

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2015 THÈSE N°

**Les bêtabloquants :
pharmacothérapie, utilisations thérapeutiques
et bons conseils à l'officine**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 06 mars 2015

par

Jean FLORANTY

Né le 4 août 1991, à Gourdon

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur **Jacques BUXERAUD**.....Président et Directeur de thèse

Mme le Docteur **Christelle POUGET**, MCU.....Juge

M. le Docteur **François NADAUD**, Pharmacien.....Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas

PHARMACOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand

PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise

PHARMACOLOGIE

FAGNERE Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

FROISSARD Didier

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

JAMBUT Anne-Catherine

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LEGER David

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MARRE-FOURNIER Françoise

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MERCIER Aurélien

PARASITOLOGIE

MILLOT Marion

PHARMACOGNOSIE

MOREAU Jeanne

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

PASCAUD Patricia

PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES

POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

PARENT Marianne	PHARMACOTECHNIE, PHARMACIE GALENIQUE
VEDRENNE Nicolas	CHIMIE ANALYTIQUE
MBAKIDI Jean-Pierre	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE ET TOXICOLOGIE

DETACHEMENT à compter du 1/09/2014 pour 2 ans

MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
------------------------------	-----------------------------------

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger et présider ma thèse.

Merci pour la confiance que vous m'avez accordé et pour tout le temps que vous m'avez consacré.

Je tenais également à vous remercier pour toutes mes années d'études ; cela a été un réel plaisir d'être votre étudiant.

A Madame le Docteur Christelle POUGET

J'ai appris avec joie que vous acceptiez de juger ma thèse. Votre participation au jury de ma thèse est un honneur.

Vos enseignements TP de chimie organique sont parmi les meilleurs souvenirs de mes études de pharmacie.

A Monsieur le Docteur François NADAUD

Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury et de faire un si long chemin pour juger mon travail.

Je n'ai pas fait un livre sur Payrac mais une thèse sur les β -bloquants. J'espère qu'elle attisera votre curiosité scientifique.

Je me réjouis de vous avoir comme juge, votre regard officinal me semble indispensable.

A ma famille

A mes parents : pour l'éducation et tout l'amour que vous m'avez donné, pour m'avoir supporté pendant tant d'années, vous allez avoir un nouveau Docteur en pharmacie dans la famille.

A mon frère : parce que sans un grand frère, on doit sacrément s'ennuyer ! Toi aussi t'as dû me supporter ! Je passe dans tes traces, le chemin a été bien balisé pour être pharmacien. Grâce à toi, mes années de pharmacie ont été une promenade de santé.

A ma grand-mère : décidément tu auras une descendance 100 % pharmacienne !
C'est peut-être génétique ?

A mes cousins, cousines, parrain, marraine, oncles, tantes... la famille, merci de m'avoir accompagné depuis ma naissance jusqu'à cet instant présent.

A mes Amis

A Cindy, Fabrice, Guigui, Jacques, Lulu, Max, Sarah, Xav... et tant d'autres, grâce à vous ces années de fac, de la première à la sixième, ont été de pures années de bonheur, de joie et de fêtes !

Aux Germinois et Germinois, même pendant mes études, on ne s'est pas beaucoup quitté, je suis revenu au pays tous les week-ends (sans exception). Ma vie s'est forgée avec vous et j'espère que l'histoire durera encore de longues années.

A Cédric, Jacques, Jojo, Paul...

La vie nous a séparé, dans tout les cas c'était bien trop tôt.

Vous me manquez.

Sommaire

REMERCIEMENTS	5
PARTIE I. LES BETABLOQUANTS	9
Chapitre I. Le système adrénergique	10
1 Le système nerveux autonome (SNA)	10
2 La transmission adrénergique	16
Chapitre II. Antagonistes adrénergiques : les β-bloquants	31
1 Histoire	31
2 Caractéristiques générales des β -bloquants	31
3 Pharmacocinétique	35
4 Pharmacodynamie	37
5 Les formes disponibles	41
6 Indication des β -bloquants	42
7 Les contre-indications	44
8 Effets indésirables	47
9 Précautions d'emploi	49
10 Interactions médicamenteuses	52
11 Législation, évaluation, prescription, délivrance prise en charge.	55
Chapitre III. Les β-bloquants sur le marché	56
1 Classifications des β -bloquants	56
2 Les différents β -bloquants sur le marché	62
PARTIE II. LES DIFFERENTES INDICATIONS DES B-BLOQUANTS	65
Chapitre I. Indications cardiovasculaires	66
1 Rappel sur la physiologie cardiovasculaire	66
2 L'insuffisance cardiaque	69
3 L'hypertension artérielle	78
4 L'ischémie cardiaque	87
5 Traitement des arythmies	95
6 Eréthisme cardiaque	100
7 Cardiomyopathies hypertrophiques obstructives	100
Chapitre II. Autres indications des β-bloquants	103
1 Traitement de la migraine et des algies de la face	103
2 Manifestation cardiovasculaire des hyperthyroïdies	106
3 Prévention des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes chez le cirrhotique	107
4 Traitement des tremblements essentiels	108
5 Traitement des manifestations cardiaques au cours de situations émotionnelles	109
6 Hémangiomes infantiles prolifératifs	110
Chapitre III. Traitement du glaucome	112
1 Le glaucome	112

2 Traitement	115
PARTIE III. LES B-BLOQUANTS A L'OFFICINE	119
Chapitre I. Dispensation de β-bloquants	120
1 Analyse de l'ordonnance	121
2 Conseils	122
3 Facturation des β -bloquants	123
Chapitre II. Ordonnances de β-bloquants	124
1 Insuffisance cardiaque	124
2 Hypertension artérielle	127
3 Migraine	130
CONCLUSION	132
BIBLIOGRAPHIE	133
TABLE DES MATIERES	138
TABLE DES ILLUSTRATIONS	145
TABLE DES TABLEAUX	146
SERMENT DE GALIEN	147

Partie I. Les bêtabloquants

Les β -bloquants sont des médicaments qui ont un rôle antagoniste au niveau des récepteurs adrénergiques. Ainsi, dans un premier temps on s'intéressera à l'étude de ce système adrénergique. Ensuite, on décrira les β -bloquants d'une manière générale, puis on terminera par l'étude des β -bloquants sur le marché.

Chapitre I. Le système adrénergique

1 Le système nerveux autonome (SNA)

Le SNA est l'élément le plus important du système adrénergique, car il débouche sur la plupart des synapses périphériques adrénergiques, il sera donc le lieu privilégié de l'action des β -bloquants.

1.1 Distinction entre le système nerveux autonome et cérébrospinal

Le système nerveux est communément compartimenté en deux entités : le système nerveux autonome et le système nerveux cérébrospinal.

Le système nerveux cérébrospinal (ou somatique), est responsable du mouvement volontaire grâce aux muscles striés squelettiques. Il reçoit des informations par différents récepteurs sensitifs du corps humain (ouïe, odorat, vision, pression, toucher, etc....). Les informations sont intégrées au niveau du cortex cérébral où se fait la prise de conscience de son état, ce qui peut déclencher des réactions motrices volontaires *via* des efférences motrices qui commandent les muscles striés squelettiques. La synapse au niveau des muscles squelettiques est de nature cholinergique. [1]

Le SNA (ou système nerveux neurovégétatif) s'oppose au système cérébrospinal par le fait qu'il est non soumis au contrôle volontaire. Il agit de manière autonome indépendamment de la conscience et de la volonté. Ce système comporte différents récepteurs périphériques (barorécepteur, récepteur à la teneur en O_2 etc....) qui émettent des informations intégrées au niveau central par des petites structures (noyaux) supra-segmentaires, sous-corticales. A leur tour, ces noyaux émettent des efférences qui sont

divisées en deux entités : le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique. [1]

Il existe parallèlement au SNA le système nerveux entérique, localisé tout le long du tube digestif. Il agit de manière autonome, indépendante et possède ses propres afférences et efférences. Néanmoins, son action peut être modulée par les fibres sympathiques et parasympathiques. [2]

Cependant, le SNA et le système nerveux cérébrospinal ne sont pas cloisonnés. En effet, ils interagissent fortement entre eux au niveau du cortex et influencent leurs efférences.

1.2 Structure générale des voies efférentes du SNA

Les voies efférentes sont formées d'un système à deux neurones : un neurone pré-ganglionnaire suivi d'un neurone post-ganglionnaire.

Le neurone pré-ganglionnaire : les corps cellulaires sont localisés dans la substance grise de la corne intermedio-latérale de la moelle épinière ou dans les noyaux moteurs homologues des nerfs crâniens, ces neurones émettent des axones myélinisés qui cheminent dans la corne latérale ventrale de la moelle épinière et font synapse dans un ganglion. [1]

Dans le ganglion, s'établit une synapse entre le neurone pré-ganglionnaire et le post-ganglionnaire. C'est une synapse cholinergique.

Le neurone post-ganglionnaire : ses corps cellulaires se situent dans un ganglion et ses terminaisons aboutissent sur l'organe effecteur.

1.2.1 Structure spécifique du système sympathique

Dans le système sympathique, les neurones pré-ganglionnaires cheminent par les nerfs spinothoraciques et lombaires pour quitter la moelle épinière, puis font synapse dans les ganglions paravertébraux (de part et d'autre des vertèbres) et parfois dans les ganglions pré-vertébraux (devant les vertèbres). [3]

1.2.2 Structure spécifique du système parasympathique

Les neurones pré-ganglionnaires du système parasympathique sortent du système nerveux central par les paires de nerfs crâniens 3, 7, 9, 10, et par les 3^{ème} et 4^{ème} racines

spinales sacrées. Ces neurones aboutissent dans des ganglions situés à proximité de l'organe innervé, ce qui implique un court neurone post-ganglionnaire. [3]

1.3 Synapse périphérique du SNA

Il y a donc deux types de synapses périphériques : la synapse ganglionnaire (entre les neurones pré- et post-ganglionnaires) et la synapse effectrice (entre le neurone post-ganglionnaire et l'organe effecteur).

1.3.1 Synapse ganglionnaire du SNA

Elles sont constamment de nature cholinergique, quel que soit le système : sympathique ou parasympathique.

Le neurone post-ganglionnaire synthétise de l'acétylcholine qui est stockée dans des vésicules. Lors de l'arrivée d'un potentiel d'action, la membrane plasmique de l'axone fusionne avec les vésicules libérant l'acétylcholine dans la fente synaptique. L'acétylcholine se fixe aux cholinorécepteurs (ici nicotiques) et entraîne ses effets sur l'organe cible. [2]

1.3.2 Synapse effectrice du SNA

Au niveau parasympathique, la synapse effectrice est presque constamment de nature cholinergique (il existe cependant quelques fibres qui utilisent le monoxyde d'azote et des peptides pour la neuromédiation).

La nature des synapses effectrices est plus variée. Bien que la plupart de leurs axones terminaux, libèrent de la noradrénaline, il existe néanmoins quelques fibres post-ganglionnaires qui libèrent de l'acétylcholine voire de la dopamine pour certaines. [2]

Les synapses effectrices adrénérgiques du système sympathique seront les cibles privilégiées des β -bloquants.

Il agit par l'activation des récepteurs muscariniques.

Le système sympathique activé provoque la contraction des muscles ciliaires circulaires qui entraînent un état de myosis. Il diminue la pression intra-oculaire en contractant le muscle ciliaire, ouvrant les pores du canal de Schlemm. [2]

Au niveau cardiaque, le parasympathique agit au niveau sinusal entraînant une diminution de la fréquence (effet chronotrope négatif) et également de la contractilité (effet inotrope négatif).

Il déclenche la libération de monoxyde d'azote dans l'endothélium vasculaire occasionnant une vasodilatation.

Il provoque au niveau pulmonaire une bronchoconstriction en activant les muscles lisses bronchiolaires.

Le système parasympathique opère au sein de la sphère génitale et urinaire en provoquant l'érection et favorisant la miction (contraction de la paroi vésicale et relâchement du sphincter).

Enfin, il agit sur le tractus intestinal en facilitant la digestion (activation des fibres longitudinales, relâchement des sphincters et augmentation des sécrétions).

1.4.2 Effets du système sympathique

Le système sympathique s'oppose donc au système parasympathique par le fait qu'il prédomine lorsque l'organisme est en état de stress. C'est un système ergotrope. Son action se fait principalement par l'intermédiaire de l'activation des récepteurs adrénergiques α et β

Sa principale action au niveau cardiaque est d'accroître la fréquence et la force de contraction (effet inotrope et chronotrope positif), *via* les récepteurs β_1 principalement. [4]

Le système sympathique déclenche une mydriase (en contractant le muscle radial dilatateur de la pupille) et augmente la sécrétion d'humeur aqueuse augmentant la pression intraoculaire. [2]

L'action vasculaire sympathique se manifeste sur les vaisseaux sympathiques par une vasoconstriction des vaisseaux de la peau et splanchnique (récepteur α_1), et par une vasodilatation des vaisseaux des muscles squelettiques (récepteur β_2).

Le système sympathique entraîne une bronchodilatation par les récepteurs β_2 .

La fonction digestive est d'une manière générale inhibée par la diminution du péristaltisme, la fermeture du sphincter et la diminution des sécrétions. [5]

Au niveau génital, le sympathique provoque l'éjaculation. Sur la sphère urinaire, il augmente la rétention d'urine et diminue la sécrétion d'urine par le rein.

1.4.3 Tableau des effets sur les organes principaux

Organe	Sympathique		Parasympathique	
	Récepteur	Effet	Récepteur	Effet
Oeil				
Iris	$\alpha 1$	Contraction du muscle radial : mydriase	M3	Contraction du muscle circulaire : myosis
Muscle ciliaire			M3	contraction
Cœur				
Nœud sinusal	$\beta 1, \beta 2$	Accélère	M2	Ralentit
Foyers arythmogènes ectopiques	$\beta 1, \beta 2$	Accélère		Diminue
Contractilité	$\beta 1, \beta 2$	Augmente	M2	
Vaisseaux sanguins				
Peau vaisseaux splanchnique	α	Contracte		
Vaisseaux des muscles lisse squelettique	$\beta 2$	Relâche		
	M	Relâche		
Endothelium			M3	Libère de l'ERDF
Muscle lisse bronchiolaire	$\beta 2$	Relâche	M3	Contracte
Tractus gastro intestinal				
Muscle lisse				
Paroies	$\alpha 2, \beta 2$	Relâche	M3	Contracte
Spincters	$\alpha 1$	Contracte	M3	Relâche
Sécrétion			M3	Augmente
Plexus myenterique			M1	Active
Muscle lisse génito urinaire				
Paroie vésicale	$\beta 2$	Relâche	M3	Contracte
Sphincter	$\alpha 1$	Contracte	M3	Relâche
Utérus gravide	$\beta 2$	Relâche		
	α	Contracte	M3	Contracte
Penis vésicules séminales	α	Ejaculation	M	Erection
Peau				
Muscle lisse piloérecteur	α	Contracte		
Glandes sudoripares				
Thermorégulatrice	M	Augmente		
Apocrines (stress)	α	Augmente		
Fonction métabolique				
Foie (néoglucogénèse et glucogénolyse)	$\beta 2, \alpha$	Augmente		
Cellules graisseuses	$\beta 3$	Lypolyse		
Rein	$\beta 1$	Libération de rénine		

Tableau 1 : Effets du système sympathique et parasympathique sur les principaux organes [2] [6]

1.4.4 Notion de balance sympathique/parasympathique

La plupart des organes sont doublement innervés par le sympathique d'une part, et le parasympathique d'autre part. Mais, ces deux systèmes ont le plus fréquemment une action opposée. L'effet sur l'organe résultera donc de la balance entre le sympathique et le parasympathique et ainsi de la prédominance d'un système sur l'autre. [1]

Par exemple, l'activation du sympathique sur un organe entraînera la prédominance de ce système provoquant des effets sympathiques. A l'inverse, l'inhibition du système parasympathique entraînera la prédominance du système sympathique sans qu'il soit vraiment activé. On parlera alors d'effets parasympholytiques.

2 La transmission adrénargique

La synapse adrénargique est le lieu où le ligand est libéré. Il se lie à son récepteur adrénargique qui engendre les effets notamment sympathiques.

2.1 Les catécholamines endogènes

Les catécholamines sont un groupe de molécules, avec un noyau catéchol, qui possèdent une ramification éthylamine formant une dihydroxy-phényl-éthylamine. Elles ont une fonction d'hormone ou de neurotransmetteur dans l'organisme. Elles sont synthétisées à partir de la tyramine. En tant que neurotransmetteur, elles sont principalement présentes au niveau des synapses effectrices sympathiques. En tant qu'hormones, elles sont synthétisées par la médullosurrénale et secrétées dans le sang. Les principales catécholamines endogènes sont la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine. [7] [2]

2.1.1 La dopamine

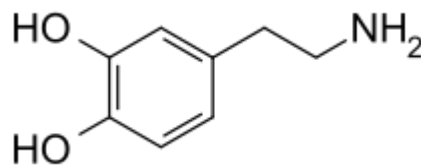


Figure 2 : Structure chimique de la dopamine

La dopamine (ou 3,4-dihydroxy-phényléthylamine) est une catécholamine qui possède ses propres récepteurs dopaminergiques (D₁, D₂, D₃, D₄, D₅) mais n'influe que très peu sur

les récepteurs adrénergiques. Toutefois, elle peut activer les récepteurs β_1 et à fortes doses les récepteurs α vasculaires. Elle est très présente au niveau du système nerveux central et possède plusieurs voies (nigrostrié, mésocorticale, tuberoinfundibulaire, et mésolimbique). [2]

2.1.2 La noradrénaline

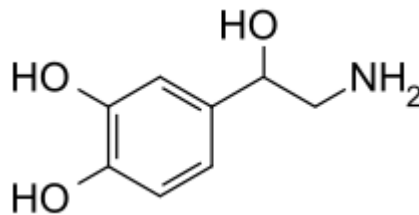


Figure 3 : Structure chimique de la noradrénaline

L'adrénaline et la noradrénaline sont, quant à elles, les ligands endogènes privilégiés des récepteurs adrénergiques. Elles sont agonistes purs mais possèdent des différences de puissance d'action selon le type et sous-type de récepteurs adrénergiques.

A la différence de la dopamine, la noradrénaline possède un groupement hydroxyle greffé sur l'éthylamine.

C'est dans les synapses sympathiques effectrices que l'on retrouvera principalement la noradrénaline (ou norépinéphrine) sécrétée par le neurone présynaptique. Elle active préférentiellement les récepteurs α et β_1 , à faible dose mais ne possède que peu d'effet sur les récepteurs β_2 . [7] [2]

2.1.3 L'adrénaline

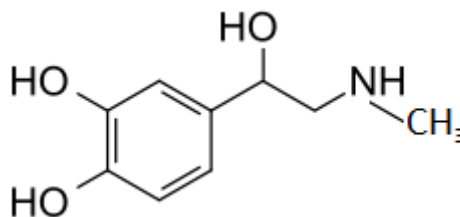


Figure 4 : Structure chimique de l'adrénaline

L'adrénaline (ou épinéphrine) comparée à la noradrénaline a un radical méthyle fixé sur le groupement amine.

L'adrénaline se fixe et agit autant sur les récepteurs α que sur les récepteurs β , ce qui a pour principale conséquence une augmentation des résistances vasculaires périphériques

(α ; β_1) et du flux sanguin dans les muscles (β_2). Elle agit plutôt comme une hormone sécrétée par les cellules chromaffines médullosurrénales. [7] [2]

2.2 Synthèse et libération adrénargique

Comme évoqué précédemment, l'adrénaline et la noradrénaline sont synthétisées et libérées principalement dans les terminaisons nerveuses des synapses effectrices sympathiques et au niveau de la glande surrénale.

2.2.1 Au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques

2.2.1.1 *Synthèse*

Le lieu de synthèse des catécholamines est la partie terminale de l'axone du neurone postganglionnaire sympathique.

La synthèse débute avec la tyrosine circulant dans le milieu extracellulaire et qui est captée par les neurones, par l'intermédiaire d'un transporteur dépendant du sodium.

Dans le cytoplasme axonal la tyrosine est transformée en DOPA grâce à une tyrosine décarboxylase, puis en dopamine grâce à un DOPA-décarboxylase.

Les transporteurs situés sur des vésicules captent la dopamine et l'insère dans celles-ci. A l'intérieur, la dopamine est transformée en noradrénaline par une dopamine β hydroxylase. [2]

La noradrénaline est alors stockée au sein de la vésicule en attendant sa libération.

2.2.1.2 *Libération*

Lors de l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau de l'axone, les canaux calciques s'ouvrent et augmentent le calcium intracellulaire.

Cette augmentation provoque une interaction des protéines VAMP de la membrane vésiculaire avec les protéines de la membrane cytoplasmique. Ceci a pour conséquence, la fusion des deux membranes et la libération du contenu vésiculaire dans la synapse. [2]

2.2.2 Au niveau de la médullosurrénale

Les surrénales sont des glandes accolées aux reins. Elles sont constituées de deux parties : la médullosurrénale située au centre, sécrétant les catécholamines puis la corticosurrénale, qui l'entoure, sécrétant les minéralocorticoïdes.

Au sein de la médullosurrénale, il y a les cellules chromaffines qui sont responsables de la synthèse et de la libération des différentes catécholamines. Elles ont la même origine embryonnaire que les neurones post-sympathiques, ce qui explique leurs analogies. [8]

La médullosurrénale est innervée par le nerf splanchnique sécrétant de l'acétylcholine comme un neurone préganglionnaire, donc elle prend le rôle d'un neurone post-ganglionnaire en sécrétant les catécholamines.

2.2.2.1 Synthèse

La synthèse est semblable à celle effectuée dans les neurones sympathiques : la tyrosine est captée puis transformée en DOPA puis en dopamine.

Cette dopamine sera captée grâce à un transporteur à l'intérieur d'un granule où elle sera transformée en noradrénaline par la dopamine β -hydroxylase.

La noradrénaline quitte le granule pour regagner le cytoplasme où elle sera transformée en adrénaline par une phényléthanolamine-N-méthyltransférase. (ou PNTM) dont la synthèse est sous la dépendance des minéralocorticoïdes sécrétés par la corticosurrénale et transportés par le système porte surrénalien. [8]

Une fois synthétisée, l'adrénaline est de nouveau transportée dans des granules pour y être stockée en quantité importante.

Toutefois, cette synthèse est variable au sein des cellules chromaffines. En effet, certaines cellules ont tendance à s'arrêter au stade de la noradrénaline, et d'autres, à continuer jusqu'à l'adrénaline selon leur matériel enzymatique, ce qui entraîne une grande différence de composition des granules.

2.2.2.2 Libération

La libération du contenu des granules par les cellules chromaffines est sous la dépendance de la sécrétion d'acétylcholine par le nerf splanchnique qui entraîne la dépolarisation des cellules.

Le mécanisme est le même que pour un neurone post-ganglionnaire c'est-à-dire : augmentation de calcium, fusion des membranes et libération par exocytose.

Les catécholamines diffusent jusqu'au capillaires sanguins et peuvent diffuser dans l'organisme comme hormone.

Au final, l'adrénaline représente environ 80 % des catécholamines libérées, l'adrénaline 15 % et le reste est constitué de dopamine. [8]

2.3 Élimination des catécholamines

Les catécholamines, une fois libérées, sont éliminées par trois mécanismes principaux : la recapture, le métabolisme et la diffusion.

2.3.1 Recapture

La recapture de la noradrénaline est possible par le neurone sécréteur lui-même grâce à un transporteur spécifique NET (norépinephrine transporter). Elle va pouvoir recycler la noradrénaline dans des vésicules, ou passer par la voie de métabolisation.

Une partie de l'adrénaline peut être aussi captée par les cellules post-synaptiques par l'intermédiaire d'un autre transporteur. [2]

2.3.2 Métabolisme

Le métabolisme est assuré par plusieurs enzymes. Les deux principales enzymes impliquées sont la COMT (catéchol-O-méthyltransférase) et la MAO (monoamine-oxydase).

La MAO est présente au niveau mitochondrial et remplace le groupement amine par une fonction acide sur le carbone portant l'amine.

La COMT est plutôt dans le cytosol. Elle crée une fonction éther de méthyle à la place du groupement hydroxyle présent sur le noyau aromatique en ortho du groupement éthylamine.

Pour l'adrénaline et la noradrénaline, le métabolisme aboutit à la formation de l'acide 3-méthoxy-4-hydroxymandélique appelé VMA sécrété dans les urines. La dopamine est métabolisée en acide homovanilique. [2]

2.3.3 Diffusion

La diffusion est le processus le plus simple, il est totalement passif et entraîne une diminution des fortes concentrations locales, au profit de zones alentours peu concentrées en catécholamines.

Ces catécholamines diffusent dans l'organisme et finissent métabolisées principalement dans le foie et le plasma. [2]

2.4 Etude des récepteurs adrénrgiques

Une fois libérées, les catécholamines peuvent, soit se fixer sur leur cible, soit être métabolisées.

Pour l'adrénaline et la noradrénaline, leurs cibles sont les récepteurs adrénrgiques. Elles ont une action agoniste qui active les récepteurs puis la chaîne de transduction-amplification pour, au final, aboutir à des effets.

Les récepteurs adrénrgiques sont définis comme des récepteurs sensibles aux catécholamines endogènes notamment l'adrénaline et la noradrénaline. Ils appartiennent à la grande famille des récepteurs de la membrane plasmique à sept hélices transmembranaires couplés à une protéine G. [7]

2.4.1 Structure et fonctionnement général

Il s'agit de protéines monomériques avec sept domaines transmembranaires formant sept hélices alpha. Le partie NH₂-terminal est du côté extracellulaire et dispose de nombreux sites de glycosylation alors que l'extrémité COOH-terminal reste dans le cytoplasme, mais possède de nombreux sites de phosphorylation.

La liaison ligand-récepteur se fait dans les parties transmembranaires du récepteur (notamment le deuxième segment transmembranaire). Il s'agit donc d'un endroit accessible uniquement aux molécules possédant un certain degré de lipophile. [7]

La liaison ligand-récepteur induit un changement de conformation structural au sein du récepteur, ce qui permet de transmettre l'information à son effecteur la protéine G, qui poursuit la transduction du signal. L'interaction entre le récepteur et la protéine G se fait par l'intermédiaire des boucles cytoplasmiques et par la portion COOH-terminal.

La glycosylation de la partie N-terminal varie en fonction du type et du sous-type du récepteur.

La portion C-terminal peut être phosphorylée par des protéines kinases spécifiques aux récepteurs lorsqu'ils sont activés. Cette portion C-terminal, devient dès lors un site privilégié pour la fixation de molécules inhibitrices.

Suivant le type de récepteur, il peut exister des ponts disulfures entre deux cystéines : les récepteurs β , par exemple, possèdent un pont disulfure entre deux boucles cytoplasmiques. [7]

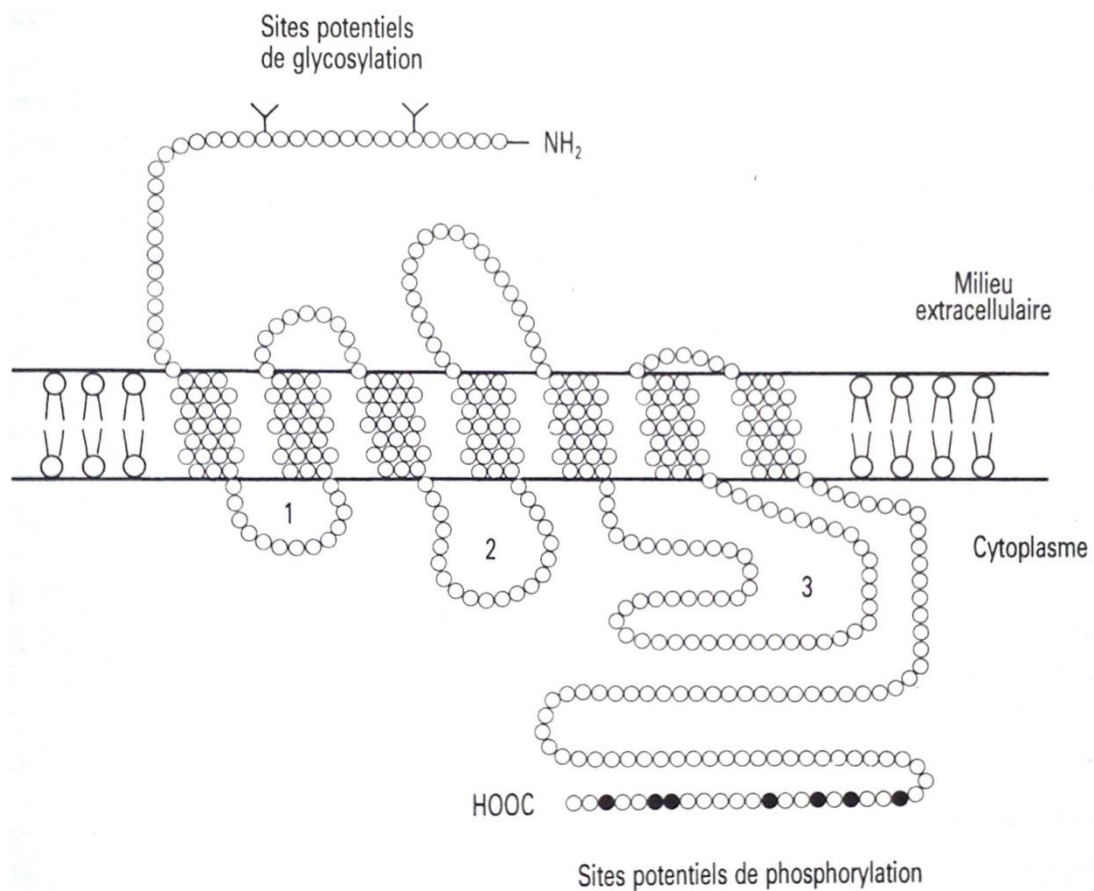


Figure 5 : Structure générale d'un récepteur adrénergique [7]

2.4.2 Classification

Les récepteurs adrénergiques ont été classifiés en fonction de la puissance de l'effet qu'engendraient certaines molécules notamment adrénaline, noradrénaline, et isoprénaline.

Ainsi, on a déterminé deux types d'adrénocepteurs : les adrénocepteurs alpha α plus sensibles à l'adrénaline, et les adrénocepteurs bêta dont les effets sont puissant sous isoprénaline. [2]

Récepteurs	Puissance comparative de l'effet observé		
	adrénaline	noradrénaline	isoprénaline
α	+++	++	+
β	++	+	+++

Tableau 2 : Distinction entre un récepteur α et β grâce à la puissance des effets observés (+faible puissance observée, ++puissance observée moyenne, +++ forte puissance observée) [2]

2.4.2.1 Les récepteurs alpha

Le type des récepteurs alpha est lui-même divisé en deux types α_1 et α_2 qui se différencient par leur affinité avec des antagonistes.

Récepteurs	Affinité avec les recepteurs		
	dihydroergotryptine	prazosine	yohimbine
α_1	++	+++	+
α_2	++	+	+++

Tableau 3 : Distinction entre un récepteur α_1 et α_2 grâce aux différences des affinités des récepteurs vis à vis d'antagonistes (+ affinité faible, ++affinité forte, +++affinité très forte) [2]

Les formes complexes des courbes doses-réponses ont permis de déterminer qu'il existe aussi des différences à l'intérieur d'un type α_1 et α_2 . Ainsi, les récepteurs α_1 et α_2 sont à leurs tours séparés en sous-types α_{1A} α_{1B} α_{1D} et α_{2A} α_{2B} α_{2C} .

A chacun de ces sous-types correspond un gène porté par un chromosome qui code la protéine. Leur activation entraîne, par l'intermédiaire d'une protéine G, des effets qui diffèrent selon le sous-type.

Les récepteurs α_1 sont associés à une protéine G_q activant la phospholipase C qui catalyse la transformation du PIP2 (phosphatidylinositol) en IP3 (inositol-triphosphate) et DAG (diacylglycérol).

La protéine liée aux récepteurs α_2 est une G_i dit « protéine G inhibitrice » car une fois activée elle inhibe l'activité de l'adénylate cyclase qui convertit l'ATP (adénosyltriphosphate) en AMPc (adénosylmonosphates cyclique). [2]

Récepteurs	Agoniste	Antagoniste	Proteine G	Effet	Chromosome porteur du gène
Type $\alpha 1$	Phényléphrine, metoxamine	Prazosine, corynathine	Gq	\uparrow IP3, DAG	
$\alpha 1A$		Prazosine, WB4101			C5
$\alpha 1B$		Choroéthylclonidine			C8
$\alpha 1D$		WB4101			C20
Type $\alpha 2$		Rauwolscine	Gi	\downarrow AMPc	
$\alpha 2A$	Clonidine	Yohimbine			C10
$\alpha 2B$		Prazosine			C2
$\alpha 2C$		Prazosine			C4

Tableau 4 : Les différents types de récepteurs α , leurs agonistes et antagonistes principaux, leur protéine G associé ainsi que leurs seconds messagers et leurs chromosomes porteurs du gène qui les codent [2]

2.4.2.2 Récepteurs bêta

Il existe trois types de récepteurs β : β_1 , β_2 et β_3 . A l'origine, on ne connaissait que les adrénocéphes β_1 et β_2 qui se distinguent par une différence d'affinité vis-à-vis de l'adrénaline et la noradrénaline. Mais c'est l'isoprénaline qui a la plus forte affinité avec ces récepteurs.

