

MEDICAMENTS MODIFIANT L'ACTION DU SYSTEME NERVEUX ORTHOSYMPATHIQUE UTILISES EN PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

J.M. Fauvel 2009

L'étude de ces médicaments ne peut être envisagée sans avoir revu au préalable les notions concernant les récepteurs alpha et bêta adrénergiques, leur répartition, leur action, et leur régulation.

De même la révision des cours de pharmacologie donnés dans ce domaine nous paraît absolument indispensable.

(plan)

1 - LE SYSTEME ORTHO Σ

Des stimuli

Des centres

Des effecteurs * terminaisons des neurones sympathiques
* nerfs splanchniques

Les agents médiateurs

3 catécholamines Dopamine (au niveau cérébral)

NorAdrénaline

Adrénaline

Les récepteurs adrénergiques Répartition des récepteurs alpha et β et effets de la stimulation
La régulation de ces récepteurs

Les récepteurs dopaminergiques D.A.

2 - CATECHOLAMINES

2 - 1 ADRENALINE Epinephrine

2 - 2 NORADRENALINE Norépinéphrine

2 - 3 DOPAMINE

3 - β STIMULANTS

3 - 1 RECEPTEURS β 1 + β 2

Isoprénaline, ISUPREL*

3 - 2 RECEPTEURS β 1

Dobutamine, DOBUTREX*

3 - 3 RECEPTEURS β 2 à visée cardiaque :

Dopexamine : DOPACARD°

4 - β BLOQUANTS

4 - 1 MODE D'ACTION

4 - 2 CLASSIFICATION ° β 1 sélectivité, cardio-sélectivité

° Activité sympathomimétique intrinsèque

° Autres propriétés

4 - 3 INDICATIONS CARDIOLOGIQUES

A) H.T.A : Mécanisme d'action Efficacité

B) INSUFFISANCE CORONARIENNE Mécanisme d'action

- angor - infarctus - angioplastie -xie extracardiaque chez le coronarien

C) TROUBLES DU RYTHME - Supra-ventriculaires - Ventriculaires

D) CARDIOTHYROSES

E) MYOCARDIOPATHIES HYPERTROPHIQUES

F) PROLAPSUS MITRAL

G) DISSECTION AORTIQUE, MALADIE ANNULO ECTASIANTE, MARFAN

H) SELON LE TERRAIN Femme enceinte : H.T.A. gravidique Sujet âgé insuffisant rénal et hépatique

I) INSUFFISANCE CARDIAQUE carvedilol KREDEX*,

bisoprolol CARDENSIEL* CARDIOPOR*

métoprolol SELOZOK°

nébivolol TEMERIT°

4 - 4 CONTRE-INDICATIONS

ABSOLUES * blocs auriculo-ventriculaires, maladie du sinus , bradycardie importante < 45

* insuffisance cardiaque décompensée

RELATIVES * asthme - bronchospasme

* hypertension artérielle pulmonaire

* association avec amiodarone

* syndrome de Raynaud

PRUDENCE SI

4 - 5 EFFETS SECONDAIRES INDESIRABLES

4 - 6 ASSOCIATIONS DANGEREUSES

4 - 7 CONDUITE

5 - alpha STIMULANTS

Alpha 1 STIMULANT midodrine GUTRON*

alpha 2 - STIMULANTS groupe des antihypertenseurs centraux

alpha méthyl dopa - ALDOMET*

Clonidine - CATAPRESSAN*

Rilmenidine - HYPERIUM*

Monoxidine - PHYSIOTENS*

6 - alpha - BLOQUANTS

6 - 1 RECEPTEURS alpha 1 + alpha 2

Phentolamine-REGITINE*

6 - 2 RECEPTEURS alpha 1

Prazosine, ALPRESS LP*

Urapidil, EUPRESSYL* MEDIATENSYL*

6 - 3 RECEPTEURS alpha 1 + alpha 2 ET β 1 + β 2 Labetalol-TRANDATE*

- α_2 : Situés de manière prédominante sur le versant présynaptique :
 - > feed back, rétrocontrôle inhibiteur de la libération neuronale de la NA
- il y en a aussi des post synaptiques ---> vasoconstriction, inhibée / inhibiteur Ca la libération de NA ----> baisse de l' AMPcyclicque subdivisés en 4 sous types

Dans l'encéphale : α_1 et α_2 semblent présenter des différences

- . En fait la différence entre α_1 et α_2 ne se fait pas en fonction de la localisation mais en fonction des effets des agonistes et antagonistes sélectifs

α_1 : agonistes ---> vasoconstriction, \uparrow TA antagonistes ---> \downarrow TA
 α_2 présyn : agonistes : \downarrow de la libération NA antagonistes : \uparrow libér NA
 α_2 centraux : agonistes : \downarrow du tonus sympathique, \uparrow du tonus parasympathique

