

Les bêtabloquants : État actuel des connaissances

Beta blockers : Current state of knowledge

Ihsen Zairi, Zeineb Oumaya, Imtinen Ben Mrad, Sofien Kamoun, Fethia Ben Moussa, Boutheina Besbes, Sana Fennira, Khadija Mzoughi, Sondos Kraiem

Service de cardiologie Hôpital Habib Thameur

Résumé

Les bêtabloquants sont des médicaments très couramment utilisés en pratique clinique, mais dont les mécanismes et les effets cliniques ne sont pas toujours bien compris, notamment dans certaines situations cliniques spécifiques. Cet article propose une mise au point des connaissances pharmacologiques sur les différentes générations de β -bloquants, ainsi qu'une révision des indications et des effets secondaires dans des situations particulières, telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'asthme et l'hypertension portale avec varices œsophagiennes.

Mots-clés

Bêtabloquants,
Indications, Effets
indésirables

Summary

Beta-blockers are drugs that are widely used in clinical practice, but whose mechanisms and clinical effects are not always well understood, especially in specific clinical situations. This article proposes a review of pharmacological knowledge on the different generations of β -blockers, as well as a review of indications and side effects in specific situations, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma and portal hypertension with esophageal varices.

Keywords

Beta-blockers,
Indications, Adverse
events.

Correspondance

Ihsen Zairi

Service de cardiologie Hôpital Habib Thameur

Mail : zairihsen@yahoo.fr

INTRODUCTION

Les bêtabloquants constituent des médicaments essentiels utilisés en première ligne dans de nombreuses affections aiguës et chroniques. Le Propranolol présente le premier bêtabloquant développé en 1962 par Mr James Black (1,2,3). Depuis lors, de nombreux composés de ce groupe ont été synthétisés et couramment utilisés en pratique clinique, dans différentes spécialités. De ce fait, une meilleure connaissance des propriétés individuelles de chaque classe des β -bloquants s'impose en vue d'optimiser leur utilisation et profiter de leurs bénéfices essentiellement chez des patients polymorbides.

MÉCANISMES D'ACTION

Les catécholamines endogènes, médiateurs du système nerveux adrénergique, comportent la noradrénaline (norépinéphrine), l'adrénaline (épinéphrine) et la dopamine. La noradrénaline et l'adrénaline agissent à des niveaux plus ou moins importants par l'intermédiaire des récepteurs α (αR) et β (βR) (4,5). Les β -Récepteurs, sur lesquels agissent les bêtabloquants, se divisent en trois types (3) :

- Récepteurs- β_1 ($\beta_1 R$) qui se trouvent principalement au niveau du cœur. Leur blocage conduit à des effets négatifs sur l'inotropisme cardiaque (contractilité du myocarde), chronotropisme (fréquence cardiaque), dromotropisme (conduction du nœud auriculo-ventriculaire), bathmotropisme (excitabilité du myocarde), lusitropisme (vitesse de relaxation) (4).

Par ailleurs, ils sont aussi bien présents au niveau rénal, responsable ainsi de la sécrétion de Rénine par l'appareil juxta-glomérulaire.

- Récepteurs- β_2 ($\beta_2 R$) qui sont présents dans les vaisseaux sanguins, bronches, utérus, pancréas et système digestif. Ils représentent aussi 30% des βR au niveau du cœur. Le blocage de leur action induit, entre autres, une broncho- et/ou vasoconstriction et troubles métaboliques (4).

- Récepteurs- β_3 ($\beta_3 R$) retrouvés surtout dans le tissu adipeux, et pourraient jouer un rôle dans certaines obésités, mais aussi au niveau cardiaque (4).

Une augmentation de l'expression des βR survient avec un traitement chronique par BB. En cas d'arrêt brutal, un phénomène rebond peut survenir (6).

CLASSIFICATION

Les bêtabloquants constituent aujourd'hui une classe ample et hétérogène de médicaments. Ils sont classés selon les propriétés suivantes : la liposolubilité, la cardiosélectivité (β_1 -sélectivité), l'activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) caractérisée par une action agoniste partielle qui s'ajoute à l'effet antagoniste, et enfin l'effet stabilisant de membrane responsable de l'action anti arythmique par des effets dromotrope et inotrope négatifs plus marquées (2,7).

