

UNIVERSITE de LIMOGES  
Faculté de Pharmacie

ANNEE 1997

SCD UNIV.LIMOGES



THESE N°

324 / 1

**L'EXPLORATION  
FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE  
PRE-OPERATOIRE DU CORONARIEN :  
INFLUENCE DES BÊTA-BLOQUANTS  
ET DE LA FRACTION  
D'EJECTION VENTRICULAIRE GAUCHE**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**



*présentée et soutenue publiquement le 29 Septembre 1997*

par

**Adeline BLONDEL**

née le 12 Juillet 1971 à Limoges (Haute-Vienne)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur BUXERAUD J. ....	PRESIDENT
Monsieur le Professeur MENIER R. ....	JUGE
Monsieur LAGORCE J.-F., <i>Maître de Conférences</i> ....	JUGE
Mademoiselle le Docteur ANTONINI M.-T. ....	JUGE
Monsieur le Docteur VIROT P. ....	JUGE

# UNIVERSITÉ DE LIMOGES FACULTÉ DE PHARMACIE

---

**DOYEN DE LA FACULTÉ :** Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

**ASSESEURS :** Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard  
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

**PROFESSEURS :**

**BENEYTOUT** Jean-Louis      BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

**BERNARD** Michel              PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE

**BOSGIRAUD** Claudine        BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE  
PARASITOLOGIE

**BROSSARD** Claude            PHARMACOTECHNIE

**BUXERAUD** Jacques         CHIMIE ORGANIQUE  
CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

**CARDOT** Philippe            CHIMIE ANALYTIQUE

**CHULIA** Albert                PHARMACOGNOSIE

**DELAGE** Christiane          CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE

**GHESTEM** Axel                BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

**HABRIOUX** Gérard            BIOCHIMIE FONDAMENTALE

**LACHATRE** Gérard          TOXICOLOGIE

**MOESCH** Christian            HYGIÈNE

**LOUDART** Nicole              PHARMACODYNAMIE

**SECRÉTAIRE GÉNÉRAL DE LA FACULTÉ - CHEF DES SERVICES  
ADMINISTRATIFS**

**POMMARET** Maryse

A mes parents

Cette thèse est l'aboutissement des longues études que vous m'avez permis de poursuivre. Merci pour le soutien et la confiance que vous m'avez témoignés pendant toutes ces années.

A mes grand-parents

Je vous remercie de l'affection et de l'intérêt que vous avez manifestés à mon égard durant mes études.

A Cédric

A Agnès

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

Vous m'avez convaincue de poursuivre ces études passionnantes, tout au long de ces années j'ai admiré la qualité de votre enseignement et votre disponibilité à mon égard.

Merci de me faire aujourd'hui l'honneur de présider ce jury.

Soyez assurés, avec Françoise, de ma profonde reconnaissance et de mon plus grand respect.

A Monsieur le Professeur MENIER  
Professeur des Universités, Physiologie  
Praticien Hospitalier  
Chef de Service

Je tiens à vous exprimer tous mes remerciements  
pour m'avoir permis de réaliser cette thèse dans  
votre service.

Merci d'avoir bien voulu prendre sur votre temps  
pour siéger dans ce jury.

Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Mademoiselle le Docteur ANTONINI  
Maître de Conférence des Universités  
Praticien Hospitalier, Physiologie et  
Explorations Fonctionnelles Respiratoires

Tout au long de ce travail, vous m'avez guidée avec une gentillesse exceptionnelle. Je vous en suis infiniment reconnaissante. Les conseils que vous m'avez prodigués ont été pour moi une aide précieuse.

Je vous remercie de l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé et du temps que vous avez voulu me consacrer.

Soyez assurée de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur VIROT  
Praticien Hospitalier, Cardiologie

Je tiens à vous exprimer mes remerciements pour l'aide que vous m'avez apportée et pour la disponibilité dont vous avez fait preuve à mon égard.

Vous avez contribué de manière fondamentale à la réalisation de ce travail.

Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur LAGORCE

Maître de Conférences des Universités, Chimie Organique

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

Soyez en remercié et assuré de toute ma gratitude.

A Monsieur DALMAY

Ingénieur dans le service de Physiologie de la  
Faculté de Médecine

Je tiens à vous exprimer tous mes remerciements  
pour avoir réalisé le travail statistique de cette  
thèse avec toute la gentillesse, la disponibilité et  
la compétence qui vous caractérisent.

A tout le personnel des services de  
Cardiologie et des Explorations Fonctionnelles Respiratoires

Toute ma reconnaissance pour l'accueil que vous  
m'avez réservé et pour votre gentillesse.

A Eliane

Merci pour la patience et la compétence dont vous avez fait  
preuve pour réaliser la saisie de cette thèse.

## PLAN

### INTRODUCTION

### 1ÈRE PARTIE : CORONAROPATHIES ET $\beta$ -BLOQUANTS

#### I - LES CORONAROPATHIES

##### 1. DÉFINITION

- 1.1. L'ANGINE DE POITRINE
- 1.2. L'INFARCTUS DU MYOCARDE
- 1.3. DÉBIT CARDIAQUE, FRACTION D'ÉJECTION VENTRICULAIRE GAUCHE (FEVG) ET INSUFFISANCE CARDIAQUE
  - 1.3.1. Débit cardiaque et FEVG
  - 1.3.2. Insuffisance cardiaque

##### 2. LE CATHÉTÉRISME CARDIAQUE

- 2.1. DÉFINITION
- 2.2. INDICATIONS
- 2.3. DÉROULEMENT DE L'EXAMEN
- 2.4. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS
  - 2.4.1. Angioplastie coronaire
  - 2.4.2. Chirurgie de revascularisation myocardique par pontage
  - 2.4.3. Traitement médical de prévention de l'athérosclérose

#### II - LES $\beta$ -BLOQUANTS

##### 1. DÉFINITION

##### 2. STRUCTURE : RELATION STRUCTURE-ACTIVITÉ

- 2.1. STRUCTURE
- 2.2. RELATION STRUCTURE-ACTIVITÉ

##### 3. PHARMACOLOGIE

- 3.1. PHYSIOLOGIE DES RÉCEPTEURS  $\beta$ -ADRÉNERGIQUES
  - 3.1.1. Deux types de récepteurs  $\beta$  :  $\beta_1$  et  $\beta_2$
  - 3.1.2. Structure moléculaire du récepteur  $\beta$ -adrénergique
  - 3.1.3. Régulation du récepteur  $\beta$ -adrénergique
- 3.2. POUVOIR  $\beta$ -ADRÉNOLYTIQUE

- 3.3. SÉLECTIVITÉ  $\beta$ -ADRENERGIQUE
- 3.4. ACTIVITÉ SYMPATHOMIMÉTIQUE INTRINSÈQUE (ASI)
- 3.5. ACTIVITÉ STABILISANTE DE MEMBRANE (ASM) : "EFFET QUINIDINE LIKE" OU ACTION ANESTHÉSIQUE LOCALE

#### **4. CLASSIFICATION DES $\beta$ -BLOQUANTS :**

#### **5. PHARMACOCINÉTIQUE**

- 5.1. CHEZ L'ADULTE SAIN
  - 5.1.1. Résorption et biodisponibilité
  - 5.1.2. Métabolisme des  $\beta$ -bloquants
  - 5.1.3. Fixation aux protéines plasmatiques
  - 5.1.4. Distribution
  - 5.1.5. Élimination et demi-vie

#### **6. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES**

- 6.1. EFFETS HÉMODYNAMIQUES
  - 6.1.1. Effets hémodynamiques généraux :
  - 6.1.2. Effets hémodynamiques régionaux
- 6.2. EFFETS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES
- 6.3. EFFETS SUR LE SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTÉRONE (SRAA)
- 6.4. EFFETS RÉNAUX
- 6.5. EFFETS TRACHÉOBRONCHIQUES
  - 6.5.1. L'innervation bronchique
  - 6.5.2. Conséquences de la prise de  $\beta$ -bloquants

#### **7. INDICATIONS DES $\beta$ -BLOQUANTS DANS LES CORONAROPATHIES**

- 7.1.  $\beta$ -BLOQUANTS ET ANGOR
- 7.2.  $\beta$ -BLOQUANTS ET INFARCTUS DU MYOCARDE
- 7.3.  $\beta$ -BLOQUANTS ET HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA)
- 7.4.  $\beta$ -BLOQUANTS ET TROUBLES DU RYTHME
- 7.5. PLACE DES  $\beta$ -BLOQUANTS DANS LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DES CORONARIENS

#### **8. CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

- 8.1. DOMAINE CARDIAQUE
- 8.2. DOMAINE PULMONAIRE
- 8.3. DOMAINE VASCULAIRE
- 8.4. DOMAINE NEUROLOGIQUE
- 8.5. DIABÈTE
- 8.6. INSUFFISANCE RÉNALE
- 8.7. INSUFFISANCE HÉPATIQUE
- 8.8. INTERVENTION CHIRURGICALE

## 2ÈME PARTIE : EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE PRÉ-OPÉRATOIRE DU CORONARIEN

### 1. INTRODUCTION

### 2. L'EXAMEN SPIROGRAPHIQUE

### 3. LA COURBE DÉBIT - VOLUME

### 4. MESURE PLÉTHYSMOGRAPHIQUE DE LA RÉSISTANCE DES VOIES AÉRIENNES (RVA)

4.1. PRINCIPE

4.2. MESURE

4.3. INTERPRÉTATION

### 5. LA GAZOMÉTRIE

### 6. L'ÉVALUATION DU RISQUE

## 3ÈME PARTIE : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

### 1. POPULATION ÉTUDIÉE

### 2. MÉTHODE

2.1. L'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE

2.2. LA CORONAROGRAPHIE

2.3. ANALYSE STATISTIQUE

### 3. RÉSULTATS

3.1. LES INDICES EFR SONT-ILS MODIFIÉS PAR LA PRISE DE  $\beta$ -BLOQUANTS ?

3.2. LES INDICES EFR SONT-ILS MODIFIÉS PAR LA FRACTION D'ÉJECTION ?

3.3. EXISTE-T-IL DANS LA POPULATION  $\beta$ -BLOQUANTS NON FUMEURS UNE RELATION ENTRE L'AUGMENTATION DE LA RVA ET LA BAISSSE DE LA FRACTION D'ÉJECTION ?

3.4. LES INDICES SONT-ILS MODIFIÉS EN FONCTION DU TEMPS QUI SÉPARE LA CORONAROGRAPHIE DE L'EFR ?

## 4ÈME PARTIE : DISCUSSION

### CONCLUSION

### LEXIQUE

### BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) fait partie du bilan pré-opératoire d'un pontage aorto-coronarien. Elle est en effet prescrite à titre systématique (c'est-à-dire en l'absence de facteurs de risque) pour tous les actes de chirurgie thoracique (références médicales opposables 1995).

L'examen du dossier des patients fait apparaître qu'un certain nombre d'entre eux reçoit des médicaments bêtabloquants ( $\beta$ -bloquants), ces derniers étant largement utilisés dans le domaine cardio-vasculaire.

Ces médicaments, en bloquant les récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques, exposent entre autre à des manifestations obstructives bronchiques.

Cette étude tente, sur une population de patients coronariens sans pathologie respiratoire connue et traitée par  $\beta$ -bloquants, de mettre en évidence une altération des indices EFR. Les résultats sont comparés à une population contrôle présentant le même type de pathologie cardiaque mais non traitée par  $\beta$ -bloquants.

L'influence de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FE) est recherchée : cette étude faisant suite à celle de CANTEGREL 1996 (15) qui avait évoqué la possibilité d'un lien entre la diminution de la FE et l'augmentation de la résistance aérienne.

1ère PARTIE

CORONAROPATHIES

ET

$\beta$ -BLOQUANTS

I - LES CORONAROPATHIES

## 1. DÉFINITION (10)

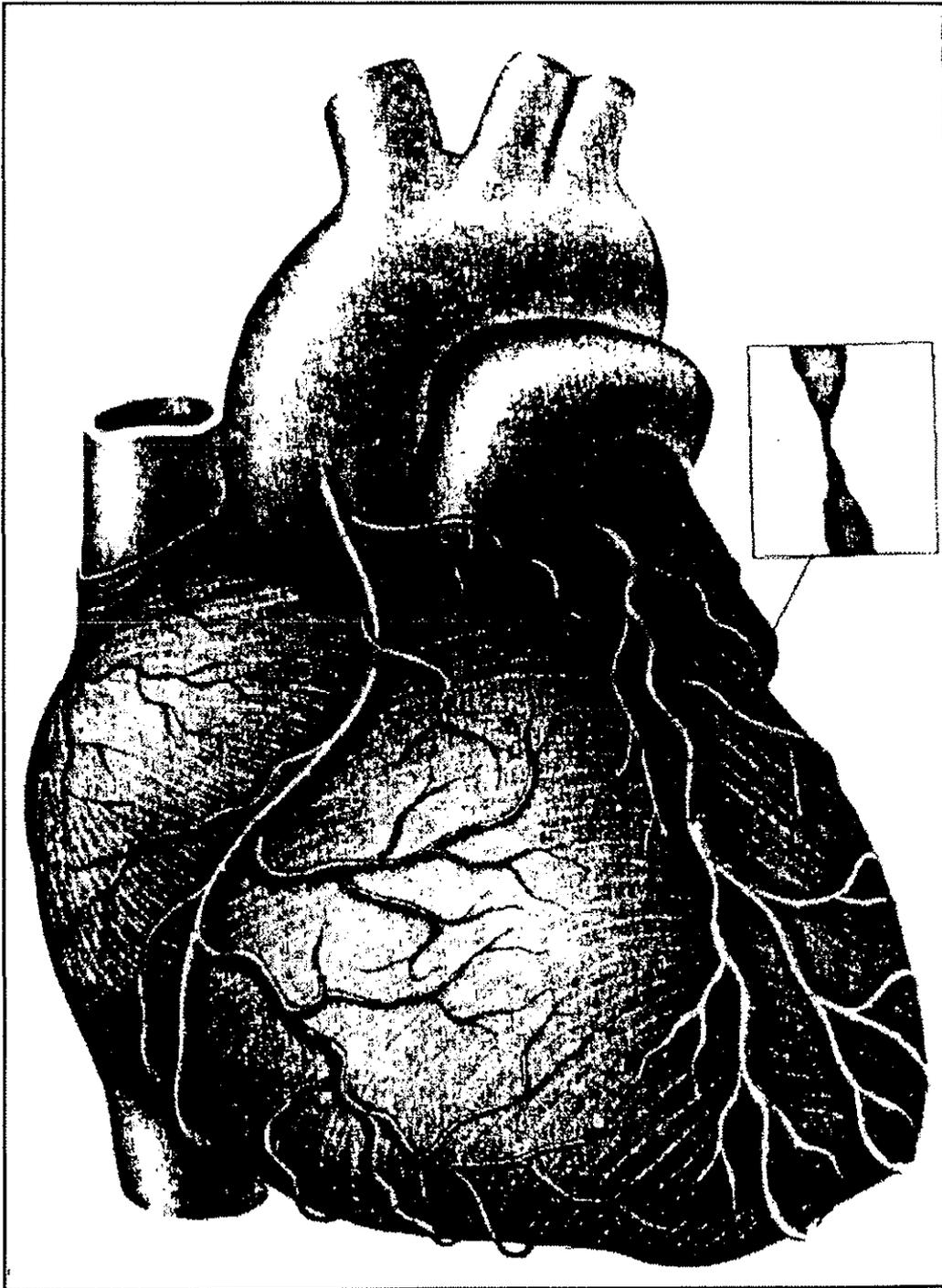
L'insuffisance coronarienne est l'incapacité pour la circulation coronaire d'assurer les besoins en oxygène du myocarde de façon parfaite.

Cette maladie a une nette prédominance masculine, sa fréquence augmente avec l'âge (surtout après 50 ans).

Les mécanismes en cause peuvent être :

- ♦ un rétrécissement des artères coronaires par athérosclérose (cause la plus fréquente) (*figure 1*) ;
- ♦ un spasme coronaire, une thrombose brutale (sans sténose) ;
- ♦ une insuffisance coronaire fonctionnelle (anémie, tachycardie, rétrécissement aortique) ;
- ♦ exceptionnellement des anomalies congénitales ou des anévrismes des coronaires.

Les conséquences physiopathologiques seront l'angine de poitrine (lors de sténoses coronaires) et l'infarctus du myocarde (lorsque l'artère coronaire ou l'une de ses branches s'obstrue complètement).



*Figure 1* : Rétrécissement des artères coronaires par athérosclérose.

### 1.1. L'ANGINE DE POITRINE (10, 11)

- C'est une douleur thoracique "en barre" survenant à l'effort et cédant quelques minutes après l'arrêt de l'effort. L'administration de trinitrine par voie sublinguale fait disparaître la douleur presque instantanément.

- On distingue : **l'angor stable** : douleurs peu fréquentes pour des efforts toujours importants.

**l'angor instable** ou "syndrome de menace" : pour des efforts de plus en plus minimes, ou spontanés, ou à heures fixes, de même que l'apparition récente et grave d'angor (*de novo*).

C'est une urgence thérapeutique nécessitant l'hospitalisation du malade car le risque d'infarctus du myocarde est grand.

- L'évolution de cette affection est imprévisible, un angor peut rester stable pendant de nombreuses années, mais il peut se compliquer à tout moment d'infarctus du myocarde ou de mort subite lorsque survient une rupture de plaque d'athérome à l'origine d'une thrombose.
- Les facteurs de risque seront ceux de l'athérosclérose (tabagisme, hypertension artérielle, diabète, hyperlipidémie, hyperuricémie, surcharge pondérale,...) et la prédominance masculine.

- Les examens pouvant aider au diagnostic sont nombreux :
  - ♦ l'épreuve d'effort (*figures 2 et 3*) ;
  - ♦ la scintigraphie myocardique ;
  - ♦ le test à l'ISUPREL\* et le test de stimulation de l'oreillette droite ne sont pratiquement plus réalisés ;
  - ♦ l'échographie avec perfusion de dobutamine explore la viabilité du myocarde ;
  - ♦ la coronarographie (voir I chap. 2).
  
- Le traitement de l'angine de poitrine comporte plusieurs possibilités :
  - \* Mesures hygiéno-diététiques :
    - ♦ la suppression ou la correction des facteurs de risque.
  
  - \* Traitement de la crise :
    - ♦ l'administration de trinitrine par voie sublinguale à la moindre douleur.
  
  - \* Traitement de fond destiné à éviter ou limiter l'ischémie :
    - ♦ les dérivés nitrés retard prolongent l'action vasodilatatrice de la trinitrine et sont souvent associés aux autres traitements ;
    - ♦ les  $\beta$ -bloquants constituent le traitement majeur de l'insuffisance coronarienne (voir 1ère partie II) ;
    - ♦ les inhibiteurs calciques ;
    - ♦ l'Amiodarone (CORDARONE\*) ;
    - ♦ les activateurs des canaux potassiques (IKOREL\*, ADANCOR\*).

\* Traitement pour diminuer le risque de thrombose :

- ♦ les antiagrégants plaquettaires (aspirine, ticropidine, anti GPIIbIIIa) ;
- ♦ les anticoagulants sont indiqués en cas de syndrome de menace (héparine).

\* Traitement des rétrécissements coronaires :

- ♦ après une coronarographie qui est le seul examen visualisant les rétrécissements coronaires, le choix doit se porter sur l'angioplastie coronaire ou la revascularisation myocardique. C'est le nombre et l'étendue des lésions qui fait préférer l'une des deux techniques, chez les coronariens les plus sévères (11).
- ♦ les essais médicamenteux pour tenter de faire régresser les plaques d'athérome sont peu probants. Seules les "statines" ont récemment prouvé la baisse de la mortalité des coronariens en stabilisant les plaques d'athérome et en freinant leur évolution.