Récepteurs	Affinité des ligand endogènes		
	Adrénaline		Nor adrénaline
$\beta 1$	+++	=	+++
$\beta 2$	+++	>	++
$\beta 3$	+	<	+

Tableau 5 : Distinction entre un récepteur β_1 , β_2 et β_3 grâce aux différences des affinités des récepteurs vis à vis de l'adrénaline et de la nor-adrénaline(+ affinité faible, ++affinité forte, +++affinité très forte). [2]

Par la suite des récepteurs β_3 ont été découverts. Ils ont une faible affinité avec les catécholamines endogènes mais une plus forte pour les agonistes sélectifs appartenant au groupe des phényléthanolamines (BRL37344) et aryloxypropanolamines. [9] Ils agissent tous par l'intermédiaire d'une protéine G_s (stimulante) qui active l'adénylate cyclase, ce qui provoque une augmentation d'AMPc.

Récepteurs	Agoniste	Antagoniste	Proteine G	Effet	Chromosome porteur du gène
Type β	Isoprénaline	Propranolol	Gs	\uparrow AMPC	
β_1	Dobutamine	Bétaxolol			C10
β_2	Procatérol	Butoxamine			C5
β_3	BRL37344				C8

Tableau 6 : Les différents types de récepteurs β , leurs agonistes et antagonistes principaux, leur protéine G associée ainsi que leurs seconds messagers et leurs chromosomes porteurs du gène qui les codent [2]

2.4.3 Localisation des récepteurs

2.4.3.1 Type alpha

Les récepteurs α_1 sont majoritairement post-synaptiques. Ils sont présents au niveau vasculaire et notamment dans les muscles squelettiques, où ils provoquent la contraction des vaisseaux. Ils sont également situés au niveau de l'œil déclenchant la mydriase. Ils sont responsables de la pilo-érection au niveau des muscles lisses de la peau. Situés au niveau des sphincters, ils provoquent leurs contractions. Leur localisation hépatique provoque une augmentation de la glycémie. Quelques-uns sont présents au niveau du cœur et sont inotropes positifs.

Les récepteurs α_2 sont présents au niveau du système nerveux central où ils ont une action multiple, ils diminuent, notamment, le tonus sympathique. Les récepteurs α_2 sont aussi repérés au niveau des plaquettes où ils provoquent l'agrégation. Ils sont présents sur le système nerveux sympathique et parasympathique où ils sont localisés sur la terminaison du neurone pré-synaptique et inhibent la libération de neuromédiateur dans la synapse. Sur les tissus adipeux, ils diminuent la lipolyse. Placés au niveau de l'intestin, les récepteurs α_2 relaxent les muscles lisses et diminuent les sécrétions d'eau. Quelques-uns sont situés au niveau des cellules β du pancréas et diminuent la sécrétion d'insuline. De même au niveau rénal, ils ralentissent la sécrétion de rénine. [2]

2.4.3.2 Type bêta

La localisation des récepteurs β est comme pour les récepteurs alpha, très variée.

Les récepteurs β_1 sont principalement situés au niveau cardiaque, quelques-uns sont au niveau des adipocytes et d'autres au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire où ils augmentent la sécrétion de rénine.

Les récepteurs β_2 sont essentiellement présents au sein des fibres musculaires lisses où ils déclenchent une relaxation. Ainsi, au niveau vasculaire, ils seront responsables d'une vasodilatation dans les bronches. Ils entraînent une bronchodilatation et un relâchement au niveau utérin. Ils sont également présents au niveau cardiaque, mais en faible quantité, et par conséquent sont peu dominants, bien qu'ayant également un effet stimulant au niveau du cœur. Certains sont situés au niveau squelettique où ils augmentent le captage du potassium par les fibres musculaires. Enfin, une partie est présente au niveau du foie activant la néoglucogenèse.

Les récepteurs β_3 ont été découverts au niveau de certain tissus adipeux, notamment le tissu adipeux blanc (et le brun uniquement chez l'enfant) où il modifie la lipolyse en l'augmentant. Quelques récepteurs β_3 sont aussi présents au niveau du tube digestif humain. [9]

2.4.4 Voies de signalisation adrénergiques

Comme évoqué précédemment, chaque récepteur adrénergique est couplé à une protéine G. C'est cet élément qui est le point de départ des voies de signalisation cellulaire.

2.4.4.1 Les protéines G

La protéine G est constituée d'une structure hétérodimère formée d'un complexe de trois sous-unité : α , β , γ . Les structures β et γ sont communes d'une protéine G à l'autre. En revanche, la sous-unité α varie beaucoup selon le type de protéine G car elle est responsable de son rôle effecteur. [7]

Cette sous-unité α à l'état de repos est en permanence liée à une molécule de GDP. Lors de la liaison de l'agoniste, il y a une modification de conformation du récepteur transmis à la protéine, plus précisément à sa sous-unité α .

Ce changement de conformation diminue l'affinité du GDP avec la sous-unité α . Le GTP présent en grande quantité dans le cytoplasme remplace la molécule de GDP. La liaison du GTP entraîne une dissociation du complexe $\alpha\beta\gamma$, avec $\beta\gamma$ d'une part et α -GTP d'autre part.

C'est cette unité libre de α -GTP qui interfère avec un effecteur ; le plus souvent une enzyme, qui va l'inhiber ou l'activer.

2.4.4.2 *Les enzymes effectrices*

Les enzymes sont une étape importante de la phase d'amplification du message. En effet, un enzyme activé produira une quantité importante de seconds messagers.

Dans le cas des récepteurs adrénérgiques, on est confronté à deux type d'enzymes : l'adénylate cyclase et la phospholipase C qui sont activées ou inhibées en fonction de la présence du complexe α -GTP provenant de trois types de protéines G : G_s , G_i , G_q . [10]

L'adénylate cyclase est activée par le complexe α -GTP provenant d'une protéine G_s et inhibé par celui de la protéine G_i . L'activité de l'adénylate cyclase est de transformer l'ATP en AMPc qui sera le second messenger. Donc, si l'adénylate cyclase est activée, il y aura augmentation de l'AMPc : si elle est inhibée, il y aura alors diminution d'AMPc.

La phospholipase C est, quant à elle, activée par une protéine G_q . Son activation provoque la transformation du phosphatidylinositol en inositol 1, 4, 5 triphosphate (IP_3) et en diacylglycérol (DAG). L'élévation de la concentration du DAG et de l' IP_3 agira comme second messenger. [7]

2.4.4.3 *Les seconds messagers*

2.4.4.3.1 *L'AMPc*

L'AMPc est l'un des seconds messagers qui a pour rôle principal d'activer la protéine kinase A (PKA). La PKA est un tétramère. Sa liaison avec l'AMPc entraîne sa dissociation en un dimère et deux monomères, et libère ses sites actifs de phosphorylation.

La PKA phosphoryle de nombreux substrats, notamment des enzymes, des récepteurs, des canaux etc. et module leur activité, soit en l'augmentant, soit en la diminuant. [7]

La voie de transduction de la protéine G_s augmente l'activité de la PKA tandis que la voie de la protéine G_i a plutôt tendance à diminuer son activité.

2.4.4.3.2 *IP_3 et DAG*

L' IP_3 et le DAG agissent comme seconds messagers dans la voie de la protéine G_q .

Pour l' IP_3 , sa principale action s'établit sur les canaux calciques du réticulum endoplasmique et des mitochondries, en libérant le calcium contenu dans ces organites. Cela entraîne une augmentation du calcium dans le cytosol qui se lie à la calmoduline. Ce complexe Ca-calmoduline interagit avec de nombreuses enzymes, notamment dans les cellules musculaires la MKLC (Myosine light chain kinase) favorisant la contraction.

Le DAG agit en synergie avec l'IP₃ et active la PKC (protéine kinase C) qui est dépendant du calcium. La PKC phosphoryle de nombreuses protéines modulant leurs activités. [7]

2.5 Mécanismes de régulation de la transmission adrénérgique

Les mécanismes de régulation de la transmission s'établissent à deux niveaux.

La transmission est régulée, dans un premier temps, par la suppression de l'agoniste au niveau extra cellulaire (voir I.2.3 élimination des catécholamines).

Puis, la régulation est effectuée au niveau des récepteurs adrénérgiques par le biais de multiples mécanismes décrits ci-dessous.

Ces principaux mécanismes sont la désensibilisation, l'internalisation et la « down régulation » des récepteurs.

2.5.1 Désensibilisation des récepteurs

Autrement appelée tolérance, la désensibilisation a pour but de diminuer l'activité du récepteur après une exposition aux catécholamines. Le principal mode d'action de la désensibilisation est la phosphorylation du récepteur au niveau de sa portion C-terminal.

Cette phosphorylation est effectuée par des protéines kinase (PK) par deux manières : homologue ou hétérologue.

La désensibilisation homologue n'a lieu qu'en présence d'un agoniste. Dans ce cas, la PK ne peut phosphoryler un récepteur adrénérgique que s'il est lié à une catécholamine.

A l'inverse, la désensibilisation hétérologue met en jeu un contrôle par les seconds messagers. Ainsi, pour un récepteur couplé à une protéine G_s, l'augmentation d'AMPc entraîne l'activation des PKA qui peuvent phosphoryler le récepteur.

Une fois un récepteur phosphorylé, une molécule de β-arrestine peut venir se fixer au niveau de la partie C-terminal du récepteur et bloquer la transmission récepteur-protéine G par encombrement stérique. [11]

2.5.2 Internalisation

Un deuxième mécanisme est mis en place pour la modulation des récepteurs ; il s'agit de l'internalisation. Elle consiste à éliminer les récepteurs à la surface de la membrane plasmique grâce au mécanisme de l'endocytose.

Ce mécanisme commence par la formation d'invagination à la surface de la cellule appelée puits, tapissée de clarithine. Les récepteurs présents à l'endroit de l'invagination seront donc internalisés. Les bords du puits se rapprochent pour former une vésicule : la CCV (clathrin-coated vesicles). Les CCV fusionnent entre elles pour former un endosome précoce ou SE (sorting endosomes) en environ cinq minutes.

Un recyclage s'effectue dès le SE, une partie des récepteurs capturés peuvent être directement ré-adressés vers les membranes plasmiques et recommencer leur rôle de récepteur. Il s'agit d'un recyclage rapide (T1/2 d'environ 5 min). Le recyclage peut aussi s'effectuer par une composante plus lente grâce à la formation d'un RE (recycling endosome).

Si les récepteurs ne sont pas recyclés, ils sont alors conduits vers les compartiments tardifs de l'endocytose notamment vers les corps multivésiculaires (MVB multivesicular body), puis vers les endosomes tardifs (LE : late endosome) et enfin vers les lysosomes où ils seront dégradés.

Dans la plupart des cas, l'internalisation s'effectue sur des récepteurs phosphorylés où s'est fixée une molécule de β -arrestine (mais d'autres molécules adaptatrices peuvent être mis en jeu).

De par la diminution du nombre des récepteurs à la surface de la membrane plasmique puis leur dégradation, l'internalisation participe à la perte de sensibilité de la cellule à l'agoniste.

Néanmoins, le phénomène de recyclage peut à l'inverse participer à la resensibilisation de la cellule. En effet, les récepteurs phosphorylés sont capturés et grâce aux phosphatases présent dans le SE, ils sont déphosphorylés, puis renvoyés vers la membrane plasmique. [12]

Il existe donc une balance entre ces deux phénomènes dégradation/recyclage.

2.5.3 La « down regulation »

Dans la « down régulation », la principale action est la diminution de la synthèse des récepteurs au moyen de deux mécanismes : la réduction de la transcription des gènes codants pour les récepteurs et la déstabilisation des ARNmessagers.

Ces mécanismes semblent médiés principalement par l'AMPc et les composés de sa voie de signalisation.

Contrairement aux deux précédents mécanismes qui ont une action rapide (environ quelques minutes), la « down régulation » met plus de temps à s'installer et nécessite une exposition longue à un agoniste pour pouvoir s'activer. [12]

Chapitre II. Antagonistes adrénergiques : les β -bloquants

1 Histoire

La distinction des récepteurs bêta et alpha adrénergiques par Ahlquist en 1948 (voir chapitre I.2.4.2) a été l'étape indispensable avant la découverte des β -bloquants. [7]

Le premier synthétisé fut le dichloroisoprénaline par Slater et Powell en 1957. [13]

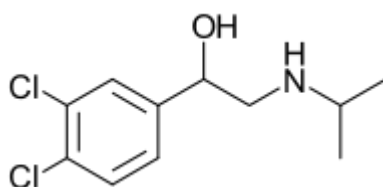


Figure 6 : Structure chimique de la dichloroisoprénaline

En 1962, on découvre le pronethanole [14] puis en 1964, le propranolol est synthétisé et sera le premier β -bloquant à être utilisé en thérapeutique. Les premiers essais chez des sujets malades sont réalisés par Prichard et Black qui recevront le prix Nobel de médecine en 1988. [15] Il obtient son autorisation de mise sur le marché en 1967 et est le premier β -bloquant à être commercialisé.

De là, d'autres molécules sortent sur le marché avec des pharmacologies plus ou moins différentes et forment la classe des β -bloquants comportant à ce jour plus d'une vingtaine de DCI. [16].

2 Caractéristiques générales des β -bloquants

2.1 Définition

Les β -bloquants sont des inhibiteurs des catécholamines sur les récepteurs adrénergiques. Ils ont une certaine affinité pour les récepteur β -adrénergiques et empêchent les agonistes de les activer.

L'antagonisme exercé par les β -bloquants possède deux caractéristiques : Il est spécifique et est compétitif :

- il est spécifique car seul les récepteurs β sont antagonisés ;
- il est compétitif car une haute dose d'agonistes peut déplacer les β -bloquants des récepteurs et activer les récepteurs. [17]

2.2 Action

Ils agissent principalement dans la partie effectrice du système nerveux autonome en inhibant le flux sympathique, laissant émerger le parasympathique. Ils sont donc qualifiés de sympatholytiques.

2.2.1 Au niveau cardiovasculaire

Les récepteur β_1 sont les principaux concernés au niveau cardiaque. Leur blocage entraîne :

- **une diminution de la fréquence cardiaque : effet chronotrope négatif** ; ils sont donc bradycardisants limitant la montée de la fréquence cardiaque dans les situations de stress ou d'effort ;
- **une diminution de l'excitabilité : effet bathmotrope négatif** ; ils diminuent l'hyperexcitabilité déclenchée par une β -stimulation ce qui permet de les classer comme antiarythmiques (classe II) ;
- **une diminution de la conduction : effet dromotrope négatif** ; ils provoquent un ralentissement de la conduction nodale augmentant l'intervalle PR entraînant un risque d'aggravation de bloc auriculoventriculaire (voir CI) ;
- **une diminution de la force de contraction : effet inotrope négatif** ; ils permettent de diminuer le débit cardiaque et ainsi de faire baisser la tension artérielle mais peut également aggraver une insuffisance cardiaque.

Dans l'ensemble, on assiste à une diminution du débit cardiaque et du débit des coronaires. La consommation cardiaque en O_2 diminue.

Dans le compartiment vasculaire, ce sont plutôt les récepteurs β_2 qui sont impliqués. L'arrivée de β -bloquants provoque une vasoconstriction à l'origine de nombreuses contre-indications. Toutefois, celle-ci sera, dans un deuxième temps, compensée par l'inactivation du système rénine angiotensine. Au niveau des coronaires, un phénomène de redistribution sanguine s'effectue au profit du sous-endocarde (voir partie II chapitre I.4.4.2.2). [17] [2] [14]

2.2.2 Au niveau pulmonaire

Les β -bloquants agissent au niveau des bronches en provoquant une contraction *via* les récepteurs β_2 .

2.2.3 Autres sites d'action

Via les récepteurs β_1 :

- au niveau rénal, ils agissent sur le système rénine angiotensine en diminuant sa sécrétion ;
- ils inhibent la relaxation de la fonction digestive.

Via les récepteurs β_2 :

- ils inhibent la relaxation du muscle utérin ;
- au niveau des fibres musculaires squelettiques, ils diminuent la contraction et la glycogénolyse ;
- ils ralentissent la sécrétion de glucagon et d'insuline.

2.3 Relation structure-activité des β -bloquants

Les β -bloquants ont une similitude structurale avec les catécholamines et notamment avec un agoniste β -spécifique : l'isoprénaline :

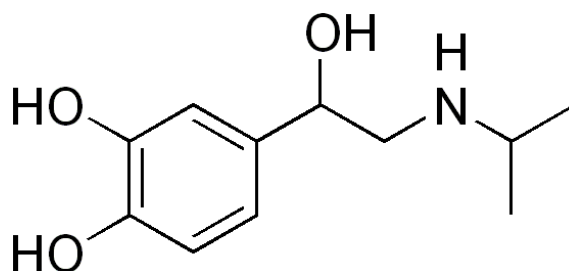


Figure 7 : Structure chimique de l'isoprénaline

Chez les β -bloquants, la chaîne latérale reste souvent inchangée ou semblable : la fonction amine est substituée par un radical isopropyle ou tertibutyle qui donne à la molécule une forte sélectivité pour les récepteurs β (seul le labétalol et le carvedilol possèdent un radical aromatique leur permettant d'agir sur les récepteurs β et α). Le carbone asymétrique porte toujours la fonction hydroxyle. Ce carbone est responsable de la présence de deux stéréo-isomères le lévo et le dextro, mais le lévo est environ 100 fois plus actif que le dextro. C'est la chaîne latérale qui est responsable de la liaison avec le récepteur.

C'est donc principalement au niveau du noyau aromatique qu'il y a les principaux changements pour transformer l'isoprénaline en β -bloquant. Il est responsable de l'activation ou de l'inhibition des récepteurs. Les radicaux peuvent être présents en ortho (oxprénolol) ou en para (aténolol), voir les deux (acébutolol), mais d'une manière générale tous les types de substitutions (même en méta) sont possibles. La nature des radicaux est très variable et responsable des différences spécifiques à chaque β -bloquant. Les substituants éther ou amide en para augmentent la cardiosélectivité. Parfois, le noyau aromatique peut être remplacé par des structures différentes comme des poly-aromatiques condensés (propranolol), voire même des hétérocycles insaturés (timolol) mais gardant toujours un « caractère aromatique » indispensable pour l'interaction avec le récepteur.

Entre le noyau aromatique et le carbone asymétrique peut s'insérer une structure $-O-CH_2-$, ce qui rallonge la chaîne latérale et qui augmente le pouvoir β -bloquant. De cette insertion on distingue les deux catégories de β -bloquants :

- les β -bloquants qui ne possèdent pas l'insertion : les phényléthanolamines caractérisés par une terminaison des DCI en « alol » (sotalol et labetalol) ;
- ceux possédant l'insertion : les aryloxypropanolamines nommés par une DCI se terminant en « olol » (ce qui concerne tout le reste du répertoire).

La formule chimique des β -bloquants est $R_1-CHOH-CH_2-NH-R_2$ pour les « alol » et $R_1-O-CH_2-CHOH-CH_2-NH-R_2$ pour les « olol » avec R_1 qui est le groupement aromatique avec ses substitutions, et R_2 qui est le groupement tertio-butyl ou isopropanol. [2] [18] [17]

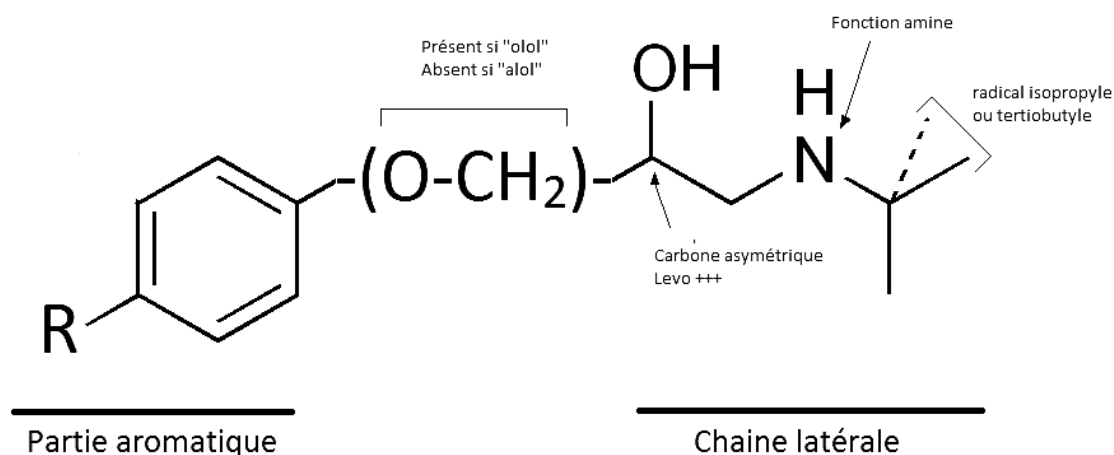


Figure 8 : Schéma récapitulatif de la structure chimique des β -bloquants

3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique des β -bloquants est très variable d'une molécule à l'autre. Elle dépend fortement de la lipophilie et de l'hydrophilie.

3.1 Absorption

Par voie digestive, l'absorption est caractérisée par la biodisponibilité c'est-à-dire le rapport entre la quantité administrée et la quantité qui arrive à sa cible (simplifiée par le compartiment sanguin). Cette biodisponibilité est influencée par deux étapes : la résorption et le premier passage hépatique.

La résorption des β -bloquants se fait principalement au niveau de l'intestin grêle. Elle est d'une manière générale plutôt bonne oscillant entre 50 et 90 %. Plus la molécule est lipophile plus la résorption est bonne.

Le premier passage hépatique compromet la bonne biodisponibilité notamment sur les molécules les plus lipophiles. Les molécules hydrophiles ne sont pas concernées par le passage hépatique. Ce phénomène peut toutefois être atténué si le β -bloquant est pris au cours d'un repas.

Au final la biodisponibilité des β -bloquants varie entre 30 et 90 %.

La concentration sanguine maximale est obtenue une à trois heures après. [17] [15] [13]

3.2 Distribution

Les β -bloquants se distribuent rapidement dans l'organisme, notamment dans le compartiment sanguin mais aussi dans le cœur, le foie, les poumons, les reins voire le cerveau où ils sont présents en forte concentration, ce qui explique un volume de distribution assez important.

Cependant, ils ont une fixation aux protéines qui est d'une manière générale assez faible, environ 5 à 10 %, mais peut être plus importante pour quelques molécules. Seule la fraction libre est active.

Les β -bloquants les plus lipophiles traversent la barrière hémato-encéphalique. [17] [15] [13]

3.3 Métabolisme

Le métabolisme se fait principalement au sein des hépatocytes du foie. Les molécules concernées sont les lipophiles (les molécules les plus hydrosolubles n'y sont que très peu métabolisées).

Les principales réactions de métabolisation sont :

- sur le noyau aromatique : une hydroxylation ou un raccourcissement des chaînes notamment en para ;
- sur la chaîne latérale une N-désalkylation, une désamination voire une coupure de la chaîne latérale, une sulfo ou glucuronoconjugaison.

Les réactions touchant la partie aromatique donnent le plus souvent naissance à un métabolite actif, alors que les réactions qui concernent la chaîne latérale inactivent le métabolite. [17] [15] [13]

3.4 Elimination

Là encore, l'hydrophilie ou la lipophilie des molécules est déterminante dans le choix de l'élimination.

Les molécules les plus hydrophiles seront éliminées par voie urinaire et leurs demi-vies sont variables mais relativement longues, de 9 à 10 heures.

Alors que les molécules lipophiles seront excrétées par voie hépatobiliaire, leurs métabolites seront éliminés par voie urinaire. La demi-vie de ces β -bloquants est plus courte (de 4 à 5 heures). [17] [15] [13]

3.5 Facteurs susceptibles de modifier la pharmacocinétique

3.5.1 Insuffisance hépatique

Le sujet atteint d'une insuffisance hépatique a une faculté de dégradation des β -bloquants diminuée, notamment les β -bloquants liposolubles. Il en résulte une augmentation de la demi-vie et de la biodisponibilité entraînant un risque de surdosage.

Ce risque n'est significatif que chez les insuffisants hépatiques sévères.

3.5.2 Insuffisance rénale

De la même manière que l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale augmente la demi-vie des molécules (surtout les hydrophiles). Dans ce cas aussi, le risque est un surdosage.

3.5.3 Dysthyroïdie

La fonction thyroïdienne influe sur la dégradation des β -bloquants. L'hyperthyroïdie aura tendance à accélérer la dégradation alors que l'hypothyroïdie au contraire la diminue.

3.5.4 L'âge

Avec l'âge, c'est principalement la fonction rénale qui est altérée et donc augmente le risque de surdosage. De plus, le sujet âgé a une tendance à l'accumulation des molécules liposolubles.

3.5.5 Les médicaments associés

Les médicaments les plus impliqués sont les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques.

Les inhibiteurs enzymatiques diminueront la dégradation des β -bloquants avec un potentiel surdosage.

Les inducteurs enzymatiques auront plutôt tendance à augmenter la dégradation des molécules ce qui pourrait provoquer une inefficacité thérapeutique. [17] [15] [13]

4 Pharmacodynamie

Bien qu'appartenant à la même classe, les β -bloquants possèdent de nombreuses caractéristiques pharmacologiques spécifiques, ce qui les différencie les uns des autres.

Ils ont tous comme caractéristique générale de se fixer au niveau des récepteurs β et de les antagoniser en empêchant les agonistes endogènes de s'y fixer.

4.1 Affinité

L'affinité mesure l'attractivité du ligand pour son récepteur. Elle est caractérisée par sa constante d'affinité.

Un β -bloquant ayant une affinité forte aura besoin d'être présent en moins grande quantité qu'un β -bloquant ayant une affinité faible pour le même effet. [17] [15] [13] [18] [2]

4.2 Cardiosélectivité

Elle est la caractéristique principale des β -bloquants permettant leur classification.

On entend par cardiosélectivité, la capacité qu'a un β -bloquant à se fixer de façon sélective sur les récepteurs β_1 excluant les récepteurs β_2 .

Cette propriété est très intéressante quand on sait que l'action thérapeutique des β -bloquants se situe principalement au niveau des récepteurs β_1 cardiaques et que les récepteurs β_2 notamment vasculaires et bronchiques sont responsables de beaucoup d'effets indésirables et de contre-indications.

Toutefois, cette cardiosélectivité n'est jamais absolue, il reste toujours une fraction de β -bloquants qui se fixe sur les récepteurs β_2 justifiant le maintien de contre-indication (ne mettant pourtant en jeu que les récepteur β_2). [17] [15] [13] [18] [2]

4.3 Activité sympathomimétique intrinsèque

La définition d'un β -bloquant est d'antagoniser un récepteur et d'empêcher l'action des agonistes endogènes.

Cependant, certains d'entre eux exercent tout de même un effet stimulant (ou effet agoniste). C'est l'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI). Mais, cet effet agoniste reste très faible comparé à un agoniste classique.

A saturation maximale des récepteurs, les β -bloquants avec une ASI auront un effet antagoniste moins important qu'un β -bloquant sans ASI.

Au niveau clinique les β -bloquants avec une ASI ont certes une diminution de leur potentiel d'antagoniste, mais leur risque de blocage adrénergique (notamment si surdosage) est réduit. [17] [15] [13] [18] [2]

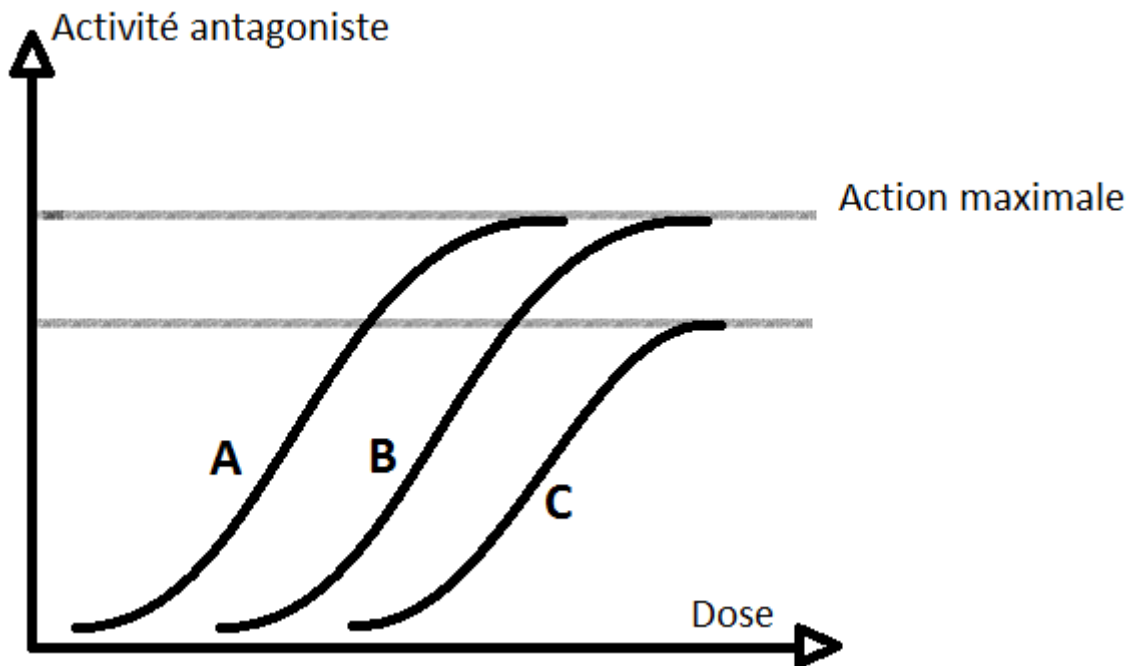


Figure 9 : Courbes doses- actions : β -bloquant
 A= Substance de référence sans ASI, β -bloquant
 B= substance avec affinité moindre et sans ASI, β -bloquant
 C= substance avec une affinité moindre et possédant une ASI

4.4 Effet stabilisant de membrane

Encore appelé effet « quinidine like », il n'a aucun rapport avec le blocage du récepteur β . Cet effet le rapproche de ceux des anesthésiques locaux.

L'effet diminue l'entrée de sodium dans la cellule au cours de la dépolarisation ce qui provoque une réduction de la vitesse de dépolarisation et, dans une moindre mesure, l'amplitude du potentiel d'action, mais les autres propriétés du potentiel d'action (durée, niveau de potentiel de repos) restent conservées.

Cet effet diminuerait donc la force contractile cardiaque et la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire (inotrope et chronotrope négatif). Cet effet va donc dans le sens des β -bloquants et contribuerait à leur action. Cependant au niveau clinique, l'effet stabilisant de membrane semble négligeable, comparé au blocage adrénergique. La dose significative de l'effet « quinidine like » serait 10 à 100 fois plus importante que les doses utilisées en thérapeutique.

Cet effet sera notamment à éviter chez les sujets ayant une mauvaise conduction auriculo-ventriculaire ou une faible force de contraction cardiaque de façon à ne pas rajouter un effet aggravant. [17] [15] [13] [18] [2]

4.5 Particularité pharmacologique de certains β -bloquants

4.5.1 Effet α -bloquant

Certains β -bloquants, en plus de bloquer les récepteurs β , bloquent les récepteurs α adrénergiques, en particulier les α_1 .

Le blocage de ces récepteurs a pour principale conséquence de vasodilater les vaisseaux sanguins. Cette propriété des β -bloquants sera très utile notamment dans les insuffisances cardiaques où le β -bloquant permettra de diminuer la résistance vasculaire. Ces β -bloquants pourront être plus facilement utilisés dans les acrosyndromes et la maladie de Raynaud (bien que certaines contre-indications soient maintenues) [16] [15].

Les β -bloquants ayant un effet α -bloquant sont le carvedilol et le labétalol.

4.5.2 Effet β_2 mimétique

D'autres β -bloquants ont un effet bloquant sur les récepteurs β_1 mais un effet agoniste sur les récepteurs β_2 : c'est le cas du céliprolol.

Cet effet est intéressant, notamment chez les sujets asthmatiques où il permet de limiter le blocage des récepteurs β_2 bronchiques lié à leur utilisation. Cependant, comme dans les cas précédents, la contre-indication reste maintenue dans l'AMM.