Par ailleurs, les β -bloquants se répartissent en trois générations distinctes en fonction des différences de leurs propriétés pharmacologiques (Tableau 1). Les bloqueurs β de première génération (depuis l'année 1962) sont non sélectifs, en bloquant à la fois les récepteurs β_1 et β_2 ; les bloqueurs β de deuxième génération (établis en 1968) sont plus cardiosélectifs en raison de leur plus grande affinité pour les récepteurs β_1 ; A savoir que cette affinité devient moins marquée avec l'augmentation des doses ; et les bloqueurs β de troisième génération (datent de 1975) présentent une sélectivité variable pour les récepteurs β_1 . Ces derniers présentent également des actions vasodilatatrices en bloquant les récepteurs α_1 -adrénergiques, en activant les récepteurs β_3 -adrénergiques (2), mais aussi par la diminution de la production d'endothéline-1 pour le Carvedilol, et la libération d'oxyde nitrique pour le Nébivolol (4).

EFFETS CARDIO-VASCULAIRES

Les effets cardio-vasculaires incluent initialement la baisse du débit cardiaque par la baisse de la fréquence cardiaque et de la contractilité myocardique. Cette baisse du débit cardiaque est compensée par une augmentation réflexe des résistances périphériques initialement, mais ces résistances tendent à se normaliser et par conséquent la pression artérielle s'abaisse secondairement. D'autres mécanismes peuvent aussi expliquer la baisse de la pression artérielle et sont principalement la diminution de la sécrétion de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire et donc de l'activité du SRAA, la baisse de la libération de Noradrénaline (effets présynaptique), et un effet anti-adrénergique central limité aux bloqueurs lipophiles (4,8). Certains β -bloquants présentent des propriétés antioxydantes et inhibent la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires (4).

Tableau 1 : Tableau comparatif des propriétés des bêtabloquants (4)

		Ratio sélectivité β_1/β_2	Autres propriétés	Demi-vie	Métabolisme	Indications	Dosage	Voie
Non cardiosélectifs	Propranolol (Inderal)	-	MSA	3-6h	Hépatique	VO, Migraine, Hyperthyroïdie, TE	80- 160 mg si ascite, jusqu'à 320mg/j sans ascite en 3 prises	PO
	Sotalol	-	Anti-arythmique de classe III	7-15h	Rénal	arythmie	80-240mg 2x/j	IV
	Labetalol (Trandate)	-	Vasodilatation (α_1 -antagoniste) ASI faible	4-8h	Hépatique	Crise HTA Anévrisme de l'aorte	200mg 2x/j 20-50mg puis 1-2mg/min	PO/IV
Cardiosélectifs	Aténolol	35	-	6-7h	Rénal	HTA (< 60ans)	50-100mg 200mg 1x/j	PO
	Métoprolol succinate	40-79	-	3-5h	Hépatique	IC HTA (<60 ans)	10-15mg IV ; 1-2mg/min	PO/IV
3ème Génération	Bisoprolol	75-103	-	10-12h	Hépatique et rénal	IC HTA (<60 ans)	10mg 1x/j	PO
	Esmolol	33	-	8-9h	Hépatique	Arythmie	0.5-1mg/Kg Puis 50-300 μ g/kg/min	IV
	Carvedilol	Non sélectif	Vasodilatation (α_1 -antagoniste et anti-endothéline 1) Effet anti-oxydant MSA	6-10h	Hépatique	IC HTA (<60 ans) VO	25mg 2x/j 6.25mg 2x/j	PO
	Néбиволол	293	Vasodilatation (NO dépendante) Effet anti-oxydant	10-30h	Hépatique Rénal	IC HTA (<60 ans)	10mg 1x/j 5mg 1x/j	PO

Certains bêta-bloquants ayant un effet stabilisateur de membrane peuvent provoquer le blocage des canaux sodiques ou potassiques et donc un allongement des QRS et de l'intervalle QTc, ce qui potentialise la toxicité en cas de surdosage (8).

D'autre part, les β -bloquants améliorent le débit coronarien en assurant une meilleure perfusion des coronaires suite à la prolongation de la diastole, une redistribution du sang coronaire en faveur de l'endocarde et une diminution du travail cardiaque et des besoins en oxygène (9). Ils permettent aussi de réduire le stress mécanique imposé à la plaque d'athérome et prévenir ainsi de la rupture de la plaque (10). De plus, ce traitement assure une action sur le remodelage myocardique délétère par inhibition des effets mitogéniques des catécholamines (8).

Il est important de rappeler aussi l'effet des β -bloquants sur la baisse de la conduction auriculo-ventriculaire d'où leur activité anti-arythmique (4).