Figure 2 : Épreuve d'effort

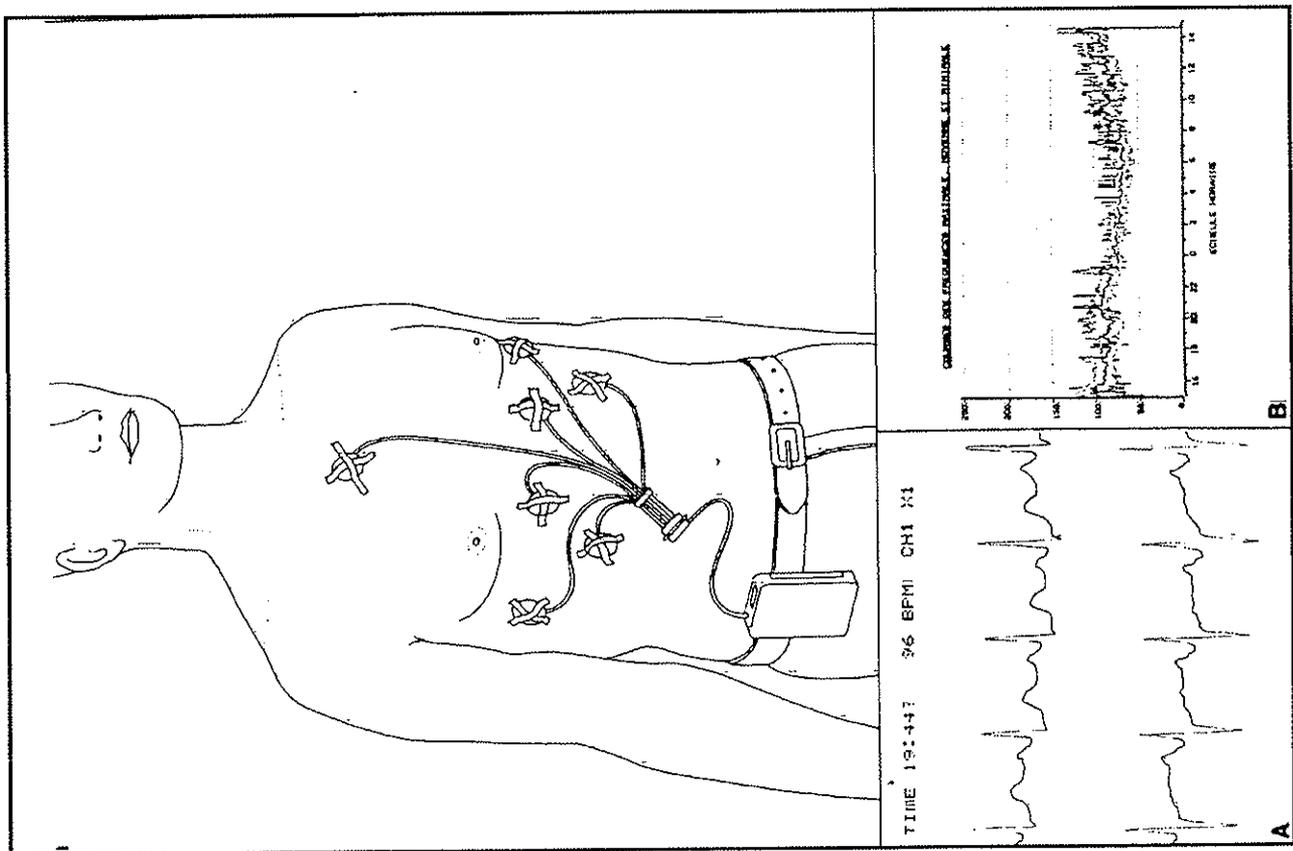
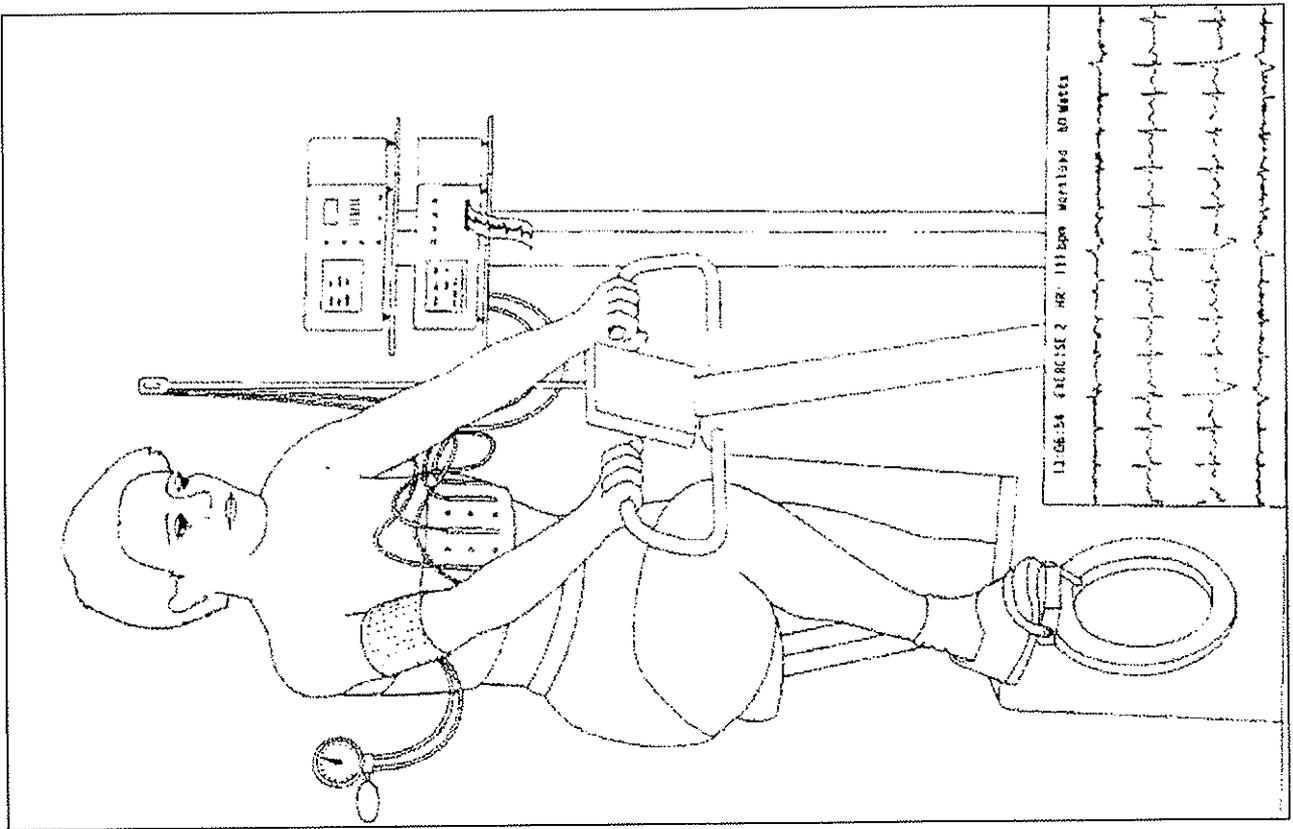
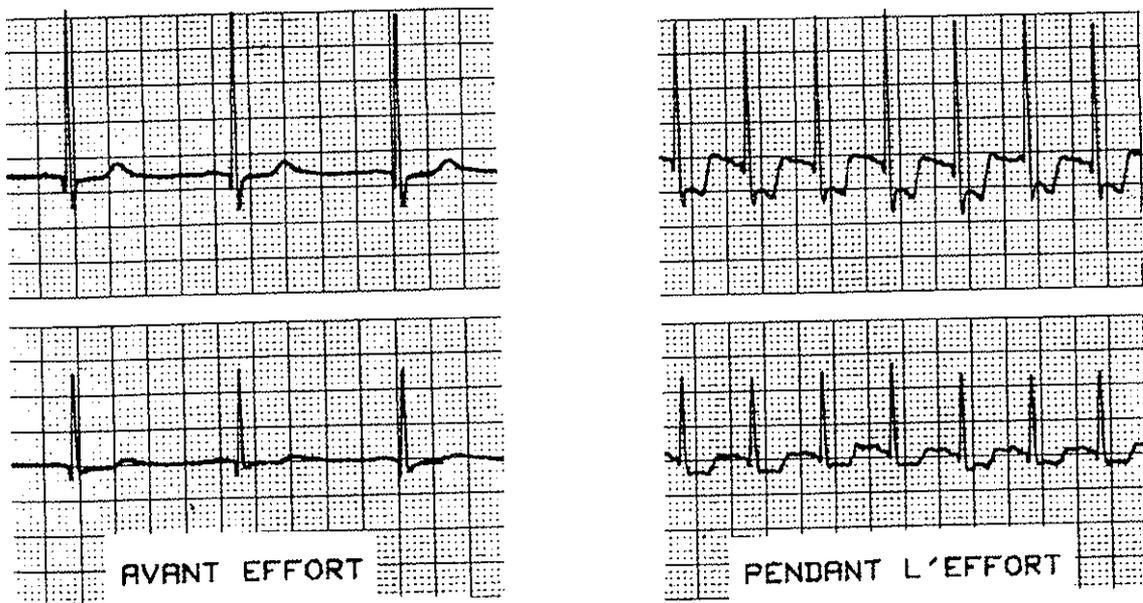
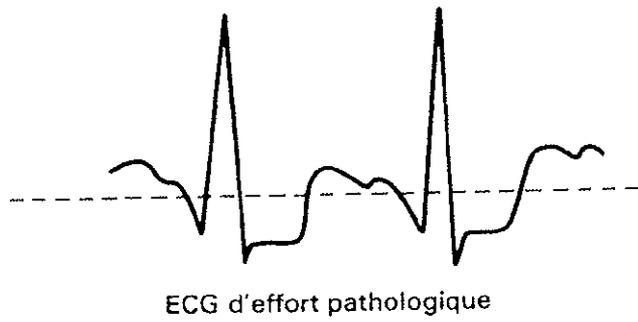
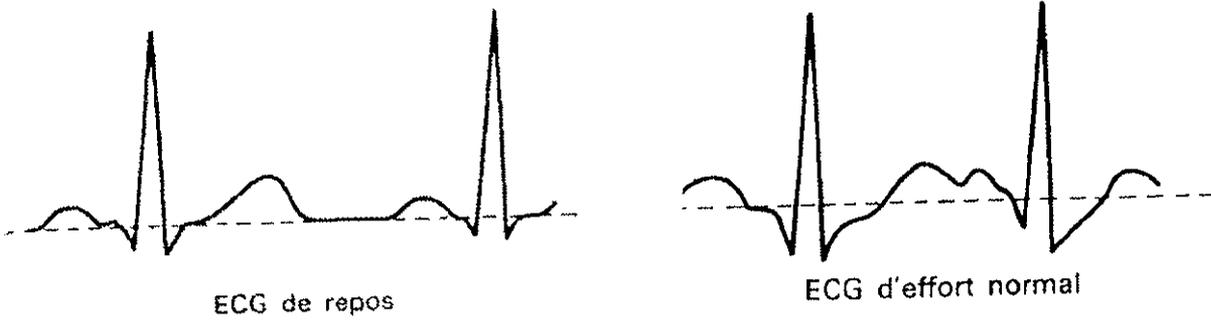


Figure 3 - L'ECG pendant l'épreuve d'effort



Epreuve d'effort pathologique

## 1.2. L'INFARCTUS DU MYOCARDE (3, 10)

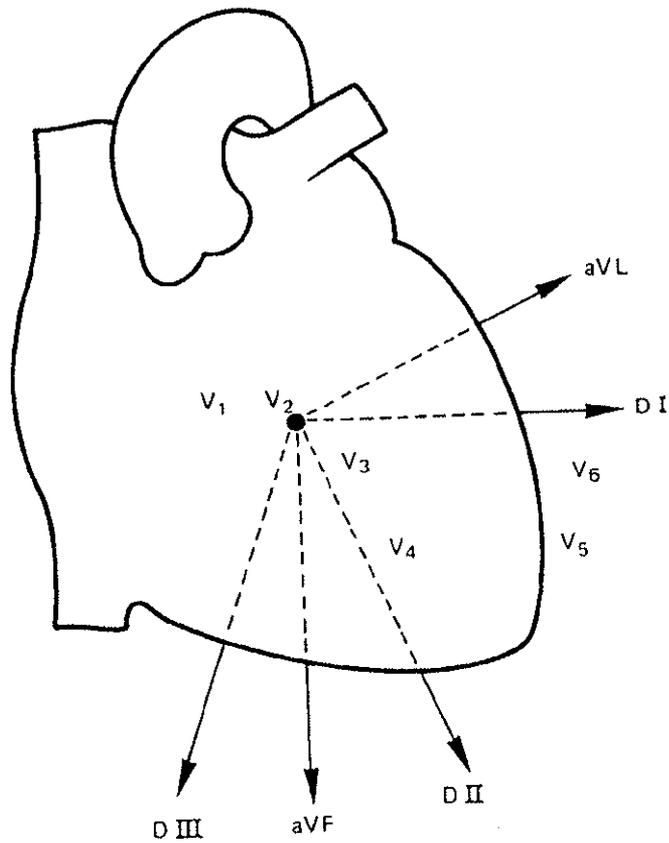
- Il se caractérise par une douleur thoracique irradiant dans le bras, violente et difficilement supportable. Cette douleur se prolonge pendant plusieurs heures, elle s'accompagne de sueurs, de nausées et parfois de vomissements. Elle est résistante à la prise de trinitrine, la chute de tension est constante, le pouls est rapide, une fièvre apparaît au bout de 24 heures, elle dure plusieurs jours. Parfois, la douleur est moins caractéristique : épigastrique, dorsale.... Elle peut même être absente chez le diabétique.
  
- L'électrocardiogramme montre trois sortes d'anomalies :
  - ♦ la lésion (sus-décalage de ST qui disparaît en 3 semaines) ;
  - ♦ l'ischémie (onde T négative et pointue qui disparaît au bout de plusieurs mois) ;
  - ♦ la nécrose (onde Q n'apparaissant que plusieurs heures après le début de l'infarctus et qui en reste une séquelle indélébile).

Ces anomalies s'observent dans les dérivations faisant face au foyer de l'infarctus (*figures 4 et 5*).

Les trois localisations (postérieure, latérale ou antéro-septale) correspondent aux zones vascularisées par les trois troncs coronaires principaux :

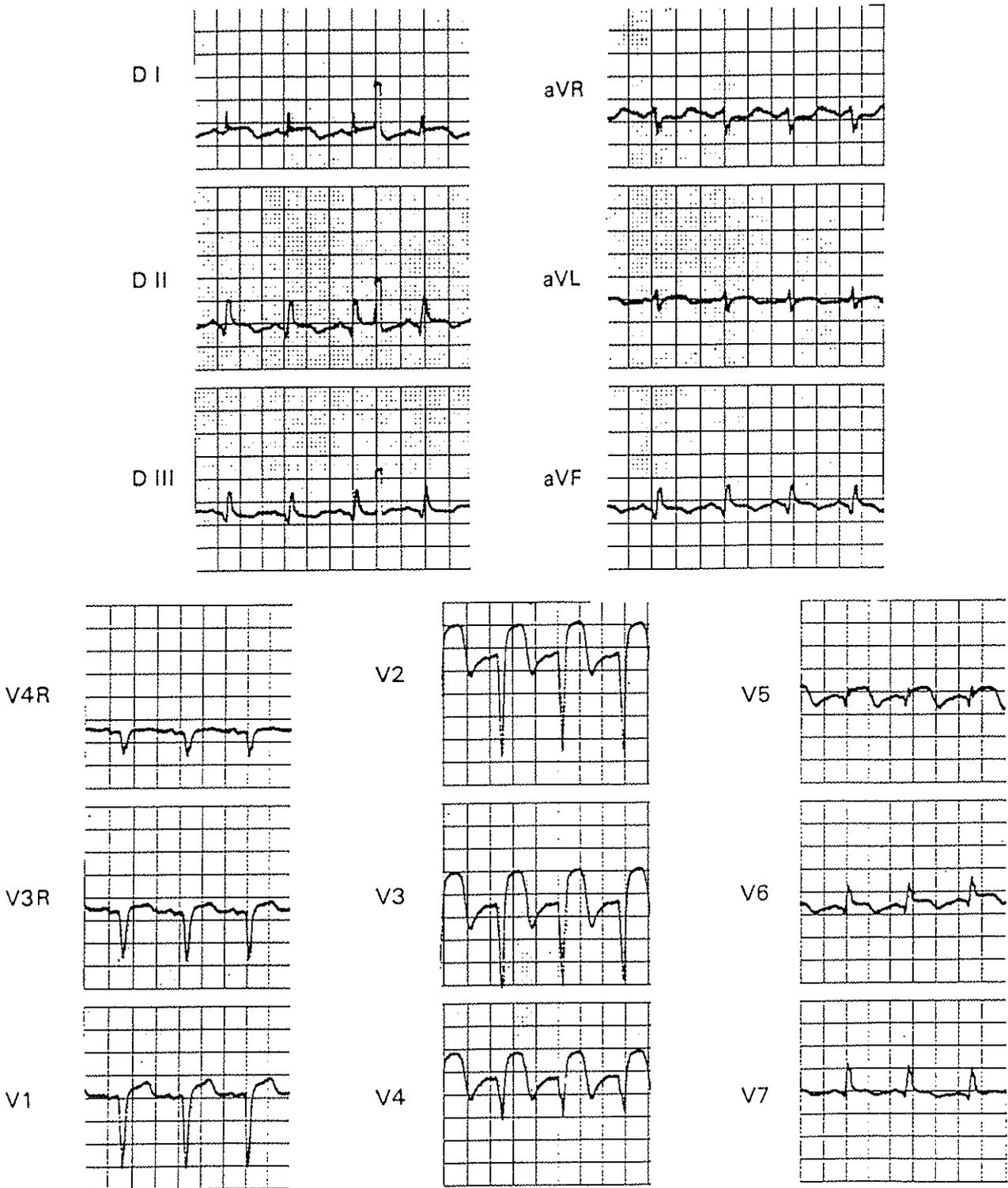
- ♦ l'artère coronaire droite ;
- ♦ l'artère circonflexe ;
- ♦ l'artère interventriculaire antérieure.

*Figure 4* : Localisation E.C.G. d'un infarctus



Onde Q	Territoire nécrosé
DII DIII aVF	Infarctus postérieur
V1 V2 V3 V4	Infarctus antérieur
DI aVL V5 V6	Infarctus latéral

Figure 5 : Infarctus septal massif



- L'infarctus se caractérise également par un syndrome biologique :
  - ♦ sur le plan enzymatique : augmentation précoce de la troponine et de la myoglobine puis de la CPKMB (dès la 6ème heure), puis de la TGO et de la LDH.
  - ♦ autres anomalies : hyperleucocytose, accélération de la VS et augmentation du fibrinogène.
  
- L'évolution au premier mois est favorable dans plus de 85 % des cas, cependant des complications sont toujours possibles (troubles du rythme et/ou de la conduction, extension de la nécrose, péricardite, rupture du pilier de la valve mitrale, communication interventriculaire, mort subite).

Les deuxième et troisième mois après un infarctus, sont la période de convalescence pendant laquelle un patient est réadapté. Il ne persiste, sur le plan anatomique, qu'une zone fibreuse cicatricielle habituellement peu étendue. Il ne doit pas y avoir d'angor résiduel dans le cas contraire, c'est un signe d'alarme qui fait craindre une nouvelle nécrose dans un autre territoire. Une autre complication tardive peut-être une insuffisance cardiaque si la pompe cardiaque est trop altérée.
  
- Le traitement de l'infarctus va comporter deux points :
  - ♦ Un traitement d'urgence (oxygène, héparine en IV, morphine) et une tentative de revascularisation par thrombolytiques en IV ou angioplastie primaire ;
  - ♦ Une surveillance en soins intensifs pendant 3 à 10 jours (fréquence cardiaque, tension artérielle, température, enzymes, ECG et bilan clinique).

L'Aspirine est poursuivie, le relais héparine-AVK se fait rarement actuellement. Le reste du traitement comporte en général des dérivés nitrés, des inhibiteurs calciques et/ou des  $\beta$ -bloquants (voir 1ère partie II chapitre 7), ou des IEC lors de fonction ventriculaire gauche altérée.

### 1.3. DÉBIT CARDIAQUE, FRACTION D'ÉJECTION VENTRICULAIRE GAUCHE (FEVG) ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

#### 1.3.1. Débit cardiaque et FEVG (12)

La fonction essentielle du coeur est de fournir une quantité suffisante de sang oxygéné aux tissus pour satisfaire leurs besoins métaboliques. Le **débit cardiaque** est ainsi un élément fondamental d'appréciation de la performance cardiaque.

Le débit cardiaque est égal au produit de la fréquence cardiaque par le volume d'éjection systolique :

$$Q = FC \times VS$$

Sa régulation est assurée par des facteurs qui contrôlent la fréquence cardiaque d'une part et le volume d'éjection systolique d'autre part. La régulation de la fréquence cardiaque se fait essentiellement par le système parasympathique qui exerce un effet freinateur au niveau du noeud sinusal et le système sympathique, opposé, qui agit par l'intermédiaire des récepteurs  $\beta_1$ .

Le volume d'éjection systolique dépend de trois facteurs déterminants :

- ♦ la précharge, c'est-à-dire la longueur des fibres myocardiques avant la contraction ;
- ♦ la postcharge, c'est-à-dire la charge appliquée à la fibre pendant la contraction ;
- ♦ la contractilité des fibres myocardiques.

Le volume télédiastolique (VTD) est le volume ventriculaire de fin de diastole. Au moment de la contraction cardiaque en systole, le volume d'éjection systolique (VS) est éjecté.

La fraction d'éjection (FE) est le rapport entre le volume d'éjection systolique et le volume télédiastolique :

$$FE = \frac{VS}{VTD} \times 100$$

La normale chez l'adulte est de 67 %  $\pm$  8 % (32).

### **1.3.2. Insuffisance cardiaque (7)**

Elle correspond à l'inaptitude du coeur à assurer un débit circulatoire suffisant, ceci par diminution du débit cardiaque.

La maladie coronarienne occupe la première place dans les causes de l'insuffisance cardiaque : l'altération directe du myocarde entraîne une diminution de la force de contraction et une réduction du nombre de fibres contractiles lors d'infarctus ou d'ischémie prolongée.

L'insuffisance ventriculaire gauche secondaire à l'insuffisance coronarienne se caractérise par une réduction du débit cardiaque, une diminution de la fraction d'éjection et une hyperpression capillaire pulmonaire avec signes pulmonaires en rapport avec une stase dans la circulation pulmonaire.

Une fraction d'éjection inférieure à 40 % est un seuil de probabilité d'insuffisance ventriculaire gauche.

Le degré d'insuffisance ventriculaire gauche peut être aussi apprécié par une classification subjective de gêne fonctionnelle pour les activités de la vie courante : il s'agit de la classification de la NYHA (New York Heart Association).

Elle reste d'actualité.

### Classification de la NYHA

I	Aucune limitation des activités chez un sujet porteur de cardiopathie
II	Légère limitation des activités physiques, dyspnée à la suite d'activités quotidiennes avec efforts physiques importants
III	Limitation marquée des activités physiques, dyspnée même à la suite d'activités ordinaires légères
IV	Incapacité d'exécuter toute activité physique sans dyspnée ou dyspnée de repos

Les signes fonctionnels d'une insuffisance ventriculaire gauche associent :

- ♦ une dyspnée d'effort puis de décubitus ;
- ♦ des accès de toux nocturnes (oedème pulmonaire subaigu) ;
- ♦ l'oedème pulmonaire aigu ou crise paroxystique avec toux, grésillement laryngé, expectoration et polypnée ;
- ♦ l'asthme cardiaque qui débute de la même façon que l'oedème aigu du poumon, avec tous les caractères cliniques de l'asthme bronchique mais qui survient surtout chez les sujets présentant une atteinte bronchique antérieure. Les signes physiques se manifestent essentiellement par des râles crépitants, sous-crépitations et une tachycardie régulière.

L'exploration fonctionnelle respiratoire objective les perturbations de la fonction pulmonaire liées à l'insuffisance cardiaque gauche. Les anomalies très peu importantes aux stades initiaux s'aggravent en fonction du développement des perturbations hémodynamiques. Les plus fréquentes sont :

- ♦ une diminution de la capacité vitale en dessous de 80 % ;
- ♦ une baisse de la compliance pulmonaire et une augmentation des résistances aériennes par rigidité des parois alvéolaires et de l'arbre trachéo-bronchique en rapport avec l'oedème pulmonaire.

En fait il semble exister trois stades de gravité :

- ♦ **stade I** : volumes pulmonaires normaux avec résistances aériennes à limite supérieure de la normale ;
- ♦ **stade II** : diminution de la capacité vitale, diminution de compliance, augmentation des résistances aériennes ;
- ♦ **stade III** : syndrome obstructif avec élévation du volume résiduel et résistances aériennes fortement augmentées.

## **2. LE CATHÉTÉRISME CARDIAQUE (10, 11)**

### **2.1. DÉFINITION**

C'est une méthode d'investigation qui permet l'étude du fonctionnement cardiaque grâce à des cathéters < 2 mm de diamètre introduits dans les cavités du coeur, par voie vasculaire.

La coronarographie renseigne plus particulièrement sur l'anatomie normale ou pathologique des artères coronaires. Chaque cathéter est placé à l'ostium d'une coronaire pour injecter sélectivement le produit de contraste opaque aux rayons X.

### **2.2. INDICATIONS :**

Les cathétérismes cardiaques sont réservés aux candidats à la chirurgie cardiaque. Mais ils ne sont réalisés qu'après avoir pratiqué les autres explorations non invasives : échographie, test d'effort, scintigraphie.

La coronarographie est faite pour plus de 90 % des cathétérismes. Chez le coronarien elle est indiquée lorsque l'affection semble sévère et fait discuter une revascularisation par angioplastie ou pontages. Elle est donc réservée aux patients après infarctus, angor instable et parfois aux patients en angor stable si le seuil d'ischémie est faible (épreuve d'effort anormale à un bas niveau).