Au niveau vasculaire cette propriété vasodilatatrice rend ces β -bloquants utilisables dans les acrosyndromes telle que la maladie de Raynaud. [17] [15] [13] [18] [2]

4.5.3 Action sur la libération de monoxyde d'azote

Au niveau de l'endothélium vasculaire, certains β -bloquants (le nébivolol) interagissent avec la voie L-arginine/oxyde nitrique, ce qui a pour conséquence, la libération de monoxyde d'azote (NO).

Le monoxyde d'azote déclenche une vasodilatation.

Cet effet reste néanmoins modéré, mais peut être utile car il compense l'effet vasoconstricteur du blocage des récepteurs β_2 . [17] [15] [13] [18] [2]

4.5.4 Action antiarythmique

L'action β -bloquante permet déjà au β -bloqueur d'avoir une action sur les arythmies.

Le sotalol possède des propriétés antiarythmiques supplémentaires. Elles s'apparentent à celles de l'amiodarone. On le classe d'ailleurs, dans les antiarythmiques du groupe III.

Il agit, notamment au niveau des canaux potassiques et prolonge le potentiel d'action en ralentissant la repolarisation. [19]

Cette action aura des conséquences au niveau des indications et effets indésirables du sotalol.

4.5.5 Effet sur le débit sanguin rénal

Le nadolol est un β -bloquant qui permet de diminuer la pression artérielle, il diminue le débit cardiaque sans diminuer le débit sanguin rénal.

La fraction du débit cardiaque atteignant les reins a donc considérablement augmenté notamment grâce à la réduction des résistances vasculaires rénales. [20]

Cette propriété peut s'avérer utile chez un patient ayant déjà une fonction rénale altérée ; on pourra alors administrer ce β -bloquant sans aggraver son débit sanguin rénal.

Cette propriété est également présente dans le tertatolol.

5 Les formes disponibles

Actuellement sur le marché, il existe trois principales formes.

La forme orale est la plus représentée : elle est principalement constituée par les comprimés ou gélules à libération normale mais aussi fréquemment à libération prolongée. Les formes orales sont aussi complétées par des formes buvables pour la pédiatrie [21] ou les patients ne pouvant avaler les formes solides. [16]

La forme injectable est utilisée en voie intraveineuse, le plus souvent en urgence ou en péri-opératoire.

La forme locale est la forme collyre utilisée pour un traitement du glaucome ; elle n'exclue pas un passage systémique des produits administrés.

6 Indication des β -bloquants

Les β -bloquants possèdent de nombreuses indications qui seront développées au cours de la thèse, la plupart sont décrites dans les AMM.

D'une manière générale, tous les β -bloquants n'ont pas les mêmes indications du fait de leurs caractéristiques pharmacologiques, d'études non-réalisées sur l'indication voire même de résultats d'étude insuffisants pour proposer l'indication. [16]

6.1 Les β -bloquants administrés par voie orale

6.1.1 Les indications cardiovasculaires

C'est dans cette catégorie qu'elles sont le plus nombreuses et variées :

- hypertension artérielle ;
- prophylaxie des crises d'angor d'effort ou stable ;
- traitement de certains troubles du rythme : supraventriculaires
 - tachycardies supraventriculaires paroxystiques (en traitement préventif ou curatif) ;
 - tachycardies jonctionnelles ;
 - fibrillation ou flutter auriculaires ;
- arythmies ventriculaires :
 - extrasystoles ventriculaires, avec augmentation de l'activité sympathique ;
 - tachycardies ventriculaires et fibrillations ventriculaires, avec activité sympathique importante ;
- traitement au long cours après infarctus du myocarde ;
- infarctus du myocarde en phase aiguë ;
- traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels ;
- signes fonctionnels des cardiomyopathies obstructives ;
- manifestations fonctionnelles cardiaques : éréthisme cardiaque. [16]

6.1.2 Autres indications

Ces indications sont aussi proches du système cardiovasculaire mais sont le plus souvent prises en charge par un service de médecine autre, tel que la neurologie, la psychiatrie ou la gastro-entérologie.

- Traitement de fond de la migraine.
- Manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies et intolérance aux traitements substitutifs des hypothyroïdies.
- Prévention des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes et de leur récurrence chez les patients atteints de cirrhose : ayant une hypertension portale.
- Traitement de fond de la migraine et des algies de la face.
- Tremblements, en particulier essentiels.
- Manifestations fonctionnelles cardiaques à type de tachycardie et de palpitations au cours de situations émotionnelles transitoires.
- Hémangiomes infantiles prolifératifs. [16]

6.2 Les β -bloquants administrés par voie injectable

Les β -bloquants injectables ne sont pas indiqués en chronique mais plutôt en urgence ou dans un contrôle péri-opératoire de la fréquence cardiaque.

- Hypertension accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à très court terme.
- Infarctus du myocarde en phase aiguë (avant la 12^{ème} heure).
- Traitement d'urgence sous contrôle ECG de différentes formes de tachycardies sympathico-dépendantes :
 - tachycardies sinusales et jonctionnelles ;
 - tachycardie de la fibrillation et du flutter auriculaire ;
 - certaines tachycardies d'origine ventriculaire.
- En période péri et post-opératoire :
 - hypotension contrôlée ;

- hypertension en période périopératoire ;
- chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire afin d'obtenir un contrôle rapide de la fréquence ventriculaire ;
- cas de tachycardie et d'hypertension artérielle et en cas de tachycardie sinusale non compensatoire ;
- dans toute autre situation pour laquelle un contrôle à court terme de la fréquence ventriculaire par un produit de courte durée d'action est nécessaire. [16]

6.3 Les β -bloquants par voie locale

Il s'agit de collyre indiqué dans la réduction de la pression intra-oculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert ou d'hypertonie intraoculaire ou d'un glaucome pseudo-exfoliatif. [16]

7 Les contre-indications

Les contre-indications des β -bloquants sont liées à leurs actions thérapeutiques au niveau des récepteurs β_1 , mais aussi au niveau des récepteurs β_2 (non impliqué dans l'action thérapeutique).

7.1 L'insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque est une contre-indication absolue historique des β -bloquants. Bien que dans certains cas les β -bloquants peuvent devenir une indication en s'opposant aux effets néfastes des catécholamines sur un cœur défaillant, ils restent néanmoins contre-indiqués, notamment dans les insuffisances cardiaque décompensées qui ne sont pas encore équilibrées par un autre traitement (tels que les IEC, diurétiques...). L'effet bradycardisant et inotrope négatif des β -bloquants peuvent aggraver cette décompensation liée à l'insuffisance cardiaque.

Si les β -bloquants deviennent indiqués dans une insuffisance cardiaque, ils doivent être administrés avec précaution (sous surveillance, à faible dose lentement progressives). S'ils sont mal tolérés, ils doivent être immédiatement arrêtés. [16] [15]

7.2 Bloc auriculo-ventriculaire

Le bloc auriculo-ventriculaire est dû à une altération de la transmission du signal entre les oreillettes et les ventricules. Le signal naît au niveau du nœud sinusal situé sur l'oreillette et se diffuse ensuite aux ventricules par le faisceau de Hiss et le réseau de Purkinje. Cette transmission peut être ralentie ou interrompue.

Il existe différents degrés à ces maladies de grade I à III en fonction de la gravité :

- au grade I, la transmission est juste ralentie ;
- au grade II, la transmission est encore plus ralentie et il faut plusieurs contractions de l'oreillette pour obtenir une contraction du ventricule ;
- au grade III, la transmission est rompue, le ventricule se contracte indépendamment de l'oreillette (d'autres structures ayant un automatisme lent prennent le relais pour contracter le ventricule).

Un bloc auriculo-ventriculaire conduit à une bradycardie. [22]

Dans le cas des β -bloquants, l'effet dromotrope négatif aggrave la mauvaise transmission et, de plus, l'effet chronotrope négatif aggrave la bradycardie.

Les β -bloquants seront donc contre-indiqués dans les blocs auriculo-ventriculaires des deuxièmes et troisièmes degrés non appareillés. [17]

7.3 Bradycardie

L'effet chronotrope négatif des β -bloquants aggrave la bradycardie. Elle est souvent mal tolérée surtout au niveau des personnes âgées et se traduit par des vertiges. [14].

Les β -bloquants sont contre-indiqués si la fréquence cardiaque est inférieure à 50 contractions par minute. [17]

7.4 Angor de Prinzmetal

Il s'agit là d'un cas très particulier d'angor, d'origine spastique, c'est-à-dire dû à une vasoconstriction brutale d'une ou plusieurs coronaires provoquant l'ischémie cardiaque. [23]

Dans ce cas précis d'angor, les β -bloquants, de par leurs effets au niveau des récepteurs β_2 vasculaires, aggraveraient la vasoconstriction. [17]

7.5 Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques.

Il s'agit ici de troubles liés à une vasoconstriction excessive ou une oblitération de la lumière vasculaire. Dans tous les cas, ces phénomènes entraînent une mauvaise irrigation des parties concernées.

Ces phénomènes peuvent être aggravés par la prise de β -bloquants qui, au niveau des récepteurs β_2 , provoquent une vasoconstriction. [16] [17]

7.6 Asthme et BPCO

L'asthme et la BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive) provoquent une gêne respiratoire due à plusieurs mécanismes :

- la bronchoconstriction ;
- l'inflammation provoquant un gonflement de l'épithélium bronchique ;
- l'hypersécrétion de mucus.

La dilatation des bronches étant sous la dépendance des récepteurs β_2 , les β -bloquants induisent une bronchoconstriction aggravant l'asthme ou la BPCO.

Chez les β -bloquants non cardiosélectifs, la contre-indication est pour toutes les formes d'asthme et BPPCO alors que pour les β -bloquants cardiosélectifs la contre-indication ne concerne que les formes sévères. [16] [17]

7.7 Antécédent de réaction anaphylactique

Une réaction anaphylactique est une réaction allergique exacerbée due au contact entre un allergène et un sujet hypersensible à celui-ci.

La réaction de l'organisme est si forte qu'elle peut mettre le pronostic vital en jeu.

Lors d'une réaction anaphylactique, c'est principalement un phénomène d'inflammation qui entre en jeu, provoquant une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Il en résulte une apparition d'œdème et une chute de tension.

L'organisme réagit à la chute de tension par une tachycardie réactionnelle.

Les β -bloquants sont contre-indiqués en cas d'antécédents de réaction anaphylactique car ils empêchent toute tachycardie réactionnelle par l'organisme, et l'action de l'adrénaline si celle-ci est injectée. [17]

7.8 Hypotension

Les β -bloquants sont contre-indiqués dans les hypotensions du fait de leur caractère hypotenseur dû aux effets inotropes en chronotropes négatifs. [16] [17]

7.9 Autres contre-indications

- Choc cardiogénique.
- Maladie du sinus.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypersensibilité au β -bloquant concerné.

8 Effets indésirables

8.1 Effets fréquents et peu fréquents

8.1.1 Au niveau général

L'effet indésirable le plus fréquemment rencontré est l'asthénie, se manifestant le plus souvent à l'instauration du traitement.

Elle sera en partie liée au ralentissement de la fonction cardiaque dû au récepteur β_1 mais aussi aux effets musculaires dus à la vasoconstriction par les récepteurs β_2 . [16]

8.1.2 Au niveau cardiaque

Dans ce compartiment, les effets indésirables sont indissociables de l'effet thérapeutique dû aux récepteurs β_1 .

L'effet indésirable prédominant est la bradycardie modérée à sévère. [16]

8.1.3 Au niveau vasculaire

Le blocage des récepteurs β_2 déclenche une vasoconstriction qui peut provoquer un refroidissement des extrémités voire même un syndrome de Raynaud. [16]

8.1.4 Au niveau digestif

Même si ils sont plutôt bien tolérés sur le plan digestif, ils provoquent tout de même, de temps en temps, des gastralgies, des nausées, vomissements et diarrhées. [16]

8.1.5 Au niveau du système nerveux central

Les β -bloquants, notamment les liposolubles, sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'agir au niveau du système nerveux central.

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits sont l'apparition de cauchemars voire d'insomnies. [16]

8.2 Effets indésirables rares et très rares

- Général : sensation vertigineuse.
- Système hématopoïétique : thrombocytopénie.
- Affections cardiovasculaires :
 - insuffisance cardiaque ;
 - ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou intensification d'un bloc auriculo-ventriculaire existant ;
 - hypotension orthostatique pouvant être associée à une syncope ;
 - aggravation d'une claudication intermittente existante.
- Troubles du système nerveux central :
 - hallucinations ;
 - psychoses ;
 - modification de l'humeur ;
 - confusion ;
 - impuissance.

- Système cutané :
 - purpura ;
 - alopécie ;
 - éruptions psoriasiformes ;
 - exacerbation d'un psoriasis : ils sont donc à prescrire avec prudence chez un sujet atteint d'un psoriasis ;
 - rash cutané.
- Troubles neurologiques : paresthésies.
- Vision :
 - sécheresse oculaire ;
 - perturbation de la vision.
- Système respiratoire : un bronchospasme peut survenir chez les patients présentant un asthme ou des antécédents d'asthme, avec parfois une issue fatale. [16]
- Système endocrinien : hypoglycémie chez les sujets à risque.
- Au niveau biologique : apparition d'anticorps avec exceptionnellement un syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.
- Système nerveux : myasthénie [16]

9 Précautions d'emploi

9.1 Populations particulières

9.1.1 Sujet âgé

Chez les personnes âgées, le respect des contre-indications doit être impératif.

Du fait de l'accumulation des β -bloquants dans les graisses et de l'insuffisance rénale du sujet âgé, l'initiation du traitement doit être fait à posologie faible et avec une surveillance étroite. [16]

9.1.2 Insuffisant rénal

Chez l'insuffisant rénal les capacités d'élimination sont altérées.

En dessous de 40mL/min, on peut envisager une diminution de posologie si on observe une bradycardie excessive. [16]

Si on initie un traitement de β -bloquants on choisit, de préférence un β -bloquant qui n'est pas éliminé au niveau rénal mais plutôt hépatique. [13]

9.1.3 Sujet diabétique

Chez le sujet diabétique les β -bloquants doivent être mis en place avec précaution.

Les β -bloquants peuvent masquer les symptômes d'alerte en cas d'hypoglycémie ; ils diminuent notamment les palpitations et empêchent l'augmentation du débit cardiaque qui s'installe lors d'une hypoglycémie (mais les sueurs restent maintenues) permettant d'alimenter le cerveau en glucose.

Les β -bloquants favorisent donc la neuroglucopénie.

Les β -bloquants retardent également le retour à la normale de la glycémie.

La prescription de β -bloquants sera d'autant plus prudente chez les patients diabétiques ayant des hypoglycémies fréquentes. [24]

De plus, l'utilisation des β -bloquants favoriserait l'apparition de diabète, à la différence des autres antihypertenseurs. [17]

Cependant, chez les diabétiques déclarés qui ont un risque de complications vasculaires, notamment coronariens, l'apport de β -bloquants peut être bénéfique, ils diminuent de moitié la mortalité post infarctus. [17]

9.2 Cas de la période opératoire et péri-opératoire

Chez les patients coronariens sous β -bloquants, le traitement ne doit pas être arrêté. Au contraire, pendant la période péri-opératoire et l'anesthésie, ils préviennent la survenue de tachycardie, d'hypertension artérielle, et surtout d'ischémie myocardique.

On évite aussi un arrêt du traitement, si possible, pour ne pas faire apparaître un effet rebond. [17]

Mais l'anesthésiste doit être prévenu de cette prise de β -bloquants de manière à éviter toute interaction médicamenteuse.

Si, malgré tout, l'arrêt des β -bloquants est nécessaire avant l'intervention, il sera progressif, et terminé 48 heures avant l'anesthésie. [16]

Même chez les patients qui ne sont pas habituellement sous β -bloquants, ils peuvent s'avérer utile par voie injectable pendant l'opération si apparition de tachycardie ou de tension. [17]

9.3 Arrêt des β -bloquants

Lorsqu'un patient est sous β -bloquants, le système adrénergique est inhibé et l'organisme réagit en se sensibilisant aux catécholamines *via* les mécanismes inverses décrits à la partie I chapitre I 2.5.3. :

- les récepteurs à la surface cellulaire sont plus nombreux ;
- les récepteurs sont sensibilisés.

Lors d'un arrêt brusque des β -bloquants, les catécholamines peuvent de nouveaux agir au niveau des récepteurs β présents en grand nombre et sensibilisés. L'effet des catécholamines devient donc important et exacerbé : c'est l'effet rebond de l'arrêt des β -bloquants. [12]

Cet effet rebond peut avoir une grave incidence, notamment chez le patient coronarien, pouvant entraîner d'importants troubles du rythme voire même un infarctus du myocarde et parfois une mort subite. La gravité de l'effet rebond est souvent en fonction de la gravité de l'atteinte coronarienne.

Dans d'autres pathologies comme l'hypertension, l'effet rebond n'a que peu d'impact et les conséquences cliniques sont négligeables. [13]

9.4 Dopage

Les β -bloquants peuvent être classés dans certains sports comme produits dopants à la demande de la fédération internationale (classé P2). [16]

Les β -bloquants diminuent les tremblements et ralentissent la fréquence cardiaque, ce qui peut représenter un avantage dans les sports nécessitant de la stabilité et de la précision. Les sports concernés sont, notamment, le tir à l'arc, ou le tir à la carabine où ils sont interdits en compétition comme en dehors.

Les β -bloquants sont utilisés aussi pour diminuer les signes d'anxiété, ce qui élargit les sports où ils sont considérés comme produits dopants.

Les sports et fédérations concernés sont les suivants :

- automobile (FIA) ;
- billard (toutes les disciplines) (WCBS) ;
- fléchettes (WDF) ;
- golf (IGF) ;
- ski (FIS) pour le saut à skis, le saut freestyle /halfpipe et le snowboard halfpipe/big air ;
- tir (ISSF, IPC) (aussi interdits hors compétition) ;
- tir à l'arc (WA) (aussi interdits hors compétition).

Néanmoins, dans certains de ces sports, ils peuvent faire l'objet d'une AUT (autorisation d'utilisation thérapeutique) délivrée par les agences nationales antidopage permettant l'utilisation au cas par cas des β -bloquants dans un cadre thérapeutique.

Dans les autres sports, notamment d'endurance, les β -bloquants ne constituent pas un avantage : en effet ils diminuent la capacité aérobie. [25] [26]

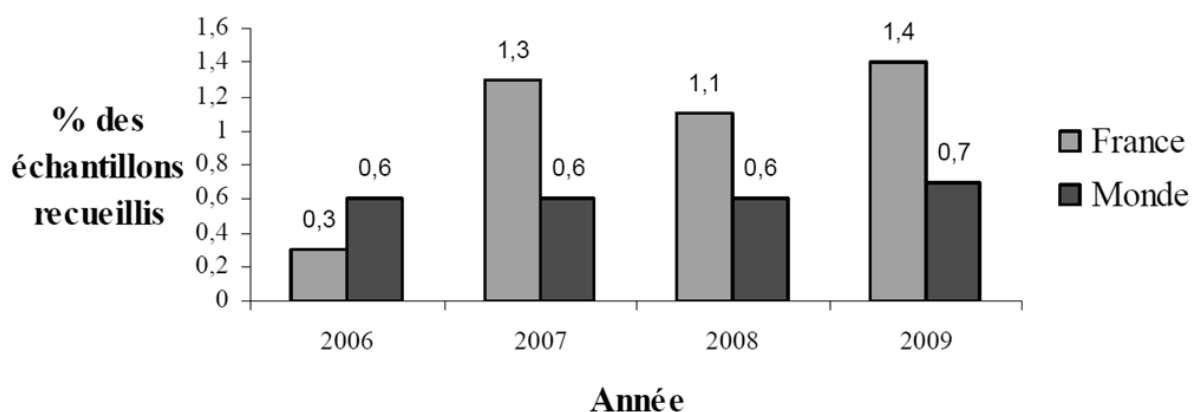


Figure 10 : Détection des β -bloquants dans les contrôles anti-dopage [25]

10 Interactions médicamenteuses

Les interactions des β -bloquants sont nombreuses, allant de la contre-indication et l'association déconseillée à la simple précaution d'emploi et association à prendre en compte.

Elles doivent être prises en considération lors de la prescription et de la délivrance. Elles peuvent nécessiter une adaptation de posologie, un changement de traitement voire même un refus de délivrance.

10.1 Les médicaments torsadogènes

Les médicaments torsadogènes sont décrits comme augmentant l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, favorisant l'apparition de torsades de pointes.

Cet effet torsadogène peut être également potentialisé avec la bradycardie et l'hypokaliémie.

Deux médicaments torsadogènes ne doivent pas être associés, et les médicaments bradycardisants et hypokaliémisants sont à déconseiller avec un médicament torsadogène.

Le seul β -bloquant fortement torsadogène est le sotalol qui augmente l'intervalle QT.

Pour le reste, les β -bloquants ne sont pas en général considérés comme torsadogènes mais leur effet bradycardisant rend l'association avec d'autres médicaments torsadogènes délicate.

Les contre-indications concernent surtout le sotalol avec les antiarythmiques de classe Ia (quinine, hydroquinidine, et disopyramide), III (amiodarone, dronedarone), certains macrolides en IV (spiramycine et érythromycine), la mizolastine et d'autres médicaments qui ne sont plus sur le marché.

Avec les autres β -bloquants, la seule contre-indication est avec le sultopride Barnetil® : qui n'est plus sur le marché français.

L'amiodarone avec tous les β -bloquants est une association déconseillée. Concernant le sotalol, il est déconseillé avec beaucoup de neuroleptiques (phénothiaziniques, benzamides, et butyrophénones le pimozide), auxquels s'ajoutent l'halofantrine, et la moxifloxacine et la pentamidine.

Pour le reste des interactions torsadogènes, il s'agit principalement de précautions d'emploi. [15] [16] [17] [19]

10.2 Interactions dues au risque allergique

Les β -bloquants interagissent avec les médicaments provoquant fréquemment des allergies.

Les médicaments allergisants peuvent engendrer des réactions immunes caractérisées par des symptomatologies allant, de la simple urticaire au choc anaphylactique.

Le risque est important lors d'un choc anaphylactique : il y a une grande vasodilatation et une perméabilité vasculaire due à une forte libération d'histamine. Ceci provoque une chute de tension importante compensée immédiatement par une tachycardie.

En cas de réaction anaphylactique et d'utilisation de β -bloquant, la réaction compensatrice de tachycardie est inhibée. De plus, l'injection d'adrénaline en urgence sera inefficace car les récepteurs adrénérgiques sont déjà occupés par les β -bloquants.

Le seul médicament allergisant contre-indiqué avec les β -bloquants est l'Idarac® (floctafénine), un antalgique de palier I.

Les produits de contraste iodé ne constituent qu'une précaution d'emploi avec les β -bloquants. [15] [16] [17]

10.3 Effet bradycardisant

L'association avec d'autres molécules bradycardisantes est à éviter. En effet, leurs synergie d'action peuvent provoquer des bradycardies graves pouvant aller jusqu'à l'arrêt sinusal.

Les médicaments concernés sont principalement les antiarythmiques de classe I (contre-indication) et les antagonistes calciques d'action cardiaque (vérapamil Isoptine® et diltiazem mono, bi, Tildiem® : association déconseillée). [15] [16] [17]

10.4 Effet sympatholitique

D'autres médicaments ont, comme les β -bloquants, un effet sympatholytique. Il s'agit principalement des antihypertenseurs centraux (α_2 mimétiques centraux qui inhibent le système sympathique). Le risque est une trop forte diminution du tonus sympathique, surtout chez l'insuffisant cardiaque avec un risque de décompensation.

Les β -bloquants indiqués dans l'insuffisance cardiaque et les antihypertenseurs centraux forment donc une association déconseillée (avec les autres β -bloquants, c'est une précaution d'emploi). [15] [16] [17]

10.5 Risque d'hypoglycémie

Lors d'une hypoglycémie, la fréquence cardiaque s'accélère, le sujet ressent des palpitations, ce qui augmente le débit sanguin cérébral maintenant son apport en glucose.

La prise de β -bloquants masque le principal symptôme d'apparition de l'hypoglycémie. Ils diminuent la glycolyse musculaire et la synthèse de glucagon, ce qui réduit la réaction de l'organisme ralentissant le retour à la normale de la glycémie et peut aggraver la neuroglucopénie. [24] [27]

L'administration d'antidiabétique provoquant souvent des hypoglycémies, elle doit se faire avec prudence surtout chez un patient qui en a déjà fait dans son passé.

Les antidiabétiques impliqués sont surtout l'insuline et les sulfamides hypoglycémiantes (précaution d'emploi). [16]

11 Législation, évaluation, prescription, délivrance prise en charge.

Les β -bloquants sont des produits inscrits sur la liste I, ils sont donc soumis à prescription. Ils peuvent être prescrits jusqu'à une durée de un an. La plupart des β -bloquants peuvent être prescrits par tout médecin diplômé.

Cependant, certains de ces β -bloquants ont des restrictions de prescription comme le bisoprolol, le carvedilol ou certaines spécialités du métoprolol qui sont soumis à la prescription initiale par un spécialiste en cardiologie et en médecine interne.

La plupart des β -bloquants sont disponibles en ville.

D'autres β -bloquants injectables comme l'esmolol, le labétalol ou l'aténolol sont réservés à l'usage hospitalier.

Ils ont obtenu un SMR important dans toutes leurs indications délivrées par la haute autorité de santé (HAS).

Ils sont remboursés à hauteur de 65 % par la sécurité sociale. [16] [28]

Chapitre III. Les β -bloquants sur le marché

1 Classifications des β -bloquants

1.1 Classifications pharmacologiques

Les β -bloquants sont classés en fonction de leurs propriétés pharmacologiques. Ces classifications prennent en compte la cardiosélectivité, l'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI), l'effet stabilisant de membrane et même l'effet sur les récepteurs α .

La classification actuelle divise la classe des β -bloquants en 3 groupes.

Groupe 1 : β -bloquants sans ASI et sans cardiosélectivité	Propranolol, sotalol, timolol, nadolol, labétalol, tertatolol, carvédilol
Groupe 2 : β -bloquants avec cardiosélectivité	Aténolol, métoprolol, acébutolol, bisoprolol, esmolol, céliprolol
Groupe 3 : β -bloquants avec ASI	Pindolol, cartéolol, acébutolol, céliprolol

Tableau 7 : Classification usuelle des β -bloquants [16] [17]

A cela peut s'ajouter la classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique). Les β -bloquants sont rangés dans le système cardiovasculaire avec pour code C07. A l'intérieur de cette catégorie on distingue les β -bloquants seuls et les β -bloquants associés à d'autres molécules au sein de spécialités. Enfin, les β -bloquants seuls, C07A, sont répartis en 3 groupes : A, B, ou G :

Groupe A : β -bloquants sans cardio-sélectivité C07AA	Pindolol, propranolol, timolol, sotalol, nadolol, cartéolol, tertatolol
Groupe B : β -bloquants avec cardio-sélectivité C07AB	Métoprolol, atéanolol, acébutolol, bétaxolol, bisoprolol, céliprolol, esmolol, nébivolol,
Groupe G : β -bloquants avec effets α bloquant C07AG	Carvédilol, labétalol

Tableau 8 : Classification ATC des β -bloquants [16]

De nombreuses propriétés pharmacologiques ne sont pas prises en compte dans les classifications car elles restent le plus souvent secondaires et rendraient complexe la classification.

DCI	Pharmacodynamie			Pharmacocinétique		
	Sélectivité	ASI	Particularités (propriétés annexes)	Bd	Elimination	T1/2
Acébutolol	+	+		30	R+F	8
Aténolol	++	0		50	R	9
Bétaxolol	++	0		85	F	18
Bisoprolol	+++	0		88	R+F	11
Cartéolol	0	+		80	R	6
Carvédilol	0	0	α -bloquant	25	F	8
Céliprolol	+	+	β_2 mimétique	50	R+F	5
Esmolol	+	0		/	R	0,15
Labétalol	0	0	α -bloquant	35	R+F	6
Lévobunolol	0	0		/	/	/
Métoprolol	+	0		45	F	4
Nadolol	0	0	Maintien du débit sanguin rénal	40	R	20
Néбиволol	+	0	Libérateur de NO	12	R+F	10
Pindolol	0	++		85	R+F	4
Propranolol	0	0	Stabilisant de membrane	30	F	4
Sotalol	0	0	Antiarythmique de classe III	95	R	16

Tertatolol	0	0	Maintien du débit sanguin rénal	60	F	3
Timolol	0	0		75	R+F	4

Tableau 9 : Pharmacologie des β -bloquants (0 : aucun(e), + : moyen(ne), ++ : fort(e), +++ très fort(e) Bd : biodisponibilité en pourcentage, R : élimination rénale, F : élimination hépatique, $T_{1/2}$: demi vie en heure) [16] [18]

1.2 Classification moléculaire

On peut également rajouter la classification moléculaire des β -bloquants vue au chapitre II.2.3, divisant les β -bloquants en deux groupes : les phényléthanolamines et les aryloxypropanolamines.

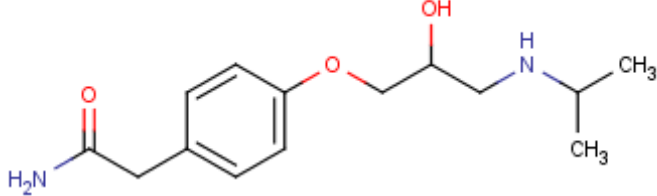
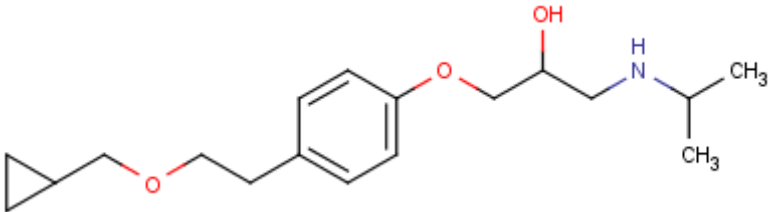
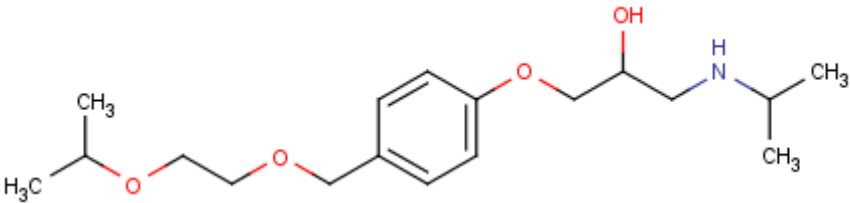
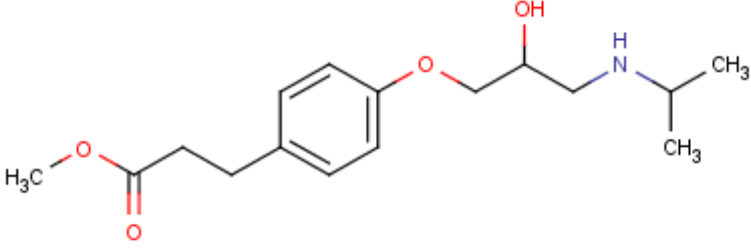
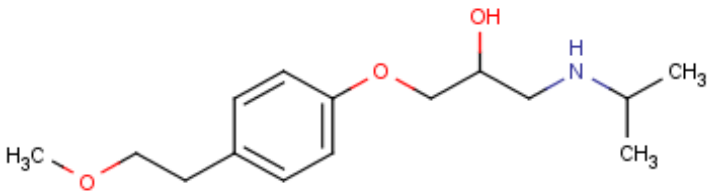
A l'intérieur du groupe des aryloxypropanolamines on peut composer des sous catégories en fonction des substituants de la fonction aromatique. Ainsi, on distingue :

- les cycles aromatiques substitués en ortho, (qui n'a plus de représentant à ce jour),
- les cycles aromatiques substitués en para,
- les cycles aromatiques polysubstitués,
- les polycycles ou hétérocycles qui remplacent le noyau aromatique classique.