Répartition des récepteurs α et β et effets de la stimulation

- coeur : ++ des β_1 réc: \uparrow fréquence contractilité conduction excitabilité : \uparrow DC et MV O2
 mais 15 % de β_2 oreillettes = fréquence ++
 de + : + récemment :
 des récepteurs α_1 : + au niveau auriculaire que ventriculaire
 stimul : \uparrow contractilité sans modification fréquence.
 α_2 : stimul : ---> bradycardie
- app juxtaglomérulaire rénal : β_1 : secr rénine α : sécrétion de rénine
- artères, veines * cutanées, viscérales, muqueuses, glandes salivaires, sudorales ,
 α_1, α_2 : vasoconstr > β_2 : vasodilat
 * coronaires : difficile ; α_1 ++ : vasoconstr. > β_2 vasodilat
 * Vx muscles squelettiques β_2 vasodilat. > α vasoconstr
 * Vx pulmonaires : β_2 vasodilat
- Bronches : β_2 dilat > α_1 : bronchoconstr
- Utérus gravide : β_2 : relaxation > α : contraction
- Intestin : $\alpha_1, \beta_1, \beta_2$: relâchement
- Oeil : α : mydriase β_2 : myosis β_1 : sécrétion humeur aqueuse
- Métabolisme : t. adipeux : β_1 et 2 : lipolyse
 pancréas : β_2 : augmente insulino secr. α : diminution
 glycogénolyse musculaire: β_2 hépatique : α_1, β_1 et 2
- lymphocytes : β_2
- plaquettes : α_2 : agrégation plaquettaire

La régulation de ces récepteurs

- va se faire essentiellement par modification de leur nombre.
- cela est bien observé pour les β récepteurs
- agonistes ---> tachyphylaxie : down regulation ; sollicitation intense, prolongée ---> diminution du nombre des récepteurs et de la réponse
- antagonistes ---> accidents à arrêt : up regulation ; la cellule a multiplié le nombre des récepteurs , si on supprime l'agent bloquant : un nombre important de récepteurs est disponible ---> pour une sollicitation physiologique d'intensité normale, on aura une réponse excessive.

Les récepteurs dopaminergiques D.A.

Ils sont de 2 sortes

- D.A. 1 = situés au niveau du rein ++ du mésentère des coronaires du cerveau
 stimulation par Dopamine à faibles doses ---> vasodilatation
- D.A. 2 : présynaptiques ---> inhibition de la libération de NA

2 - CATECHOLAMINES

2.1 - ADRENALINE (nouvelle DCI: Epinéphrine)

Ampoules à 0,25 mg, 0,50 mg, 1 mg, utilisée à raison de 0,02 à 0,4 mcg/Kg/min.

Elle est neutralisée si elle est mélangée dans la même tubulure avec un soluté de bicarbonate de sodium.

Stimule les récepteurs alpha 1 et alpha 2, et aussi β_1 et β_2 .

A faibles doses (0,02 à 0,04 μ g/kg/min) : stimulation β_2 ---> vasodilatation (tissus musculaires ++)

A doses moyennes (0,04 à 0,2 µg/kg/min) : stimulation β₂ ---> vasodilatation et alpha 1 ---> vasoconstriction (cutané - splanchnique), s' équilibrant.

A doses fortes (0,2 à 0,4 µg / kg / min : stimulation alpha 1 surtout et vasoconstriction.

Action brutale : vasoconstriction diffuse, augmentation de la fréquence cardiaque et possibilité d'arythmie, diminution du débit rénal.

Indications:

* arrêt cardiorespiratoire (en dehors d' une étiologie demandant un traitement spécifique):

- asystolie: bolus IV : bolus initial de 3 mg à renouveler toutes les 3 minutes, en augmentant à 5 mg en cas d'échec

- troubles du rythme : bolus initial de 1 mg à renouveler toutes les 3 minutes, en augmentant à 3 à 5 mg en cas d'échec

* choc anaphylactique: 0,25 mg au minimum / voie sous cutanée associée à un remplissage vasculaire sous forme de grosses molécules en intraveineux rapide ; une nouvelle injection peut être refaite dix minutes après et un relais intraveineux peut être décidé en cas d' effet insuffisant (bolus de 0,1 mg) ; le corticoïde est moins intéressant ; l'oxygène est à associer ;

Des seringues auto-injectables sont commercialisées (ANAHHELP* 1 ml = 1 mg, SC ou IM,

ANAKIT* 1 ml = 1 mg, SC) (figure)

* oedème laryngé ± laryngospasme : aérosol d'adrénaline 1 mg dans 3 ml de ClNa et nébuliseur

* aussi utilisée en association avec les anesthésiques locaux, car elle ralentit leur élimination et assure une hémostase locale, par exemple par les dentistes, et sa résorption peut être dangereuse chez le coronarien.

2 . 2 - *NORADRENALINE* LEVOPHED*, amp à 4 mg. Débuter à 0,1 µg /kg/min

Agoniste naturel des récepteurs alpha, avec très peu d'action sur les récepteurs β.

Effet puissant, immédiat: vaosonstriction cutanée et viscérale intense, élévation de la pression artérielle, diminution de la perfusion rénale.

Doit être utilisé par voie intraveineuse stricte ou mieux par voie centrale, en perfusion (si le produit sort de la lumière vasculaire, on observe une gangrène ischémique des tissus).

Indication limitée à certains états de choc, en sachant qu'on risque de majorer l'ischémie rénale et de faciliter la défaillance cardiaque.

2 . 3 - *DOPAMINE* Amp à 10 ml, 50 mg et 200 mg.

Effet hémodynamique variable selon la posologie utilisée.

- A faible dose (0,5 à 2 µg/Kg/min.) agit presque exclusivement sur les récepteurs dopaminergiques

DA₁, intrarénaux et splanchniques essentiellement, avec augmentation de la diurèse et de la natriurèse.

