculaire ;

- une possible protection partielle vis-à-vis des effets bronchoconstricteurs du blocage  $\beta$ -adrénergique ;

- une possible moindre incidence des effets "rebond" à l'arrêt du traitement ;

- une possible prévention de la chute du HDL-cholestérol en traitement chronique, ... (22)

### **1.3.5. - Activité stabilisante de membrane (ASM) : "effet quinidine-like" ou action anesthésique locale :**

A très fortes concentrations, certains  $\beta$ -bloquants exercent une ASM qui est indépendante du pouvoir  $\beta$ -bloquant.

L'ASM consiste en un effet dépresseur sur les cellules myocardiques, il en résulte une diminution des influx sodiques et calciques au niveau de ces cellules : il y a diminution de l'intensité du potentiel d'action sans que sa durée ou la durée de la période réfractaire ne soient changées (25).

Sur le plan pratique, cette ASM n'a aucune conséquence clinique car les concentrations plasmatiques thérapeutiques des  $\beta$ -bloquants atteintes chez l'homme sont de 50 à 100 fois inférieures à celles qui permettraient à l'ASM de s'exprimer (22).

#### **1.4. - CLASSIFICATION DES $\beta$ -BLOQUANTS**

Les  $\beta$ -bloquants sont groupés en 4 classes selon la combinaison de leurs propriétés pharmacologiques (43) :

- non cardiosélectifs et sans ASI (propranolol - AVLOCARDYL\*)
- non cardiosélectifs avec ASI (pindolol - VISKEN\*)
- cardiosélectifs sans ASI (aténolol - TENORMINE\*)
- cardiosélectifs avec ASI (acébutolol - SECTRAL\*)

*Tableau II : Caractéristiques pharmacologiques des  $\beta$ -bloquants*

DCI	Activité $\beta$ -bloquante	cardiosélectivité	ASI	ASM
Cartéolol	-	0	++	0
Nadolol	+	0	0	0
Oxprénolol	-	0	++	+
Penbutolol	-	0	+	0
Pindolol	-	0	+++	0
Propranolol	+	0	0	++
Sotalol	-(*)	0	0	0
Tertatolol	+	0	0	0
Timolol	+	0	0	0
Acébutolol	-	+	+	+
Aténolol	+	++	0	0
Bétaxolol	+	++	0	0
Bisoprolol	+	+++	0	0
Céliprolol	-	+	+++	0
Esmolol		+	0	0
Métoprolol	+	+	0	0
Labétalol	-	0	0	+
( $\alpha$ et $\beta$ -bloquant)				

(\*) propriété anti-arythmique de classe III

## **1.5. - PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES**

### **1.5.1. - Pharmacocinétique chez l'adulte sain :**

Comme il a été défini précédemment un spectre pharmacologique, nous distinguons deux groupes de  $\beta$ -bloquants possédant chacun un profil pharmacocinétique radicalement opposé, lié essentiellement au caractère lipophile ou hydrophile des molécules.

#### **1.5.1.1. - Résorption :**

La résorption des  $\beta$ -bloquants est en général excellente (> 90 p. 100) pour les substances lipophiles, plus irrégulière pour les substances hydrophiles. Elle s'effectue au niveau de l'intestin grêle (22).

#### **1.5.1.2. - Biodisponibilité :**

La résorption intestinale d'une part, la clairance hépatique de la substance lors de son "premier passage" par le foie d'autre part, conditionnent la biodisponibilité absolue.

La réduction du débit hépatique qu'entraînent tous les  $\beta$ -bloquants tend plutôt à réduire leur clairance hépatique et donc à accroître leur biodisponibilité. Mais le facteur le plus important qui conditionne le phénomène de premier passage est le coefficient d'extraction hépatique des  $\beta$ -bloquants. Or, celui-ci est très élevé pour certaines substances lipophiles (propranolol, alprénolol, oxprénolol, ...) et au contraire très faible, voire nul, pour les substances hydrophiles (nadolol, aténolol, sotalol) et certaines substances lipophiles (bétaxolol, penbutolol). La biodisponibilité des substances lipophiles est, en

dépit d'une bonne résorption, généralement médiocre (de 10 à 50 p. 100). En ce qui concerne les substances hydrophiles non sujettes au phénomène de premier passage, c'est l'importance de la fraction résorbée qui conditionne pour l'essentiel la biodisponibilité : elle sera excellente (90 à 100 p. 100) pour les substances bien résorbées (sotalol, practolol) et moyenne (40 à 50 p. 100) pour les substances à résorption médiocre (nadolol, aténolol) (22).

Selon que le  $\beta$ -bloquant est ou non sujet au phénomène de premier passage, sa biodisponibilité dépend ou non de la dose administrée. Ainsi, pour les substances sujettes au phénomène de premier passage, la biodisponibilité des petites doses est faible, mais elle tend à s'accroître progressivement si on augmente les doses, ce qui suggère que le processus d'extraction hépatique est saturable.

En ce qui concerne les  $\beta$ -bloquants non sujets au phénomène de premier passage, leur biodisponibilité est indépendante de la dose administrée et les taux sanguins sont directement proportionnels aux quantités reçues.

### **1.5.1.3. Métabolisme des $\beta$ -bloquants - métabolites actifs :**

Les  $\beta$ -bloquants, les plus hydrophiles, ne subissent aucune ou très peu de transformations métaboliques et sont éliminés par le rein sous forme inchangée dans des proportions variant entre 70 et 100 p. 100 (22).

A l'opposé, les  $\beta$ -bloquants lipophiles peuvent subir de nombreuses biotransformations hépatiques : hydroxylations, désamination oxydative, glycuconjugaison, sulfoconjugaison. Ces réactions métaboliques conduisent généralement à la destruction de la molécule. Mais certains métabolites demeurent actifs et peuvent contribuer aux effets pharmacologiques du  $\beta$ -bloquant (2).

#### **1.5.1.4. - Fixation aux protéines plasmatiques :**

La fixation aux protéines plasmatiques des  $\beta$ -bloquants est le plus souvent variable pouvant aller de 0 à 90 p. 100 (seule la fraction libre agira au niveau des récepteurs). Globalement, le degré de fixation protéique est d'autant plus élevé que la lipophilie est importante.

#### **1.5.1.5. - Distribution dans l'organisme :**

Le volume de distribution des  $\beta$ -bloquants est le plus souvent supérieur au volume corporel (22), ce qui traduit une accumulation tissulaire (coeur, foie, poumon, rein).

Les  $\beta$ -bloquants lipophiles passent la barrière hémoméningée et se distribuent rapidement et de manière importante dans le cerveau, alors que les substances hydrophiles n'y pénètrent que de manière très modeste et très lente. Ceci semble expliquer pourquoi seuls les  $\beta$ -bloquants lipophiles induisent des effets secondaires centraux (cauchemars, insomnies, hallucinations).

La lipophilie conditionne également en partie le passage de la barrière placentaire et le passage dans le lait maternel. Ce passage même s'il est important n'a pas de conséquence fâcheuse (2).

#### **1.5.1.6. - Elimination et demi-vie :**

Le mode d'élimination des  $\beta$ -bloquants est fonction de leur lipophilie. Les plus lipophiles (propranolol, oxprénolol, alprénolol, métoprolol) sont métabolisés par le foie et éliminés sous forme de métabolites par la bile et/ou par les urines. Ce sont ceux qui ont les demi-vies d'élimination les plus courtes.

Au contraire, les  $\beta$ -bloquants les plus hydrophiles sont excrétés sous forme inchangée par le rein et ont en général les demi-vies d'élimination les plus longues.

### **1.5.2. - Pharmacocinétique et circonstances particulières :**

Un certain nombre de facteurs peuvent modifier la pharmacocinétique des  $\beta$ -bloquants.

#### **1.5.2.1. - Insuffisance rénale :**

Au cours de l'insuffisance rénale, l'élimination des  $\beta$ -bloquants hydrophiles, normalement éliminés par le rein sous forme inchangée, est ralentie et les taux plasmatiques tendent à augmenter ainsi que la demi-vie. Il conviendra donc de réduire les posologies et/ou d'espacer les prises.

En ce qui concerne les  $\beta$ -bloquants lipophiles, les conséquences de l'insuffisance rénale sont moins importantes sur le plan pharmacocinétique (23).

#### **1.5.2.2. - Insuffisance hépatique :**

Au cours de l'insuffisance hépatique, les  $\beta$ -bloquants lipophiles s'accumulent. En effet, leur clairance hépatique diminue et leur biodisponibilité s'accroît (23).

#### **1.5.2.3. - Age :**

Chez le patient âgé dont les capacités d'élimination sont réduites, il existe généralement un allongement marqué de la durée d'action des  $\beta$ -bloquants, un allongement de la demi-vie et des taux plus élevés (2).

### 1.5.2.4. - Traitements associés :

Les inducteurs enzymatiques (barbituriques, phénytoïne, ...) vont accroître l'extraction et la clairance hépatiques des  $\beta$ -bloquants lipophiles et donc diminuer leur biodisponibilité. Inversement, les inhibiteurs enzymatiques (cimétidine) tendent à accroître leur biodisponibilité.

**Tableau III : Principales caractéristiques pharmacocinétiques de quelques  $\beta$ -bloquants chez l'homme - d'après (22)**

DÉNOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE	RÉSORPTION FRACTION RÉSORBÉE (% dose)	PHÉNOMÈNE DE PREMIER PASSAGE (% dose)	BIODISPONIBILITÉ ABSOLUE (% p.o./i.v.)	DISTRIBUTION		PASSAGE BARRIÈRE PLACENTAIRE (rapport C% cordon/ C% sang)	PASSAGE LAIT MATERNEL (Rapport C% lait/ C% sang)	DÉMI-VIE (h)	ELIMINATION URINAIRE	
				VARIATIONS INTER-DUELLES DES TAUX PLASMATIQUES	FIXATION PROTÉIQUE (%)				éolale (% dose)	sous forme inchangée (% dose)
Acébutolol	50	++	20-50	X 4	10-20	+ (1,2)	+ (6,9)	8,8	40	14
Alpréolol	> 90	+++ (90)	10	X 10-20	80-85			2-3	> 90	< 1
Aténolol	50	0 (< 10)	50	X 4	< 5	+ (1)		6-9	95	95
Béznolol	> 90	+ (10)	75-90		50			13-18		15
Bucéfololol	75	++		X 4	90			4,1		4
Métoprolol	> 95	++ (50)	40	X 7	11	+ (1)	+ (3,5)	3-5	> 95	3
Nadolol	30-35	0 (< 5)	40	X 5	28	+	+ (4,6)	16-23	85	70
Oxpérolol	70-90	++ (50)	25-50	X 5	80		+	2-3	70-95	10
Pénbutolol	> 90	0 (< 10)	95	X 2				26	95	< 5
Pindolol	95	+ (15)	87	X 4	50		+ (2)	3,1	> 90	40-50
Propérolol	> 90	+++ (60)	30-40	X 20	90-95	+ (1)	+ (0,4 à 0,7)	2-5	> 90	< 5
Sotalol	> 90	0 (< 5)	95	X 2	< 5	+ (1)	+ (2,9)	15-17	80	> 90
Timolol	70	+	60	X 7	10			4-5,5	76	20
Labétolol		++	26		50		+ (0,2 à 0,5)	3	60	< 5

## **1.6. - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES**

### **1.6.1. - Effets hémodynamiques généraux :**

#### **1.6.1.1. - $\beta$ -bloquants et débit cardiaque :**

Le débit cardiaque est diminué par les  $\beta$ -bloquants, généralement dans les mêmes proportions que la réduction de la force cardiaque et de la force contractile (blocage  $\beta_1$ ), car le volume d'éjection systolique n'est pas sensiblement modifié par ces substances. Lors d'une épreuve d'effort maximale, la chute du débit cardiaque peut atteindre 20 à 25 p. 100 de son niveau de base (6) mais, avec les  $\beta$ -bloquants possédant une ASI, cette chute sera plus modeste, voire même négligeable. Une des caractéristiques de la diminution du débit cardiaque par les  $\beta$ -bloquants est qu'elle se maintient tout au long du traitement, même sur plusieurs mois, voire des années.

#### **1.6.1.2. - $\beta$ -bloquants et pression artérielle :**

Les effets des  $\beta$ -bloquants sur la pression artérielle sont biphasiques (23). Qu'ils soient administrés par voie intraveineuse ou par voie orale, les  $\beta$ -bloquants ne modifient tout d'abord pas la pression artérielle, malgré l'abaissement du débit cardiaque. Dans un second temps (plusieurs heures après une administration aiguë ou lors d'un traitement oral prolongé), la pression artérielle s'abaisse et c'est à ce moment que l'effet thérapeutique désiré, l'abaissement de la pression artérielle de l'hypertendu, est le plus efficace. Dans la mesure où le débit cardiaque est toujours abaissé par un  $\beta$ -bloquant, que ce soit pendant la première ou la seconde partie de leur effet sur la pression artérielle, il est donc évident que ce sont les effets des  $\beta$ -bloquants sur les résistances périphériques qui vont permettre d'expliquer cette action biphasique.

### 1.6.1.3. - $\beta$ -bloquants et résistances périphériques :

Par suite de la chute du débit cardiaque, les résistances périphériques vont tendre à augmenter, par un mécanisme réflexe, et donc concourir à maintenir inchangée la pression artérielle. On a tout d'abord pensé que les  $\beta$ -bloquants augmentaient les résistances périphériques en démasquant les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques vasculaires (puisqu'il existe à ce niveau une double innervation  $\alpha$  et  $\beta$ ).

Cependant, cette hypothèse s'est rapidement révélée inexacte, puisque les  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs et non cardiosélectifs augmentaient tous deux les résistances périphériques. Il s'agissait en réalité d'un mécanisme réflexe consécutif à la chute du débit cardiaque car les  $\beta$ -bloquants avec ASI (le pindolol surtout) qui n'abaissent que peu ou pas le débit cardiaque, augmentent peu ou pas les résistances périphériques, alors que les  $\beta$ -bloquants sans ASI (le propranolol en particulier) ont des effets inverses (6).

Ce mécanisme a des conséquences importantes, car il s'avère que les  $\beta$ -bloquants avec ASI abaissent toujours plus les résistances périphériques que les  $\beta$ -bloquants sans ASI, et cette action se pérennise au cours de la seconde phase d'hypotension de ces substances. Toutefois, cela ne veut pas dire que l'abaissement de la pression artérielle est plus important avec les  $\beta$ -bloquants possédant une ASI qu'avec ceux qui n'en ont pas, car il faut se rappeler que les  $\beta$ -bloquants avec ASI abaissent moins le débit cardiaque que les  $\beta$ -bloquants sans ASI. Il existe donc en permanence un équilibre entre la chute du débit cardiaque et l'augmentation relative des résistances périphériques sous  $\beta$ -bloquants, et ceci quel que soit leur spectre d'action pharmacologique :

cardiosélectif ou non cardiosélectif, avec ou sans ASI. Le niveau auquel se stabilise, en définitive, les résistances périphériques lors des traitements prolongés est donc directement fonction de l'importance de la chute du débit cardiaque.

Un second mécanisme, parallèle au précédent, permet d'expliquer l'adaptation des résistances périphériques lors de l'administration des  $\beta$ -bloquants : c'est l'inhibition présynaptique des récepteurs  $\beta$ -vasculaires (6). En effet, la libération endogène de catécholamines est non seulement sous la dépendance du tonus sympathique périphérique, mais aussi sous contrôle de récepteurs présynaptiques qui modulent en permanence la libération de noradrénaline. Il s'agit d'un système de frein qui empêche la fibre sympathique de libérer trop de catécholamines lorsque le tonus sympathique augmente. La pharmacologie fondamentale a permis de montrer que c'étaient des récepteurs adrénergiques qui étaient chargés de réguler cette auto-libération de catécholamines neuronales et l'administration d'un  $\beta$ -bloquant concourt à renforcer ce frein naturel à la libération de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses post-ganglionnaires.

Dans ces conditions, les  $\beta$ -bloquants vont diminuer les résistances vasculaires périphériques car il y aura, pour un niveau de stimulation sympathique donné, moins de catécholamines libérées au niveau des vaisseaux. Là encore, il n'y a pas de différences fondamentales quant à l'effet des  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs et non cardiosélectifs, avec ou sans ASI, sur ce phénomène d'inhibition présynaptique des récepteurs  $\beta$ -vasculaires.

### 1.6.2. - Effets hémodynamiques régionaux : (6)

- Les  $\beta$ -bloquants non cardiosélectifs et sans ASI (type propranolol) vont augmenter les résistances périphériques et diminuer les débits régionaux au niveau de tous les territoires musculaires ;

- les  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs et sans ASI (type aténolol ou métoprolol) vont exercer des effets vasculaires régionaux qualitativement similaires aux substances précédentes, mais de façon moins marquée, car ils n'affectent pas les récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques vasculaires et laissent donc s'exprimer un certain degré de vasodilatation périphérique ;

- les  $\beta$ -bloquants non cardiosélectifs ou cardiosélectifs avec ASI (type pindolol) permettent de conserver au mieux la réactivité vasculaire périphérique et exposent, tout au moins en théorie, le moins aux accidents vasculaires tels que syndrome de Raynaud, refroidissement des extrémités, ...

Toutefois, les modifications des débits sanguins régionaux induites par les  $\beta$ -bloquants ne concernent pas seulement les membres. Par exemple, ce sont les substances cardiosélectives qui réduisent le moins le flux plasmatique rénal et la clairance de la créatinine.

Au niveau de la circulation coronaire, tous les  $\beta$ -bloquants réduisent la consommation d'oxygène cardiaque et tendent donc à abaisser le débit sanguin coronaire, au repos comme à l'effort. C'est par cette propriété, associée au fait que les  $\beta$ -bloquants non cardiosélectifs redistribuent le flux sanguin coronaire au profit des couches profondes sous-endocardiques (les plus exposées au risque d'ischémie) que les  $\beta$ -bloquants sont de remarquables médicaments de l'angine de poitrine, notamment dans l'angor stable. Toutefois, les  $\beta$ -bloquants avec une forte ASI comme le pindolol ne réduisent pas le flux sanguin coronaire, bien qu'ils diminuent au même titre que les autres  $\beta$ -bloquants, la consommation d'oxygène du cœur.

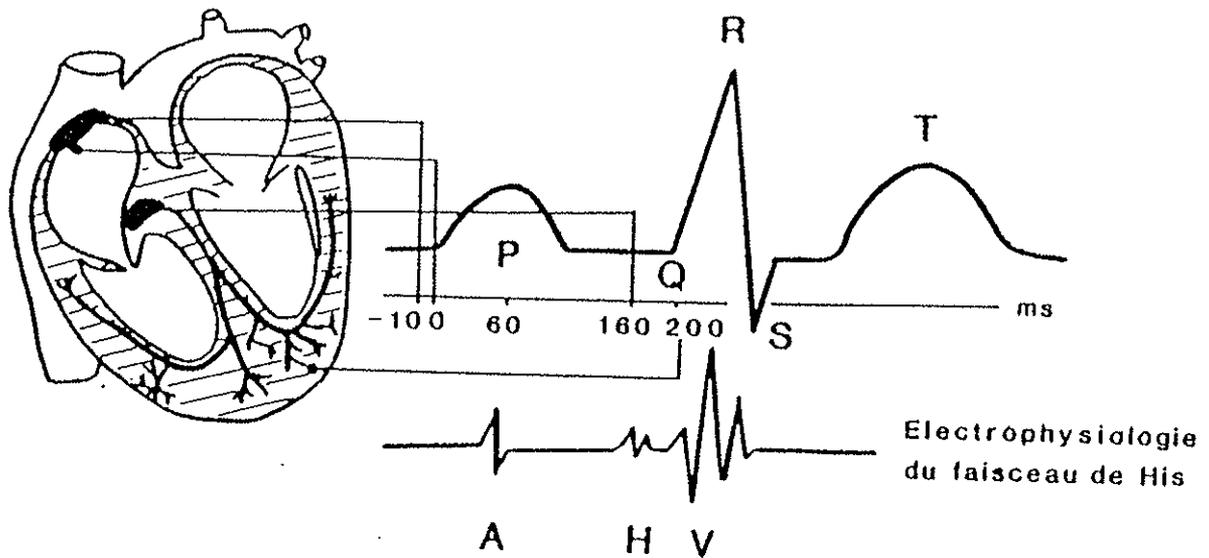
### 1.6.3. - Effets électrophysiologiques :

Les effets électrophysiologiques des  $\beta$ -bloquants sont fonction de l'importance de la stimulation du système nerveux sympathique au moment de leur administration. D'une manière générale, tous les  $\beta$ -bloquants, exception faite de ceux possédant une ASI marquée, exercent des effets tout à fait similaires :

- sur le noeud sinusal : ils atténuent l'effet chronotrope positif qui résulte de la stimulation sympathique (17). Ceci fait qu'au repos, le ralentissement de la fréquence cardiaque peut être faible voire nul alors qu'à l'effort, la bradycardie peut être marquée.

- sur le noeud auriculo-ventriculaire : c'est là le site principal de l'action des  $\beta$ -bloquants sur le plan électrophysiologique. Au repos, les effets des  $\beta$ -bloquants sont peu marqués. En revanche, si le tonus sympathique est élevé, l'espace PR s'allonge (augmentation de l'espace AH et allongement de la période réfractaire effective, *figure 3*). S'il existe une anomalie au niveau du noeud auriculo-ventriculaire, de faibles doses de  $\beta$ -bloquants peuvent déterminer l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire (2).

- sur le système His-Purkinje : les  $\beta$ -bloquants n'ont pas d'effet sur la conduction et les périodes réfractaires du tissu spécialisé. L'espace HV qui représente cette conduction intra-ventriculaire n'est pas modifié. Les  $\beta$ -bloquants ne majorent pas un trouble de la conduction intra-ventriculaire préexistant (bloc de branche). Ils respectent la conduction intra-myocardique appréciée par la durée du QRS. L'espace QT corrigé est discrètement raccourci du fait d'une accélération de la dépolarisation ventriculaire. L'automaticité des fibres de Purkinje est diminuée, ce qui explique qu'en cas de bloc auriculo-ventriculaire, la fréquence du rythme idioventriculaire soit réduite.



**Figure 3 :** Enregistrement d'un électrocardiogramme (ECG) chez l'homme

*Onde P : contraction auriculaire*

*Complexe QRS : contraction ventriculaire + décontraction auriculaire marquée*

*Onde T : repolarisation du ventricule*

La présence d'une ASI module ce profil électrophysiologique. Les  $\beta$ -bloquants possédant une telle activité réduisent moins la fréquence cardiaque au repos et les enregistrements électrocardiographiques de longue durée (méthode Holter) ont pu montrer une réduction de la bradycardie nocturne avec ces  $\beta$ -bloquants (2).

Les  $\beta$ -bloquants appartiennent à la classe II de Vaughan-Williams. Le sotalol mérite une place à part. Cette molécule prolonge en effet la durée de la dépolarisation aux doses thérapeutiques et augmente ainsi l'espace QT, la période réfractaire effective de l'oreillette et du ventricule, toutes modifications qui la font situer dans la classe III comme l'amiodarone en plus de son appartenance à la classe II. Contrairement à tous les autres  $\beta$ -bloquants, il allonge la durée de dépolarisation et donc celle du potentiel d'action intracellulaire des fibres de Purkinje. Cette particularité pourrait conférer à cette substance des propriétés antiarythmiques supérieures à celles des autres  $\beta$ -bloquants au niveau ventriculaire (2).

#### **1.6.4. - Effets sur le système rénine-angiotensine-aldostérone :**

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est un système hormonal intervenant dans la régulation du niveau de pression artérielle (PA) (*Figure 4*).

L'angiotensinogène,  $\alpha_2$  globuline d'origine hépatique, sous l'effet d'une enzyme hautement spécifique, la rénine, est dégradée en angiotensine I, un décapeptide. L'angiotensine I est dégradé à son tour en un octapeptide, l'angiotensine II sous l'action de l'enzyme de conversion (EC).

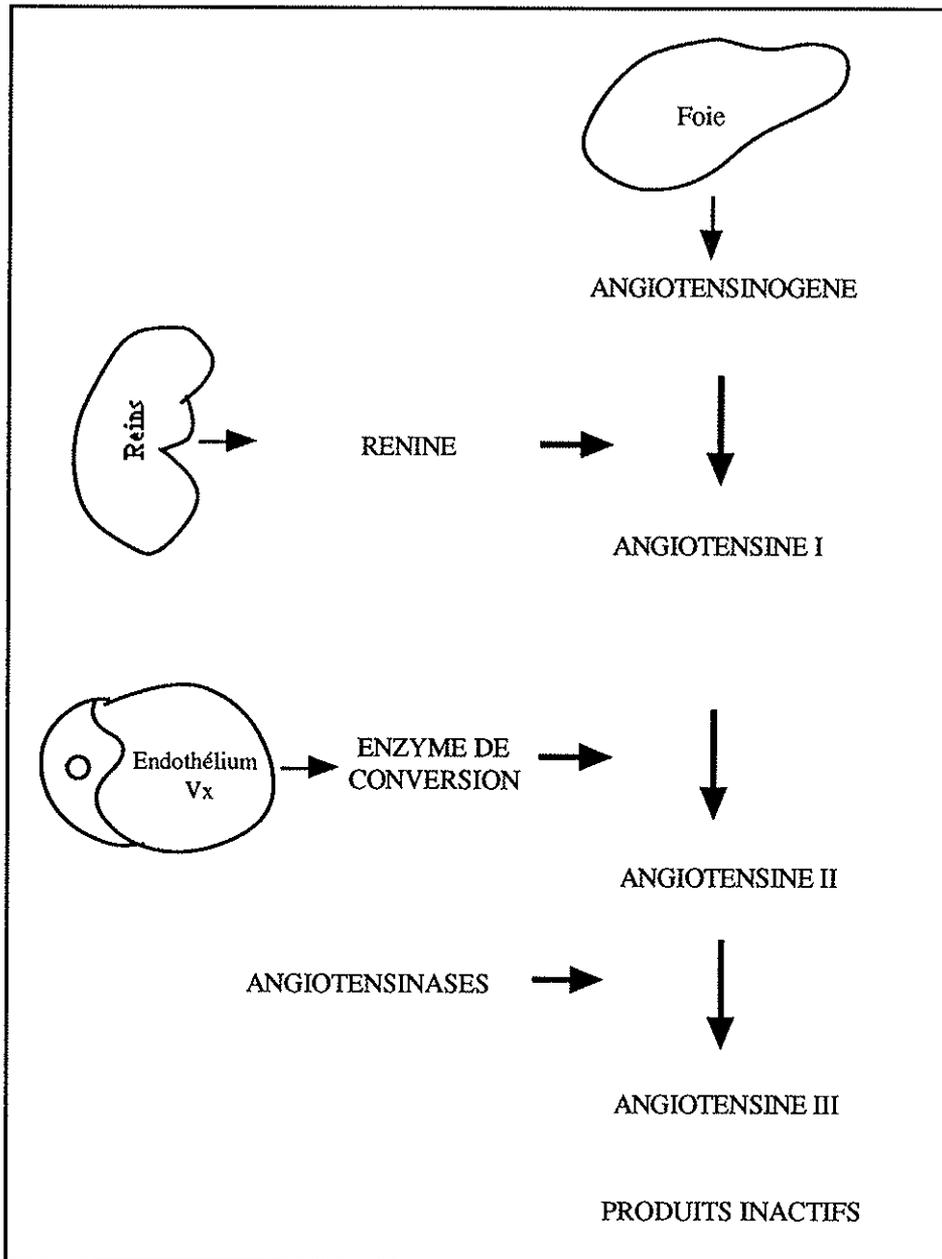


Figure 4 : Principales étapes du SRAA - d'après (9)

L'angiotensine II est en fait le produit physiologiquement actif du SRAA :

- elle entraîne une vasoconstriction artériolaire ;
- elle stimule la sécrétion d'aldostérone par la zone glomérulée de la surrénale. L'aldostérone intervient sur la volémie, par l'augmentation de la réabsorption sodée du tubule distal en échange d'une excrétion accrue des ions  $K^+$  et  $H^+$ .

