

Les objectifs du CNCI pour l'ECN 2016	Plan
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en 1^{ère} intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et les interactions.</i> ▪ <i>Antihypertenseurs (voir item 221).</i> 	<p>I. PROPRIETES</p> <p>II. PRESENTATION</p> <p>III. INDICATIONS</p> <p>IV. CONTRE-INDICATIONS</p> <p>V. EFFETS SECONDAIRES</p> <p>VI. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES</p> <p>VII. MODALITES DE PRESCRIPTION</p>

I. PROPRIETES

1-Communes

- Inhibition compétitive des effets des catécholamines sur les récepteurs β_1 et β_2 .
- **Au niveau cardiovasculaire :**
 - **Effet inotrope négatif qui explique :**
 - × La possibilité d'une poussée d'insuffisance cardiaque s'il existe une dysfonction systolique.
 - × L'effet antihypertenseur ($PA = Qc \times R$) malgré l'augmentation modérée des résistances vasculaires (vasoconstriction par blocage β_2).
 - × La diminution du gradient systolique intra-VG dans la CMH.
 - × Action anti-angineuse (\searrow consommation d'oxygène).
 - **Effet dromotrope et chronotrope négatif :**
 - × Explique aussi l'action anti-angineuse ($MVO_2 = FC \times$ tension pariétale) liée à la bradycardie et à la baisse de la tension pariétale du VG (par baisse de la PA).
 - × Explique aussi le risque de trouble conducteur (BAV).
 - **Effet bathmotrope négatif :**
 - × Procure des propriétés anti-arythmiques (classe II), surtout à l'étage ventriculaire.
 - × Diminue le risque de mort subite dans le post-infarctus et dans l'IC systolique.
 - **Effets vasculaires :**
 - × Le blocage β_2 libère le tonus α -vasoconstricteur.
 - × Aggravation d'un syndrome de Raynaud, d'un phéochromocytome ou d'une artérite.
 - × Survenue de spasmes (coronaires notamment : angor de Prinzmetal).
- **Au niveau extra-cardiovasculaire :**
 - Bronchoconstriction.
 - Augmente le péristaltisme digestif (d'où les effets secondaires : diarrhée, nausées).
 - Diminue la sécrétion d'humeur aqueuse et la tension intraoculaire.
 - Inhibe la sécrétion de rénine, d'aldostérone et donc d'angiotensine II (les β -bloquants ont donc un effet IEC « like ») \Rightarrow effet anti-HTA.
 - Modifie le profil lipidique (baisse rapport HDL/cholestérol et augmentation des triglycérides) : risque athérogène mineur.
 - Interfère avec la régulation glycémique : hypoglycémie (minime en général), par inhibition de la glycogénolyse et de la lipolyse. Le principal risque est l'hypoglycémie chez le diabétique sous insuline car les signes adrénergiques révélateurs peuvent être masqués (tremblements, palpitations). A noter que les sueurs et les autres signes d'hypoglycémie persistent en cas d'hypoglycémie. Il existe aussi un risque accru de développement de diabète lorsque ce traitement est pris au long cours.

2-Spécifiques

- **Cardiosélectivité ++++** :
 - Plus l'affinité du bêtabloquant est élevée pour les récepteurs β_1 par rapport aux récepteurs β_2 , plus le bêtabloquant est dit cardiosélectif (prépondérance de récepteurs β_1 au niveau du cœur).
 - Cependant, il n'existe pas de bêtabloquant cardiosélectif pur, éliminant à coup sûr les effets β_2 -néfastes.
 - Cette propriété permet d'utiliser des bêtabloquants cardiosélectifs (avec prudence) chez des patients ayant une contre-indication relative liée à l'effet β_2 - (BPCO non sévère, artérite stade I ou II, Raynaud).
- **Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)** :
 - Effet β -agoniste partiel expliquant une bradycardie et une vasoconstriction moindre.
- **Lipo ou hydrosolubilité** :
 - La lipophilie permet le passage de la barrière hémato-encéphalique expliquant les effets secondaires centraux (cauchemars...) ; le métabolisme est en général hépatique, la demi-vie courte.
 - L'hydrophilie évite les effets centraux, mais expose la molécule aux effets d'induction ou d'inhibition enzymatique ; le métabolisme est en général rénal, la demi-vie longue.
- **Effet β -bloquant associé (TRANDATE®, CARVEDILOL®).**
- **Effet anti-arythmique de classe III (SOTALOL®).**

II. PRESENTATION

- *Per os* : les caractéristiques des principaux bêtabloquants sont listées ci-dessous (en gras, les plus utilisés).