- A dose moyenne (5 à 15 µg/Kg/min) démasque une action β₁ stimulante, inotrope + avec augmentation de la fréquence, de la contractilité, de l'excitabilité, du débit cardiaque, et de la consommation d'oxygène, mais moins accusée qu'avec l'ISUPREL°.

- A forte dose (au-delà de 15 µg/Kg/min) montre un effet alpha stimulant, avec une vasoconstriction en particulier au niveau du rein, une élévation tensionnelle, et un effet stimulant alpha 2 présynaptique.

L'indication principale : insuffisance circulatoire aigue d'origine septique.

3 - BETA-STIMULANTS

3 . 1 - STIMULANT DES RECEPTEURS β 1 ET β 2

- Isopropyl-nor-adrenaline, isoprotérénol - ISUPREL* : amp à 0,2 mg.

Stimulation β₁ : augmentation de la fréquence sinusale, de la contractilité, de la conduction auriculo-ventriculaire et aussi franche augmentation de l'excitabilité.

Beaucoup plus tachycardisant que la dobutamine, pour un effet inotrope comparable.

Augmente considérablement la consommation d'oxygène.

Stimulation β₂: vasodilatation au niveau musculaire, pulmonaire et bronchodilatation.

Utilisé dans la prévention des syncopes en cas de bloc auriculo-ventriculaire, le temps de mettre en place une sonde d'entraînement électrosystolique. On dilue 5 ampoules dans un flacon de 250 cc de sérum glucosé, et le débit est adapté en fonction de la fréquence cardiaque ; la surveillance scopique est nécessaire en raison du risque de provoquer une tachycardie ventriculaire ou même une fibrillation ventriculaire.

3 . 2 - STIMULANT DES RECEPTEURS β 1

Dobutamine, DOBUTREX* : ampoule à 250 mg, 2,5 à 15 µg / kg / min.

Effet inotrope très net, comparable à celui de l'isopropyl nor adrénaline, mais effet chronotrope 5 fois moins important (moindre majoration de la consommation d'oxygène) et effet bathmotrope moins important.

Effet de stimulation alpha très minime, à la différence de la dopamine.

Va donc entraîner une augmentation du débit cardiaque, une diminution des pressions de remplissage, une augmentation de la diurèse et de l'excrétion sodée.

Indiqué dans les défaillances myocardiques sévères, aiguës (choc cardiogénique de l'infarctus, embolie pulmonaire grave, sortie de circulation extracorporelle) ou chroniques (insuffisance cardiaque très évoluée, myocardiopathies primitives dilatées).

Comme pour tous les stimulants des récepteurs β , il y a un phénomène de "down regulation" qui s'accompagne donc d'une tachyphylaxie et après 4 jours de perfusion continue à la même posologie, on perd 43 % de l'efficacité du produit. On peut l'associer à des vaso-dilatateurs veineux (nitrés) ou aussi avec la dopamine à posologie dopaminergique en particulier.

3 . 3 - STIMULANT DES RECEPTEURS β 2

- *dopexamine* : DOPACARD° : A 5 ml : 50 mg 1 à 4 μ g / kg / min IV.

Dans l'insuffisance cardiaque, les β 2 agonistes essayés en chronique n'ont pas donné de bons résultats .

Ce produit , agoniste β 2 et DA 1 est utilisé en aigu , dans les poussées aiguës d' insuffisance cardiaque chronique, et les bas débits post chirurgie cardiaque .

L'intérêt : les β 2 récepteurs sont moins affectés par la down regulation, mais la puissance de l' effet inotrope + est intrinsèquement moindre que celle des agonistes β 1.

4 . BETABLOQUANTS

Ce sont des antagonistes compétitifs et sélectifs des catécholamines au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques.

4 . 1 - MODE D'ACTION :

Il s'agit d'un antagonisme compétitif et le blocage est levé si la concentration de catécholamines est supérieure à celle du bêtabloquant. De plus, si le blocage est poursuivi on voit augmenter le nombre et/ou la sensibilité des récepteurs ; à l'arrêt du blocage on aura un "effet rebond" qui est très dangereux chez l'insuffisant coronarien.

L'abolition des effets β -stimulants des catécholamines entraîne une suppression des tonus sympathiques à support β -adrénergique et aussi une réduction des réactions d'adaptation à support β -adrénergique.

* Sur le muscle cardiaque on obtient :

- effet inotrope - : surtout à l'effort

- effet chronotrope - : au repos et surtout à l'effort. Un blocage efficace va donner une fréquence cardiaque au repos de 50 à 60/ mn (si pas d'activité sympathomimétique intrinsèque), et de 100 à 110 à l'effort.

- effet dromotrope - : diminution de la conduction, dans le noeud auriculo-ventriculaire, mais pas dans le tronc ou les branches du faisceau de His.

- effet bathmotrope - : diminution de l'excitabilité auriculaire et ventriculaire.

- diminution du débit cardiaque et diminution de la consommation myocardique d'oxygène.

- Le débit coronaire est peu modifié, sa régulation est essentiellement métabolique.

* Sur le rein: diminution de l'activité rénine plasmatique, et un effet variable sur la fonction rénale.

* Sur les vaisseaux : réduction du débit musculaire (responsable d'asthénie musculaire à l'effort) et on démasque les effets de la stimulation des récepteurs alpha au niveau des vaisseaux cutanés et viscéraux (acrosyndrome).