L'action des  $\beta$ -bloquants sur le SRAA s'explique par une inhibition des récepteurs  $\beta$  de l'appareil juxtaglomérulaire avec pour conséquence une diminution de la libération de rénine et donc de l'angiotensine II (2). Si le mécanisme de l'effet anti-hypertenseur des  $\beta$ -bloquants s'expliquait par cette action de diminution d'activité du SRAA, la diminution de l'angiotensine II serait à l'origine d'une vasodilatation et donc d'une diminution des résistances périphériques totales ; dans cette hypothèse, il devrait être observé une relation positive entre la diminution des résistances périphériques totales et la diminution de l'activité rénine plasmatique (ARP) : en fait, il n'en est rien puisque cette relation obtenue avec différents types de  $\beta$ -bloquants est inverse (9).

L'effet anti-hypertenseur des  $\beta$ -bloquants ne semble donc pas dû à leur action de dépression sur le SRAA. A activité hypotensive équivalente, les  $\beta$ -bloquants qui diminuent le moins l'ARP sont les  $\beta$ -bloquants possédant une ASI.

### **1.6.5. - Effets rénaux :**

Au niveau du rein, les deux types de récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$  ont été identifiés au niveau du cortex. La majorité des récepteurs  $\beta_1$  sont associés au glomérule et au tubule distal et au cortex interne alors que les récepteurs  $\beta_2$  se trouvent distribués d'une façon plus diffuse dans le cortex.

Tous les  $\beta$ -bloquants n'ont pas les mêmes effets sur le rein et ceux-ci peuvent varier entre ce qui est observé après une administration aiguë et ce qui l'est après une administration chronique.

L'intensité du blocage  $\beta$ -adrénergique pourrait influencer l'intensité des effets rénaux des  $\beta$ -bloquants.

Une baisse du flux sanguin rénal est observé avec la grande majorité de  $\beta$ -bloquants (elle n'est pas influencée par l'existence ou non d'une  $\beta$ -sélectivité), exception faite du nadolol et du tertatolol (2).

L'altération de la fonction rénale par les  $\beta$ -bloquants n'est pas plus sévère qu'il y ait ou non insuffisance rénale.

Lors de l'administration chronique, les modifications rénales induites par les  $\beta$ -bloquants se réduisent voire tendent à disparaître.

**1.6.6. - Effets trachéobronchiques :** *(Voir 2ème partie - chapitre 2.2.)*

**1.6.7. - Effets métaboliques :** *(Voir chapitre 1.8. - Effets indésirables)*

## 1.7. - INDICATIONS

### 1.7.1. - Les $\beta$ -bloquants en cardiologie :

#### 1.7.1.1. - Les $\beta$ -bloquants dans l'hypertension artérielle :

- Physiopathologie : (49, 60)

Selon la définition de l'OMS, il y a hypertension artérielle si, lors de prises répétées de la pression artérielle, on mesure une pression artérielle systolique supérieure à 160 mm de Hg et une pression artérielle diastolique supérieure à 95 mm de Hg.

La pression artérielle est le produit du débit cardiaque et des résistances vasculaires périphériques :  $PA = Q \times R$ . Une élévation de la pression artérielle peut donc se produire à la suite d'une augmentation :

- des résistances périphériques : vasoconstriction
- du débit sanguin cardiaque : augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation du volume d'éjection systolique (par augmentation du remplissage vasculaire, de l'inotropisme ou par baisse de la pression artérielle aortique). La régulation de la pression artérielle se fait essentiellement par voie nerveuse (arc baro-réflexe) et hormonale (SRAA).

• Mécanisme d'action des  $\beta$ -bloquants :

Le mécanisme d'action de ces substances reste incomplètement élucidé. Plusieurs théories ont été émises pour expliquer le mécanisme d'action des  $\beta$ -bloquants.

*Théorie hémodynamique :*

Cette théorie basée sur le fait que le débit cardiaque, abaissé initialement par les  $\beta$ -bloquants, le restait pendant un traitement au long cours. Cependant, le débit cardiaque chute immédiatement après administration des  $\beta$ -bloquants mais la pression artérielle ne varie pas. Aussi, n'y a-t-il aucune corrélation entre effet antihypertenseur et réduction du débit cardiaque. De plus, les  $\beta$ -bloquants possédant une ASI présentent la même efficacité antihypertensive que ceux qui en sont dépourvus sans toutefois réduire, ou de très peu, le débit cardiaque. Par contre, il existe une excellente corrélation entre l'abaissement de la résistance périphérique, à partir du niveau qu'elle atteint lorsque la chute tensionnelle débute, et la chute tensionnelle elle-même (23).

*Théorie centrale :*

Cette théorie est basée sur le fait que, chez l'animal, l'administration intracérébroventriculaire de  $\beta$ -bloquants réduit la pression artérielle et diminue le tonus sympathique d'origine centrale (2) ; cette théorie se heurte à plusieurs difficultés. Le taux de noradrénaline circulante n'est pas abaissé mais ce phénomène peut s'expliquer par la diminution concomitante de la clairance du médiateur (23). D'autre part, un certain nombre de  $\beta$ -bloquants hydrophiles ne passent pas la barrière hémato-méningée, ils ont pourtant une action antihypertensive comparable à celle des agents pénétrant facilement dans le cerveau (49). Enfin, la théorie centrale n'explique pas le délai nécessaire à l'apparition de l'abaissement de la résistance périphérique.

*Théorie du blocage du SRAA :*

Le blocage des récepteurs  $\beta$  de l'appareil juxtaglomérulaire entraîne (comme nous l'avons vu au 1.6.4.) :

- une réduction de la libération de rénine ;
- une diminution de la production d'angiotensine II, supprimant ainsi ses effets vasoconstricteurs périphériques directs et centraux, son action présynaptique facilitatrice de la libération de noradrénaline et son effet potentialisateur de la noradrénaline ;
- une diminution de l'aldostérone.

L'importance du rôle joué par ces effets dans l'action antihypertensive des  $\beta$ -bloquants a été avancée sur la constatation qu'il existait une corrélation entre le degré d'abaissement de l'ARP et l'intensité de la chute tensionnelle et que les hypertendus à rénine haute étaient ceux qui répondaient le mieux à la thérapeutique  $\beta$ -bloquante (2, 49).

Cependant, cette théorie pose également un certain nombre de problèmes :

- l'intensité de l'inhibition par les  $\beta$ -bloquants du SRAA est variable d'une substance à l'autre mais l'efficacité antihypertensive de tous les  $\beta$ -bloquants est identique ;
- les  $\beta$ -bloquants possédant une ASI réduisent peu l'ARP tout en étant ceux qui, en traitement chronique, amènent la résistance périphérique à ses niveaux les plus bas ;
- le délai entre la réduction de l'ARP, qui est immédiate, et l'abaissement tensionnel qui est plus tardif reste inexpliqué.

En dépit de ces arguments, il est évident que l'inhibition par les  $\beta$ -bloquants du SRAA contribue à leur action antihypertensive (23).

*Théorie présynaptique :*

Plus récente, cette théorie met en jeu les récepteurs  $\beta$  localisés au niveau présynaptique. La stimulation de ces récepteurs accentue le transfert transmembranaire de noradrénaline par les terminaisons nerveuses. Il se peut, dès lors, que le blocage de ces récepteurs par les agents  $\beta$ -bloquants, en limitant la quantité de noradrénaline libérée pour une activité nerveuse donnée, contribue aussi à baisser la pression artérielle par stimulation  $\alpha$ -adrénergique post-synaptique réduite et donc vasodilatation (2, 23).

Cette théorie n'a pas été confirmée chez l'homme.

• Place actuelle des  $\beta$ -bloquants dans l'hypertension artérielle :

Les  $\beta$ -bloquants font partie des médicaments de premier choix dans le traitement de l'hypertension artérielle. Certaines indications peuvent être considérées comme préférentielles (27) :

- l'hypertension modérée du sujet jeune, comportant des symptômes d'hyperactivité adrénargique : tachycardie, tension s'élevant nettement à l'occasion des stress physiques ou mentaux ;
- l'hypertension compliquée d'insuffisance coronaire puisque les  $\beta$ -bloquants sont des anti-angoreux efficaces ;
- l'hypertension artérielle à rénine haute ;
- l'hypertension artérielle traitée par les diurétiques, lorsque ceux-ci provoquent par hypovolémie une augmentation de la rénine qui rend le traitement moins efficace.

Le traitement de l'hypertension artérielle du sujet âgé par les  $\beta$ -bloquants est possible à condition de respecter les contre-indications en particulier, les insuffisances cardiaques latentes et les troubles de la circulation périphérique, plus fréquents dans cette tranche d'âge. Leur usage semble même préférable à celui des diurétiques car ils provoquent moins d'hypotension orthostatique et ne sont pas responsables d'hypokaliémie.

• Conduite du traitement (posologie) :

On commence le traitement par des doses progressives, d'une part, pour ne pas risquer de dépasser chez certains  $\beta$ -bloquants des posologies qui sont faibles ou moyennes, ce qui serait inutile et, d'autre part, en raison d'une certaine chute du débit cardiaque au cours des premières semaines, ce qui peut entraîner de la fatigue (10).

La posologie optimale est atteinte en un mois environ. A ce stade, le traitement définitif est établi. Il s'agit d'une prise unique par jour d'un  $\beta$ -bloquant fortement dosé ou d'une forme à libération prolongée (58).

Après un mois, il est possible de juger de :

- l'absence d'effets indésirables (sauf les troubles de la micro-circulation qui apparaissent souvent plus tardivement) ;
- l'efficacité du traitement : chez environ deux-tiers des malades, l'hypertension artérielle est équilibrée et le reste par la suite, le patient étant suivi deux à quatre fois par an (prise tensionnelle). Dans les rares cas où le traitement est inefficace (abaissement des chiffres tensionnels sans les normaliser), une association thérapeutique est nécessaire.

Cette association peut se faire avec (27, 58) :

- les diurétiques : c'est l'association la plus utilisée. L'existence de spécialités comprenant  $\beta$ -bloquants et diurétiques associés permet une prise quotidienne. La surveillance doit compter, à intervalles éloignés, un bilan biologique minimum avec en particulier la kaliémie, l'uricémie, la glycémie ;

- les inhibiteurs calciques : c'est une bonne association à condition d'utiliser des molécules non bradycardisantes (dihydropyridines, exemple : nifédipine) ;

- les anti-hypertenseurs centraux ;

- les autres anti-hypertenseurs : vasodilatateurs périphériques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Ces deux dernières associations sont moins satisfaisantes.

Dans de rares cas d'hypertensions artérielles rebelles, une polythérapie s'impose ; par exemple :  $\beta$ -bloquants + diurétiques + vasodilatateurs.

Le traitement ne doit pas omettre le contrôle des autres facteurs de risque : traitement éventuel d'un diabète, d'une dyslipoprotéïnémie, arrêt de l'usage du tabac.

Le traitement d'urgence de l'hypertension artérielle sévère se fait par l'administration par voie intraveineuse du  $\beta$ -bloquant.

**1.7.1.2. - Les  $\beta$ -bloquants dans les cardiomyopathies  
ischémiques ; angor, infarctus du myocarde :**

• Physiopathologie :

La crise d'angor se présente, sur le plan clinique, sous forme d'une douleur rétrosternale constrictive brusque qui peut se prolonger dans les membres supérieurs, le cou, le dos et les maxillaires inférieurs.

Elle correspond à une ischémie myocardique brutale due à un déséquilibre entre l'apport et la consommation d'oxygène au niveau du myocarde, ceci par altération de la vascularisation coronaire (60).

On peut distinguer schématiquement quatre types d'ischémie myocardique :

- *l'angor d'effort* : la crise d'angor ne survient qu'à l'effort. Dès l'arrêt de l'effort, la douleur cesse de croître et, en une à quatre minutes, elle se dissipe complètement. La crise d'angor est due à la présence d'une ou plusieurs sténoses coronariennes athéromateuses supérieures à 70 p. 100 du calibre d'un au moins de gros troncs. Du fait de ces sténoses, l'apport d'oxygène myocardique ne peut être satisfait au cours de l'effort ; il y a alors ischémie myocardique et douleur angineuse (59) ;

- *l'angor de repos* : il correspond, en principe, à une réduction de l'apport d'oxygène myocardique par vasoconstriction coronaire. Dans la variété angor de Prinzmetal (forme clinique relativement exceptionnelle de la maladie coronarienne), il s'agit d'un spasme authentique survenant sur une coronaire saine ou déjà sténosée ;

- *l'angor mixte ou angor instable* : il est un aspect clinique particulièrement sévère comportant habituellement des crises d'angor d'effort auxquelles s'associent des crises spontanées de repos. Les sténoses coronariennes sont souvent multiples et sont associées à une vasoconstriction coronaire ce qui réduira l'apport d'oxygène myocardique au repos et à l'effort (59) ;

- *l'infarctus du myocarde* : l'oblitération brusque d'une artère coronaire ou, sa sténose progressive par athérosclérose entraîne une nécrose du territoire myocardique intéressé (d'origine ischémique) par arrêt total de l'apport d'oxygène.

• Mécanisme de l'effet anti-angineux :

Les  $\beta$ -bloquants exercent un effet anti-angineux en diminuant la consommation myocardique en oxygène.

Les principaux facteurs de la consommation d'oxygène myocardique sont la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique liée au retour veineux, la contractilité myocardique (60).

Les  $\beta$ -bloquants par leur effet chronotrope négatif (diminution de la fréquence cardiaque au repos et surtout à l'effort) et inotrope négatif (diminution de la contractilité) jouent sur tous ces facteurs et réduisent à l'effort la fréquence cardiaque et l'élévation de la pression artérielle systolique (41).

En outre, l'inhibition  $\beta$ -adrénergique met le coeur à l'abri des stimulations sympathiques intempestives de la vie quotidienne et de l'élévation supplémentaire de la consommation en oxygène du myocarde qui en résulte.

Les  $\beta$ -bloquants sont indiqués, principalement, dans l'angor d'effort par sténoses coronariennes athéromateuses car ils diminuent la consommation myocardique en oxygène au repos et pour un même niveau d'effort donné. Il existe environ 70 p. 100 de succès sous  $\beta$ -bloquants (les malades étant améliorés de façon complète ou partielle par le traitement) définis par la diminution de moitié environ des crises angineuses et de la consommation de trinitrine. Dans un grand nombre de cas (30 p. 100), on obtient une disparition quasi-totale de l'angor (60).

Les  $\beta$ -bloquants restent le traitement de première intention dans l'angor stable du fait de leur efficacité mais également, de leur effet favorable sur le pronostic vital. Il est possible que les  $\beta$ -bloquants sans ASI soient plus efficaces que les autres (23).

Dans l'angor de Prinzmetal, les  $\beta$ -bloquants sont sans intérêt, ils ont même été accusés de favoriser le spasme en démasquant le tonus  $\alpha$ -coronarien (23).

Dans l'angor instable, les  $\beta$ -bloquants sont un élément nécessaire du traitement.

Dans l'infarctus du myocarde, de nombreuses études ont montré une réduction de la mortalité des patients traités par  $\beta$ -bloquants à la phase aigüe comme dans la phase post-infarctus (58). Cet effet serait dû à :

- un mécanisme anti-ischémique qui expliquerait la diminution de taille de l'infarctus, facteur pronostic essentiel de la maladie ;
- un mécanisme anti-arythmique mis en évidence par la réduction plus importante du nombre de morts subites, probablement d'origine rythmique, que des autres causes de mortalité cardiaque dans les études post-infarctus.

Les  $\beta$ -bloquants peuvent être utilisés dans les deux phases (58) :

\* phase aiguë : utilisation de préférence très précoce (par voie intraveineuse) ou même en cas de menace d'infarctus (angor instable en particulier). Association possible aux thrombolytiques et à l'angioplastie coronarienne pour leur rôle de protection myocardique.

\* phase post-infarctus : réduction de la mortalité globale comprenant une réduction de mortalité par mort subite. Leur utilisation (par voie orale) est surtout intéressante chez des patients à hauts risques : infarctus étendus et récidivés, compliqués à la phase aiguë avec gros cœur, infarctus avec arythmie ventriculaire, angor.

• Traitements associés - Posologie :

Dans l'angor instable, sur le plan pratique, la triple association  $\beta$ -bloquant + dérivé nitré + inhibiteur calcique (nifédipine) est le traitement de choix, maintenant couramment utilisé (59).

Dans l'angor stable, les trois classes citées précédemment sont reconnues efficaces. La trinitrine reste le traitement immédiat de la crise angineuse. Les dérivés nitrés retard ou la molsidomine (CORVASAL\*) sont efficaces en traitement préventif et peuvent être utilisés en monothérapie.

Dans certains angors peu sévères, les  $\beta$ -bloquants sont surtout utiles en association lorsque leur effet, utilisés seuls, est insuffisant.

Les inhibiteurs calciques sont souvent utilisés en première intention. Cette attitude, justifiée lorsqu'il existe une contre-indication aux  $\beta$ -bloquants, est discutable dans le cas contraire car ils n'ont pas d'effet cardioprotecteur. La nifédipine (ADALATE\*), le vérapamil (ISOPTINE\*), le diltiazem (TILDIEM\*) ont une efficacité pratiquement identique entre eux et aux  $\beta$ -bloquants, les différences observées pouvant tenir en partie aux posologies utilisées. Elles ne peuvent représenter un élément important dans le choix du traitement initial. L'avantage présumé des inhibiteurs calciques (comme des dérivés nitrés ou de la molsidomine) tient à leur action coronaro-dilatatrice. Comme les dérivés nitrés ou la molsidomine, les inhibiteurs calciques ont un effet anti-angineux synergique de celui des  $\beta$ -bloquants (59).

L'avantage des associations est de réduire éventuellement les doses de chaque médicament et, par la même, les effets secondaires. Cependant, seule l'association à la nifédipine est sans risque ; les autres (association au vérapamil et au diltiazem) sont potentiellement dangereuses pour la fonction contractile et surtout, comportent un risque de bradycardie majeure.

La trithérapie  $\beta$ -bloquant + dérivé nitré + inhibiteur calcique est particulièrement efficace et très souvent utilisée. Elle n'a cependant pas été évaluée rigoureusement dans l'angor stable et peut exposer dans certains cas, surtout pour des doses importantes de vasodilatateur, à une chute tensionnelle excessive et à de l'asthénie, sans doute par chute du débit cardiaque (59).

La posologie efficace sera recherchée par paliers, comme dans l'hypertension. Les doses utiles sont souvent moins élevées dans l'angor. Le début du traitement doit être particulièrement surveillé chez les sujets âgés et chez tous les malades pour lesquels on peut redouter une insuffisance cardiaque (il faut alors associer digitaliques ou diurétiques) ou des troubles de la conduction.

Seuls les composés à longue durée d'action ne nécessitent qu'une prise par jour. Les produits à demi-vie courte doivent être impérativement prescrits en deux fois, parfois trois fois par jour (23).

- Phénomène de rebond :

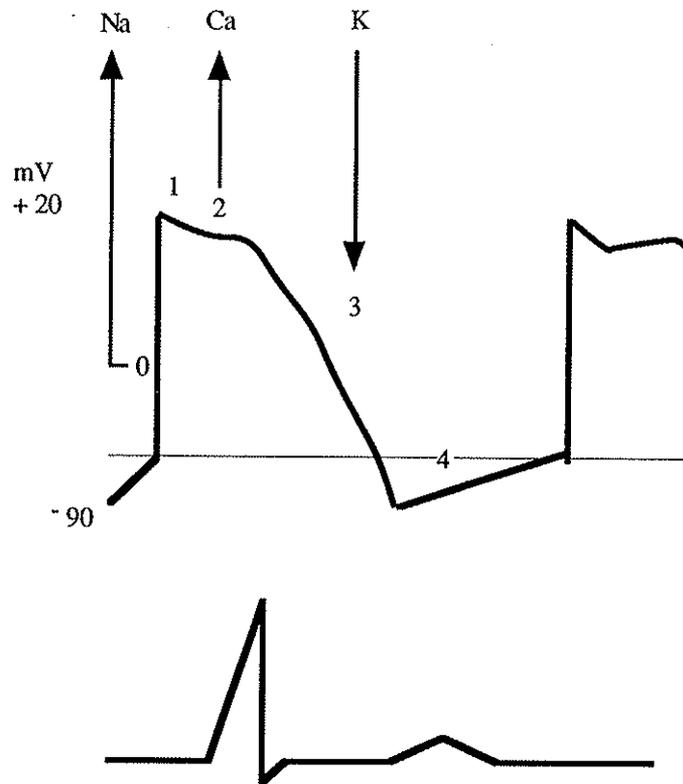
Les effets rebond à l'arrêt du traitement sont connus de longue date dans l'angor : exacerbation d'angor, infarctus du myocarde, arythmies graves, morts subites (58). Il est recommandé un arrêt progressif du traitement et une réduction de l'activité physique (moindre libération de catécholamine) (23).

### **1.7.1.3. Les $\beta$ -bloquants dans les troubles du rythme :**

- Physiopathologie :

Certaines cellules musculaires cardiaques sont autorythmiques, c'est-à-dire capables d'auto-excitation spontanée : ce sont les cellules cardionectrices qui constituent le tissu nodal.

Ces cellules ont un potentiel de membrane moins négatif que celui des cellules myocardiques communes : il est de -50 mV (celui de la cellule myocardique est de -90 mV). Ce potentiel de membrane de repos a la caractéristique d'être instable, par diminution progressive de la perméabilité membranaire au potassium, il évolue et quand il atteint un certain seuil, il y a déclenchement d'un potentiel d'action automatique (*Figure 5*).



*Figure 5 : Potentiel d'action d'une cellule automatique ventriculaire - d'après (60)*

Les cellules myocardiques communes peuvent devenir artificiellement cardionectrices ; il y aura alors apparition de foyers d'automatisme ectopiques à l'origine de troubles du rythme (plusieurs causes à cette pathologie : une ischémie avec hypoxie, une acidose cellulaire, un étirement excessif, une modification des concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane cellulaire).

Toutes les interventions qui visent à corriger ces troubles sont anti-arythmiques (par exemple : choc électrique) mais, on regroupe sous le terme d'anti-arythmiques certains médicaments spécifiques dont les  $\beta$ -bloquants.

- Mécanisme d'action :

L'emploi des  $\beta$ -bloquants dans le traitement des troubles du rythme cardiaque est justifié par le rôle que joue le système nerveux sympathique dans la genèse de nombreuses arythmies. C'est donc en s'opposant à l'action des catécholamines que les  $\beta$ -bloquants sont anti-arythmiques (58). La stimulation adrénergique, qui s'exerce au niveau des  $\beta$ -récepteurs cardiaques, a quatre effets principaux :

- chronotrope positif (accélération du rythme) ;
- dromotrope positif (accélération de conduction, essentiellement au niveau auriculo-ventriculaire) ;
- bathmotrope positif (augmentation de l'excitabilité) ;
- inotrope positif (augmentation de la force contractile).

Les trois premiers effets sont directement impliqués dans la genèse d'une arythmie.

Les  $\beta$ -bloquants sont d'autant plus efficaces que le niveau du tonus sympathique et le taux plasmatique de catécholamines sont plus élevés. Les  $\beta$ -bloquants purs sont à ce titre plus actifs que ceux qui possèdent une ASI. Certains  $\beta$ -bloquants comme le propranolol (AVLOCARDYL\*) ont, en plus de leur activité  $\beta$ -adrénergique, un effet anesthésique local de type quinidinique qui pourrait théoriquement contribuer à leur action anti-arythmique. En réalité, aux doses thérapeutiques, cette action membranaire directe semble négligeable (*Voir au 1.3.5.*).

Sur les fibres à réponse rapide, l'action des  $\beta$ -bloquants s'exerce essentiellement sur la dépolarisation diastolique lente des cellules automatiques qu'ils dépriment (29). La réponse membranaire est inchangée aux doses thérapeutiques. Les modifications des périodes réfractaires, généralement modestes (sauf pour le sotalol), sont variables selon le produit et la posologie.

Sur les fibres à réponse lente (physiologiquement le noeud sinusal et le noeud auriculo-ventriculaire et, en pathologie, toutes les fibres normalement à réponse rapide mais dont le potentiel de repos a été suffisamment dépolarisé), la stimulation sympathique favorise le courant entrant lent calcique ou calcico-sodique. Or, celui-ci est à l'origine, à la fois, du potentiel d'action lui-même et des automatismes éventuels (dépolarisation diastolique lente ou post-potentiels). En s'opposant aux effets des catécholamines, les  $\beta$ -bloquants peuvent donc supprimer les automatismes des fibres à réponse lente voire même toute dépolarisation à leur niveau (29).

Enfin, la diminution de l'entrée calcique, provoquée par le blocage du sympathique sur les deux types de fibres, rend compte de l'effet inotrope négatif de ces médicaments (plus marqué en l'absence d'ASI).

L'effet anti-arythmique des  $\beta$ -bloquants peut se résumer en un ralentissement de la fréquence sinusale et de la conduction nodale.

- Indications : (23, 29)

Les  $\beta$ -bloquants sont le traitement de choix d'un certain nombre d'arythmies, essentiellement supraventriculaires mais aussi ventriculaires, dans la genèse desquelles les catécholamines sont impliquées (arythmies dites adrénergiques). Qu'ils soient ou non stabilisants de membrane et pourvus d'ASI,

tous sont d'efficacité comparable. Le moyen actuel de diagnostic le plus fiable du mécanisme adrénérgique d'une arythmie est l'enregistrement Holter de 24 heures lorsqu'il montre la survenue exclusive ou très prépondérante du trouble du rythme pendant les périodes d'activité sympathique, essentiellement le jour, alors que l'arythmie diminue ou disparaît la nuit. Un moyen, également utile, est l'épreuve d'effort qui déclenche les arythmies adrénérgiques et supprime les arythmies cholinérgiques. Il existe une très bonne corrélation entre l'efficacité des  $\beta$ -bloquants et la mise en évidence du mécanisme adrénérgique de l'arythmie.

Les meilleures indications de traitement des arythmies supraventriculaires sont la tachycardie sinusale essentielle et les tachycardies de l'hyperthyroïdie, d'autant que le myocarde est normal et qu'il n'y a pas d'effet dépresseur cardiaque à redouter. Les  $\beta$ -bloquants peuvent également être utilisés dans les tachycardies jonctionnelles paroxystiques (maladie de Bouveret) où ils sont moins efficaces que le vérapamil et l'amiodarone, dans certains extrasystoles auriculaires gênantes et dans la prévention des crises de tachyarythmie adrénérgique. Généralement, ils sont peu efficaces dans la réduction de la fibrillation et du flutter auriculaire ; par contre, ils sont très utiles, en association avec les digitaliques, dans ces deux arythmies lorsqu'elles sont impossibles à réduire, en ralentissant le rythme ventriculaire par augmentation du bloc intranodal.