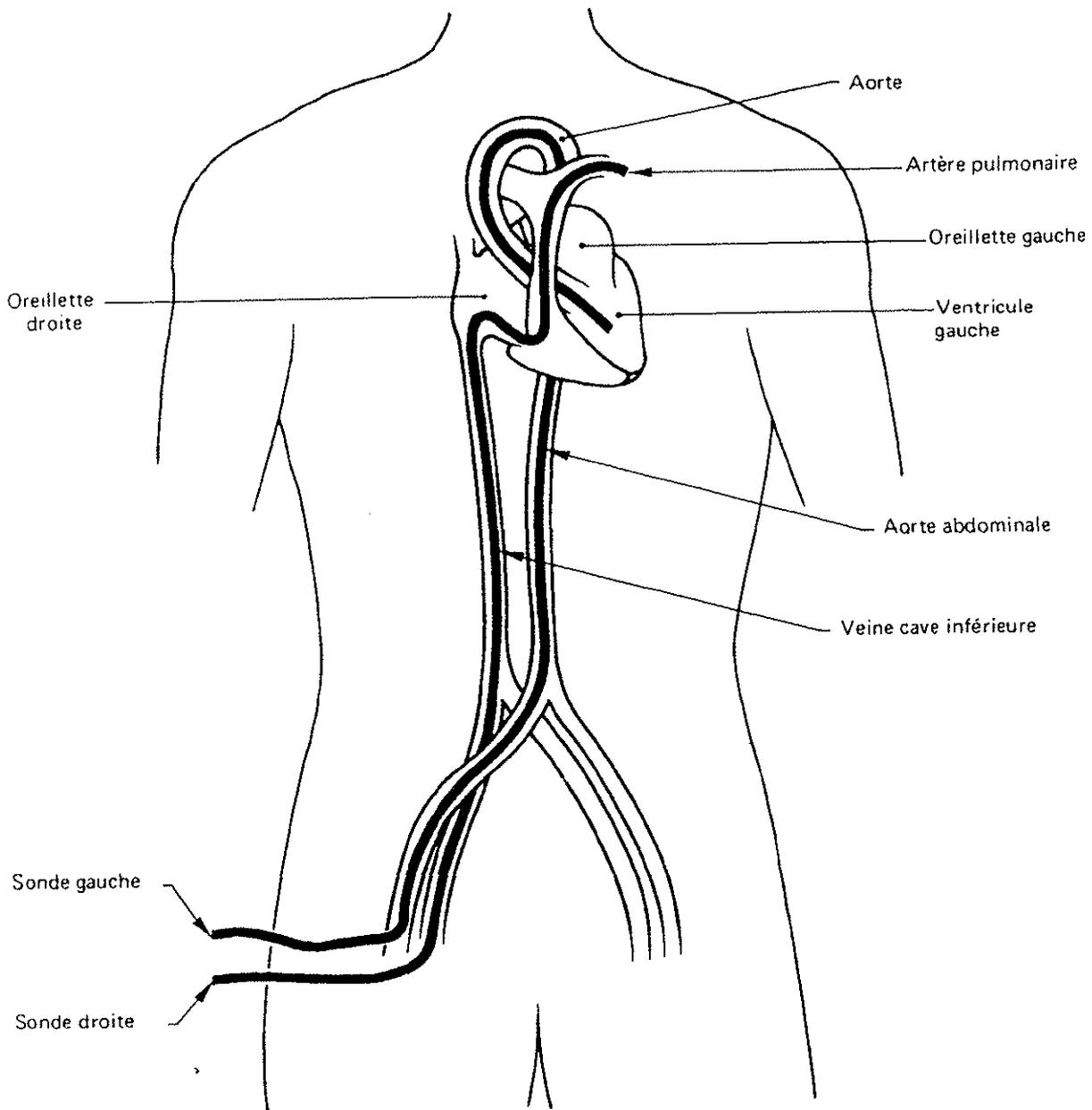
Elle est exceptionnellement faite dans un but diagnostique :

- ♦ chez le valvulaire, elle est recommandée avant chirurgie pour l'homme de plus de 45 ans et la femme de plus de 55 ans ;
- ♦ elle est parfois faite systématiquement avant une chirurgie lourde de l'aorte ou en surveillance de transplantations cardiaques.

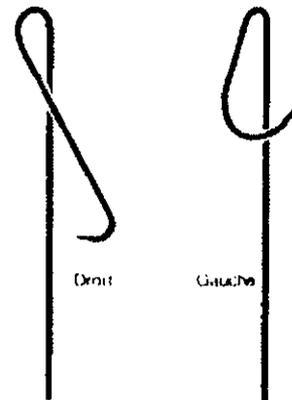
### **2.3. DÉROULEMENT DE L'EXAMEN**

L'examen est effectué à jeun. Au CHU de Limoges on pratique une prémédication par perfusion contenant 50 ou 100 mg de Clorzébate dipotassique (TRANXENE\*) selon l'âge du patient, à passer dans l'heure précédent l'examen. Les médicaments à visée cardiologique ne sont pas interrompus. Les biguanides sont interrompus chez les diabétiques 48 heures avant l'injection d'iode.

Selon la région du coeur explorée, on distinguera le cathétérisme droit (ponction veineuse) ou gauche (voie artérielle) (*figure 6*) et la forme de la sonde sera différente. L'abord se fait le plus souvent par ponction de l'artère fémorale après anesthésie locale. L'examen s'effectue sous monitoring continu de l'ECG et des pressions.



*Figure 6* : Principe du cathétérisme



Sondes préformés en polyéthylène (Bourasa) rographie sélective droite et gauche par voie fémorale. Ces sondes possèdent entre autres flexibilité, une excellente mémoire plastique trombogénéicité

Les cathéters sont poussés sous contrôle radiologique dans les différents vaisseaux et cavités cardiaques. Ils permettent une mesure des pressions et l'injection dans les cavités cardiaques ou au départ de chacune des deux artères coronaires dans la racine de l'aorte, d'un produit iodé radio-opaque (*figure 7*).

Ce produit se dilue dans la masse sanguine et suit l'écoulement sanguin, il visualise le réseau coronarien et apprécie le rétrécissement des artères coronaires qui signe l'insuffisance coronarienne : c'est la coronarographie (*figure 8*).

L'examen se déroule dans une salle de radiologie numérisée à l'aide de matériel stérile à usage unique.

L'équipe est composée au minimum : d'un médecin cathétériseur, d'une infirmière diplômée d'état et d'un agent technique.

Un matériel de réanimation est à proximité en cas de besoin.

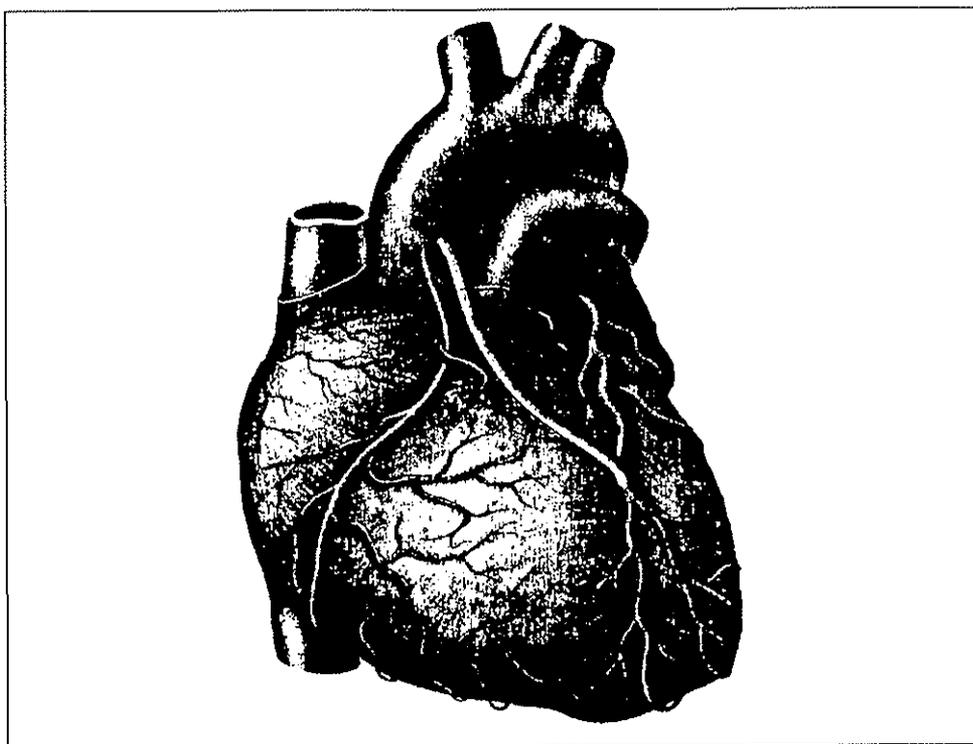


Figure 7 - Départ de chacune des deux artères coronariennes au niveau de l'aorte

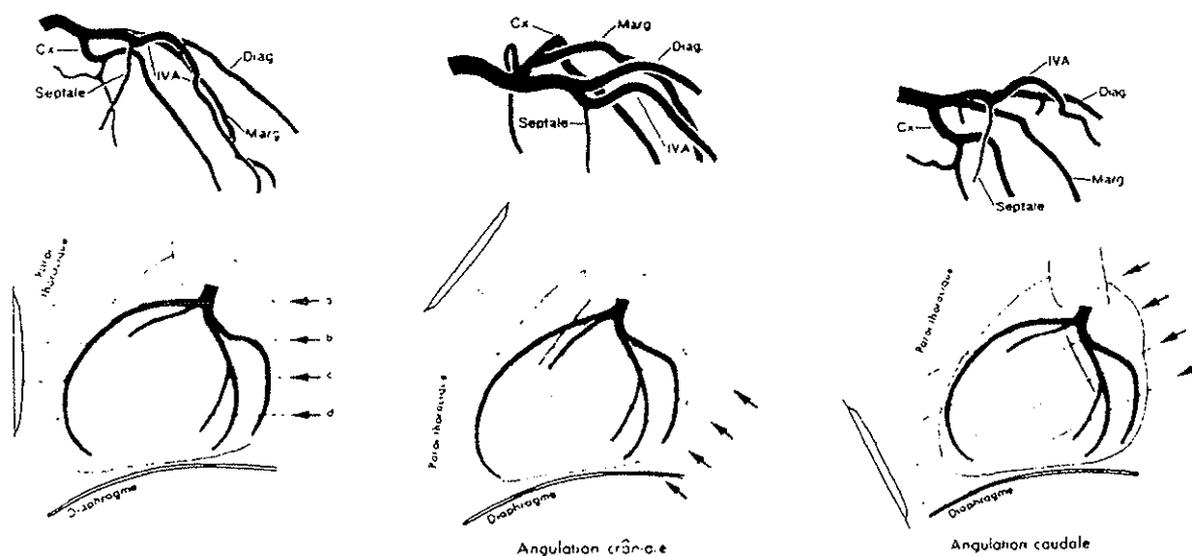


Figure 8 - Différentes incidences pratiquées au cours de la coronarographie.

A - Plan transverse. Dans ce plan, plusieurs incidences de 0 à 90 degrés sont pratiquées, comprenant une incidence frontale (0 degré), une incidence latérale (90 degrés) et des incidences obliques antérieure gauche (60 degrés) et antérieure droite (30 degrés). Des incidences obliques supplémentaires peuvent être obtenues au besoin. Le faisceau des rayons X est dirigé vers l'avant, perpendiculaire aux segments moyen et distal de l'interventriculaire antérieure (IVA) et de circonflexe (Cx) et permet une excellente visualisation de ces segments. Parfois, le faisceau des rayons X est parallèle aux segments proximaux de l'IVA et de la Cx, donnant une vue tangentielle ou même télescopique de ces segments et rendant difficile l'interprétation de sténose à ces niveaux.

B - Plan héli-axial avec angulation caudocrâniale de 30 degrés et légère angulation oblique antérieure gauche (30 degrés) dans le plan transverse. Le segment proximal de l'IVA et ses branches diagonales (Diag) sont déplacés vers l'avant, séparés les uns des autres et des branches circonflexes et vues dans leur axe longitudinal. Dans cette incidence, toutefois, la Cx est de nouveau vue dans un plan tangentiel et ne peut être bien dégagée que par une angulation craniocaudale.

C - Plan héli-axial avec angulation craniocaudale de 30 degrés et légère angulation oblique antérieure droite (de 15 à 20 degrés) dans le plan transverse. Le segment proximal de la Cx est presque perpendiculaire à l'incidence des rayons X. L'IVA proximale et ses branches diagonales (Diag) sont déplacées vers la partie supérieure du cliché et sont complètement séparées de la Cx proximale. Les branches marginales (Marg) et distales de la Cx sont dégagées de la portion proximale de l'IVA.

## 2.4. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Résultats obtenus à partir du cathétérisme

CARDIOPATHIES CONGÉNITALES	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trajets anormaux des ondes</li> <li>▪ Oxygénémies non homogènes</li> <li>▪ Courbes de dilution de colorants traduisant un shunt</li> </ul>
VALVULOPATHIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Élévation des pressions en amont d'un rétrécissement</li> <li>▪ Régurgitation de produit de contraste en cas d'incontinence</li> <li>▪ Retentissement sur les cavités visible à l'angiographie : dilatation et/ou hypertrophie pariétale</li> </ul>
INSUFFISANCE CORONARIENNE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rétrécissement des coronaires à la coronarographie</li> <li>▪ Retentissement sur le ventricule gauche dont la fonction est altérée</li> </ul>
DÉFAILLANCE DE LA POMPE CARDIAQUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chute du débit cardiaque</li> <li>▪ Dilatation du ventricule gauche et mauvaise contraction de ses parois à l'angiographie</li> <li>▪ Baisse des indices de contractilité calculée à partir de l'angiographie</li> </ul>

En ce qui concerne l'insuffisance coronarienne, le degré de sténose est en général estimé visuellement sur l'écran. Une réduction d'au moins 70 % du diamètre de la coronaire est habituellement considérée comme cliniquement significative. La radiologie numérique permet d'utiliser des programmes de quantification automatique des sténoses.

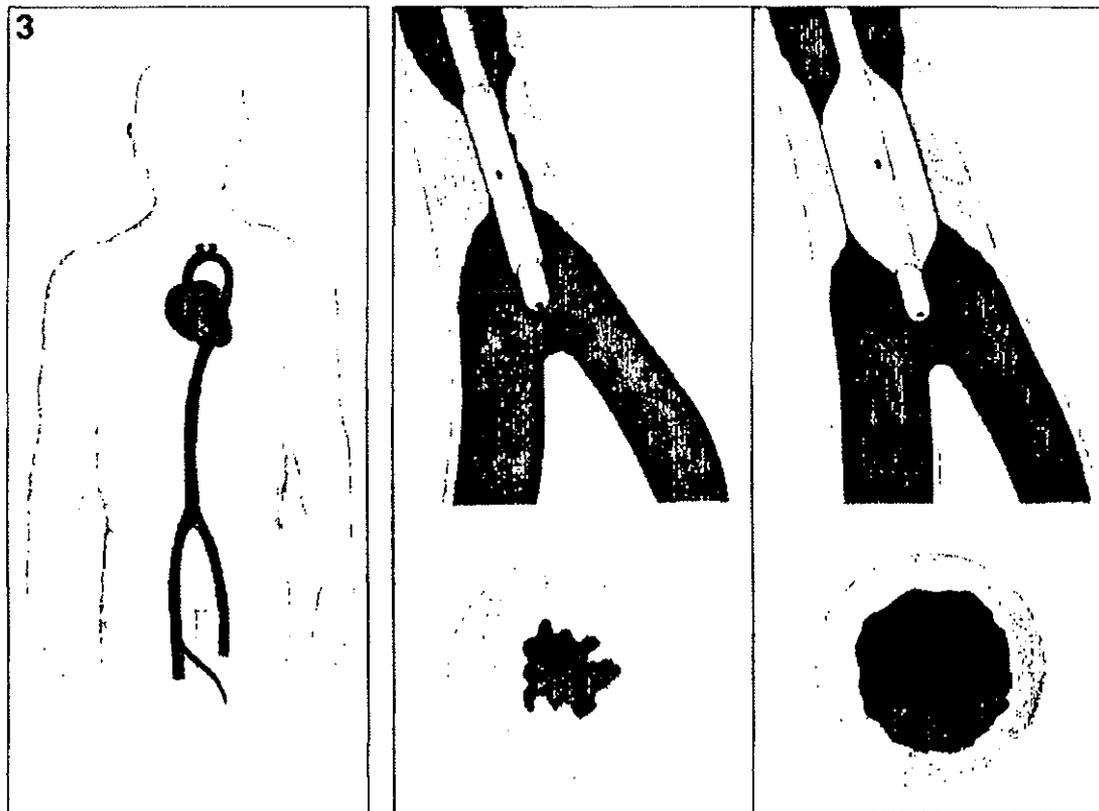
Dans le cas d'une insuffisance coronarienne, trois possibilités d'intervention sont à envisager :

### 2.4.1. Angioplastie coronaire :

C'est l'écrasement des plaques athéromateuses à l'aide d'un ballonnet placé à l'extrémité du cathéter (*figure 9*).

Cette technique présente un inconvénient : le rétrécissement coronaire se reforme dans 30 % des cas, pendant les 6 premiers mois sans risque de resténose au delà.

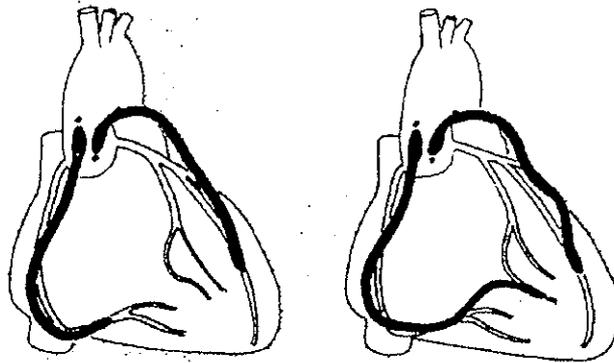
Le gonflage du ballonnet seul peut être complété par la mise en place d'une endoprothèse ("Stent"), pour éviter le retour élastique du vaisseau, cela diminue à 20 % le risque de resténose.



*Figure 9* : Écrasement des plaques d'athérome à l'aide d'un ballonnet

### 2.4.2. Chirurgie de revascularisation myocardique par pontage

Le pontage aortocoronarien est réalisé sous circulation extra-corporelle. Il se fait au moyen d'une greffe de veine saphène et d'une artère (mammaire interne ou radiale ou autre). Le risque immédiat de la chirurgie est faible (1%), mais à long terme apparaît une altération des ponts veineux (50 % à 10 ans) (*figure 10*).



**Figure 10** - Différentes techniques d'anastomoses coronaires utilisées pour le pontage aortocoronarien

Le diagramme de gauche illustre le trajet habituel et les anastomoses de greffons uniques à la coronaire droite et à la coronaire interventriculaire antérieure.

Le diagramme de droite montre l'aspect d'anastomoses multiples séquentielles et le trajet habituel des greffons. Le greffon droit relie à la fois la coronaire droite distale et une branche marginale circonflexe. Le greffon gauche relie une branche diagonale et l'artère interventriculaire antérieure.

Les principaux objectifs de la chirurgie de revascularisation du myocarde sont le soulagement ou l'amélioration de l'angine de poitrine, l'amélioration et/ou la conservation de la fonction ventriculaire gauche, la prévention d'accidents coronaires aigus y compris les épisodes d'angine instable, d'infarctus aigu, de troubles du rythme cardiaque ou de troubles de la conduction ventriculaire et la réduction du taux de mortalité.

### **2.4.3. Traitement médical de prévention de l'athérosclérose**

Ce traitement a démontré son efficacité sur la survie à long terme (étude 4S WOSCOP avec les statines).

Après avoir fait le bilan des facteurs de risques, le traitement de l'athérosclérose est obligatoire chez tous les coronariens. Il consiste à stabiliser les plaques athéromateuses en freinant leur progression et peut-être même en favorisant leur régression.

Les  $\beta$ -bloquants comme les dérivés nitrés, les inhibiteurs calciques et les activateurs des canaux potassiques agissent sur l'apparition ou les conséquences de l'ischémie mais n'ont pas d'action directe sur la cause même de la maladie : les plaques.

Les antiagrégants (Aspirine), anticoagulants et antithrombotiques (anti G IIb IIIc) préviennent l'extension d'un thrombus lors d'une rupture de plaque.

## II - LES $\beta$ -BLOQUANTS

## 1. DÉFINITION

Les  $\beta$ -bloquants sont des inhibiteurs des effets des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) sur les sites récepteurs  $\beta$ -adrénergiques (26).

⇒ Il s'agit d'une inhibition de type compétitif vis-à-vis d'un agoniste (par exemple : isoprénaline ou adrénaline).

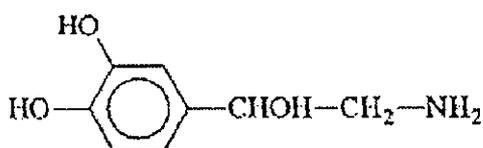
⇒ Cette inhibition sera réversible lors d'administration de quantité élevée d'agoniste (55).

⇒ 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.

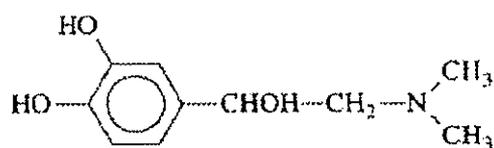
## 2. STRUCTURE : RELATION STRUCTURE-ACTIVITÉ

### 2.1. STRUCTURE

Les  $\beta$ -bloquants ont une structure qui se rapproche de la noradrénaline (agoniste  $\alpha$  et  $\beta$ ) et de l'isoprénaline (agoniste  $\beta$ ). (39)



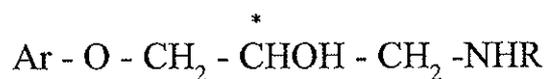
noradrénaline



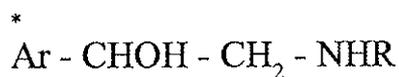
isoprénaline

Les  $\beta$ -bloquants ont une formule de type aryl ou hétéroaryloxypropanolamine (38) à l'exception du sotalol et du labétalol dont la structure sera de type aryléthanolamine.

- ♦ Structure aryl ou hétéro aryloxypropanolamine :



- ♦ Structure aryléthanolamine :



R = radical isopropyle ( - CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ) ou isobutyle ( - C (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> )

Ar = radical aryle substitué ou non.

## 2.2. RELATION STRUCTURE-ACTIVITÉ (38)

Plusieurs éléments dans la structure auront une relation sur l'activité des  $\beta$ -bloquants :

a) le carbone asymétrique (\*) de la fonction alcool secondaire donne lieu à l'existence de trois formes : racémique, dextrogyre et lévogyre :

- ♦ la forme lévogyre a une action  $\beta$ -bloquante marquée ;
- ♦ la forme dextrogyre a une action  $\beta$ -bloquante négligeable ;
- ♦ cependant c'est sous forme racémique que seront commercialisés la plupart des  $\beta$ -bloquants.