D.C.I.		CS	ASI	LP	Effet bêtabloquant	Présentation	Posologie quotidienne
Acébutolol	SECTRAL®	+	+	+	-	200, 400, LP 500 mg	200 à 600 mg en 2 fois ou 1 prise pour LP
Nébivolol	TEMERIT®	+++			-	5 et 10 mg	5 à 10 mg/jour en 1 fois
Céliprolol	CELECTOL®	+	+	+	-	200 mg	200 à 400 mg en 1 fois
Métoprolol	SELOKEN® SELOZOK®	+		++	-	100 et 200 mg	100 à 200 mg en 1 fois
Aténolol	TENORMINE®	++			-	50, 100 mg	50 à 100 mg en 1 fois
Bisoprolol	DETENSIEL® CARDENSIEL®	+++		+	-	10 mg 1,25, 2,5, 5 mg	10 à 20 mg en 1 fois 1,25 à 10 mg dans l'IC
Carvédilol	KREDEX® (1)	-			Oui	6,25 mg 12,5 et 25 mg	3,125 à 50 mg en 2 fois
Labétalol	TRANDATE® (2)	-		+	Oui	100 et 200 mg	100 à 200 mg en 1 fois
Propranolol	AVLOCARDYL®	non		++	-	40, 80 et 160 mg LP	80 à 160 mg en 1 à 3 fois
Sotalol	SOTALEX® (3)				-	80 et 160 mg	40 à 480 mg en 2 fois

CS : cardiosélectivité ; ASI : activité sympathomimétique intrinsèque ; LP : lipophilie ; IC : insuffisance cardiaque.

- (1) : le **KREDEX®** est un bêtabloquant également α_1 -bloquant (donc vasodilatateur) dont la principale indication est l'insuffisance cardiaque congestive.
- (2) : le **TRANDATE®** est un bêtabloquant également α -bloquant dont l'indication électorale est le phéochromocytome ou la toxémie gravidique.
- (3) : le **SOTALEX®**, par ses vertus anti-arythmiques de classe III (**CORADARONE®**-like), est surtout indiqué dans les troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire.

- Intraveineuse :
 - **TENORMINE®** injectable (5 mg) : 1/2 ampoule à répéter 5 minutes après si FC > 60/minute.
 - Relais *per os* immédiat (à la fin de la perfusion).

III. INDICATIONS

- HTA (surtout du jeune, neurotonique, de race blanche).
- Angor stable.
- Syndrome coronarien aigu sans et avec sus-décalage du ST (sauf par spasme coronaire).
- Post-infarctus +++++++.
- Cardiopathie hypertrophique obstructive.
- Insuffisance cardiaque par dysfonction systolique (FEVG < 35%) chez des patients en stade NYHA II-IV ++++ : indication concernant le carvédilol (KREDEX[®]), le bisoprolol (CARDENSIEL[®]), le nébivolol (TEMERIT[®]) et le métoprolol (SELOZOK[®]) sous réserve de précautions particulières : initiation en milieu cardiologique à posologies très faibles, à augmenter très progressivement (doubler la dose par paliers de 15 jours).
- Prévention et traitement des troubles du rythme ventriculaire (ESV, TV) notamment en post-infarctus.
- Ralentissement des arythmies supraventriculaires chroniques.
- Prévention secondaire des FA adrénérgiques.
- Prolapsus valvulaire mitral symptomatique.
- QT long congénital.
- Hyperthyroïdie (AVLOCARDYL[®]) car l'AVLOCARDYL[®] inhibe la conversion périphérique de T4 en T3.
- Prévention de la rupture de varices œsophagiennes (bêtabloquant non cardiosélectif car blocage de l'effet β_2 recherché).
- Manifestations physiques du stress, tremblement essentiel (bêtabloquant non cardiosélectif de préférence car blocage de l'effet β_2 recherché).
- Glaucome à angle ouvert (collyre).
- Migraine et algies vasculaires de la face.
- *N.B. : pendant la grossesse, les bêtabloquants peuvent être utilisés, notamment en cas d'HTA, de sténose mitrale symptomatique, de troubles du rythme. On préférera les bêtabloquants cardiosélectifs. Il n'y a pas d'effet tératogène, mais un risque d'hypoglycémie du nouveau-né est à surveiller.*