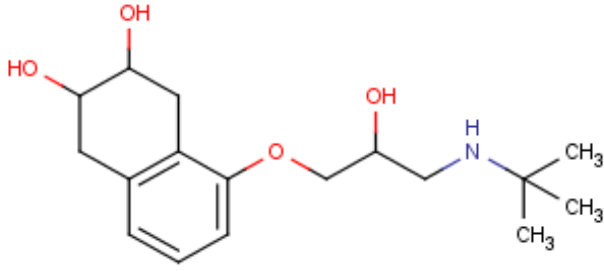
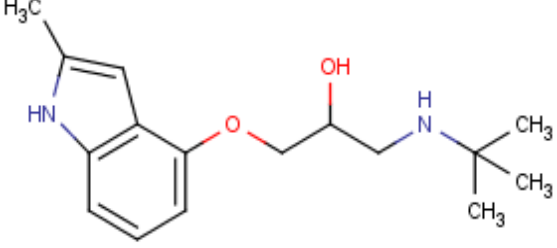
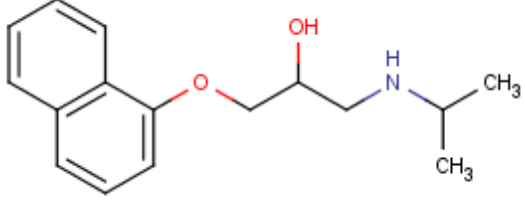
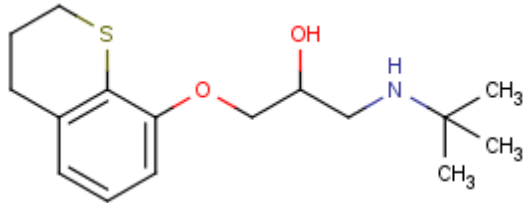
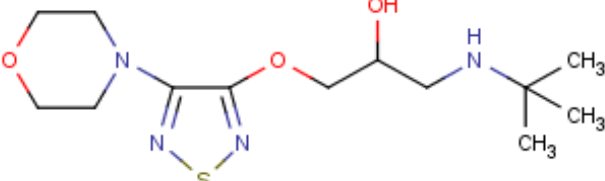
1.2.1 Phényléthanolamines	
Labétalol	
Sotalol	

1.2.2 Aryloxypropanolamines

1.2.2.1 Cycles aromatiques substitués en para

Aténolol	
Bétaxolol	
Bisoprolol	
Esmolol	
Métoprolol	

<p>1.2.2.2 <i>Cycles aromatiques polysubstitués</i></p>	
Acébutolol	
Céliprolol	
<p>1.2.2.3 <i>Polycycles ou hétérocycles</i></p>	
Cartéolol	
Carvédilol	
Lévobunolol	

<p>Nadolol</p>	 <p>The chemical structure of Nadolol features a naphthalene ring system with two hydroxyl groups (OH) at the 1 and 2 positions. At the 3 position, there is an ether linkage (-O-) connected to a 1-hydroxy-2-(tert-butylamino)ethyl side chain. The tert-butyl group is represented by a central carbon atom bonded to three methyl (CH₃) groups.</p>
<p>Pindolol</p>	 <p>The chemical structure of Pindolol features an indole ring system with a methyl group (H₃C) at the 3 position and a nitrogen atom (HN) at the 1 position. At the 2 position, there is an ether linkage (-O-) connected to a 1-hydroxy-2-(tert-butylamino)ethyl side chain. The tert-butyl group is represented by a central carbon atom bonded to three methyl (CH₃) groups.</p>
<p>Propranolol</p>	 <p>The chemical structure of Propranolol features a naphthalene ring system. At the 1 position, there is an ether linkage (-O-) connected to a 1-hydroxy-2-(isopropylamino)ethyl side chain. The isopropyl group is represented by a central carbon atom bonded to two methyl (CH₃) groups and one hydrogen atom.</p>
<p>Tertatolol</p>	 <p>The chemical structure of Tertatolol features a naphthalene ring system with a sulfur atom (S) at the 1 position. At the 2 position, there is an ether linkage (-O-) connected to a 1-hydroxy-2-(tert-butylamino)ethyl side chain. The tert-butyl group is represented by a central carbon atom bonded to three methyl (CH₃) groups.</p>
<p>Timolol</p>	 <p>The chemical structure of Timolol features a thiazole ring system with a sulfur atom (S) at the 4 position and two nitrogen atoms (N) at the 2 and 5 positions. At the 3 position, there is an ether linkage (-O-) connected to a 1-hydroxy-2-(tert-butylamino)ethyl side chain. The tert-butyl group is represented by a central carbon atom bonded to three methyl (CH₃) groups. Additionally, a piperazine ring is attached to the 2 position of the thiazole ring.</p>

1.2.3 Hors catégorie : le nébivolol, la molécule symétrique

Nébivolol

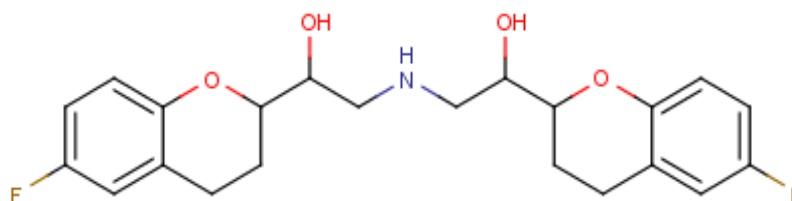


Tableau 10 : Classification moléculaire des bêtabloquants

2 Les différents β -bloquants sur le marché

Actuellement, il existe 18 molécules de bêtabloquants sur le marché français. De nombreuses autres molécules ont été commercialisées mais sont, à ce jour, retirées du marché.

Les molécules sur le marché entrent dans la composition de spécialités. Elles y sont le plus souvent seules ou associées à d'autres molécules.

Nom DCI	Spécialité, par voie orale	Spécialité en voie injectable	Spécialité en voie locale
Acébutolol	Sectral®		
Aténolol	Tenormine®, Betatop®	Tenormine®	
Associations : +Nifédipine	Beta Adalate® Ténordate®		
+Chlortalidone	Ténoretic®		
Bétaxolol	Kerlone®		Betoptic®
Bisoprolol	Détensiel® Cardensiel® Cardiocor®		

Associations : +Hydrochlorothiazide	Lodoz® Wytens®		
Cartéolol			Carteol®
Carvédilol	Kredex®		
Céliprolol	Célectol®		
Esmolol		Brevibloc®	
Labétalol	Trandate®	Trandate®	
Lévobunolol			Betagan®
Métoprolol	Lopressor® Seloken® Selozok®		
Associations : +Felodipine +Chlortalidone	Logimax® Logroton®		
Nadolol	Corgard®		
Nébivolol	Nebilox® Temerit®		
Association : +Hydrochlorothiazide	Conebilox® Temeritduo®		
Pindolol	Visken®		
Association : +Clopamide	Viskaldix®		
Propanolol	Avlocardyl® Hemangiolo®	Karnodyl®	

Sotalol	Sotalex®		
Tertatolol	Artex®		
Timolol	Timacor®		Geltim® Ophtim® Timabak® Timocomod® Timoptol®
Associations :			
+Brinzolamide			Azarga®
+Brimonidine			Combigan®
+Dorzolamide			Cosopt®
+Travoprost			Duotrav®
+Bimatoprost			Ganfort®
+Latanoprost			Xalacom®
+Amiloride Hydrochlorothiazide	Moducren®		

Tableau 11 : Spécialités des β -bloquants [16]

Partie II. Les différentes indications des β -bloquants

Chapitre I. Indications cardiovasculaires

1 Rappel sur la physiologie cardiovasculaire

1.1 Organisation générale

L'appareil cardiovasculaire est un système circulatoire composé du cœur qui joue le rôle de double pompe qui envoie le sang dans le réseau de distribution que sont les artères jusqu'aux capillaires. Le retour du sang se fait par le système veineux.

Ce système circulatoire permet les échanges et le transport de l'oxygène ainsi que des différents nutriments.

Le cœur est divisé en deux pompes fonctionnant simultanément : le cœur gauche, réalise la circulation systémique, et le cœur droit assure la circulation pulmonaire. [29] .

Le cœur est lui-même parcouru par des vaisseaux sanguins appelés coronaires.

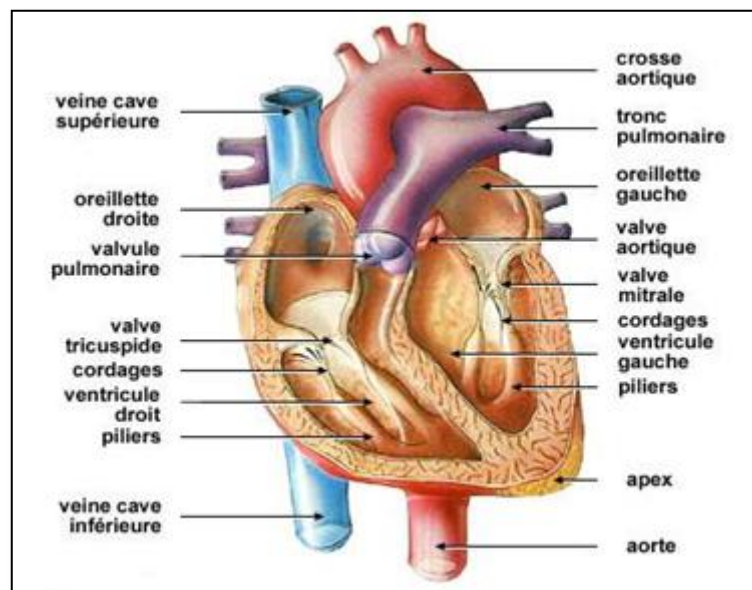


Figure 11 : Anatomie cardiaque [30]

1.2 Le cycle cardiaque

Le cycle cardiaque se déroule en permanence ; sa période correspond au temps entre deux battements. Il est décomposé en 4 étapes.

- Le remplissage ventriculaire ou systole auriculaire ; la valve auriculo-ventriculaire s'ouvre et le sang afflue de l'oreillette vers le ventricule. Les valves aortiques et pulmonaires restent fermées.
- La contraction iso-volumétrique ou systole ventriculaire ; le ventricule se contracte, ce qui augmente sa pression à l'intérieur. Toutes les valves sont fermées.
- L'éjection systolique : la pression dans le ventricule surmonte la pression dans l'aorte ou l'artère pulmonaire, leurs valves s'ouvrent et le sang est expulsé.
- La relaxation iso-volumétrique ou diastole, le ventricule se relâche, les valves aortiques et pulmonaires se ferment.

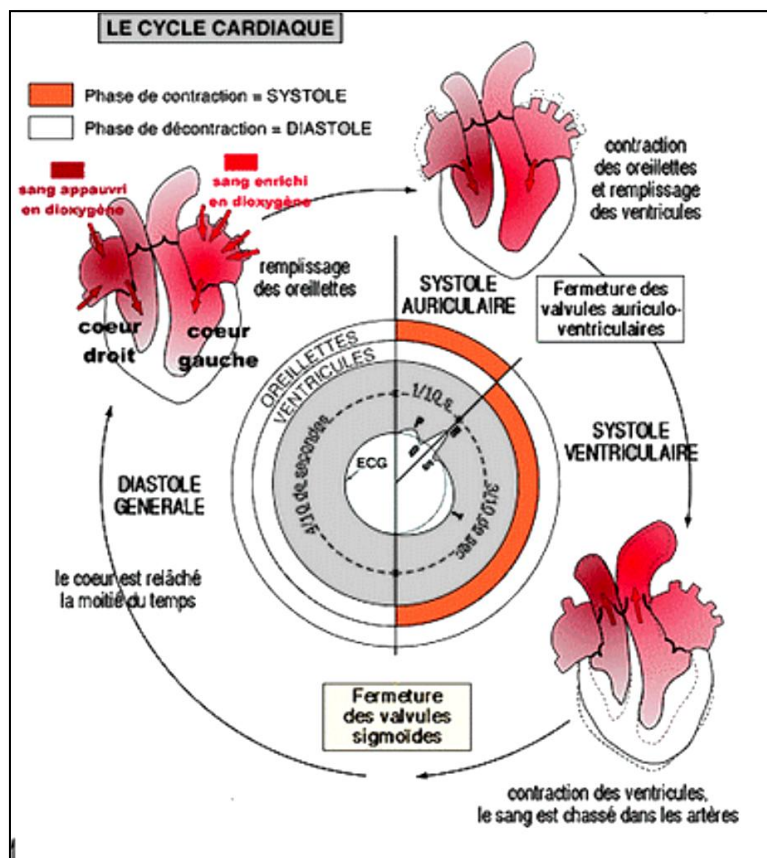


Figure 12 : Fonctionnement du cycle cardiaque [31]

1.3 Automatisme cardiaque

Les contractions du cœur sont commandées par lui-même. Elles sont spontanées et régulières à environ 70 battements par minute.

Le cœur est composé de deux types de myocytes.

- Les myocytes contractiles qui constituent le muscle cardiaque, et contractent le cœur.
- Les myocytes automatiques qui assurent l'automatisme cardiaque permettant la transmission du message et formant le tissu nodal.

Le signal de l'automatisme prend sa naissance au niveau du nœud sinusal (qui émet une onde spontanément à raison de 100 battements par minute) et se propage dans les oreillettes provoquant leur contraction. Le signal poursuit sa route au niveau du nœud auriculo-ventriculaire, le faisceau de His et les fibres de Purkinje pour, au final, faire contracter les ventricules.

1.4 La fonction vasculaire

Le cœur doit assurer un débit pour acheminer oxygène et nutriments aux différents organes *via* les vaisseaux sanguins. Ce débit est délivré sous une certaine pression directement dépendante des résistances circulatoires périphériques et du débit cardiaque.

Pression artérielle = Résistance circulatoire périphérique x Débit cardiaque

Sachant que le débit cardiaque est le produit de la fréquence cardiaque avec le volume d'éjection systolique.

Lorsque le sang est éjecté lors d'une contraction, les artères se distendent grâce à leur élasticité pour stocker temporairement le surplus sanguin. C'est l'onde artérielle qui est un mécanisme permettant d'économiser la contraction cardiaque. Au fil de l'arbre artériel l'élasticité diminue et les fibres musculaires augmentent, ce qui a pour but de maintenir la pression.

Puis, on atteint les artérioles et les capillaires qui sont la principale résistance à l'écoulement sanguin. C'est dans cette microcirculation qu'ont lieu les échanges en oxygènes nutriments et déchets.

Le retour se fait par le système veineux qui ramène le sang au cœur qui s'effectue grâce à la force de contraction du cœur en amont, mais aussi grâce à des mécanismes annexes comme l'aspiration de l'oreillette en aval ou la pompe veino-musculaire des mollets, et abdomino-diaphragmique.

1.5 Mécanisme de régulation

De nombreux systèmes régulent la fonction cardiaque.

- Le système sympathique *via* ses innervations et *via* la médullosurrénale.
 - Le système parasympathique (ces deux systèmes ont largement déjà été décrits).
 - L'hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine, est sécrétée par l'hypothalamus en réponse à un changement de pression osmotique. Elle agit sur le rein en réabsorbant l'eau. Elle provoque une vasodilatation au niveau cérébral et cardiaque alors qu'elle provoque une vasoconstriction dans le reste de l'organisme.
 - Le système rénine-angiotensine-aldostérone : la rénine est sécrétée par l'appareil juxta-glomérulaire du rein en réponse à une chute de la pression sanguine. Elle transforme l'angiotensinogène en angiotensine I qui est convertie en angiotensine II grâce à l'enzyme de conversion (IEC). L'angiotensine II stimule la libération d'aldostérone qui favorise la rétention d'eau et de sodium par le rein. L'angiotensine II déclenche une vasoconstriction.
 - Le peptide atrial natriurétique (PAN) (avec d'autres peptides de même fonction, comme le BNP) est secrété par certains myocytes de la paroi atriale, en réponse à des forces de distension de la paroi de l'atrium sous l'effet de la pression veineuse centrale. Le PAN a aussi un (modeste) effet vasorelaxant. Ces peptides ont pour action d'augmenter la diurèse et d'être vasodilatateurs.
- [29]

2 L'insuffisance cardiaque

2.1 Définition et épidémiologie

2.1.1 Définition

L'insuffisance cardiaque est l'incapacité du cœur à assurer un débit cardiaque suffisant pour couvrir les besoins de l'organisme, notamment les besoins métaboliques et fonctionnels des organes.

2.1.2 Épidémiologie

L'insuffisance cardiaque est une pathologie fréquente : en France on compte environ 500 000 sujets atteints. [31]

La prévalence des sujets atteints augmente avec l'âge.

Âge	50-60 ans	60-70 ans	70-80 ans	80-90 ans
Prévalence	0,8 %	2,3 %	4,9 %	9,1 %

Tableau 12 : Prévalence de l'insuffisance cardiaque selon l'étude Framingham dans une population de 5 000 sujets aux USA [15]

2.2 Les différentes insuffisances cardiaques

Les insuffisances cardiaques sont nombreuses, qualifiées par différents termes.

2.2.1 Droite, gauche, ou globale

L'insuffisance cardiaque est droite ou gauche suivant que le ventricule droit ou gauche est atteint.

Si les deux ventricules sont atteints l'insuffisance est dite globale. [4] [15] [31]

2.2.2 Systolique ou diastolique

On décrit deux mécanismes possibles pour l'insuffisance cardiaque :

- systolique : le ventricule se remplit bien mais a du mal à se vider ;
- diastolique : le ventricule se vide bien mais a du mal à se remplir. [15] [31]

2.2.3 Haut ou bas débit

Dans l'insuffisance à bas débit, c'est le cœur qui ne peut assurer les besoins métaboliques normaux de l'organisme. C'est le cas le plus fréquent.

Dans l'insuffisance cardiaque à haut débit, les besoins métaboliques sont augmentés et le cœur tente de s'adapter en augmentant son débit. Cependant, le cœur ne peut suivre le débit imposé par les besoins, le sujet se retrouve donc en insuffisance cardiaque. [15] [31]

2.2.4 Aiguë ou chronique

La phase aiguë est la survenue rapide, d'emblée brutale de l'insuffisance cardiaque empêchant la mise en place de la plupart des mécanismes d'adaptation.

L'insuffisance cardiaque chronique a une évolution plus lente et plus longue. Elle peut évoluer par des phases de poussées entre lesquelles s'insèrent des phases de stabilité. [15] [31]

2.3 Physiopathologie

2.3.1 Installation de l'insuffisance cardiaque

2.3.1.1 *Diminution de la force contractile*

Il s'agit d'une réduction du nombre d'unité contractile du myocarde, secondaire à des lésions myocardiques, notamment un infarctus du myocarde ou une infiltration massive d'amylose, voire la conséquence d'une myocardiopathie [15]

2.3.1.2 *Augmentation de la post-charge*

Elle concerne le plus souvent le ventricule gauche (mais parfois le droit). Il s'agit d'une augmentation de pression sanguine au niveau du ventricule due à une élévation de la pression en aval du cœur et demandant un effort plus important au cœur pour expulser le sang dans les artères.

Les surcharges de pression sont dues le plus souvent à une hypertension artérielle ou à un rétrécissement aortique. [15] [31]

2.3.1.3 *Augmentation de la pré-charge*

Autrement appelé surcharge de volume, c'est une augmentation du volume sanguin admis à l'intérieur des ventricules avant la contraction.

Elle est souvent due à une valvulopathie fuyante ou à un shunt artério-veineux. [15] [31]

2.3.2 Mécanisme d'adaptation de l'organisme

2.3.2.1 Au niveau cardiaque

L'augmentation de la post-charge demande au cœur une plus grande force de contraction obtenue grâce à l'activation du système sympathique via les récepteurs β_1 . Celui-ci réagit en épaississant son muscle myocardique ventriculaire permettant de maintenir le débit cardiaque.

Cela compense pendant un temps les besoins de l'organisme mais demande une oxygénation plus importante (le rendant plus vulnérable aux infarctus), et aboutit au final à une hypertrophie myocardique avec une diminution de volume de remplissage qui, peu à peu, n'est plus compensée par la force de contraction. Ceci aboutit à l'insuffisance cardiaque avec dysfonction diastolique.

L'augmentation de la pré-charge demande au cœur une plus grande capacité de remplissage. Le ventricule réagit en se dilatant au détriment du muscle myocardique qui s'amincit ce qui, au fur et à mesure, diminue fortement sa force de contraction. C'est l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique. [15] [31]

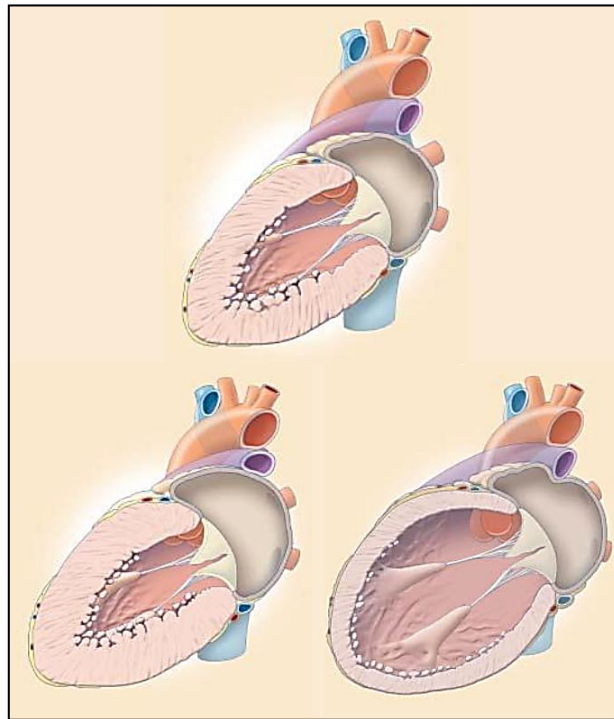


Figure 13 : Modification de la forme du ventricule gauche par rapport à la normale (en haut), en cas de dysfonction diastolique (en bas à gauche) ou de dysfonction systolique (en bas à droite) [31]

2.3.2.2 *Au niveau vasculaire*

Une vasoconstriction s'installe pour maintenir un débit cardiaque suffisant par l'intermédiaire de plusieurs systèmes qui se mettent en marche, notamment le système rénine angiotensine-aldostérone, le système sympathique.

Cet effet va s'avérer à long terme délétère, en augmentant la post-charge cardiaque.

De plus l'aldostérone sécrétée augmente la rétention hydro-sodée et par conséquence la volémie.

2.4 **Étiologie**

2.4.1 **Insuffisance cardiaque droite**

Les causes de l'insuffisance cardiaque droite sont nombreuses.

L'insuffisance cardiaque droite est fréquemment secondaire à une insuffisance cardiaque gauche qui provoque une stagnation du sang dans la circulation pulmonaire et donc une hypertension artérielle pulmonaire augmentant la post-charge du ventricule droit.

Parmi les autres causes, on peut citer un rétrécissement mitral avancé, d'autres valvulopathies ou une hypertension artérielle pulmonaire liée à des affections pulmonaires. [15] [31]

2.4.2 **Insuffisance cardiaque gauche**

L'insuffisance cardiaque gauche, qui est la plus fréquente, est très souvent causée par une hypertension artérielle ou un rétrécissement aortique.

Certaines cardiomyopathies et valvulopathies peuvent être aussi à l'origine de cette insuffisance. [15] [31]

2.5 **Symptomatologie - diagnostic**

La plupart des signes ressentis par les patients sont dus à la congestion au niveau cardiaque.

La dyspnée d'effort est le principal symptôme. Elle est le plus souvent sifflante et permet de classer l'insuffisance cardiaque selon la NYHA.

- Classe NYHA I : Pas de limitation : les efforts physiques habituels ne provoquent pas de fatigue, dyspnée ou palpitations inhabituelles.
- Classe NYHA II : Il existe une petite limitation des capacités physiques : le patient n'a pas de symptôme au repos mais des efforts normaux provoquent fatigue, palpitations ou dyspnée.
- Classe NYHA III : Il existe une limitation évidente de la capacité d'effort : le patient se sent toujours bien au repos mais un effort minime provoque déjà des symptômes.
- Classe NYHA IV : le patient ne peut plus effectuer aucun effort sans éprouver de symptômes : les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont déjà présents au repos et s'aggravent au moindre effort.

A ceci s'ajoute une prise de poids due à la rétention hydro-sodée formant des œdèmes périphériques et pulmonaires. [15] [31]

On diagnostique l'insuffisance cardiaque grâce aux signes cliniques, l'électrocardiogramme, l'écho-doppler cardiaque et aux examens biologiques, notamment, avec le dosage des peptides natriurétiques BNP ou NT-proBNP 4. [32]

2.6 Traitements

2.6.1 Les mesures hygiéno-diététiques

Le traitement en première intention sont les mesures hygiéno-diététiques qui peuvent parfois permettre à elles seules de stabiliser une insuffisance cardiaque légère.

Il est notamment conseillé de maintenir des efforts physiques légers avec par exemple des marches tranquilles sans efforts violents ni prolongés. L'alimentation doit être surtout pauvre en sodium et éventuellement riche en potassium et calcium. Le régime peut être hypocalorique si le patient présente une surcharge pondérale.

Les but de ces mesures est de diminuer la rétention hydro-sodée et l'hypertension artérielle.

2.6.2 Les traitements allopathiques

Si les mesures ont été suivies pendant 3 à 6 mois et qu'elles ne suffisent plus ou que l'insuffisance cardiaque diagnostiquée est d'emblée préoccupante, alors on a recourt à des médicaments.

Jusqu'alors, les traitements de l'insuffisance cardiaque agissent sur deux modes d'action principaux :

- le premier est de diminuer la résistance vasculaire à la sortie du cœur afin de faciliter son travail ; ces molécules déclenchent une vasodilatation et favorisent une hypovolémie : ce sont les IEC, les ARA II, et les diurétiques ;
- le deuxième est d'augmenter la force de contraction afin que le cœur puisse subvenir aux besoins de l'organisme ; les molécules employées sont alors les digitaliques. [33]

2.6.2.1 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion les IEC

Les IEC sont la classe la plus fréquemment rencontrée dans les traitements de l'insuffisance cardiaque.

L'enzyme de conversion transforme l'angiotensine I en angiotensine II qui agit au niveau de nombreux récepteurs, notamment vasculaires, et provoque une vasoconstriction ; mais elle déclenche également la sécrétion d'aldostérone favorisant la rétention hydrosodée.

Les IEC vont donc inhiber ce système entraînant une diminution de l'angiotensine II qui est prépondérante chez l'insuffisant cardiaque. Ceci provoque une vasodilatation et une diminution de la volémie.

Les IEC ont donc une action antihypertensive qui, chez l'insuffisant cardiaque, permet de diminuer sa post-charge. C'est un traitement de première intention.

Ils permettent d'améliorer le pronostic vital et la qualité de vie. Leur efficacité ne décroît pas avec le temps.

Ils ont quelques effets indésirables avec notamment l'apparition d'une toux (due à l'augmentation de la bradykinine dégradée en temps normal par l'enzyme de conversion), l'augmentation de la kaliémie, et un risque d'hypotension orthostatique accru chez la personne âgée. [34]

2.6.2.2 Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

Les ARA II ou sartans agissent encore plus directement que les IEC en inhibant les récepteurs à l'angiotensine

Ils ont les mêmes effets bénéfiques et indésirables que les IEC (sauf qu'ils ne provoquent théoriquement pas de toux)

Ils sont utilisés en seconde intention en cas d'intolérance avec les IEC. [34]

2.6.2.3 *Les diurétiques*

Ils sont fréquemment utilisés dans les insuffisances cardiaques, en particulier celles avec une forte congestion et une apparition d'œdèmes. En effet, ils préviennent et traitent les œdèmes pulmonaires et périphériques. Leur action est au niveau rénal où ils rétablissent la diurèse.

Il existe différentes classes de diurétiques.

- Les diurétiques de l'anse : ce sont les plus puissants et les plus utilisés : leur chef de file est le furosémide. Ils diminuent la réabsorption de sodium et de potassium par le rein et donc provoquent une hyponatrémie, une hypokaliémie et une hypovolémie. Ils diminuent la pression capillaire pulmonaire et augmentent la capacité de stockage veineux. Ils augmentent le flux sanguin rénal, ce qui les rend actifs, même chez un insuffisant rénal. Ils sont prescrits en première intention.
- Les diurétiques épargneurs du potassium (inhibiteur de l'aldostérone, pseudo-anti-aldostérone ou anti-aldostérone) : ils sont depuis peu indiqués dans l'insuffisance rénale le plus souvent associés à un diurétique de l'anse en cas d'insuffisance cardiaque sévère NYHA III ou IV. Ils sont hyperkaliémiants

Les diurétiques thiazidiques sont peu utilisés dans l'insuffisance cardiaque sauf parfois en association [34]

2.6.2.4 *Les digitaliques*

Les digitaliques sont des glucosides cardiotoniques avec trois actions principales (règle des 3 R).

- Ils **renforcent** en augmentant la force de contraction (inotrope +).
- Ils **régularisent** en diminuant la vitesse de conduction (dromotrope -).
- Ils **ralentissent** en diminuant la fréquence cardiaque (chronotrope -).

Les actions sur la force de contraction permettent à un insuffisant cardiaque d'augmenter son débit sans augmenter sa fréquence.

Mais, sur le long terme, cet effet devient délétère en augmentant le risque d'infarctus du myocarde. Il y a également un grand risque de surdosage (médicament à marge thérapeutique étroite). Pour ces raisons, l'utilisation des digitaliques devient rare dans les insuffisances cardiaques. [33]

A ce jour, leurs seules indications sont en seconde intention dans les insuffisances cardiaques, en particulier si fibrillation auriculaire après évaluation du rapport bénéfique/risque.

2.7 Place des β -bloquants

Jusqu'à récemment, les β -bloquants étaient contre-indiqués dans les insuffisances cardiaques alors qu'à ce jour ils constituent une indication majeure.

Les β -bloquants diminuent la force de contraction, ce qui diminue le débit cardiaque et peut aggraver l'insuffisance cardiaque. Ceci ajoute des conditions à l'utilisation des β -bloquants :

- ils ne doivent pas être administrés dans l'insuffisance cardiaque décompensée ;
- ils doivent être administrés que dans une insuffisance cardiaque stabilisée par des traitements tels que les IEC ;
- l'instauration se fait le plus souvent, à des posologies inférieures aux autres indications des β -bloquants.

Les β -bloquants indiqués dans les insuffisances cardiaques sont aujourd'hui le carvedilol, le bisoprolol, le métoprolol et le nébivolol.

L'effet bénéfique des β -bloquants réside dans le fait qu'ils protègent le cœur des effets néfastes des catécholamines endogènes. En effet, ces catécholamines sont la principale cause de mort subite chez l'insuffisant cardiaque. Elles augmentent la fréquence, la force de contraction et l'excitabilité cardiaque, ce qui peut déclencher de graves troubles du rythme et des infarctus du myocarde sur un cœur fragile comme celui d'un insuffisant cardiaque. [33]

Sur le long terme, les β -bloquants réduisent donc le risque de mort subite et la fréquence des hospitalisations.

Au niveau vasculaire, les β -bloquants ne doivent, de préférence, pas interagir avec le récepteur β_2 pour éviter une vasoconstriction. C'est pour cela que la plupart des β -bloquants sont cardiosélectifs (métoprolol, bisoprolol et nébivolol).

Ils auraient même tendance à avoir une action vasodilatatrice (qui diminue les résistances vasculaires à la sortie du cœur) grâce à plusieurs mécanismes.

Le blocage des récepteurs β_1 inhibe la libération de rénine.

- Le carvedilol est α -bloquant.

- Le nébivolol est NO-libérateur.

Le traitement doit être initié à une posologie faible qui peut être augmentée progressivement par paliers selon un protocole propre à chaque molécule.

Exemple du bisoprolol

<i>Dosage</i>	<i>Durée du palier</i>
1,25 mg	1 semaine
2,5 mg	1 semaine
3,75 mg	1 semaine
5 mg	4 semaines
7,5 mg	4 semaines
10 mg	traitement d'entretien

Tableau 13 : période de titration du bisoprolol [16]

A chaque palier on surveillera la tolérance de la molécule (fréquence cardiaque, pression artérielle et symptômes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque) pour trouver la posologie optimale. Cette instauration du traitement s'appelle la période de titration. [15] [13] [16] [31] [32]

3 L'hypertension artérielle

3.1 Définition - diagnostic

On définit l'hypertension artérielle comme une pression artérielle systolique et diastolique mesurée chez un sujet à plus de 14/9mm de Hg. Elle peut être aiguë ou chronique.

Il existe une échelle de gravité d'hypertension.

<i>HTA</i>	<i>Seuil pression systolique</i>	<i>Seuil pression diastolique</i>
Sévère	>180 mmHg	>110 mmHg

Modérée	>160 mmHg	>100 mmHg
Légère	>140 mmHg	>90 mmHg

Tableau 14 : Echelle de gravité de l'hypertension artérielle

Le diagnostic doit être réalisé lors d'une mesure de la tension par un médecin : le patient est au repos depuis quelques minutes et la tension est prise en position assise ou allongée.

Deux mesures à quelques minutes d'intervalles sont demandées pour établir une tension. Pour diagnostiquer une hypertension, il faut que la tension soit supérieure à 14/9 au cours de 3 consultations successives étalées sur une durée de 3 à 6 mois.

Il faut cependant veiller à écarter l'effet blouse blanche chez certains patients qui ont une augmentation de la tension liée au stress de la consultation. L'auto-mesure peut alors s'avérer utile. [35]

3.2 Epidémiologie et facteur de risque

En France, ce sont environ douze millions de personnes qui sont atteintes d'hypertension artérielle. Dans la population adulte, les hommes semblent plus touchés que les femmes, avec respectivement une prévalence de 34,1 % et 27,8 % chez les 18-74 ans.