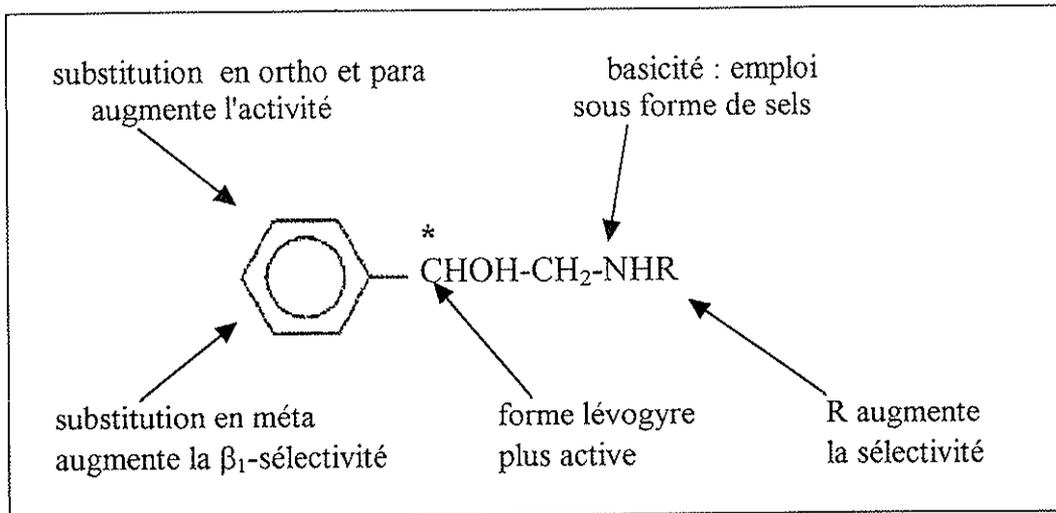
a) La fonction amine secondaire confère une faible basicité à ces molécules et permet leur emploi sous forme de sels.

b) Les radicaux isopropyle et isobutyle favorisent une sélectivité pour le récepteur  $\beta$ .

c) La substitution du cycle par un halogène, un radical alkyle ou un groupement nitré en ortho ou méta augmente l'activité.

Une substitution en para favorise la sélectivité pour les récepteurs  $\beta_1$ .

♦ En résumé :



**Conclusion** : Les structures chimiques des  $\beta$ -bloquants étant proches et leurs mécanismes d'action identiques, leurs différences s'entendront en termes de pharmacocinétique et de  $\beta_1$ -sélectivité.

### 3. PHARMACOLOGIE

#### 3.1. PHYSIOLOGIE DES RÉCEPTEURS $\beta$ -ADRÉNERGIQUES

Les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques sont situés dans la membrane des cellules. (33). Leur activation par une substance extra-cellulaire va entraîner la synthèse d'un second message intracellulaire : l'AMP cyclique.

##### 3.1.1. Deux types de récepteurs $\beta$ : $\beta_1$ et $\beta_2$

La présence des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques a été identifiée dans la membrane de pratiquement toutes les cellules de l'organisme.

Les deux types de récepteurs coexistent dans la plupart des tissus mais on les retrouvera avec des densités variables selon l'organe (tableau I), la partie de l'organe, les individus, l'espèce...

Par ailleurs, l'âge des sujets serait un facteur modifiant le nombre et/ou l'affinité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques d'un organe (31).

En résumé :

- ♦ Les récepteurs  $\beta_1$  prédominent dans les tissus cardiaques (75 % des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques) (31), l'appareil juxtaglomérulaire et le tissu adipeux ;
- ♦ Les récepteurs  $\beta_2$  prédominent au niveau des fibres musculaires lisses (vaisseaux, bronches, utérus) et les cellules sanguines (lymphocytes).

*Tableau 1 : Répartition tissulaire des récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$  et conséquences de leur inhibition par les  $\beta$ -bloquants (15)*

Effets  $\beta_1$ 

Cibles	Effets de la stimulation	Effets des $\beta$ -bloquants	Conséquences cliniques du blocage
<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	Effets des $\beta$ -bloquants	Conséquences cliniques du blocage
Vaisseaux périphériques	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

### 3.1.2. Structure moléculaire du récepteur $\beta$ -adrénergique (30, 31)

Un récepteur  $\beta$  est constitué de trois unités distinctes (*figure 11*) :

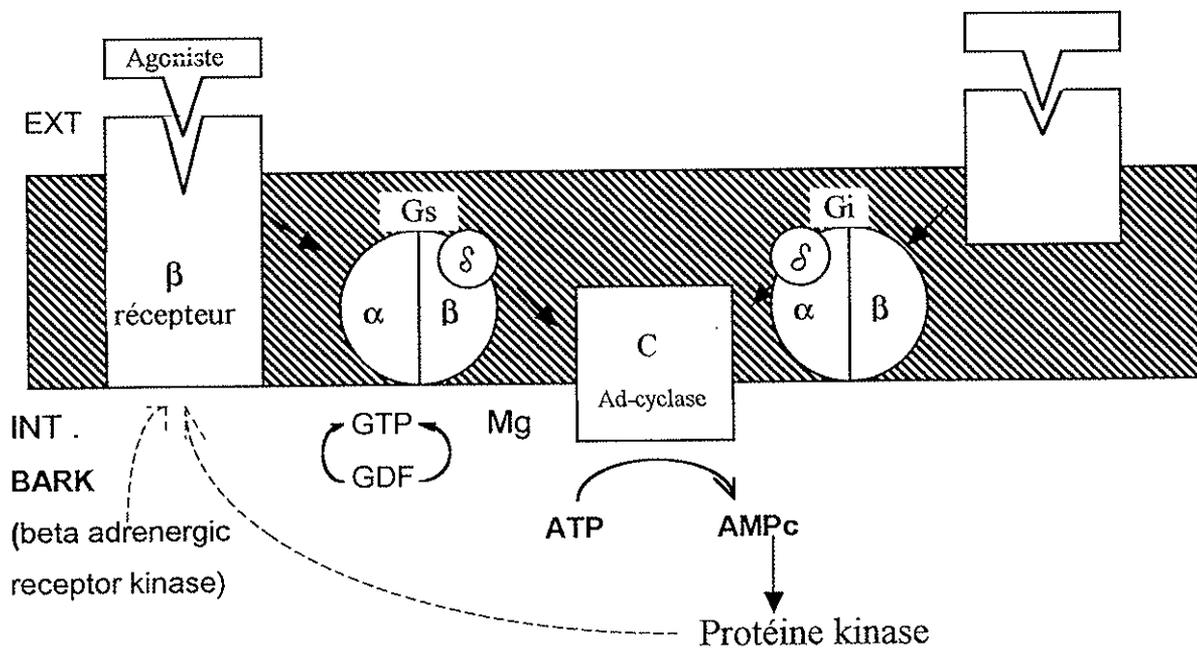
- ♦ le site récepteur ou site de reconnaissance sur lequel viennent se fixer agonistes et antagonistes ;
- ♦ une protéine régulatrice ou G guanine - nucléotide qui régule l'activité de l'unité catalytique ;
- ♦ une unité catalytique ou adénylate-cyclase responsable de la synthèse d'AMP cyclique à partir de l'ATP.

### ▪ Le site récepteur

Au point de vue de la structure moléculaire, le site récepteur est une glycoprotéine de nature variable selon le récepteur  $\beta_2$  ou  $\beta_1$ .

### ▪ La protéine régulatrice

Il s'agit d'un ensemble complexe qui se compose de 3 sous unités :  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\delta$ . Lorsque le site de reconnaissance est activé par un agoniste, il y a, en présence de GTP et de magnésium, dissociation de la protéine régulatrice G. La sous unité  $\alpha$  est alors activée et c'est le complexe protéine régulatrice + site récepteur - agoniste + GTP qui stimulerait l'activité de l'adénylate-cyclase et ainsi la synthèse d'AMP cyclique.



**Figure 11 :** Représentation schématique d'un récepteur  $\beta$ -adrénergique (d'après 31) :

- 1) un site récepteur ou site de reconnaissance des agonistes et antagonistes ;
- 2) une guanine protéine régulatrice stimulante ou inhibitrice  $G_i$  ;
- 3) une unité catalytique C contenant l'adénylate cyclase.

### ▪ Régulation de l'activité de l'adénylate - cyclase

Deux facteurs font que la protéine régulatrice n'active pas en permanence l'adénylate-cyclase :

- ♦ C'est la présence de l'agoniste sur le site de reconnaissance qui entraîne la dissociation de la protéine régulatrice, la transformation de GTP en GDP et donc la stimulation de l'adénylate-cyclase.

Puis les trois sous unités de la protéine régulatrice se recombinent, il y a libération de GDP et de magnésium.

Le cycle recommencera lors d'une prochaine stimulation du site de reconnaissance par un agoniste.

- ♦ Il existe dans la membrane une protéine régulatrice inhibitrice  $G_i$  de l'adénylate-cyclase.

Elle serait activée par des récepteurs distincts comme les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques.

### 3.1.3. Régulation du récepteur $\beta$ -adrénergique

La régulation du récepteur  $\beta$  conduit aux notions de "up and down régulation" (31).

- \* "Down régulation" : 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.

- ♦ Cette désensibilisation peut être homologue, c'est alors la présence de l'agoniste sur le site récepteur qui entraîne l'activation de la BARK à l'origine d'une phosphorylation du site récepteur avec découplage de ce dernier et de la protéine régulatrice. Il y

aurait alors internalisation du site récepteur phosphorylé qui ne serait donc plus activable.

Ce n'est qu'après déphosphorylation du site par une phosphatase cytoplasmique que la réactivation par l'agoniste pourrait avoir lieu.

- ♦ La désensibilisation peut également être hétérologue, elle serait alors due à une phosphorylation induite par une protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique (30).

Cette "*down régulation*" expliquerait la diminution du nombre de récepteurs  $\beta$  observée dans les insuffisances cardiaques en raison d'une intense stimulation adrénergique.

- \* "*Up régulation*" : Lorsque la stimulation par les agonistes diminue ou bien quand le site récepteur est bloqué par un antagoniste (exemple un  $\beta$ -bloquant), il en résulte une augmentation du nombre des récepteurs disponibles.

Ce phénomène expliquerait "*l'effet rebond*" à l'arrêt brutal d'un traitement  $\beta$ -bloquant.

### 3.2. POUVOIR $\beta$ -ADRÉNOLYTIQUE

L'action  $\beta$ -adrénolytique des  $\beta$ -bloquants se traduit par :

- ♦ la suppression de tous les tonus sympathiques à support  $\beta$ -adrénergique ;
- ♦ l'abolition des effets  $\beta$  des catécholamines (adrénaline, noradrénaline) ;

- ♦ la réduction des réactions d'adaptation à support  $\beta$ -adrénergique de l'organisme à l'effort, au stress, à l'exercice et à la correction des hypertopies sympathiques d'origine pathologique. (25)

Au niveau du coeur (où prédominent les récepteurs  $\beta_1$ ) l'action adrénolytique se traduira par l'inhibition de l'effet de la noradrélanine et donc de l'entrée du calcium dans la cellule myocardique avec baisse de la fréquence cardiaque.

Les différents  $\beta$ -bloquants ont un pouvoir  $\beta$ -adrénolytique variable, mais le titrage en principe actif des formes commercialisées corrige cette différence en rendant sensiblement équivalente l'efficacité d'une unité de prise (26).

### **3.3. SÉLECTIVITÉ $\beta$ -ADRENERGIQUE**

Certains  $\beta$ -bloquants n'agiront qu'au niveau des récepteurs  $\beta_1$  (coeur, appareil juxtaglomérulaire).

Cette propriété ne s'exerce que dans certaines limites de doses.

Cette sélectivité  $\beta_1$  adrénergique présente des avantages par rapport aux  $\beta$ -bloquants non sélectifs :

- ♦ respect des récepteurs  $\beta_2$  bronchiques ;
- ♦ respect des récepteurs  $\beta_2$  vasculaires avec maintien des effets vasodilatateurs périphériques des catécholamines ;
- ♦ respect des récepteurs impliqués dans la glycogénolyse avec moindre risque d'aggravation des états hypoglycémiques (25).

### 3.4. ACTIVITÉ SYMPATHOMIMÉTIQUE INTRINSÈQUE (ASI)

Elle est due à la propriété qu'ont certains  $\beta$ -bloquants (cardio-sélectifs ou non) d'exercer un effet agoniste partiel  $\beta$ -mimétique au niveau des récepteurs qu'ils bloquent. C'est notamment le cas pour le pindolol, l'oxyprénolol, l'aprénolol et l'acébutolol.

Cette ASI présente des avantages :

- ♦ une réduction moins importante de la fréquence et de la fonction inotrope du coeur au repos, ce qui diminue les risques de bradycardie ou d'insuffisance cardiaque ;
- ♦ une diminution de la résistance périphérique totale qui contribuera à l'action anti-hypertensive ;
- ♦ une possible protection vis-à-vis des effets dromotropes négatifs au niveau du noeud auriculo-ventriculaire ;
- ♦ une protection partielle vis-à-vis des effets secondaires broncho-constricteurs ;
- ♦ une diminution de l'effet "rebond" à l'arrêt du traitement ;
- ♦ une possible prévention de la chute du cholestérol HDL sur un traitement au long cours,... (25)

### 3.5. ACTIVITÉ STABILISANTE DE MEMBRANE (ASM) : "Effet quinidine like" ou action anesthésique locale

L'ASM est observée pour des concentrations très importantes de certains  $\beta$ -bloquants, elle n'aura donc aucune application sur le plan clinique, car les doses thérapeutiques de  $\beta$ -bloquants sont de 50 à 100 fois inférieures à celles qui permettraient d'atteindre l'ASM.

#### 4. CLASSIFICATION DES $\beta$ -BLOQUANTS : (tableau II)

Elle se fait selon des effets pharmacologiques des  $\beta$ -bloquants :

$\beta$ -bloquants non cardio sélectifs et sans ASI

$\beta$ -bloquants non cardio sélectifs et avec ASI

$\beta$ -bloquants cardio sélectifs sans ASI

$\beta$ -bloquants cardio sélectifs avec ASI

*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 ( $\alpha$ et $\beta$ -bloquant)	-	0	0	+

(\*) propriété anti-arythmique de classe III

## 5. PHARMACOCINÉTIQUE

### 5.1. CHEZ L'ADULTE SAIN

#### 5.1.1. Résorption et biodisponibilité

Les  $\beta$ -bloquants selon leur caractère lipophile ou hydrophile auront des propriétés pharmacocinétiques radicalement opposées qui sont résumées dans le tableau ci-dessous :

	Résorption		premier passage hépatique	Biodisponibilité
$\beta$ -bloquants lipophiles	excellente		très important	10 à 15 % par des doses améliorées élevées
$\beta$ -bloquants hydrophiles	variable	bonne	très faible	90 à 100 %
		médiocre		40 à 50 %

La dose administrée aura également une influence sur la biodisponibilité, ceci pour les substances soumises au phénomène de premier passage.

En effet le processus d'extraction hépatique étant saturable, plus la dose augmentera, plus la biodisponibilité sera importante.

#### 5.1.2. Métabolisme des $\beta$ -bloquants

Les  $\beta$ -bloquants hydrophiles sont éliminés par le rein sous forme inchangée à 70 - 100 % (25).

A l'inverse la métabolisation hépatique des  $\beta$ -bloquants lipophiles est importante (hydroxylation, désamination oxydative, glycuco-conjugaison, sulfo-conjugaison). Dans certains cas, les métabolites sont actifs et contribuent donc aux effets pharmacologiques du  $\beta$ -bloquant (1).

### **5.1.3. Fixation aux protéines plasmatiques**

Elle est très variable et peut aller de 0 à 90 %. On peut cependant remarquer qu'elle augmente avec la lipophilie.

### **5.1.4. Distribution**

L'accumulation tissulaire (au niveau du coeur, foie, rein, poumons,...) des  $\beta$ -bloquants est importante, en effet leur volume de distribution est supérieur au volume corporel (25).

La lipophilie facilite le passage de la barrière hémato-encéphalique et la distribution dans le cerveau, ceci expliquerait les effets secondaires centraux (cauchemars, insomnies, hallucinations) observées lors de traitements par  $\beta$ -bloquants lipophiles.

Les  $\beta$ -bloquants lipophiles passent également à travers le placenta et dans le lait maternel mais n'entraînent alors pas de conséquence fâcheuses (1).

### **5.1.5. Élimination et demi-vie**

$\beta$ -bloquants	Formes d'élimination	Demi-vie
lipophiles	métabolites dans l'urine ou la bile	courte
hydrophiles	forme inchangée dans l'urine	longue

## 6. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

### 6.1. EFFETS HÉMODYNAMIQUES

#### 6.1.1. Effets hémodynamiques généraux :

##### Baisse du débit cardiaque

⇒ de 20 à 25 % par rapport au niveau de base avec les  $\beta$ -bloquants sans ASI; (6)

⇒ chute plus modeste pour un traitement par  $\beta$ -bloquants avec ASI.

Cette diminution se maintient tout au long du traitement, ceci sur plusieurs mois voir des années.

##### Effets biphasiques sur la pression artérielle (26)

La pression artérielle après administration (orale au IV) de  $\beta$ -bloquants reste tout d'abord inchangée.

Ce n'est que plusieurs heures après qu'elle s'abaisse et que l'on observe ainsi l'effet thérapeutique désiré.

##### Effets sur les résistances périphériques

Les résistances périphériques augmentent par un mécanisme réflexe lors d'une chute du débit cardiaque, ceci dans le but de maintenir inchangée la pression artérielle.

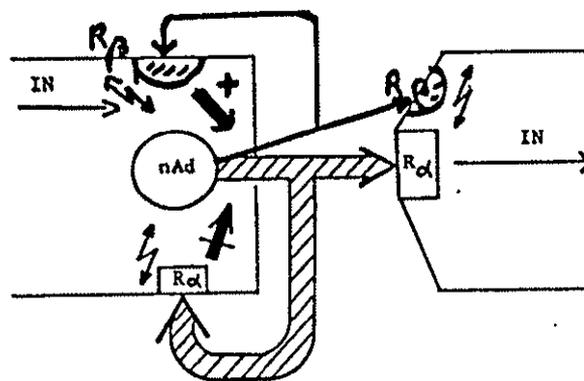
Il s'est avéré que quelles que soient les propriétés pharmacologiques des  $\beta$ -bloquants (cardio sélectifs ou non, avec ou sans ASI) il existe en permanence un équilibre entre chute du débit cardiaque et augmentation relative des résistances périphériques.

Le niveau auquel les résistances périphériques se stabilisent lors d'un traitement prolongé par  $\beta$ -bloquants est donc directement fonction de l'importance de la chute du débit cardiaque.

Un second mécanisme entre en jeu dans l'adaptation des résistances périphériques lors de l'administration de  $\beta$ -bloquants : il s'agit de l'inhibition pré-synaptique des récepteurs  $\beta$ -vasculaires (6).

Ce sont les récepteurs adrénergiques post-synaptiques qui régulent l'auto libération de catécholamines par la fibre sympathique pré-synaptique.

L'administration de  $\beta$ -bloquants concourt à renforcer ce frein naturel à la libération de noradrénaline.



### Synapse noradrénergique

(nAD : noradrénaline ; IN : influx nerveux ;  $R\alpha$  : récepteur  $\alpha$  : stimulation ;  $\ominus$   $\rightarrow$  inhibition).

*L'influx nerveux libère la noradrénaline qui stimule les récepteurs  $\alpha$  postsynaptiques et présynaptiques. Ceux-ci freinent la libération de noradrénaline.*

### 6.1.2. Effets hémodynamiques régionaux (6)

- Au niveau des territoires musculaires, les  $\beta$ -bloquants sont responsables d'une baisse des débits régionaux par augmentation des résistances périphériques.

Cette propriété est bien sur moins marquée avec les  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs et encore plus diminuée pour les  $\beta$ -bloquants avec ASI (type pindolol), ces derniers en théorie exposent le moins aux accidents vasculaires tels que le syndrome de Raynaud.

- Au niveau rénal, se sont aussi les substances cardiosélectives qui réduisent le moins les débits sanguins et la clairance à la créatinine.

- Au niveau circulation coronaire, tous les  $\beta$ -bloquants réduisent la consommation d'oxygène myocardique par abaissement du débit cardiaque au repos comme à l'effort.

C'est par cette propriété sous-endocardique que les  $\beta$ -bloquants sont de remarquables médicaments de l'angine de poitrine. Toutefois, les  $\beta$ -bloquants à forte ASI ne réduisent pas le flux sanguin coronaire (bien qu'ils diminuent au même titre que les autres la consommation d'oxygène du coeur).

## 6.2. EFFETS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES (*figure 12*)

En général, tous les  $\beta$ -bloquants ont des effets électrophysiologiques similaires à l'exception des substances possédant une ASI marquée.

- **Au niveau du noeud sinusal** : ils atténuent l'effet chronotrope positif (résultant de la stimulation sympathique) (20).

Au repos, le ralentissement de la fréquence cardiaque sera faible, voir nul alors qu'à l'effort la bradycardie sera plus marquée.

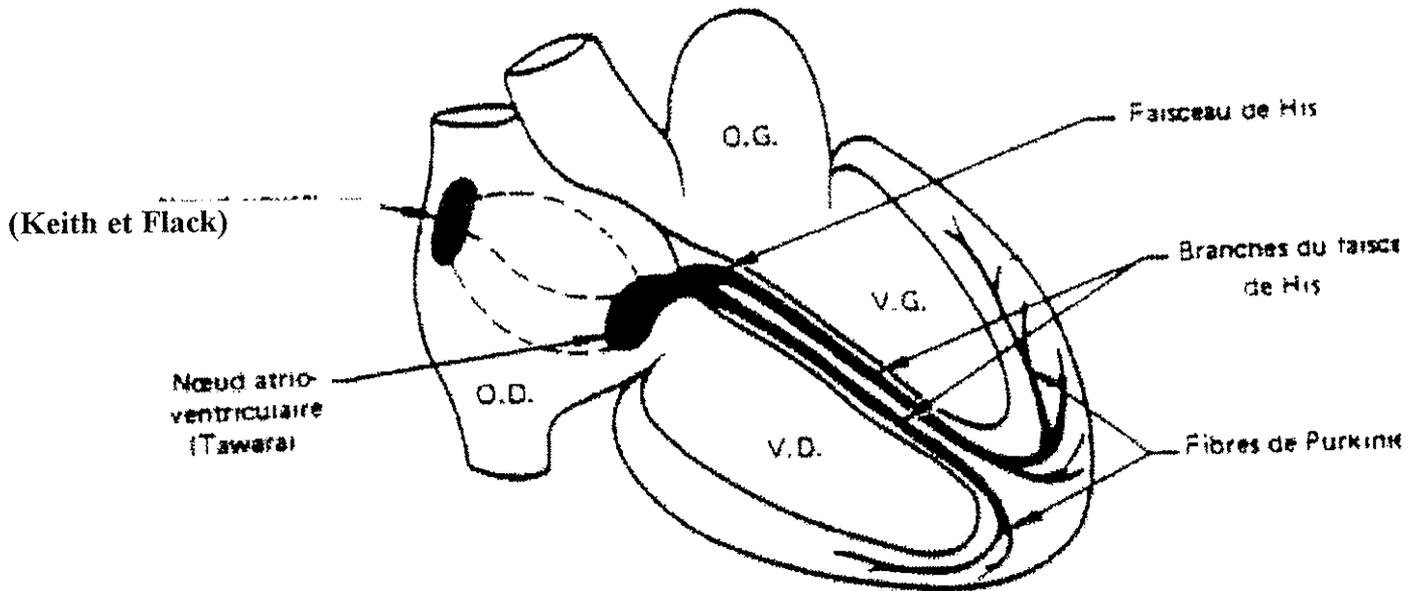
- **Au niveau du noeud auriculo-ventriculaire** : c'est là que l'action des  $\beta$ -bloquants sera la plus marquée. A l'effort il y a allongement de l'espace PR (*figure 13*) alors qu'au repos l'effet sera peu marqué.