* Sur les bronches, on supprime le tonus broncho-dilatateur, facilitant ainsi le bronchospasme.

* Sur le métabolisme glucidique, on supprime la glycogénolyse hépatique, on inhibe la sécrétion du glucagon en réponse à une hypoglycémie physiologique, et on diminue la sécrétion d'insuline secondaire à une hyperglycémie physiologique.

* Sur le métabolisme lipidique on inhibe la lipolyse avec prise de poids.

* Sur les récepteurs β 2 adrénergiques présynaptiques : on diminue la libération de Noradrénaline.

4. 2 – CLASSIFICATION

A côté de l'action bêtabloquante propre à tous, d'autres propriétés sont à étudier et varient selon les produits.

Le Tableau I montre les principaux produits disponibles parmi les 20 commercialisés.

° β 1 sélectivité, cardio-sélectivité : certains, et surtout le bisoprolol et le nébivolol, ne bloquent que les récepteurs β 1, à doses faibles ou moyennes. Ils évitent donc les effets du blocage des β 2 récepteurs, au niveau vasculaire (vasoconstriction), au niveau bronchique (bronchospasme), et en ce qui concerne la glycogénolyse ; cela a donc un gros intérêt en cas d'hypertension artérielle, de bronchopneumopathie obstructive, et de diabète. Cependant, cette sélectivité est relative et non absolue et elle s'estompe avec l'augmentation des doses.

° Activité sympathomimétique intrinsèque : certains se comportent comme des agonistes partiels. Ils bloquent, mais en même temps ils stimulent faiblement les récepteurs, entretenant un tonus basal modéré ; il n'y a pas de bradycardie de repos, pas de ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire, pas de diminution de la sécrétion de rénine, et une moindre diminution du HDL cholestérol. Pindolol : intérêt en cas de maladie du sinus.

° Action anti-arythmique : sur tous les troubles du rythme à déterminisme catécholergique (classe II de VAUGHAM-WILLIAMS) .

Le *sotalol*, en plus de son action β bloquante a des propriétés analogues à celle du groupe III de la classification de VAUGHAM-WILLIAMS. Il allonge la repolarisation, mais il allonge aussi l'espace QT et facilite l'apparition de torsades de pointe chez les patients porteurs de la tare génétique du QT log. Il a une AMM comme antiarythmique seulement

° Action de vasodilatation artérielle :

le *labétalol* bloque aussi les récepteurs alpha 1 en plus des récepteurs β 1 et 2 ;

le *céliprolol* a des effets β 2 agoniste, alpha 2 antagoniste faible, et augmente la synthèse de NO

le *carvedilol* bloque les récepteurs β 1 et 2, mais aussi alpha 1, et a une activité antioxydante et antiproliférative ;

le *nébivolol* interagit avec l'endothélium et augmente la synthèse de NO, et est un agoniste des récepteurs β 3

° Augmentation du débit rénal et de la diurèse, par le *nadolol* et le *tertatolol*.

On peut considérer qu'il y a 3 générations de B Bloquants :

- 1- non sélectifs : propranolol, sotalol, nadolol
- 2- béta 1 sélectifs : métoprolol, bisoprolol
- 3- Avec des effets vasodilatateurs ajoutés : carvedilol, nebivolol

4 . 3 - INDICATIONS CARDIO-VASCULAIRES

4 . 3 . 1 - H.T.A : c'est leur indication la plus fréquente. (cf item HTA)

* Mécanisme d'action : Il est incomplètement connu, bien qu'on utilise ces produits depuis plus de 20 ans.

Plusieurs mécanismes sont envisagés.

Il y a d'abord une action cardio-vasculaire, avec bradycardie et diminution du débit cardiaque de l'ordre de 20 à 25 %. Les résistances artérielles périphériques augmentent aussitôt mais chutent ensuite, après 2 à 3 semaines, par diminution du tonus myogène artériolaire.

Une action sur le rein est retrouvée avec diminution de l'activité rénine plasmatique et de l'aldostérone.

On évoque aussi une augmentation de la synthèse des prostaglandines, et enfin une facilitation de l'excrétion tubulaire sodée et hydrique.

Notons cependant que ces produits sont actifs même avec une activité rénine plasmatique non élevée.

Une action sur le système nerveux a été envisagée, au niveau central avec une diminution du tonus sympathique d'origine centrale et au niveau périphérique avec une inhibition de la libération de Noradrénaline.

Certains ont une action vasodilatatrice spécifique : céliprolol, nébivolol

* Efficacité : Quel que soit le moyen d'action, ces produits sont efficaces et vont permettre de contrôler 50 à 60 % des patients en abaissant en moyenne de 10 à 15 mm Hg la systolique et la diastolique ; On utilisera plutôt un produit à action vasodilatatrice associée, sans action métabolique

* association possibles (cf tableau) :

à un diurétique, ce qui permet un contrôle de 70 % des cas d'H.T.A.,
ou à un inhibiteur calcique.

L'association à un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un sartan n'apporte pas de grand bénéfice

4 . 3 . 2 - INSUFFISANCE CORONARIENNE (cf Item Angor infarctus)

*Mécanisme d'action : ils diminuent les besoins myocardiques en oxygène en diminuant la contractilité, la fréquence cardiaque, la pression artérielle et cela en particulier à l'effort où il y a un certain gaspillage en oxygène. On peut comparer cela à une voiture qui pour rouler à 35 à l'heure peut être à 5 000 tours/ mn en 1ère vitesse ou à 1 500 tours/mn en 3e vitesse.