On remarque que cette prévalence augmente chez les personnes âgées [36]

La pression moyenne de la population est de 12,4 pour la systolique et de 7,8 pour la diastolique [37]

De nombreux autres facteurs favorisent l'apparition d'HTA. On peut notamment citer le tabac, l'alcool, l'hygiène de vie, la classe sociale...

L'HTA n'a pas, dans l'immédiat, de retentissement symptomatique majeur. Son action pathologique s'exerce dans le temps et s'illustre par diverses complications qui peuvent survenir.

- Comme évoqué dans la partie précédente, elle peut engendrer une insuffisance cardiaque avec hypertrophie du myocarde.
- L'HTA favorise la fragilité vasculaire et l'artériosclérose.
 - Le risque d'AVC est augmenté.
 - Les vaisseaux concernés sont souvent les coronaires favorisant l'insuffisance coronarienne. Ceci (couplé à l'hypertrophie du myocarde

chez l'insuffisant cardiaque) devient un terrain pour l'apparition d'infarctus du myocarde.

- Au niveau cérébral, l'apparition de lacunes est caractéristique de l'HTA.
- L'HTA entraîne des lésions au niveau des glomérules du rein et provoque une néphro-angiosclérose.

L'HTA constitue donc un facteur majeur de risque cardiovasculaire. Parmi les autres facteurs de risque on peut citer : le diabète, les dyslipidémies, l'âge, le tabagisme, les antécédents familiaux d'accident vasculaire, mais également la sédentarité, l'obésité abdominale, et la consommation d'alcool.

Plus un sujet aura des facteurs de risque plus il sera important de traiter l'hypertension. [35]

3.3 Physiopathologie

La physiopathologie de l'hypertension artérielle est multifactorielle.

Pression Artérielle = Résistance Circulatoire Périphérique x Débit Cardiaque

De cette équation on peut dégager trois mécanismes principaux qui engendrent une HTA : l'augmentation du débit cardiaque, l'augmentation de la résistance vasculaire, et l'hypervolémie.

3.3.1 L'augmentation des résistances vasculaires

La résistance vasculaire s'effectue au niveau des grosses artères proches du cœur. Elles perdent de leur élasticité (qui permet d'absorber une partie du flux sanguin sortant du cœur lors de la contraction diminuant le pic de pression de la systole). Cette diminution d'élasticité est due à l'hypertrophie du muscle lisse et une inversion du taux élastine/collagène.

Les artéioles rentrent aussi en ligne de compte et l'on peut observer une hypertrophie de la média, ce qui diminue sa lumière.

Cette altération des artères est fréquemment rencontrée chez le sujet âgé, diabétique et athéromateux.

Parallèlement à ces deux phénomènes, une vasoconstriction s'installe due principalement à l'activation du système rénine angiotensine et aussi du sympathique. [38]

3.3.2 L'augmentation du débit cardiaque

Le débit cardiaque est une cause importante de l'HTA, elle est fréquente chez les sujets jeunes : on parle alors d'hypertension à haut débit.

L'augmentation du débit est une résultante de l'augmentation du volume d'éjection et de la fréquence cardiaque. Sa principale origine est l'activation du système sympathique [38]

3.3.3 L'hypervolémie

Dans la plupart des cas, une augmentation de la pression artérielle entraîne une activation de la diurèse et de la fuite de sodium.

Mais parfois, ce mécanisme ne suffit plus ou la fonction rénale est altérée, provoquant une rétention de sodium et d'eau entraînant une hypervolémie.

L'hypervolémie dans un espace restreint (le compartiment vasculaire) entraîne une augmentation de pression.

La cause principale est une vasoconstriction au niveau rénal diminuant la filtration glomérulaire. A ceci peut s'ajouter le vieillissement du rein et les néphropathies du diabète. [38].

3.4 Etiologie

Dans 95 % des cas on est face à une HTA essentielle, mais parfois, elle peut être secondaire à d'autres maladies parmi lesquelles on peut citer :

- une origine surrénalienne : le phéochromocytome, le syndrome de Conn, le syndrome de Cushing, blocs enzymatiques... ;
- une origine rénale : insuffisances rénales, néphropathies ;
- une origine toxique : induite par la iatrogénie des corticoïdes, des vasoconstricteurs, des estroprogestatifs, AINS ou l'intoxication à la réglisse (glycérizine) [38]

3.5 Traitement

La forte proportion de personnes atteintes d'HTA a permis à l'industrie pharmaceutique de développer de nombreuses spécialités pour s'emparer des parts de marché dans ce segment très important.

3.5.1 Mesures hygiéno-diététiques

Avant tout traitement pharmacologique, des mesures hygiéno-diététiques doivent être envisagées. Elles peuvent limiter le développement de la maladie et peuvent parfois, à elles seules, normaliser la tension.

Parmi elles on peut citer :

- une limitation en sel (NaCl) à 6 g/j ;
- un régime alimentaire équilibré riche en légumes, fruits et pauvre en graisses saturées ;
- une réduction de la surcharge pondérale ; l'objectif étant un IMC inférieur à 25 ou une perte de 10 % du poids initial ;
- la pratique d'une activité physique ;
- l'arrêt ou la limitation du tabac et de l'alcool [39].

3.5.2 Traitement pharmacologique

On distingue en tout cinq classes principales d'antihypertenseurs (dont les β -bloquants) ainsi que quelques autres, secondaires.

3.5.2.1 *Les classes principales dans l'HTA (hors β -bloquants)*

Ce sont les principales classes utilisées en première intention en monothérapie. Si échec, on peut envisager une association selon le schéma ci-dessous :

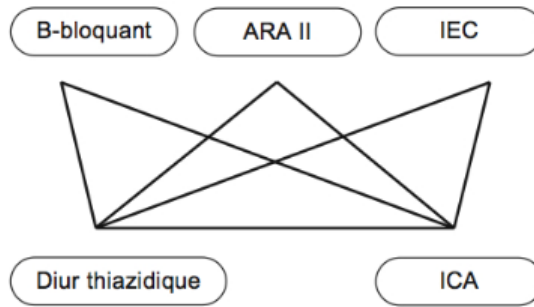


Figure 14 : Association thérapeutique possible dans une HTA [35]

Les IEC et ARA II sont à privilégier car leurs effets persistent. De plus, leur effet néphroprotecteur s'avère très utile notamment chez le diabétique.

En suivant, ce sont les antagonistes calciques qui sont préconisés puis les diurétiques thiazidiques. [34] [38] [16]

3.5.2.1.1 IEC

Déjà décrits dans la partie sur l'insuffisance cardiaque, ils inhibent le système rénine-angiotensine-aldostérone, ce qui a pour principaux effets une vasodilatation et une diminution de la rétention hydro-sodée.

Ils sont bien tolérés (sauf parfois une toux en début de traitement) ce qui les rend utilisable en première intention. [34] [38] [16]

3.5.2.1.2 ARA II ou sartans

Ils ont une action similaire au IEC en antagonisant les récepteurs à l'angiotensine II.

Eux aussi sont bien tolérés et facilement prescrits en première intention. [34] [38] [16]

3.5.2.1.3 Les inhibiteurs calciques

C'est une classe qui agit sur la transmission du calcium au niveau cellulaire. Ils inhibent les canaux calciques, empêchant toute contraction de la cellule. Cette action s'observe au niveau vasculaire et au niveau cardiaque déclenchant une vasodilatation et une bradycardie.

Il existe deux sous-classes d'antagonistes calciques : ceux agissant sur le cœur et les vaisseaux, avec comme chef de file le vérapamil ; et ceux qui n'opèrent que sur les vaisseaux, il s'agit des dihydropyridines ou « dipines ».

Suivant le cas, ce sera l'une ou l'autre classe qui sera indiquée.

Les « dipines » vasodilagent fortement, ce qui provoque une tachycardie réflexe. Elles sont donc indiquées si hypertension avec bradycardie. Elles peuvent fréquemment entraîner des hypotensions orthostatiques.

A l'inverse, les inhibiteurs calciques à action cardiaque seront utilisés plutôt en cas de tachycardie ou chez le coronarien. [34] [38] [16]

3.5.2.1.4 *Les diurétiques*

Ils agissent en favorisant la réduction de la volémie, en diminuant la réabsorption d'eau et de sodium.

Il existe de nombreuses classes de diurétiques. Les principales utilisées dans l'HTA sont :

- les diurétiques thiazidiques ; ils agissent au niveau du segment de dilution, ils sont hypokaliémiants ; ils sont peu actifs en cas d'insuffisance rénale mais ont un faible risque de surdosage ; ils sont les plus utilisés dans l'hypertension et sont très souvent associés à d'autres molécules antihypertensives ;
- les diurétiques de l'anse : ils ont une action forte et puissante, même chez l'insuffisant rénal ; cependant ils sont hypokaliémiants et sont moins maniables car ils peuvent provoquer une hypovolémie avec déshydratation ; on les utilise en seconde intention après échec des diurétiques thiazidiques ;
- les diurétiques épargnants le potassium ou pseudo anti-aldostérones; ils sont hyperkaliémiants. Ils peuvent provoquer des gynécomasties chez l'homme et des dysménorrhées chez la femme ; dans l'HTA, leur effet sur la tension est modéré voire faible ; ils sont souvent associés aux thiazidiques principalement pour contrebalancer leur effet hypokaliémiant. [34] [38] [16]

3.5.2.2 *Les autres classes en seconde intention*

Elles ne sont utilisées qu'en cas d'échec d'une bi ou tri-thérapie classique. Elles peuvent ainsi aider à atteindre les objectifs tensionnels mais leur utilisation n'a pas démontré une réduction du risque cardiovasculaire.

3.5.2.2.1 *L'aliskirène*

L'aliskirène inhibant l'enzyme rénine, diminue donc la production d'angiotensine I. Son action est similaire aux IEC et ARA II. Cependant ils sont moins bien tolérés provoquant notamment des diarrhées. La spécialité sur le marché est le Rasilez® [34] [38] [16]

3.5.2.2.2 *Les α -bloquants*

Ils agissent en antagonisant les récepteurs α_1 périphériques, ce qui a pour effet de déclencher une vasodilatation artérielle et veineuse. Ils provoquent comme effets indésirables des hypotensions orthostatiques. [34] [38] [16]

3.5.2.2.3 *Les antihypertenseurs centraux*

Ils stimulent les récepteurs α_2 centraux au niveau bulbaire. Cette action a pour conséquence de diminuer le tonus sympathique. Il en résulte une réduction des résistances périphériques et un ralentissement de la fréquence cardiaque. Ils ont comme effets indésirables d'entraîner une somnolence. Quatre molécules sont sur le marché : la clonidine, la méthylidopa, la moxonidine et la rilménidine. [34] [38] [16]

3.5.2.2.4 *Le minoxidil*

Il provoque une relaxation du muscle lisse au niveau artériolaire : il est donc indiqué dans l'HTA, mais en seconde intention en association des autres thérapies. Utilisé seul, il provoque une rétention hydro-sodée, une augmentation de la fréquence cardiaque et du système rénine-angiotensine. C'est pour cela que la prise simultanée de diurétiques et β -bloquants est nécessaire. Il est représenté par la spécialité Lonoten®. [34] [38] [16]

3.5.2.2.5 *La réserpine*

Son effet antihypertenseur est, probablement, dû à la déplétion des stocks de catécholamines qu'elle provoque au niveau périphérique, ce qui diminue les résistances artérielles périphériques et entraîne une bradycardie. Elle épuise également les catécholamines au niveau central ce qui la rend contre-indiquée chez le sujet dépressif. A ce jour, il n'existe qu'en association avec du bendrofluméthiazide (diurétique thiazidique) dans la spécialité Tensionorme®. [34] [38] [16]

3.5.2.3 *La place des β -bloquants*

Les β -bloquants sont indiqués dans l'HTA : c'est même historiquement leur première indication. Ils agissent sur deux composantes de l'HTA :

- la baisse du débit cardiaque par ses effets inotrope et chronotrope négatifs ;
- la diminution des résistances périphériques et de la rétention hydrosodée par la diminution de la sécrétion de rénine.

Cependant, le blocage des récepteurs β_2 entraîne une vasoconstriction ayant plutôt tendance à l'augmentation de la pression artérielle.

Des effets pharmacologiques accessoires de certains β -bloquants comme la libération de NO, les blocages des récepteurs α , l'activation des récepteurs β_2 , et les effets sur le débit sanguin rénal favorisent une baisse de la tension.

La résultante de tous ces phénomènes est une réduction de l'HTA.

Jusqu'à récemment, ils étaient utilisés en première intention seuls ou en association. En effet, la plupart des études réalisées ont démontré un effet équivalent entre les β -bloquants et les autres antihypertenseurs sur la prévention des AVC et des événements coronariens.

Mais les dernières recommandations privilégient l'utilisation des autres classes principales pour une initiation au traitement par antihypertenseur. Car, selon les derniers résultats, notamment la méta-analyse de Lindholm, ils apparaissent, en effet, moins efficaces que les autres pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux. [38]

Cependant, dans de nombreux cas ils peuvent devenir l'antihypertenseur de premier choix :

- dans les hypertensions à haut débit cardiaque dite hypercinétique rencontrée chez le sujet jeune ;
- en cas d'hyperactivité sympathique ;
- en cas d'hypersécrétion de la médullosurrénale ;
- chez les patients angoreux ;
- en post-infarctus ;
- chez le sujet atteint de glaucome ;
- chez l'insuffisant cardiaque ;
- dans les tachyarythmies.

Les β -bloquants, dans l'HTA sont principalement utilisés en association avec :

- les diurétiques thiazidiques : ils potentialisent bien l'action du β -bloquant ; selon l'étude STOP cela permettrait d'éviter 40% des décès et des événements cardiovasculaires majeurs sur un an [40] ; mais même en association, ils passent au second plan ; l'association diurétique et β -bloquant augmente le risque de diabète ;
- les antagonistes calciques dihydropyridiniques : seules, les « dipines » provoquent une tachycardie réflexe suite à la vasodilatation qu'elles déclenchent ; l'association avec les β -bloquants est donc bénéfique car ils diminuent cet effet indésirable.

La plupart des β -bloquants sont indiqués dans l'HTA.

Leur choix se fait plutôt en fonction de leurs caractéristiques pharmacologiques.

- On utilise de préférence les β -bloquants cardiosélectifs voire même ceux qui ont une action secondaire vasodilatatrice comme le nébivolol (NO-libérateur), le céliproplol (β_2 -mimétique), ou le labétalol (alpha-bloquant).
- En fonction du patient, s'il est insuffisant hépatique ou insuffisant rénal, on donne le β -bloquant qui n'est pas principalement éliminé par l'organe défaillant.

Les β -bloquants peuvent être envisagés dans l'hypertension de la femme enceinte en seconde intention, derrière la méthildopa. [34] [38] [16]

3.5.3 Cas de l'urgence hypertensive

L'urgence hypertensive est une élévation brutale de la tension. Elle se caractérise par une souffrance viscérale due à cette augmentation de tension.

Dans l'urgence « absolue » les atteintes viscérales sont importantes (encéphalopathie hypertensive, dissection aortique, IC gauche avec OAP, IDM, éclampsie, IR aiguë, anémie hémolytique microangiopathique). Elle nécessite une injection immédiate par voie parentérale d'antihypertenseur.

Cependant, elle est à différencier de la simple poussée de tension rencontrée chez l'hypertendu chronique qui n'est souvent qu'une urgence « relative » ne nécessitant qu'un traitement par voie orale.

Deux β -bloquants ont une AMM pour l'urgence hypertensive par voie parentérale :

- le Trandate® : labetalol, c'est le principal produit administrable en urgence ; il possède en plus une activité alphabloquante ; il est bien toléré et son efficacité est considérée comme convenable ; il est administré soit en perfusion de 0,5 à 2 mg/min, soit par injection de minibolus de 20 à 40 mg toutes les 15 minutes ;
- le Brevibloc® : l'esmolol a une action brève et rapide ; on ne l'utilise qu'en péri-opératoire. [38].

4 L'ischémie cardiaque

4.1 Définition

L'ischémie cardiaque est définie comme un défaut d'apport d'oxygène au cœur qui a pour conséquence deux phénomènes.

4.1.1 La crise d'angor

C'est une douleur thoracique ressentie par l'organisme en réponse à un défaut d'oxygénation cardiaque.

L'angor est dû à une diminution du calibre des coronaires diminuant l'apport en oxygène. Cependant les coronaires ne sont pas totalement obstruées on parle d'insuffisance coronarienne. On distingue deux types d'angor.

- L'angor stable ou angor d'effort : il agit chez des personnes ayant un diamètre des coronaires réduits environ de moitié (cette réduction du diamètre des coronaires est le plus souvent dû à une plaque d'athérome). Lors d'un effort, les besoins en oxygène du cœur augmentent mais le débit coronarien ne peut pas être augmenté. Le sujet est en ischémie et ressent une douleur caractéristique de l'angor. Au repos cette douleur cesse.
- L'angor instable est un événement brutal lié au détachement d'une plaque d'athérome ou à un caillot sanguin qui s'accroche à la paroi coronaire et l'obstrue en partie. Il déclenche une certaine vasomotricité pouvant donner lieu à des crises d'angor sans élévation du segment ST.
- Il existe également un angor d'origine spastique ou de Prinzmetal. [23] [41]

4.1.2 L'infarctus du myocarde (IDM)

Dans ce cas précis, le défaut en oxygène est plus important et prolongé ce qui entraîne la nécrose des cellules myocardiques.

La cause est brutale et rapide. C'est le plus souvent une thrombose provoquant une occlusion totale des coronaires due à un caillot sanguin ou à un détachement des plaques d'athérome.

Au bout de 30 minutes d'occlusion totale, la nécrose s'installe. À 2 heures, 50 % de la zone concernée est détruite, à 12 heures 80 %.

Dans l'IDM la nécrose est définie comme supérieure à 2 cm² avec des modifications du segment ST (bien que certains n'en aient pas) et la présence de facteurs biochimiques de nécrose. [41] [42]

4.2 Conséquences de l'ischémie

Les conséquences d'une ischémie se répercutent sur l'ensemble du cycle myocardique : lors de la diastole, le remplissage est moins efficace et lors de la systole la zone ischémisée ne se contracte plus, ce qui contribue à une réduction du volume d'éjection.

Dans l'angor simple les dommages sont réversibles.

La lésion est irréversible en cas d'une nécrose : le territoire atteint va s'amincir et s'étendre pouvant aboutir à un anévrisme ventriculaire. Elle aboutit également à la mise en place d'une insuffisance cardiaque. [41] [42]

4.3 Epidémiologie – facteurs de risques

La prévalence des maladies coronariennes en France est de 3,9 %. Environ 46 000 personnes décèdent chaque année d'une maladie coronarienne.

Les populations les plus touchées sont celles qui possèdent de nombreux facteurs de risques cardiovasculaires (ceux décrits dans la partie sur l'HTA). [41]

4.4 Traitement

L'angor et l'IDM peuvent être traités dans leur phase aiguë. Des traitements doivent également être mis en place en prévention pour éviter les récurrences et les complications.

Les β -bloquants possèdent une indication dans chacune de ces phases :

- infarctus du myocarde en phase aiguë ;
- prophylaxie des crises d'angor d'effort ou stable ;
- traitement au long cours après infarctus du myocarde. [16]

4.4.1 Traitement IDM en phase aiguë

4.4.1.1 *La reperfusion*

Dans l'IDM le traitement principal est la reperfusion cardiaque. La prise en charge doit être hospitalière. Il existe deux types de technique pour obtenir la reperfusion.

- La fibrinolyse : on administre au patient des fibrinolytiques qui ont pour but de dissoudre le caillot responsable de l'IDM. Elle permet une désobstruction de

l'artère dans 60 % des cas si elle est administrée dans un délai de 2 heures. Mais elle peut provoquer des hémorragies cérébrales.

- L'angioplastie : c'est un acte chirurgical qui consiste à acheminer un ballonnet jusqu'à la coronaire et le gonfler pour écraser le thrombus contre la paroi, immédiatement après, un stent est posé. Cette technique permet d'obtenir un taux de reperfusion de plus de 90 % avec seulement 3 % de ré-occlusions précoces.

Le choix de l'une ou l'autre technique se fait en fonction des contre-indications du patient, du délai de prise en charge de la maladie et du délai « porte – pose de ballonnet » de l'hôpital. [41]

4.4.1.2 *Traitement adjuvant*

Parallèlement à cela, il existe de nombreux traitements adjuvants administrés le plus souvent avant l'acte de reperfusion.

- Les antiagrégants plaquettaires : l'aspirine et le clopidogrel sont les principaux traitements. Ils sont utilisés seuls ou associés. Ils réduisent la mortalité et concourent à l'efficacité de la fibrinolyse.
- Les anticoagulants : il s'agit des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : principalement l'énoxaparine (Lovenox®), elle facilite elle aussi la fibrinolyse mais augmente le risque hémorragique.
- Les dérivés nitrés : ils ont comme seul avantage de soulager la douleur dans certains cas.
- L'oxygène : il est recommandé si le patient présente des signes de décompensation cardiaque ou si la saturation en O₂ est faible.
- Les morphiniques : ils peuvent être envisagés après évaluation de la douleur, en plus de leur effet analgésique.
- L'insuline : elle peut corriger l'apparition d'une éventuelle hyperglycémie. [41]

4.4.1.3 *La place des β -bloquants*

Les β -bloquants sont indiqués dans les infarctus du myocarde comme traitement adjuvant.

De nombreuses études ont démontré l'effet bénéfique des β -bloquants permettant de réduire la mortalité à court et moyen terme. Dans l'étude ISIS-1, les β -bloquants ont permis une diminution de 15 % de la mortalité à J+7 [40]. Selon des méta-analyses de ces études, ce bénéfice serait même plus important chez les personnes âgées et peu significatif sur la population jeune. [42]

L'action des β -bloquants réside dans le fait qu'ils diminuent la consommation en oxygène du cœur (de par leurs effets inotropes et chronotropes négatifs). Ils ont également un effet anti-arythmique. Ces effets permettent de diminuer les fibrillations ventriculaires et les ruptures ventriculaires à l'origine de nombreux décès dans l'IDM. [42]

Cependant, les β -bloquants ne sont que peu utilisés dans les IDM en phase aiguë, probablement à cause de leurs contre-indications et effets indésirables (notamment de leur action sur la conduction auriculo-ventriculaire). La HAS ne les recommande pas de façon systématique. On les utilise seulement chez les personnes âgées avec une tachycardie.

Le traitement doit se faire dans les douze premières heures suivant le début de l'infarctus, par voie intraveineuse et relayé ensuite par la voie orale.

En intraveineuse, seule une spécialité Tenormine IV[®] (aténolol), dispose de l'AMM pour l'infarctus du myocarde en phase aiguë.

Par voie orale, deux spécialités : Tenormine[®] (atenolol) et Lopressor[®] (métoprolol), possèdent l'indication en relais de leur forme IV (bien que le métoprolol IV ne soit plus sur le marché français).

Pour l'aténolol, l'injection IV est de : 5 à 10 mg (soit 1 à 2 ampoules de 10 mL) par injection IV lente (1 mg, soit 2 mL, par minute). Le but est de ramener la fréquence cardiaque à moins de 60 battements par minute. Le relais est pris par 50 mg *per os* 15 minutes plus tard, renouvelé 12 heures après. Un comprimé de 100 mg est administré à la 24^{ème} heure puis une fois par jour jusqu'au 10^{ème} jour. [16]

L'automatisme et la conduction sont particulièrement surveillés.

4.4.2 Prophylaxie des crises d'angor d'effort ou stable

4.4.2.1 *Autres traitements*

Pour prévenir ces crises et éviter l'aggravation de l'angor trois types de traitements sont proposés.

- Le traitement de prévention secondaire diminue au long cours le risque de récurrence d'angor et permet d'éviter son aggravation. Dans ce traitement, on

corrige les principaux facteurs de risques coronariens (diabète, dyslipidémie, HTA). Des mesures hygiéno-diététiques sont mises en place. Le principal traitement pharmacologique est la statine.

- Le traitement par vasodilatateur permet d'augmenter le calibre des coronaires afin que l'apport en oxygène du cœur redevienne correct. Ce traitement est à base de dérivés nitrés (nicorandil ou molsidomine).
- Traitement diminuant la consommation en oxygène du cœur : c'est la classe dont font partie les β -bloquants, mais également l'ivabradine et les antagonistes calciques à action cardiaque. Ils ralentissent la fréquence cardiaque et pour certains diminuent la force de contraction. La trimétazidine peut également être rangée dans cette catégorie car elle diminue le métabolisme cardiaque. [27]

4.4.2.2 Les β -bloquants

La crise d'angor stable ou d'effort est souvent déclenchée par l'augmentation de la consommation en O_2 du cœur due à l'activation du système sympathique libérant les catécholamines dans les synapses effectrices. L'activation du sympathique est le plus souvent due à un effort mais parfois aussi à un stress.

La prise de β -bloquants empêche des catécholamines libérées d'agir sur leur récepteur tout en instaurant un effet inotrope et chronotrope négatifs diminuant la consommation en O_2 .

En outre, avec les β -bloquants non-cardiosélectifs un phénomène de redistribution du sang au niveau cardiaque se met en place. En effet, l'effet vasoconstricteur discret sur des zones cardiaques saines grâce au blocage des β_2 permettrait de détourner le sang au profit des zones ischémiques, notamment au niveau du territoire sous-endocardique très sensible à la diminution d'apport en O_2 . [27]

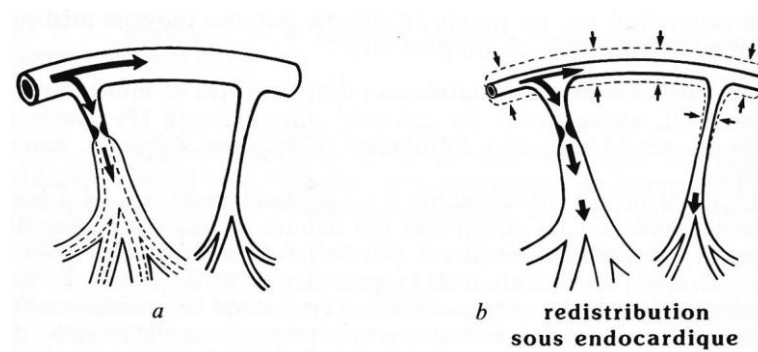


Figure 15 : La redistribution sous endocardique du sangs après administration des β -bloquants (a : sans β -bloquant, b : avec β -bloquants) [27]

La plupart des β -bloquants sur le marché possèdent l'indication dans l'angor (acébutolol, aténolol, bétaxolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol, nadolol, pindolol, propranolol, timolol). [16]

Le traitement de fond associe un β -bloquant avec un dérivé nitré à libération prolongée et dans les cas les plus sévères, un antagoniste calcique peut être ajouté.

4.4.3 Traitement au long cours après infarctus du myocarde

4.4.3.1 *Traitement classique*

Après un infarctus du myocarde, le patient est pris en charge pour éviter les récurrences et les risques de mort subite sur le long terme. Ce traitement est appelé BASIC. Il permet d'obtenir une synergie d'action agissant sur tous les paramètres influençant les maladies coronariennes.

B	β -bloquant
A	Antiagrégant-plaquettaires : ils permettent d'éviter la formation d'agrégat obstruant des coronaires, surtout chez les patients ayant subi la pose d'un stent, celui-ci favorisant l'agrégation des plaquettes
S	Statines : elles préviennent la formation de la plaque d'athérome
I	IEC : ils ont une action antihypertensive qui permet de diminuer le taux de récurrence
C	Contrôle des facteurs de risque (hypertension artérielle, diabète, bilan lipidique, tabac, règles hygiéno-diététiques...) : qui augmentent les risques cardiovasculaires

Tableau 15 : Description du traitement BASIC

On peut également ajouter des règles hygiéno-diététiques et la prise d'oméga 3. [43]

4.4.3.2 *La place de β -bloquants*

Les β -bloquants constituent la pierre angulaire du traitement post infarctus.

De nombreuses études ont démontré l'efficacité des β -bloquants pour réduire significativement le taux de mort subite dans les années suivant l'infarctus.

Nom de l'étude	Année	β-bloquant utilisé	Réduction du nombre de mort subite sur un an
BAHT	1981	Propranolol	-28 %
Multicentre international study	1972	Practolol	-22 %
Norwegian multicenter study	1979	Timolol	-40 %
Norwegian multicentre trial	1980	Propranolol	-50 %

Tableau 16 : Etude sur l'efficacité des β -bloquants en post-infarctus [40]

Ils contribuent également à réduire le taux de récurrence d'infarctus.

Les β -bloquants sont d'autant plus efficaces que le sujet est insuffisant cardiaque. Dans l'étude CAPRICORN, le carvedilol, chez les patients en post-infarctus avec une insuffisance cardiaque inférieure à 40 %, a permis de réduire de 26 % la mortalité. [44] .

Le mode d'action est le même que celui évoqué dans l'angor stable ou d'effort, à savoir qu'ils diminuent la consommation en oxygène du cœur et favorise la vascularisation du sous-endocarde. De plus, ils limitent les risques d'arythmie cardiaque d'origine sympathique (voir indication suivante).

Le traitement est institué 3 à 21 jours après l'IDM. Lors de la phase d'initiation, le traitement est réparti en plusieurs prises dans la journée, puis pour la phase d'entretien, c'est souvent une forme à libération prolongée en une prise qui est privilégiée. (Ex propranolol: Traitement initial : 1 comprimé à 40 mg 4 fois par jour pendant 2 à 3 jours, Traitement d'entretien : 4 comprimés à 40 mg par jour en 2 prises, ou 1 gélule LP à 160 mg, soit 160 mg par jour.) [16]

Actuellement, quatre molécules sur le marché français ont une AMM en post-infarctus : l'acébutolol, le métoprolol, le propranolol et le timolol.

5 Traitement des arythmies

5.1 Les différentes arythmies

Le rythme régulier du cœur est sous la commande du nœud sinusal qui génère une onde à intervalle régulier. Cette onde se propage dans l'oreillette provoquant sa contraction, puis va ensuite dans les ventricules par le biais du nœud auriculo-ventriculaire (où l'onde est ralentie), le faisceau de His et le réseau de Purkinje.

Toutes ces structures sont soumises au système neurovégétatif qui régule leur activité *via* le sympathique ou le parasympathique.

Par l'altération des systèmes décrits ci-dessus, différentes arythmies peuvent se déclencher :

- bloc sino-auriculaire : il est provoqué par une diminution de l'automatisme ou de la conduction du nœud sinusal ;
- bloc auriculo-ventriculaire : c'est une diminution de la conduction entre le nœud sinusal et le ventricule ;
- tachycardie sinusale : elle est due à une augmentation de l'automatisme du nœud sinusal ;
- tachycardie jonctionnelle et ventriculaire : elle est provoquée par une augmentation de l'automatisme des voies de conduction (nœud auriculo-ventriculaire, faisceau de His, réseau de Purkinje) donnant naissance à un foyer arythmogène prenant le relais du nœud sinusal ;
- extrasystole sinusale, ventriculaire, fibrillation auriculaire ou ventriculaire : elles sont déclenchées par un phénomène de réentrée et d'hyper-automatisme ; les extrasystoles sont des phénomènes intermittents de durée brève et le plus souvent asymptomatiques, si ces phénomènes sont plus soutenus, on parle alors de tachycardie voire de fibrillation si la contraction devient anarchique.

[27]

5.2 Classification des anti-arythmiques et action des β -bloquants

La classification de Vaughan-Williams repartie les anti-arythmiques en cinq classes selon leurs propriétés électro-physiologiques ; on remarque l'apparition des β -bloquants dans plusieurs de ces classes. [27] [16] [34]

5.2.1 Classe I : dépression du courant sodique rapide

Les médicaments appartenant à cette classe ont pour caractéristique de ralentir la phase de dépolarisation et d'augmenter le seuil d'excitation. C'est pour cela qu'on les appelle également stabilisateurs de membrane.

La classe I est sous divisée en trois sous catégories Ia, Ib, Ic.

Certains, ont une similitude structurale forte avec les β -bloquants, particulièrement la propafénone, ce qui explique leurs propriétés annexes notamment β -bloquante pour la propafénone et stabilisante de membrane comme pour le propranolol. Cependant, leur activité annexe respective reste discrète. Il faudrait une posologie environ 50 fois supérieure à la posologie classique pour en apercevoir les effets. [27] [16] [34]

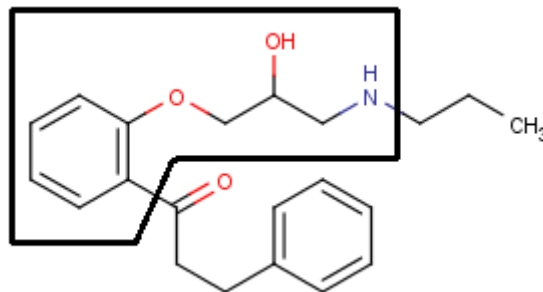


Figure 16 : Molécule de propafénone (partie entouré : structure caractéristique des β -bloquants de la classe des aryloxypropanolamine)

5.2.2 Classe II : antagonisme β -adrénergique

C'est la classe qui regroupe les β -bloquants

L'hyperactivité du système sympathique est souvent responsable de l'apparition et de l'aggravation de troubles du rythme.