- **Sur le système his-purkinjé** : les  $\beta$ -bloquants n'auront pas d'action sur la conduction. Aussi l'espace HV représentant la conduction intra-ventriculaire ne sera pas modifié.

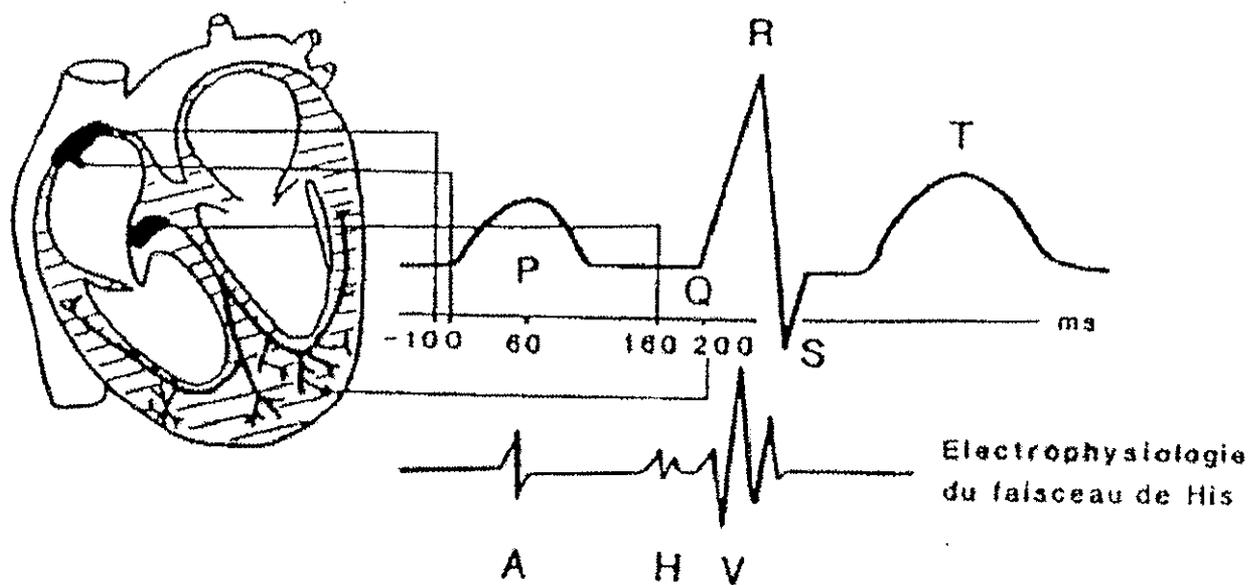
Il est intéressant de noter que dans le cas d'un bloc de branche, les  $\beta$ -bloquants ne majorent pas le trouble de la conduction intra-ventriculaire.

La conduction intra-myocardique étant respectée, la durée du QRS n'est pas modifiée, seul l'espace QT est discrètement raccourci du fait de l'accélération de la dépolarisation ventriculaire.

L'automaticité des fibres de purkinjé est diminuée.



*Figure 12* : Anatomie du tissu de conduction : Tissu NODAL  
(cellules cardionectrices)



**Figure 13 :** 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. La fréquence cardiaque au repos est moins réduite et le Holter montre une réduction de la bradycardie nocturne (1).

Les  $\beta$ -bloquants appartiennent à la classe II des anti-arythmiques selon Vaughan-Williams (*tableau III*).

Seul le sotalol mérite une place à part, augmentant l'espace QT et la PR. En allongeant la durée de dépolarisation cette substance aurait des propriétés anti-arythmiques supérieures à celles des autres  $\beta$ -bloquants.

### **6.3. EFFETS SUR LE SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTÉRONE (SRAA)**

Le SRAA est un système hormonal intervenant dans la régulation de la pression artérielle (*figure 14*).

L'angiotensine II en est le produit actif ; elle est responsable :

- ♦ d'une vasoconstriction artériolaire ;
- ♦ d'une stimulation de sécrétion d'aldostérone à l'origine d'une excrétion rénale accrue de  $K^+$  et  $H^+$  et d'une augmentation de la réabsorption de  $Na^+$  au niveau du tubule distal.

Les  $\beta$ -bloquants sont responsables d'une inhibition des récepteurs  $\beta$  de l'appareil juxta-glomérulaire. Il s'en suit une diminution de la libération de rénine et donc par répercussion d'angiotensine II (1).

		dV/dt	Automa- ticité	PR	Contrac- tilité	Médicaments
S T A B I L I T É  D E  M E M B R A N E S	I	↓ ↓	↓	↑ ↑	↓	quinidine - Cardioquine <sup>®</sup> disopuramide - Rythmodan <sup>®</sup> aprindine - Fiboran <sup>®</sup>
	b	= ou ↓	↓	= ou ↓	=	lidocaïne - Xylocard <sup>®</sup> mexilétine - Mexitil <sup>®</sup>
	c	↓ ↓ ↓	↓	↑	↓	propafénone - Rythmol <sup>®</sup> flécaïnide - Flécaïne <sup>®</sup> cibenzoline - Cipralan <sup>®</sup>
II		=	= ou ↓	=	↓	β-bloquants
III		=	=	↑ ↑	↓ ↓ =	amiodarone - Cordarone <sup>®</sup> sotalol - Sotalex <sup>®</sup> brétylium - Brétylate <sup>®</sup>
IV		=	=	=	↓	Anticalciques : vérapamil - Isoptine <sup>®</sup> diltiazem - Tildiem <sup>®</sup>

**Tableau III - Classification des anti-arythmiques selon VAUGHAN-WILLIAMS**

- action sur la phase 0 (= dV/dt)
- existence ou non d'un ESM (si oui -> substances appartenant à la classe I : Ia, Ib, Ic)
- diminution ou non de l'automaticité
- diminution ou non de la période réfractaire
- diminution ou non de la contractilité

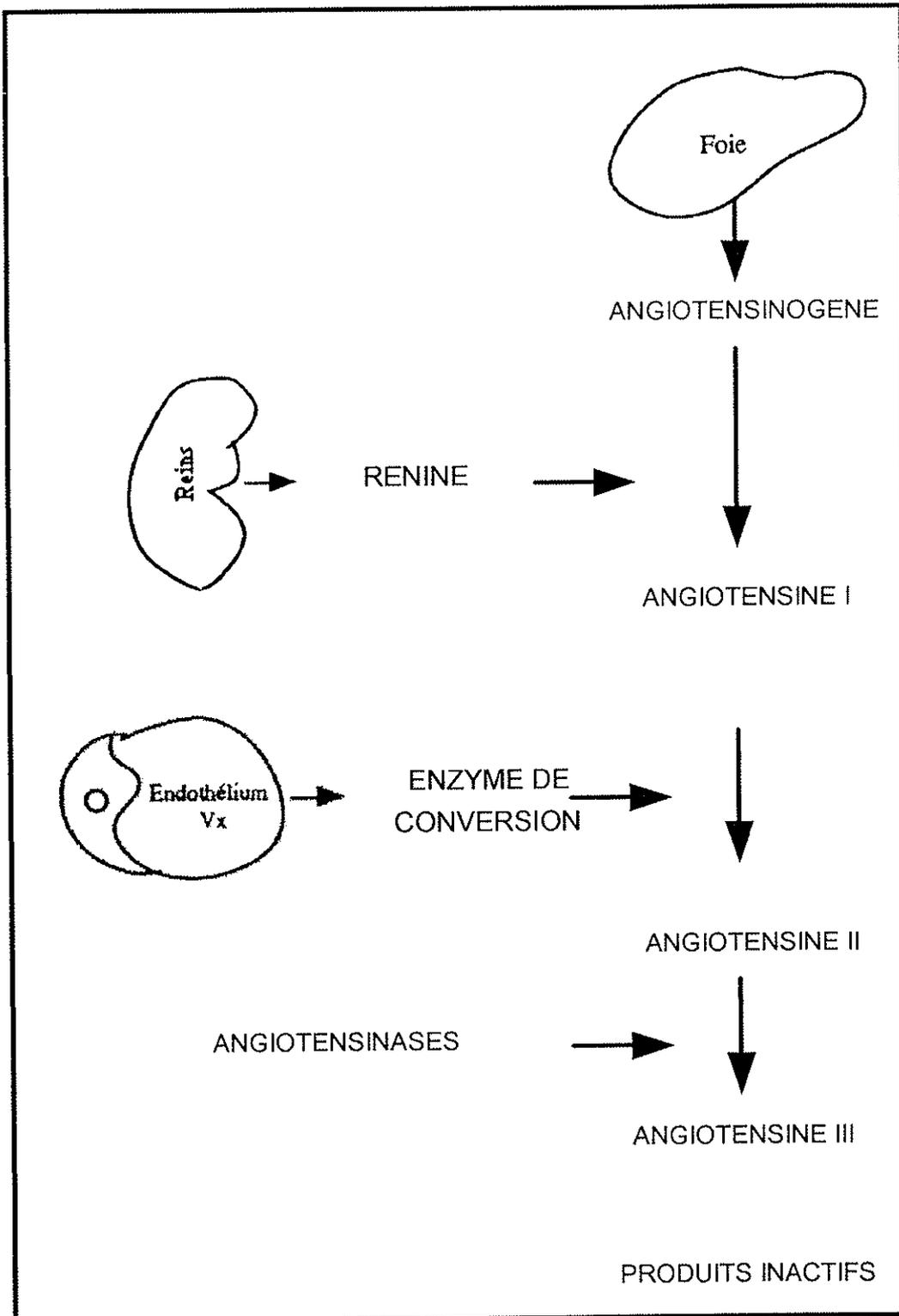


Figure 14 : Principales étapes du SRAA - d'après (13)

Mais l'effet anti-hypertenseur des  $\beta$ -bloquants ne semble pas être du à leur action dépressive sur le SRAA.

En effet la diminution de l'angiotensine II devrait entraîner une vasodilatation et donc une baisse des résistances périphériques. Ainsi la diminution des résistances périphériques totales devrait être parallèle à la baisse 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 (13).

#### **6.4. EFFETS RÉNAUX**

Une baisse de flux sanguin rénal est observée avec la grande majorité des  $\beta$ -bloquants , elle est indépendante de leur cardio-sélectivité exception faite pour le nadolol et le tertatolol (1).

Lors d'une administration chronique, les modifications rénales induites par les  $\beta$ -bloquants réduisent et tendent même à disparaître.

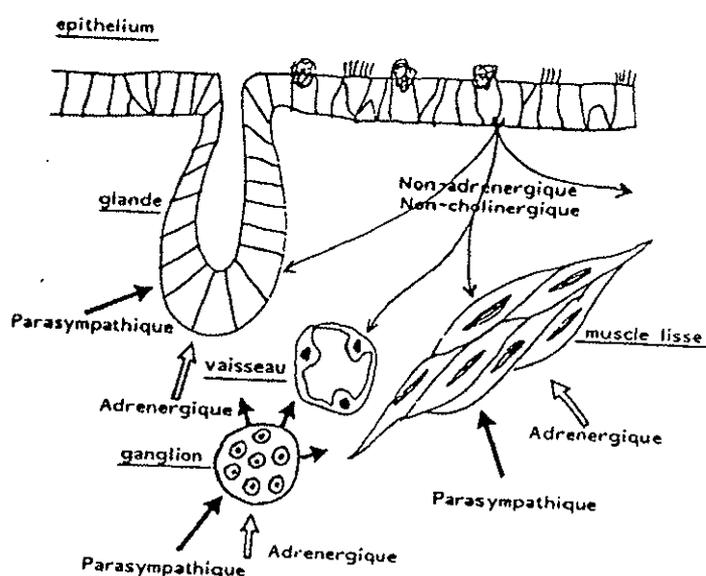
## 6.5. EFFETS TRACHÉOBRONCHIQUES

### 6.5.1. L'innervation bronchique

La réactivité des voies aériennes (trachée et bronches) est sous le contrôle du système nerveux autonome (*Figure 15*).

Ce système se compose :

- du système adrénergique (site d'action des  $\beta$ -bloquants),
- du système cholinergique (modulé par la stimulation adrénergique),
- du système non-adrénergique non-cholinergique.



*Figure 15* : Principales voies du système autonome et cellules innervées - d'après (28)

Chez l'homme, 70 % des récepteurs  $\beta$ -bloquants sont des récepteurs  $\beta_2$  et 30% des récepteurs  $\beta_1$  (27, 38).

- Les récepteurs  $\beta_1$  sont situés sur les fibres nerveuses.
- Les récepteurs  $\beta_2$  sont présents sur les cellules musculaires lisses respiratoires, sur les cellules épithéliales, les pneumocytes (I et II), les mastocytes ainsi que sur les cellules endothéliales et les cellules lisses vasculaires (38).

La stimulation des récepteurs  $\beta$ -bronchiques a pour effets :

- une relaxation puissante du muscle lisse respiratoire,
- une augmentation du transport actif des ions,
- une augmentation de la sécrétion de mucus et de surfactant,
- une modulation de la transmission cholinergique inhibant la libération de médiateurs par les mastocytes (38).

### **6.5.2. Conséquences de la prise de $\beta$ -bloquants**

Les  $\beta$ -bloquants en antagonisant l'effet bronchodilatateur des catécholamines au niveau des récepteurs  $\beta_2$ , sont responsables d'une bronchoconstriction (2). 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 de l'absence d'opposition aux influx cholinergiques (28). La bronchoconstriction induite semble être due à une libération augmentée d'acétylcholine secondaire au blocage des récepteurs  $\beta_2$  (38, 48).

L'aggravation de l'asthme par l'administration de  $\beta$ -bloquants est connue depuis 1964. Chez l'asthmatique, les  $\beta$ -bloquants aggravent l'obstruction bronchique de base et renforcent la réponse bronchique à la Métacholine, à l'Histamine et l'exercice.

Le spasme bronchique peut se manifester précocement par rapport à la prise de  $\beta$ -bloquants ou bien après quelques semaines sous forme de dyspnée (23).

Dans le premier cas, l'arrêt du  $\beta$ -bloquant entraîne une amélioration rapide alors que dans le second cas la normalisation nécessite un délai plus long (9).

Cette bronchoconstriction s'observe avec les  $\beta$ -bloquants non cardio-sélectifs, mais aussi (de façon moindre) avec les  $\beta$ -bloquants cardio-sélectifs.

En effet, il convient de rappeler que la sélectivité est progressivement réduite lors de l'utilisation de fortes posologies, même dans la limite des doses thérapeutiques.

C'est en fait le degré de  $\beta_1$  - sélectivité qui déterminera l'action plus ou moins bronchoconstrictive d'un médicament. Ainsi avec le bisoprolol (DETENSIEL\*, SOPROL\*) qui présente une forte sélectivité  $\beta_1$ , 80 à 90 % des récepteurs  $\beta_1$ - adrénergiques sont occupés aux doses thérapeutiques alors que l'occupation des récepteurs  $\beta_2$  est tout à fait négligeable (8). Le bisoprolol est donc un médicament supposé sûr pour les patients présentant une bronchopathie asthmatiforme (17, 19, 26, 49) par comparaison à d'autres  $\beta$ -bloquants à  $\beta_1$  sélectivité inférieure tels que le métoprolol (34), l'aténolol (17)....

Le céliprolol (CELECTOL\*), doté d'une activité  $\beta_2$  - stimulante, représenterait une autre alternative chez les patients asthmatiques (44).

En conclusion, il doit être souligné que même si les accidents bronchospastiques sont moins fréquents avec les  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs, ils sont néanmoins toujours possibles. La prudence consiste donc à rechercher systématiquement un éventuel antécédent d'asthme avant d'instaurer un traitement par  $\beta$ -bloquants.

En cas de doute, il convient de pratiquer une exploration fonctionnelle respiratoire (16).

La prescription par inadvertance de  $\beta$ -bloquants est la principale cause de morbidité et de mortalité par ces médicaments (48).

## 7. INDICATIONS DES $\beta$ -BLOQUANTS DANS LES CORONAROPATHIES

Les  $\beta$ -bloquants sont indiqués dans de nombreux domaines résumés dans ce tableau.

DOMAINE	INDICATIONS
Cardiologie	Hypertension artérielle Angor - Infarctus du myocarde Troubles du rythme
Neurologie	Migraine Algies crânio-faciales Tremblements
Chez le cirrhotique	Prévention d'hémorragie en cas d'hypertension
Ophtalmologie	Glaucome
Anesthésiologie	Tachycardies, hypertensions lors d'intubation trachéale

Seules sont détaillées les indications en cas de coronaropathies.

Toute activité nécessite une augmentation du débit cardiaque, donc du travail du coeur. La consommation d'oxygène par toutes les cellules du myocarde augmente. Des sténoses coronaires freinent l'apport en oxygène et lorsque la demande augmente c'est l'ischémie myocardique.

Les  $\beta$ -bloquants cherchent à diminuer la consommation d'oxygène du coeur pour une même activité physique.

Les principaux facteurs de la consommation d'oxygène myocardique sont :

- ♦ la fréquence cardiaque,
- ♦ la pression artérielle systolique,
- ♦ la contractilité myocardique (55).

Les  $\beta$ -bloquants en diminuant ces trois facteurs réduisent la consommation en oxygène du coeur au repos et même pour un niveau d'effort donné.

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

### **7.1. $\beta$ -BLOQUANTS ET ANGOR (11, 26, 55)**

L'efficacité thérapeutique des  $\beta$ -bloquants dans l'angine de poitrine a été amplement démontrée :

Dans l'angine d'effort, il existe environ 70 % de succès (malades améliorés de façon complète ou partielle) définis par la diminution de moitié des crises angineuses et de la consommation de trinitrine. Dans 30% des cas, on observe une disparition quasi totale de l'angor.

Ainsi dans l'angor stable, les  $\beta$ -bloquants constituent le traitement de première intention du fait de leur efficacité mais aussi de leur effet favorable sur le pronostic vital. Dans l'angor instable, les  $\beta$ -bloquants sont un élément essentiel du traitement.

Enfin, il a été démontré que la suppression brusque des  $\beta$ -bloquants pouvait être associée à une aggravation de l'angine de poitrine ou à la

survenue d'un infarctus du myocarde. Pour cette raison, l'arrêt de la médication doit toujours être progressif.

## **7.2. $\beta$ -BLOQUANTS ET INFARCTUS DU MYOCARDE**

En cas d'infarctus du myocarde, les  $\beta$ -bloquants diminuent le risque de récurrence et de mort subite. En l'absence de contre-indications, ils devront être utilisés à titre systématique à des doses suffisantes pour réduire la fréquence cardiaque entre 50 et 60 battements par minute (13).

L'utilité des  $\beta$ -bloquants à la phase aiguë comme dans la phase post-infarctus a été largement démontrée (52). Cette action serait due à :

- ♦ un mécanisme anti-ischémique qui expliquerait la diminution de la taille de l'infarctus ;
- ♦ un mécanisme anti-arythmique.

## **7.3. $\beta$ -BLOQUANTS ET HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA)**

Le traitement de l'HTA diminue la consommation d'oxygène du myocarde et la progression de l'athérosclérose.

## **7.4. $\beta$ -BLOQUANTS ET TROUBLES DU RYTHME**

Ils agissent sur beaucoup de troubles du rythme et très spécifiquement sur les extrasystoles et tachycardies ventriculaires déclenchées par une ischémie myocardique. Lors de fonction ventriculaire gauche altérée ils sont remplacés par l'Amiodarone.

## 7.5. PLACE DES $\beta$ -BLOQUANTS DANS LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DES CORONARIENS (54)

- ♦ Les études de survie à long terme ont montré des effets favorables de certains médicaments seulement :
  - ♦ les  **$\beta$ -bloquants** pour toutes les formes d'insuffisance coronarienne (Angor stable, instable, infarctus du myocarde),
  - ♦ le **vérapamil** (ISOPTINE\*) (étude DAVIT II) pour l'Angor instable et l'infarctus du myocarde,
  - ♦ le **diltiazem** (TILDIEM\*) pour les infarctus du myocarde non Q
  - ♦ l'**aspirine** pour l'Angor instable,
  - ♦ les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)** lors de fonction ventriculaire gauche altérée,
  - ♦ les **fibrinolytiques** en phase aiguë d'infarctus,
  - ♦ les **statines** ont prouvé leur efficacité pour toutes les formes d'insuffisance coronaire (prévention secondaire) et chez les patients avec de nombreux facteurs de risque (prévention primaire).

Tous les autres médicaments des coronariens agissent sur l'ischémie et ses conséquences, mais n'ont pas d'action démontrée sur la survie.

### **Schéma thérapeutique du coronarien stable :**

Il faut privilégier les  $\beta$ -bloquants s'il n'y a pas de contre indications ou d'intolérances. Lors d'importantes altérations du ventricule gauche on utilisera les IEC pour les remplacer.

L'Aspirine est recommandée à tous.

On pourra utiliser les inhibiteurs calciques pour freiner la fréquence cardiaque.

Ces médicaments sont presque toujours associés à des dérivés nitrés, ou de la Molsidomine (CORVASAL\*) ou des activateurs des canaux potassiques (IKOREL\* et ADANCOR\*) qui ont une action coronarodilatatrice et qui préviennent d'éventuels spasmes.

## 8. CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS D'EMPLOI (26) et Vidal 97

### 8.1. DOMAINE CARDIAQUE

Contre-indications absolues : ↪ insuffisance cardiaque gauche,

↪ insuffisance cardiaque globale,

↪ BAV du 2ème et 3ème degré non appareillé.

Contre-indications relatives : ↪ insuffisance cardiaque équilibrée par un traitement digitalo-diurétique,

↪ cardiomégalie importante. Quand cette dernière est due à une hypertension artérielle, le traitement  $\beta$ -bloquant bien que nécessaire doit être débuté sous haute surveillance.

### 8.2. DOMAINE PULMONAIRE

Contre-indication absolue : asthme.

(Les substances cardiosélectives pourraient être utilisées sous stricte surveillance avec administration conjointe de salbutamol).

Contre-indication relative : bronchopathie chronique obstructive.

### 8.3. DOMAINE VASCULAIRE

Contre-indications absolues : syndrome de Raynaud,

Artérite stades III et IV.

#### 8.4. DOMAINE NEUROLOGIQUE

Contre-indication absolue : Dépression grave (surtout avec le propranolol).

#### 8.5. DIABÈTE

Contre-indication relative : Diabète insulino-dépendant dans la mesure où les  $\beta$ -bloquants masquent les signes d'hypoglycémie (tachycardie, sueurs...).

Les effets sur la glycémie liés au blocage des récepteurs  $\beta_2$  feront préférer l'emploi de substances cardiosélectives.