Dans les arythmies ventriculaires, les  $\beta$ -bloquants sont particulièrement efficaces dans la tachycardie ventriculaire d'effort et plus généralement dans les extrasystoles ventriculaires ou les arythmies ventriculaires graves à support adrénérgique, liées à l'effort, l'anxiété, le phéochromocytome, la thyrotoxicose,

la digitaline (à condition qu'il n'existe pas une insuffisance cardiaque qu'ils pourraient aggraver). Par contre, en dehors des suites de l'infarctus, ils sont sans intérêt dans le traitement des extrasystoles ventriculaires complexes lorsqu'elles ne sont pas d'origine adrénérgique.

• Choix du  $\beta$ -bloquant et posologie : (7, 29)

Tous les  $\beta$ -bloquants sont commercialisés de façon à développer un pouvoir anti-arythmique comparable par comprimé.

La posologie doit être progressive, afin de détecter rapidement les effets secondaires, jusqu'à une dose journalière de 1 à 3 comprimés ; répétée dans la journée du fait de la demi-vie courte des  $\beta$ -bloquants.

L'efficacité du  $\beta$ -blocage sera jugée sur l'obtention de l'effet clinique désiré et sur le ralentissement de la fréquence cardiaque (celui-ci étant moindre avec les  $\beta$ -bloquants ayant une ASI).

**1.7.2. - Les  $\beta$ -bloquants dans les autres affections cardiaques :**

**1.7.2.1. - Les cardiomyopathies obstructives :**

Les cardiomyopathies hypertrophiques, et tout particulièrement la cardiomyopathie obstructive, peuvent bénéficier du traitement  $\beta$ -bloquant.

Elles sont aggravées par les catécholamines : la perfusion d'isoprénaline (ISUPREL\*) provoque ou accentue un gradient de pression intraventriculaire et aggrave le défaut de remplissage diastolique (29).

Les  $\beta$ -bloquants réduisent l'augmentation du gradient de pression intraventriculaire provoqué par l'isoprénaline mais aussi par les efforts et émotions. En diminuant la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la contractilité du myocarde, ils sont efficaces contre l'angor lié à la maladie. Ils diminuent dyspnée et oedème pulmonaire. Ils possèdent encore une activité anti-arythmique et paraissent réduire l'incidence de la fibrillation auriculaire, particulièrement mal tolérée et exposant à un risque accru de mort subite (29).

Il est nécessaire de prescrire les  $\beta$ -bloquants à des doses élevées. Ils ont souvent un effet très favorable sur les symptômes (dyspnée, palpitations, angor, syncopes).

#### **1.7.2.2. - Les cardiomyopathies :**

Les cardiomyopathies réagissent très bien aux  $\beta$ -bloquants. Ceux-ci sont utilisés à tous les stades de la maladie hyperthyroïdienne. Leur mode d'action n'est pas parfaitement élucidé car le rôle du système nerveux adrénergique dans les manifestations de la thyrotoxicose reste discuté.

Les  $\beta$ -bloquants s'avèrent très efficaces pour diminuer les effets des hormones thyroïdiennes. Ils diminuent la tachycardie sinusale et l'ensemble du syndrome hyperkinétique. Ils réduisent les palpitations, les sueurs, la trémulation, la nervosité, l'hyperréflexie ainsi que la vascularisation de la glande thyroïde et les signes oculaires. Ils abaissent la consommation exagérée d'oxygène mais ne la normalisent pas (29).

Tous les  $\beta$ -bloquants peuvent être utilisés mais une forte ASI n'est à priori pas souhaitable (7).

### **1.7.2.3. - L'asthénie neurocirculatoire**

Les  $\beta$ -bloquants font disparaître les manifestations somatiques de l'anxiété. Ils sont efficaces contre les douleurs, les palpitations, l'éréthisme cardiaque (29).

Le choix d'un produit spécifique ne se justifie pas dans la mesure où l'action anxiolytique somatique des  $\beta$ -bloquants est indépendante de la liposolubilité, la  $\beta_1$ -sélectivité, l'ASI.

D'autres thérapeutiques peuvent être employées : benzodiazépines, sels de magnésium ...

### **1.7.3. - Les $\beta$ -bloquants dans les affections neurologiques :**

#### **1.7.3.1. - La migraine et les algies cranio-faciales :**

L'emploi des  $\beta$ -bloquants comme traitement de fond, prophylactique, de la migraine est devenu d'usage courant, ce qui implique une prescription continue et régulière pendant plusieurs mois (58).

Dans les algies vasculaires de la face, des améliorations nettes, voire une disparition totale des crises ont pu être constatées (23).

Dans la névralgie faciale essentielle, leur efficacité n'est pas démontrée.

### **1.7.3.2. - Les tremblements :**

Actuellement, les  $\beta$ -bloquants représentent le traitement le plus efficace du tremblement essentiel (23).

Leur efficacité thérapeutique paraît intéressante sur les tremblements et les mouvements anormaux induits par les sympathomimétiques (salbutamol, terbutaline), le lithium, les neuroleptiques (58).

### **1.7.4. - Les $\beta$ -bloquants dans la prévention des récives hémorragiques chez les cirrhotiques ayant une hypertension portale :**

Le propranolol donné per os matin et soir à une dose nécessaire pour réduire la fréquence cardiaque de 25 p. 100 chez des malades cirrhotiques ayant une insuffisance hépato-cellulaire modérée, diminue le nombre de récives hémorragiques. Ce traitement peut être proposé, avant la sclérothérapie des varices oesophagiennes (23).

### **1.7.5. - Les $\beta$ -bloquants en ophtalmologie :**

Le timolol (TIMOPTOL\*) peut être utilisé dans le traitement de tous les types de glaucome, en particulier le glaucome chronique primitif à angle ouvert (23).

### **1.7.6. - Les $\beta$ -bloquans en anesthésiologie :**

L'esmolol (BREVIBLOC\*), commercialisé sous forme d'ampoules injectables, a des indications en anesthésiologie : prévention et traitement des tachycardies et des poussées tensionnelles apparaissant lors de l'intubation trachéale, l'induction de l'anesthésie, l'incision cutanée, la sternotomie, la dissection aortique, le réveil anesthésique, la période post-opératoire (58).

Le propranolol sous forme injectable (AVLOCARDYL injectable\*) présente la même indication.

Le labétalol sous forme injectable (TRANDATE injectable\*) est utilisé pour induire une hypotension artérielle contrôlée au cours d'une anesthésie.

### **1.8. - EFFETS INDESIRABLES (2, 23, 36)**

Les  $\beta$ -bloquants sont généralement bien tolérés à la condition que les contre-indications soient bien respectées. Nous envisagerons dans un premier temps les effets indésirables pouvant être prévus du fait du blocage des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques puis les effets indésirables qui ne sont pas reliés de façon évidente à cet effet pharmacodynamique.

#### **1.8.1. - Effets indésirables liés au blocage des récepteurs $\beta$ -adrénergiques :**

Ces effets indésirables peuvent être de deux types : soit  $\beta_1$ , soit  $\beta_2$ .

### 1.8.1.1. - Effets $\beta_1$ :

- Une bradycardie sinusale excessive peut être observée sous  $\beta$ -bloquants dépourvus d'ASI et s'observe plus facilement qu'il existe une dysfonction sinusale (36). Cette complication est très rarement observée (1 à 2 p. 100 des cas). Ceci justifie un début progressif du traitement, une bradycardie excessive pouvant être à l'origine d'asthénie, de malaises et de vertiges.

- Des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire sont exceptionnels (36). Néanmoins, les  $\beta$ -bloquants, quelle que soit leur classe, peuvent aggraver un trouble de la conduction auriculo-ventriculaire préexistant. Les troubles de la conduction lorsqu'ils apparaissent, le font dès les premières doses. Ils sont une contre-indication tout à fait formelle à la thérapeutique  $\beta$ -bloquante.

- Une décompensation d'une insuffisance cardiaque latente est exceptionnellement observée. L'effet néfaste des  $\beta$ -bloquants est alors essentiellement lié à l'impossibilité de mise en jeu du réflexe sympathique intervenant comme mécanisme compensateur de l'insuffisance cardiaque (36).

### 1.8.1.2. - Effets $\beta_2$ :

- Des effets broncho-pulmonaires (*Voir 2ème partie - chapitre 2.2*).

- Des troubles de la circulation périphérique (2).

Sous  $\beta$ -bloquants, le phénomène de Raynaud n'est pas rare, apparaissant dans environ 2 à 3 p. 100 des cas. Sa survenue est souvent retardée, pouvant intervenir après plusieurs années de traitement qu'il va parfois obliger à interrompre.

La fréquence des phénomènes de Raynaud apparaît plus faible sous  $\beta$ -bloquant cardiosélectif ou  $\beta$ -bloquant ayant une ASI. Le labétalol, qui combine à son activité  $\beta$ -bloquante des propriétés  $\alpha$ -bloquantes, paraît dénué de ce risque.

L'aggravation d'une artériopathie des membres inférieurs avec apparition d'une claudication intermittente voire du phénomène de gangrène ischémique est une complication classiquement crainte chez des patients présentant une artérite. Des études contrôlées ont montré néanmoins que l'utilisation des  $\beta$ -bloquants est possible chez les patients ayant une artérite des membres inférieurs (36). La prudence doit cependant être de mise chez de tels patients.

- Des troubles de la glycorégulation.

La glycorégulation peut être perturbée de deux façons (2) :

La première pourrait se manifester par une hyperglycémie (rôle des catécholamines dans la libération d'insuline par l'intermédiaire des récepteurs  $\beta_2$ ). Mais, il n'y a aucune évidence de déclenchement de diabète sous l'effet de  $\beta$ -bloquants. A l'opposé, la survenue d'hyperglycémie parfois sévère est possible chez le diabétique. Ceci a été rapporté avec les  $\beta$ -bloquants non cardiosélectifs.

La deuxième manière qu'ont les  $\beta$ -bloquants de perturber la glycorégulation est l'induction de phénomènes d'hypoglycémie. En effet, les récepteurs (essentiellement  $\beta_2$ ) sont impliqués dans la mobilisation du glucose à partir des stocks de glycogène lors des phénomènes d'hypoglycémie. Ceci explique la déficience des mécanismes hyperglycémiant compensateurs qui interviennent normalement lorsqu'apparaît une hypoglycémie. Il peut en résulter des hypoglycémies sévères lors des surdosages en insuline, lors de l'effort intense et lors des jeûnes prolongés. Enfin, la survenue des phénomènes

d'hypoglycémie est favorisée par la suppression, du fait du blocage  $\beta$ , de signes fonctionnels associés à l'hypoglycémie et aboutissant normalement à la correction de l'hypoglycémie par un apport alimentaire volontaire.

### **1.8.2. - Effets indésirables non liés au blocage des récepteurs $\beta$ -adrénergiques :**

Il s'agit :

- D'effets centraux, essentiellement de troubles du sommeil avec cauchemars, d'hallucinations voire exceptionnellement d'états confusionnels. Il semble que ces phénomènes centraux surviennent plus volontiers avec les  $\beta$ -bloquants liposolubles qui pénètrent plus facilement à travers la barrière hémato-méningée. Quelques cas de syndromes dépressifs sévères ont été attribués au propranolol (2).

- De troubles digestifs variés à type de nausées, gastralgies, vomissements, diarrhées, constipations (2).

- D'une prise de poids signalée par différents auteurs, essentiellement sous propranolol, qui semble plutôt à mettre sur le compte d'une majoration de l'appétit que sur celui d'une rétention hydrosodée (2).

- De troubles du métabolisme lipidique (2, 36).

Les  $\beta$ -bloquants modifient le profil lipidique dans le sens de l'athérogenèse (diminution du HDL-cholestérol, augmentation du LDL-cholestérol, augmentation des triglycérides) ceci serait vérifié pour les  $\beta$ -bloquants dépourvus d'ASI. Les  $\beta$ -bloquants ayant un effet agoniste partiel sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques ont au contraire un effet potentiellement bénéfique, puisqu'ils peuvent accroître la fraction des lipoprotéines HDL et abaisser celle

des lipoprotéines LDL. Il n'y a cependant pas de preuve, actuellement, que les modifications des lipoprotéines survenant pendant un traitement  $\beta$ -bloquant influencent, dans un sens ou dans l'autre, l'évolution de l'athérosclérose (49, 58).

- De troubles sexuels (23).

Le propranolol peut être à l'origine d'impuissance.

- De complications cutanées (2, 36).

Elles apparaissent rares depuis que le practolol a été retiré du marché en raison de la survenue de syndromes oculo-muqueux et cutanés. Différents types de troubles cutanés ont été rapportés. Il s'agit en particulier de manifestations de type psoriasis pouvant survenir chez des patients présentant ou non au préalable un psoriasis.

- De syndromes immunologiques (23).

La prescription d'acébutolol s'accompagne avec une certaine fréquence de l'apparition d'anticorps anti-nucléaires. Cependant, il n'apparaît jamais d'anticorps anti DNA ni de lupus clinique.

Les  $\beta$ -bloquants ont été accusés de pouvoir aggraver les réactions anaphylactiques secondaires à différents allergènes comme les hyménoptères (2).

D'autres manifestations immunoallergiques ont été rapportées : sclérose péritonéale, fibrose rétro-péritonéale, pneumopathie d'hypersensibilité (2).

## 1.9. - CONTRE-INDICATIONS, PRECAUTIONS D'EMPLOI (23) et VIDAL 95

### 1.9.1. - Cardiaques :

#### Contre-indications absolues :

- l'insuffisance cardiaque gauche et l'insuffisance cardiaque globale
- le bloc auriculo-ventriculaire de haut degré (2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> degré) non appareillé

#### Contre-indications relatives :

- l'insuffisance cardiaque équilibrée par le traitement digitalo-diurétique peut être traitée par des  $\beta$ -bloquants avec ASI (car ils n'abaissent pas le débit cardiaque) sous condition d'une posologie progressive et surtout d'une stricte surveillance au début, les accidents d'insuffisance cardiaque (oedème pulmonaire ou collapsus) se produisant pratiquement toujours dès les premières doses des  $\beta$ -bloquants.

- une cardiomégalie importante sans insuffisance cardiaque clinique nécessite les mêmes règles de prudence. Lorsque la cardiomégalie est due à une hypertension artérielle, le traitement  $\beta$ -bloquant est souvent nécessaire mais doit être débuté sous stricte surveillance.

### 1.9.2. - Pulmonaires : (*Voir 2<sup>e</sup>me partie - chapitre 2.2.*)

- L'asthme est une **contre-indication absolue** au traitement  $\beta$ -bloquant. Les  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs pourraient être utilisés sous stricte surveillance et administration conjointe de salbutamol en inhalation.

- La bronchopathie chronique obstructive est une **contre-indication relative**. Il faut utiliser les  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs à petites doses et, éventuellement ceux ayant une ASI importante.

### 1.9.3. - Vasculaires :

#### **Contre-indications absolues :**

- le syndrome de Raynaud
- les gangrènes d'origine artérielle et, par extension les nécroses cutanées.

#### **Contre-indications relatives :**

- l'existence d'un phénomène de Raynaud mineur, où l'on peut essayer prudemment les  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs ou avec ASI.

- l'artérite tronculaire en poussée dans la mesure où la circulation collatérale distale joue un rôle dans le maintien d'une vascularisation correcte du membre.

Par contre, l'artérite tronculaire par surcharge, en dehors des poussées, n'est pas une contre-indication aux  $\beta$ -bloquants (la prudence peut faire préférer les produits cardiosélectifs ou avec ASI).

### 1.9.4. - Neurologiques :

La dépression grave est une **contre-indication absolue**. Le propranolol paraît particulièrement dangereux.

L'existence de rêves et cauchemars est un effet secondaire plutôt qu'une contre-indication relative. Il faut utiliser de préférence les  $\beta$ -bloquants hydrophiles.

### **1.9.5. - Diabète sucré :**

Le diabète insulino-dépendant est une **contre-indication relative** dans la mesure où les signes traduisant une hypoglycémie toujours possible (tachycardie, sueurs, sensation de faim ...) sont masqués. D'autre part, il faut utiliser les produits cardiosélectifs qui interfèrent moins avec le métabolisme glucidique.

Dans le diabète banal, on a parfois observé une majoration discrète de la glycémie. D'autre part, l'inhibition de la glycogénolyse s'oppose à la normalisation rapide d'une éventuelle hypoglycémie thérapeutique.

On utilisera donc les  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs en adaptant éventuellement le traitement si la glycémie est modifiée.

### **1.9.6. - Insuffisance rénale :**

Elle doit faire réduire la posologie de tous les  $\beta$ -bloquants hydrophiles éliminés inchangés par le rein (aténolol, nadolol, sotalol).

### **1.9.7. - Insuffisance hépatique :**

Dans ce cas, il faut utiliser de préférence des  $\beta$ -bloquants à clairance hépatique basse. Si les taux de protéines plasmatiques sont bas, il faut réduire les doses des produits à forte liaison protéique.

**1.9.8. - Phéochromocytome :**

En sa présence, il faut éviter les  $\beta$ -bloquants jusqu'à ce qu'un traitement  $\alpha$ -bloquant efficace soit mis en œuvre. Par contre, le phéochromocytome est une indication de choix du labétalol.

**1.9.9. - Intervention chirurgicale :**

Dans ce cas, le traitement  $\beta$ -bloquant peut être maintenu, et doit l'être impérativement en cas d'angor, sous condition d'une stricte surveillance anesthésique.

**1.9.10. - Grossesse - Allaitement :**

La grossesse constitue une contre-indication très relative au traitement par les  $\beta$ -bloquants, aucun effet tératogène n'ayant été rapporté.

L'allaitement est une contre-indication relative ; la préférence ira à un  $\beta$ -bloquant dont le passage dans le lait maternel est faible.

**1.9.11. - Age :**

Chez les malades âgés, les  $\beta$ -bloquants peuvent être utilisés mais le terrain, surtout cardiaque, et les conditions métaboliques (en particulier la diminution de l'élimination hépatique ou rénale) majorent les effets secondaires : il faut donc utiliser des posologies inférieures aux posologies habituelles et préférer les  $\beta$ -bloquants avec ASI, au moins en début de traitement.

## 1.10. - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- AMIODARONE

**Association contre-indiquée** avec le sotalol : risque de torsades de pointe

**Association déconseillée** avec les autres  $\beta$ -bloquants : risque de troubles de la contractilité, de la conduction et de l'automatisme cardiaque.

- ANESTHESIQUES VOLATILS HALOGENES

**Association à utiliser avec précautions** : réduction par les  $\beta$ -bloquants de réactions cardio-vasculaires de compensation.

- ANTIARYTHMIQUES (autres)

**Association contre-indiquée** avec le sotalol : risque de torsades de pointe.

**Association à utiliser avec précautions** avec les autres  $\beta$ -bloquants \*(sous surveillance clinique et ECG spécialisée) : risque de troubles de l'automatisme et de la conduction et de dépression de la contractilité myocardique.

- BARBITURIQUES (avec les  $\beta$ -bloquants à forte métabolisation hépatique : alprénolol, labétalol, métoprolol, propranolol)

**Association à prendre en compte** : diminution des effets de ces  $\beta$ -bloquants (métabolisme hépatique accéléré par induction enzymatique).

- BEPRIDIL

**Association contre-indiquée** avec le sotalol : risque de torsades de pointe.

**Association à utiliser avec précautions** avec les autres  $\beta$ -bloquants.\*

- CIBENZOLINE

**Association contre-indiquée** avec le sotalol : risque de torsades de pointe.

**Association à utiliser avec précautions** avec les autres  $\beta$ -bloquants.\*

- CIMETIDINE (avec les  $\beta$ -bloquants à forte métabolisation hépatique)

**Association à utiliser avec précautions** (réduire la posologie de ces  $\beta$ -bloquants, ou utiliser un autre bêta-bloquant ou un autre anti-histaminique H<sub>2</sub>) : potentialisation de ces  $\beta$ -bloquants (réduction de leur catabolisme hépatique).

- CLONIDINE ET APPARENTES

**Association à utiliser avec précautions** (surveiller la fréquence cardiaque et arrêter la clonidine de façon progressive) : risque de bradycardie excessive et risque d'augmentation importance de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal de la clonidine.

- DIGITALIQUES

**Association à utiliser avec précautions** (synergie dans certains troubles du rythme, les digitaliques ayant en outre l'intérêt de compenser l'effet inotrope négatif des  $\beta$ -bloquants, mais nécessitant une surveillance attentive, en milieu hospitalier au début) : risque de bradycardie excessive.

- DIHYDRO PYRIDINES

**Association à prendre en compte** : risque de défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou mal contrôlée (effets inotropes négatifs additifs) et risque d'hypertension.

- DILTIAZEM

**Association à utiliser avec précautions \***

- FLOCTAFENINE

**Association contre-indiquée** : aggravation du pronostic des chocs anaphylactiques à la floctafénine (diminution par les  $\beta$ -bloquants des réactions cardio-vasculaires de compensation).

- FLUVOXAMINE (avec les  $\beta$ -bloquants à forte métabolisation hépatique)

**Association à utiliser avec précautions** (réduire si besoin la posologie de ces  $\beta$ -bloquants) : potentialisation par réduction de leur catabolisme hépatique.

- HYPOKALIEMANTS (avec le sotalol)

**Association déconseillée** (ou imposant une stricte surveillance de la kaliémie, de l'espace QT et de la fréquence cardiaque) : risque de torsades de pointe (favorisées par l'hypokaliémie cardiaque et par la préexistence d'une bradycardie et/ou d'un espace QT long).

- INSULINE

**Association à utiliser avec précautions** : les  $\beta$ -bloquants masquent les symptômes annonciateurs des hypoglycémies, à l'exception des sueurs, et les  $\beta$ -bloquants non cardiosélectifs augmentent la sévérité de ces hypoglycémies.

- LIDOCAÏNE

**Association à utiliser avec précautions** : augmentation des taux plasmatiques de la lidocaïne avec majoration possible de ses effets cardiaques et neurologiques indésirables (réduction de son catabolisme hépatique).

- MEDICAMENTS ENTRAINANT DES TORSADES DE POINTE  $\Delta$

(avec le sotalol)

**Association contre-indiquée** : risque de torsades de pointe potentiellement léthales (favorisées par l'hypokaliémie et la préexistence d'une bradycardie et/ou d'un espace QT long).

- MEFLOQUINE

**Association à prendre en compte** : risque accru de bradycardie (addition des effets bradycardisants).

- NAFTIDROFURYL INJECTABLE

**Association déconseillée** : risque de majoration des effets dépresseurs sur la conduction cardiaque.

- NILUTAMIDE (avec les  $\beta$ -bloquants à forte métabolisation hépatique)

**Association à prendre en compte** : possibilité de potentialisation de ces  $\beta$ -bloquants (réduction de leur métabolisme hépatique).

- PERHEXILINE

**Association à utiliser avec précautions** (sous surveillance spécialisée et avec une très grande prudence en raison de risque d'hypoglycémie sévère imputable à la perhexiline, dont les symptômes annonciateurs peuvent être masqués par les  $\beta$ -bloquants).

- PRODUITS DE CONTRASTE IODES

**Association à utiliser avec précautions** (arrêter si possible le  $\beta$ -bloquant avant l'injection de produit de contraste iodé) : aggravation du pronostic des chocs anaphylactiques aux produits de contraste iodés (diminution par les  $\beta$ -bloquants des réactions cardio-vasculaires de compensation).

- PROPAFENONE

**Association à utiliser avec précautions \***

- RIFAMPICINE (avec les  $\beta$ -bloquants à forte métabolisation hépatique)

**Association à prendre en compte** : diminution de l'activité de ces  $\beta$ -bloquants (augmentation de leur métabolisme hépatique, persistant une à quatre semaines après l'arrêt de la rifampicine).

- SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

**Association contre-indiquée** : risque de troubles de l'automatisme cardiaque (bradycardie excessive) par addition des effets bradycardisants.

- TOPIQUES GASTRO-INTESTINAUX

Association nécessitant un intervalle de 2 heures au plus si possible entre les prises orales (diminution de la résorption digestive des  $\beta$ -bloquants).

- VASOCONSTRICTEURS DE L'ERGOT DE SEIGLE

**Association à utiliser avec précautions** : quelques cas d'ischémie des extrémités par spasme artériel ont été décrits, notamment avec le propranolol et l'oxyprénolol (addition des effets vasculaires).

• VERAPAMIL

**Association à utiliser avec précautions \***

Δ Médicaments donnant des torsades de pointe :

- *anti-arythmiques* : amiodarone, bépridil, quinidine, hydroquinidine, brétylium, disopyramide
  
- *non anti-arythmiques* : érythromicine IV, sultopride, vincamine.

**1.11. - SPECIALITES COMMERCIALISEES CONTENANT DES  
β-BLOQUANTS, SEULS OU EN ASSOCIATION (VIDAL 95)**

*Se reporter au tableau IV pages suivantes*

**Tableau IV : Les  $\beta$ -bloquants utilisés en thérapeutique :**  
**seuls ou en association**

DCI	Nom commercial	Forme	Dosage en mg	Année de mise sur le marché
<b>a) <math>\beta</math>-bloquants seuls, per os ou par voie IV (tous en liste I)</b>				
tertatolol	Artex	cp. enr. sec. (30)	5	1987
propranolol	Avlocardyl	cp. enr. sec. (50)	40	1967
	Avlocardyl LP	gél. (28)	160	1981
	Avlocardyl injectable	amp. inj.	5	1967
	Hemipralon LP	gél. (28)	80	1991
	Propranolol Ratiopharm	cp. quadri sec. (50)	40	1992
	Propranolol Ratiopharm LP	gél. (28)	80	1992
	Propranolol Ratiopharm	gél. (28)	160	1992
penbutolol	Betapressine	cp. enr. (30)	40	1984
esmolol	Brévilbloc	amp. inj.	2 500	1989
celiprolol	Celectol	cp. enr. sec. (28)	200	1988
nadolol	Corgard	cp. sec. (30)	80	1982
bisoprolol	Detensiel	cp. enr. sec. (28)	10	1987
	Soprol	cp. enr. sec. (28)	10	1988
bétaxolol	Kerlone	cp. enr. sec. (28)	20	1983
métoprolol	Lopressor 100	cp. enr. sec. (30)	100	1980
	Lopressor LP 200	cp. enr. sec. (30)	200	1980
	Lopressor injectable	amp. inj.	5	1984
	Seloken 100	cp. sec. (28 et 60)	100	1980
	Seloken LP 200	cp. enr. sec. (28)	200	1983
	Seloken injectable	amp. inj.	5	1983
cartéolol	Mikelan	cp. sec. (30)	20	1988
acébutolol	Sectral 200	cp. enr. (20)	200	1976
	Sectral 400	cp. enr. (30)	400	1979
	Sectral LP 500	cp. enr. (28)	500	
sotalol	Sotalex 80	cp. sec. (30)	80	1976
	Sotalex 160	cp. sec. (30)	160	1976
	Sotalex IV	amp. inj.	20	1984

DCI	Nom commercial	Forme	Dosage en mg	Année de mise sur le marché
aténolol	Tenormine	cp. sec.	100	1979
	Tenormine IV	amp. inj.	5	1987
	Aténolol Zeneca Pharma	cp. enr.	50	1989
	Betatop 50 Betatop 100	cp. enr. cp. enr.	50 100	1990 1990
timolol	Timacor	cp. sec.	10	1976
oxprénolol	Trasicor	cp. enr. sec.	80	1975
	Trasicor Retard	cp. enr.	160	1978
pindolol	Visken-5	cp. sec.	5	1971
	Visken-Quinze	cp. sec.	15	1979
labétalol	Trandate	cp. sec.	200	1980
	Trandate injectable	amp. inj.	100	1980
<b>b) <math>\beta</math>-bloquants en association (tous en liste I)</b>				
Classe thérapeutique de la molécule associée + nom commercial	$\beta$ -loquant + dosage (mg)	Molécule associée + dosage (mg)	Forme	Année de mise sur le marché
Vasodilatateur : - Trasipressol	oxprénolol 80	dihydralazine 25	cp. enr. sec.	1977
Inhibiteur calcique : - Bêta-adalate - Tenordale	aténolol 50	nifédipine 20	gél.	1988
	aténolol 50	nifédipine 20	gél.	1988
Diurétique : * salidiurétique - Logroton - Trasitensine - Viskaldix	métoprolol 200	chlorthalidone 25	cp. enr. sec.	1984
	oxprénolol 160	chlorthalidone 20	cp. enr.	1980
	pindolol 10	clopamide 5	cp. sec.	1980
* salidiurétique + épargneur de potassium - Moducren	timolol 10	hydrochlorothiazide 25 + amiloride 2,5	cp. sec	1979

cp. : comprimé - sec. : sécable )- enr. : enrobé - LP : libération prolongée - gél. : gélule

amp. inj. : ampoule injectable

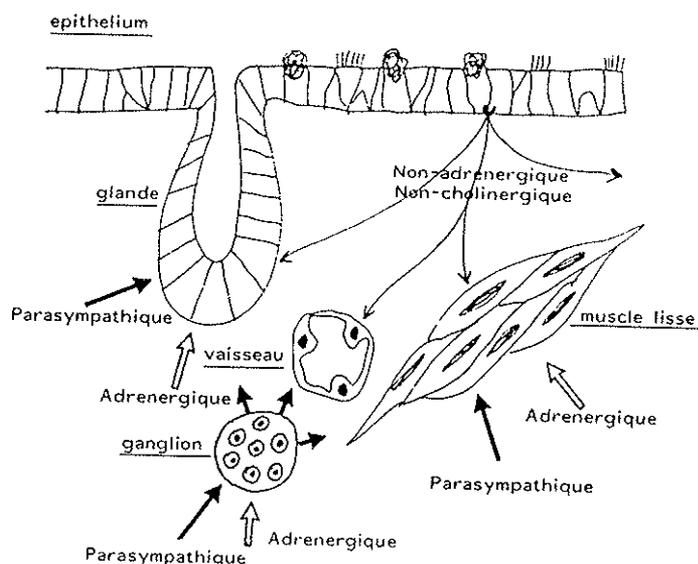
2ème PARTIE

EFFETS TRACHEOBRONCHIQUES  
DES BETA-BLOQUANTS  
ET  
SURVEILLANCE DU TRAITEMENT  
PAR L'EXPLORATION  
FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE  
(EFR)

## 2.1. - L'INNERVATION BRONCHIQUE

Le système nerveux autonome contrôle la réactivité des voies aériennes (trachée et bronches), c'est-à-dire la capacité de se dilater ou de se contracter en réponse à différents stimuli, chez le sujet normal ou porteur d'affections pulmonaires chroniques.