AUTRES EFFETS SYSTÉMIQUES

Les β -bloquants non cardiosélectifs essentiellement peuvent être responsable de bronchospasmes,

vasoconstriction périphérique, troubles du transit intestinal, sécheresse de la bouche et des yeux, ainsi qu'un syndrome dépressif, une insomnie, une fatigue intense et une impuissance sexuelle et la perte de libido (10,11) peuvent être identifiés chez certains malades.

Les β -bloquants non cardiosélectifs et les bloquants β_1 sélectifs sont souvent associés à une élévation du VLDL-cholestérol et des triglycérides de l'ordre de 25% et à une diminution du HDL-cholestérol de 10-15% alors que le cholestérol total n'est pas significativement modifié. Ces effets semblent liés à la suppression de l'activité de la lipoprotéine lipase, et sont moins fréquents si ASI (12).

L'effet diabétogène des bêta-bloquants non cardiosélectifs résulte d'une diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques, d'une diminution de la sensibilité à l'insuline secondaire à une réduction de l'apport sanguin périphérique, d'une augmentation du poids corporel et d'une augmentation de la gluconéogenèse par glycogénolyse secondaire à une activité α_2 non inhibée (9). Le carvedilol, un médicament possédant des propriétés α et β -bloquantes, a un effet favorable sur la sensibilité à l'insuline et la

tolérance au glucose, comparé au métoprolol et à l'aténolol. Ceci est possiblement expliqué par la composante alpha-bloquante, qui est responsable d'une augmentation du flux plasmatique périphérique et de la captation du glucose par le muscle squelettique (13).

Une méta-analyse a montré que l'utilisation des β -bloquants non cardiosélectifs (essentiellement le propranolol, le metoprolol et l'aténolol) entraîne une augmentation d'environ 30 % du risque d'apparition de diabète par rapport au placebo (9).

D'autre part, une hypoglycémie peut survenir suite à l'inhibition de la sécrétion de glucagon et la réduction de la glycogénolyse hépatique, et peut être masquée par l'atténuation des signes sympathiques (4,11).

LES CONTRE-INDICATIONS

Des effets des β -bloquants découlent les contre-indication qui sont l'insuffisance cardiaque décompensée non contrôlée, les bradycardies et hypotensions symptomatiques sévères, les blocs auriculo-ventriculaires de 2ème et 3ème degré, l'angor de Prinzmetal, l'asthme sévère, la dépression, le phéochromocytome non traité, et pour les non cardiosélectifs ; la BPCO ou l'asthme mal contrôlés et le phénomène de Raynaud (pour les agents non cardiosélectifs et sans ASI) (4,10)

UTILITÉ CLINIQUE

Le bénéfice et les indications cliniques des β -bloquants ont été clairement définis dans de nombreuses affections cardiovasculaires et un accord sur leur utilité potentielle a été clairement établi dans de nombreux contextes cliniques, en dehors des contre-indications (10).

L'hypertension artérielle

Les bêta-bloquants ont été utilisés comme traitement de première ligne de l'hypertension artérielle depuis la fin des années 1960, mais la solidité des preuves de leur utilisation comme traitement de première ligne sans indications convaincantes est un sujet de controverse. De 2004 à 2006, trois méta-analyses ont été publiées, ont montré que les bêta-bloquants étaient moins efficaces sur la réduction de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde et les décès, que les autres familles d'antihypertenseurs (14).

Des études récentes ont montré même une augmentation de la mortalité et de survenue d'AVC chez les hypertendus traités par β -bloquants, particulièrement chez des patients de plus de 60 ans. Les mécanismes impliqués sont peu clairs. De ce fait, pour cette population, les β -bloquants n'ont pas de place comme antihypertenseur de premier choix en monothérapie, sauf en cas de tachyarythmie. Pour les patients moins âgés, les β -bloquants de 1re ou 2e génération ne représentent plus un traitement de première ligne en monothérapie(15), sauf selon les guidelines britanniques de 2011 et canadiennes de 2016 (4). Concernant les urgences hypertensives, également pendant les grossesses, le labetalol avec son effet vasodilatateur lié à l'antagonisme non spécifique β et α , est une alternative de premier choix par rapport aux dérivés nitrés ou antagonistes du calcium (4,15).

Pour l'HTA secondaire, chez les patients atteints d'un phéochromocytome, les bêta-bloquants sont également efficaces pour contrôler la tachycardie sinusale, mais s'ils sont administrés seuls, une crise d'hypertension peut survenir à la suite d'une constriction non opposée des α -récepteurs (10).