#### 8.6. INSUFFISANCE RÉNALE

Elle impose une réduction posologique de tous les  $\beta$ -bloquants hydrophiles (Aténolol, nadolol, sotalol).

#### 8.7. INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Il faudra préférer les  $\beta$ -bloquants à clairance hépatique basse.

#### 8.8. INTERVENTION CHIRURGICALE

Le traitement par  $\beta$ -bloquants peut être maintenu. Il doit l'être impérativement en cas de pathologie coronarienne.

**2ème PARTIE**

EXPLORATION FONCTIONNELLE

RESPIRATOIRE PRE-OPÉRATOIRE

DU CORONARIEN

## 1. INTRODUCTION

La chirurgie cardiaque altère la fonction respiratoire : la sternotomie médiane ampute les volumes pulmonaires d'environ 20 % (36). De plus l'anesthésie qui déprime le tonus des muscles respiratoires (40) est un facteur de restriction des volumes pulmonaires et un facteur limitant des débits bronchiques. En dehors de cet effet purement mécanique elle peut provoquer des modifications du tonus bronchique.

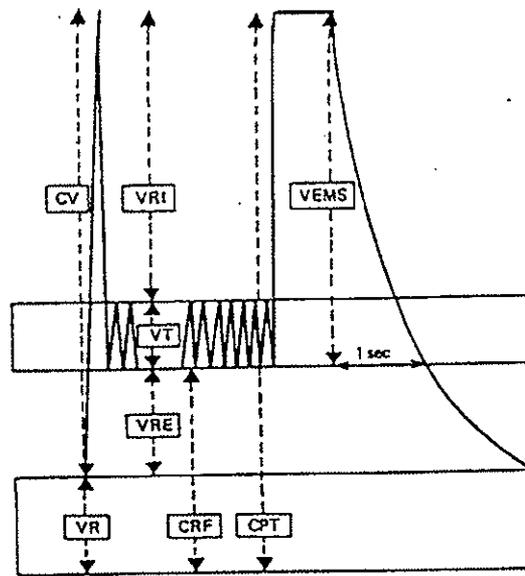
Ces anomalies ventilatoires altèrent le rapport ventilation-perfusion et entraînent une hypoxémie par effet shunt.

L'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) pré-opératoire recherchera des signes de restriction, d'obstruction avec éventuel bronchospasme.

La gazométrie artérielle sera contrôlée.

## 2. L'EXAMEN SPIROGRAPHIQUE

Cet examen consiste à mesurer les volumes pulmonaires et les débits bronchiques (42) à l'aide d'un pneumotachographe avec capteur informatisé (Figure 16)..



*Figure 16* : Tracés fournis par le spiromètre

- CV : capacité vitale (volume d'air mobilisé entre inspiration forcée et expiration forcée).
- VEMS : volume expiratoire maximal seconde (volume d'air rejeté dans la première seconde d'une expiration forcée).
- VR ; volume résiduel (volume d'air qui reste dans le poumon après une expiration).
- CPT : capacité pulmonaire totale (CV + VR).
- VRI : volume de réserve inspiratoire.
- VT : volume courant.

- VRE : volume de réserve expiratoire.
- CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle.
- Coefficient de TIFFENEAU (VEMS / CV) x 100.

Ces indices ventilatoires sont évalués 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) (42).

L'examen spirométrique permettra d'identifier :

- le syndrome restrictif par diminution principalement de la capacité vitale et de la capacité pulmonaire totale,
- le syndrome obstructif par diminution du VEMS et du coefficient de Tiffeneau.

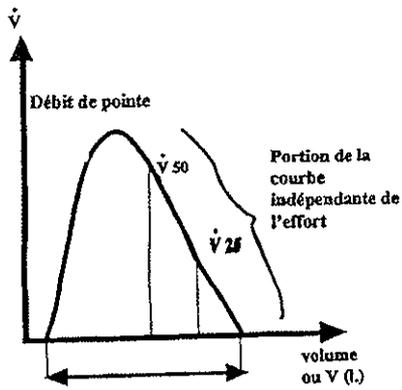
### **3. LA COURBE DÉBIT - VOLUME**

La courbe débit-volume est l'enregistrement du débit instantané en fonction du volume pulmonaire (*Figure 17*).

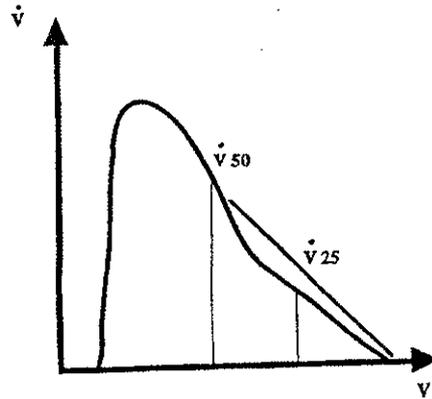
Après une inspiration lente jusqu'à la CPT, le patient effectue une expiration forcée complète. Lors de cette expiration le débit s'élève rapidement (jusqu'au "débit de pointe") puis il diminue progressivement.

Conventionnellement on mesure les débits expiratoires à 50 % (V50 ou DEM 50) et à 25 % (V 25 ou DEM 25) de la capacité vitale forcée.

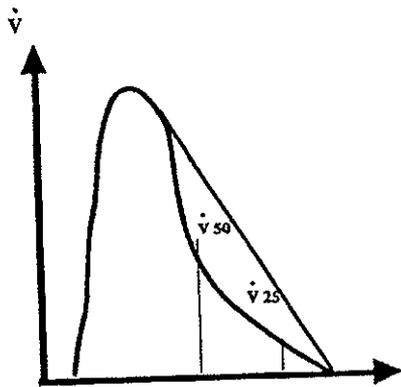
Figure 17 : Courbe Débit-Volume



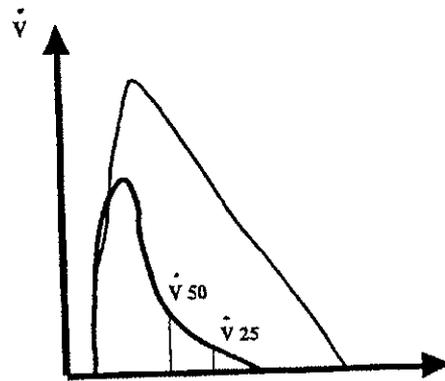
Courbe débit-volume  
expiratoire normale



Trouble obstructif périphérique



Trouble obstructif périphérique



Trouble obstructif global

Représentation graphique d'une obstruction périphérique et globale

Si le débit de pointe est influencé par la collaboration du patient et par l'intégrité des grosses voies aériennes, le débit à 50 % mesuré dans une partie indépendante de l'effort et de la volonté serait plus représentatif de la perméabilité des petites voies aériennes.

Une convexité de la courbe débit-volume avec diminution des DEM 50 traduit une obstruction des voies aériennes périphériques.

Les valeurs théoriques sont celles de la CECA 1983.

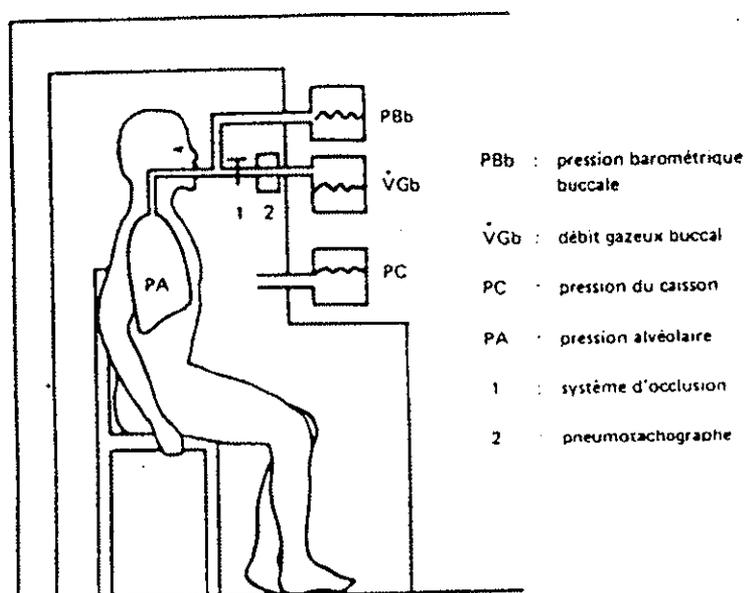
## 4. MESURE PLÉTHYSMOGRAPHIQUE DE LA RÉSISTANCE DES VOIES AÉRIENNES (RVA)

Cette technique ne demandant que peu de coopération de la part du patient sera la méthode de choix pour la mise en évidence d'un trouble obstructif.

### 4.1. PRINCIPE

Le pléthysmographe (*Figure 18*) est un caisson rigide de 800 litres dans lequel le patient prend place (46) et où il respire normalement.

Les variations de volume du thorax sont à l'origine de variations de pression dans l'appareil.



*Figure 18* : Représentation schématique d'un pléthysmographe barométrique -d'après 46.

Les variations de volume du thorax étant consécutives à des variations de pression alvéolaire, l'appareil permet la mesure de pression alvéolaire :

$$\Delta PA = K \times PC$$

|  $\Delta PA$  : variation de pression alvéolaire

|  $\Delta PC$  : variation de pression du caisson

$$RVA = \frac{\Delta PA}{V Gb} \quad \left| \begin{array}{l} RVA : \text{résistance des voies aériennes} \\ V Gb : \text{débit gazeux buccal} \end{array} \right.$$

#### 4.2. MESURE

La mesure s'effectue en deux temps :

1° - Enregistrement de la boucle de résistance

- ◆ Le débit ventilatoire est mesuré par un pneumotachographe. Sa valeur est enregistrée en Y.
- ◆ La pression du caisson est mesurée par un électromanomètre différentiel. Elle est enregistrée en X.

(Différents procédés éliminent les problèmes de réchauffement et d'humidification de l'air).

↳ Cette première étape aboutit à l'enregistrement d'une boucle débit-pression caisson.

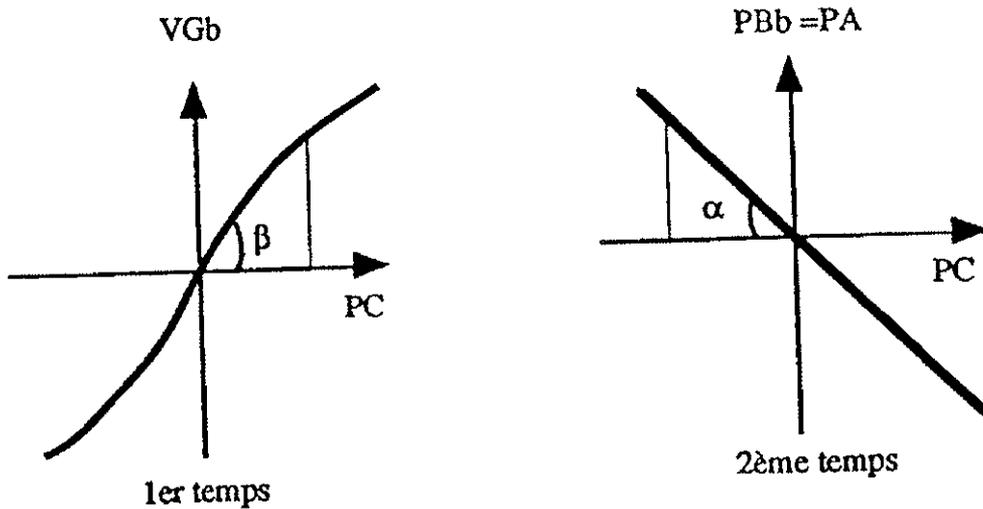
## 2° - Mesure de la pression alvéolaire

- ◆ La pression du caisson (mesurée par le même procédé qu'en 1.) est enregistrée en X.
- ◆ On bloque les voies respiratoires du patient par un "Shutter" et on lui demande d'effectuer de petits mouvements inspiratoires et expiratoires "à vide".

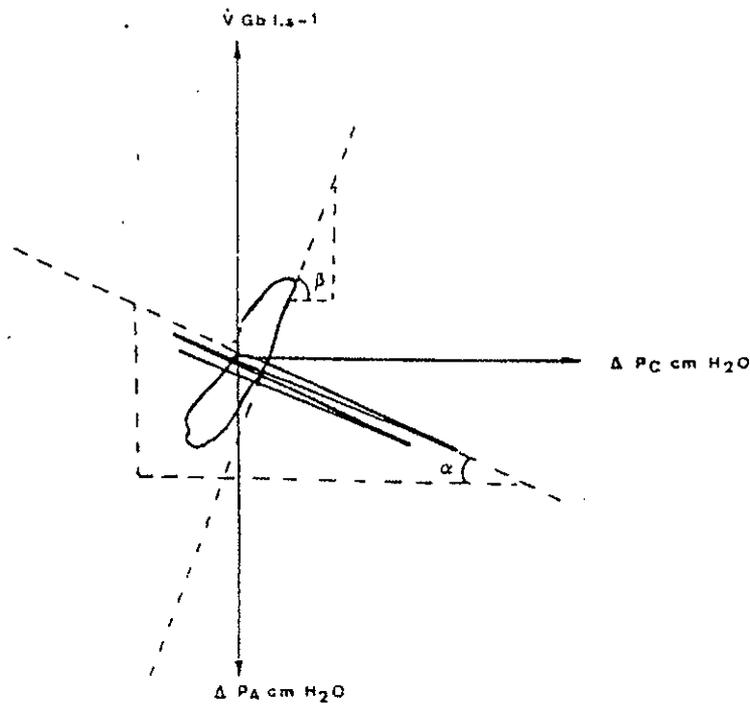
La pression alvéolaire est obtenue par un électromanomètre placé à la bouche (en effet les voies aériennes étant obturées, la pression à la bouche est égale à la pression alvéolaire).

La valeur de la pression alvéolaire apparaît en Y.

En théorie :



En pratique : exemple d'enregistrement



### 4.3. INTERPRÉTATION

L'augmentation de la résistance des voies aériennes témoigne de l'obstruction des voies aériennes de grand calibre. En effet, les voies aériennes périphériques ne représentent que 10 à 20 % de la résistance totale des voies aériennes et il faudrait qu'un grand nombre d'entre elles soit atteint pour qu'il y ait répercussion sur le chiffre obtenu.

Les résultats s'expriment en  $\text{H}_2\text{O.l}^{-1}\text{s}$ .

Les valeurs normales sont celles de la CECA 1983.

## **5. LA GAZOMÉTRIE**

Un prélèvement de sang artériel permet la mesure de la PaO<sub>2</sub>, la PaCO<sub>2</sub> et du PH.

La PaO<sub>2</sub> est interprétée en fonction de valeur théorique dépendante de l'âge (la PaO<sub>2</sub> diminue avec l'âge).

La PaCO<sub>2</sub> normale se situe entre 38 et 42 mm Hg ainsi que le PH normal entre 7,38 et 7,42.

La gazométrie recherchera hypoxémie et hypercapnie.

## **6. L'ÉVALUATION DU RISQUE**

L'étude de la fonction pulmonaire avant l'intervention permet de reconnaître le sujet à risques (41).

Les indices EFR les plus prédictifs sont une diminution de la capacité vitale, du VEMS, du Tiffeneau et de la PaO<sub>2</sub> (*Tableau IV*).

L'EFR permettra à l'équipe médico-chirurgicale d'estimer si le rapport bénéfice-risque autorise ou non l'intervention. Mais elle permettra également une préparation du patient par traitement bronchodilatateur, kinésithérapie respiratoire ; elle pourra déterminer le choix du meilleur protocole anesthésique et surtout orienter les soins postopératoires.

Tableau IV - Évaluation du risque en chirurgie non pulmonaire d'après 41

	Risque	Haut risque
<b>Éléments dominants</b>		
VEMS	$\leq 70$ % th (2 litres)	35 % (1 litre)
VMM		50 % théorique
PaCO <sub>2</sub>		$\geq 45$ mm Hg
<b>Autres éléments</b>		
CV	$\leq 70$ % th (2,8 litres)	50 % th (2 litres)
VEMS/CV	$\leq 50$ %	$\leq 30$ %
PaO <sub>2</sub>		$\leq 50$ mm Hg

% th : pourcentage de la valeur théorique, les valeurs entre parenthèses correspondent à des données absolues souvent retrouvées dans la littérature mais qui doivent être interprétées en fonction de l'âge et la taille du patient.

## 3ème PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

## **1. POPULATION ÉTUDIÉE**

L'étude a porté sur **142 patients coronariens** adressés par le service de cardiologie pour une exploration fonctionnelle respiratoire pré-opératoire en vue d'un pontage aorto-coronarien.

Ces patients avaient bénéficié dans les jours précédents d'une coronarographie au cours de laquelle la fraction d'éjection ventriculaire gauche avait été mesurée.

L'âge moyen est de 66 ans  $\pm$  9 avec 115 hommes et 29 femmes. 68 fumeurs sont dénombrés soit 48 % de la population ; 95 % sont des hommes : cette large prédominance masculine confirme l'incidence du tabac dans les cardiopathies ischémiques.

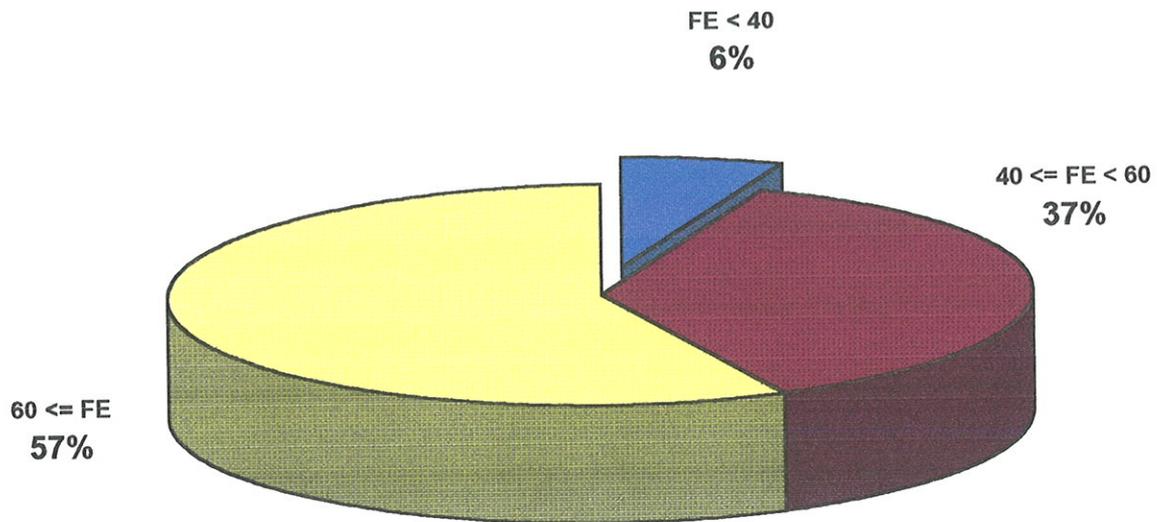
L'indice de surpoids (BMI : Body Mass Index) est normal à  $23 \pm 2,2$  : il fallait s'en assurer car le surpoids peut modifier la fonction respiratoire.

Au moment de l'EFR les patients étaient stables sur le plan cardiaque, ne présentaient aucune pathologie respiratoire connue et pas de signes cliniques d'insuffisance ventriculaire gauche.

En fait la population étudiée a deux caractéristiques essentielles :

- ♦ la moitié (soit 51 %) prend un  $\beta$ -bloquant pour traiter la coronaropathie, dans 75 % des cas il s'agit d'un  $\beta$ -bloquant cardiosélectif.
- ♦ la fraction d'éjection (FE) est variable (*figure 19*):
  - 57 % ont une FE normale ( $\geq 60$  %),
  - 37 % ont une FE moyennement altérée ( $40 \leq FE < 60$  %),
  - seuls 6 % ont une FE basse ( $< 40$  %).

*Figure 19 : Répartition des fractions d'éjection ventriculaires gauches*



Il faut noter enfin que les patients sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont été exclus de l'étude en raison de l'interférence possible des IEC sur le fonction ventilatoire.

## 2. MÉTHODE

### 2.1. L'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE

Elle 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 (42)
- ✿ une mesure de la résistance des voies aériennes (Rva) et du volume résiduel (VR) par pléthysmographie corporelle totale (MEDICAL GRAPHICS 1085) (46)

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 ont été retenues. Les mesures doivent être reproductibles ; elles le sont lorsque les indices ne sont pas significativement différents de l'une à l'autre ( $\pm 3 \%$ ).

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

Les valeurs théoriques utilisées sont celles de la CECA 1983.

- ✿ une gazométrie artérielle avec mesure de PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> et PH.

## 2.2. LA CORONAROGRAPHIE

Elle a été pratiquée selon la méthode décrite dans la partie théorique de ce travail.

Parmi les renseignements qu'elle a apporté, seule la fraction d'éjection ventriculaire gauche a été utilisée. Comme cela a été indiqué dans la description de la population elle est variable selon les patients, ce qui a permis de réaliser les trois sous-groupes.

D'autre part, l'intervalle de temps entre la coronarographie et l'EFR a été noté car les patients reçoivent entre 50 et 100 mg de TRANXENE\* avant la coronarographie ce qui pourrait modifier l'EFR si elle est pratiquée alors que ce médicament n'est pas encore totalement éliminé.

## 2.3. ANALYSE STATISTIQUE

Les indices fonctionnels respiratoires sont analysés en fonction de **trois critères** :

- ⇒ **la prise de  $\beta$ -bloquants** : (les patients n'en recevant pas servent de contrôle),
- ⇒ **l'altération de la fraction d'éjection** où les trois sous-groupes sont utilisés,
- ⇒ **la date de la coronarographie par rapport à celle de l'EFR** :

J1 : EFR 24 heures après la coronarographie,

J2 : EFR entre 2 et 4 jours après la coronarographie.

Le tabagisme est pris en compte dans cette étude.

Les valeurs quantitatives sont exprimées par la moyenne  $\pm$  l'écart type (S).

La comparaison des moyennes a été analysée par le test *t* de Student pour séries non appariées en bilatéral. Lorsque le nombre de sujets était faible le test U de Mann et Whitney a été utilisé.

### 3. RÉSULTATS

Ils tentent de répondre à plusieurs questions :

#### 3.1. LES INDICES EFR SONT-ILS MODIFIÉS PAR LA PRISE DE $\beta$ -BLOQUANTS ?

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

\* La comparaison des  $\beta$ -bloquants non fumeurs avec les contrôles non fumeurs ne montre pas de différence significative pour le VEMS, le VEMS/CV, la DEM50, la PaO<sub>2</sub> et la PaCO<sub>2</sub>.

↳ En revanche, la RVa est significativement plus élevée pour les  $\beta$ -bloquants ( $p < 0,01$ ) (*Tableau V*).

\* Si nous comparons les indices EFR entre les  $\beta$ -bloquants fumeurs et les contrôles fumeurs, une différence significative apparaît seulement pour la RVa qui est plus élevée dans la population des  $\beta$ -bloquants fumeurs (*Tableau VI*).

\* Une étude individuelle à partir de la limite supérieure de la normale (CECA 1983) de la RVa à 138 p 100 permet de dénombrer :

- dans la population  $\beta$ -bloquants non fumeurs 35 % de RVa augmentées,
- dans la population contrôles non fumeurs 10 % de RVa augmentées.