Ils ont de plus un effet antiarythmique chez le coronarien

- ANGOR :

° ANGOR D'EFFORT STABLE

° ANGOR MIXTE

° ANGOR SPONTANE

PRECAUTIONS : il faut éviter l'arrêt brusque de la thérapeutique chez un angineux sévère car on court le risque d'un récurrence angineuse, de troubles de rythme, de la constitution d'un infarctus, et aussi d'une mort subite.

- INFARCTUS : A LA PHASE AIGUE EN POST INFARCTUS

- ANGIOPLASTIE

- CHIRURGIE EXTRA CARDIAQUE CHEZ UN CORONARIEN :

4 . 3 . 3 - TROUBLES DU RYTHME

- Supra-ventriculaires

- Ventriculaires

Les β bloquants sont actifs sur les arythmies catécholergiques, au prorata du rôle des catécholamines dans la genèse de l'arythmie. Ils forment le groupe II de la classification de VAUGHAN-WILLIAMS.

On utilisera soit le sotalol (bêtabloquant et antiarythmique) , soit un cardiosélectif, soit chez le coronarien menacé le nadolol, non sélectif mais bien bradycardisant.

4 . 3 . 4 - CARDIOTHYREOSES

Le propranolol inhibe la transformation de thyroxine en triiodothyronine

4 . 3 . 5 - MYOCARDIOPATHIE HYPERTROPHIQUE

4 . 3 . 6 - PROLAPSUS MITRAL - ASTHENIE NEUROCIRCULATOIRE

4 . 3 . 7 - DISSECTION AORTIQUE , MALADIE ANNULOECTASIANTE, avec Syndrome de Marfan ou non, ANEVRYSMES DE L'AOORTE

4 . 3 . 8 - SELON LE TERRAIN

* Femme enceinte : H.T.A. gravidique

* Sujet âgé : Le problème se pose plus souvent. Le fonctionnement des β récepteurs est altéré, et l'activité du baroréflexe est diminuée. Le tonus alphaadrénergique est prépondérant.

Chez l'hypertendu simple on préfère utiliser les inhibiteurs calciques.

Chez l'hypertendu coronarien, la prescription reste justifiée avec une posologie réduite, et avec une surveillance beaucoup plus soignée car on risque de voir apparaître des signes d'insuffisance cardiaque (en particulier à l'occasion de surinfection bronchique), ou des signes de maladie du sinus, des troubles conductifs démasqués par la thérapeutique, et des phénomènes de bronchospasme.

* Chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique : il faudra tenir compte de la lipo et de l'hydrosolubilité, et des voies d'élimination du produit utilisé.

4 . 3 . 9 - INSUFFISANCE CARDIAQUE COMPENSEE (depuis 1997) (cf Item Insuffisance cardiaque)

Il y a une augmentation du tonus sympathique et des catécholamines pour tenter de maintenir le débit cardiaque, et la suppression de ce phénomène d'adaptation entraîne une aggravation. Il s'agit donc d'une contre-indication traditionnelle. Cependant la stimulation neuro-humorale et en particulier du système sympathique, dans l'insuffisance cardiaque, contribue à son aggravation, même si dans un premier temps elle peut apparaître comme une défense de l'organisme. De la même manière que les IEC sont utilisés pour contrecarrer cette stimulation , avec une amélioration du pronostic, de la même manière bloquer les effets de la stimulation sympathique a montré un effet bénéfique au long cours sur la mortalité.

Quatre produits sont validés, avec un bénéfice démontré sur la mortalité qui est réduite, malgré l'aggravation possible de certains patients.

- carvedilol, d'effet bêta 1 et 2, et alpha bloquant, et aussi antioxydant et antiproliférant KREDEX^o cp à 6,25, 12,50 et 25 mg

- bisoprolol CARDENSIEL^o CARDIOPOL^o (cp à 1,25, 2,5, 3,75, 5 , 7,5 et 10 mg)

- succinate de métoprolol SELOZOK LP^o (cp à 23,75, 47,5mg, 95 et 190 mg

- nebivolol TEMERIT^o NEBILOX^o (¼ cp à 5mg, ½ cp à 5 mg, 1 cp à 5 mg ; 2 cp à 5 mg), seulement chez le sujet âgé de plus de 70 ans

Il faut donc débiter prudemment, chez des patients stabilisés depuis 6 semaines, et procéder en plusieurs étapes: adaptation posologique sur au minimum 6 semaines, en évaluant à chaque augmentation: fréquence restant > 50/min, pression artérielle systolique restant > 85 mmHg , pas de signe clinique d'intolérance .

Contraindications: dysfonction hépatique, association à autres médicaments bradycardisants que le digitalique (inhibiteurs Ca, antiarythmiques IV, etc..) et les contre indications des β bloquants en général

4 . 4 - CONTRE-INDICATIONS

4 . 4 . 1 - ABSOLUES

* BLOCS AURICULO-VENTRICULAIRES ET MALADIE DU SINUS, BRADYCARDIE IMPORTANTE < 45 - 50 .On peut les utiliser sous surveillance devant une bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré, ou devant un bloc de branche. Un bloc auriculo-ventriculaire non appareillé est une contre-indication. Dans le cas de la maladie du sinus, ils sont souvent l'occasion de démasquer l'existence d'une dysfonction sinusale, et si on observe à l'état basal une bradycardie =50, il vaut mieux s'abstenir.