Ce système nerveux autonome comporte trois branches : le système cholinergique, le système adrénergique et le système non-adrénergique non-cholinergique (*Figure 6*).

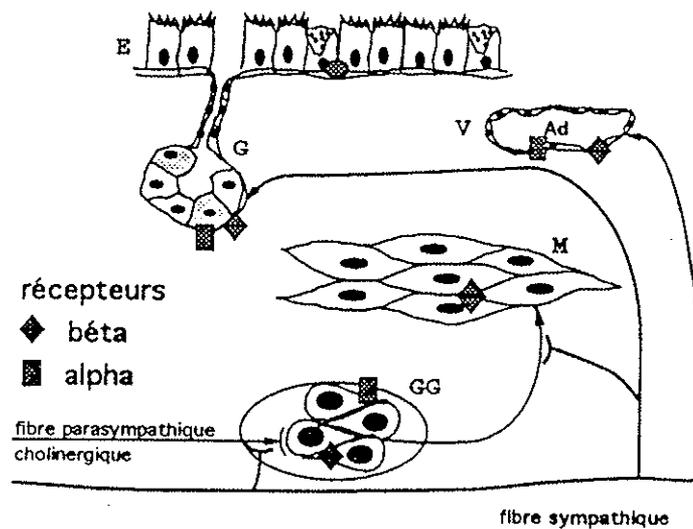


*Figure 6 : Principales voies du système autonome et cellules innervées - d'après (25)*

Nous nous intéressons seulement au système adrénergique (site d'action des  $\beta$ -bloquants) et, au système cholinergique, dont la transmission est modulée par la stimulation adrénergique.

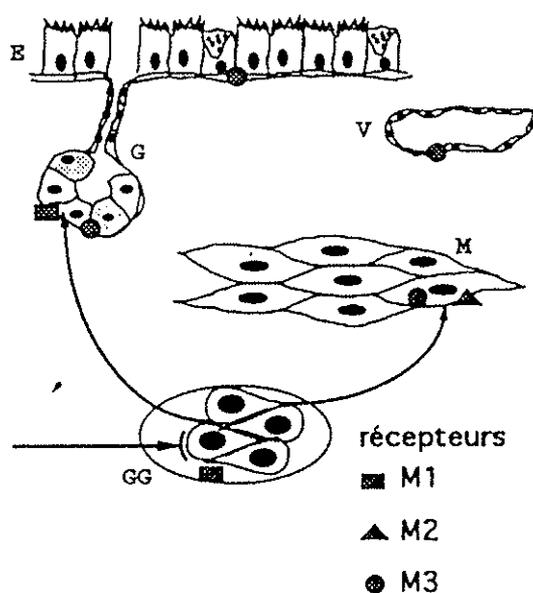
### 2.1.1. - Localisation de l'innervation :

- Le poumon humain ne contient que très peu de fibres nerveuses sympathiques (25). Leur présence a été démontrée dans les vaisseaux bronchiques, les glandes de la sous-muqueuse et peut-être dans les ganglions parasympathiques ainsi que sur les fibres cholinergiques post-ganglionnaires (*Figure 7*). L'innervation sympathique du muscle lisse respiratoire, quant à elle, est pratiquement inexistante. On retrouve toutefois des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques en abondance sur le muscle lisse respiratoire mais ceux-ci sont probablement activés par l'adrénaline circulante.



**Figure 7** : Schéma de l'innervation bronchique sympathique adrénergique et localisation des récepteurs adrénergiques de l'adrénaline (Ad) et de la noradrénaline (E : épithélium, M : muscle lisse bronchique, V : vaisseau bronchique, G : glande bronchique, GG : ganglion parasympathique) - d'après (41)

- Les fibres nerveuses parasympathiques cholinergiques suivent le nerf vague jusqu'aux ganglions parasympathiques situés dans la paroi bronchique (*Figure 8*). Les courtes fibres postganglionnaires innervent le muscle lisse et les glandes sous-muqueuses. Il n'y a pas d'innervation cholinergique des vaisseaux bronchiques, de l'épithélium bronchique et des alvéoles (41).



*Figure 8 : Schéma de l'innervation bronchique parasympathique cholinergique et localisation des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine - d'après (41)*

### **2.1.2. - Les récepteurs $\beta$ -bronchiques : localisation et rôle :**

Le nombre relatif de récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$  varie d'une espèce à l'autre, chez l'humain 70 p. 100 des récepteurs sont des récepteurs  $\beta_2$  et 30 p. 100 des récepteurs  $\beta_1$  (24, 41).

Les récepteurs  $\beta_1$  sont des récepteurs post-synaptiques situés sur les fibres nerveuses. Les récepteurs  $\beta_2$  sont présents sur les cellules musculaires lisses respiratoires de la trachée aux bronchioles terminales. Leur densité s'accroît au fur et à mesure que diminue le diamètre des bronches (ce qui est l'inverse pour les récepteurs muscariniques). Les récepteurs  $\beta_2$  sont également présents sur les cellules épithéliales, les pneumocytes de types I et II, les mastocytes, ainsi que sur les cellules endothéliales et les cellules lisses vasculaires (41).

La stimulation des récepteurs  $\beta$ -bronchiques produit une relaxation puissante du muscle lisse respiratoire. L'effet bronchodilatateur de la stimulation du système adrénergique est proportionnel à l'intensité du tonus cholinergique bronchoconstricteur. Il est possible que le système adrénergique régule le tonus des voies aériennes en diminuant les influx cholinergiques au niveau du ganglion cholinergique. Cet effet peut être dû à la stimulation des récepteurs  $\beta_1$  ou  $\beta_2$ -adrénergiques (25). La relaxation due aux  $\beta$ -agonistes exogènes est médiée par les récepteurs  $\beta_2$ , celle due à la stimulation nerveuse par les récepteurs  $\beta_1$ .

La stimulation des récepteurs  $\beta$  augmente également le transport actif d'ions, la sécrétion de mucus et la production de surfactant. Enfin, elle module la transmission cholinergique et inhibe la libération de médiateurs par les mastocytes (41).

## **2.2. - CONSEQUENCES DU BLOCAGE DES RECEPTEURS $\beta$**

Les  $\beta$ -bloquants, en antagonisant l'effet bronchodilatateur des catécholamines au niveau des récepteurs  $\beta$ , sont responsables d'une bronchoconstriction (3). Le mécanisme d'action ne serait pas seulement dû à un effet direct sur les fibres musculaires bronchiques mais aussi au blocage des récepteurs  $\beta$  sur le ganglion cholinergique, résultant dans l'absence d'opposition aux influx cholinergiques (25). La bronchoconstriction induite chez les asthmatiques semble être due à une libération augmentée d'acétylcholine secondaire au blocage des récepteurs  $\beta_2$  préjonctionnels (41), puisque cette réaction peut être bloquée par l'administration d'atropine.

L'aggravation de l'asthme par l'administration de  $\beta$ -bloquants est connue depuis 1964 (14). Chez l'asthmatique, les  $\beta$ -bloquants aggravent l'obstruction bronchique de base et renforcent la réponse bronchique à la métacholine, à l'histamine et à l'exercice. Ils majorent également l'obstruction bronchique chez les patients atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO).

Le spasme bronchique peut se manifester soit précocement par rapport à la prise d'un  $\beta$ -bloquant sous forme de crise d'asthme aiguë, soit apparaître sournoisement après quelques semaines ou mois de délai sous forme de dyspnée (19). Dans le premier cas, l'arrêt du  $\beta$ -bloquant entraîne une rapide amélioration respiratoire alors que dans le second cas, la normalité (VEMS) est obtenue après un délai plus long(8).

Si de petites doses de  $\beta$ -bloquants  $\beta_1$ -sélectifs possédant une ASI peuvent être sans effet sur le tonus bronchique de base, des doses plus fortes, même dans la limite des doses thérapeutiques, sont susceptibles d'aggraver un asthme préexistant voire de déclencher un état de mal asthmatique ou même d'induire une crise d'asthme chez des sujets indemnes de tout antécédent asthmatique (14). Par ailleurs, l'administration au long cours entraîne constamment une détérioration de la fonction respiratoire de l'asthmatique. Tout ceci justifie donc la contre-indication classique des  $\beta$ -bloquants dans l'asthme.

Dans la plupart des études rapportées, environ 50 p. 100 des patients asthmatiques étudiés ont montré une bronchoconstriction avec une dose orale unique de propranolol (40 ou 50 mg). Ce chiffre de 50 p. 100 peut sous-estimer la population asthmatique en général qui pourrait présenter une bronchoconstriction, particulièrement si on lui administrait régulièrement un  $\beta$ -bloquant plutôt qu'une dose unique (53).

Des études comparatives conduites avec des  $\beta$ -bloquants  $\beta_1$ -sélectifs (16, 19, 35, 42, 48) ou avec ASI ou encore activité,  $\alpha$ -bloquante (21) ont montré un moindre retentissement sur les résistances bronchiques avec ces produits plutôt (20) qu'avec le propranolol (3). Pourtant, il convient de rappeler que la sélectivité est progressivement réduite lors de l'utilisation de fortes posologies et que chez un asthmatique ou un patient porteur d'une bronchopathie asthmatiforme traité par le plus sélectif des  $\beta$ -bloquants, la réponse aux  $\beta_2$ -stimulants en cas de crise reste cependant inférieure à celle obtenue en l'absence de traitement  $\beta$ -bloquant même s'il est plus facile d'annuler une bronchoconstriction induite par agent cardiosélectif que celle résultant de l'administration d'un agent non sélectif (33, 49). En effet, plus un  $\beta$ -bloquant est  $\beta_1$ -sélectif plus les concentrations plasmatiques nécessaires pour occuper les récepteurs  $\beta_1$ , sans bloquer les récepteurs  $\beta_2$  sont faibles.

Ainsi, pour le bisoprolol (DETENSIEL\*, SOPROL\*) qui présente une forte  $\beta_1$ -sélectivité, 80 à 90 p. 100 des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques sont occupés aux doses employées en thérapeutique alors que l'occupation des récepteurs  $\beta_2$  est tout à fait négligeable (7).

Le bisoprolol peut être supposé relativement sûr pour des patients souffrant d'hypertension artérielle et/ou d'angor et de bronchopathies asthmatiformes (11, 15, 23, 55) par comparaison à d'autres  $\beta$ -bloquants  $\beta_1$ -sélectifs tels que le métoprolol (33), l'aténolol (11) ... L'aténolol est lui-même préféré au métoprolol, (34, 56) à l'acébutolol et au labétalol (26). Le céliprolol (CELECTOL\*),  $\beta$ -bloquant cardiosélectif, est doté également d'une activité  $\beta_2$ -stimulante et d'un faible effet  $\alpha_2$ -bloquant. Compte tenu de son effet  $\beta_2$ -stimulant, cet agent semble lui-même induire une bronchodilatation chez les patients asthmatiques ; il semblerait représenter une autre alternative (49).

L'exemple de modèle expérimental souvent utilisé pour classer les médicaments en les comparant entre eux est l'étude de la sélectivité bronchique sur bronches humaines isolées de 3 à 5 mm de diamètre (grosses bronches) (1, 42). La sélectivité des  $\beta$ -bloquants pour les récepteurs  $\beta_1$  est étudiée sur des bronches humaines isolées ne comportant que des récepteurs  $\beta_2$  fonctionnels. Dans ce modèle, le bisoprolol est un  $\beta$ -bloquant plus sélectif que les produits de comparaison : propranolol, aténolol, acébutolol, métoprolol, céliprolol et ceci pour des concentrations plasmatiques de  $\beta$ -bloquants observées chez l'homme après administration d'une dose unique de ces médicaments.

Une contraction importante est tout d'abord déclenchée par l'histamine. Des concentrations croissantes d'un agoniste  $\beta$ -adrénergique, l'isoprénaline, sont alors successivement introduites au contact des bronches jusqu'à obtenir une bronchorelaxation et on trace la courbe traduisant la relation existant entre l'effet relaxant, exprimé en pourcentage de la relaxation maximum obtenue par la théophylline, et les concentrations croissantes d'isoprénaline. L'expérience avec l'isoprénaline est ensuite répétée après que l'on ait introduit au préalable dans la préparation un  $\beta$ -bloquant à concentration connue. On observe alors le déplacement vers la droite de la courbe effet-concentration de l'agoniste témoignant de l'antagonisme compétitif. Les courbes effet-concentration de l'isoprénaline sont établies en présence de différents  $\beta$ -bloquants. Il a été ainsi testé les effets antagonistes du bisoprolol, de l'aténolol, de l'acébutolol et de son métabolite actif le diacétolol, du céliprolol et du métoprolol en calculant à chaque fois le rapport des concentrations d'isoprénaline produisant le même effet bronchorelaxant avant et après  $\beta$ -bloquant. Lorsque le rapport augmente, cela signifie qu'il faut X fois plus d'isoprénaline pour obtenir cet effet en présence de l'antagoniste. Ce rapport exprime donc le pouvoir  $\beta$ -bloquant de l'antagoniste pour les récepteurs  $\beta_2$  des bronches humaines. Plus il augmente, plus le  $\beta$ -bloquant exerce un effet important sur ces récepteurs  $\beta_2$ .

Les résultats montrent que le bisoprolol exerce le plus faible effet  $\beta_2$ -bloquant pour des concentrations qui correspondent aux concentrations plasmatiques observées chez l'homme. On peut donc en déduire que dans les conditions d'utilisation thérapeutique, le bisoprolol est plus sélectif des récepteurs  $\beta_1$ -bronchiques que le propranolol, l'aténolol, l'acébutolol, le diacétolol, le céliprolol et le métoprolol. Par rapport au propranolol, le bisoprolol est 16,7 fois moins  $\beta_2$ -bloquant au niveau bronchique (1).

Ces résultats sont à utiliser avec prudence car ils sont observés sur des bronches humaines normales, isolées, maintenues dans un milieu artificiel sans intervention d'autres médiateurs de l'inflammation. Or, la situation clinique est très différente. Chez l'asthmatique, par exemple, de nombreux facteurs interviennent dans le déclenchement et/ou le maintien d'un bronchospasme, et des médiateurs divers libérés par des cellules variées interviennent dans la genèse de la crise d'asthme.

En conclusion, nous pouvons dire que même si les accidents bronchospastiques sont moins fréquents chez les asthmatiques avec les  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs, ils sont néanmoins toujours possibles. La prudence consisterait donc à ne pas administrer de  $\beta$ -bloquants, quels qu'ils soient, en cas d'antécédents de syndrome obstructif bronchique. Il semble en être de même s'il existe une ASI bien que des données récentes obtenues avec le céliprolol fassent état de résultats tout à fait favorables (2).

La prévention repose sur l'interrogatoire à la recherche d'un asthme de l'enfance (en raison d'une possible survenue de bronchospasme chez un sujet apparemment indemne d'antécédents respiratoires) et sur la pratique d'explorations fonctionnelles respiratoires en cas de doute (10).

La prescription par inadvertance des  $\beta$ -bloquants est la principale cause de morbidité et mortalité par ces médicaments (53).

### **2.3. - SURVEILLANCE DU TRAITEMENT $\beta$ -BLOQUANT PAR L'EFR**

L'exploration respiratoire prescrite chez le patient sous  $\beta$ -bloquant recherchera des signes d'obstruction.

Ainsi, si l'examen spirométrique reste le plus utilisé pour mettre en évidence un trouble ventilatoire obstructif, l'enregistrement de la courbe débit-volume et la mesure pléthysmographique de la résistance des voies aériennes sont devenus de pratique courante.

#### **2.3.1. - L'examen spirométrique :**

Cet examen réalisé à l'aide d'un spiromètre ou d'un pneumotachographe comporte la mesure des volumes pulmonaires et des débits bronchiques (46) (*Figure 9*) :

- la capacité vitale (CV) : le plus grand volume d'air mobilisé entre une inspiration forcée et une expiration forcée ;
- le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) : volume de gaz rejeté dans la première seconde d'une expiration forcée.

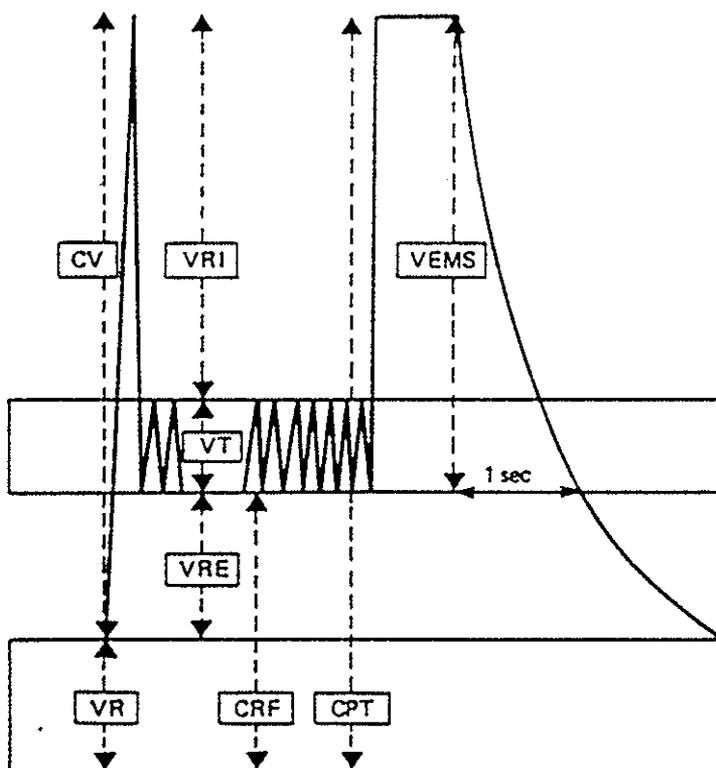
A partir de ces grandeurs est calculé :

- le coefficient de TIFFENEAU  $(VEMS / CV) \times 100$

D'autre part, le volume résiduel (volume d'air qui reste dans les poumons après l'expiration la plus forcée) peut être connu par dilution de l'Hélium ou méthode pléthysmographique (51).

De cette façon, le trouble ventilatoire obstructif se caractérisera par une réduction du VEMS particulièrement du rapport de TIFFENEAU, la capacité vitale restant modérément diminuée.

Il s'y associe souvent une augmentation du volume résiduel (VR) et de la capacité pulmonaire totale (CV + VR).



*Figure 9 : Tracés fournis par le spiromètre*

L'intensité de ce trouble obstructif est évaluée en référence à des tables de normalité établies chez des sujets sains de même sexe, même âge et même taille (normes de la CECA 1983) (46).

Enfin, une interprétation "qualitative" des résultats impose le rappel de la signification des rapports étudiés : le rapport de TIFFENEAU est calculé à partir de la partie supérieure de la courbe d'expiration forcée, partie largement dépendante de l'effort. Il est le témoin d'obstruction globale mais principalement des voies aériennes centrales.

### 2.3.2. - La courbe débit-volume :

La courbe débit-volume est un enregistrement du débit instantané en fonction du volume pulmonaire. Après une inspiration lente jusqu'à la capacité pulmonaire totale, le patient est invité à effectuer une expiration forcée complète. Lors de cette expiration forcée, le débit s'élève très rapidement jusqu'à une valeur dite "débit de pointe" puis il diminue progressivement jusqu'à la fin de l'expiration. Conventionnellement, on mesure les débits expiratoires à 50 p. 100 ( $\dot{V}_{50}$ ) et à 25 p. 100 ( $\dot{V}_{25}$ ) de la capacité vitale (*Figure 10*).

Le débit de pointe est influencé par le niveau de collaboration du patient ainsi que par la force expiratoire exercée par les muscles abdominaux et par l'intégrité des grosses voies aériennes.

En revanche, le débit à 50 p. 100 de la capacité vitale mesuré dans une partie "indépendante de l'effort et de la volonté" serait plus représentatif de la perméabilité des petites voies aériennes.

Une convexité interne de la courbe débit-volume (interprétation qualitative) traduira une obstruction des voies aériennes périphériques.

Les valeurs normales, calculées en fonction du sexe, de la taille et de l'âge, sont celles de la CECA 1983.

## COURBE DEBIT-VOLUME

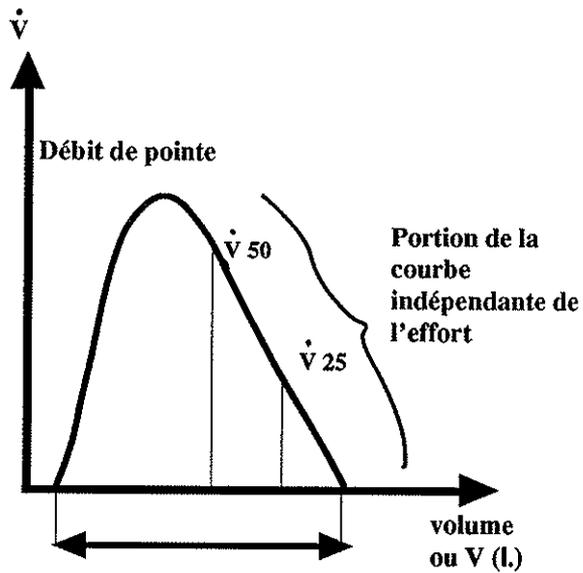


Figure 10a : Courbe débit-volume expiratoire normale

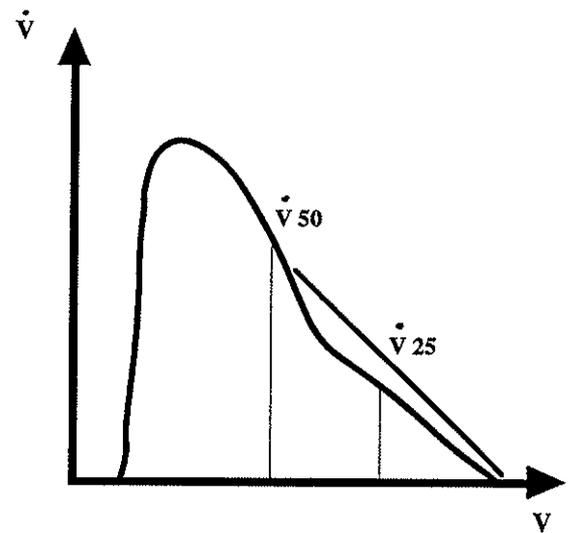


Figure 10b : Trouble obstructif périphérique

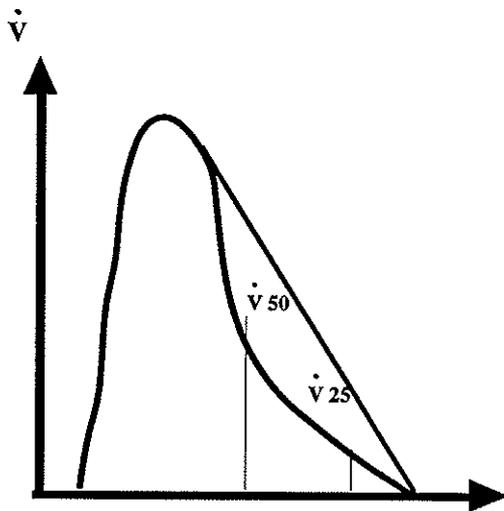


Figure 10c : Trouble obstructif périphérique

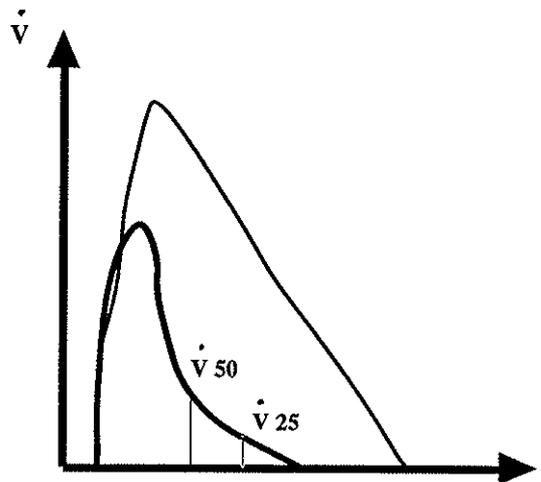


Figure 10d : Trouble obstructif global

Figure 10 : Représentation graphique d'une obstruction périphérique et globale

### 2.3.3. - La mesure pléthysmographique de la résistance des voies aériennes (RVa) :

La mesure pléthysmographique de la résistance des voies aériennes est la méthode de choix. Il s'agit d'une technique non invasive qui demande peu de coopération de la part du sujet.

En raison de sa complexité théorique, seuls les éléments essentiels seront rapportés ici.

#### 2.3.3.1. - Le principe :

Le pléthysmographe est un caisson rigide, étanche, d'une capacité de 800 litres environ, dans lequel on introduit le patient (51).

Les variations de volume du thorax entraînent des variations de pressions dans le pléthysmographe ce qui permet de les mesurer (pléthysmographie barométrique, *figure : 11*).