**Tableau V : Comparaison contrôles- $\beta$ -bloquants non fumeurs :**

	contrôles (n=35)	$\beta$ -bloquants (n=39)	P
Âge	66 $\pm$ 7	68 $\pm$ 6	NS
P/T <sup>2</sup>	23 $\pm$ 2,4	24 $\pm$ 1,7	NS
VEMS p100	97 $\pm$ 17	98 $\pm$ 16	NS
VEMS / CV	101 $\pm$ 14	98 $\pm$ 10	NS
DEM 50 p100	88 $\pm$ 27	83 $\pm$ 29	NS
RVa p100	102 $\pm$ 25	134 $\pm$ 64	< 0,01
CV p100	96 $\pm$ 15	100 $\pm$ 13	NS
VR p100	97 $\pm$ 22	95 $\pm$ 21	NS
PaO <sub>2</sub> mmHg	24 $\pm$ 16	85 $\pm$ 10	NS
PaCO <sub>2</sub> mmHg	38 $\pm$ 3	37 $\pm$ 3	NS

**Tableau VI : Comparaison contrôles- $\beta$ -bloquants fumeurs :**

	Contrôles (n=32)	$\beta$ -bloquants (n=36)	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 p100	91 $\pm$ 17	93 $\pm$ 17	NS
VEMS / CV	93 $\pm$ 11	97 $\pm$ 12	NS
DEM 50 p100	74 $\pm$ 30	83 $\pm$ 31	NS
RVa p100	117 $\pm$ 40	144 $\pm$ 86	< 0,05
CV p100	99 $\pm$ 16	95 $\pm$ 16	NS
PaO <sub>2</sub> mmHg	82 $\pm$ 10	86 $\pm$ 10	NS
PaCO <sub>2</sub> mmHg	38 $\pm$ 3	37 $\pm$ 3	NS

### 3.2. LES INDICES EFR SONT-ILS MODIFIÉS PAR LA FRACTION D'ÉJECTION ?

✱ Sur la population prise dans son ensemble, il existe une relation linéaire entre la fraction d'éjection et la capacité vitale ( $p < 0,02$ ) :

↳ La CV diminue quand la FE diminue.

Pour les autres indices, aucune corrélation n'est retrouvée (*figure 20*).

✱ Sur la population non fumeurs (pour éviter l'interférence du tabac) la comparaison des indices EFR en fonction des trois sous-groupes de fraction d'éjection n'indique (*figure 21*) :

↳ aucune différence significative entre les groupes FE normale et FE modérément altérée,

↳ aucune différence significative entre les groupes FE normale et FE basse,

↳ aucune différence significative entre les groupes FE basse et FE modérément altérée.

Cependant l'analyse statistique qui inclus le groupe FE basse doit être prise avec réserves en raison du très petit nombre de sujets (4 sujets) de ce groupe : on note en effet que la capacité vitale a tendance à baisser avec la diminution de la FE (CV =  $75 \% \pm 17$  dans le groupe FE basse et  $101 \pm 13$  dans le groupe FE normale).

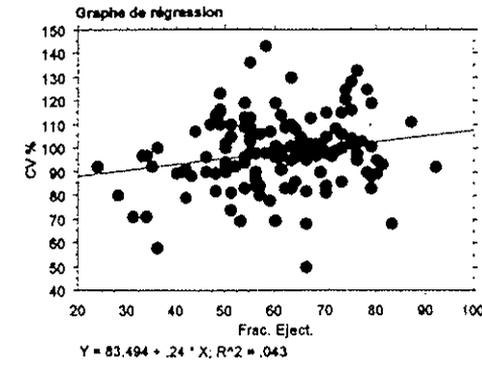
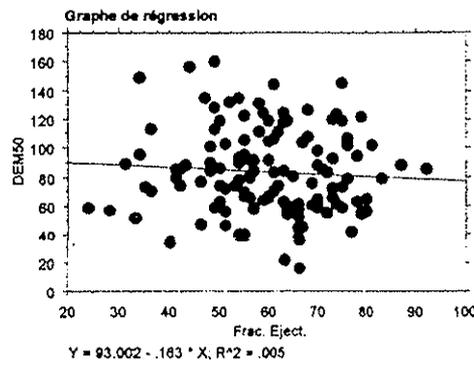
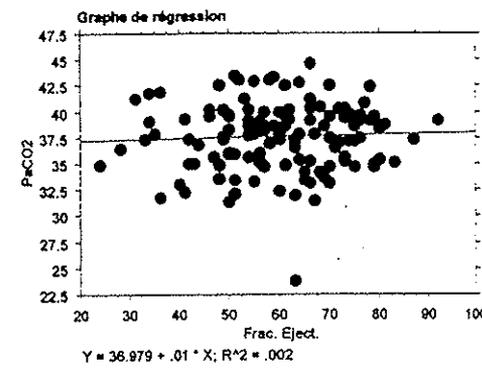
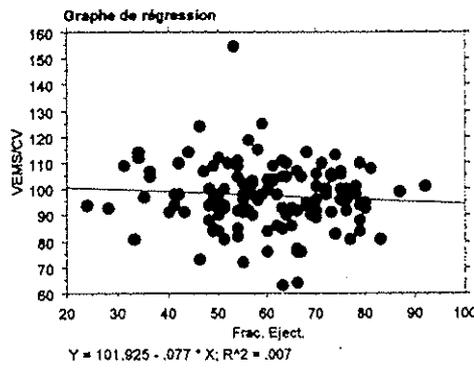
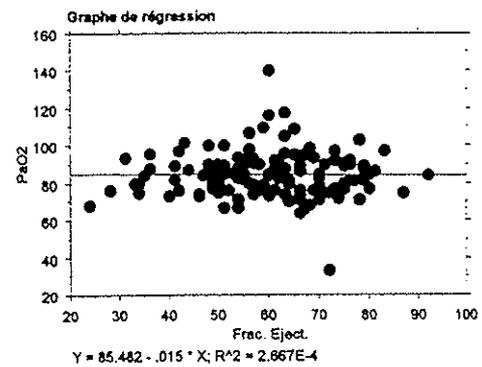
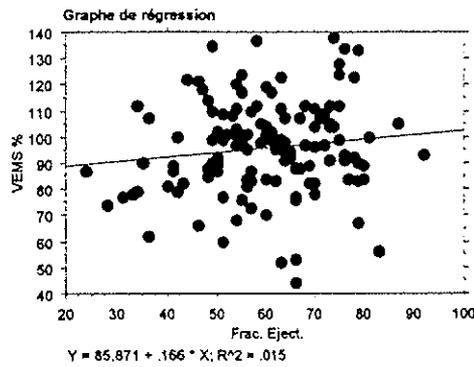
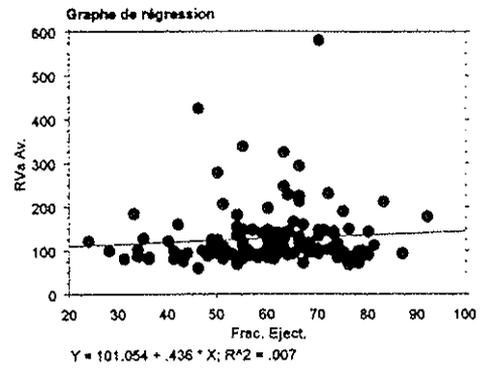
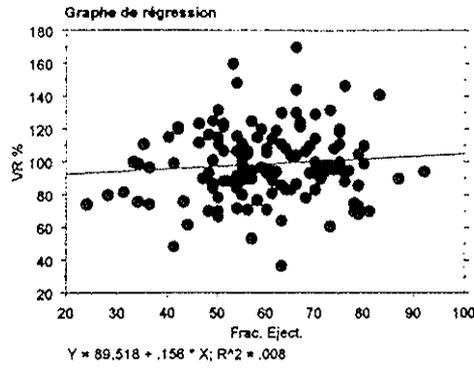
### 3.3. EXISTE-T-IL DANS LA POPULATION $\beta$ -BLOQUANTS NON FUMEURS UNE RELATION ENTRE L'AUGMENTATION DE LA RVa ET LA BAISSÉ DE LA FRACTION D'ÉJECTION ?

Le groupe FE basse n'existe pas pour la population  $\beta$ -bloquants puisque ce traitement est contre-indiqué quand la fraction d'éjection est très diminuée.

La comparaison qui porte entre les groupes FE normale et FE modérément altérée n'indique :

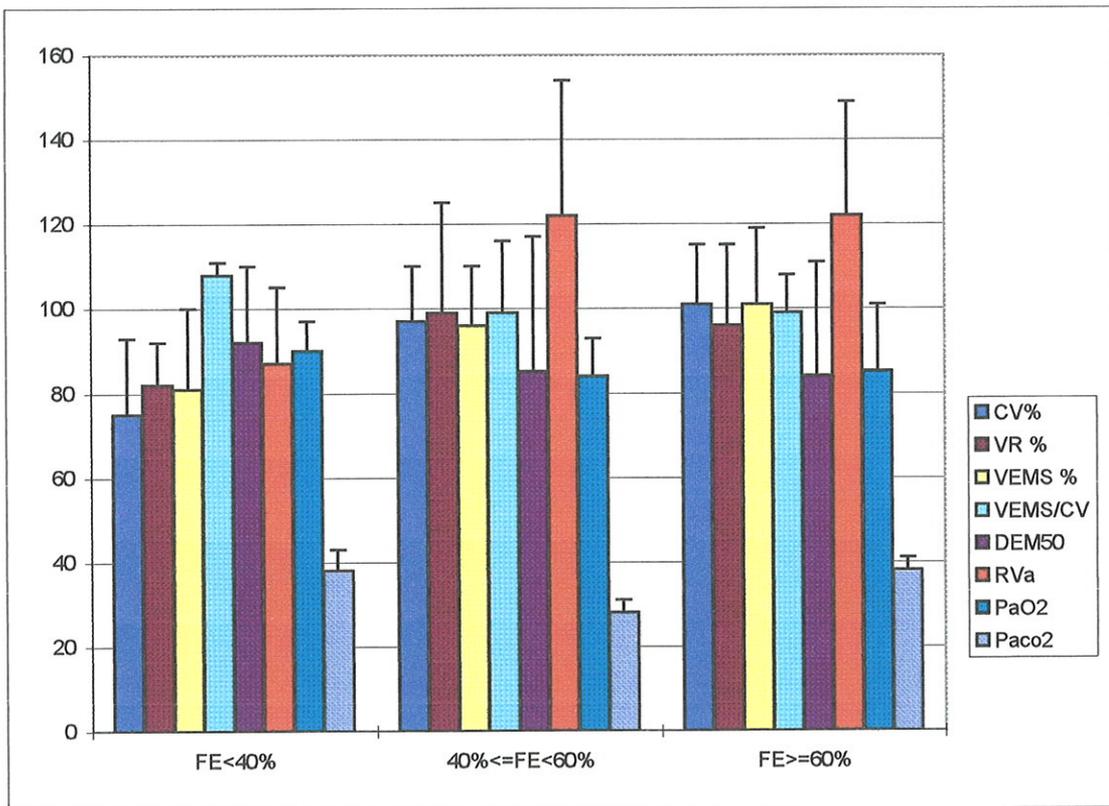
↳ aucune différence significative entre les indices EFR et en particulier les résistances aériennes (*figure 22*).

Figure 20 : Coefficient de régression Indices EFR - Fraction d'éjection



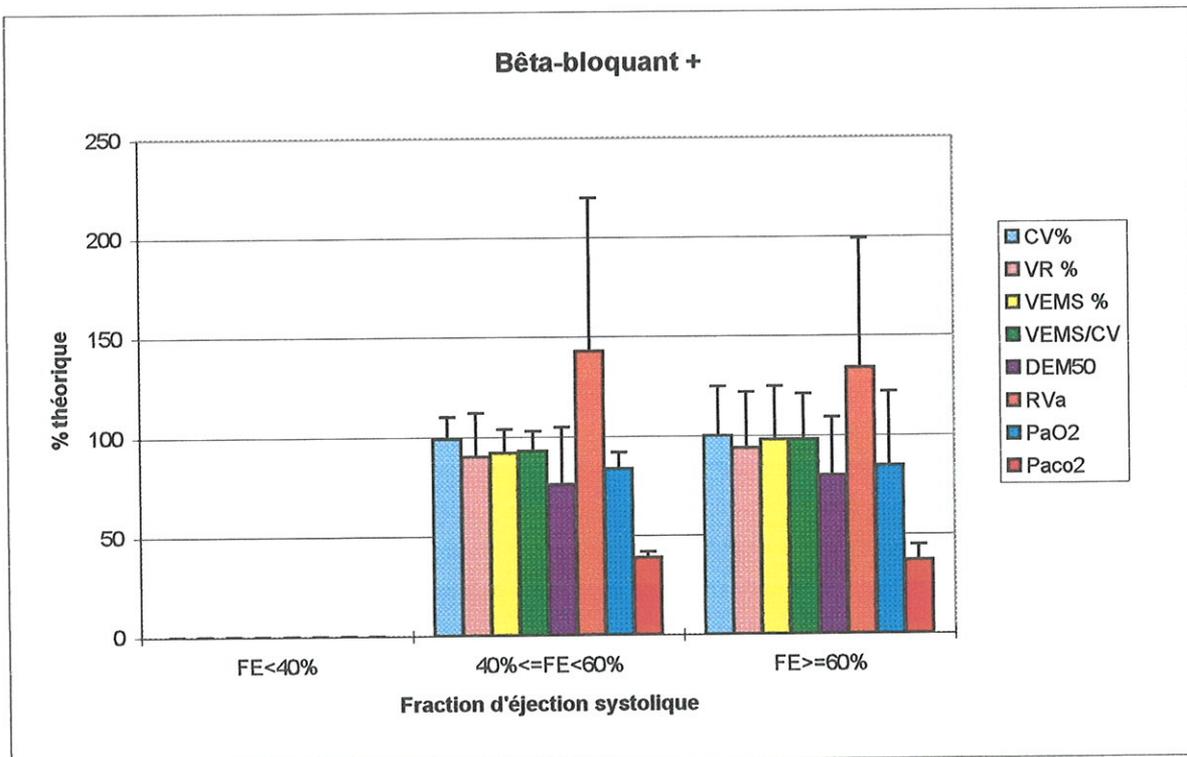
CV p.100 - FE	p < 0,02
autres indices EFR - FE	NS

**Figure 21 : Comparaison des grandeurs ventilatoires en fonction des trois sous-groupes de fraction d'éjection**



FE ≥ 60 - 40 ≤ FE < 60	NS
FE ≥ 60 - FE < 40	NS
FE < 40 - 40 ≤ FE < 60	NS

**Figure 22 :** Comparaison dans la population  $\beta$ -bloquants des grandeurs ventilatoires en fonction des trois sous-groupes de fraction d'éjection :



FE basse	n'existe pas
FE ≥ 60 % - 40 ≤ FE < 60	NS

### 3.4. LES INDICES SONT-ILS MODIFIÉS EN FONCTION DU TEMPS QUI SÉPARE LA CORONAROGRAPHIE DE L'EFR ?

La comparaison J1 contre J2 :

↪ ne met en évidence aucune différence significative pour les grandeurs ventilatoires ;

↪ indique en revanche une différence significative ( $p < 0,003$ ) pour la PaO<sub>2</sub> qui est plus basse à J1 qu'à J2 (*Tableau VII*).

**Tableau VII : Indices EFR en fonction du temps qui sépare l'EFR de la coronarographie :**

	J1 (n=26)	J2 (n=26)	P
CV p.100	99 ± 14	100 ± 14	NS
VR p.100	102 ± 25	96 ± 23	NS
VEMS p.100	99 ± 19	98 ± 16	NS
VEMS / CV	99 ± 12	98 ± 8	NS
DEM 50 p.100	80 ± 29	87 ± 26	NS
Pa CO <sub>2</sub>	38 ± 3	37 ± 4	NS
Pa O <sub>2</sub>	84 ± 8	93 ± 12	p < 0,003
RVa	131 ± 52	145 ± 75	NS

## 4ème PARTIE

DISCUSSION

Très peu de travaux font le point sur le trouble obstructif induit par les  $\beta$ -bloquants chez les sujets sans pathologie respiratoire. Il n'y aurait pas de modification significative du VEMS et du DEM 25-75 (29). Mais, la mesure de la RVa donne lieu à des résultats discordants : dans certaines études, les  $\beta$ -bloquants ne semblent pas induire de modification de la RVa pendant que dans d'autres, une augmentation modérée est retrouvée avec des  $\beta$ -bloquants non cardiosélectifs (19, 50). En fait, tous ces résultats proviennent de protocoles d'étude très variés : l'effet du  $\beta$ -bloquant est testé en général dans les deux premières heures suivant la prise (5, 19, 49) et le nombre de patients est dans la plupart des cas peu élevé, inférieur à 20 (4, 18, 19).

Cette étude porte sur 72 patients traités par  $\beta$ -bloquants pour une pathologie coronarienne et d'autre part sur 70 sujets contrôle présentant la même pathologie cardiaque mais non traités par  $\beta$ -bloquants. L'âge moyen est de 66 ans  $\pm$  9. 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. Il s'agit dans 75 % des cas d'un  $\beta$ -bloquant cardiosélectif.

Sur le plan méthodologique, les mesures d'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.

Enfin, pour éliminer l'interférence du tabac qui un facteur connu d'obstruction bronchique, la population a été séparée en sujets fumeurs et sujets non fumeurs.

La comparaison entre les contrôles non fumeurs et les  $\beta$ -bloquants non fumeurs apporte une information 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 une différence significative apparaît sur la RVa qui est plus élevée dans la population sous  $\beta$ -bloquants comparé à la population contrôle. Ce résultat confirme celui de CANTEGREL 1996 (19). 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 (47). 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 l'effet conjugué des  $\beta$ -bloquants et du tabac. Dans notre étude la comparaison des  $\beta$ -bloquants fumeurs avec les contrôles fumeurs n'est pas significative, mais le tabac, par le trouble obstructif variable selon les sujets qu'il induit peut masquer l'effet du  $\beta$ -bloquant. Ceci confirme l'obligation de séparer les populations de fumeurs et de non fumeurs.

Ces résultats appellent trois réflexions :

- \* D'une part sur la **pertinence de l'indicateur d'obstruction bronchique** : comme nous l'avons vu précédemment, la sensibilité de la RVa en fait l'indicateur de choix.

\* D'autre part, sur le **mécanisme d'action des  $\beta$ -bloquants** : ces derniers n'entraînent pas de bronchoconstriction chez le sujet présumé à bronches normales (22) mais la bronchoconstriction peut être révélée s'il existe une pathologie bronchique sous-jacente. L'étude individuelle a permis de chiffrer à 35 p.100 le nombre de patients non fumeurs sous  $\beta$ -bloquants qui ont une RVa supérieure à la normale alors que sur la population contrôle il n'y en a que 10 p.100. Si ces résultats confirment que l'indicateur privilégié de l'obstruction induite par le  $\beta$ -bloquant est la RVa, ils suggèrent que 35 p.100 des patients n'auraient pas une réponse normale aux  $\beta$ -bloquants et seraient donc suspectés d'une pathologie bronchique.

SHAH (1993) tente de faire le point sur le mécanisme de l'obstruction bronchique induite par un  $\beta$ -bloquant (45). Deux hypothèses sont avancées :

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

2 - Il pourrait y avoir blocage des récepteurs bêta inhibiteurs portés par le ganglion cholinergique. Cette action activerait la voie vagale qui était inhibée et ce mécanisme libérerait de l'acétylcholine (38, 48). La bronchoconstriction au propranolol chez l'asthmatique serait expliquée par ce mécanisme (47).

\* Enfin sur l'existence d'une **hyperréactivité bronchique (HRB) non spécifique** : cette dernière 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. 35 p.100 des patients de notre étude ont vu leur RVa augmentée sous  $\beta$ -bloquants. Ce résultat serait-il en rapport avec une HRB ? Deux étiologies peuvent être avancées :

1 - Tout d'abord, *une étiologie pulmonaire*. En effet, l'allergie, l'eczéma, la rhinite, les infections respiratoires, l'exposition à des polluants atmosphériques (35, 38) peuvent être le support d'une HRB cliniquement muette et révélée seulement par des agents bronchoconstricteurs tels que l'acétylcholine, la Métacholine (51), le SO<sub>2</sub>, le propanolol.

2 - Enfin *une étiologie cardiaque* que cette étude permet de rechercher. En effet, les sujets étudiés ont une pathologie cardiaque pouvant être à l'origine d'une insuffisance ventriculaire gauche (IVG) qui pourrait elle-même entraîner une HRB. L'IVG altère la fonction respiratoire : elle modifie la mécanique du parenchyme pulmonaire et la dynamique bronchique. Elle est reconnue responsable de manifestations asthmatiformes sous-tendues par une HRB non spécifique (14).

La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FE) est l'indice le plus couramment utilisé en pratique clinique pour apprécier le degré d'IVG : pour une FE < 40 % la probabilité d'IVG est grande. C'est pourquoi les indices respiratoires de la population ont été étudiés en fonction de la FE.

Sur la population prise dans son ensemble, la corrélation entre la capacité vitale (CV) et la FE est conforme aux données de la littérature (7) : La CV baisse quand la FE diminue. Cette "tendance" à la restriction est le premier signe du retentissement de l'IVG sur la fonction respiratoire par rigidité des parois alvéolaires en rapport avec l'hypertension capillaire pulmonaire. Les indices d'obstruction ne sont pas corrélés à la FE : il n'apparaît pas de "tendance" obstructive.

Lorsque la population des non fumeurs seuls (pour éliminer l'interférence éventuelle du tabac) est séparée en trois groupes selon l'altération de la FE (FE normale, moyennement altérée et basse) il n'y a pas de différence significative entre les indices EFR de ces trois groupes pris deux à deux. Mais si nous examinons la capacité vitale des deux sous-groupes extrêmes (FE basse, FE normale) nous remarquons qu'elle est à  $75 \% \pm 17$  pour le groupe FE basse contre  $101 \% \pm 13$  pour le groupe FE normale. Le groupe FE basse ne comportant que 4 sujets, cela pourrait expliquer la "non significativité" de cette étude statistique.

En ce qui concerne les indices d'obstruction (et particulièrement la RVa ) ils ne sont pas modifiés en fonction de la FE, mais comme nous l'avons remarqué précédemment seuls 4 patients présentent une FE  $< 40 \%$  et sont donc suspects d'IVG. Il est admis (7) que le trouble obstructif apparaît seulement quand l'IVG s'aggrave, cependant les remaniements structuraux, même à minima, de la bronche de l'insuffisant cardiaque ont conduit plusieurs auteurs (14, 43) à évoquer l'existence d'une HRB non spécifique mise en évidence par des doses croissantes de Métacholine.

L'équipe de CABANES (14) a comparé un groupe de patients à FE  $< 35 \%$  d'origine ischémique à un groupe de coronariens à FE  $> 55 \%$  : 90 % des

patients à FE < 35 % ont présenté une HRB à la Métacholine contre seulement 1 % pour l'autre groupe. Il s'agissait de patients non tabagiques et à fonction ventilatoire de base normale.