Insuffisance coronaire

Dans la coronaropathie stable asymptomatique et en absence de dysfonction ventriculaire gauche, il n'y a pas de bénéfice des β -bloquants sur la survie des patients selon une méta-analyse de 2016 basée sur 4 études observationnelles (4). En cas d'angor, cette molécule présente le traitement de première ligne avec des anticalciques, étant efficaces aussi bien sur les symptômes que sur la capacité physique. Cependant, vu leur effet vasoconstricteur, les β -bloquants sont proscrits en cas de vasospasme coronarien ou de prise de cocaïne. Par ailleurs, suite à un infarctus aigu du myocarde, ils ont été recommandés à long terme chez tous les patients sur la base de plusieurs études de l'époque pré-coronarographie ayant démontré une réduction significative de mortalité cardiovasculaire (4,16) en limitant l'étendue de l'infarctus et le risque de survenue des arythmies (10,16,17). Cette indication est actuellement débattue dans les IDM avec fonction cardiaque préservée. Dans ce contexte, une étude prospective et multicentrique récente (CLARIFY registry) a constaté une diminution de la mortalité toutes causes comprises à 30 jours d'un infarctus et une diminution significative de la mortalité cardiovasculaire à une année, sous traitement β -bloquants. Ces effets bénéfiques se perdent au-delà de 1-3 ans (17,18).

Par conséquent, il existe une discordance entre les recommandations récentes de l'ESC 2018 qui ne se prononcent pas sur la durée du traitement, et les recommandations américaines, plus anciennes, qui proposent encore de maintenir durant 3 ans le traitement β -bloquants post IDM. Des études randomisées (REDUCE-SWEDEHEART) sont actuellement en cours pour essayer de résoudre ce débat. Par contre, en cas d'insuffisance cardiaque post-infarctus, il est indiqué dès les premières 24 h en absence de contre-indication, et à maintenir au long cours (recommandation de classe I pour ESC/AHA) (4).

Insuffisance cardiaque

Tous les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique, liée à une cardiomyopathie ischémique ou non ischémique, à une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (FEVG<40%), doivent être mis précocement sous β -bloquants, sauf en cas de contre-indication (classe I, niveau de preuve A) (19). Chez les patients ayant une dysfonction systolique du ventricule gauche post-infarctus de myocarde, le β -bloquant est recommandé à long terme en plus du reste du traitement anti ischémique pour réduire la mortalité (4,10).

En effet, la dysfonction systolique est associée à une hyperactivité neurohumorale (système nerveux sympathique et rénine-angiotensine-aldostérone), bien que bénéfique dans les premiers stades de l'insuffisance cardiaque, en contribuant à l'amélioration de la qualité de vie des patients, elle aggrave le remodelage cardiaque et accélère l'altération de la fraction d'éjection systolique (9). D'où découle l'intérêt du traitement par β -bloquants dans l'inhibition de l'activité sympathique, du remodelage myocardique et la protection contre les arythmies, et l'augmentation de la survie de plus de 30% selon des études récentes (4). Une étude multicentrique récente (OFICA) qui a inclut 1658 patients insuffisants cardiaques, a étudié la relation entre fréquence cardiaque à la sortie de l'hôpital et la mortalité à un an et a montré que la baisse de la fréquence cardiaque améliore la survie à un an de 41%. Cependant, chez les insuffisants cardiaque en fibrillation atriale, la fréquence cardiaque n'est pas lié à la mortalité, et les bêta-bloquants n'améliorent pas la survie (20).

Une initiation progressive avec up-titration en doublant la dose toutes les 2 semaines est recommandée. Les molécules et les dosages sont détaillées dans le tableau 2 (4).

Tableau 2 : Les β -bloquants recommandés dans l'insuffisance cardiaque : molécules et doses

Molécule	Cavedilol (CIBISII trial)	Bisoprolol (COPERNICUS)	Métoprolol succinate (MERIT-HF trial)	Nebivolol (SENIORS15)
Dose initiale	6,25- 12,5mg /j	1,25mg/j	12,5-25mg/j	2,25-5mg/j
Objectif	25mg*2 /j	10mg /j	200mg/j	10mg /j

Des études ont démontré une supériorité du carvedilol particulièrement par rapport au métoprolol tartrate, concernant la réduction de mortalité et amélioration de la FEVG, vue ses effets vasodilatateur, anti-endothéline-1, antioxydant et ses effets métaboliques favorables. Cependant, la réduction de 6% de mortalité sous carvedilol face au métoprolol dans l'étude randomisée COMET a été critiquée en raison d'un sous-dosage et une formulation de courte action du dernier. Dans ce contexte, les guidelines ne favorisent aucun des quatre β -bloquants en particulier (4,10).