* INSUFFISANCE CARDIAQUE DECOMPENSEE : elle reste une contre-indication., en particulier chez le sujet âgé, hypertendu, ou porteur d'un rétrécissement aortique significatif.

4 . 4 . 2 - RELATIVES.

* ASTHME - BRONCHOSPASME : C'est une contre-indication, et elle est fréquemment rencontrée, qu'il s'agisse de l'asthme, ou aussi d'une bronchite chronique sévère avec composante bronchospastique. Cependant le bisoprolol ou le

céliprolol peut être prescrit, avec prudence, chez l'asthmatique en dehors des poussées et chez le bronchitique chronique équilibré ; en cas de crise d'asthme, il n'inhibe pas l'effet des β_2 stimulants.

* HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE

* ASSOCIATION AVEC AMIODARONE

* SYNDROME DE RAYNAUD : le *labétalol* peut être essayé prudemment

4 . 4 . 3 - PRUDENCE SI

* DIABETE : Ils inhibent la glycogénolyse musculaire, favorisent l'accès hypoglycémique, et empêchent l'apparition des signes cliniques d'alarme que sont la tachycardie et les sueurs, et ils prolongent l'accès hypoglycémique. Le diabète insulino-dépendant est donc en principe une contre-indication, et il faudra être prudent devant un diabète mal équilibré. On préférera utiliser un β bloquant cardio-sélectif qui interfère moins avec la glycogénolyse.

* ARTERIOPATHIE DES MEMBRES INFERIEURS :si stade III, ou distale avec troubles trophiques

* ULCERE GASTRIQUE NON CICATRISÉ

* PSORIASIS

* RHINITE ALLERGIQUE

* ALLERGIE AU VENIN D' HYMENOPTERES :risque de choc anaphylactique à la prochaine rencontre

* SYNDROME DEPRESSIF : majoré

* PHAECHROMOCYTOME : Il faut associer un blocage des alpha-récepteurs, de manière prédominante, et surtout un inhibiteur calcique.

4 . 5 - EFFETS SECONDAIRES INDESIRABLES

* TROUBLES DIGESTIFS : Gastralgies, nausées, diarrhée motrice, sécheresse de la bouche, pas toujours transitoires. L'ulcère gastro-duodéal en poussée est une contre-indication relative.

* VASCULAIRES : L'existence d'un Syndrome de Raynaud avant la mise en oeuvre du traitement est une contre-indication formelle. Après la mise en oeuvre du traitement on observe avec une grande fréquence une intolérance au froid et des extrémités froides. Il est plus rare qu'apparaisse un Syndrome de Raynaud franc, auquel cas il vaut mieux cesser le traitement. Ces phénomènes sont un peu moins accusés avec les cardio-sélectifs, le *labétalol*, le *céliprolol* ou le *cartéolol*. Ces produits seront aussi préférés chez l'artéritique, où la prescription est permise au stade II, mais pas au stade III.

* CENTRAUX : Il y a majoration des rêves, des cauchemars, des troubles du sommeil, en particulier avec les liposolubles. Il y a aussi majoration des tendances dépressives et s'il y a un état dépressif sévère pré-existant, il vaut mieux ne pas prescrire. Il peut y avoir aussi des céphalées.

* METABOLIQUES : Intolérance au jeûne, majoration de la faim, prise de poids. Ils diminuent le taux de H.D.L cholestérol de 10 à 20 %, et augmentent le taux des triglycérides de 10 à 50 %, ainsi que les VLDL. Cet effet est réduit pour les produits doués soit d'une ASI, soit d'une bêta sélectivité, soit d'un effet alpha bloquant. La présence d'une action agoniste β_2 entraîne pour le céliprolol un profil lipidique plus favorable.

* SYNCOPES VAGALES : Les réflexes vagues de la vie courante, surtout à point de départ digestif, voient leur sévérité augmentée car l'échappement sympathique ne survient pas aussi vite. Il peut y avoir ainsi facilitation de véritables syncopes.

* CHOC ANAPHYLACTIQUE : Il est aggravé.

* CUTANES : Il peut y avoir des éruptions cutanées, certaines sont psoriasiformes, ou des sécheresses lacrymales. La pré-existence d'un psoriasis incite donc à la prudence, car il va être aggravé.

* APPARITION D'A.C.A.N. Surtout chez les hypertendus, avec certains produits, tel l'acebutolol

4 . 6 - ASSOCIATIONS DANGEREUSES

Avec vérapamil : l'addition des effets inotropes négatifs est dangereuse.

Prudence dans l'association avec les dérivés de l'ergot de seigle (risque de vasoconstriction majeure), avec l'amiodarone, avec le diltiazem, le bépridil, avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (baisse de la pression artérielle). L'association avec des anti-acides diminue l'absorption digestive.

L'association avec la cimétidine diminue le catabolisme hépatique, et augmente l'efficacité des produits à fort coefficient d'extraction hépatique liposoluble.