La suppression de cette hyperactivité par les β -bloquants sera donc leur principale action anti-arythmique. On note un ralentissement de la phase 4 de la dépolarisation et une suppression des post-dépolarisations.

Cet effet sympatholytique allonge l'espace PR et donc ralentit la conduction nodale. Cet effet est à l'origine de contre-indications (Bloc-Auriculo-Ventriculaire) mais également d'indications dans les troubles supra-ventriculaires.

L'effet stabilisant de membrane évoqué dans la classe précédemment n'a pas d'incidence sur les cellules saines mais pourrait avoir des effets sur les cellules altérées du myocarde.

Au niveau des coronaires, le phénomène de redistribution du sang au niveau sous-endocardique diminue le risque d'apparition de troubles cardiaques notamment grâce à la diminution des facteurs d'étirement. [27] [16] [34]

5.2.3 Classe III : allongement de la durée du potentiel d'action est de la période réfractaire

Ce sont des anti-arythmiques inhibant les courants potassiques prolongeant ainsi le potentiel d'action de manière homogène et augmentant la durée de la période réfractaire.

L'amiodarone et la dronedarone, mais également un β -bloquant : le **sotalol** appartiennent à cette classe. [27] [16] [34]

5.2.4 Classe IV : Dépression du courant calcique lent

Ils sont représentés par la classe des antagonistes calciques : le diltiazem et le vérapamil. [27] [16] [34]

5.2.5 Autres anti-arythmiques

Parmi eux, on cite la digoxine, l'adénosine et l'adénosine triphosphate. [27] [16] [34]

5.3 Indications des β -bloquants

5.3.1 β -bloquants classiques

Les β -bloquants par voie orale acébutolol, aténolol, nadolol, pindolol, propranolol seront prescrits en prévention dans toutes les arythmies ayant comme déclenchement une hyperactivité sympathique.

- Arythmies supraventriculaires (jonctionnelles et sinusales) : tachycardies supraventriculaires fibrillation ou flutter auriculaires (mais si la composante n'est

pas clairement sympathique, ils sont en seconde intention par rapport aux digitaliques).

- Arythmies ventriculaires : extrasystoles ventriculaires; tachycardies ventriculaires et fibrillations ventriculaires lorsque l'anomalie résulte d'une activité sympathique importante. [16]

En curatif, on les utilise principalement dans les extrasystoles ventriculaires ou auriculaires d'origine sympathique.

L'étude Kuhlkamp n'a pas permis de démontrer l'efficacité du métoprolol sur la fibrillation auriculaire (FA). Il permettrait juste de masquer sa symptomatologie (palpitation du ventricule) en ralentissant la conduction nodale [44]. Cependant des études comme BLOS montrent l'utilité du métoprolol qui a été mis en valeur dans la prévention FA d'origine sympathique et post-chirurgie cardiaque [44].

5.3.2 Le sotalol

Les indications du sotalol sont différentes. Il est indiqué dans la prévention des récurrences des :

- tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital : le traitement doit être instauré en milieu hospitalier sous monitoring ;
- tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée ;
- tachycardies supraventriculaires documentées en l'absence d'insuffisance cardiaque non contrôlée lorsque la nécessité d'un traitement est établie

Le sotalol n'est pas utilisé pour la cardioversion. Des études comme la CTAF ont montré la supériorité de l'amiodarone sur le sotalol dans la prévention des FA. L'efficacité du sotalol est comparable aux anti-arythmiques de classe I. C'est dans les FA des sujets à risque d'ischémie cardiaque que le sotalol devient l'anti-arythmique de premier choix. [44]

Une étroite surveillance doit être établie en début de traitement et à chaque changement de posologie. Elle comprend notamment un contrôle ECG avec mesure du QT corrigé, le dosage de la kaliémie et l'évaluation de la fonction rénale.

Le principal risque du sotalol est l'apparition de torsades de pointe, d'où ses nombreuses interactions avec les autres médicaments torsadogènes, bradycardisants, ou hypokaliémisants. Les anti-arythmiques ne doivent pas être associés entre eux.

Sa posologie va de 80 mg jusqu'à 640 mg si le pronostic vital est engagé. [16]

5.3.3 β -bloquants injectables

Ils sont deux : l'esmolol (Brevibloc[®]) et le propranolol (Karnodyl[®]). Ils possèdent tous les deux des indications distinctes du fait de leur pharmacologie différente.

Le Brévibloc[®] a une pharmacologie unique dans la classe des β -bloquants. Sa demi-vie de distribution (2 minutes) est très courte ; sa demi-vie d'élimination est de 9 minutes. Il agit donc vite et est rapidement éliminé, ce qui en fait un médicament de choix pour contrôler un rythme cardiaque sur une courte période notamment en péri-opératoire. Le Brevibloc[®] est indiqué :

- en cas de tachycardie supraventriculaire ;
- en période péri et post-opératoire chez des patients présentant une fibrillation ou un flutter auriculaire afin d'obtenir un contrôle rapide de la fréquence ventriculaire (et dans toute autre situation où un contrôle à court terme de la fréquence est nécessaire) ;
- en période péri-opératoire en cas de tachycardie et d'hypertension artérielle et en cas de tachycardie sinusale non compensatoire.

Du fait de sa pharmacologie, l'esmolol est dans un premier temps administré en IV bolus pour effectuer une dose de charge, puis directement relayé par une perfusion pour maintenir sa concentration plasmatique. [44] [16]

La pharmacologie du propranolol est plus classique. Il est indiqué en urgence :

- traitement d'urgence sous contrôle ECG de différentes formes de tachycardies sympathico-dépendantes : tachycardies sinusales et jonctionnelles, tachycardie de la fibrillation et du flutter auriculaire, certaines tachycardies d'origine ventriculaire.

Il possède également les indications des β -bloquants par voie orale pour les patients où la prise *per os* est compromise : traitement de certains troubles du rythme supraventriculaires (tachycardies, flutters et fibrillations auriculaires, tachycardies jonctionnelles) ou ventriculaires (extrasystoles ventriculaires, tachycardies ventriculaires) [16]

6 Eréthisme cardiaque

6.1 Définition

L'éréthisme cardiaque se manifeste par des accélérations excessives du rythme cardiaque survenant pour des efforts ou des émotions peu importantes. Le sujet atteint ressent des palpitations. Sur un cœur sain l'éréthisme cardiaque ne présente pas de caractère de gravité.

Cependant, il peut devenir gênant notamment sur la phase d'endormissement et nécessiter un traitement. [45]

6.2 Traitement

Selon la HAS, les β -bloquants sont le traitement de première intention, ils ont un SMR (service médical rendu) important. On les utilise car ils vont agir en ralentissant la fréquence cardiaque par leurs effets chronotropes négatifs.

Seul un β -bloquant possède l'indication : il s'agit du métoprolol représenté par deux spécialités : Lopressor[®] et Seloken[®]

La posologie est d'un demi à un comprimé de métoprolol 100mg.

Il existe cependant des alternatives thérapeutiques pour l'éréthisme cardiaque. Il est à base de plante, notamment d'aubépine, bien qu'il n'existe pas d'études réalisées sur son efficacité (d'où son déremboursement). [45]

7 Cardiomyopathies hypertrophiques obstructives

7.1 Définition

La cardiomyopathie hypertrophique est un épaississement anormal primitif de tout ou d'une partie du myocarde (le plus souvent le septum du ventricule gauche) faisant, dans sa forme obstructive, obstacle au libre passage du sang durant l'éjection systolique.

Environ 25 % des cardiomyopathies hypertrophiques sont obstructives. [43] [46]

7.2 Etiologie-physiopathologie

La cardiomyopathie hypertrophique est dans 30 % des cas d'origine génétique. La transmission est autosomique dominant avec une pénétrance incomplète (environ 60 % des porteurs du gène ne développeront pas la maladie). Dans 70 % des cas, la maladie survient de façon sporadique et isolée.

L'hypertrophie entraîne une diminution du volume admis à l'intérieur du ventricule auquel s'ajoute par la suite des anomalies de la relaxation et une diminution de la distensibilité du ventricule (bien que les oreillettes augmentent leur travail pour bien remplir le ventricule). Grâce à l'augmentation de sa force de contraction, le volume restant dans le ventricule après sa contraction est diminuée.

Dans la cardiomyopathie obstructive il y a, en plus, un obstacle à l'éjection. Cet obstacle peut siéger à différents endroits :

- médioventriculaire (hypertrophie des piliers) ;
- sous-aortique dû à l'hypertrophie septale ou au mouvement systolique antérieur de la grande valve mitrale [43] [46]

7.3 Symptôme-diagnostic

La cardiomyopathie hypertrophique obstructive se caractérise par de nombreux signes fonctionnels : dyspnée d'effort, douleurs thoraciques atypiques ou angineuses, malaises, syncopes ou lipothymies se produisant à l'effort ou de façon inopinée, soit par pause ventriculaire, soit à cause de troubles du rythme ventriculaire.

A l'auscultation, il y a un souffle systolique.

L'électrocardiogramme est souvent pathologique, l'évaluation de l'atteinte de la maladie se fait le plus souvent par échographie.

La maladie peut être parfaitement bien tolérée pendant des années. L'évolution est lente et progressive avec une aggravation de la symptomatologie fonctionnelle. On assiste le plus souvent à l'apparition de troubles du rythme cardiaque :

- des fibrillations auriculaires : très mal tolérées car les oreillettes contribuent très fortement au remplissage ventriculaire ;
- les arythmies ventriculaires pouvant être graves, jusqu'à entraîner une mort subite.

On assiste également à l'instauration d'une insuffisance cardiaque gauche favorisée par les accidents ischémiques, et par les fibrillations auriculaires. [43] [46]

7.4 Traitements

7.4.1 Les β -bloquants

Le propranolol, le nadolol, et le pindolol sont indiqués dans l'amélioration des signes fonctionnels de la cardiomyopathie obstructive. [16]

Ils améliorent les symptômes et contrôlent le rythme cardiaque grâce à leurs effets inotropes négatifs. Ils traitent et ralentissent l'instauration de l'insuffisance cardiaque.

Ils améliorent la symptomatologie d'atteinte dans 30 à 50 % des cas.

Enfin, ils préviennent et traitent les arythmies supra-ventriculaires et ventriculaires et avec elles, le risque de mort subite.

L'utilisation chez les patients asymptomatiques pour prévenir l'évolution de la maladie n'a pas été démontrée.

Les posologies sont très variables d'un patient à l'autre, il n'y a pas de recommandation clairement établie. [43] [47]

7.4.2 Autres traitements

Pour les traitements pharmacologiques, le vérapamil et les autres anti-arythmiques (à l'exception de la digoxine) peuvent être utilisés en seconde intention derrière les β -bloquants.

Il faut éviter le sport, notamment les efforts violents.

Un traitement chirurgical peut également être envisagé (résection du bourrelet septal alcoolisation septale, pose d'un pace-maker double chambre) [43]

Chapitre II. Autres indications des β -bloquants

1 Traitement de la migraine et des algies de la face

1.1 Définition

La migraine et l'algie de la face sont regroupées sous le terme de céphalées primaires incluant également les céphalées de tension. Ce sont des affections du système nerveux qui se caractérisent par une douleur au niveau de la boîte crânienne. Leur évolution est par crise plus ou moins intenses et plus ou moins fréquentes selon les individus.

	Migraine	Algie vasculaire de la face	Céphalée de tension
Siège	Hémicranienne ou diffuse (alternance)	Périorbitaire Unilatérale stricte	Diffuse Holocranienne
Durée	4-72h Intermittence crises	30min-3h (périodicité) 1-8/J	Plusieurs jours, Continue
Signes associés	Nausées/vomissements Photo/phonophobie	Larmoiement, Obstruction nasale	Pas de vomissements, Ni photo/phonophobie
Hérédité	Caractère familial	Pas de caractère familial	
Type de douleur	Pulsatile	Broiement (contour de l'œil++)	Serrement, pesanteur
Intensité	Modérée/sévère	Sévère/très sévère	Légère/modérée

Tableau 17 : Différenciation des céphalées primaires

La migraine est la céphalée unilatérale primaire fréquente. Elle est dépendante de plusieurs facteurs de risques : hérédité, mode de vie (stress, alimentation), hormones etc.

Il existe principalement deux types de migraine : avec ou sans aura. L'aura est un ensemble de symptômes apparaissant avant la céphalée, au début de la crise.

L'algie vasculaire de la face est une céphalée beaucoup plus rare qui touche environ un adulte sur 1 000, principalement des hommes.

Les crises d'algies de la face sont sévères mais brèves, le plus souvent. Les crises surviennent sur des périodes de quelques semaines à quelques mois. Le reste du temps, le sujet n'a pas de crise. Le patient ressent des douleurs autour de l'œil (rouge et larmoyant), son nez coule ou est bouché du côté atteint. [48]

1.2 Mécanisme des céphalées

Le mécanisme des céphalées n'est pas encore totalement élucidé.

Chez un sujet migraineux, un stimuli extérieur (lumière, bruit, stress) enclenche un déséquilibre en ions rendant les neurones hyperexcitables. Le sujet peut, à ce stade-là, ressentir des prodromes (faim, soif, altération d'humeur ou de vigilance).

Cette hyperexcitabilité induit une hyper-perfusion locale libérant du potassium et du glutamate au niveau des astrocytes, ce qui les inactive. Cette inactivation appelée « dépression corticale envahissante » (DCE) se propage le plus souvent du lobe occipital vers le lobe pariétal et temporal, ce qui correspond aux auras ressenties par le sujet.

Cette DCE active les noyaux du système trigémino-vasculaire, libérant dans les vaisseaux sanguins méningés, des neuropeptides vaso-actifs déclenchant une vasodilatation et un phénomène inflammatoire qui se propage au niveau de la dure-mère et déclenche la crise de migraine.

Dans d'autres théories, une vasoconstriction artériolaire serait à l'origine des crises. [48]

Le mécanisme d'algie de la face serait semblable avec, au final, le même désordre neuro-vasculaire auquel s'ajoute des signes végétatifs parasympathiques.

1.3 Traitement

1.3.1 Traitement de crise

Le traitement de première intention est à base d'antalgique (paracétamol associé parfois avec la caféine, la codéine, le tramadol...) et d'anti-inflammatoire (aspirine, ibuprofène, kétoprofène...).

En seconde intention, ce sont les triptans qui sont utilisés : ce sont des agonistes sérotoninergiques 5HT_{1B} et 5HT_{1D} provoquant une vasoconstriction éliminant les symptômes. Ils peuvent être administrés par voie orale, mais également par voie nasale, voire injectable, dans les crises d'algie vasculaire de la face. [43] [48]

1.3.2 Traitement de fond

On instaure un traitement de fond dès que le patient consomme, pendant plus de deux jours par semaine, un traitement de crise depuis trois mois. Le patient doit, de préférence,

inscrire ses crises dans un agenda, ce qui permettra d'évaluer l'efficacité du traitement de fond.

Le traitement de fond a pour but de diminuer le nombre de crises, mais également réduire leur durée et leur intensité. Dans la migraine, les molécules employées sont très variables, allant des β -bloquants, aux antidépresseurs, voire aux antiépileptiques.

Les molécules sont classées en trois catégories selon leur preuve d'efficacité (seules les molécules en italique possèdent une AMM) :

- efficacité démontrée, grade A : valproate de sodium, *métoprolol*, *propranolol*, *topiramate* ;
- efficacité probable grade B : amitriptyline, aténolol, candésartan, *flunarizine*, *méthysergide*, nadolol, naproxène sodique, nébivolol, *oxétorone*, *pizotifène*, timolol, venlafaxine ;
- efficacité douteuse grade C : *dihydroergotamine* (supprimé en 2013), *indoramine* (supprimé en 2013), gabapentine.

On remarque ainsi la présence de nombreux β -bloquants dans cette classification et, parmi eux, seul le propranolol et le métoprolol ont prouvé leur efficacité dans cette indication et ont une AMM. De nombreux essais ont été effectués avec le propranolol, ce qui a permis de prouver son efficacité, du moins sur le court terme. Mais sa supériorité par rapport aux autres traitements n'a pu être démontrée. [49]

L'utilisation des β -bloquants dans cette indication a été découverte de manière fortuite : ce sont les patients migraineux sous traitement β -bloquant pour le cœur qui ont vu la fréquence des crises diminuer. [50]

Le mécanisme d'action des β -bloquants n'est pas déterminé : le récepteur β_2 ne semble pas impliqué dans l'action thérapeutique ni l'action stabilisante de membranes. La lipophilie des molécules ne joue pas un grand rôle. Les β -bloquants avec une ASI seraient moins efficaces que ceux n'en ayant pas. Certains β -bloquants, comme le propranolol, ont une affinité avec les récepteurs serotoninergiques 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/D}, 5-HT₂ ce qui pourrait expliquer en partie leur action. [50]

Chez un sujet qui n'a pas de contre-indication avec les β -bloquants, le propranolol et le métoprolol sont les deux médicaments de première intention dans le traitement de fond de la migraine, notamment chez l'adulte mais également chez l'enfant. [51]

La posologie pour le propranolol est variable, pouvant débuter d'un comprimé à 40 mg en plusieurs prises, jusqu'à un comprimé à 160 mg LP en une prise. Il en est de même pour le métoprolol ; la dose peut varier de 100 à 200 mg LP

Le propranolol est indiqué également dans le traitement de fond de l'algie vasculaire de la face. [16]

2 Manifestation cardiovasculaire des hyperthyroïdies

2.1 Définition

L'hyperthyroïdie désigne l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde qui accroît la production des hormones thyroïdiennes dont la conséquence est la thyrotoxicose. [52]

Les deux hormones thyroïdiennes sont la T3 et la T4. Elles sont fortement liées aux protéines, mais seule la fraction libre est active. [52]

Les principales causes sont : une maladie de Basedow, un goitre multinodulaire, une hyperthyroïdie iatrogène (principalement amiodarone), un adénome toxique, une thyroïdite. [53]

L'atteinte cardiovasculaire d'une hyperthyroïdie est appelée une cardiomyopathie. C'est une des conséquences les plus graves d'une hyperthyroïdie. Son principal symptôme est une augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie) avec des palpitations. Des fibrillations auriculaires surviennent également. Si la cardiomyopathie est ancienne, elle peut aboutir à une insuffisance cardiaque. [54] On peut également ajouter la présence de tremblements.

2.2 Traitement

2.2.1 Traitement spécifique

Ce sont tous des antithyroïdiens de synthèse ; quatre molécules sont sur le marché français actuellement : thiamazole, propylthiouracile, carbimazole, benzylthiouracile. Ce traitement est instauré dès que le diagnostic a été établi auquel peut s'ajouter des hormones thyroïdiennes afin de compenser l'hypothyroïdie induite par les antithyroïdiens. Enfin, au bout de quelques mois, l'antithyroïdien de synthèse peut être stoppé progressivement. [43]

2.2.2 Traitement non-spécifique : les β -bloquants

Les β -bloquants peuvent être utiles dans l'hyperthyroïdie en cas de symptômes cardiaques, en l'absence de contre-indication. Ils sont cependant toujours associés aux antithyroïdiens de synthèse (sauf en cas d'hyperthyroïdie légère avec contre-indication aux antithyroïdiens de synthèse). Leur AMM est libellée ainsi : « traitement des manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies ». [16] [43] [55]

Ils bloquent l'hyperactivité adrénergique. De par leur propriété anti-arythmique, ils permettent de traiter et de prévenir les troubles du rythme notamment supra-ventriculaire. Parallèlement, ils diminuent la fréquence cardiaque ainsi que les palpitations par leurs effets inotropes négatifs. Ils ont également une action accessoire sur les tremblements. [55]

Le propranolol diminue également la conversion de T4 en T3. [55]

Les β -bloquants principalement utilisés dans cette indication sont non-cardiosélectifs. Il s'agit du nadolol, du pindolol et du propranolol. [16]

3 Prévention des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes chez le cirrhotique

3.1 Définition - physiopathologie

La cirrhose est une maladie du foie dégénérative au cours de laquelle s'installe une fibrose mutilante, puis une destruction et une régénération anarchique des hépatocytes aboutissant à des lobules non-fonctionnels.

Plusieurs stades précèdent la cirrhose : la stéatose (c'est une lésion réversible : le foie se charge en lipide) et l'hépatite (destruction des hépatocytes aboutissant à une surproduction de tissus fibreux).

Le foie est vascularisé par deux vaisseaux l'artère hépatique (25 %) et la veine porte (75 %). La fibrose et l'architecture anormale des lobules lors de la cirrhose empêchent la bonne circulation du sang dans le foie. Il en découle une hypertension dans la veine porte au-dessus de 15 mmHg. Des mécanismes de dérivation du foie se mettent en place, c'est la circulation collatérale porto-cave. En amont du foie, se forment des varices notamment œsophagiennes, qui présentent un risque de rupture pouvant déclencher une hémorragie digestive potentiellement fatale. Les varices œsophagiennes sont visibles par simple

fibroscopie œsogastroduodénale. Elles sont classées en 3 stades en fonction de leur gravité et de leur risque de rupture.

L'étiologie de la cirrhose est le plus souvent la consommation chronique excessive d'alcool, mais elle peut également provenir d'une hépatite virale (B, C, D), d'une hémochromatose, ou être de nature auto-immune. [56]

3.2 Traitement : les β -bloquants

Les β -bloquants sont indiqués dans la prévention primaire et secondaire des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes chez le cirrhotique. C'est la seule classe pharmacologique dans cette indication.

Les petites varices œsophagiennes ne sont pas traitées et ne nécessitent qu'une surveillance. Seule les varices moyennes ou grosses requièrent un traitement par β -bloquants.

Ils diminuent la fréquence cardiaque au repos : une diminution de 25 % entraîne des conséquences hémodynamiques au niveau du système porte avec, notamment, une baisse de la tension de 20 % et une diminution du débit de la circulation collatérale de 35 %. [56]

Ce sont les β -bloquants non-cardiosélectifs qui sont le plus souvent utilisés. Seul le propranolol dispose de l'AMM, mais le nadolol est également employé. On adapte en fonction de la tolérance et de la fréquence cardiaque au repos (l'objectif est une diminution de 25 %). La posologie classique est d'un comprimé de propranolol 160 LP le matin.

Chez le cirrhotique de rares cas d'encéphalopathie hépatique ont été décelés. L'arrêt brutal des β -bloquants peut également accroître le risque d'hémorragie digestive. Néanmoins la HAS juge son rapport-bénéfice risque favorable. [43] [56]

4 Traitement des tremblements essentiels

4.1 Définition

Le tremblement essentiel est une maladie neurologique caractérisée par des tremblements d'origine génétique. Il s'agit principalement de tremblements posturaux qui ne sont pas aggravés par l'action.

Sa prévalence est estimée à environ 2 % de la population voire 4 % chez les plus de 50 ans. Les deux grands facteurs de risque sont l'âge et les facteurs génétiques (antécédents familiaux, origine ethnique) mais des facteurs environnementaux pourraient aussi intervenir.

Sa physiopathologie reste encore inconnue : il semblerait qu'il s'agisse d'une maladie lentement dégénérative atteignant le cervelet et la transmission GABAergique [57] [58]

4.2 Traitement : les β -bloquants

C'est la seule classe pharmacologique représentée par le propranolol, à posséder une AMM dans cette indication. Les autres traitements proposés (primidone, benzodiazépines, topiramate, gabapentine) ne possèdent pas d'autorisation.

Le propranolol constitue donc le traitement de première intention dans cette pathologie C'est le traitement le mieux évalué, par plus de 12 études de classe I. Son efficacité est très variable d'un patient à l'autre. Il permet la réduction de l'amplitude des tremblements de plus de 50 %, surtout au niveau des membres supérieurs, mais il n'a pas d'effet sur la fréquence.

Cependant au vu des effets indésirables des β -bloquants, le service médical rendu est considéré comme faible pour l'HAS.

D'autres β -bloquants ont été expérimentés et seul les β -bloquants non sélectifs semblent avoir une efficacité.

Le propranolol peut être administré sous forme à libération immédiate comme sous forme à libération prolongée. Cependant, la prise d'une forme immédiate procure une action rapide sur les tremblements, ce qui autorise une prise, même ponctuelle.

Si le traitement pharmacologique ne suffit plus, alors l'électrostimulation peut être envisagée. [57] [16]

5 Traitement des manifestations cardiaques au cours de situations émotionnelles

Cette indication peut s'apparenter à celle de l'érythisme cardiaque sauf qu'ici, la cause est clairement identifiée : une situation émotionnelle. Les β -bloquants permettent donc d'atténuer la réaction cardiaque de l'organisme (palpitation) face à ce genre de situation ainsi que les tremblements. Seul le propranolol possède cette indication. Cette propriété des β -

bloquants, principalement non-cardiosélectifs, est considérée comme dopante dans certains sports nécessitant adresse et concentration. [16]

6 Hémangiomes infantiles prolifératifs

6.1 Définition

Autrefois appelés angiomes immatures, les angiomes infantiles sont des tumeurs bénignes caractérisées par la prolifération de cellules endothéliales apparaissant après la naissance. Ils sont localisés au niveau cutané le plus souvent (70 % des cas) dans la région cervico-céphalique (il en existe 3 type : tubéreux, sous-cutané et mixte). Mais ils peuvent également être viscéraux, situés au niveau du foie. [59]

L'hémangiome évolue en trois phases : croissance, stabilisation, involution selon le schéma ci-dessous :

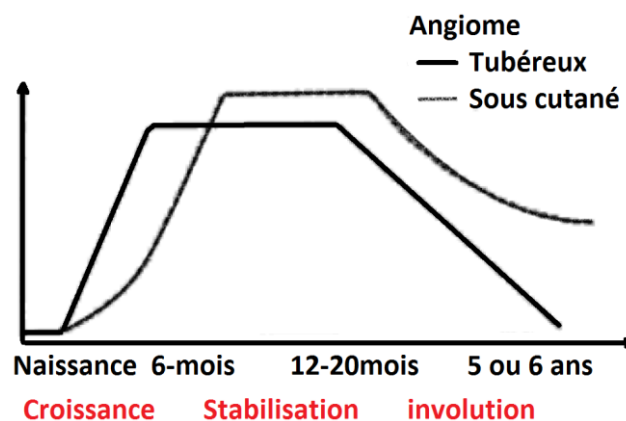


Figure 17 : Profils évolutifs des hémangiomes [59]

6.2 Les traitements conventionnels

Dans la plupart des cas, l'abstention thérapeutique suffit, on ne surveille que l'évolution de l'hémangiome jusqu'à sa guérison spontanée.

Des soins locaux sont pratiqués en cas d'ulcération (antibiotique, antidouleur).

Dans les cas graves, où il y a un risque fonctionnel et vital, les corticoïdes sont le traitement de première intention, viennent en deuxième recours les interférons, la chirurgie, les lasers, voire la vincristine ou les interférons α . [59]

6.3 La place des β -bloquants

Le propranolol est utilisé, comme pour les autres hémangiomes dans les cas graves, où l'étendue est importante. Son indication est : le traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs nécessitant un traitement systémique, c'est-à-dire :

- hémangiomes entraînant un risque vital ou fonctionnel ;
- hémangiomes ulcérés douloureux et/ou ne répondant pas à des soins simples ;
- hémangiomes avec un risque de cicatrices permanentes ou de défiguration.

Son action est rapide dans les jours suivant l'administration, l'hémangiome change de couleur (passant du rouge vif au violacé), puis l'hémangiome se ramollit pour régresser au bout de quelques mois.



Figure 18 : Evolution d'un hémangiome sous propranolol (A : avant l'instauration du propranolol, patient traité uniquement avec des corticoïdes, B : 7 jours après l'instauration du propranolol, C : 4 mois après l'instauration du propranolol D : 6 mois après son instauration, le propranolol est arrêté) [59]

Son mode d'action n'est pas totalement élucidé. Dans un premier temps une vasoconstriction s'installe *via* le blocage des récepteurs β_2 ce qui explique le changement de couleur rapide de l'hémangiome. Le propranolol diminuerait la voie de transduction du signal RAF-MAPK, ce qui ralentit la sécrétion de facteur de croissance notamment VEGF b-FGF ralentissant l'activité de transcription et de mitose de la cellule. Cela induirait l'apoptose des cellules endothéliales et capillaires provoquant la guérison de l'hémangiome.

Il est administré à raison de 1mg/kg/j en dose initiale pendant une semaine, puis 2mg/kg/j pendant une semaine, la dose d'entretien est à 3mg/kg/j. L'administration se fait en

deux prises chez l'enfant de plus de cinq semaines pendant toute la période théorique de croissance de l'hémangiome, soit environ 6 mois.

Le propranolol est bien toléré par l'enfant et son rapport bénéfice-risque semble bien meilleur que les autres traitements. Il est devenu un médicament de première intention.

Le propranolol a obtenu son AMM en 2014 ; il est commercialisé par le laboratoire Pierre Fabre sous la dénomination Hémangirol®. Auparavant, une demande d'ATU nominative était nécessaire pour son utilisation. Son service médical rendu est jugé important par l'HAS, il a également obtenu un ASMR de niveau III.

Aujourd'hui, il est disponible en ville sous prescription initiale hospitalière. [16] [59]

Chapitre III. **Traitement du glaucome**

C'est l'une des indications majeures des β -bloquants. Ils n'agissent pas sur le système cardiovasculaire mais au niveau oculaire, sur la sécrétion de l'humeur aqueuse.

1 Le glaucome

C'est une neuropathie du nerf optique, due à une hyperpression intraoculaire, pouvant entraîner une excavation de la tête du nerf optique ayant des conséquences sur la sensibilité rétinienne.

1.1 Anatomie de l'œil

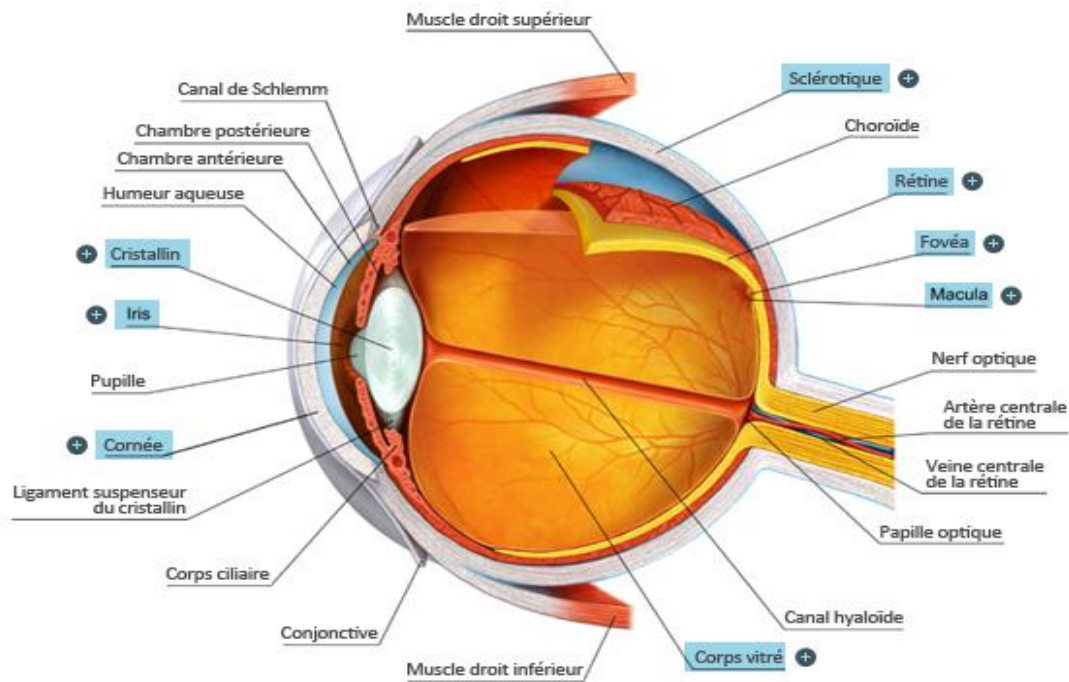


Figure 19 : Anatomie de l'œil [60]

1.2 Physiologie de l'humeur aqueuse

L'humeur aqueuse trouve sa source au sein des corps ciliaires. Elle est produite à partir des capillaires sanguins par deux mécanismes.

- L'ultrafiltration jouant un rôle secondaire.
- La sécrétion de l'épithélium ciliaire grâce à un transport actif (l'épithélium transporte les ions dans l'humeur aqueuse créant un appel d'eau par différence de pression osmotique).