Le nébivolol (sélectif et vasodilatateur) pourrait aussi jouer un rôle, en effet, une analyse rétrospective de sous-groupe de l'essai SENIORS suggère un bénéfice similaire en termes de survie, notamment dans un sous-groupe de patients présentant des caractéristiques similaires en termes d'âge et de fraction d'éjection à celles des essais sur le métoprolol, le bisoprolol et le carvedilol (9).

En cas de décompensation cardiaque, les guidelines actuelles proposent de continuer les β -bloquants sauf en cas d'hypotension, bradycardie ou choc cardiogénique. Dans ce contexte, une méta-analyse de 2015 (6 études dont 1 randomisée) a suggéré que la suspension du β -bloquants augmente de la mortalité intra hospitalière à court terme et la ré hospitalisation combinée avec mortalité (4,21).

Concernant l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, ni les guidelines américaines ni européennes recommandent les β -bloquants, ils sont souvent utilisés par analogie à l'insuffisance cardiaque à FEVG diminuée malgré l'absence de données claires (4)

Les arythmies

Les β -bloquants représentent le traitement freinateur de première ligne lors des troubles du rythme supraventriculaire, notamment la fibrillation et le flutter auriculaire (4). En présence de WPW, Les β -

bloquants peuvent être utilisés si la voie accessoire est incapable d'une conduction antérograde rapide, comme l'ont démontré des études électro physiologiques. En effet, ils ne bloquent pas la voie accessoire et peuvent même améliorer la conduction, ce qui entraîne une réponse ventriculaire très rapide pouvant conduire à une hypotension grave ou à un arrêt cardiaque. Pour ces raisons, les bêta-bloquants sont contre-indiqués dans les arythmies associées au syndrome WPW. Ils sont également contre-indiqués chez les patients présentant une dysfonction sinusale ou syndrome de bradycardie/tachycardie, du fait qu'un arrêt sinusal avec syncope peut se produire (10).

Pour les troubles du rythme ventriculaire tels que les tachycardies ventriculaires idiopathiques, les cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit et les autres maladies congénitales, le Sotalol est le traitement de choix vu ses propriétés non sélectif, anti arythmiques de classe III, en bloquant l'efflux de K⁺. Par contre, devant le risque de prolongement du QT, il n'est pas recommandé dans le syndrome de QT long (LQT), ni dans le traitement de la « torsade de pointes » (4).

Par ailleurs, les β-bloquants sont un pilier du traitement du syndrome LQT (22). Ils sont recommandés chez les patients diagnostiqués comme atteints de LQTS, et doivent être envisagés chez les patients porteurs d'une mutation causale du LQTS mais dont l'intervalle QT est normal. L'augmentation du tonus sympathique (par exemple pendant l'exercice) est l'un des plus importants déclencheurs d'arythmie dans le LQT1 (qui est causé par des mutations dans le gène KCNQ1 entraînant une réduction du courant IKs), et peut être évité par les β-bloquants (23,24). Dans le cas du LQT2 (causé par la perte de fonction des IKr), on pense que les β-bloquants sont moins efficaces que dans le cas du LQT1. Des études récentes comparant l'efficacité de différents bloqueurs ont montré que le propranolol et le nadolol étaient aussi efficaces l'un que l'autre, tandis que le métoprolol avait une efficacité anti-arythmique nettement moindre (25).

La cirrhose

Il est important de noter que le blocage de β-adrenergic conduit à une diminution plus prononcée du gradient de pression veineuse hépatique chez les patients atteints de cirrhose hépatique, puisque ces patients présentent une vasodilatation splanchnique et une circulation hyperdynamique (26). Les β-bloquants non cardiosélectifs (Tableau 3) ont alors un effet bénéfique

par vasoconstriction splanchnique (effet β₂) et réduction du débit cardiaque (effet β₁)(4). Cela explique pourquoi les β-bloquants non cardiosélectifs ne sont généralement pas efficaces pour prévenir le développement de varices chez les patients atteints de cirrhose (26), mais pourraient être capables de prévenir la progression de petites à grandes varices (27). Ils sont alors indiqués dans les préventions primaire et secondaire d'un saignement en présence des varices œsophagiennes, des varices de petite taille en cas de lésions érythémateuses et de Cirrhose Child Pugh C (4).