4 . 7 – CONDUITE

Les bêta bloquants de 3e génération (céliprolol, nébivolol) sont plus adaptés au traitement de l'HTA. Les bêtabloquants bêta 1 sélectifs sont utilisés dans l'insuffisance coronaire. C'est le plus souvent un traitement de longue durée, et il vaut mieux démarrer lentement et prudemment en augmentant la posologie progressivement. Il faut bien sûr rechercher les contre-indications préalables et il faut prévenir le patient de la possibilité d'effets secondaires, et donc les rechercher par la suite.

En cas d'anesthésie, l'arrêt pendant 48 heures est considéré comme suffisant pour récupérer une bonne réactivité aux catécholamines. Dans certains cas on ne vas pas arrêter, (tel le coronarien), et il faut donc prévenir l'anessthésiste qui va éviter certains anesthésiques, utiliser l'atropine, et un remplissage adapté.

En cas de surdosage, on peut utiliser 1 à 2 mg d'atropine intra-veineuse, et si nécessaire des perfusions d'isopropylnoradrénaline ou de glucagon.

Indication : l'hypertension (120 mg/j en 2 prises), compatibilité avec les autres antihypertenseurs.

6 . 2 - AGENT ALPHA 1 ET ALPHA 2 BLOQUANT, ET $\beta 1$ ET $\beta 2$ BLOQUANT

labetalol TRANDATE° : cp à 200 mg, 1 matin et soir ; ampoule à 100 mg, IV et perfusion dans les poussées hypertensives.

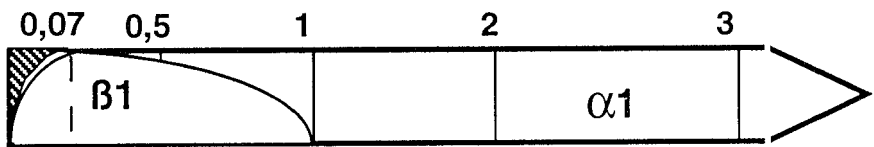
Indication essentielle : l'hypertension artérielle, où en plus du blocage des bêta-récepteurs, on a une diminution des résistances périphériques. L'effet alpha est le tiers de l'effet β par voie orale et le septième par voie veineuse.

En cas d'accès hypertensif, on utilise 0,5 mg/Kg en IV en 3 à 5 minutes et on peut recommencer après 10 minutes.

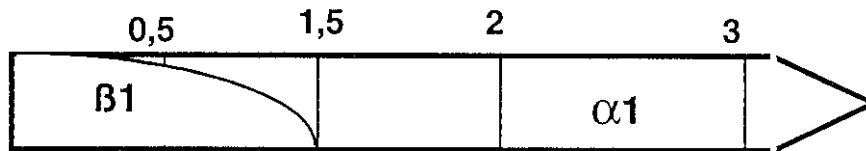
Les contre-indications sont celles des bêta-bloquants

| Actions | inotrope VDilrénale MVO ₂ | tachycard | arythm. | Vasoconstr | Vasodilat | |
|--|--|-----------|---------|------------|-----------|---|
| catécholamines | | | | | | |
| Adrénaline +++ | ++++ | +++ | +++ | +++ | + | 0 |
| Noradrénaline ++ | ± | + | +++ | 0 | 0 | 0 |
| Dopamine ++ | ++++ | ++ | ++ | 0 à +++ | 0 | + |
| β stimulants 1 + 2 | | | | | | |
| iIsoprénaline +++ | ++++ | ++++ | ++++ | 0 | ++++ | 0 |
| $\beta 1$ stimulants | | | | | | |
| Dobutamine + | ++++ | + | + | 0/+ | + | 0 |
| $\beta 2$ stimulants | | | | | | |
| Dopexamine ++ | +++ | ++ | + | 0 | +++ | + |

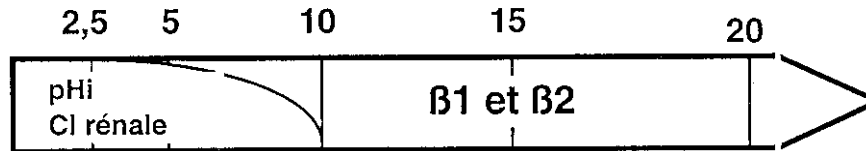
ADRENALINE



NORADRENALINE



DOBUTAMINE



| | $\beta 1$ | $\beta 2$ | $\alpha 1$ | $\alpha 2$ | DA | mcg/Kg/min |
|-------------------|-----------|-----------|------------|--|-----|-------------|
| Adrenaline | +++ | ++ | ++ | ++ | 0 | 0,02 - 0,4 |
| Noradrenaline | ++ | 0 | ++++ | ++++ | 0 | 0,01 - 0,10 |
| Dopamine | +++ | + | 0/+++ | 0/+++ | +++ | 1 - 30 |
| Isoproterenol | ++++ | +++ | 0 | 0 | 0 | 0,02 - 0,20 |
| Dobutamine | +++ | + | 0/+ | 0/+ | 0 | 1 - 40 |
| Dopexamine | + | +++ | | | | |
| alpha-méthyl-dopa | | | | +++ | | |
| clonidine | | | + | +++ | | |
| Rilmenidine | | | + | +++ et récepteurs centraux aux imidazolines I1 | | |
| Monoxidine | | | + | +++ | " | " |

| | $\beta 1$ | $\beta 2$ | $\alpha 1$ | $\alpha 2$ | DA1 | DA2 |
|--------------------------|-----------|-----------|------------|------------|-----|-----|
| Dopamine (mcg/Kg/min) | | | | | | |
| 0,5-2 | ++ | + | 0+ | 0+ | +++ | +++ |
| 5-15 | +++ | + | + | + | + | + |
| > 15 | ++ | 0+ | ++++ | ++++ | 0 | 0 |