IV. CONTRE-INDICATIONS

Absolues	Relatives
<ul style="list-style-type: none"> • Asthme +++ ou BPCO sévère spastique • Insuffisance cardiaque sévère décompensée • Bradycardie < 45/minute • BAV II ou III non appareillés • Ischémie critique des membres inférieurs • Angor de Prinzmetal • Infarctus du VD en phase aiguë avant revascularisation 	<ul style="list-style-type: none"> • BAV I • Phéochromocytome • IMAO, ISOPTINE[®], diltiazem

V. EFFETS SECONDAIRES

- **Cardiovasculaires :**
 - Bradycardie sinusale, blocs sino-auriculaires ou auriculo-ventriculaires. Ces bradycardies sévères sont en général favorisées par une altération préalable du tissu conducteur sinusal et nodal.
 - Hypotension artérielle.
 - Aggravation transitoire d'une insuffisance cardiaque sur dysfonction VG systolique, le plus souvent lors de l'introduction ou de la majoration du traitement. Cependant, les bêtabloquants sont bénéfiques à long terme dans cette pathologie +++++.
 - Spasme coronaire.
 - Aggravation d'un syndrome de Raynaud.
 - Aggravation d'une artérite sévère des membres inférieurs.
- **Pulmonaires :** bêtabloquant \Rightarrow bronchoconstriction :
 - L'asthme est une contre-indication absolue.
 - La BPCO n'est une contre-indication absolue qu'en cas de forme sévère et/ou spastique (test de provocation à réaliser aux EFR).
- **Autres :**
 - Diarrhée.
 - Céphalées, nausées.
 - Asthénie.
 - Cauchemars, insomnie, dépression (surtout si bêtabloquants lipophiles).
 - Baisse de la libido, impuissance.
 - Psoriasis.



Une aggravation d'une HTA sous bêtabloquant doit faire rechercher un phéochromocytome.

En effet, en bloquant les récepteurs vasculaires β_2 , il y a une potentialisation de l'effet α et donc une aggravation paradoxale de la tension artérielle (dans le phéochromocytome, on associe systématiquement un α -bloquant = intérêt du TRANDATE®).

VI. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- Eviter les inducteurs enzymatiques qui diminuent l'effet des bêtabloquants à métabolisme hépatique : rifampicine, phénobarbital, alcool...
- Attention à l'association de médicaments bradycardisants susceptibles d'aggraver d'éventuels troubles de la conduction : vérapamil, diltiazem, amiodarone.
- A noter que les AINS antagonisent l'effet anti-HTA des bêtabloquants.

VII. MODALITES DE PRESCRIPTION

- Avant prescription :
 - PA, FC, ionogramme sanguin, transaminases et phosphates alcalines.
 - ECG, échographie cardiaque si doute sur une cardiopathie.
- Débuter à faible posologie (surtout chez le sujet âgé).
- Par exemple : TENORMINE® 100 mg, 1/2 cp/jour.
- Préférer un bêtabloquant avec ASI si FC de repos basse (< 65/minute) ou si artériopathie des MI.
- Augmentation progressive de la posologie (en surveillant TA debout et couché, FC de repos et d'effort, apparition de signes d'IVG) jusqu'à obtention de **critères cliniques de β -blocage : FC de repos < 60/minute et/ou FC d'effort < 110/minute.**
- **Jamais d'arrêt brutal : risque d'effet rebond, surtout chez le coronarien.**
- En effet, le traitement bêtabloquant au long cours augmente la quantité des récepteurs β au niveau du myocarde = up-regulation. Lors de l'arrêt brutal du traitement, l'adrénaline et la noradrénaline agissent donc d'avantage au niveau du myocarde avec des risques de trouble du rythme ventriculaire, d'infarctus du myocarde...