Tableau 3 : les β-bloquants indiqués dans la cirrhose hépatique et leurs dosages

Propranolol	carvedilol
Introduit au dosage de 20 à 40 mg 2x/j	Un effet plus puissant sur la réduction du gradient de pression veineuse hépatique
Une titration de 20 mg par prise tous les 2-3 jours	Agit sur les non-répondeurs au propranolol (25)
Le dosage recommandé = la dose la plus élevée tolérée	Le dosage initial est de 6,25 mg/j.

En cas de dysfonction circulatoire : pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg, natrémie inférieure à 130 mEq/L, insuffisance rénale, syndrome hépatorénal, et ascite réfractaire, il faut diminuer ou suspendre le traitement et reprendre après correction du facteur précipitant, en repartant de la dose minimale (4,28).

Les autres indications des β-bloquants incluent la thyrotoxicose, la prévention de la migraine, le tremblement essentiel, le sevrage de toxicomanie et le glaucome à angle ouvert(4,29) .

La thyrotoxicose

Dans le cadre de l'hyperthyroïdie, des études comparatives récentes suggèrent que l'aténolol (200 mg par jour), le métoprolol (200 mg par jour), l'acébutolol (400 mg par jour), l'oxprénolol (160 mg par jour), le nadolol (80 mg par jour) et le timolol (20 mg par jour) produisent une réponse clinique bénéfique égale à celle observée avec le propranolol (160 mg par jour) (30).

Administré à des doses adéquates, le propranolol s'est révélé efficace pour contrôler l'hypercalcémie thyrotoxique. Les effets secondaires mineurs (nausées, maux de tête, fatigue, etc.) sont assez fréquents, mais dans l'ensemble, les bêta-bloquants sont bien tolérés. En

complément des médicaments antithyroïdiens ou de l'iode radioactif, les bêta-bloquants produisent une réponse clinique satisfaisante dans le contrôle des symptômes en attendant un diagnostic ou un traitement définitif, dans les semaines ou les mois qui précèdent l'euthyroïdie (30).

Le tremblement essentiel

Le tremblement essentiel est un trouble du mouvement courant qui provoque souvent un handicap fonctionnel, pouvant entraîner des difficultés physiques et émotionnelles (31). D'après une méta-analyse récemment publiée, il semble que la réponse clinique aux bêta-bloquants soit variable et surtout partielle. Les études montrent une amélioration chez seulement 40 à 50 % des patients. Le propranolol semble être le plus efficace pour réduire l'amplitude du tremblement, mais pas sa fréquence. La dose optimale varie de 240 à 320 mg/jour ; au-delà de 320 mg, aucun bénéfice clinique particulier n'est obtenu (32).

Cas particuliers : en présence d'autres comorbidités :

Asthme

Une controverse existe sur la sécurité de l'utilisation des bêta-bloquants chez les personnes souffrant d'asthme léger à modéré. Les études examinant l'efficacité de l'utilisation des bêta-bloquants chez les patients souffrant d'asthme léger à modéré ont montré peu ou pas d'effets indésirables par rapport aux non asthmatiques, mais ils ne sont généralement pas utilisés en raison des risques potentiels (11,33). En effet, le traitement bêta-bloquant induit un bronchospasme surtout en cas d'exposition aiguë chez des patients asthmatiques vu l'absence d'opposition à l'activation cholinergique (4).

Si l'asthme est non sévère ou bien contrôlé, les bénéfices des bêta-bloquants chez les insuffisants cardiaques dépassent les risques, et dans ce cas, les cardiosélectifs sont ceux à choisir. Le patient doit être informé des risques dès le début du traitement et doit être mis sous surveillance médicale rapprochée, à doses progressives. A savoir que la bronchoconstriction répond au traitement bêta-agoniste et qu'elle peut être atténuée par un traitement concomitant d'anticholinergiques de longue action (4,33).