Or, ces variations de volume du thorax sont consécutives à des variations de pression alvéolaire (par exemple à l'inspiration, la pression alvéolaire devient négative par rapport à la pression barométrique, l'air entre dans le poumon et son volume augmente).

Le pléthysmographe permet ainsi une mesure de pression alvéolaire mais à un coefficient K près :

$$\Delta P_A = K \cdot \Delta P_C$$

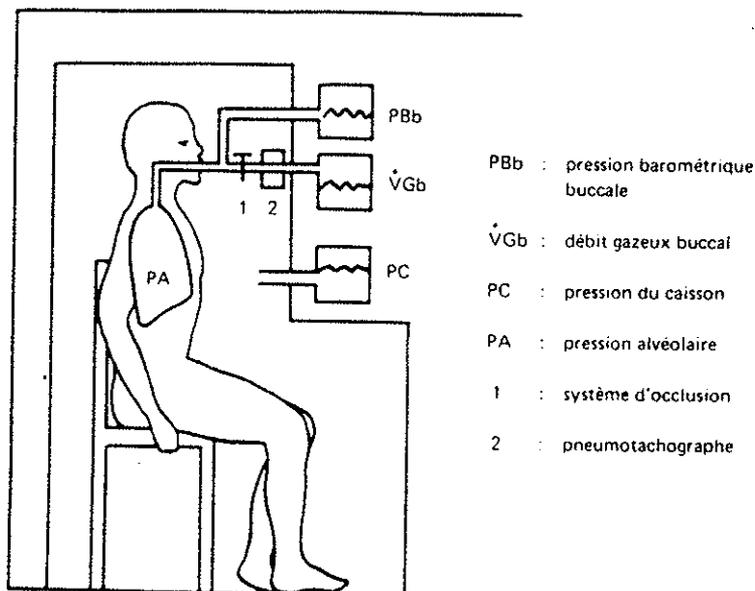
$\Delta P_A$  = variation de pression alvéolaire

$\Delta P_C$  = variation de pression du caisson

### 2.3.3.2. - La mesure :

La résistance des voies aériennes est égale à la différence de pression alvéolo-buccale, divisée par le débit gazeux buccal :

$$RVa = \frac{P_A - PBb}{\dot{V}Gb} \quad (\Delta P_A = P_A - PBb)$$



*Figure 11 : Représentation schématique d'un pléthysmographe barométrique - d'après (51).*

La mesure s'effectue en deux temps :

- Premier temps : enregistrement de la boucle de résistance.

Le débit ventilatoire est mesuré par l'intermédiaire d'un pneumotachographe et sa valeur est enregistrée en Y sur une table XY.

Simultanément, la pression du caisson est mesurée par un électromanomètre différentiel et enregistrée sur l'axe des X.

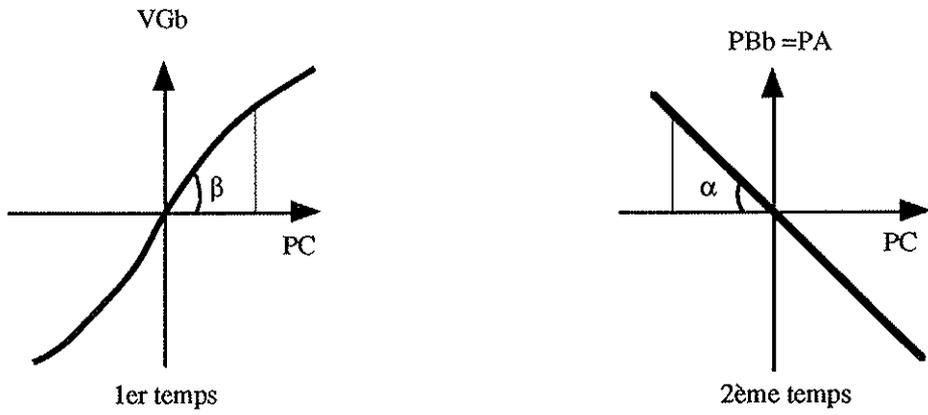
Afin que les variations de pression du caisson soient liées uniquement à la résistance aérienne, les problèmes de réchauffement et d'humidification de l'air inspiré sont éliminés par différents procédés.

Cette première étape aboutit à l'enregistrement d'une boucle débit-pression caisson ; or, le calcul de la résistance aérienne implique la connaissance de la pression alvéolaire.

- Deuxième temps : mesure de la pression alvéolaire

Les voies respiratoires sont bloquées par un "shutter" ; on demande alors au patient d'effectuer de petits mouvements inspiratoires et expiratoires "à vide". Ceci entraîne une variation simultanée de la pression caisson et de la pression alvéolaire.

La pression caisson est mesurée toujours à l'aide de l'électromanomètre différentiel et enregistré en X. La pression alvéolaire est obtenue par un électromanomètre différentiel placé à la bouche car les voies aériennes étant obturées, une égalisation de pression s'effectue dans tout l'arbre bronchique et la pression mesurée à la bouche est égale à la pression alvéolaire ; elle apparaît en Y. Le coefficient K peut être ainsi établi et la résistance aérienne calculée (*Figure 12*).



En théorie

$$R = \frac{\Delta P_A}{V G_b} \quad \text{mais } \Delta P_A = K \Delta P_C \quad \text{avec } K = \frac{\Delta P_A}{\Delta P_C}$$

$$\text{d'où } R V_a = \frac{K \cdot \Delta P_C}{V G_b}$$

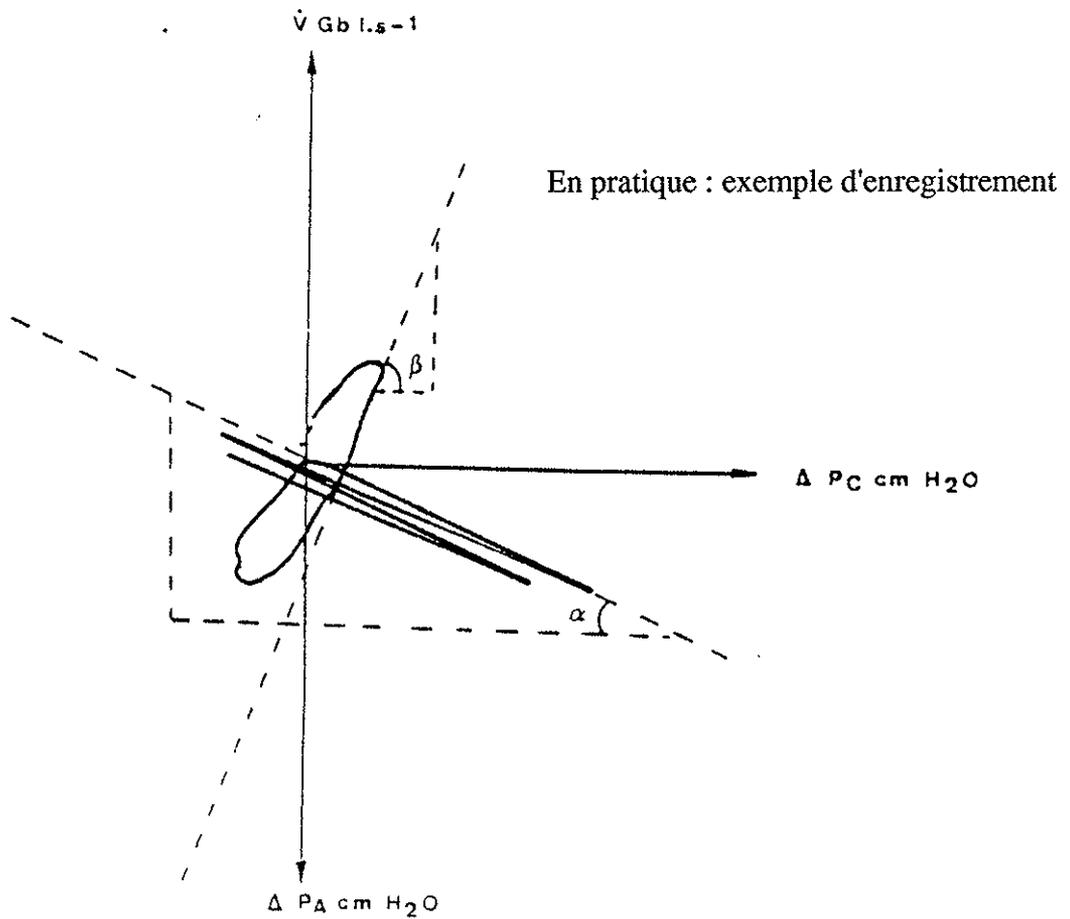


Figure 12 : Mesure pléthysmographique des résistances aériennes - d'après (51)

### **2.3.3.3. - Interprétation :**

Les résultats s'expriment en cm H<sub>2</sub>O.l<sup>-1</sup>.s. Les valeurs normales sont celles de la CECA 1983.

L'augmentation de la résistance des voies aériennes est un témoin d'obstruction principalement des voies aériennes de grand calibre. Les voies aériennes périphériques ne représentent que 10 à 20 p. 100 de la résistance totale des voies aériennes ; il faudrait qu'un nombre considérable d'entre elles soit atteint pour que cela se reflète sur le chiffre obtenu.

### **2.3.4. - Les tests de réversibilité de l'obstruction bronchique :**

La réversibilité de l'obstruction bronchique est mesurée par l'amélioration des indices d'obstruction après administration d'un bronchodilatateur (40).

Les tests de réversibilité seront pratiqués toutes les fois qu'un syndrome obstructif a été mis en évidence.

Le test de réversibilité est habituellement réalisé avec, soit un médicament  $\beta_2$  mimétique, soit avec un parasympatholytique. Ces médicaments sont le plus souvent administrés sous forme de sprays au cours d'une inspiration profonde. La dose inhalée correspond à la dose habituellement utilisée en thérapeutique soit 200  $\mu$ g pour un  $\beta_2$  sympathomimétique, soit 40  $\mu$ g pour un parasympatholytique.

La réponse des voies aériennes à l'inhalation d'un bronchodilatateur peut être étudiée à partir de tous les indices d'obstruction (VEMS, RVa, DEM 50).

Il n'y a pas d'indice idéal, l'un étant par exemple plus reproductible (VEMS), l'autre étant plus sensible (RVa).

Les mesures fonctionnelles sont réalisées avant et après bronchodilatateur selon les techniques habituelles. La meilleure mesure initiale d'un indice est en général comparée à sa meilleure valeur après bronchodilatateur. Le temps séparant les deux séries de mesure est de 5 à 10 min pour les  $\beta_2$  mimétiques et de 15 à 20 min pour les parasympholytiques.

Différents modes d'expression de la variation d'un indice ont été proposés. Les recommandations internationales conseillent l'expression du gain en pourcentage de la valeur prédite soit :

$X_1$  = valeur de base

$X_2$  = valeur après bronchodilatateur

$X_3$  = valeur théorique de l'indice

$$\text{Pourcentage d'amélioration} = \frac{X_2 - X_1}{X_3} \times 100$$

La signification de la réversibilité de l'obstruction bronchique a été souvent définie par des seuils variés. Il est actuellement admis qu'une amélioration de 15 p. 100 du VEMS en fonction de la valeur prédite ou une réduction de 40 à 50 p. 100 du RVa est significative.

## 3ème PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE

### **3.1. - MATERIEL ET METHODES**

#### **3.1.1. - Population étudiée :**

##### **3.1.1.1. - Les cas :**

L'étude a porté sur 100 patients adressés par le service de Cardiologie pour une exploration respiratoire pré-opératoire en vue, soit d'un pontage aorto-coronarien, soit d'un remplacement valvulaire.

Ces patients étaient stables sur le plan cardiaque au moment de l'examen et ne présentaient aucune pathologie respiratoire associée.

Le traitement  $\beta$ -bloquant était prescrit soit pour traiter la coronaropathie, soit des troubles du rythme, soit une hypertension artérielle associée.

Les patients prenaient le traitement  $\beta$ -bloquant depuis plusieurs mois à raison d'une prise quotidienne, la plupart du temps le matin. En général, l'EFR est réalisée entre 11 heures et 14 heures.

Le type de  $\beta$ -bloquant prescrit est indiqué dans le tableau V.

##### **3.1.1.2. - Les témoins :**

La population témoin, soit 100 patients, est recrutée selon les mêmes critères : il s'agit de patients hospitalisés dans le service de cardiologie pour les mêmes pathologies mais dont le traitement ne comporte pas de  $\beta$ -bloquant.

### 3.1.1.3. - Le questionnaire :

Tous les patients (les cas et les témoins) ont répondu à un questionnaire standard pour chiffrer la consommation tabagique, éliminer des pathologies respiratoires qui auraient pu interférer dans l'étude et noter les traitements associés, en particulier les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

***Tableau V :  $\beta$ -bloquants prescrits pour l'ensemble des 100 patients (cas)***

Code	$\beta$ -bloquants	
1	AVLOCARDYL*	non-sélectifs
2	SOTALEX*	
3	TRANDATE*	
4	TRASICOR 80*	
5	CELECTOL*	sélectifs
6	DETENSIEL*	
7	KERLONE*	
8	LOPRESSOR*	
9	SECTRAL*	
10	SELOKEN*	
11	SOPROL*	
12	TENORMINE*	

### 3.1.2. - Méthode :

L'exploration respiratoire, effectuée dans le service d'exploration fonctionnelle respiratoire, comprend :

- une spirographie avec mesure de la capacité vitale (CV) et du volume expiratoire maximum seconde (VEMS), réalisée à l'aide d'un pneumotachographe type Lilly avec capteur informatisé (MEDICAL GRAPHICS 1070).

- une courbe débit-volume avec détermination du débit expiratoire maximum mesuré à 50 p. 100 de la CV (DEM 50), ceci à l'aide du même matériel que précédemment (46).

- la mesure de la résistance des voies aériennes (RVa) et du volume résiduel (VR) par pléthysmographie corporelle totale (MEDICAL GRAPHICS 1085) (51).

Dans tous les cas, les patients ont effectué trois capacités vitales et trois VEMS avec courbe débit-volume et, seules les valeurs les plus élevées sont retenues. Les mesures doivent être reproductibles ; elles le sont lorsque les indices ne sont pas significativement différents de l'une à l'autre ( $\pm 3$  p. 100).

La RVa et le VR sont calculés par la moyenne de trois mesures.

Les valeurs théoriques utilisées sont celles de la CECA 1983. La limite inférieure à la normale retenue est la valeur moyenne  $- 1,64 S$  ( $S = \text{écart-type}$ ) soit  $\leq 72$  p. 100 pour le VEMS,  $\leq 84$  p. 100 pour le VEMS / CV,  $\leq 48$  p. 100 pour le DEM 50 et  $\geq 138$  p. 100 pour les RVa.

Ces limites inférieures permettent de visualiser le trouble obstructif de trois façons :

A) un trouble obstructif avec baisse du VEMS et du Tiffeneau et élévation des RVa.

B) un trouble obstructif caractérisé par une diminution significative du DEM 50 avec ici Tiffeneau et RVa normaux.

C) un trouble obstructif avec élévation des RVa seules.

Toutes les fois qu'un trouble obstructif a été mis en évidence, 40 µg d'ATROVENT\* en spray ont été administrés au patient sous β-bloquant et les RVa ont fait l'objet d'une autre mesure 20 minutes après. Les témoins obstructifs ont reçu un β<sub>2</sub>-mimétique.

La réversibilité de l'obstruction a été calculée d'après la relation (40) :

$$\frac{\text{RVa ATROVENT} - \text{RVa BASE}}{\text{RVa THEORIQUE}} \times 100$$

L'indice de signification retenu est une diminution de 40 à 50 p. 100 de la RVa.

### 3.1.3. - Analyse statistique des données :

a) Les valeurs quantitatives ont été exprimées en moyenne  $\pm$  l'écart-type (S).

La comparaison des moyennes des deux populations (témoins -  $\beta$ -bloquants) a été analysée par un test de STUDENT pour séries non appariées en bilatéral. L'analyse de variance des populations est identique.

b) Un dénombrement simple a été effectué pour les critères retenus dans l'étude. Ceci permet d'avoir, en particulier, une prévalence des troubles fonctionnels respiratoires. L'analyse statistique est effectuée à l'aide d'un test de CHI 2 simple pour ces variables qualitatives.

c) Pour tous les calculs, le seuil de significativité a été retenu pour un  $p < 0,05$ .

## 3.2. - RESULTATS

### 3.2.1. - Analyse descriptive : (tableau VI)

a) Parmi les 100 cas, on compte 25 femmes et 75 hommes. Cette large prédominance masculine confirme l'incidence du tabagisme dans les cardiopathies ischémiques puisque les tabagiques relevés dans cette étude sont à 95 p. 100 des hommes.

L'âge moyen de l'ensemble de ces 100 cas est de  $65 \pm 10$  ans. Les extrêmes vont de 36 à 83 ans.

Les 100 témoins regroupent 21 femmes et 79 hommes avec un âge moyen de  $66 \pm 9$  ans et des extrêmes de 44 à 86 ans.

Il n'y a pas de différence significative pour l'âge ce qui autorise la comparaison.

b) Dans la population cas, le "body mass index" (BMI), rapport poids / taille<sup>2</sup> (P/T<sup>2</sup>) est en moyenne de  $23,9 \pm 1,4$ .

Pour les témoins, les résultats sont comparables soit un BMI moyen de  $23,6 \pm 1,8$ .

Les deux populations n'ont pas de surpoids : il fallait s'en assurer car le surpoids peut augmenter la RVa (les masses abdominales remontent le diaphragme ce qui comprime les bronches).

c) Parmi les 100 cas, on observe 45 sujets fumeurs (43 hommes et 2 femmes) avec une consommation moyenne estimée à  $27 \pm 16$  années-paquets (AP).

Si l'on considère les 100 témoins, on compte 49 fumeurs (46 hommes et 3 femmes) avec une consommation moyenne de  $32 \pm 13$  AP.

***Tableau VI - Populations étudiées : caractéristiques générales***

	Témoins (n = 100)		β-bloquants (n = 100)		p
	H = 79	F = 21	H = 75	F = 25	
Sexe					
âge	66 ± 9		65 ± 10		NS
AP	32 ± 13		27 ± 16		NS
P/T <sup>2</sup>	23,6 ± 1,8		23,9 ± 1,4		NS
extrêmes des âges	44 à 86 ans		36 à 83 ans		

Il n'y a pas de différence significative entre la consommation tabagique des deux populations.

d) Les pathologies cardiaques.

Elles correspondent des cardiopathies ischémiques et valvulaires associées et dans certains cas à des hypertensions artérielles dans les deux populations (*tableau VII*).

***Tableau VII : Prévalence des pathologies cardiaques dans chacune des deux populations étudiées (cas - témoins)***

Pathologies cardiaques	$\beta$ -bloquants (n = 100)		Témoins (n = 100)	
- ischémiques	88	88 p. 100	80	80 p. 100
- valvulaires	7	7 p. 100	14	14 p. 100
- mixtes	5	5 p. 100	6	6 p. 100

e) Association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

Chez un petit nombre de patients, des IEC sont relevés. Cette classe de médicaments a été notée puisqu'un de leur effet secondaire est la toux mais, le bronchospasme n'a jamais été décrit.

### **3.2.2. - Analyse des EFR :**

Les EFR sont examinées sous deux formes :

- une comparaison globale des indices d'obstruction entre la population témoin et la population  $\beta$ -bloquants.

- une étude individuelle à la recherche du nombre de patients obstructifs dans ces deux populations.

### 3.2.2.1. - Etude témoins - $\beta$ -bloquants

Pour éviter l'interférence du tabac, les populations ont été séparées en fumeurs et non-fumeurs.

- La comparaison des **témoins non-fumeurs** et des  **$\beta$ -bloquants non-fumeurs** (*tableau VIII*) ne montre pas de différence significative pour le VEMS ni pour le DEM 50 bien que p soit proche de la signification (0,056). En revanche, les RVa sont très significativement plus élevées pour les  $\beta$ -bloquants. La réversibilité sous ATROVENT\* est de même très significative pour cette population.

- Si nous comparons les indices d'obstruction des **témoins fumeurs** et des  **$\beta$ -bloquants fumeurs** (*tableau IX*), une différence significative apparaît seulement pour les RVa qui sont plus élevées pour la population des  $\beta$ -bloquants fumeurs. Cependant, si le DEM 50 n'est pas significatif, il est à noter qu'il est plus bas dans la population des témoins fumeurs. La réversibilité par l'ATROVENT\* reste très significative pour la population des  $\beta$ -bloquants.

- La comparaison des **témoins fumeurs** et des **témoins non-fumeurs** (*tableau X*) retrouve, de façon classique, une non significativité pour le VEMS et une significativité pour le DEM 50, plus bas chez les fumeurs, et pour les RVa, plus élevées chez les fumeurs. L'effet de l'ATROVENT\* n'est pas significatif.

- La comparaison des  **$\beta$ -bloquants fumeurs** et des  **$\beta$ -bloquants non-fumeurs** (*tableau XI*) n'indique aucune différence significative dans les indices d'obstruction ainsi que dans l'effet de l'ATROVENT\*.

• La comparaison des **témoins non-fumeurs** et des  **$\beta$ -bloquants sélectifs non-fumeurs** (*tableau XII*) fait apparaître une différence significative pour le DEM 50 (plus bas chez les  $\beta$ -bloquants) et des différences très significatives pour les RVa et la réversibilité sous ATROVENT\*.

• La comparaison des  **$\beta$ -bloquants non-sélectifs** et des  **$\beta$ -bloquants sélectifs** a été tentée (*tableau XIII*). Aucune différence significative n'apparaît mais, en raison du nombre différent de sujets, la statistique n'est pas fiable.

• L'influence des IEC a été évoquée mais en raison du petit nombre de sujets sous IEC :

- $\beta$ -bloquants sélectifs + IEC = 9 sujets
- $\beta$ -bloquants non-sélectifs + IEC = 2 sujets
- $\beta$ -bloquants sélectifs sans IEC = 76 sujets
- $\beta$ -bloquants non-sélectifs sans IEC = 13 sujets

une analyse statistique est impossible en raison de la non-identité des variances.

**Tableau VIII : Comparaison témoins non-fumeurs -  $\beta$ -bloquants non-fumeurs**

	Témoins non-fumeurs (n = 51)	$\beta$ -bloquants non-fumeurs (n = 55)	p
âge	67 $\pm$ 8	69 $\pm$ 7	NS
P/T <sup>2</sup>	23 $\pm$ 1,9	24 $\pm$ 1,9	NS
VEMS p. 100	97 $\pm$ 18	98 $\pm$ 17	NS
DEM 50 p. 100	89 $\pm$ 30	78 $\pm$ 27	NS
RVa p. 100	101 $\pm$ 20	135 $\pm$ 60	< 0,001
RVa ATROVENT p. 100		- 40 $\pm$ 10 N = 21	

**Tableau IX : Comparaison témoins fumeurs -  $\beta$ -bloquants fumeurs**

	Témoins fumeurs (n = 49)	$\beta$ -bloquants fumeurs (n = 45)	p
âge	64 $\pm$ 9	61 $\pm$ 11	NS
AP	32 $\pm$ 13	27 $\pm$ 16	NS
P/T <sup>2</sup>	24 $\pm$ 1,8	24 $\pm$ 1,4	NS
VEMS p. 100	91 $\pm$ 17	93 $\pm$ 17	NS
DEM 50 p. 100	74 $\pm$ 30	83 $\pm$ 31	NS
RVa p. 100	117 $\pm$ 40	144 $\pm$ 86	< 0,05
RVa ATROVENT p. 100		- 37 $\pm$ 18 N = 20	

**Tableau X : Comparaison témoins fumeurs - témoins non-fumeurs**

	Témoins fumeurs (n = 49)	Témoins non-fumeurs (n = 51)	p
âge	64 ± 9	67 ± 8	NS
AP	32 ± 13		
P/T <sup>2</sup>	24,1 ± 1,8	23,1 ± 1,9	NS
VEMS p. 100	91 ± 17	97 ± 18	NS
DEM 50 p. 100	74 ± 30	89 ± 30	< 0,05
RVa p. 100	117 ± 40	101 ± 20	< 0,05

*Tableau XI :  $\beta$ -bloquants fumeurs -  $\beta$ -bloquants non-fumeurs*

	$\beta$ -bloquants fumeurs (n = 45)	$\beta$ -bloquants non-fumeurs (n = 55)	p
âge	61 $\pm$ 11	69 $\pm$ 7	0,0001
AP	27 $\pm$ 16		
P/T <sup>2</sup>	24,4 $\pm$ 1,4	23,9 $\pm$ 1,9	NS
VEMS p. 100	92 $\pm$ 18	98 $\pm$ 17	NS
DEM 50 p. 100	83 $\pm$ 31	78 $\pm$ 27	NS
RVa p. 100	145 $\pm$ 86	135 $\pm$ 60	NS
RVa ATROVENT p. 100	- 37 $\pm$ 18 N = 20	- 40 $\pm$ 10 N = 21	NS

**Tableau XII : Comparaison témoins non-fumeurs -  $\beta$ -bloquants sélectifs non-fumeurs**

	Témoins non-fumeurs (n = 51)	$\beta$ -bloquants sélectifs non-fumeurs (n = 47)	p
âge	67 $\pm$ 8	69 $\pm$ 7	NS
P/T <sup>2</sup>	23 $\pm$ 1,9	24 $\pm$ 2	NS
VEMS p. 100	97 $\pm$ 18	97 $\pm$ 18	NS
DEM 50 p. 100	89 $\pm$ 30	76 $\pm$ 26	< 0,05
RVa p. 100	101 $\pm$ 20	135 $\pm$ 63	< 0,001
RVa ATROVENT p. 100		- 41 $\pm$ 10 N = 17	

**Tableau XIII : Comparaison  $\beta$ -bloquants non sélectifs -  $\beta$ -bloquants sélectifs**

	$\beta$ -bloquants non sélectifs (n = 15)	$\beta$ -bloquants sélectifs (n = 85)	p
âge	63 $\pm$ 10	66 $\pm$ 10	NS
P/T <sup>2</sup>	24 $\pm$ 1,4	24 $\pm$ 1,8	NS
VEMS p. 100	95 $\pm$ 19	95 $\pm$ 17	NS
DEM 50 p. 100	83 $\pm$ 31	82 $\pm$ 29	NS
RVa p. 100	148 $\pm$ 65	137 $\pm$ 75	NS

**3.2.2.2. - Analyse individuelle :**

La détermination de la limite inférieure de la normale (CECA 1983) permet de visualiser trois sortes de troubles obstructifs à partir des modifications de :

- VEMS / CV  $\leq$  84 p. 100
- DEM 50  $\leq$  48 p. 100
- RVa  $\geq$  138 p. 100

1 - Le trouble ventilatoire obstructif avec diminution seule de VEMS / CV qui existe dans 9 p. 100 des cas et 8 p. 100 des témoins.

2 - Le trouble ventilatoire obstructif avec diminution seule du DEM 50 qui représente 11 p. 100 des cas et 14 p. 100 des témoins.

3 - Le trouble ventilatoire obstructif avec augmentation seule des RVa qui existe dans 40 p. 100 des cas étudiés et 10 p. 100 des témoins.