ALPHA BLOQUANTS

| | $\beta 1$ | $\beta 2$ | $\alpha 1$ | $\alpha 2$ |
|--------------|-----------|-----------|------------------|-------------------------------|
| Phentolamine | | | -- | -- |
| Prazosine | | | -- | |
| Urapidil | | | -- + stimulation | réc 5 HT 1A sérotoninergiques |
| Labetalol | -- | -- | -- | -- |

TABLEAU I - PRINCIPAUX BETABLOQUANTS

| D.C.I. | | NOM COMMERCIAL | DOSAGES mg | NOMBRE DE PRISE(S)/J | 1/2VIE PLASMA Heures | ELIMIN. | |
|-------------------------------------|---|------------------------------------|---------------|-------------------------|----------------------------|-------------|---------|
| h : Hydrosoluble l : Liposoluble | | | | | | | |
| B | :++ Atenolol (h) | TENORMINE* | 100 | 1 | 6-9 | Rein | |
| | : | | 50 | 1 | | | |
| | : | TENORMINE*IV(Amp) | 5 | | | | |
| | : | | | | | | |
| I | :Betaxolol (l) | KERLONE* | 20 | 1 | 13-18 | Rein | |
| | : | | | | | | |
| | :+++Bisoprolol (l) | DETENSIEL* SOPROL* | 10 | 1 | 10-12 | Rein+foie | |
| | : | CARDENSIEL*CARDIOCOR* | 1,25-10 | | | | |
| SEL | : | | | | | | |
| | :Metoprolol (l) | LOPRESSOR* SELOKEN* | 100 | 2 | 4 | Rein | |
| | : | SELOKEN* LP 200mg | 200 | 1 | | | |
| | : | SELOZOK LP | 23,75 – 190 | | | | |
| | : | | | | | | |
| | :Néбиволol | TEMERIT ° NEBILOX° | 5 | 1 | 10 | Rein + foie | |
| | : | | | | | | |
| A | :°++ Céliprolol (h) | CELECTOL* | 200 | 1 | 6 | Rein + foie | |
| | :°(bêta 2 agon) | CARDENSIEL* | 2,5 – 10 | | | | |
| | : | | | | | | |
| S. | :°Acebutolol (l) | SECTRAL* | 200 | 2 | 8 | Rein + foie | |
| | : | | 400 | 1 | | | |
| | : | SECTRAL LP 500mg | 5 | | | | |
| | : | | | | | | |
| I. | :°Carteolol (h) | MIKELAN* | 20 | 1 | 6 | Rein | |
| | : | | | | | | |
| | :°+++Pindolol (l) | VISKEN* | 5 | 3 | 4 | Rein-bile | |
| | : | VISKEN*Quinze | 15 | 1 | | | |
| | : | | | | | | |
| | Propranolol (l) | AVLOCARDYL* | 40 | 4 | 2 | Bile+Rein | |
| | | AVLOCARDYL* IV (amp) | 5 | | | | |
| | | AVLOCARDYL Retard* | 160 | 1 | | | |
| | Nadolol (h) | CORGARD* | 80 | 1 | 16-23 | Rein-Bile | |
| | Tertatolol (l) | ARTEX* | 5 | 1 | 3 | Rein | |
| | Esmolol | BREVIBLOC* i.v. | 2,5 | | | 9 minutes | |
| III) | Sotalol (h) | SOTALEX* | 80 | 4 | 16 | Rein | (antiar |
| | | | 160 | 2 | | | |
| | Labetalol (l) (alpha et bêta-bl.) | TRANDATE * | 200 | 2 à 4 | 3-6 | Rein-Bile | |
| | | TRANDATE injectable (amp) | 100 | | | | |
| | Carvedilol (alpha bl et B 1 et 2 bl) | KREDEX* | 6,25 | 2 | 6 - 10 | Bile | |
| | | | 12,5 | 2 | | | |
| | | | 25 | 2 | | | |

ASSOCIATIONS FIXES : β bloquant + dans l'HTA

1) diurétique + bêta bl

posologies faibles : utilisables en première intention

| | | | |
|---|-----------|---------|--------------|
| bisoprolol 2,5 mg/ hydrochlorothiazide 6,25mg | LODOZ* ou | WYTENS* | 2,5mg/6,25mg |
| " 5 mg / " " 6,25mg | LODOZ* ou | WYTENS* | 5mg/6,25mg |
| " 10 mg / " 6,25 mg | LODOZ* ou | WYTENS* | 10mg/6,25mg |

posologies+ fortes : utilisables en deuxième intention

| | |
|--|------------|
| métoprolol 200 mg / chlortalidone 25 mg | LOGROTON° |
| aténolol 50 mg / chlortalidone 12,5 mg | TENORETIC° |
| timolol 10mg / hydrochlorothiazide 25mg / amiloride 2,5 mg | MODUCREN° |

2) bêta bl + inh Ca

| | |
|--------------------------------------|----------------------------|
| aténolol 50mg / nifédipine 20 mgLP | TENORDATE* ou BETAADALATE* |
| métoprolol 47,5 mg / fêlodipine 5 mg | LOGIMAX° |