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

La BPCO est fréquemment associée à l'insuffisance cardiaque ou à la cardiopathie ischémique au vu des facteurs de risque communs. Le risque cardiovasculaire augmente chez des patients BPCO au vu du remodelage ventriculaire et du risque d'arythmie, qui est encore plus élevé pendant les exacerbations. Une diminution de la mortalité en rapport avec une amélioration de la fonction cardiaque a été constatée chez les patients atteints d'une BPCO sous bêta-bloquants, vu leur rôle protecteur contre l'effet inotrope et chronotrope des bêta-agonistes inhalés et grâce à l'augmentation de la densité des B2R au niveau pulmonaire améliorant ainsi l'efficacité des bêta-agonistes (4). D'autre part, en cas d'insuffisance cardiaque, l'utilisation de bêta-bloquants cardiosélectifs réduit la libération de cytokines inflammatoires systémiques telles que l'interleukine-6 et modifie la distribution des leucocytes, ce qui peut également avoir un impact sur l'inflammation pendant les infections respiratoires. Ils inhibent également la chimiotaxie des neutrophiles et la production de radicaux libres, et réduisent la libération d'endothéline-1, un peptide bronchoconstricteur impliqué dans la pathogenèse des exacerbations de la BPCO (34). En conséquence, en cas d'indication cardiaque et BPCO associées, la prescription d'un bêta-bloquant cardiosélectif est plutôt recommandée (4).

Il est aussi important de mentionner que même en absence de maladie cardiaque, les bêta-bloquants ont leur place ; en effet, nous avons identifié dans la littérature 18 études observationnelles portant sur l'efficacité des bêta-bloquants chez les patients atteints de BPCO ; une réduction de la mortalité toutes causes confondues a été observée (35). La première étude prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo - BLOCK COPD - est actuellement en cours pour évaluer l'effet du Métoprolol sur l'évolution de la maladie et la fréquence des exacerbations (4,36).

Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) :

Une contre-indication à l'utilisation des bêta-bloquants en cas d'AOMI a été souvent évoquée en raison de la diminution du débit cardiaque et de la vasoconstriction (4).

Actuellement, aucune preuve ne suggère que les bêta-bloquants ont un effet négatif sur le périmètre de marche, la circulation sanguine des membres inférieurs,

la résistance vasculaire et la température de la peau chez les personnes souffrant de claudication intermittente (37,38).

Au contraire, une étude randomisée récente a constaté une amélioration de la distance totale parcourue et de l'index « cheville-bras » sous nébivolol et métoprolol. Avec une distance plus grande jusqu'à l'apparition de la claudication sous nébivolol (4). Les nouveaux β -bloquants de troisième génération comme le carvedilol ou le nébivolol ont des propriétés vasodilatatrices qui pourraient être particulièrement bénéfiques (39). Toutefois, en raison de l'absence d'essais publiés à grande échelle, les bêta-bloquants doivent être utilisés avec prudence (37).

Chez les artéritiques hypertendus, la prescription des β -bloquants n'est pas le premier choix dans les recommandations de l'ESC 2018 (classe IIb C) (15).

Pendant la grossesse

Bien que l'expérience soit limitée, les β -bloquants sont considérés comme indiqués chez les femmes enceintes en cas d'hypertension artérielle, de sténose mitrale avec hypertension pulmonaire, de coarctation de l'aorte, de Maladie de Marfan, de cardiopathie ischémique, d'arythmies supraventriculaires et ventriculaires, et peuvent être poursuivis pendant l'accouchement. Les agents cardiosélectifs, sans effet sur la contraction

utérine sont préférés (10,40).

En péri opératoire

Les β -bloquants peuvent offrir une certaine protection contre l'infarctus du myocarde pendant la période péri-opératoire d'une chirurgie extra cardiaque, mais au prix d'un risque plus élevé d'hypotension, de bradycardie, d'accident vasculaire cérébral et de mortalité (6).

Concernant les chirurgies cardiaques, essentiellement le pontage aorto-coronarien, bien que les β -bloquants puissent réduire le risque d'arythmies postopératoires, des études montrant qu'elles ont un effet pratiquement neutre sur la mortalité péri-opératoire, les accidents vasculaires cérébraux ou la durée du séjour (41).

CONCLUSION

Les β -bloquants présentent une composante essentielle de l'arsenal médical et occupent un créneau important dans la médecine moderne, particulièrement dans l'ensemble des pathologies cardio-vasculaires. Parallèlement, leur utilisation clinique semble très répandue, au-delà de la base de connaissances établies. La formation des différents intervenants pourrait réduire l'écart entre les avantages perçus et prouvés de la thérapie par les β -bloquants.