**Tableau XIV : Prévalence des troubles obstructifs visualisés par trois indices d'obstruction dans les populations témoins non-fumeurs et  $\beta$ -bloquants non-fumeurs**

	Témoins non-fumeurs (n = 51)	$\beta$ -bloquants non-fumeurs (n = 55)	Test du CHI 2
obstruction avec VEMS/CV $\leq$ 84 p. 100	4	5	NS
obstruction avec DEM 50 $\leq$ 48 p. 100	7	6	NS
obstruction avec RVa $\geq$ 138 p. 100	5	22	< 0,01

**Tableau XV : Prévalence des troubles obstructifs visualisés par trois indices d'obstruction dans les populations  $\beta$ -bloquants non-fumeurs et  $\beta$ -bloquants fumeurs**

	$\beta$ -bloquants non-fumeurs (n = 55)	$\beta$ -bloquants fumeurs (n = 45)	Test du CHI 2
obstruction avec VEMS/CV $\leq$ 84 p. 100	5	4	NS
obstruction avec DEM 50 $\leq$ 48 p. 100	6	6	NS
obstruction avec RVa $\geq$ 138 p. 100	22	18	NS

Les résultats de l'étude individuelle sont parallèles à ceux de l'étude globale :

- lorsque nous comparons les témoins non-fumeurs avec les  $\beta$ -bloquants non-fumeurs, seul le nombre d'obstructions vu par l'intermédiaire des RVa est significatif.

- lorsque nous comparons les  $\beta$ -bloquants non-fumeurs avec les  $\beta$ -bloquants fumeurs, aucune différence significative n'apparaît.

## 4ème PARTIE

### DISCUSSION

Les différents travaux retrouvés dans la littérature sur les modifications de la fonction respiratoire sous  $\beta$ -bloquants concernent essentiellement les patients asthmatiques. Dans ce cas, un trouble obstructif avec diminution du VEMS et augmentation des RVa a été décrit (5, 11, 13, 34, 48, 53, 56).

En revanche, très peu de travaux font le point sur l'effet respiratoire des  $\beta$ -bloquants chez les sujets sains. Pour les auteurs, il n'y aurait pas de modification significative du VEMS et du DEM 25-75 (28). Mais, la mesure des RVa donne lieu à des résultats discordants : dans certaines études, les  $\beta$ -bloquants ne semblent pas induire de modification des RVa pendant que dans d'autres, une augmentation modérée est retrouvée avec des  $\beta$ -bloquants non cardiosélectifs (15, 56). En fait, tous ces résultats proviennent de protocoles d'étude très variés s'adressant à des patients traités pour des pathologies différentes ou à des volontaires sains jeunes (4, 28) ; l'effet du  $\beta$ -bloquant est testé en général dans les deux premières heures suivant la prise (5, 11, 55) ; le nombre de patients est dans la plupart des cas peu élevé, inférieur à 20 (4, 13, 15).

Notre étude est un travail rétrospectif qui porte sur un nombre élevé de patients : 100 patients sont entrés dans l'étude. Ils sont tous traités par  $\beta$ -bloquants pour une pathologie cardiaque valvulaire ou coronarienne. Leur âge moyen est de 65 ans ce qui correspond à la population qui reçoit habituellement le médicament. Le  $\beta$ -bloquant est administré à dose usuelle : un comprimé par jour, le matin, dans la grande majorité des cas. De plus, au moment de l'étude, les patients reçoivent le  $\beta$ -bloquant depuis plusieurs mois donc la concentration plasmatique est stable.

Sur le plan méthodologique, les mesures des indices d'obstruction ont été effectuées environ aux mêmes heures (entre 11 heures et 14 heures) puisque l'on sait que le tonus bronchique est variable, il est plus élevé la nuit et au petit matin.

Notre étude explore, d'autre part, 100 sujets témoins : il s'agit en fait de patients présentant le même type de pathologies cardiaques mais non traités par  $\beta$ -bloquants.

Enfin, pour éliminer l'interférence du tabac qui est un facteur connu d'obstruction bronchique, la population a été séparée en sujets fumeurs et sujets non-fumeurs. Cette séparation était indispensable puisque la comparaison entre les **témoins fumeurs** (moyenne de 30 années-paquets) et les **témoins non-fumeurs** ne montre pas de variation significative du VEMS mais, fait apparaître une diminution du DEM 50 et une augmentation des RVa très significative dans la population de fumeurs. Il s'agit de données classiques retrouvées dans la littérature (38, 50).

La comparaison entre les **témoins fumeurs** et les  **$\beta$ -bloquants non-fumeurs** apporte l'information la plus intéressante. Les valeurs moyennes, exprimées en pourcentage des valeurs théoriques pour le VEMS, le DEM 50 et la RVa, sont dans les limites de la normale mais si nous les comparons à celles de la population témoin, une différence très significative apparaît pour la RVa qui est plus élevée dans la population de  $\beta$ -bloquants. Il est à noter, par ailleurs, que le DEM 50 est très proche de la signification ( $p = 0,056$ ) étant plus bas chez les  $\beta$ -bloquants. Il semble donc exister dans cette population,  $\beta$ -bloquants non-fumeurs, un trouble obstructif qui est discret et très bien toléré puisque sans signes cliniques. L'indicateur le plus performant de l'obstruction est la mesure de la RVa. Il s'agit, en effet, d'une mesure plus sensible que le VEMS aux

petites variations du degré de bronchoconstriction (52). Elle conviendrait mieux aux travaux portant sur des sujets pratiquement normaux dont la réponse aux bronchoconstricteurs est faible. De plus, elle pourrait faire suggérer une obstruction préférentielle sur les grosses bronches.

La fonction pulmonaire peut être altérée, par ailleurs, par l'effet des  $\beta$ -bloquants et du tabac. Une étude (50) compare 20 fumeurs sains avec un groupe équivalent de fumeurs qui va recevoir des  $\beta$ -bloquants : les valeurs spirométriques de base sont significativement plus basses chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, les RVa n'ont pas été mesurées. Après  $\beta$ -bloquants non sélectifs tels que le propranolol, les indices respiratoires diminuent tandis qu'avec les  $\beta$ -bloquants sélectifs, il n'y a pas de différence significative.

Dans notre étude, la comparaison des  **$\beta$ -bloquants fumeurs** avec les **témoins fumeurs** n'est pas significative pour le VEMS et le DEM 50 mais l'est par l'élévation des RVa chez les  **$\beta$ -bloquants fumeurs**. Les RVa paraissent être, encore ici, l'indice le plus discriminatif pour mettre en évidence une obstruction dans une population de  $\beta$ -bloquants. Mais, la comparaison des  **$\beta$ -bloquants fumeurs** et des  **$\beta$ -bloquants non-fumeurs** est conforme à l'étude précédente puisqu'il n'y a pas de différence significative sur les indices d'obstruction. Il s'agit dans 80 p. 100 des cas de  $\beta$ -bloquants sélectifs (38) comme dans l'étude citée précédemment. Le tabac n'aggraverait donc pas l'effet obstructif du  $\beta$ -bloquant. En fait, il peut être rappelé (52) que la plupart des patients fumeurs et présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive ne voient pas leur obstruction accrue par le propranolol. Le test au propranolol permet alors de distinguer asthme et bronchite chronique.

Enfin, les  $\beta$ -bloquants dits cardiosélectifs sont reconnus pour être bien tolérés chez les sujets sans pathologie bronchopulmonaire (4, 12, 39, 55). En effet, les indices d'obstruction de notre population de  **$\beta$ -bloquants sélectifs non-fumeurs**, soit 47 sujets, se situent dans les limites de la normale. Mais, si nous les comparons à ceux de la population **témoins non-fumeurs**, une différence significative apparaît pour le DEM 50 qui est plus bas chez les  $\beta$ -bloquants sélectifs non-fumeurs ; cette différence devient très significative pour les RVa qui sont plus élevées dans la population de  $\beta$ -bloquants sélectifs non-fumeurs.

Ces résultats soulèvent plusieurs interrogations sur :

A) **La pertinence de l'indicateur de l'obstruction bronchique** : comme nous l'avons expliqué précédemment, la sensibilité des RVa en fait l'indicateur de choix.

B) **Le mécanisme d'action du  $\beta$ -bloquant** : les  $\beta$ -bloquants n'entraînent pas de bronchoconstriction chez le sujet présumé à bronches normales (18) mais la bronchoconstriction peut être révélée s'il existe une pathologie bronchique sous-jacente. Il en est de même pour le sujet jeune comme pour le sujet âgé (54).

Notre étude individuelle permet de chiffrer à 40 p. 100 le nombre de patients **non-fumeurs** sous  **$\beta$ -bloquants** qui ont des RVa supérieures à la normale ; sur la population de témoins, il n'y en a que 10 p. 100 et dans la population de  **$\beta$ -bloquants fumeurs**, le nombre est le même. Les deux autres indices, VEMS et DEM 50, sont peu élevés avec augmentation parallèle dans les deux populations. Si ces résultats confirment que l'indicateur privilégié de l'obstruction induite par le  $\beta$ -bloquant est la RVa, ils suggèrent que 40 p. 100 des patients n'auraient pas une réponse normale aux  $\beta$ -bloquants et seraient donc

suspectés d'une pathologie bronchique. Il faut noter que l'élévation des RVa est isolée et modeste dans la majorité des cas. Chez 4 patients seulement, le syndrome obstructif est important avec non seulement augmentation des RVa mais, également diminution du VEMS et du DEM 50 et composante bronchospastique associée. Chez ces patients, le  $\beta$ -bloquant a été supprimé et remplacé par une thérapeutique équivalente.

SHAH (1993) tente de faire le point sur le mécanisme de l'obstruction bronchique induite par un  $\beta$ -bloquant (50). Deux hypothèses sont avancées (comme nous l'avons déjà traité au chapitre 2.2.) :

1 - il pourrait s'agir d'un blocage des récepteurs  $\beta$  situés dans le muscle lisse bronchique qui normalement exercent un effet bronchodilatateur ; s'ils sont bloqués, la bronchoconstriction apparaît.

2 - il pourrait y avoir blocage des récepteurs  $\beta$  inhibiteurs portés par le ganglion cholinergique. Cette action activerait la voie vagale qui était inhibée et ce mécanisme libérerait de l'acétylcholine (41, 53). La bronchoconstriction au propranolol chez l'asthmatique serait expliquée par ce mécanisme (52).

Cette libération d'acétylcholine pose le problème de l'efficacité des  $\beta_2$ -mimétiques dans la bronchoconstriction induite par les  $\beta$ -bloquants. L'efficacité des  $\beta_2$ -mimétiques, en sprays, a été en effet reconnue partielle lorsqu'il s'agit de  $\beta$ -bloquants sélectifs et même minime ou nulle lorsqu'il s'agit de produits non-sélectifs (5, 18). Après l'administration du  $\beta$ -bloquant, l'action du  $\beta$ -agoniste est d'autant plus forte que le  $\beta$ -bloquant est sélectif (55, 56). La réponse devient très faible chez l'asthmatique lorsque le  $\beta$ -bloquant est non-sélectif (13). L'efficacité des anticholinergiques pour corriger la bronchoconstriction induite par le propranolol est rappelée par STERK

(1994, recommandations internationales), qui les juge comme un élément essentiel des précautions de sécurité lors de ce type de provocation (52). C'est la raison pour laquelle le bronchodilatateur choisi dans ce travail, pour tester la réversibilité de l'obstruction, a été un parasympholytique : le bromure d'ipratropium en aérosol doseur (ATROVENT\*). L'effet moyen de ce bronchodilatateur est égal au seuil de signification habituellement retenu (diminution des RVa supérieure ou égale à 40 p. 100) chez les patients sous  $\beta$ -bloquants, fumeurs et non-fumeurs, puisque les RVa sont abaissées de 37 et 40 p. 100. Mais, ces deux différences ne sont pas significatives entre fumeurs et non-fumeurs.

La réponse à l'ATROVENT\* est identique dans les deux populations (50 p. 100 pour les fumeurs et 48 p. 100 chez les non-fumeurs) mais, seule la moitié des patients sont améliorés donc la libération d'acétylcholine pourrait ne pas être seule en cause dans le déterminisme du bronchospasme induit par le  $\beta$ -bloquant. La participation du blocage des récepteurs  $\beta$  in situ paraît probable et peut-être qu'une association  $\beta_2$ -mimétique + parasympholytique (BRONCHODUAL\* ou BRICANYL\* - ATROVENT\* nébulisation) pourrait être essayée. Mais, tout ceci demande à être vérifié.

Il est à noter que les sujets témoins qui présentaient un trouble obstructif ont reçu, comme il est habituel, un  $\beta_2$ -mimétique ce qui ne permet pas de comparer la réversibilité entre témoins et  $\beta$ -bloquants.

### **C) L'hypothèse physiopathologique**

L'hyperréactivité bronchique (HRB) non spécifique est la survenue d'une obstruction bronchique en réponse à un stimulus physique, chimique ou pharmacologique qui n'entraîne pas de réponse chez les sujets normaux.

40 p. 100 des patients de notre étude ont vu leurs RVa augmentées sous  $\beta$ -bloquants. Ce résultat serait-il en rapport avec une HRB puisque les  $\beta$ -bloquants ne sont pas bronchoconstricteurs chez l'homme normal (18, 25). Deux étiologies peuvent être avancées :

- Tout d'abord, *une étiologie pulmonaire*. En effet, l'allergie, l'eczéma, la rhinite, les infections respiratoires, l'exposition à des polluants atmosphériques (37, 41) peuvent être le support d'une HRB cliniquement muette et révélée seulement par des agents bronchoconstricteurs tels que l'acétylcholine, la méthacholine (57), le SO<sub>2</sub>, le propranolol. Le  $\beta$ -bloquant est, dans la majorité des cas, bien toléré puisque le trouble obstructif est minime mais, si l'on doit augmenter les doses, une surveillance s'impose puisque l'obstruction pourrait être majorée.

- Ensuite, *une étiologie cardiaque*. Les patients avec insuffisance ventriculaire gauche ont souvent une petite HRB à la méthacholine (45). En effet, l'insuffisance ventriculaire gauche pourrait modifier, par vasodilatation et oedème des parois bronchiques, les mécanismes inhibiteurs de la libération d'acétylcholine ce qui contribuerait à l'apparition d'une HRB (41). Dans cette étude, les patients explorés ont des pathologies cardiaques qui peuvent entraîner une insuffisance ventriculaire gauche.

Cette étude devrait donc être complétée :

- par un questionnaire épidémiologique à la recherche d'antécédents respiratoires même minimes ;
- par la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire pour tenter de chiffrer l'insuffisance ventriculaire gauche ;
- et par la comparaison de cette population traitée pour pathologie cardiaque avec, par exemple, une population traitée pour migraine (incidence de l'âge).

## CONCLUSION

Au terme de cette étude, il apparaît que le blocage des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques peut révéler un trouble obstructif chez des patients apparemment sains sur le plan bronchique et traités pour une pathologie cardiaque.

Les RVa sont l'indice le plus informatif puisqu'elles sont significativement élevées par rapport à celles de la population témoin et que 40 p. 100 des patients sous  $\beta$ -bloquants ont des RVa augmentées ; cette augmentation est modérée dans la plupart des cas.

Une HRB est ainsi suspectée. Est-elle en rapport avec la pathologie cardiaque, avec une pathologie respiratoire à minima sans signes cliniques, avec une autre cause ?

Le tabac ne semble pas la majorer.

Les parasympholytiques sont efficaces dans la moitié des cas, ce qui pourrait faire évoquer une participation cholinergique.

Ces résultats suggèrent une conduite pratique pour s'assurer de la tolérance respiratoire d'un traitement  $\beta$ -bloquant : mesure indispensable des RVa pour déceler l'obstruction à un stade précoce et surveillance des patients avec léger trouble obstructif surtout si l'on doit augmenter les doses.

# BIBLIOGRAPHIE

- 1     **ADVENIER C.**  
Sélectivité bronchique des bêta-bloquants : étude sur bronches humaines isolées.  
Lettre du Pharmacologue, 1992, 6 (9), 202-206.
  
- 2     **ANDREJAKM. et col.**  
Les anti-hypertenseurs.  
Coll. Les Grands Médicaments, Ed. Ellipses, 1991, 53-76.
  
- 3     **AUZEPY Ph., MANIGAND G.**  
Accidents des médicaments.  
Ed. Ellipses, 1990, 217-223.
  
- 4     **BAUER K., RAKUSAN S., KAIK G.**  
Pulmonary effects of long term  $\beta_2$ -blockade in healthy subjects : comparative  
study of metoprolol OROS.  
Am. Heart J., 1990, 120 (2), 473-477.
  
- 5     **BENSON M.K., BERRIL W.T., CRUICKSHANG J.M., STERLING G.S.**  
A comparison of four beta-adrenoceptors antagonists in patients with asthma.  
Br. J. Clin. Pharmacol., 1978, 5, 415-419.
  
- 6     **BERDEAUX A.**  
Effets hémodynamiques des bêta-bloquants.  
Tensiologie, 1985, 5, 10-13.
  
- 7     **BIBRON J.**  
Choix d'un bêta-bloquant.  
Hypertensiel, 1990, 2, 11-13.
  
- 8     **BIRNBAUM J., ARNAUD A., VERVLOET D.**  
Bronchospasme et médicaments.  
Rev. Fr. Allergol., 1988, 28, (4), 305.
  
- 9     **BOUTHIER J.D.**  
Actions des traitements anti-hypertenseurs sur le système rénine angiotensine  
aldostérone.  
Tensiologie, 1985, 5, 33-39.

- 10 **CASTAIGNE A., PLOUIN P.F.**  
Médicaments de l'hypertension artérielle.  
Labo. Pfizer, 1981, 35-45.
- 11 **CHATTERJEE S.S.**  
The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics.  
J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986, 8, (suppl. 11), S 74-S 77.
- 12 **CLAGUE H.W., AHMAD D., CARRUTHERS S.G.**  
Influence of cardioselectivity and respiratory disease on pulmonary responsiveness to beta-blockade.  
Eur. J. Clin. Pharmacol, 1984, 27, 517-523.
- 13 **DECALMER P.B.S., CHATTERJEE S.S., CRUICKSHANG J.M.  
BENSON M.K., STERLING G.M.**  
Beta-blockers and asthma.  
Br. Heart J., 1978, 40, 184-189.
- 14 **DIHN XUAN A.T.**  
Asthme et traitements anti-hypertenseurs.  
Rev. Mal. Resp., 1989, 6, 295-301.
- 15 **DOROW P., BETHGE H., TÖNNESMANN U.**  
Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in non-asthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris.  
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1986, 31, 143-147.
- 16 **DOROW P., TÖNNESMANN U.**  
Dose-response relationship of the beta-adrenoceptor antagonist bisoprolol in patients with coronary heart disease and chronic obstructive bronchitis.  
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1984, 27, 135-139.
- 17 **DUCHENE - MARULLAZ P.**  
Effets électrophysiologiques des bêta-bloquants.  
Tensiologie, 1985, 5, 23-31.

- 18 **DURANDET P., GOSSE P., VERGERET J., TAYTARD A.**  
Les médicaments bêta-bloqueurs dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives.  
Rev. Mal. Resp., 1989, 6, 127-132.
- 19 **FOGARI R. et col.**  
Comparative effects of celiprolol, propranolol, oxprenolol and atenolol on respiratory function in hypertensive patients with chronic obstructive lung disease.  
Cardiovasc. Drugs Ther., 1990, 4 (4), 1145-1149.
- 20 **FRALEY D.S., BRUNS F.J., SEGEL D.P.**  
Propranolol related bronchospasm in patients without history of asthma.  
South Med. J., 1980, 73, 238-240.
- 21 **GEORGE R.B. et col.**  
Effect of labetalol in hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease.  
Chest, 1983, 83, 457-460.
- 22 **GIUDICELLI J.F.**  
Pharmacologie clinique et pharmacocinétique des bêta-bloquants.  
Rev. Prat., 1984, 34 (19), 909-922.
- 23 **GIUDICELLI J.F., WITCHITZ S.**  
Les bêta-bloquants.  
Sem. Hôp. Paris, 1983, 59, 2395-2426.
- 24 **GOLDIE R.G., PATERSON J.W., LULICH K.M.**  
Adrenoceptors in airway smooth muscle.  
Pharmacol. Ther., 1990, 48 (3), 295-322.
- 25 **GRANDORBY B.M.**  
Bronchoréactivité : bases pharmacologiques.  
Méd. et Hyg., 1987, 45, 1172-1177.
- 26 **GRIBBIN H.R., Mc KAY A.D., BALDWIN C.J., TATTERSFIELD A.E.**  
Bronchial and cardiac blockade, a comparison of atenol, acebutolol and labetalol.  
Br. J. Clin. Pharmacol., 1981, 12, 61-65.

- 27 **GUEDON J., LAFONT A., LUCSKO M., CHAIGNON M.**  
La place actuelle des bêta-bloquants dans l'hypertension artérielle.  
Rev. Prat., 1988, 38 (9), 529-534.
- 28 **GUERIN J.M., BAILLIART O., SEGRESTAA J.M., MARTINEAUD J.P.**  
Peut-on prévoir la tolérance respiratoire d'un bêta-bloqueur ?  
La Presse Méd., 1986, 15 (42), 2109-2112.
- 29 **GUIZE L., LE HEUZEY J.Y.**  
Indications des bêta-bloquants dans les autres affections cardiaques : troubles du rythme, cardiomyopathie obstructive, cardiothyroïdisme et asthénie neurocirculatoire.  
Rev. Prat., 1984, 34 (19), 967-972.
- 30 **HANOUNE J.**  
Le récepteur bêta-adrénergique : caractérisation, structure et régulation.  
Lettre du Pharmacol., 1988, 2 (suppl. 2), 4-7.
- 31 **JAILLON P., SAULEMAN P., RAMES A.**  
Le récepteur bêta-adrénergique et sa physiologie.  
Rev. Prat., 1988, 38 (9), 519-526.
- 32 **LACROIX R., LACROIX J.**  
Système bêta-adrénergique, bêta-bloqueurs.  
Actual. Pharmaceut., 1993, 313, 69-71.
- 33 **LAMMERS J.W.J., FOLGERING T.M., VEN HERWAARDEN C.L.A.**  
Respiratory tolerance of bisoprolol and metoprolol in asthmatic patients.  
J. Cardiovasc. Pharmacol., 1986, 8 (suppl. 11), S 69-S 73.
- 34 **LAWRENCE D.S., SAHAY J.N., CHATTERJEE S.S., CRUICKSHANG J.M.**  
Asthma and beta-blockers.  
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1982, 22, 501-509.
- 35 **LEWIS G.R.J.**  
Beta-blockers and airway disease.  
NZ Med. J., 1981, 93, 677.

- 36 **LIBERSA C.C., CARON J.F., DUPUIS B.A., LEKIEFFRE J.P.**  
Les principaux bêta-bloquants - Effets indésirables et accidents - Règles générales d'utilisation.  
Rev. Prat., 1984, 34 (19), 923-939.
- 37 **LOCKHART A.**  
Données actuelles sur l'hyperréactivité bronchique non spécifique.  
Rev. Mal. Resp., 1989, 6, 501-506.
- 38 **MACQUIN-MAVIER I., HARF A.**  
Effets bronchiques et cardiovasculaires du bisoprolol et de l'acébutolol chez des sujets présentant une bronchopathie obstructive d'origine tabagique.  
Lettre de Pharmacol., 1988, 2 (supp. 2), 45-46.
- 39 **Mc DEVITT D.G.**  
Pharmacologic aspects of cardioselectivity in a beta-blocking drug.  
Am. J. Cardiol., 1987, 59, 10 F-12 F.
- 40 **MESLIER N., RACINEUX J.L., GRANDORBY B.**  
Les tests de réversibilité de l'obstruction bronchique.  
Rev. Mal. Resp., 1986, 3, 355-360.
- 41 **MICHOUD M.C., FAJAC I., FROSSARD N.**  
Hyperréactivité bronchique : facteurs neurogènes.  
Rev. Mal. Resp., 1994, 11, 131-140.
- 42 **NALINE E. et col.**  
Comparative beta-adrenoceptor blocking effects of propranolol, bisoprolol, atenolol, acebutolol and diacetolol on the human isolated bronchus.  
Br. J. Clin. Pharmacol., 1990, 30, 135-139.
- 43 **NICOLET Ch.**  
Les bêta-bloquants.  
L'officinal, 1994, 2, 40-43.
- 44 **PALM D.**  
Les bêta-bloquants : relation structure-activité et mécanismes d'action.  
Lettre du Pharmacol., 1988, 2 (supp. 2), 25-27.

- 45 **PISON ch. et col.**  
Bronchial hyperresponsiveness to inhaled methacholine in subjects with left heart failure at a time of exacerbation and after increasing diuretic therapy.  
Chest, 1989, 96, 230-235.
- 46 **QUANJER Ph. H. et col.**  
Volumes pulmonaires et débits ventilatoires forcés. Groupe de travail sur la standardisation des épreuves fonctionnelles respiratoires.  
Communauté Européenne du Charbon et de l'acier.  
Rev. Mal. Resp., 1994, 11 (supp. 3), 5-40.
- 47 **ROLAND E., HUCHET A.M.**  
Alpha et bêta-bloquants : leurs apports en thérapeutique.  
Labo. Specia, 1981, 12-41.
- 48 **RUFFIN R.E., Mc INTYRE E.L.M., LATIMER K.M., WARD H.E.**  
Assesment of beta-adrenoceptor antagonists in asthmatic patients.  
Br. J. Clin. Pharmacol., 1982, 13, 325 S-335 S.
- 49 **SCHORDERET et col.**  
Les anti-hypertenseurs.  
Ed. Frison Roche, Pharmacologie, 1992, 137-140.
- 50 **SHAH P.K.D. et col.**  
Effect of beta-blockers on ventilatory function in smokers and non smokers.  
J. Assoc. Physicians India, 1993, 41 (9), 573-575.
- 51 **STANESCU D.C., RODENSTEIN D.O.**  
La pléthysmographie corporelle.  
Rev. Mal. Resp., 1986, 3, 333-340.
- 52 **STERK P.J., FABBRI L.M., QUANJER Ph. H.**  
Réactivité des voies aériennes.  
Rev. Mal. Resp., 1994, 11 (3), 53-83.
- 53 **TATTERSFIELD A.E.**  
Beta-adrenoceptor antagonists and respiratory disease.  
J. Cardiovasc. Pharmacol., 1986, 8 (supp. 4), S 35-S 39.

- 54 **TATTERSFIELD A.E.**  
Respiratory function in the elderly and the effects of beta-blockade.  
Cardiovasc. Drugs Ther., 1991, 4 (supp. 6), 1229-1232.
- 55 **TATTERSFIELD A.E., CRAGG D.J, BACON R.J.**  
Assesment of beta-adrenoceptor selectivity of a new beta-adrenoceptor antagonist, bisoprolol, in man.  
Br. J. Clin. Pharmacol., 1984, 18, 343-347.
- 56 **TATTERSFIELD A.E., HARRISON R.N.**  
Effect of beta-blocker therapy on airway function.  
Drugs, 1983, 25 (supp. 2), 227-231.
- 57 **TOBIAS J.D., SAUDER R.A, HIRSHMAN C.A.**  
Pulmonary reactivity to methacholine during beta-adrenergic blockade : propranolol versus esmolol.  
Anesthesiology, 1990, 73 (1), 132-136.
- 58 **VERGNES E.**  
Les bêta-bloquants.  
Lyon Pharmaceut., 1991, 42 (1), 43-60.
- 59 **WITCHITZ S.**  
La place actuelle des bêta-bloquants dans l'insuffisance coronaire.  
Rev. Prat., 1988, 38 (9), 535-541.
- 60 **WITCHITZ S.**  
Les bêta-bloquants en cardiologie.  
Laboratoires Specia, 1977, 15-36.

**OUVRAGES CONSULTÉS**

- **Diagnostic d'un syndrome obstructif - Eléments d'analyse décisionnelle.**  
SAVOY J.  
Ed. Techniques, Encycl. Méd. Chir., Pneumologie, 1992.
  