Une autre étude (43) a été publiée : sur 51 patients porteurs d'IVG, seuls ceux présentant des signes cliniques modérés au moment du test ont répondu positivement à la Métacholine ; les patients sans signes cliniques n'ont pas répondu.

Il semblerait que l'HRB des insuffisants cardiaques soit spécifique des agents cholinergiques. En effet, l'acétylcholine est un puissant vasodilatateur de la circulation trachéo-bronchique (24) et un bronchoconstricteur par action sur le muscle lisse bronchique. Les  $\beta$ -bloquants (dont l'action a été rappelée dans la 1ère partie, II chapitre 6) libèrent de l'acétylcholine, pourraient-ils révéler une HRB comme le fait la Métacholine chez les patients suspects d'IVG ? Y aurait-il une relation entre l'augmentation de la RVa et une baisse de la FE ?

Ce travail ne répond que partiellement à ces questions :

- ♦ les indices EFR (et en particulier la RVa) ne sont pas significativement différents entre les groupes FE  $\geq$  60 % et 40 %  $\leq$  FE < 60 %. Ce résultat rejoint les travaux précédemment rapportés (14) pour lesquels les patients à FE  $\geq$  55 % (c'est-à-dire normale) et donc sans signes cliniques d'IVG, ne présentaient pas d'HRB à la Métacholine.
- ♦ La comparaison la plus intéressante sur le plan physiopathologique entre les patients à FE < 40 % et FE  $\geq$  60 % ne peut être réalisée puisqu'aucun des sujets du groupe cité en premier n'était traité par

$\beta$ -bloquants : en effet, les  $\beta$ -bloquants aggravant l'IVG, ils sont contre-indiqués si elle est importante.

Enfin nous avons profité de cette étude pour nous pencher sur l'influence éventuelle de la coronarographie sur l'EFR (rôle du Tranxène\* ? Autres causes ?)

En effet l'EFR préopératoire est réalisée soit 24 heures après la coronarographie (J1) soit entre 2 et 4 jours après (J2) c'est-à-dire à distance.

Le TRANXÈNE\* est un anxiolytique de la classe des Benzodiazépines, il possède donc en outre de ses propriétés sédatives et anxiolytiques, un pouvoir myorelaxant qui peut entraîner une hypotonie musculaire. Sa demi-vie d'élimination est en moyenne de 40 heures.

Les indices ventilatoires n'étant pas modifiés significativement entre J1 et J2, la force musculaire n'est pas altérée par les doses prescrites.

En revanche nous observons une diminution de la  $PaO_2$  à J1 qui paraît en rapport avec un effet shunt : en décubitus dorsal la ventilation diminue au niveau des parties déclives du poumon, cela pourrait être le cas lors de la coronarographie.

La mesure de la  $PaO_2$  24 heures après la coronarographie pourrait être utile pour prédire d'éventuels problèmes postopératoires (53) en cas d'hypoxémie.

CONCLUSION

Au terme de cette étude, il apparaît que le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques peut révéler un trouble obstructif chez des patients traités pour une coronaropathie et sans pathologie respiratoire connue.

La RVa est l'indice le plus informatif puisque 35 p.100 des patients sous  $\beta$ -bloquants voient cet indice augmenté, cette élévation étant significative par rapport à la population contrôle.

Une HRB est alors suspectée : un lien avec l'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FE) ne peut être établi mais dans la majorité des cas, la FE est bien conservée et les patients n'ont donc pas de signes cliniques d'IVG.

Ces résultats suggèrent une conduite pratique sur deux points :

1 - Pour s'assurer de la tolérance respiratoire d'un traitement  $\beta$ -bloquant, la mesure de la RVa est indispensable : elle seule permet de déceler l'obstruction à un stade précoce.

2 - Les  $\beta$ -bloquants ne semblent pas révéler d'HRB quand la FE est correcte. La cause de l'élévation de la RVa devrait être recherchée ailleurs (étiologie pulmonaire ?).

Enfin en annexe, l'EFR peut continuer à être pratiquée 24 heures après la coronarographie puisque les performances ventilatoires ne sont pas altérées. Seule la diminution de la PaO<sub>2</sub> par effet shunt existe, elle sera signalée car elle pourrait être utile pour la prédiction de problèmes post-opératoires.

## LEXIQUE

CPK :	créatine-phosphokinase
CV :	capacité vitale
ECG :	électrocardiogramme
EFR :	exploration fonctionnelle respiratoire
FC :	fréquence cardiaque
FE :	fraction d'éjection
FEVG :	fraction d'éjection ventriculaire gauche
HRB :	hyperréactivité bronchique
IVG :	insuffisance ventriculaire gauche
LDH :	lactico-déshydrogénase
RVa :	résistance des voies aériennes
TGO :	aspartate aminotransférase
VEMS :	volume expiratoire maximal seconde
VS :	vitesse de sédimentation ou volume d'éjection systolique
VTD :	volume télédiastolique

BIBLIOGRAPHIE

1. **ANDREJAKM et col.**  
Les anti-hypertenseurs.  
Coll. Les Grands Médicaments, Ed. Ellipses, 1991, 53-76.
2. **AUZEPY Ph., MANIGAND G.**  
Accidents des médicaments.  
Ed. Ellipses, 1990, 217-223.
3. **BARDET J.**  
Infarctus du myocarde. In : Bourdarias J.P.  
Eds. Coeur et circulation.  
Paris : Flammarion, 1981, 442-465.
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., PRUICKSHANG J.M., STERLING G.S.**  
A comparaison of four beta-adrenoceptors antagonists in patients with asthma.  
*Br. J.Clin.Pharmacol.*, 1978, 5:415-419.
6. **BERDEAUX A.**  
Effets hémodynamiques des  $\beta$ -bloquants.  
*Tensiologie*, 1985,5:10-13.

7. **BESSE P.**  
Insuffisance cardiaque. In : Bourdarias J.P.  
Eds. Coeur et Circulation.  
Paris : Flammarion, 1981 : 195-217.
  
8. **BIBRON J.**  
Choix d'un  $\beta$ -bloquant.  
*Hypertensiel*, 1990, 2:11-13.
  
9. **BIRNBAUM J., ARNAUD A., VERVLOET D.**  
Bronchospasme et médicaments.  
*Rev. Fr. Allergol.*, 1988, 28:(4),305.
  
10. **BLANC P., DOUMEIX J.J., VIROT P.**  
Cardiologie et Pathologie cardiovasculaire.  
Eds. Dossiers Médicaux Chirurgicaux de l'infirmière.  
Paris : Maloine, 1981 : 36-53.
  
11. **BOURASSA M.G.**  
Cardiopathies ischémiques, angine de poitrine chronique stable et angine de poitrine instable. In : Bourdarias J.P.  
Eds. Coeur et circulation.  
Paris : Flammarion, 1981 : 432-442.
  
12. **BOURDARIAS J.P.**  
Cathétérisme cardiaque et exploration de la fonction cardiaque. In : Bourdarias J.P.

Eds. Coeur et circulation.

Paris : Flammarion, 1981 : 323-353.

13. **BOUTHIER J.D.**  
Actions des traitements anti-hypertenseurs sur le système rénine angiotensine aldostérone.  
*Tensiologie*, 1985, 5:33-39.
  
14. **CABANES L.**  
Bronchial Hyperresponsiveness to méthacholine in patients with impaired left ventricular function.  
*New. Engl. J. Med.*, 1989, 320:1317-1322.
  
15. **CANTEGREL C.**  
Contribution à l'étude du retentissement pulmonaire des  $\beta$ -bloquants en pathologie cardiaque.  
Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie.  
Limoges 1996.
  
16. **CASTAIGNE A., PLOUIN P.F.**  
Médicaments de l'hypertension artérielle.  
Labo. Pfizer, 1981, 35-45.
  
17. **CHATTERJEE S.S.**  
The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics.  
*J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986, 8:(suppl. 11), S 74-S 77.

18. **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.
19. **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.
20. **DUCHENE - MARULLAZ P.**  
Effets électrophysiologiques des  $\beta$ -bloquants.  
*Tensiologie*, 1985, 5:23-31.
21. **DUKES M.N.G.**  
Meyler's side effects of drugs.  
Ed. Elsevier 12ème, 1992, 19:433-434.
22. **DURANDET P., GOSSE P., VERGERET J., TAYTARD A.**  
Les médicaments béta-bloqueurs dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives.  
*Rev. Mal. Resp.*, 1989, 6:127-132.
23. **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.

24. **FREEDMAN J.**  
The functional geometry of the bronchi the relationship between changes in external diameter and calibre and consideration of the passive role played by mucosa in bronchoconstriction.  
*Bull. Physiopathol. Respir.*, 1972, 8:545-552.
25. **GIUDICELLI J.F.**  
Pharmacologie clinique et pharmacocinétique des  $\beta$ -bloquants.  
*Rev. Prat.*, 1984, 34:(19), 909-922.
26. **GIUDICELLI J.F., WITCHITZ S.**  
Les  $\beta$ -bloquants.  
*Sem. Hôp. Paris*, 1983, 59:2395-2426.
27. **GOLDIE R.G., PATERSON J.W., LULICH J.M.**  
Adrenoceptors in airway smooth muscle.  
*Pharmacol. Ther.*, 1990, 48:(3), 295-322.
28. **GRANDORBY B.M.**  
Bronchoréactivité : Bases pharmacologiques.  
*Méd. et Hyg.*, 1987, 45:1172-1177.
29. **GUERIN J.M., BAILLIART O., SEGRESTA J.M., MARTINEAUD J.P.**  
Peut-on prévoir la tolérance respiratoire d'un  $\beta$ -bloqueur ?  
*La Presse Méd.*, 1986, 15:(42), 2109-2112.
30. **HANOUNE J.**  
Le récepteur bêta-adrénergique : caractérisation, structure et régulation.  
*Lettre du Pharmacol.*, 1988, 2:(supp.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. **KENEDY J.W. and col.**  
Quantitative angio-cardiography for measurement of left ventricular volume in man.  
*Circulation*, 1966, 34:272.
33. **LACROIX R., LACROIX J.**  
Système bêta-adrénergique,  $\beta$ -bloqueurs.  
*Actual. Pharmaceut.*, 1993, 313:69-71.
34. **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:(supp.11), S 69-S 73.
35. **LOCKART A.**  
Données actuelles sur l'hyperréactivité bronchique non spécifique.  
*Rev. Mal. Resp.*, 1989, 6:501-506.
36. **MATTHAY M.A., WIENER-KRONISH J.P.**  
Respiratory management after cardiac surgery.  
*Chest*, 1989, 95: 424-434.
37. **MESLIER N., RACINEUX J.L., GRANDORBY B.**  
Les tests de réversibilité de l'obstruction bronchique.  
*Rev. Mal.Resp.*, 1986, 3:355-360.

38. **MICHOUD M.C., FAJAC I., FROSSARD N.**  
Hyperréactivité bronchique : facteurs neurogènes.  
*Rev. Mal. Resp.*, 1994, 11:131-140.
39. **PALM D.**  
Les  $\beta$ -bloquants : Relation structure-activité et mécanismes d'action.  
*Lettre du pharmacol.*, 1988, 2:(supp.2), 25-27.
40. **PREFAUT Ch., COHENDY R.**  
Le poumon de l'opéré : Anesthésie, tonus musculaire et rapport ventilation-perfusion.  
*Sem. Hop. Paris*, 1989, 65:2767-2774.
41. **PREFAUT Ch., COHENDY R.**  
Le poumon de l'opéré : L'exploration pré-opératoire.  
*Sem. Hop. Paris*, 1990, 66:(22), 1335-1342.
42. **QUANGER 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.
43. **SASIK F.**  
Bronchial hyperresponsiveness in patients with chronic congestive failure.  
*Chest*, 1990, 97:531-538.

44. **SCHORDERET et col.**  
Les anti-hypertenseurs.  
Ed. Frison Roche, Pharmacologie, 1992, 137-140.
45. **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.
46. **STANESCU D.C., RODENSTEIN D.O.**  
La pléthysmographie corporelle.  
*Rev. Mal. Resp.*, 1986, 3:333-340.
47. **STERK P.J., FABBRI L.M., QUANJER Ph. H.**  
Réactivité des voies aériennes.  
*Rev. Mal. Resp.*, 1994, 11:(3), 53-83.
48. **TATTERSFIELD A.E.**  
Beta-adrenoceptor antagonists and respiratory disease.  
*J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1986, 8:(supp.4), S 35-S39.
49. **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.
50. **TATTERSFIELD A.E., HARRISON R.N.**  
Effects of beta-blocker therapy on airway function.  
*Drugs*, 1983, 25:(supp.2), 227-231.

51. **TOBIAS J.D., SAUDER R.A., HIRSHMAN C.A.**  
Pulmonary reactivity to metacholine during beta-adrenergic blockade :  
propranolol versus esmolol.  
*Anesthesiology*, 1990, 73:(1), 132-136.
52. **VERGNES E.**  
Les bêta-bloquants.  
*Lyon Pharmaceut.*, 1991, 42:(1), 43-60.
53. **WIREN J.E., LINDELL S.E., HELLEKANT C.**  
Pre and post operative lung function in sitting and supine position related to  
post operative chest x ray abnormalities and arterial hypoxemia.  
*Clin. Physiol.*, 1983, 3: 257-266.
54. **WITCHITZ S.**  
La place actuelle des  $\beta$ -bloquants dans l'insuffisance coronaire.  
*Rev. Prat.*, 1988, 38:(9), 535-541.
55. **WITCHITZ S.**  
Les bêta-bloquants en cardiologie.  
Laboratoires Spécia, 1977, 15-36.

**OUVRAGES CONSULTÉS****- Diagnostic d'un syndrome obstructif - Éléments d'analyse décisionnelle**

SAVOY J.

Ed. Techniques, Encycl. Méd. Chir., Pneumologie, 1992.

**- Dictionnaire VIDAL 1997.**

Ed. du Vidal. O.V.P. Paris.

**- Epreuves fonctionnelles respiratoires.**

BRAMBILLA I.

Masson, 1982.

**- Epreuves fonctionnelles respiratoires en pratique pneumologique.**

PREFALUT Ch., RACINEUX J.L., SERGYSELS R.

Masson, 1986.

**- Guide pratique des médicaments.**

DOROSZ Ph.

Maloine, 17<sup>e</sup> Ed., 1997.

## TABLE DES MATIÈRES

<b><u>INTRODUCTION</u></b> .....	13
<b><u>1ère PARTIE : CORONAROPATHIES ET <math>\beta</math>-BLOQUANTS</u></b> .....	17
<b><u>I - LES CORONAROPATHIES</u></b> .....	18
<b><u>1. DÉFINITION</u></b> .....	19
1.1. L'ANGINE DE POITRINE .....	21
1.2. L'INFARCTUS DU MYOCARDE .....	26
1.3. DÉBIT CARDIAQUE, FRACTION D'ÉJECTION VENTRICULAIRE GAUCHE (FEVG) ET INSUFFISANCE CARDIAQUE .....	31
1.3.1. Débit cardiaque et FEVG.....	31
1.3.2. Insuffisance cardiaque .....	32
<b><u>2. LE CATHÉTÉRISME CARDIAQUE</u></b> .....	35
2.1. DÉFINITION .....	35
2.2. INDICATIONS : .....	35
2.3. DÉROULEMENT DE L'EXAMEN.....	36
2.4. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.....	40
2.4.1. Angioplastie coronaire : .....	40
2.4.2. Chirurgie de revascularisation myocardique par pontage .....	42
2.4.3. Traitement médical de prévention de l'athérosclérose .....	43
<b><u>II - LES <math>\beta</math>-BLOQUANTS</u></b> .....	44
<b><u>1. DÉFINITION</u></b> .....	45
<b><u>2. STRUCTURE : RELATION STRUCTURE-ACTIVITÉ</u></b> .....	46
2.1. STRUCTURE.....	46
2.2. RELATION STRUCTURE-ACTIVITÉ .....	47
<b><u>3. PHARMACOLOGIE</u></b> .....	49
3.1. PHYSIOLOGIE DES RÉCEPTEURS $\beta$ -ADRÉNERGIQUES.....	49
3.1.1. Deux types de récepteurs $\beta$ : $\beta_1$ et $\beta_2$ .....	49
3.1.2. Structure moléculaire du récepteur $\beta$ -adrénergique .....	51
3.1.3. Régulation du récepteur $\beta$ -adrénergique .....	53
3.2. POUVOIR $\beta$ -ADRÉNOLYTIQUE.....	54
3.3. SÉLECTIVITÉ $\beta$ -ADRÉNERGIQUE.....	55
3.4. ACTIVITÉ SYMPATHOMIMÉTIQUE INTRINSÈQUE (ASI).....	56
3.5. ACTIVITÉ STABILISANTE DE MEMBRANE (ASM) : "Effet quinidine like" ou action anesthésique locale.....	56

<b>4. CLASSIFICATION DES <math>\beta</math>-BLOQUANTS :</b>	<b>57</b>
<b>5. PHARMACOCINÉTIQUE</b>	<b>58</b>
5.1. CHEZ L'ADULTE SAIN	58
5.1.1. Résorption et biodisponibilité	58
5.1.2. Métabolisme des $\beta$ -bloquants	58
5.1.3. Fixation aux protéines plasmatiques	59
5.1.4. Distribution	59
5.1.5. Élimination et demi-vie	59
<b>6. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES</b>	<b>60</b>
6.1. EFFETS HÉMODYNAMIQUES	60
6.1.1. Effets hémodynamiques généraux :	60
6.1.2. Effets hémodynamiques régionaux	62
6.2. EFFETS ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES	63
6.3. EFFETS SUR LE SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTÉRONE (SRAA)	66
6.4. EFFETS RÉNAUX	69
6.5. EFFETS TRACHÉOBRONCHIQUES	70
6.5.1. L'innervation bronchique	70
6.5.2. Conséquences de la prise de $\beta$ -bloquants	71
<b>7. INDICATIONS DES <math>\beta</math>-BLOQUANTS DANS LES CORONAROPATHIES</b>	<b>74</b>
7.1. $\beta$ -BLOQUANTS ET ANGOR	75
7.2. $\beta$ -BLOQUANTS ET INFARCTUS DU MYOCARDE	76
7.3. $\beta$ -BLOQUANTS ET HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA)	76
7.4. $\beta$ -BLOQUANTS ET TROUBLES DU RYTHME	76
7.5. PLACE DES $\beta$ -BLOQUANTS DANS LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DES CORONARIENS	77
<b>8. CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS D'EMPLOI</b>	<b>79</b>
8.1. DOMAINE CARDIAQUE	79
8.2. DOMAINE PULMONAIRE	79
8.3. DOMAINE VASCULAIRE	79
8.4. DOMAINE NEUROLOGIQUE	80
8.5. DIABÈTE	80
8.6. INSUFFISANCE RÉNALE	80
8.7. INSUFFISANCE HÉPATIQUE	80
8.8. INTERVENTION CHIRURGICALE	80
 <b>2ème PARTIE : EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE PRE- OPÉRATOIRE DU CORONARIEN</b>	 <b>81</b>
<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>82</b>
<b>2. L'EXAMEN SPIROGRAPHIQUE</b>	<b>83</b>
<b>3. LA COURBE DÉBIT - VOLUME</b>	<b>84</b>
<b>4. MESURE PLÉTHYSMOGRAPHIQUE DE LA RÉSISTANCE DES VOIES AÉRIENNES (RVA)</b>	<b>87</b>

4.1. PRINCIPE.....	87
4.2. MESURE .....	88
4.3. INTERPRÉTATION .....	90
<b>5. <u>LA GAZOMÉTRIE</u></b> .....	<b>91</b>
<b>6. <u>L'ÉVALUATION DU RISQUE</u></b> .....	<b>91</b>
<b><u>3ème PARTIE : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE</u></b> .....	<b>93</b>
<b>1. <u>POPULATION ÉTUDIÉE</u></b> .....	<b>94</b>
<b>2. <u>MÉTHODE</u></b> .....	<b>96</b>
2.1. L'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE .....	96
2.2. LA CORONAROGRAPHIE .....	97
2.3. ANALYSE STATISTIQUE.....	97
<b>3. <u>RÉSULTATS</u></b> .....	<b>99</b>
3.1. LES INDICES EFR SONT-ILS MODIFIÉS PAR LA PRISE DE $\beta$ -BLOQUANTS ?.....	99
3.2. LES INDICES EFR SONT-ILS MODIFIÉS PAR LA FRACTION D'ÉJECTION ? .....	101
3.3. EXISTE-T-IL DANS LA POPULATION $\beta$ -BLOQUANTS NON FUMEURS UNE RELATION ENTRE L'AUGMENTATION DE LA RV <sub>a</sub> ET LA BAISSSE DE LA FRACTION D'ÉJECTION ?....	102
3.4. LES INDICES SONT-ILS MODIFIÉS EN FONCTION DU TEMPS QUI SÉPARE LA CORONAROGRAPHIE DE L'EFR ? .....	106
<b><u>4ème PARTIE : DISCUSSION</u></b> .....	<b>107</b>
<b><u>CONCLUSION</u></b> .....	<b>115</b>
<b><u>LEXIQUE</u></b> .....	<b>117</b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b> .....	<b>118</b>

BON À IMPRIMER N° 24

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

---

BLONDEL (Adeline). — L'exploration fonctionnelle respiratoire pré-opératoire du coronarien : influence des bêta-bloquants et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. — 129 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1997).

---

**RESUME :**

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) pré-opératoires d'un groupe de 142 patients coronariens sont examinées.

La population est séparée selon deux critères : la prise de  $\beta$ -bloquants et l'importance de l'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Le tabagisme est pris en compte.

La RVa est l'indice d'obstruction le plus informatif puisqu'elle est significativement élevée dans la population  $\beta$ -bloquants-non fumeurs par rapport à celle de la population contrôle et que 35 % des patients sous  $\beta$ -bloquants ont des RVa augmentées.

Une hyperréactivité bronchique (HRB) peut ainsi être suspectée : l'influence d'une insuffisance ventriculaire gauche (IVG) est recherchée par l'étude des indices EFR en fonction de la fraction d'éjection (FE). La RVa n'est pas corrélée à la fraction d'éjection et n'est pas significativement différente entre les groupes  $FE \geq 60\%$  et  $40\% \leq FE < 60\%$ , l'éthiologie cardiaque ne semble pas pouvoir être retenue pour expliquer son élévation sous  $\beta$ -bloquants.

En annexe la comparaison des indices EFR 24 heures après la coronarographie avec ceux obtenus 2 à 4 jours après, n'indique aucune différence significative en ce qui concerne les indices ventilatoires mais révèle une hypoxémie à 24 heures probablement par effet shunt.

---

**MOTS-CLES :**

- Bêta-bloquants.
  - Exploration respiratoire.
  - Fraction d'éjection.
- 

**JURY :** Président : Monsieur le Professeur BUXERAUD J.  
Juges : Monsieur le Professeur MENIER R.  
Monsieur LAGORCE J.-F., Maître de Conférences.  
Mademoiselle le Docteur ANTONINI M.-T.  
Monsieur le Docteur VIROT P.

---