REFERENCES

- Ogrodowczyk M, Dettlaff K, Jelinska A. Beta-Blockers: Current State of Knowledge and Perspectives. *Mini Rev Med Chem.* 2016;16(1):40-54.
- Do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three Generations of β -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *CHYR.* 2019;15:22-31.
- Farzam K, Jan A. Beta Blockers. StatPearls Publishing. 2020
- Lopes DD. Comment utiliser correctement les β -bloquants ? *Rev Med Suisse* 2018; 14. 2097-2101.
- Leone M, Martin C, Michel F. Sympathomimétiques: Pharmacologie et indications thérapeutiques en réanimation. *Anesthésie-Réanimation.* 2008.
- Argulian E, Bangalore S, Messerli FH. Misconceptions and Facts About Beta-Blockers. *Am J Med.* 2019;132(7):816-819.
- Béta-bloquants . Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org>.
- Khalid MM, Galuska MA, Hamilton RJ. Beta-Blocker Toxicity. StatPearls Publishing; 2020.
- Gorre F, Vandekerckhove H. Beta-blockers: focus on mechanism of action Which beta-blocker, when and why? *Acta Cardiologica.* oct 2010;65(5):565-70.
- López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J.* 2004;25(15):1341-1362.
- Tucker WD, Sankar P, Kariyanna PT. Selective Beta-1-Blockers . StatPearls Publishing; 2020.
- Roberts WC. Recent studies on the effects of beta blockers on blood lipid levels. *Am Heart J.* mars 1989;117(3):709-14.
- Day JL, Simpson N, Metcalfe J, Page RL. Metabolic consequences of atenolol and propranolol in treatment of essential hypertension. *BMJ.* 1979;1:77-80.
- Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Michel Azizi and al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the

- management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2018) 39, 3021-3104.
16. Safi S, Sethi NJ, Nielsen EE, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen JC. Beta-blockers for suspected or diagnosed acute myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 .
 17. Sorbets E, Steg PG, Young R, Danchin N, Greenlaw N, Ford I, et al. First-line anti-ischaemic agents use and long-term clinical outcomes in stable coronary artery disease. Insights from the CLARIFY registry. 2018:18.
 18. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25:1341-1362.
 19. Ponikowski P, A. Voors A, D. Anker S, Bueno H, G. F. Cleland J and al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | *European Heart Journal* (2016) 37, 2129-2200.
 20. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(24):2885-96.
 21. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(8):647-53.
 22. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent?. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):41-44.
 23. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001; 103(1):89±95.
 24. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, Swan H, Bithell C, Spazzolini C, et al. High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation*. 2009; 119(2):215±21.
 25. Grandi E, Ripplinger CM. Antiarrhythmic mechanisms of beta blocker therapy. *Pharmacological Research*. 2019;146:104274.
 26. Reiberger T, Mandorfer M. Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2017;66(4):849-59.
 27. Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004;127(2):476-84.
 28. Maharaj S, Seegobin K, Perez-Downes J, Bajric B, Chang S, Reddy P. Severe carvedilol toxicity without overdose - caution in cirrhosis. *Clin Hypertens* . 2017;23.
 29. Beta Adrenergic Blocking Agents. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
 30. Feely J, Peden N. Use of B-Adrenoceptor Blocking Drugs in Hyperthyroidism. *Drugs*. 1984;27(5):425-46.
 31. Koller WC, Hristova A, Brin M. Pharmacologic treatment of essential tremor. *Neurology*. 2000;54(4):30-38.
 32. Netgen. Tremblement essentiel : diagnostic différentiel et traitement. *Revue Médicale Suisse*. 2001.
 33. Pozzi R. True and presumed contraindications of beta blockers. Peripheral vascular disease, diabetes mellitus, chronic bronchopneumopathy. *Ital Heart J*. 2000;1(8):1031-7.
 34. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *European Respiratory Journal*. 2016;48(3):880-8.
 35. Suissa S, Ernst P. Beta-Blockers in COPD: A Methodological Review of the Observational Studies. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;15(5):520-5.
 36. Bhatt SP, Connett JE, Voelker H, Lindberg SM, Westfall E, Wells JM, et al. B-Blockers for the prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (BLOCK COPD): a randomised controlled study protocol. *BMJ*. 2016;6:6.
 37. Paravastu SCV, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9.
 38. Paravastu SCV, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(1):66-70.
 39. Espinola-Klein Christine, Weisser Gerhard, Jagodzinski Annika, Savvidis Savvas, Warnholtz Ascan, Ostad Mir-Abolfazl, et al. B-Blockers in Patients With Intermittent Claudication and Arterial Hypertension. *Hypertension*. 2011;58(2):148-54.
 40. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink J, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, and al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*. 2018; 39, 3165-3241.
 41. Brinkman W, Herbert MA, O'Brien S, Filardo G, Prince S, Dewey T, et al. Preoperative B-Blocker Use in Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: National Database Analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174(8):1320-7.