- **Dictionnaire VIDAL, 1995.**
  
- **Epreuves fonctionnelles respiratoires.**  
BRAMBILLA I.  
Masson, 1982.
  
- **Epreuves fonctionnelles respiratoires. Théorie et pratique.**  
CHERNIACK R.M.  
Doin, 1980.
  
- **Epreuves fonctionnelles respiratoires en pratique pneumologique.**  
PREFAUT Ch., RACINEUX J.L., SERGYSELS R.  
Masson, 1986.
  
- **Guide pratique des interactions médicamenteuses.**  
DOROSZ Ph.  
Maloine, 5<sup>e</sup> Ed., 1995.
  
- **Guide pratique des médicaments.**  
DOROSZ Ph.  
Maloine, 14<sup>e</sup> Ed., 1994.
  
- **Les bêta-bloquants : de la pharmacologie à la prescription.**  
OSTERMANN G., WITCHITZ S.  
Specia Ed. Medicales, 1986.
  
- **Traité de Médecine.**  
GODEAU P.  
Flammarion, 2<sup>e</sup> Ed., tome 1, 1987.

## TABLE DES MATIERES

<b>Introduction.....</b>	<b>13</b>
 <b>1ère partie : LES BETA-BLOQUANTS EN PATHOLOGIE CARDIAQUE</b>	
<b>1.1. - DEFINITION.....</b>	<b>14</b>
<b>1.2. - STRUCTURE - RELATION STRUCTURE-ACTIVITE .....</b>	<b>14</b>
1.2.1. - Structure.....	14
1.2.2. - Relation structure-activité.....	16
<b>1.3. - PHARMACOLOGIE GENERALE DES BETA-BLOQUANTS .....</b>	<b>17</b>
1.3.1. - Le récepteur bêta-adrénergique et sa physiologie .....	17
1.3.1.1. - Les deux types de récepteurs $\beta$ : $\beta_1$ et $\beta_2$ .....	17
1.3.1.2. - Structure moléculaire du récepteur $\beta$ -adrénergique .....	20
1.3.1.3. - Régulation du récepteur $\beta$ -adrénergique .....	22
1.3.2. - Pouvoir $\beta$ -adrénolytique.....	24
1.3.3. - Cardiosélectivité (CS).....	25
1.3.4. - Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI).....	25
1.3.5. - Activité stabilisante de membrane (ASM) : effet "quinidine-like" .....	26
ou action anesthésique locale	
<b>1.4. - CLASSIFICATION DES <math>\beta</math>-BLOQUANTS.....</b>	<b>27</b>
<b>1.5. - PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES .....</b>	<b>29</b>
1.5.1. - Pharmacocinétique chez l'adulte sain .....	29
1.5.1.1. - Résorption .....	29
1.5.1.2. - Biodisponibilité .....	29
1.5.1.3. - Métabolisme des $\beta$ -bloquants - métabolites actifs.....	30
1.5.1.4. - Fixation aux protéines plasmatiques .....	31
1.5.1.5. - Distribution dans l'organisme.....	31
1.5.1.6. - Elimination et demi-vie.....	31
1.5.2. - Pharmacocinétique et circonstances particulières .....	32
1.5.2.1. - Insuffisance rénale.....	32
1.5.2.2. - Insuffisance hépatique.....	32
1.5.2.3. - Age .....	32
1.5.2.4. - Traitements associés.....	33
<b>1.6. - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES .....</b>	<b>34</b>
1.6.1. - Effets hémodynamiques généraux.....	34
1.6.1.1. - $\beta$ -bloquants et débit cardiaque.....	34
1.6.1.2. - $\beta$ -bloquants et pression artérielle.....	34
1.6.1.3. - $\beta$ -bloquants et résistances périphériques.....	35
1.6.2. - Effets hémodynamiques régionaux .....	37
1.6.3. - Effets électrophysiologiques.....	38
1.6.4. - Effets sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) .....	40
1.6.5. - Effets rénaux.....	43
1.6.6. - Effets trachéobronchiques .....	43
1.6.7. - Effets métaboliques .....	43

1.7. - INDICATIONS DES $\beta$ -BLOQUANTS.....	44
1.7.1. - Les $\beta$ -bloquants en cardiologie.....	44
1.7.1.1. - Les $\beta$ -bloquants dans l'hypertension artérielle.....	44
1.7.1.2. - Les $\beta$ -bloquants dans les cardiomyopathies ischémiques : angor infarctus du myocarde .....	50
1.7.1.3. - Les $\beta$ -bloquants dans les troubles du rythme.....	55
1.7.2. - Les $\beta$ -bloquants dans les autres affections cardiaques.....	60
1.7.2.1. - Les cardiomyopathies obstructives .....	60
1.7.2.2. - Les cardiomyopathies thyroïdiennes.....	61
1.7.2.3. - L'asthénie neurocirculatoire .....	62
1.7.3. - Les $\beta$ -bloquants dans les affections neurologiques.....	62
1.7.3.1. - La migraine et les algies cranio-faciales .....	62
1.7.3.2. - Les tremblements .....	63
1.7.4. - Les $\beta$ -bloquants dans la prévention des récurrences hémorragiques chez les cirrhotiques ayant une hypertension portale. ....	63
1.7.5. - Les $\beta$ -bloquants en ophtalmologie.....	63
1.7.6. - Les $\beta$ -bloquants en anesthésiologie.....	64
1.8. - EFFETS INDESIRABLES.....	64
1.8.1. - Effets indésirables liés au blocage des récepteurs $\beta$ -adrénergiques.....	64
1.8.1.1. - Effets $\beta_1$ .....	65
1.8.1.2. - Effets $\beta_2$ .....	65
1.8.2. - Effets indésirables non liés au blocage des récepteurs $\beta$ -adrénergiques.....	67
1.9. CONTRE-INDICATIONS, PRECAUTIONS D'EMPLOI .....	69
1.9.1. - Cardiaques .....	69
1.9.2. - Pulmonaires .....	69
1.9.3. - Vasculaires.....	70
1.9.4. - Neurologiques.....	70
1.9.5. - Diabète sucré .....	71
1.9.6. - Insuffisance rénale.....	71
1.9.7. - Insuffisance hépatique .....	71
1.9.8. - Phéochromocytome .....	72
1.9.9. - Intervention chirurgicale.....	72
1.9.10. - Grossesse - Allaitement.....	72
1.9.11. - Age.....	72
1.10. - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	73
1.11. - SPECIALITES COMMERCIALISEES CONTENANT DES $\beta$ -BLOQUANTS SEULS OU EN ASSOCIATION (VIDAL 95) .....	78

## 2ème partie : EFFETS TRACHEO-BRONCHIQUES DES $\beta$ -BLOQUANTS ET SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR L'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE (EFR)

2.1. - INNERVATION BRONCHIQUE .....	81
2.1.1. - Localisation de l'innervation adrénergique.....	82
2.1.2. - Les récepteurs $\beta$ -bronchiques : localisation et rôle.....	84
2.2. - CONSEQUENCES DU BLOCAGE DES RECEPTEURS $\beta$ .....	85

2.3. - SURVEILLANCE DU TRAITEMENT $\beta$ -BLOQUANT PAR L'EFR.....	90
2.3.1. - L'examen spiromographique.....	90
2.3.2. - La courbe débit-volume.....	92
2.3.3. - La mesure pléthysmographique de la résistance des voies aériennes (RVa).....	94
2.3.3.1. - Le principe.....	94
2.3.3.2. - La mesure.....	95
2.3.3.3. - Interprétation.....	98
2.3.4. - Les tests de réversibilité de l'obstruction bronchique.....	98

### 3ème partie : ETUDE EXPERIMENTALE

3.1. - MATERIEL ET METHODES .....	100
3.1.1. - Population étudiée .....	100
3.1.1.1. - Les cas.....	100
3.1.1.2. - Les témoins .....	100
3.1.1.3. - Le questionnaire .....	101
3.1.2. - Méthode.....	102
3.1.3. - Analyse statistique des données .....	104
3.2. - RESULTATS.....	104
3.2.1. - Analyse descriptive.....	104
3.2.2. - Analyse des EFR .....	107
3.2.2.1. - Etude témoins- $\beta$ -bloquants.....	108
3.2.2.2. - Analyse individuelle.....	116

4ème partie : DISCUSSION.....	119
-------------------------------	-----

Conclusion .....	126
------------------	-----

Bibliographie .....	127
---------------------	-----

Ouvrages consultés.....	134
-------------------------	-----

Table des matières.....	135
-------------------------	-----

# ANNEXES

Numéro	Sexe		Age		AP		Med		PT2		VEMS %		DEMSO		RVa Avant		RVa Après		Révers.	
	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M
90-1055	88-1399	1	2	68	61	35	0	9	25.75	21.09	97	82	69	74	120	82				
95-1191	95-952	1	2	70	70	0	0	8	26.02	25.47	107	125	104	79	72	94				
89-191	90-1145	2	2	72	69	0	0	9	22.77	23.17	67	95	54	81	89	93				
95-1195	92-14	1	1	74	65	0	45	9	25.09	23.20	90	80	83	86	104	186			73	-58
88-1008	92-818	1	1	75	50	0	30	9	21.56	25.00	117	83	144	112	90	140			80	-43
90-1473	95-892	1	2	57	78	40	0	12	22.92	24.97	87	58	58	79	100	214			212	-1
89-1118	89-1070	1	1	73	51	30	30	10	23.30	25.08	99	83	72	62	86	133			66	-50
91-1284	95-841	1	1	61	75	20	10	6	23.18	24.39	87	68	92	53	90	243			114	-53
95-1198	92-462	1	1	67	48	0	40	1	22.49	24.52	107	95	113	63	80	324			111	-65
90-1416	95-1179	1	2	62	72	0	0	9	23.58	24.60	84	83	87	58	146	90				
90-1335	89-1281	1	1	72	66	0	0	10	21.63	23.05	95	93	113	107	80	86				
92-296	92-655	1	2	54	68	40	0	10	23.08	23.44	91	89	82	60	260	97			160	-38
91-704	95-851	1	1	62	61	45	10	9	23.53	25.28	60	135	45	128	206	125			193	-45
91-1097	95-1190	2	1	70	66	30	10	11	24.00	24.39	105	89	88	55	94	144			102	-29
95-1199	91-417	1	1	64	71	20	0	10	22.58	22.08	112	117	149	86	87	80				
95-1222	95-830	1	2	60	74	25	0	12	25.81	24.97	110	107	84	85	90	148			88	-40
90-797	91-372	1	1	60	66	0	20	10	25.95	25.30	92	98	88	107	126	85				
95-1235	90-781	2	1	70	71	0	0	12	21.36	25.74	103	76	73	38	86	113				
95-1121	90-287	2	1	75	79	0	0	8	23.50	23.31	97	99	108	108	117	146			100	-32
95-1073	92-890	1	1	44	62	30	40	8	21.14	25.74	111	70	92	92	68	126				
91-1321	95-1085	1	1	74	67	5	0	5	24.38	23.87	92	128	59	119	166	96			106	-36
89-188	90-1288	1	1	64	69	40	8	12	26.13	24.32	137	81	112	68	83	96				
95-1137	95-828	1	1	68	56	0	10	5	25.56	22.75	68	123	38	118	153	105			100	-35
92-303	95-890	1	2	68	59	20	0	11	25.81	20.44	89	134	74	102	93	70				
91-176	95-907	1	1	58	63	0	40	2	25.82	24.84	62	44	70	16	83	224			210	-6
95-1167	95-913	1	2	62	78	0	0	2	22.38	23.43	76	110	52	82	119	144			131	-9
89-1469	89-1013	1	1	72	71	40	40	8	23.89	21.60	76	79	44	74	153	160			46	-54
89-844	95-814	1	1	66	51	15	5	12	24.22	23.98	118	122	130	157	86	93				
89-438	84-621	1	1	76	57	25	20	4	24.31	22.85	88	99	44	90	180	113			133	-17
91-619	84-1193	1	1	72	43	60	26	9	21.34	22.23	98	100	52	85	140	90			66.6	-52
89-487	84-1211	1	1	75	69	40	0	1	17.76	22.85	78	73	36	57	106	148			86.6	-19
91-554	84-1441	1	1	66	41	0	20	2	23.78	20.89	98	84	94	80	92	86				
91-860	90-1474	1	1	68	67	0	20	9	22.16	22.40	89	94	80	82	100	233			80	-65
89-220	82-828	1	1	68	65	40	35	3	21.29	23.73	91	73	59	69	106	141			128	-9
95-1323	94-1020	1	1	57	58	25	0	6	26.02	23.50	78	110	54	143	186	92			156	-16
89-558	94-1069	1	2	67	57	40	0	12	21.51	22.43	66	67	46	37	426	141			393	-35
90-1034	94-1091	1	1	66	61	66	40	10	24.86	23.88	101	91	105	79	84	150			85	-43
89-475	95-1611	1	2	74	63	60	0	7	26.02	19.47	66	90	55	53	80	93				
95-1328	95-1591	1	1	50	67	0	0	2	26.12	23.14	124	105	149	64	93	140			133	-9
95-1292	95-1675	1	1	81	74	0	40	12	19.37	22.77	99	73	117	35	98	221			168	-25
92-81	95-1624	2	2	68	65	0	0	2	25.44	24.56	82	112	76	93	107	100				
91-770	95-1628	2	1	51	57	0	15	9	22.58	25.46	60	87	48	58	92	171			131	-23
95-1298	95-1490	2	1	62	74	0	45	10	20.38	24.15	67	117	34	96	124	80			94	-24
95-1304	95-1483	1	1	60	71	30	40	6	23.22	24.67	87	103	58	94	121	181			113	-37
87-1324	95-1473	1	1	48	71	36	10	1	22.49	25.25	74	101	62	70	90	141				
91-808	95-1602	1	1	71	72	7	0	10	22.84	24.16	94	98	81	53	93	143			96	-33
90-239	95-1447	1	2	77	70	50	0	11	16.65	17.22	56	80	23	54	226	145			193	-29
88-1201	95-1446	1	1	64	55	45	30	12	22.38	25.40	85	90	84	73	86	129				
95-1242	95-1439	1	1	65	69	40	0	10	23.50	22.77	84	82	54	65	144	135			118	-18
90-1123	95-1410	1	1	76	72	25	0	8	24.66	25.35	103	83	97	54	106	97			93	-13
90-74	95-1536	1	2	53	74	33	0	9	23.75	24.88	82	120	88	81	74	142			142	0



TEMOINS

Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
95-1191	1	70	0		26.02	107	104	72		
89-191	2	72	0		22.77	67	47	89		
95-1195	1	74	0		25.09	90	63	104		
88-1008	1	75	0		21.56	117	144	90		
95-1196	1	57	0		22.49	107	113	80		
90-1416	1	52	0		23.56	84	48	146	100	-32
90-1336	1	72	0		21.63	95	113	80		
90-797	1	60	0		25.95	92	86	126		
95-1235	2	70	0		21.36	103	73	86		
95-1121	2	75	0		23.50	97	108	117		
95-1137	1	68	0		25.56	68	38	153	100	-35
91-176	1	58	0		25.82	62	70	83		
95-1167	1	62	0		22.38	76	52	119		
91-554	1	66	0		23.78	98	94	92		
91-880	1	68	0		22.15	89	80	100		
95-1328	1	50	0		26.12	124	149	93		
95-1292	1	81	0		23.37	99	117	98		
92-81	2	68	0		25.44	82	76	107		
91-770	2	51	0		22.58	60	48	92		
95-1298	2	62	0		23.36	57	34	124	94	-24
89-1376	2	75	0		21.43	106	121	87		
95-1244	1	55	0		25.30	118	135	100		
95-1249	1	84	0		23.30	130	129	104		
95-961	1	76	0		23.50	91	77	89		
95-964	1	73	0		24.67	111	125	106		
95-968	2	74	0		22.64	112	58	90		
92-915	1	77	0		25.54	88	90	90		
95-992	1	66	0		25.99	109	83	102		
95-1003	2	69	0		21.51	123	95	72		
95-838	1	66	0		24.53	110	113	97		
95-867	2	65	0		23.82	108	74	92		
95-881	1	74	0		25.68	120	90	72		
95-915	1	66	0		25.30	138	124	83		
95-953	1	71	0		23.03	104	88	95		
95-571	1	56	0		25.38	99	83	82		
95-590	2	74	0		21.85	88	64	92		

Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
95-594	1	57	0		24.77	107	119	91		
95-605	2	71	0		19.11	81	34	121		
95-626	1	59	0		23.91	96	63	103		
95-644	2	66	0		21.75	116	127	75		
95-641	1	65	0		25.24	91	87	113		
94-1482	1	66	0		25.55	79	96	104		
95-710	1	83	0		21.43	89	77	130	123	-5
95-725	1	59	0		25.31	98	125	93		
95-733	1	62	0		23.53	77	89	80		
95-741	2	86	0		23.33	84	75	124		
95-753	2	59	0		21.83	128	130	106		
95-1584	2	67	0		21.23	104	66	144	123	-15
95-1500	2	64	0		21.78	100	112	94		
95-1443	2	61	0		25.39	85	47	144	106	-26
95-1529	1	65	0		22.86	99	73	140	104	-26
n	51	51	51		51	51	51	51		7
Moyenne		67.10			23.05	97.31	88.75	101.29		-23.29
Ecart type		8.377			1.886	18.308	30.079	20.482		10.259

MALADES

Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
88-1399	2	61	0	9	21.09	82	74	82		
95-952	2	70	0	8	25.47	125	79	94		
90-1145	2	69	0	9	23.17	95	81	93		
95-892	2	76	0	12	24.97	56	48	214	112	-48
95-1179	2	72	0	9	24.60	83	58	90		
89-1281	1	66	0	10	23.05	93	107	86		
92-655	2	66	0	10	23.44	89	60	97		
91-417	1	71	0	10	22.08	117	86	80		
95-830	2	74	0	12	24.97	107	85	148	88	-40
90-781	1	71	0	12	25.74	76	38	113		
90-287	1	79	0	8	23.31	99	106	146	100	-32
95-1085	1	67	0	5	23.87	128	119	96		
95-890	2	59	0	11	20.44	134	102	70		
95-913	2	78	0	2	23.49	110	82	144	101	-30
84-1211	1	69	0	1	22.85	73	57	146		

Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
94-1020	1	58	0	6	23.50	110	143	92		
94-1069	2	57	0	12	22.43	67	37	141	91	-35
95-1611	2	63	0	7	19.47	90	53	93		
95-1591	1	67	0	2	23.14	105	64	140	103	-26
95-1624	2	65	0	2	24.56	112	93	100		
95-1602	1	72	0	10	24.16	98	53	143	96	-33
95-1447	2	70	0	11	17.22	80	54	145	103	-29
95-1439	1	69	0	10	22.77	82	65	135		
95-1410	1	72	0	8	25.35	83	54	97		
95-1536	2	74	0	9	24.88	120	81	142	102	-28
90-1461	1	64	0	8	25.52	113	117	173	93	-46
94-1101	1	46	0	10	22.85	62	30	254	141	-44
94-1108	1	67	0	6	24.22	96	67	106		
95-1129	1	64	0	2	25.45	112	127	98		
95-1143	1	78	0	10	21.63	92	63	101		
95-628	2	74	0	6	23.11	121	77	60		
94-1380	2	72	0	6	22.26	84	65	90		
94-1407	1	69	0	2	23.62	101	135	82		
95-630	2	76	0	10	25.78	104	66	107		
95-236	1	61	0	10	21.48	99	84	127		
95-709	1	63	0	10	23.53	119	119	198	138	-30
95-729	2	83	0	11	23.95	97	78	135		
95-807	1	63	0	6	24.02	77	43	293	161	-45
94-835	1	62	0	6	25.71	111	98	148	99	-33
95-1492	1	73	0	12	25.97	91	56	229	100	-56
95-1347	2	75	0	6	22.32	83	69	102		
90-185	1	66	0	12	25.26	103	77	86		
91-783	2	72	0	8	20.22	90	47	95		
91-750	1	78	0	10	25.26	92	72	88		
89-534	1	68	0	5	22.74	87	85	80		
95-1319	1	49	0	1	22.80	106	74	166	103	-38
91-1381	1	75	0	9	25.39	102	119	277	120	-56
95-1253	1	67	0	12	20.20	99	58	117		
95-1064	2	83	0	9	25.88	133	122	100		
92-633	2	68	0	10	22.68	100	67	338	150	-55
95-973	1	65	0	12	24.16	114	101	101		
95-982	1	75	0	9	26.40	97	54	231	147	-36

TABAC -

Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
95-1032	1	79	0	5	23.14	100	102	114		
94-992	2	68	0	9	26.05	85	58	177	96	-46
93-456	1	74	0	2	26.07	114	89	221	108	-51
n	55	55	55	55	55	55	55	55		21
Moyenne		68.945			23.594	98.145	78.145	134.927		-39.857
Ecart type		7.352			1.893	17.094	26.546	60.410		9.753
t		1.209			1.003	0.242	1.927	3.779		3.866
p		0.22945			0.31835	0.80934	0.05674	0.00026		0.00070

## TEMOINS

Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
90-1055	1	68	35		25.75	97	69	120		
90-1473	1	57	40		22.92	87	47	100		
89-1118	1	73	30		23.30	99	72	86		
91-1284	1	51	20		23.18	87	92	90		
92-296	1	54	40		23.08	91	82	100	70	-30
91-704	1	62	45		23.53	60	45	206	193	-6
91-1097	2	70	30		24.00	105	88	94		
95-1199	1	64	20		22.58	112	149	87		
95-1222	1	60	25		25.81	110	84	90		
95-1073	1	44	30		21.14	111	92	68		
91-1321	1	74	5		24.38	92	59	116	106	-9
89-188	1	64	40		26.13	137	112	83		
92-303	1	68	20		25.81	89	74	93		
89-1469	1	72	40		23.89	76	44	153	96	-37
89-844	1	66	15		24.22	118	130	86		
89-438	1	76	25		24.31	88	44	160	133	-17
91-619	1	72	60		21.34	98	48	140	86	-39
89-487	1	75	40		23.75	76	36	106	86	-19
89-220	1	68	40		21.29	91	48	106		
95-1323	1	57	25		26.02	78	54	106	85	-20
89-558	1	67	40		21.51	66	46	226	193	-15
90-1034	1	66	66		24.86	101	105	84		
89-475	1	74	60		26.02	66	55	80		
95-1304	1	60	30		23.22	87	58	121		
87-1324	1	48	36		22.49	74	46	90		
91-808	1	71	7		22.84	94	81	93		
90-239	1	77	50		25.65	56	23	226	193	-15
88-1201	1	64	45		22.38	85	84	86		
95-1242	1	65	40		23.50	84	54	144	118	-18
90-1123	1	76	25		24.66	103	97	106	93	-13
90-74	1	53	33		23.75	82	88	74		
95-977	1	69	10		25.75	74	56	100		
95-1052	1	57	30		24.77	124	145	84		
95-1407	1	63	30		23.66	91	72	136	110	-19
95-569	1	71	40		24.43	107	82	112		
95-687	1	62	30		23.66	88	61	211	128	-40

TABAC+

Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
83-916	1	72	25		25.26	112	131	92		
84-12	1	66	10		26.03	102	111	98		
95-891	1	71	40		23.76	84	40	81		
95-200	1	67	30		25.53	104	46	115		
95-752	1	67	40		25.78	105	120	110		
95-782	1	53	40		25.68	102	107	116		
95-1399	2	66	25		23.90	53	57	132	132	0
85-1214	1	51	30		22.03	84	79	106		
95-1449	1	68	50		22.94	77	41	161	139	-14
95-1444	1	73	20		21.09	78	47	183	160	-12
95-1493	1	71	30		25.89	101	81	97		
95-1418	2	45	15		22.54	75	40	177	137	-23
95-1397	1	50	30		21.25	110	88	95		
n		49	49		49	49	49	49		18
Moyenne		64.449	32.286		24.073	91.245	73.673	116.857		-19.222
Ecart type		8.622	13.161		1.772	17.398	30.258	39.986		11.059

## MALADES

Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
92-14	1	65	45	9	23.20	80	86	186	73	-58
92-816	1	50	30	9	25.00	83	112	140	80	-43
89-1070	1	51	30	10	25.08	83	62	133	66	-50
95-841	1	75	10	5	24.39	68	53	243	114	-53
92-462	1	48	40	1	24.52	95	63	324	111	-65
95-851	1	61	10	9	25.28	135	128	125	68	-45
95-1190	1	66	10	11	24.39	89	47	144	102	-29
91-372	1	66	20	10	26.30	98	107	85		
92-890	1	62	40	8	25.74	70	48	126		
90-1288	1	69	8	12	24.32	81	66	96		
95-828	1	56	10	5	22.79	123	118	105		
95-907	1	63	40	2	24.84	44	16	224	210	-6
89-1013	1	71	40	8	21.60	79	74	160	73	-54
95-814	1	51	5	12	23.98	122	157	93		
84-621	1	57	20	4	22.85	99	90	113		
84-1193	1	43	26	9	22.23	100	85	90		
84-1441	1	41	20	2	20.89	84	80	86		
90-1474	1	67	20	9	22.40	94	82	233	80	-65
82-828	1	65	35	3	23.73	73	69	141	128	-9
94-1091	1	61	40	10	23.88	91	79	150	85	-43
95-1575	1	74	40	12	22.77	73	35	221	166	-25
95-1628	1	57	15	9	25.46	87	58	171	131	-23
95-1490	1	74	45	10	24.15	117	96	80		
95-1483	1	71	40	6	24.67	103	94	181	113	-37
95-1473	1	71	10	1	25.25	101	70	141		
95-1446	1	55	30	12	25.40	90	73	129		
94-848	1	58	10	8	25.55	98	134	98		
94-949	2	72	70	6	23.40	108	75	129	91	-29
94-1115	1	68	25	12	23.18	101	130	75		
94-1361	1	72	50	9	23.04	95	70	140	103	-26.4
94-1413	1	78	10	9	25.76	101	92	101		
94-1452	1	38	10	12	24.46	103	132	82		
94-1456	1	37	20	8	25.51	94	82	88		
94-1511	1	36	20	8	26.06	102	98	99		
95-736	1	76	25	12	22.98	95	74	95		

TABAC+

Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
95-746	1	48	20	12	25.25	109	103	109		
94-1418	1	65	10	12	26.25	78	64	124		
95-1384	1	57	50	2	25.82	101	132	96		
95-1622	1	58	30	10	25.92	93	85	179	174	-3
91-347	1	69	30	12	22.46	94	97	73		
90-1345	1	68	65	8	26.17	78	58	580	366	-37
90-613	1	70	20	12	24.92	77	46	80		
90-445	1	66	35	8	25.00	124	123	86		
95-1041	2	74	40	10	24.52	52	22	246	132	-46
95-910	1	49	15	12	26.00	91	74	119		
n	45	45	45		45	45	45	45		20
Moyenne		61.089	27.422		24.386	92.356	83.089	144.867		-37.320
Ecart type		11.295	15.559		1.35794	17.705	30.758	86.344		18.381
t		1.629	1.641		0.713	0.307	1.495	2.045		3.625
p		0.10673	0.10429		0.47739	0.75985	0.13828	0.04369		0.00088