Une fois sécrétée, l'humeur aqueuse se déverse dans la chambre postérieure puis passe dans l'ouverture pupillaire (entre le cristallin et l'iris) pour arriver dans la chambre antérieure. Lors du cheminement de l'humeur aqueuse, le glucose qu'il contient est progressivement transformé en lactate créant un gradient de concentration permettant la diffusion vers la chambre antérieure.

L'évacuation se fait par le réseau trabéculaire et le canal de Schlemm. Ce sont les pores au niveau du canal de Schlemm qui régulent finement l'évacuation de l'humeur aqueuse par voie trans ou intercellulaire. Il existe également un mécanisme de phagocytose pour évacuer des globules rouges, des macromolécules et des pigments de l'iris. Du canal

de Schlemm, l'humeur se verse dans la circulation sanguine par le système veineux épiscléral. Son bon écoulement est fortement dépendant de la pression qui règne dans le système veineux.

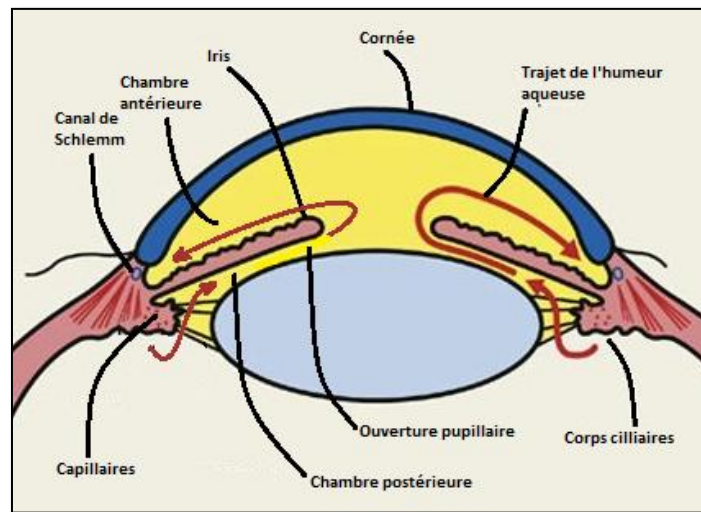


Figure 20 : Circulation de l'humeur aqueuse

L'humeur aqueuse possède une pression qui peut être mesurée par un tonomètre. Sa pression normale est en dessous de 21 mmHg mais est variable en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de la consommation de tabac, d'alcool, de l'exercice physique, de la position, du nyctémère... Elle peut être modifiée en fonction d'un dysfonctionnement au niveau de la sécrétion, de la circulation ou de l'évacuation [61]

1.3 Classification des glaucomes

- Les glaucomes primaires : dans cette catégorie, on retrouve deux types de glaucomes.
 - Glaucome à angle ouvert à pression élevée et à pression normale : il y a un obstacle à l'évacuation de l'humeur aqueuse au niveau du réseau trabéculaire.
 - Glaucome à angle fermé : anatomiquement, le sujet présente un angle iridocornéen faible.
- Les glaucomes congénitaux.
- Les glaucomes secondaires. Ils se développent en concordance avec une maladie oculaire ou systémique (glaucome pseudoexfoliatif, pigmentaire, uvéitique, traumatique, néovasculaire, iridocornéen, par élévation de la pression épisclérale) [61]

1.4 Physiopathologie

Seul le glaucome à angle ouvert à haute pression sera évoqué dans cette partie car il constitue la majorité des cas.

L'augmentation de la pression intraoculaire (PIO) peut être la résultante de nombreux mécanismes de résistance à l'écoulement normal de l'humeur aqueuse. Parmi eux, on peut citer : le collapsus de l'espace intertrabéculaires, la perturbation de la phagocytose d'évacuation du canal de Schlemm, la modification de la substance fondamentale trabéculaire, la perturbation du fonctionnement des filaments d'actine maintenant la cohésion du barrage trabéculaire, l'augmentation de la paroi interne et de la lumière du canal de Schlemm.

La conséquence de l'augmentation de la PIO est l'altération des ganglions du nerf optique. Là encore, les mécanismes ne sont pas totalement élucidés. Il existe principalement trois théories :

- théorie ischémique : l'augmentation de la PIO réduit la vascularisation de la tête du nerf optique et donc diminue son apport nutritionnel ; cependant, il faudrait une PIO au-delà de 40mmHg pour que cette théorie soit valable ;
- théorie mécanique : l'hyperpression engendre un bombement de la lame criblée écrasant les fibres optiques ;
- théorie de l'altération du flux axonal : l'hyperpression altère le flux axonal du nerf optique. [61]

2 Traitement

Le but est de diminuer la PIO afin de réduire les lésions sur le nerf optique. L'objectif est de l'abaisser à minima sous les 21 mmHg et de préférence sous les 16 mmHg.

2.1 Traitement chirurgical

Il existe différentes méthodes pour favoriser la diminution de la PIO. Les méthodes par laser sont très souvent employées. Parmi elles, on peut citer : l'iridotomie, l'iridoplastie périphérique, la goniopuncture, la trabéculoplastie et la cyclophotocoagulation.

Des traitements par chirurgie classique sont également employés : trabéculectomie, sclérodermie profonde, viscoanalostomie.

2.2 Traitement pharmacologique

Il existe cinq classes de traitements pharmacologiques du glaucome. Elles se présentent toutes sous forme de collyre à l'exception d'une qui peut être administrée par voie orale. Elles agissent toutes, soit en diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse, soit en augmentant son évacuation.

2.2.1 Les classes autres que β -bloquants

2.2.1.1 *Les prostaglandines*

Ce sont des analogues de la prostaglandine F₂-alpha et agonistes sélectifs des récepteurs FP.

Elles augmentent l'évacuation de l'humeur aqueuse par l'ouverture d'une voie annexe : la voie uvéosclérale. Elles augmentent également la perméabilité du collagène. Leur efficacité est observée à partir de 4 heures après leur instillation avec un pic vers 12 heures ; leur action est maintenue 24 heures d'où leur administration une fois par jour. La baisse de pression est d'environ 25 à 30 %.

Mises à part quelques réactions locales, ils n'ont pas d'effets indésirables majeurs. C'est un traitement de première intention dans le glaucome. [16] [43] [61]

2.2.1.2 *Les α_2 adrénergiques*

Ce sont des stimulateurs des récepteurs α_2 présynaptiques ralentissant la sécrétion de la noradrénaline. Ils agissent en diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse et en augmentant son évacuation, notamment comme pour les prostaglandines, la voie uvéosclérale.

Ils diminuent de 20 à 25 % la PIO, ils ont une durée d'action d'environ 8 heures, ce qui nécessite souvent trois instillations par jour.

Ils ont peu d'effets secondaires (sécheresse buccale, hypotension) c'est donc pour cela qu'ils sont très utilisés. [16] [61]

2.2.1.3 *Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique*

Ce sont des molécules qui inhibent une enzyme, l'anhydrase carbonique, présente à plusieurs endroits de l'organisme y compris dans l'œil. Cette enzyme catalyse la réaction réversible d'hydratation du dioxyde de carbone et de déshydratation de l'acide carbonique.

L'inhibition de cette enzyme ralentit la formation d'ion bicarbonate diminuant le transport de sodium et d'eau. Au niveau des procès ciliaires, cela diminue donc la sécrétion de l'humeur aqueuse et donc réduit la PIO.

Il existe deux formes :

- une forme orale : l'acétazolamide Diamox® qui possède de nombreux effets indésirables (perturbation de l'ionogramme, perturbation du goût, paresthésie...);
- une forme locale : elle est active seulement une heure après son instillation et son effet dure jusqu'à 12 heures réduisant de 15 à 20 % la PIO. [16] [61]

2.2.1.4 *Les parasympathomimétiques*

Ils stimulent le système parasympathique au niveau du corps ciliaire, contractant les fibres musculaires longitudinales insérées en avant de l'éperon scléral favorisant l'écartement des mailles du trabeculum, laissant plus facilement évacuer l'humeur aqueuse.

Leur effet dure de 6 à 8 heures, ce qui nécessite une instillation trois fois par jour.

Ils possèdent de nombreux effets indésirables (douleurs oculaires, céphalées, baisse de la vision, myosis, risque de décollement de la rétine chez le sujet myope) ce qui en fait un médicament de second plan avec des indications restreintes. [16] [61]

2.2.2 La classe des β -bloquants

Elle constitue l'une des classes d'antiglaucomeux la plus utilisée. Ils font partie, avec les prostaglandines, du traitement de première intention.

Ils agissent uniquement sur la sécrétion de l'humeur aqueuse par deux mécanismes :

- par blocage des récepteur β_1 des corps ciliaires, ils diminuent la sécrétion de l'humeur aqueuse au niveau de l'épithélium clair ;
- par la vasoconstriction *via* les récepteur β_2 vasculaires, ils diminuent l'ultrafiltration.

Ce qui rend les β -bloquants non-sélectifs plus puissants que les sélectifs : les β -bloquant non-sélectifs (timolol, cartéolol, lévobunolol) diminuent la PIO de l'ordre de 25 à 30 %, alors que les sélectifs (betaxolol) ne la diminuent que de 15 à 25 %.

Sur le long terme, on parle plutôt d'une diminution de 15 à 20 % avec parfois un échappement thérapeutique dans 10 % des cas.

Bien que dans leur AMM ils sont limités au traitement de « l'hypertonie intraoculaire » et du « glaucome chronique à angle ouvert », ils sont également utilisés dans tout type de glaucomes (ouvert ou fermé) car ils n'agissent pas sur l'élimination de l'humeur aqueuse.

L'effet débute dès 30 minutes après l'instillation oculaire, il est maximal au bout d'une à deux heures et dure jusqu'à 12 à 24 heures. Leur administration est le plus souvent biquotidienne.

Ils existent en forme collyre principalement mais également sous forme de gel oculaire.

Par voie locale, les β -bloquants ont peu d'effets indésirables. On parle le plus souvent de rougeur, ou de sécheresse plutôt due aux conservateurs du collyre qu'au principe actif. C'est pour cela que l'on préfère donner des formes monodose sans conservateur. Il est cependant possible de développer une conjonctivite allergique dans 3 % des cas.

Toutefois, la plupart des β -bloquants administrés par voie locale arrivent à pénétrer dans le système nerveux central (provoquant fatigue, hallucination, cauchemar, diminution de la libido), mais également dans la circulation générale (provoquant l'action cardiaque et les effets indésirables classiques des β -bloquants). C'est donc pour cela que le respect des contre-indications habituelles des β -bloquants (asthme, BPCO, insuffisance cardiaque, bradycardie ou bloc auriculoventriculaire, phénomène de Raynaud) est impératif d'autant plus qu'il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Tout comme les β -bloquants par voie orale, l'arrêt brutal d'un collyre β -bloquant peut engendrer la survenue d'un effet rebond avec une forte augmentation de la PIO.

De nombreuses associations avec les antiglaucomateux sont possibles. Le timolol en est un parfait exemple, il est associé avec :

- des prostaglandines (+travoprost : Duotrav[®], +bimatoprost : Ganfort[®], +latanoprost : xalacom[®]) ;
- des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (+brinzolamide : Azarga[®], +dorzolamide : Cosopt[®]) ;
- des α_2 adrénergiques (+brimonidine : Combigan[®]) ;
- des parasymphomimétiques (+pilocarpine : Pilobloq[®] retiré du marché en 2011).

Toutes ces associations sont envisagées dès que la monothérapie ne suffit plus pour atteindre des chiffres de PIO bons. [16] [61] [43]

Partie III. Les β -bloquants à l'officine

Les β -bloquants sont une classe largement prescrite par le médecin dans des indications très diverses. Les conseils associés à une dispensation porteront sur les β -bloquants mais d'avantage sur la pathologie associée.

Les pharmaciens doivent "contribuer aux soins de premier recours" ce qui inclut l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage où l'on retrouve la mise en place des entretiens pharmaceutiques.

Concernant ces entretiens, les β -bloquants seuls ne justifient pas leur mise en place car leur iatrogénie est faible (à l'inverse des anticoagulants) et leur utilisation relativement facile (à l'inverse des antiasthmatiques). Cela n'aurait pas un grand impact en terme de santé publique.

Cependant, dans le cadre de certaines pathologies impliquant des β -bloquants, ces entretiens pourraient être imaginés. Parmi ces pathologies, on peut citer l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'angor, certains troubles du rythme, le glaucome...

Le pharmacien peut également agir dans le cadre d'une éducation thérapeutique du patient mettant en jeu les différents professionnels de santé. « *L'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. Elle n'est pas opposable au malade et ne peut conditionner le taux de remboursement de ses actes et des médicaments afférents à la maladie.* » [62] [63] [64]

Chapitre I. Dispensation de β -bloquants

Article R4235-48 ;

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

1° l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;

2° la préparation éventuelle des doses à administrer ;

3° la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale.

Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. » [65]

Le tout se conclut par la délivrance des médicaments, cette étape inclut la facturation et la remise des médicaments. [63] [64]

1 Analyse de l'ordonnance

1.1 Au niveau réglementaire

Les β -bloquants sont des médicaments appartenant à la liste I. Ils doivent être délivrés uniquement sur prescription médicale. L'ordonnance doit comporter toutes les mentions légales (identification du médecin et du patient, date de rédaction, signature, nom du médicament avec sa posologie, sa durée de traitement et le nombre de renouvellements).

Si le médecin l'indique, les ordonnances de β -bloquants peuvent être renouvelables dans la limite de un an.

Certains β -bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque sont à prescription restreinte : c'est le cas du bisoprolol (Cardensiel[®]) et du carvedilol (Kredex[®]) qui nécessitent une prescription initiale par un spécialiste en cardiologie ou en médecine interne et la surveillance de du traitement. [28] [63] [64]

1.2 Au niveau technique

1.2.1 Vérification des posologies

Elles sont la plupart du temps bien respectées par les prescripteurs. Cependant dans quelques cas particuliers de posologie hors AMM, il faut que le prescripteur confirme sa prescription. Le pharmacien doit rester indépendant et peut refuser une dispensation dans l'intérêt du malade.

1.2.2 Vérification de l'absence de contre-indication

Le pharmacien joue le rôle clé dans cette étape. Il doit vérifier que la prise de β -bloquants n'est pas en contre-indication avec les pathologies du patient, bien qu'il n'ait pas

accès au diagnostic du médecin. Le cas le plus fréquent est la prise concomitante d'antiasthmatiques. Mais on peut également ajouter les antécédents de choc anaphylactique, les syndromes de Raynaud, les blocs auriculo-ventriculaires (BAV), l'insuffisance cardiaque. Tous ces cas demandent, du moins en primo-prescription, une confirmation du médecin. Toutefois, certaines contre-indications sont relatives (asthme, BAV de faible degré, insuffisance cardiaque compensée) et, dans des cas particuliers, la balance bénéfice/risque peut s'avérer favorable pour la prise de β -bloquants.

1.2.3 Vérification de l'absence d'interaction

Le pharmacien doit s'assurer de l'absence d'interaction contre-indiquée, notamment le sotalol et l'amiodarone. Il faut être particulièrement attentif à la prescription d'Idarac[®] (floctafénine) prescrite le plus souvent indépendamment d'un traitement cardiovasculaire.

Les associations déconseillées, notamment bradycardisantes et torsadogènes sont également importantes et requièrent une confirmation du prescripteur.

La prise d'antidiabétique avec les β -bloquants nécessite une surveillance accrue de la glycémie.

2 Conseils

2.1 Conseils liés à la prise d'un β -bloquant

Le pharmacien doit s'assurer de la compréhension du traitement par le malade. Il doit vérifier la bonne observance du traitement. Pour cela, le pharmacien doit rappeler les posologies, notamment bien indiquer la substitution générique sur l'ordonnance et également sur la boîte, il peut également fournir un pilulier au patient.

Les conseils liés à la prise de β -bloquants sont cependant nombreux et importants. Ils portent essentiellement sur deux points : la prise quotidienne, l'arrêt brutal.

- La prise quotidienne : elle est le plus fréquemment en une fois le matin ou deux fois par jour (matin et soir), sauf pour quelques-uns à libération immédiate qui peuvent être pris en plusieurs fois. La prise de nourriture n'interfère pas ou peu.
- Le traitement ne doit jamais être interrompu brusquement : il y a un grand risque d'effet rebond (notamment une poussée d'hypertension ou une

augmentation du risque coronaire). Le patient doit en être averti afin d'obtenir une bonne observance de sa part.

2.2 Conseils liés aux effets indésirables

Le patient doit être averti des effets indésirables fréquents. La plupart sont souvent bénins, il faut donc rassurer le patient sur leur faible fréquence et sur leur caractère transitoire. Il semblerait même que la plupart soient dus à un effet nocebo plutôt que par l'action des β -bloquants eux-mêmes. [66]

Ceux évoqués à l'officine sont le plus souvent :

- l'asthénie : elle est, en effet, très fréquente à l'instauration d'un traitement sous β -bloquants mais disparaît le plus souvent en quelques semaines ;
- les cauchemars : l'apparition de cauchemars la nuit est également évoquée dans les effets indésirables, la prise de β -bloquants le matin peut réduire leur fréquence ;
- l'impuissance : elle est souvent décrite dans les RCP des β -bloquants ; c'est d'ailleurs, chez l'homme, une cause fréquente d'arrêt brutal des β -bloquants ; elle est transitoire le plus souvent. Si cela persiste, le patient doit être conseillé sur les différents moyens à sa disposition pour y remédier.

2.3 Surveillance du traitement

Certain effets indésirables sont tout de même à surveiller, en particulier la bradycardie afin de ne pas descendre en dessous des 50 battements par minutes et ainsi que la tension.

La mise à disposition au patient d'un simple tensiomètre poignet permettra donc une prise de tension et de la fréquence cardiaque. La prise de mesure doit se faire dans de bonnes conditions : le patient doit noter les résultats dans un carnet.

3 Facturation des β -bloquants

Les β -bloquants sont pris en charge par la sécurité sociale à hauteur de 65 %, le reste étant à la charge du patient ou de sa mutuelle complémentaire. Cependant, une prise en charge à 100 % peut être effectuée pour une affection de longue durée (ALD). Elle nécessite

une demande de la part du médecin dans le cadre de pathologie bien définie par l'article D. 322-1 du code de la sécurité sociale. [63]

Chapitre II. Ordonnances de β -bloquants

1 Insuffisance cardiaque

1.1 Commentaire d'ordonnance


Docteur Dupont Généraliste 46310 St germain du bel air n° fitness : 4612345678	Mr Martin Robert 81 ans
	Le 09/08/14
Perindopril 4mg 1 cp matin	
Bisoprolol 5mg 1 cp matin	
Furosémide 40mg 1 cp matin	
Clopidogrel 75mg 1 cp matin	
Simvastatine 20mg 1 cp soir	
	QSP 1 mois AR
	

Figure 21 : Ordonnance pour une insuffisance cardiaque

On est face à un patient âgé atteint d'insuffisance cardiaque. Il y a cinq ans, il a eu un infarctus du myocarde qui a eu pour conséquence la pose d'un stent. Il a fait un séjour il y a moins d'un an, à l'hôpital suite à l'apparition d'un œdème pulmonaire. Il a été stabilisé sous ce traitement. Il vit chez lui avec sa femme. Ce couple reçoit à la maison des aides ménagères ; il est suivi tous les deux mois par le médecin.

L'insuffisance cardiaque de ce patient est traitée par la trithérapie classique qui associe IEC, β -bloquants, et diurétique de l'anse.

- L'IEC (ici périndopril) est toujours donné dans l'insuffisance cardiaque ; il permet de réduire les résistances artérielles en aval du cœur et de réduire ainsi son travail.
- Les β -bloquants (ici bisoprolol) sont maintenant fréquemment rencontrés dans les insuffisances cardiaques stabilisées par les IEC. Ils sont instaurés progressivement.
- Les diurétiques de l'anse (ici furosémide) sont rencontrés dans l'insuffisance cardiaque où l'apparition d'œdèmes périphériques et pulmonaires est fréquente. Ils permettent de les guérir et également de prévenir leur apparition.

Ce patient a, également dans ses antécédents, subi un infarctus du myocarde ainsi que la pose d'un stent sur une coronaire, il a donc un traitement pour prévenir la réapparition d'IDM. Ce traitement de prévention est également appelé « BASIC ».

B	β-bloquant : bisoprolol
A	Antiagrégant-plaquettaire : clopidogrel
S	Statine : simvastatine
I	IEC : périndopril
C	Contrôle des facteurs de risque

Tableau 18 : Traitement Basic

Le β -bloquant possède ici la double indication à la fois dans l'insuffisance cardiaque et le post-infarctus. Dans les deux cas, il empêche l'action néfaste des catécholamines endogènes sur le cœur en bloquant les récepteurs adrénergiques. Les catécholamines sont responsables des troubles du rythme et de l'emballement cardiaque pouvant provoquer une hospitalisation ou un décès du patient.

1.2 Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

Le pharmacien dispense les médicaments (absence de CI, rappel des posologies), et les délivre avec les conseils associés. Il doit s'assurer de la compréhension du traitement par

le malade. Il doit vérifier la bonne observance du traitement indispensable dans une insuffisance cardiaque.

Il doit fournir les appareils d'auto-mesure nécessaires au suivi de sa maladie et dispenser des conseils de bonne utilisation.

- Tensiomètre : il permet de surveiller la tension et le rythme cardiaque et leur évolution. La mesure doit se faire, néanmoins, dans des conditions convenables : les mesures doivent être régulières au même moment de la journée. On réalise 3 mesures successives, à 1 minute d'intervalle, le patient doit être assis depuis 5 minutes. Si c'est un tensiomètre poignet, il doit être placé au niveau du cœur. Le patient ne doit pas parler ou bouger, ne doit pas prendre de nicotine ou de caféine avant la mesure, ni avoir un besoin impérieux d'uriner.
- Balance-électronique : le poids doit être surveillé car toute prise de poids peut être signe d'apparition d'œdèmes et de décompensation de l'insuffisance cardiaque. Il doit prévenir son médecin en cas de prise de poids rapide.

Le patient reporte ses différentes mesures dans des carnets fournis par son pharmacien.

Les règles hygiéno-diététiques doivent également être rappelées par le pharmacien. Le patient doit manger peu salé (moins de 5 g de sel par jour). Pour cela, le pharmacien met à disposition des supports d'information permettant de connaître la teneur en sel des aliments. L'alcool et le tabac sont, dans la mesure du possible, à supprimer.

Une activité physique régulière (la marche, le plus souvent) est recommandée. Elle doit être peu violente et adaptée au mode de vie du patient.

En automédication, le patient ne doit pas prendre d'autres médicaments sans l'avis du médecin ou du pharmacien.

Le pharmacien peut participer à un programme d'éducation thérapeutique du patient : le plus souvent, il anime des ateliers médicaments. [33]

2 Hypertension artérielle

2.1 Commentaire d'ordonnance


Docteur Dupont Généraliste 46310 St germain du bel air n° fitness : 4612345678	Mr Martin Alfred 65 ans Le 09/08/14 Lodoz 10/6.25 1 cp matin Amlor 5 1 gélule matin et soir Glucophage 1000 1 cp matin midi et soir Zocor 20mg 1 cp le soir QSP 1 mois AR deux fois 
---	---

Figure 22 : Ordonnance pour une hypertension artérielle

Il s'agit d'un sujet atteint d'hypertension artérielle et de diabète de type II. Son diabète est traité par de la metformine (Glucophage®) qui est un biguanide. Elle agit en réduisant la production hépatique de glucose, en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse, en augmentant la sensibilité à l'insuline des muscles et en retardant l'absorption intestinale du glucose. Sa dyslipidémie est traitée par la simvastatine (Zocor®) inhibiteur de l'HMGcoA réductase réduisant le cholestérol LDL et les triglycérides et augmentant le cholestérol HDL. L'hypertension artérielle est traitée par trithérapie associant un β -bloquant (bisoprolol dans Lodoz®), un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide dans Lodoz®) et un antagoniste calcique (amlodipine dans Amlor®). [16]

Il n'y a pas d'interaction majeure entre ces médicaments.

Chez le diabétique, l'emploi d'un β -bloquant associé à un diurétique thiazidique est de préférence à éviter. Le diurétique (en plus de la metformine) a un effet hypoglycémiant léger et le β -bloquant masque les symptômes de l'hypoglycémie. Cependant, cette précaution d'emploi reste mineure et nécessite une surveillance plus accrue du diabète et de la fonction rénale.

L'amlodipne augmente la concentration de la simvastatine jusqu'à 77 % et majore donc le risque de rhabdomyolyse.

Le risque d'hypotension orthostatique est également à surveiller lorsqu'on associe trois antihypertenseurs. [16]

2.2 Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'hypertension artérielle

Le patient, du fait de ses deux pathologies, a un risque cardiovasculaire élevé d'où la nécessité de contrôler son diabète et sa tension. Le pharmacien doit fournir les appareils adaptés.

- Le tensiomètre (déjà décrit dans l'insuffisance cardiaque) : la mesure à domicile permettra également d'éliminer l'effet blouse blanche qui tend à faire augmenter la tension au cabinet médical.
- Le lecteur de glycémie : le diabète de type II traité par voie orale ne nécessite pas un contrôle quotidien, un contrôle bihebdomadaire est le plus fréquemment réalisé. Le pharmacien fournit les appareils (lecteur et autopiqueur) avec tous ses consommables (bandelettes, lancettes). L'assurance maladie ne rembourse que 200 bandelettes par an. Le pharmacien doit également expliquer leur fonctionnement et les modalités d'utilisation.

Depuis peu, le pharmacien peut avoir à sa disposition un lecteur mesurant le cholestérol total, les triglycérides et parfois le HDL-cholestérol permettant de dépister une dyslipidémie.

Tout comme pour l'insuffisance cardiaque, l'hypertension et les autres facteurs de risques cardiovasculaires (diabète, dyslipidémie) peuvent être grandement améliorés par la mise en place de règles hygiéno-diététiques.

- L'apport énergétique : chez un individu en surpoids, cet apport doit être diminué : le but étant d'avoir un IMC alentour de 25. La réduction pondérale a pour effet une diminution de la tension, une amélioration de la dyslipidémie et du diabète, elle est donc un traitement majeur de maladie cardiovasculaire.
- Le sel : chez l'hypertendu un régime peu salé doit être mis en place. On limite le sel à moins de 6 grammes par jour.
- Les lipides : les apports lipidiques doivent être limités à 35 % de l'apport énergétique total. Les acides gras saturés retrouvés principalement dans les

graisses animales sont à éviter pour privilégier les acides gras oméga-3 qui diminuent les triglycérides, et limitent la formation de plaques d'athéromes.

- Les glucides : ils doivent représenter 55 % de l'apport énergétique total. Les glucides à index glycémique bas (sucres lents) sont à consommer à l'inverse des aliments à index glycémique élevé, sucres rapides, qui augmentent l'insulinorésistance, les triglycérides et diminuent le HDL-cholestérol.
- Les protéines : elles doivent représenter 15 % de l'apport énergétique. Les protéines peuvent être d'origine animale mais aussi végétale, ces dernières diminuant le LDL cholestérol.
- Les fibres : elles doivent être apportées par une alimentation équilibrée (les fameux cinq fruits et légumes par jours). Elles régulent le transit et permettent un aplanissement du pic glycémique.
- L'alcool est à limiter autant que possible : il est un facteur aggravant de l'hypertension artérielle.
- Le potassium et les folates : de nombreuses études montrent que les suppléments en potassium et en folates tendent à diminuer l'hypertension, on les retrouve particulièrement dans les fruits et légumes

La mise en place d'une activité physique est primordiale et permet d'augmenter la dépense énergétique de 10 à 15 %, et la perte de poids afin d'atteindre l'objectif d'IMC. Le risque d'hypertension est 20 à 50 % supérieur chez les sédentaires. En général, l'activité physique doit durer environ 30 minutes à 50-75 % de la fréquence cardiaque maximale du patient. Elle doit être régulière avec environ 3 séances par semaine. Les activités les plus faciles à mettre en place sont le cyclisme et la course à pied.

L'arrêt du tabac est fortement conseillé car il constitue à lui tout seul un facteur de risque cardiovasculaire. Le pharmacien peut, par l'intermédiaire de différents tests, évaluer la dépendance du patient et conseiller des substituts nicotiques et également des thérapies alternatives (aromathérapie, homéopathie, phytothérapie...). [67] [39] [38]

3 Migraine

3.1 Commentaire d'ordonnance


Docteur Dupont Généraliste 46310 St germain du bel air n° fitness : 4612345678	Mme Martin Rose 52 ans Le 09/08/14 Relpax 40 mg 1 cp si besoin (1 boite de 10cp) Propranolol 40mg 1 matin 1 midi 1 soir QSP 1 mois AR 
---	--

Figure 23 : Ordonnance pour une migraine

C'est une patiente ayant de nombreuses migraines depuis vingt ans. La fréquence des crises est d'environ deux par mois mais ce chiffre est très variable. Auparavant, ses crises étaient plus nombreuses (jusqu'à 3 par semaine) ce qui a incité le médecin à instaurer un traitement de fond par un β -bloquant : le propranolol.

Les crises sont traitées par un triptan : l'élétriptan (Relpax[®]), un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1B} vasculaires et 5-HT_{1D} neuronaux [16]

3.2 Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la migraine

Le rôle du pharmacien est important dans la prise en charge de la migraine. Il doit rappeler le bon usage des médicaments de crise : antalgiques, anti-inflammatoires mais surtout triptans. Les triptans sont utilisés dès le début de la crise, lorsque le patient ressent la douleur migraineuse, il est inutile de le prendre pendant l'aura. L'efficacité commence 30 minutes à 1 heure après la prise, un renouvellement de la prise est souvent possible au bout de quelques heures si le premier comprimé n'a pas eu d'efficacité. Il faut éviter une surconsommation de triptans qui les rend inefficaces.

Le patient doit noter ses migraines dans un carnet afin d'évaluer plus précisément sa fréquence de crise.

Le patient doit identifier les facteurs déclenchants de migraine. Parmi eux, on peut citer : le manque de sommeil, le stress, le tabac, le café, l'alcool, le jeûne, l'hyperstimulation visuelle, les règles, la prise de médicament vasodilatateur (dérivés nitrés, libérateurs de NO), la prise de contraceptifs par voie orale etc.... Parfois même, une surconsommation d'antalgiques pour le traitement de la crise peut entretenir un état migraineux.

Une fois les facteurs déclenchants identifiés, le patient doit autant que possible les éviter. D'autres méthodes, telles que la relaxation ou les thérapies comportementales et cognitives permettent de diminuer la fréquence des crises. [68] [69]

Conclusion

Les β -bloquants constituent une classe pharmacologique majeure dans la thérapeutique d'aujourd'hui. Le β -bloquant s'est peu à peu éloigné de son indication première, l'hypertension, pour s'ouvrir vers d'autres où il est devenu un recours de première intention (insuffisance cardiaque, post infarctus, glaucome...).

Leurs indications vont du système cardiovasculaire en passant par la neurologie, l'hépatologie, la dermatologie, l'ophtalmologie. Leur action est donc polyvalente, ce qui les rend indispensables dans l'arsenal thérapeutique de nombreuses spécialités de médecine.

Bien que nous pensions avoir tout découvert de ces anciennes molécules que sont les β -bloquants, de nombreux mécanismes semblent encore inexplicables (migraine, hémangiomes...). La recherche sur les β -bloquants n'intéresse plus l'industrie pharmaceutique car quasiment toutes les spécialités contenant des β -bloquants sont génériquées. Cependant, de nombreux articles laissent apparaître de nouvelles propriétés aux β -bloquants : récemment il a été publié une action anti-tumorale du propranolol notamment dans les mélanomes [70], certaines études soupçonnaient les β -bloquants d'avoir une action sur la masse osseuse, contredites par d'autres études [71].

L'avenir des β -bloquants n'est donc pas totalement réservé à leurs indications actuelles et pourra sûrement encore évoluer.