TÉMOINS NON FUMEURS										
Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
95-1191	1	70	0		28.02	107	104	72		
89-191	2	72	0		22.77	67	47	89		
95-1195	1	74	0		25.09	90	63	104		
88-1008	1	75	0		21.56	117	144	90		
95-1196	1	57	0		22.49	107	113	80		
90-1416	1	52	0		23.56	84	48	146	100	-32
90-1335	1	72	0		21.83	95	113	80		
90-797	1	80	0		25.95	92	86	128		
95-1235	2	70	0		21.36	103	73	86		
95-1121	2	75	0		23.50	97	108	117		
95-1137	1	68	0		25.58	68	38	153	100	-35
91-176	1	58	0		25.82	62	70	83		
95-1167	1	62	0		22.38	76	52	119		
91-854	1	66	0		23.78	98	94	92		
91-880	1	68	0		22.15	89	80	100		
95-1328	1	50	0		26.12	124	149	93		
95-1292	1	81	0		23.37	99	117	98		
92-81	2	68	0		25.44	82	76	107		
91-770	2	51	0		22.58	60	48	92		
95-1298	2	62	0		23.36	57	34	124	94	-24
89-1376	2	75	0		21.43	106	121	87		
95-1244	1	55	0		25.30	118	135	100		
95-1249	1	84	0		23.30	130	129	104		
95-961	1	76	0		23.50	91	77	89		
95-964	1	73	0		24.67	111	125	106		
95-968	2	74	0		22.64	112	58	90		
92-915	1	77	0		25.54	88	90	90		
95-992	1	66	0		25.99	109	83	102		
95-1003	2	69	0		21.51	123	95	72		
95-838	1	66	0		24.53	110	113	97		
95-867	2	65	0		23.82	108	74	92		
95-681	1	74	0		25.68	120	90	72		
95-916	1	66	0		25.30	138	124	83		
95-953	1	71	0		23.03	104	88	95		
95-571	1	56	0		25.38	99	83	82		
95-590	2	74	0		21.85	88	64	92		
95-594	1	57	0		24.77	107	119	91		
95-605	2	71	0		19.11	81	34	121		
95-626	1	59	0		23.91	96	63	103		
95-644	2	66	0		21.75	116	127	75		
95-641	1	65	0		25.24	91	87	113		
94-1482	1	66	0		25.55	79	96	104		
95-710	1	83	0		21.43	89	77	130	123	-5
95-725	1	59	0		25.31	98	125	93		
95-733	1	62	0		23.53	77	89	80		
95-741	2	86	0		23.33	84	75	124		
95-753	2	59	0		21.83	128	130	106		
95-1584	2	67	0		21.23	104	66	144	123	-15
95-1500	2	64	0		21.78	100	112	94		

Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
95-1443	2	61	0		25.39	85	47	144	106	-26
95-1529	1	65	0		22.86	99	73	140	104	-28
n	51	51	51		51	51	51	51		7
Moyenne		67.10			23.05	97.31	88.75	101.29		-23.29
Ecart type		8.377			1.886	18.308	30.079	20.482		10.259

MALADES

Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
88-1399	2	61	0	9	21.09	82	74	82		
95-952	2	70	0	8	25.47	125	79	94		
90-1145	2	69	0	9	23.17	95	81	93		
95-892	2	76	0	12	24.97	66	48	214	112	-48
95-1179	2	72	0	9	24.60	83	58	90		
89-1281	1	66	0	10	23.05	93	107	86		
92-655	2	66	0	10	23.44	89	60	97		
91-417	1	71	0	10	22.08	117	86	80		
95-830	2	74	0	12	24.97	107	85	148	88	-40
90-781	1	71	0	12	25.74	76	38	113		
90-287	1	79	0	8	23.31	99	106	146	100	-32
95-1085	1	67	0	5	23.87	128	119	96		
95-890	2	59	0	11	20.44	134	102	70		
94-1020	1	58	0	6	23.50	110	143	92		
94-1069	2	57	0	12	22.43	67	37	141	91	-35
95-1811	2	63	0	7	19.47	90	53	93		
95-1602	1	72	0	10	24.16	98	53	143	96	-33
95-1447	2	70	0	11	17.22	80	54	145	103	-29
95-1439	1	69	0	10	22.77	82	65	135		
95-1410	1	72	0	8	25.36	83	54	97		
95-1536	2	74	0	9	24.88	120	81	142	102	-28
90-1461	1	84	0	8	26.62	113	117	173	93	-46
94-1101	1	48	0	10	22.85	62	30	254	141	-44
94-1108	1	67	0	6	24.22	98	67	106		
95-1143	1	78	0	10	21.63	92	63	101		
95-628	2	74	0	6	23.11	121	77	60		
94-1380	2	72	0	6	22.26	84	65	90		
95-630	2	78	0	10	25.78	104	68	107		
95-236	1	61	0	10	21.48	99	84	127		
95-709	1	63	0	10	23.53	119	119	198	138	-30
95-729	2	83	0	11	23.95	97	78	135		
95-807	1	63	0	6	24.02	77	43	293	181	-45
94-835	1	62	0	6	25.71	111	58	148	99	-33
95-1492	1	73	0	12	25.97	91	56	229	100	-56
95-1347	2	75	0	6	22.32	83	69	102		
90-185	1	66	0	12	25.26	103	77	86		
91-783	2	72	0	8	20.22	90	47	95		
91-750	1	78	0	10	25.26	92	72	88		
89-534	1	68	0	5	22.74	87	85	80		
91-1351	1	75	0	9	25.39	102	119	277	120	-56
95-1253	1	67	0	12	20.20	99	58	117		

Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
95-1064	2	83	0	9	26.88	133	122	100		
92-633	2	68	0	10	22.68	100	67	338	150	-55
95-973	1	65	0	12	24.16	114	101	101		
95-982	1	75	0	9	26.40	97	64	231	147	-36
95-1032	1	79	0	5	23.14	100	102	114		
94-992	2	68	0	9	26.05	85	58	177	96	-46
n	47	47	47	47	47	47	55	55		17
Moyenne		69.298			23.528	97.128	76.106	134.563		-40.706
Ecart type		7.169			1.985	17.573	26.052	63.085		9.597
t		1.390			0.828	0.051	2.212	3.559		3.966
p		0.16743			0.40964	0.95924	0.02913	0.00056		0.00066

MALADES FUMEURS												
Numéro	Sexe	Age	AP	Med	PIT2	VEMS %	DEMB0	RVa Avant	RVa Après	Révers.		
92-14	1	65	45	9	23.20	80	86	186	73	-58		
92-816	1	50	30	9	25.00	83	112	140	80	-43		
89-1070	1	51	30	10	25.08	83	62	133	66	-50		
95-841	1	75	10	5	24.39	68	63	243	114	-53		
92-462	1	48	40	1	24.62	95	63	324	111	-65		
95-851	1	61	10	9	25.28	135	128	125	68	-48		
95-1190	1	66	10	11	24.39	89	47	144	102	-29		
91-372	1	66	20	10	26.30	98	107	85				
92-890	1	62	40	8	25.74	70	48	126				
90-1288	1	69	8	12	24.32	81	66	96				
95-828	1	56	10	5	22.79	123	118	105				
95-907	1	63	40	2	24.84	44	16	224	210	-6		
89-1013	1	71	40	8	21.60	79	74	160	73	-54		
95-814	1	51	5	12	23.98	122	157	93				
84-821	1	57	20	4	22.85	99	90	113				
84-1193	1	43	26	9	22.23	100	85	90				
84-1441	1	41	20	2	20.89	84	80	86				
90-1474	1	67	20	9	22.40	94	82	233	80	-65		
82-828	1	65	35	3	23.73	73	69	141	128	-9		
94-1091	1	61	40	10	23.88	91	79	150	85	-43		
95-1575	1	74	40	12	22.77	73	35	221	166	-25		
95-1628	1	57	15	9	25.46	87	58	171	131	-23		
95-1490	1	74	45	10	24.15	117	96	80				
95-1483	1	71	40	6	24.67	103	94	181	113	-37		
95-1473	1	71	10	1	25.25	101	70	141				
95-1448	1	55	30	12	25.40	90	73	129				
94-848	1	58	10	8	25.55	98	134	98				
94-949	2	72	70	6	23.40	108	75	129	91	-29		
94-1115	1	68	25	12	23.18	101	130	75				
94-1361	1	72	50	9	23.04	95	70	140	103	-26.4		
94-1413	1	78	10	9	25.76	101	92	101				
94-1452	1	38	10	12	24.46	103	132	82				
94-1456	1	37	20	8	26.51	94	82	88				
94-1511	1	36	20	8	26.06	102	98	99				
95-736	1	76	25	12	22.98	95	74	95				
95-746	1	48	20	12	26.26	109	103	109				
94-1418	1	65	10	12	26.25	78	64	124				
95-1384	1	57	50	2	25.82	101	132	96				
95-1622	1	58	30	10	25.92	93	85	179	174	-3		
91-347	1	69	30	12	22.46	94	97	73				
90-1348	1	68	65	8	26.17	78	58	580	366	-37		
90-613	1	70	20	12	24.92	77	48	80				
90-445	1	68	35	8	25.00	124	123	86				
95-1041	2	74	40	10	24.52	52	22	246	132	-46		
95-910	1	49	15	12	26.00	91	74	119				
n	45	45	45		45	45	45	45				
Moyenne		61.089	27.422		24.386	92.356	83.089	144.867		20		
Ecart type		11.295	16.559		1.36794	17.705	30.758	86.344		-37.320		18.381

MALADES NON FUMEURS												
Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/TZ	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.		
88-1399	2	61	0	9	21.09	82	74	82				
95-952	2	70	0	8	25.47	125	79	94				
90-1145	2	69	0	9	23.17	95	81	93				
95-892	2	72	0	12	24.97	56	48	214	112	-48		
95-1179	2	76	0	9	24.60	83	88	90				
89-1281	1	68	0	10	23.05	93	107	86				
92-655	2	66	0	10	23.44	89	60	97				
91-417	1	71	0	10	22.08	117	86	80				
95-830	2	74	0	12	24.97	107	85	148	88	-40		
90-781	1	71	0	12	26.74	78	38	113				
90-287	1	79	0	8	23.31	99	106	146	100	-32		
95-1085	1	67	0	5	23.87	128	119	96				
95-890	2	59	0	11	20.44	134	102	70				
95-913	2	78	0	2	23.49	110	82	144	101	-30		
84-1211	1	69	0	1	22.85	73	57	146				
94-1020	1	58	0	8	23.50	110	143	92				
94-1069	2	57	0	12	22.43	67	37	141	91	-35		
95-1611	2	63	0	7	19.47	90	53	93				
95-1691	1	67	0	2	23.14	105	64	140	103	-26		
95-1624	2	65	0	2	24.56	112	93	100				
95-1602	1	72	0	10	24.16	98	53	143	96	-33		
95-1447	2	70	0	11	17.22	80	54	145	103	-29		
95-1439	1	69	0	10	22.77	82	66	135				
95-1410	1	72	0	8	25.35	83	54	97				
95-1536	2	74	0	9	24.88	120	81	142	102	-28		
90-1481	1	84	0	8	25.52	113	117	173	93	-46		
94-1101	1	46	0	10	22.85	82	30	284	141	-44		
94-1108	1	57	0	6	24.22	96	67	106				
95-1129	1	64	0	2	25.45	112	127	98				
95-1143	1	78	0	10	21.63	92	63	101				
95-628	2	74	0	6	23.11	121	77	80				
94-1380	2	72	0	6	22.26	84	65	90				
94-1407	1	69	0	2	23.62	101	135	82				
95-630	2	76	0	10	25.78	104	66	107				
95-236	1	61	0	10	21.48	99	84	127				
95-709	1	63	0	10	23.53	119	119	198	138	-30		
95-729	2	83	0	11	23.95	97	78	135				
95-807	1	83	0	6	24.02	77	43	293	161	-45		
94-935	1	62	0	6	25.71	111	98	148	99	-33		
95-1492	1	73	0	12	25.97	91	56	229	100	-56		
95-1347	2	75	0	6	22.32	83	69	102				
90-185	1	66	0	12	25.26	103	77	86				
91-783	2	72	0	8	20.22	90	47	95				
91-750	1	78	0	10	26.26	92	72	88				
89-534	1	68	0	5	22.74	87	85	80				
95-1319	1	49	0	1	22.80	106	74	166	103	-38		
91-1381	1	75	0	9	25.39	102	119	277	120	-56		

Malades fumeurs - non fumeurs

Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
95-1253	1	67	0	12	20.20	99	58	117		
95-1064	2	83	0	9	25.88	133	122	100		
92-633	2	68	0	10	22.68	100	67	338	160	-55
95-973	1	65	0	12	24.16	114	101	101		
95-982	1	75	0	9	26.40	97	54	231	147	-36
95-1032	1	79	0	6	23.14	100	102	114		
94-992	2	68	0	9	26.05	85	58	177	96	-46
93-456	1	74	0	2	28.07	114	89	221	103	-51
n	55	55	55	55	55	55	55	55		21
Moyenne		68.946			23.594	98.145	78.145	134.927		-39.857
Ecart type		7.352			1.893	17.094	26.546	60.410		9.753
t		4.189			2.352	1.658	0.862	0.676		0.556
p		0.00006			0.02067	0.10047	0.39052	0.50093		0.88145

TÉMOINS FUMEURS										
Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEME0	RVa Avant	RVa Après	Révers.
90-1055	1	68	35		25.75	97	69	120		
90-1473	1	57	40		22.92	87	47	100		
89-1118	1	73	30		23.30	99	72	86		
91-1284	1	51	20		23.18	87	92	90	70	-30
92-296	1	54	40		23.08	91	82	100	206	-6
91-704	1	62	45		23.53	80	45	208	94	
91-1097	2	70	30		24.00	105	88	87		
95-1199	1	64	20		22.58	112	149	87		
95-1222	1	60	25		25.81	110	84	90		
95-1073	1	44	30		21.14	111	92	68		
91-1321	1	74	5		24.38	92	59	116	108	-9
89-188	1	64	40		26.13	137	112	83		
92-303	1	68	20		25.81	89	74	93		
89-1469	1	72	40		23.89	76	44	153	96	-37
89-844	1	66	15		24.22	118	130	86		
89-438	1	78	25		24.31	88	44	160	133	-17
91-619	1	72	60		21.34	98	48	140	86	-39
89-487	1	75	40		23.75	76	36	106	86	-19
89-220	1	68	40		21.29	91	48	108		
95-1323	1	57	25		26.02	78	54	106	85	-20
89-558	1	67	40		21.51	66	48	228	193	-15
90-1034	1	66	66		24.86	101	105	84		
89-475	1	74	60		26.02	66	56	80		
95-1304	1	60	30		23.22	87	58	121		
87-1324	1	48	36		22.49	74	48	90		
91-808	1	71	7		22.84	94	81	93		
90-239	1	77	50		25.65	56	23	226	193	-15
88-1201	1	64	45		22.38	85	84	86		
95-1242	1	65	40		23.50	84	54	144	118	-18
90-1123	1	76	25		24.66	103	97	106	93	-13
90-74	1	53	33		23.75	82	88	74		
95-977	1	69	10		25.75	74	56	100		
95-1052	1	57	30		24.77	124	145	84		
95-1407	1	63	30		23.66	91	72	138	110	-19
95-569	1	71	40		24.43	107	82	112		
95-687	1	62	30		23.66	88	61	211	128	-40
83-918	1	72	25		25.26	112	131	92		
84-12	1	66	10		26.03	102	111	98		
95-891	1	71	40		23.76	84	40	81		
95-200	1	67	30		25.63	104	46	115		
95-752	1	67	40		25.78	105	120	110		
95-782	1	53	40		25.68	102	107	116		
95-1399	2	66	25		23.90	53	57	132	132	0
85-1214	1	51	30		22.03	84	79	106		
95-1449	1	68	50		22.94	77	41	161	139	-14
95-1444	1	73	20		21.09	78	47	183	160	-12
95-1493	1	71	30		25.89	101	81	97		
95-1418	2	45	15		22.54	75	40	177	137	-23
95-1397	1	50	30		21.25	110	88	95		

Témoins fumeurs - non fumeurs

Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
n		49	49		49	49	49	49		18
Moyenne		64,449	32,286		24,073	91,245	73,673	116,857		-19,222
Ecart type		8,622	13,161		1,772	17,398	30,258	39,986		11,069

TÉMOINS NON FUMEURS										
Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
95-1191	1	70	0		26,02	107	104	72		
89-191	2	72	0		22,77	67	47	89		
95-1195	1	74	0		25,09	90	63	104		
88-1008	1	76	0		21,56	117	144	90		
95-1198	1	57	0		22,49	107	113	80		
90-1418	1	52	0		23,56	84	48	146	100	-32
90-1335	1	72	0		21,63	98	113	80		
90-797	1	60	0		25,95	92	86	126		
95-1235	2	70	0		21,36	103	73	86		
95-1121	2	75	0		23,50	97	108	117		
95-1137	1	68	0		25,56	68	38	153	100	-35
91-176	1	58	0		25,82	62	70	83		
95-1167	1	62	0		22,38	76	62	119		
91-554	1	66	0		23,78	98	94	92		
91-880	1	68	0		22,15	89	80	100		
95-1328	1	50	0		26,12	124	149	93		
95-1292	1	81	0		23,37	99	117	98		
92-81	2	68	0		25,44	82	76	107		
91-770	2	51	0		22,58	60	48	92		
95-1298	2	62	0		23,36	57	34	124	94	-24
89-1376	2	75	0		21,43	106	121	87		
95-1244	1	55	0		26,30	118	135	100		
95-1249	1	84	0		23,30	130	129	104		
95-961	1	76	0		23,50	91	77	89		
95-964	1	73	0		24,67	111	125	106		
95-968	2	74	0		22,64	112	88	90		
92-915	1	77	0		25,54	88	90	90		
95-992	1	66	0		25,99	109	83	102		
95-1003	2	69	0		21,51	123	95	72		
95-838	1	66	0		24,53	110	113	97		
95-867	2	65	0		23,82	108	74	92		
95-881	1	74	0		25,68	120	90	72		
95-915	1	66	0		25,30	138	124	83		
95-953	1	71	0		23,03	104	88	95		
95-571	1	56	0		25,38	99	83	82		
95-590	2	74	0		21,85	88	64	92		
95-594	1	57	0		24,77	107	119	91		
95-605	2	71	0		19,11	81	34	121		
95-626	1	59	0		23,91	96	63	103		
95-644	2	68	0		21,75	116	127	75		
95-641	1	65	0		25,24	91	87	113		
94-1482	1	66	0		25,55	79	96	104		
95-710	1	83	0		21,43	89	77	130	123	-5

Témoins fumeurs - non fumeurs

Numéro	Sexe	Age	AP	Med	PT2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
95-725	1	59	0		25.31	98	125	93		
95-733	1	62	0		23.53	77	89	80		
95-741	2	86	0		23.33	84	75	124		
95-753	2	59	0		21.83	128	130	106		
95-1584	2	67	0		21.23	104	66	144	123	-15
95-1500	2	64	0		21.78	100	112	94		
95-1443	2	61	0		25.39	85	47	144	108	-26
95-1529	1	65	0		22.86	99	73	140	104	-28
n	51	51	51		51	51	51	51		7
Moyenne		67.10			23.05	97.31	88.75	101.29		-23.29
Ecart type		8.377			1.886	18.308	30.079	20.482		10.259
t		1.558			1.516	1.698	2.498	2.464		0.840
p		0.12237			0.13277	0.09270	0.01417	0.01549		0.40937

MALADES avec Bêta-bloquants NON SELECTIFS 1,2,3,4										
Numéro	Sexe	Age	AP	Med	PT2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
92-462	1	48	40	1	24.52	95	63	324	111	-65
95-907	1	63	40	2	24.84	44	16	224	210	-9
95-913	2	78	0	2	23.49	110	82	144	131	-9
84-621	1	67	20	4	22.85	99	90	113		
84-1211	1	69	0	1	22.85	73	57	146		
84-1441	1	41	20	2	20.99	84	80	86		
82-828	1	65	35	3	23.73	73	69	141	128	-9
95-1591	1	67	0	2	23.14	105	64	140	133	-9
95-1624	2	65	0	2	24.56	112	93	100		
95-1473	1	71	10	1	25.25	101	70	141		
95-1129	1	64	0	2	25.45	112	127	98		
94-1407	1	69	0	2	23.62	101	135	82		
95-1384	1	57	50	2	25.82	101	132	96		
95-1319	1	49	0	1	22.80	106	74	166	103	-38
93-456	1	74	0	2	26.07	114	89	221	108	-61
n	16	15	15	15	15	15	15	15		
Moyenne		62.467			23.992	95.333	82.733	148.733		
Ecart type		10.281			1.402	19.268	31.176	65.203		

MALADES avec Bêta-bloquants SELECTIFS 5,6,7,8,9,10,11,12										
Numéro	Sexe	Age	AP	Med	PT2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
88-1399	2	61	0	9	21.09	82	74	82		
95-952	2	70	0	8	25.47	125	79	94		
90-1145	2	69	0	9	23.17	95	81	93		
92-14	1	65	45	9	23.20	80	86	186	73	-58
92-816	1	50	30	9	25.00	83	112	140	80	-43
95-892	2	76	0	12	24.97	56	79	214	212	-1
89-1070	1	51	30	10	25.08	83	82	133	86	-50
95-841	1	75	10	5	24.39	68	53	243	114	-63
95-1179	2	72	0	9	24.60	83	58	90		
89-1281	1	66	0	10	23.05	93	107	86		
92-655	2	66	0	10	23.44	89	60	97		
95-851	1	61	10	9	25.28	135	128	125	68	-45
95-1190	1	68	10	11	24.39	89	55	144	102	-29
91-417	1	71	0	10	22.08	117	86	80		
95-830	2	74	0	12	24.97	107	85	148	88	-40
91-372	1	66	20	10	26.30	98	107	85		
90-781	1	71	0	12	25.74	76	38	113		
90-287	1	79	0	8	23.31	99	106	146	100	-32
92-890	1	82	40	8	25.74	70	92	126		
95-1085	1	67	0	5	23.87	128	119	96		
90-1288	1	69	8	12	24.32	81	66	96		
95-828	1	56	10	5	22.79	123	118	105		
95-890	2	59	0	11	20.44	134	102	70		
89-1013	1	71	40	8	21.60	79	74	160	73	-54
95-814	1	51	5	12	23.98	122	157	93		
84-1193	1	43	26	9	22.23	100	85	90		
90-1474	1	67	20	9	22.40	94	82	233	80	-65

Numéro	Sexe	Age	AP	Med	P/T2	VEMS %	DEM50	RVa Avant	RVa Après	Révers.
94-1020	1	58	0	6	23.50	110	143	92		
94-1069	2	67	0	12	22.43	67	37	141	91	-35
94-1091	1	61	40	10	23.88	91	79	150	85	-43
95-1611	2	63	0	7	19.47	90	53	93		
95-1676	1	74	40	12	22.77	73	35	221	166	-25
95-1628	1	57	15	9	25.46	87	58	171	131	-23
95-1490	1	74	45	10	24.15	117	96	80		
95-1483	1	71	40	6	24.67	103	94	181	113	-37
95-1602	1	72	0	10	24.16	98	53	143	96	-33
95-1447	2	70	0	11	17.22	80	54	145	103	-29
95-1448	1	55	30	12	25.40	90	73	129		
95-1439	1	69	0	10	22.77	82	66	135		
95-1410	1	72	0	8	25.35	83	54	97		
95-1536	2	74	0	9	24.88	120	81	142	142	0
94-848	1	58	10	8	25.55	98	134	98		
94-949	2	72	70	6	23.40	108	75	129	91	-29
90-1461	1	64	0	8	25.52	113	117	173	93	-46
94-1101	1	46	0	10	22.85	62	30	254	141	-44
94-1115	1	68	25	12	23.18	101	130	78		
94-1108	1	67	0	6	24.22	96	67	106		
95-1143	1	78	0	10	21.63	92	63	101		
95-628	2	74	0	6	23.11	121	77	80		
94-1361	1	72	50	9	23.04	95	70	140	103	-28.4
94-1380	2	72	0	6	22.26	84	65	90		
95-630	2	76	0	10	25.78	104	66	107		
94-1413	1	78	10	9	25.76	101	92	101		
94-1452	1	38	10	12	24.46	103	132	82		
94-1456	1	37	20	8	25.61	94	82	88		
95-236	1	61	0	10	21.48	99	84	127		
95-709	1	63	0	10	23.53	119	119	198	138	-30
94-1511	1	36	20	8	26.06	102	98	99		
95-729	2	83	0	11	23.95	97	78	136		
95-736	1	76	25	12	22.98	95	74	95		
95-746	1	48	20	12	25.25	109	103	109		
95-807	1	63	0	6	24.02	77	43	293	161	-45
94-1418	1	65	10	12	26.25	78	64	124		
94-836	1	62	0	6	25.71	111	98	148	99	-33
95-1622	1	68	30	10	25.92	93	85	179	174	-3
95-1492	1	73	0	12	25.97	91	56	229	183	-18
95-1347	2	75	0	6	22.32	83	69	102		
90-186	1	68	0	12	26.26	103	77	86		
91-783	2	72	0	8	20.22	90	160	95		
91-750	1	78	0	10	25.26	92	72	88		
89-534	1	68	0	5	22.74	87	85	80		
91-347	1	69	30	12	22.46	94	97	73		
91-1381	1	75	0	9	25.39	102	119	277	120	-56
90-1345	1	68	65	8	26.17	78	58	580	366	-37
90-613	1	70	20	12	24.92	77	55	80		
95-1253	1	67	0	12	20.20	99	58	117		
90-445	1	66	35	8	25.00	124	123	86		
95-1064	2	83	0	9	25.88	133	122	100		

Béta-Bloq

92-633	2	68	0	10	22.68	100	67	338	150	-55
95-973	1	65	0	12	24.16	114	101	101	147	-36
95-982	1	75	0	9	26.40	97	54	231	114	-46
95-1032	1	79	0	5	23.14	100	102	248	119	-46
95-1041	2	74	40	10	24.52	52	22	177	96	-46
95-910	1	49	15	12	26.00	91	74	119	96	-46
94-992	2	68	0	9	26.05	85	58	177	96	-46
n		85			85	85	85	85		
Moyenne		65.929			23.943	95.576	82.365	137.859		
Ecart type		10.016			1.768	17.321	28.560	74.536		
t		1.230			0.101	0.049	0.045	0.501		
P		0.22174			0.91950	0.36079	0.96383	0.61772		

ON A IMPRIMER N° 3

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RESUME

Les  $\beta$ -bloquants sont susceptibles de révéler ou de majorer un trouble obstructif bronchique. Cette étude tente de déterminer la prévalence de l'altération d'indices d'obstruction (VEMS, DEM 50, RVa) dans une population de 100 patients sains sur le plan respiratoire et traités par  $\beta$ -bloquants pour une pathologie cardiaque coronarienne ou valvulaire. Les résultats sont comparés à ceux de 100 témoins présentant le même type de pathologie mais non traités par  $\beta$ -bloquants. Le tabagisme est pris en compte. Les RVa sont l'indice le plus informatif puisqu'elles sont significativement élevées par rapport à celles de la population témoin et que 40 p. cent des patients sous  $\beta$ -bloquants ont des RVa augmentées. Une hyperréactivité bronchique peut ainsi être suspectée : étiologie cardiaque en rapport avec une insuffisance ventriculaire gauche, pathologie respiratoire a minima sans signes cliniques ? Les parasympholytiques sont efficaces dans la moitié des cas ce qui pourrait faire évoquer une participation cholinergique. Ces résultats suggèrent une conduite pratique pour s'assurer de la tolérance respiratoire d'un traitement  $\beta$ -bloquant : mesure indispensable des RVa pour déceler l'obstruction à un stade précoce et surveillance des patients avec léger trouble obstructif surtout si l'on veut augmenter les doses.

## MOTS CLES

- BETA-BLOQUANTS
- FONCTION RESPIRATOIRE
- PATHOLOGIE CARDIAQUE