Bibliographie

- [1] LIMOGES A., LIMOGES-LENDAIS I., VINCENT J.-D. *Neurophysiologie générale: régulations et comportements*. Paris Milan Barcelone : Masson, 1993. (Collection des abrégés d'odontologie et de stomatologie). ISBN : 2-225-83937-9.
- [2] KATZUNG B. G. *Pharmacologie fondamentale et clinique*. neuvième édition. Padoue, Italie : Piccin, 2006. 1169 p. ISBN : 8829917842 9788829917846.
- [3] PR OUTREQUIN G. « Système nerveux végétatif ». In : *Anat.-Hum.* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.anatomie-humaine.com/Systeme-nerveux-vegetatif.html> > (consulté le 22 octobre 2013)
- [4] DESPAS F. *Physiopathologie et pharmacologie de l'hyperactivité sympathique de l'insuffisance cardiaque* [En ligne] : Université de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2010. 175 p. Disponible sur : < <http://thesesups.ups-tlse.fr/904/> > (consulté le 22 octobre 2013)
- [5] REMAURY A. *Le récepteur alpha2-adrenergique des cellules épithéliales intestinales : caractérisation pharmacologique et étude de la transduction du signal* [En ligne].: Toulouse 3, 1993. Disponible sur : < <http://www.theses.fr/1993TOU30054> > (consulté le 17 octobre 2013)
- [6] CALOP J., ASSOCIATION NATIONALE DES ENSEIGNANTS DE PHARMACIE CLINIQUE. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. quatrième édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2012. 1296 p. ISBN : 9782294711329 2294711327.
- [7] LANDRY Y., GIES J.-P. *Pharmacologie moléculaire: mécanisme d'action des médiateurs et des médicaments*. deuxième édition. Paris : Arnette, 1993. 786 p. ISBN : 2718406240 9782718406244.
- [8] KIERSZENBAUM A. L. *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique*. De Boeck Supérieur, 2006. 646 p. ISBN : 9782804149109.
- [9] EMORINE L., STROSBERG D. « Structure et fonction du récepteur β -3 adrénergique ». *médecine/sciences* [En ligne]. février 2013. Vol. 9, n°11, p. 1228. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.4267/10608/2836> > (consulté le 17 octobre 2013)
- [10] DUPUIS D., PAUWELS P. « Diversité de signalisation par les récepteurs couplés aux protéines G. » *médecine/sciences* [En ligne]. août 2012. Vol. 17, n°3, p. 320. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.4267/10608/1919> > (consulté le 17 octobre 2013)
- [11] DR. NICOLE ZSÜRGER. « 123bio.net - Revues - La famille hétérogène des récepteurs de la neurotensine ». In : *123bio* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.123bio.net/revues/nzsurger/sommaire.html> > (consulté le 17 octobre 2013)
- [12] SARRET P. *Signalisation par les récepteurs membranaires couplés aux protéines G: étude fonctionnelle des récepteurs de la somatostatine et de la neurotensine*. Thèse de doctorat. France, 2000. 195 p.
- [13] MOLITON C., LARTIGUE M. *Les bêtabloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque: la fin de la contre-indication étude du carvedilol Kredex®*, 1998.

- [14] WITCHITZ S. *Les bêta-bloquants en cardiologie*. Paris (16, rue Clisson, 75646) [Saint-Mandé](12, Av. Alphand, 94160) : SPECIA PIL, 1977.
- [15] DEVAUD A., OUDART N. *Bêtabloqueurs et insuffisance cardiaque.*, 2009.
- [16] *Vidal 2013 le dictionnaire*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2013. ISBN : 9782850912030 2850912034.
- [17] WITCHITZ S. « Bêtabloqueurs ». *Encycl. Méd.-Chir.* 2001. n°[11-903-A-10], p. 8.
- [18] ASSOCIATION FRANÇAISE DES ENSEIGNANTS DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE, ÉD. *Traité de chimie thérapeutique*. Paris : Tec et Doc Ed. médicales internationales, 1992. ISBN : 2-85206-755-2.
- [19] GINESTES J. *L'intervalle QT.*: Springer, 2002. 308 p. ISBN : 9782287597060.
- [20] DUPONT A. G., VANDERNIEPEN P., BOSSUYT A. M., JONCKHEER M. H., SIX R. O. « Nadolol in essential hypertension: effect on ambulatory blood pressure, renal haemodynamics and cardiac function ». *Br. J. Clin. Pharmacol.* août 1985. Vol. 20, n°2, p. 93-99.
- [21] « ATU et préparations hospitalières - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Disponible sur : < [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/ATU-et-preparations-hospitalieres/\(offset\)/7](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/ATU-et-preparations-hospitalieres/(offset)/7) > (consulté le 9 février 2014)
- [22] « Les blocs auriculo-ventriculaires (284) - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble ». Disponible sur : < <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpus/disciplines/cardio/rythmo/284/lecon284.htm> > (consulté le 25 janvier 2014)
- [23] « Cours: Angine de poitrine instable ». Disponible sur : < <http://www.besancon-cardio.org/cours/11-angor-instable.php#06> > (consulté le 25 janvier 2014)
- [24] SAINT-MARTIN D., BUXERAUD J. *Accompagnement du patient diabétique à l'officine dans le cadre de la loi HPST*. Limoges : S.C.D. de l'Université, 2013.
- [25] « Agence française de lutte contre le dopage », 2012. Disponible sur : < <https://www.afld.fr/> > (consulté le 8 février 2014)
- [26] « Liste des interdictions ». In : *World Anti-Doping Agency* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.wada-ama.org/fr/Science-et-medecine/Liste-de-substances-interdites/> > (consulté le 8 février 2014)
- [27] LIBERSA C., CARON J. *Médicaments en pathologie cardio-vasculaire*. 2e éd. rev. et complétée. Paris Milan Barcelone : Masson, 1992. (Collection médicaments en). ISBN : 2-225-82558-0.
- [28] ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS. « Meddispar - Accueil ». In : *Meddispar* [En ligne]., 2014. Disponible sur : < <http://www.meddispar.fr/> > (consulté le 4 mai 2014)
- [29] « Physiologie Cardio-Vasculaire | Pathologie cardiovasculaire ». Disponible sur : < <http://pathologie-cardiovasculaire.etud.univ-montp1.fr/physiologie-cardio-vasculaire/> > (consulté le 3 avril 2014)
- [30] « PHILIPPE CHEVALIER ». Disponible sur : < <http://www.troublesdurythmecardiaque.fr/> > (consulté le 3 avril 2014)

- [31] CHABLE H., TCHALLA A. *Etude descriptive des aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des personnes âgées insuffisantes cardiaques hospitalisées au Post-Urgence Gériatrique: étude SAFETY*. Limoges : S.C.D. de l'Université, 2013.
- [32] « Haute Autorité de Santé - Guide parcours de soins insuffisance cardiaque ». Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1242988/fr/guide-parcours-de-soins-insuffisance-cardiaque > (consulté le 1 avril 2014)
- [33] MARIAUX E., FAGNERE C. *L'état des lieux d'un programme d'éducation thérapeutique du patient au sein d'un réseau de santé: Icarlim et la place du pharmacien dans ce programme.*, 2012.
- [34] BUXERAUD J. *Cours de chimie thérapeutique*. 2011.
- [35] HAS. « Haute Autorité de Santé - Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle - Actualisation 2005. » Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272459/fr/prise-en-charge-des-patients-adultes-atteints-dhypertension-artérielle-essentielle-actualisation-2005-cette-recommandation-est-suspendue?xtmc=&xtcr=4 > (consulté le 7 avril 2014)
- [36] « Institut de veille sanitaire ». Disponible sur : < <http://www.invs.sante.fr/beh/> > (consulté le 8 avril 2014)
- [37] GODET THOBIE H, VERNAY M, NOUKPOAPE A, SALANAVE B, MALON A, CASTETBON K, DE PERETTI C, 28ES JOURNÉES DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE, DMCT, USEN. *Pression artérielle et hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans vivant en France métropolitaine* [En ligne]. 2008. 1 p. p. Disponible sur : < http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=9427 >
- [38] BEAUFILS M. *Hypertension artérielle de l'adulte: de la clinique au traitement*. Paris : Éd. Med'com, 2011. ISBN : 9782354030612 2354030614.
- [39] « Cespharm - L'hypertension artérielle - fiche technique - Janvier 2006 ». Disponible sur : < <http://www.cespharm.fr/fr/content/view/full/3286> > (consulté le 23 avril 2014)
- [40] GOUTON M., FROMENT, ALAIN, DUMONT, EMMANUEL, GUEYFFIER, FRANÇOIS. *Etudes de référence en thérapeutique cardio-vasculaire*. Paris : ESTEM, 1999. ISBN : 2843710642 9782843710643.
- [41] CAPPELLE E., VIROT P. *Evaluation de la prise en charge pré-hospitalière des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage de st, d'après les recommandations.* , 2008.
- [42] FRIOCOURT P. « Infarctus du myocarde du sujet âgé ». *Rev. Gériatrie*. 4 avril 2002. Vol. Tome n°27, p. 277-288.
- [43] « Vidal Recos - l'essentiel sur les recommandations ». Disponible sur : < <http://www.vidalrecos.fr/> > (consulté le 14 août 2014)
- [44] HAÏAT R., LEROY G., FAUCHIER J.-P. *Troubles du rythme: les enseignements des grands essais cliniques*. Paris : Frison-Roche, 2004. (Collection Médecine et preuves, 2004)ISBN : 2-87671-433-7.
- [45] « Haute Autorité de Santé - SELOKEN ». Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1339909/fr/seloken?xtmc=&xtcr=1 > (consulté le 28 juillet 2014)

- [46] ESNAULT S., LE TOURNEAU T. *Déterminants de l'obstruction au repos et à l'effort dans la cardiomyopathie hypertrophique sarcomérique*. France, 2012.
- [47] LÓPEZ-SENDÓ J., SWEDBERG K., MCMURRAY J., TAMARGO J., MAGGIONI A. P., DARGIE H., TENDERA M., WAAGSTEIN F., KJEKSHUS J., LECHAT P., PEDERSEN C. T., PRIORI S. G., GARCÍA M. A. A., BLANC J.-J., BUDAJ A., COWIE M., DEAN V., DECKERS J., BURGOS E. F., LEKAKIS J., LINDAHL B., MAZZOTTA G., MCGREGOR K., MORAIS J., OTO A., SMISETH O. A., GARCÍA M. A. A., ARDISSINO D., AVENDANO C., LUNDQVIST C. B., MENT D. C., DREXLER H., FERRARI R., FOX K. A., JULIAN D., KEARNEY P., KLEIN W., BER L. K., MANCIA G., NIEMINEN M., RUZYLLLO W., SIMOONS M., THYGESEN K., TOGNONI G., TRITTO I., WALLENTIN L. « Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology ». *Eur. Heart J.* [En ligne]. 8 janvier 2004. Vol. 25, n°15, p. 1341-1362. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.002> > (consulté le 30 juillet 2014)
- [48] PRADAYROL C., SALLERIN B. *Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient migraineux: enquête en officine*. Toulouse, France : Université Paul Sabatier, Toulouse 3, 2014.
- [49] LINDE K., ROSSNAGEL. « Propranolol pour la prophylaxie de la migraine ». 2012. Disponible sur : < http://cochrane.fr/index.php?option=com_k2&view=item&id=2643:Propranolol-pour-la-prophylaxie-de-la-migraine > (consulté le 11 août 2014)
- [50] LIMMROTH V., MICHEL M. C. « The prevention of migraine: a critical review with special emphasis on bêta-adrenoceptor blockers ». *Br. J. Clin. Pharmacol.* [En ligne]. septembre 2001. Vol. 52, n°3, p. 237-243. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01459.x> > (consulté le 13 août 2014)
- [51] « Haute Autorité de Santé - Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques ». Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272212/fr/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-de-la-migraine-chez-ladulte-et-chez-lenfant-aspects-cliniques-et-economiques?xtmc=&xtcr=1 > (consulté le 9 août 2014)
- [52] « Haute Autorité de Santé - Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte ». Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_271847/fr/diagnostic-et-surveillance-biologiques-de-lhyperthyroidie-de-ladulte?xtmc=&xtcr=1 > (consulté le 14 août 2014)
- [53] BOUÉE S., MALIKA A., TORRETON E., GOICHOT B., CARON P., LUCA F., LANDRON F. « Diagnostic et traitement de l'hyperthyroïdie en France : résultats de l'étude Thyrdel menée auprès de 263 endocrinologues et 1214 patients ». *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique* [En ligne]. février 2014. Vol. 62, Supplément 1, p. S9. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2013.11.012> > (consulté le 14 août 2014)
- [54] AZZOUG S., CHENTLI F. « Profil clinique des cardiomyopathies ». *Ann. Endocrinol.* [En ligne]. septembre 2013. Vol. 74, n°4, p. 359-360. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2013.07.414> > (consulté le 14 août 2014)
- [55] LEGER A. *Pathologie thyroïdienne: diagnostic et traitement*. 3e éd. Paris : Flammarion médecine-sciences, 1998.
- [56] BERREBI W. *Hépatologie Maladies des voies biliaires*. 2e éd. Paris : ESTEM Med-Line, 1997. (Med-Line). ISBN : 2-84371-004-9.

- [57] « Aptes | Association des personnes concernées par le tremblement essentiel ». Disponible sur : < <http://www.aptes.org/> > (consulté le 12 septembre 2014)
- [58] « CMA Neurosc site officiel ». Disponible sur : < <http://www.neurosc.be/index.html> > (consulté le 12 septembre 2014)
- [59] TROCHU A., COIFFARD L. *Les « angiomes » et leurs traitements: une solution thérapeutique d'avenir : les bêtabloquants*. France : [s.n.], 2011.
- [60] « BRUSSELS RETINA specialists association | Pathologies - anatomie de l'œil ». Disponible sur : < <http://www.brusselsretina.be/fr/pathologies-anatomy-of-the-eye.php> > (consulté le 10 septembre 2014)
- [61] SCHNYDER C. C., MERMOUD A., HAMARD H. *Glaucome*. Paris : Elsevier, 2005. (Atlas en ophtalmologie). ISBN : 2-84299-671-2.
- [62] *Code de la santé publique - Article L1161-1*.
- [63] DEYSSON M. *Cours de législation sociale*. 2013.
- [64] GUYONNET T. *Cours de législation*. 2013.
- [65] *Code de la santé publique - Article R4235-48*.
- [66] BARRON A. J., ZAMAN N., COLE G. D., WENSEL R., OKONKO D. O., FRANCIS D. P. « Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information ». *Int. J. Cardiol.* [En ligne]. 9 octobre 2013. Vol. 168, n°4, p. 3572-3579. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.068> >
- [67] LOCICIRO F., CHABLE C. *Dépistage et prévention des facteurs de risques des maladies cardiovasculaires par le pharmacien d'officine*. Limoges : S.C.D. de l'Université, 2011.
- [68] LASTERNAS M.-S., BUXERAUD J. *La migraine et les triptans: traitement de la crise et conseils à l'officine*. Limoges : S.C.D. de l'Université, 2007.
- [69] « Prévenir les crises de migraines ». *Prescrire*. octobre 2014. n°34, p. 766-768.
- [70] WROBEL L. J., LE GAL F.-A. « Bêtabloquants et mélanome : potentiel anti-tumoral du propranolol ». *Ann. Dermatol. Vénérologie* [En ligne]. décembre 2014. Vol. 141, n°12, p. S397. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2014.09.382> > (consulté le 5 décembre 2014)
- [71] PÉREZ-CASTRILLÓN J. L., VEGA G., ABAD L., SANZ A., MENDO M., PORRERO M. G., DUEÑAS A. « Effet des bêtabloquants sur la masse osseuse et les propriétés biomécaniques du col fémoral après un infarctus du myocarde chez les malades de sexe masculin ». *Rev. Rhum.* [En ligne]. mai 2007. Vol. 74, n°5, p. 475-478. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2006.09.016> > (consulté le 11 décembre 2014)

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
PARTIE I. LES BETABLOQUANTS	9
Chapitre I. Le système adrénergique	10
1 Le système nerveux autonome (SNA)	10
1.1 Distinction entre le système nerveux autonome et cérébrospinal	10
1.2 Structure générale des voies efférentes du SNA	11
1.2.1 Structure spécifique du système sympathique	11
1.2.2 Structure spécifique du système parasympathique	11
1.3 Synapse périphérique du SNA	12
1.3.1 Synapse ganglionnaire du SNA	12
1.3.2 Synapse effectrice du SNA	12
1.4 Effets du système sympathique et parasympathique	13
1.4.1 Effets du système parasympathique	13
1.4.2 Effets du système sympathique	14
1.4.3 Tableau des effets sur les organes principaux	15
1.4.4 Notion de balance sympathique/parasympathique	16
2 La transmission adrénergique	16
2.1 Les catécholamines endogènes	16
2.1.1 La dopamine	16
2.1.2 La noradrénaline	17
2.1.3 L'adrénaline	17
2.2 Synthèse et libération adrénergique	18
2.2.1 Au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques	18
2.2.1.1 Synthèse	18
2.2.1.2 Libération	18
2.2.2 Au niveau de la médullosurrénale	19
2.2.2.1 Synthèse	19
2.2.2.2 Libération	19
2.3 Elimination des catécholamines	20
2.3.1 Recapture	20
2.3.2 Métabolisme	20
2.3.3 Diffusion	20
2.4 Etude des récepteurs adrénergiques	21
2.4.1 Structure et fonctionnement général	21
2.4.2 Classification	22
2.4.2.1 Les récepteurs alpha	23
2.4.2.2 Récepteurs bêta	24
2.4.3 Localisation des récepteurs	25
2.4.3.1 Type alpha	25
2.4.3.2 Type bêta	25
2.4.4 Voies de signalisation adrénergiques	26
2.4.4.1 Les protéines G	26
2.4.4.2 Les enzymes effectrices	27

2.4.4.3	Les seconds messagers	27
2.4.4.3.1	L'AMPC	27
2.4.4.3.2	IP ₃ et DAG	27
2.5	Mécanismes de régulation de la transmission adrénergique	28
2.5.1	Désensibilisation des récepteurs	28
2.5.2	Internalisation	28
2.5.3	La « down regulation »	29
Chapitre II.	Antagonistes adrénergiques : les β-bloquants	31
1	Histoire	31
2	Caractéristiques générales des β-bloquants	31
2.1	Définition	31
2.2	Action	32
2.2.1	Au niveau cardiovasculaire	32
2.2.2	Au niveau pulmonaire	33
2.2.3	Autres sites d'action	33
2.3	Relation structure-activité des β-bloquants	33
3	Pharmacocinétique	35
3.1	Absorption	35
3.2	Distribution	35
3.3	Métabolisme	36
3.4	Élimination	36
3.5	Facteurs susceptibles de modifier la pharmacocinétique	36
3.5.1	Insuffisance hépatique	36
3.5.2	Insuffisance rénale	37
3.5.3	Dysthyroïdie	37
3.5.4	L'âge	37
3.5.5	Les médicaments associés	37
4	Pharmacodynamie	37
4.1	Affinité	38
4.2	Cardiosélectivité	38
4.3	Activité sympathomimétique intrinsèque	38
4.4	Effet stabilisant de membrane	39
4.5	Particularité pharmacologique de certains β-bloquants	40
4.5.1	Effet α-bloquant	40
4.5.2	Effet β ₂ mimétique	40
4.5.3	Action sur la libération de monoxyde d'azote	40
4.5.4	Action antiarythmique	40
4.5.5	Effet sur le débit sanguin rénal	41
5	Les formes disponibles	41
6	Indication des β-bloquants	42
6.1	Les β-bloquants administrés par voie orale	42
6.1.1	Les indications cardiovasculaires	42
6.1.2	Autres indications	43
6.2	Les β-bloquants administrés par voie injectable	43
6.3	Les β-bloquants par voie locale	44
7	Les contre-indications	44
7.1	L'insuffisance cardiaque	44
7.2	Bloc auriculo-ventriculaire	45
7.3	Bradycardie	45

7.4	Angor de Prinzmetal	45
7.5	Phénomène de Raynaud et troubles artériels périphériques.	46
7.6	Asthme et BPCO	46
7.7	Antécédent de réaction anaphylactique	46
7.8	Hypotension	47
7.9	Autres contre-indications	47
8	Effets indésirables	47
8.1	Effets fréquents et peu fréquents	47
8.1.1	Au niveau général	47
8.1.2	Au niveau cardiaque	47
8.1.3	Au niveau vasculaire	48
8.1.4	Au niveau digestif	48
8.1.5	Au niveau du système nerveux central	48
8.2	Effets indésirables rares et très rares	48
9	Précautions d'emploi	49
9.1	Populations particulières	49
9.1.1	Sujet âgé	49
9.1.2	Insuffisant rénal	50
9.1.3	Sujet diabétique	50
9.2	Cas de la période opératoire et péri-opératoire	50
9.3	Arrêt des β -bloquants	51
9.4	Dopage	51
10	Interactions médicamenteuses	52
10.1	Les médicaments torsadogènes	53
10.2	Interactions dues au risque allergique	53
10.3	Effet bradycardisant	54
10.4	Effet sympatholitique	54
10.5	Risque d'hypoglycémie	55
11	Législation, évaluation, prescription, délivrance prise en charge.	55
Chapitre III. Les β-bloquants sur le marché		56
1	Classifications des β -bloquants	56
1.1	Classifications pharmacologiques	56
1.2	Classification moléculaire	58
1.2.1	Phényléthanolamines	58
1.2.2	Aryloxypropanolamines	59
1.2.2.1	Cycles aromatiques substitués en para	59
1.2.2.2	Cycles aromatiques polysubstitués	60
1.2.2.3	Polycycles ou hétérocycles	60
1.2.3	Hors catégorie : le nébivolol, la molécule symétrique	62
2	Les différents β -bloquants sur le marché	62
PARTIE II. LES DIFFERENTES INDICATIONS DES B-BLOQUANTS		65
Chapitre I. Indications cardiovasculaires		66
1	Rappel sur la physiologie cardiovasculaire	66
1.1	Organisation générale	66
1.2	Le cycle cardiaque	66
1.3	Automatisme cardiaque	67

1.4	La fonction vasculaire	68
1.5	Mécanisme de régulation	68
2	L'insuffisance cardiaque	69
2.1	Définition et épidémiologie	69
2.1.1	Définition	69
2.1.2	Épidémiologie	70
2.2	Les différentes insuffisances cardiaques	70
2.2.1	Droite, gauche, ou globale	70
2.2.2	Systolique ou diastolique	70
2.2.3	Haut ou bas débit	70
2.2.4	Aiguë ou chronique	71
2.3	Physiopathologie	71
2.3.1	Installation de l'insuffisance cardiaque	71
2.3.1.1	Diminution de la force contractile	71
2.3.1.2	Augmentation de la post-charge	71
2.3.1.3	Augmentation de la pré-charge	71
2.3.2	Mécanisme d'adaptation de l'organisme	72
2.3.2.1	Au niveau cardiaque	72
2.3.2.2	Au niveau vasculaire	73
2.4	Étiologie	73
2.4.1	Insuffisance cardiaque droite	73
2.4.2	Insuffisance cardiaque gauche	73
2.5	Symptomatologie - diagnostic	73
2.6	Traitements	74
2.6.1	Les mesures hygiéno-diététiques	74
2.6.2	Les traitements allopathiques	74
2.6.2.1	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion les IEC	75
2.6.2.2	Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)	75
2.6.2.3	Les diurétiques	76
2.6.2.4	Les digitaliques	76
2.7	Place des β -bloquants	77
3	L'hypertension artérielle	78
3.1	Définition - diagnostic	78
3.2	Epidémiologie et facteur de risque	79
3.3	Physiopathologie	80
3.3.1	L'augmentation des résistances vasculaires	80
3.3.2	L'augmentation du débit cardiaque	81
3.3.3	L'hypervolémie	81
3.4	Etiologie	81
3.5	Traitement	82
3.5.1	Mesures hygiéno-diététiques	82
3.5.2	Traitement pharmacologique	82
3.5.2.1	Les classes principales dans l'HTA (hors β -bloquants)	82
3.5.2.1.1	IEC	83
3.5.2.1.2	ARA II ou sartans	83
3.5.2.1.3	Les inhibiteurs calciques	83
3.5.2.1.4	Les diurétiques	84
3.5.2.2	Les autres classes en seconde intention	84
3.5.2.2.1	L'aliskirène	84
3.5.2.2.2	Les α -bloquants	84

3.5.2.2.3	Les antihypertenseurs centraux	85
3.5.2.2.4	Le minoxidil	85
3.5.2.2.5	La réserpine	85
3.5.2.3	La place des β -bloquants	85
3.5.3	Cas de l'urgence hypertensive	87
4	L'ischémie cardiaque	87
4.1	Définition	87
4.1.1	La crise d'angor	88
4.1.2	L'infarctus du myocarde (IDM)	88
4.2	Conséquences de l'ischémie	89
4.3	Epidémiologie – facteurs de risques	89
4.4	Traitement	89
4.4.1	Traitement IDM en phase aigüe	89
4.4.1.1	La reperfusion	89
4.4.1.2	Traitement adjuvant	90
4.4.1.3	La place des β -bloquants	90
4.4.2	Prophylaxie des crises d'angor d'effort ou stable	91
4.4.2.1	Autres traitements	91
4.4.2.2	Les β -bloquants	92
4.4.3	Traitement au long cours après infarctus du myocarde	93
4.4.3.1	Traitement classique	93
4.4.3.2	La place de β -bloquants	93
5	Traitement des arythmies	95
5.1	Les différentes arythmies	95
5.2	Classification des anti-arythmiques et action des β -bloquants	96
5.2.1	Classe I : dépression du courant sodique rapide	96
5.2.2	Classe II : antagonisme β -adrénergique	96
5.2.3	Classe III : allongement de la durée du potentiel d'action est de la période réfractaire	97
5.2.4	Classe IV : Dépression du courant calcique lent	97
5.2.5	Autres anti-arythmiques	97
5.3	Indications des β -bloquants	97
5.3.1	β -bloquants classiques	97
5.3.2	Le sotalol	98
5.3.3	β -bloquants injectables	99
6	Eréthisme cardiaque	100
6.1	Définition	100
6.2	Traitement	100
7	Cardiomyopathies hypertrophiques obstructives	100
7.1	Définition	100
7.2	Etiologie-physiopathologie	101
7.3	Symptôme-diagnostic	101
7.4	Traitements	102
7.4.1	Les β -bloquants	102
7.4.2	Autres traitements	102
Chapitre II.	Autres indications des β-bloquants	103
1	Traitement de la migraine et des algies de la face	103
1.1	Définition	103
1.2	Mécanisme des céphalées	104
1.3	Traitement	104

1.3.1	Traitement de crise	104
1.3.2	Traitement de fond	104
2	Manifestation cardiovasculaire des hyperthyroïdies	106
2.1	Définition	106
2.2	Traitement	106
2.2.1	Traitement spécifique	106
2.2.2	Traitement non-spécifique : les β -bloquants	107
3	Prévention des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes chez le cirrhotique	107
3.1	Définition - physiopathologie	107
3.2	Traitement : les β -bloquants	108
4	Traitement des tremblements essentiels	108
4.1	Définition	108
4.2	Traitement : les β -bloquants	109
5	Traitement des manifestations cardiaques au cours de situations émotionnelles	109
6	Hémangiomes infantiles prolifératifs	110
6.1	Définition	110
6.2	Les traitements conventionnels	110
6.3	La place des β -bloquants	111
Chapitre III.	Traitement du glaucome	112
1	Le glaucome	112
1.1	Anatomie de l'œil	113
1.2	Physiologie de l'humeur aqueuse	113
1.3	Classification des glaucomes	114
1.4	Physiopathologie	115
2	Traitement	115
2.1	Traitement chirurgical	115
2.2	Traitement pharmacologique	116
2.2.1	Les classes autres que β -bloquants	116
2.2.1.1	Les prostaglandines	116
2.2.1.2	Les α_2 adrénergiques	116
2.2.1.3	Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	116
2.2.1.4	Les parasymphomimétiques	117
2.2.2	La classe des β -bloquants	117
PARTIE III.	LES B-BLOQUANTS A L'OFFICINE	119
Chapitre I.	Dispensation de β-bloquants	120
1	Analyse de l'ordonnance	121
1.1	Au niveau réglementaire	121
1.2	Au niveau technique	121
1.2.1	Vérification des posologies	121
1.2.2	Vérification de l'absence de contre-indication	121
1.2.3	Vérification de l'absence d'interaction	122
2	Conseils	122
2.1	Conseils liés à la prise d'un β -bloquant	122
2.2	Conseils liés aux effets indésirables	123
2.3	Surveillance du traitement	123
3	Facturation des β -bloquants	123

Chapitre II. Ordonnances de β-bloquants	124
1 Insuffisance cardiaque	124
1.1 Commentaire d'ordonnance	124
1.2 Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque	125
2 Hypertension artérielle	127
2.1 Commentaire d'ordonnance	127
2.2 Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'hypertension artérielle	128
3 Migraine	130
3.1 Commentaire d'ordonnance	130
3.2 Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la migraine	130
CONCLUSION	132
BIBLIOGRAPHIE	133
TABLE DES MATIERES	138
TABLE DES ILLUSTRATIONS	145
TABLE DES TABLEAUX	146
SERMENT DE GALIEN	147

Table des illustrations

Figure 1 : Différents types de neurotransmissions effectrices et ganglionnaires	13
Figure 2 : Structure chimique de la dopamine	16
Figure 3 : Structure chimique de la noradrénaline	17
Figure 4 : Structure chimique de l'adrénaline	17
Figure 5 : Structure générale d'un récepteur adrénergique	22
Figure 6 : Structure chimique de la dichloroisoprénaline	31
Figure 7 : Structure chimique de l'isoprénaline	33
Figure 8 : Schéma récapitulatif de la structure chimique des β -bloquants	34
Figure 9 : Courbes doses- actions : β -bloquant	39
Figure 10 : Détection des β -bloquants dans les contrôles anti-dopage	52
Figure 11 : Anatomie cardiaque	66
Figure 12 : Fonctionnement du cycle cardiaque	67
Figure 13 : Modification de la forme du ventricule gauche	72
Figure 14 : Association thérapeutique possible dans une HTA	83
Figure 15 : La redistribution sous endocardique du sangs après administration des β -bloquants	92
Figure 16 : Molécule de propafénone	96
Figure 17 : Profils évolutifs des hémangiomes	110
Figure 18 : Evolution d'un hémangiome sous propranolol	111
Figure 19 : Anatomie de l'œil	113
Figure 20 : Circulation de l'humeur aqueuse	114
Figure 21 : Ordonnance pour une insuffisance cardiaque	124
Figure 22 : Ordonnance pour une hypertension artérielle	127
Figure 23 : Ordonnance pour une migraine	130

Table des tableaux

Tableau 1 : Effets du système sympathique et parasympathique sur les principaux organes	15
Tableau 2 : Distinction entre un récepteur α et β	23
Tableau 3 : Distinction entre un récepteur α_1 et α_2	23
Tableau 4 : Les différents types de récepteurs α	24
Tableau 5 : Distinction entre un récepteur β_1 , β_2 et β_3	24
Tableau 6 : Les différents types de récepteurs β	25
Tableau 7 : Classification usuelle des β -bloquants	56
Tableau 8 : Classification ATC des β -bloquants	56
Tableau 9 : Pharmacologie des β -bloquants	58
Tableau 10 : Classification moléculaire des bêtabloquants	62
Tableau 11 : Spécialités des β -bloquants	64
Tableau 12 : Prévalence de l'insuffisance cardiaque	70
Tableau 14 : période de titration du bisoprolol	78
Tableau 15 : Echelle de gravité de l'hypertension artérielle	79
Tableau 16 : Description du traitement BASIC	93
Tableau 17 : Etude sur l'efficacité des β -bloquants en post-infarctus	94
Tableau 18 : Différenciation des céphalées primaires	103
Tableau 19 : Traitement Basic	125

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Les bêtabloquants : pharmacothérapie, utilisations thérapeutiques et bons conseils à l'officine

Résumé :

Les bêtabloquants sont une classe pharmacologique incontournable de l'arsenal thérapeutique actuel. Ils agissent en bloquant le système adrénergique. Leur action thérapeutique se situe principalement sur les récepteurs β_1 mais ils bloquent également les récepteurs β_2 et β_3 . Il existe une multitude de β -bloquants sur le marché français mais chacun d'entre eux a une pharmacologie propre.

Les indications des β -bloquants ont beaucoup évolué depuis leur mise sur le marché dans les années 60. En cardiologie, ils sont principalement indiqués dans l'insuffisance cardiaque (pourtant, c'est aussi une contre-indication), l'hypertension artérielle (en seconde intention), l'angor, l'infarctus du myocarde, les troubles du rythme. En dehors de la cardiologie les β -bloquants possèdent des indications très variables, notamment dans le glaucome, la migraine, les tremblements, les varices œsophagiennes et récemment dans les hémangiomes infantiles prolifératifs.

Mots-clés :

Bêta-bloquant, hémangiome, insuffisance cardiaque, glaucome, migraine

Abstract :

β -blockers are an essential pharmacological group in today's therapeutic armamentarium. They work by blocking the adrenergic system. Their therapeutic action is mainly on the β_1 receptors but they block also the β_2 and β_3 receptors. There are several β -blockers on the French market but each one of them has its own pharmacology.

Indications for β -blockers have evolved since their first launch on the market in the 60's. In cardiology, they are mainly used for heart failure treatment (although there is also a contraindication), hypertension in second-line treatment, angina, myocardial infarction, rhythm disorders. Aside the cardiology, β -blockers have very different indications, including glaucoma, migraine, tremors, esophageal varices and, recently, childhood proliferative hemangiomas.

Keywords :

Beta-blocker, hemangioma, heart failure, glaucoma, migraine