

Bêtabloquants: entre mythes et réalité

Drs PAULINE GAY DES COMBES GLIVEN^a, GRÉGOIRE GIROD^b, Pr PIERRE-AUGUSTE PETIGNAT^a et Dr NIELS GOBIN^a

Rev Med Suisse 2019; 15: 1566-71

Les bêtabloquants sont des traitements médicamenteux couramment utilisés en pratique clinique mais dont les mécanismes et les impacts demeurent parfois méconnus, notamment dans certaines situations cliniques spécifiques. Cet article propose une revue de quelques notions pharmacologiques des différentes générations de bêtabloquants, ainsi que les indications et effets secondaires dans des situations cliniques particulières, comme la BPCO, l'hypertension portale avec varices œsophagiennes et la dysfonction érectile. Enfin, un survol de la variabilité de réponses à ces traitements est abordé notamment d'un point de vue génétique.

Beta-blockers: myths and facts

Beta-blockers are very commonly drugs used in clinical practice, but whose mechanisms and clinical impacts are not always well understood, especially in certain specific clinical situations. This article proposes a review of some pharmacology notions over the different generations of β -blockers, as well as a review of indications and side effects in particular clinical situations, such as COPD, portal hypertension with esophageal varices and erectile dysfunction. Finally, an overview of response variability of these treatments is discussed from a genetic point of view.

INTRODUCTION

La première génération de bêtabloquants est prescrite dans les années 1960 et l'évolution est marquée par l'apparition de la deuxième génération dix ans plus tard, puis de la troisième dès les années 1980-90. Les mécanismes d'action impliqués ne sont, à ce jour, pas totalement élucidés et il existe des différences notables entre les générations. Ces différences peuvent avoir des impacts cliniques significatifs, faisant l'objet de nombreuses publications sur des nouvelles possibilités d'utilisation. Un certain nombre d'observations mises en évidence avec les premières générations ne sont plus forcément d'actualité avec les dernières générations et plusieurs publications convergent progressivement pour bien étayer leurs utilisations en fonction du contexte clinique.

CLASSIFICATION ET PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Classification

Les récepteurs adrénergiques sont répartis en deux classes: α et β , qui comportent elles-mêmes des sous-classes. Les récepteurs

β_1 sont présents principalement dans le cœur, tandis que les β_2 se trouvent dans le foie, les poumons, les reins, les vaisseaux périphériques et l'utérus. Les β_3 sont quant à eux essentiellement localisés dans le tissu adipeux et la vessie (**tableau 1**).

Les traitements bêtabloquants inhibent donc les effets médiés par les récepteurs de type β , et sont classés selon la sélectivité du récepteur qu'ils inhibent. Leurs actions thérapeutiques recherchées sur le système cardiovasculaire sont liées essentiellement à l'inhibition des récepteurs β_1 . On distingue ainsi les bêtabloquants, dits « β_1 -sélectifs» ou «cardiosélectifs» des «non-sélectifs». Actuellement, trois générations sont disponibles comme illustré dans le **tableau 2**.

Pharmacologie

Les effets inhibiteurs sur les récepteurs β -adrénergiques sont résumés dans le **tableau 3**. Certains bêtabloquants possèdent une activité sympathomimétique intrinsèque, c'est-à-dire un agonisme partiel avec les récepteurs β -adrénergiques. En pratique, cela permet de limiter le ralentissement de la fréquence cardiaque, les effets vasoconstricteur et bronchoconstricteur de ces traitements utilisés pour l'hypertension intra-oculaire.

Le nébivolol, appartenant à la 3^e génération, permet la libération de NO au niveau endothélial. C'est un mécanisme propre à cette substance, au contraire du carvedilol et du labétalol qui ont un effet vasodilatateur par antagonisme des récepteurs α_1 -adrénergiques.¹

TABLEAU 1		Récepteurs β -adrénergiques et mécanismes
Récepteurs	Localisations	Actions
β_1	Cœur	Inotrope + (contraction ventriculaire), chronotrope + (fréquence cardiaque), dromotrope + (conductibilité auriculo-ventriculaire), bathmotrope + (excitabilité myocardique)
	Cellules juxtaglomérulaires	Augmente la sécrétion de rénine
β_2	Muscle lisse	Relaxation de la musculature lisse dans les vaisseaux périphériques, les bronches, le tube digestif et le système génito-urinaire
	Muscle squelettique	Glycogénolyse, entrée de potassium
	Foie	Glycogénolyse, gluconéogenèse
	Pancréas	Sécrétion d'insuline et de glucagon
	Thyroïde	Conversion de T4 en T3
β_3	Tissu adipeux	Lipolyse, thermogenèse
	Vessie	Relaxation de la musculature lisse

(Adapté de réf.1).

^a Service de médecine interne générale, Hôpital du Valais, Centre hospitalier du Valais romand, Hôpital de Sion, Avenue du Grand-Champsec 80, 1950 Sion,

^b Service de cardiologie, Hôpital du Valais, Centre hospitalier du Valais romand, Hôpital de Sion, Avenue du Grand-Champsec 80, 1950 Sion
pgaydescombes@gmail.com | gregoire.girod@hopitalvs.ch
p-a.petignat@hopitalvs.ch | niels.gobin@hopitalvs.ch

TABLEAU 2		Catégories de bêtabloquants			
Médicament	Sélectivité β_1/β_2	Biodisponibilité (forme orale)	Demi-vie d'élimination (h)	Activité sympathomimétique intrinsèque	Action vasodilatatrice supplémentaire
1^{re} génération = bêtabloquants non sélectifs, inhibition des récepteurs β_1 et β_2 adrénergiques					
Cartéolol (topique)	0	-	5-6	+	0
Propranolol	0	30%	3-4	0	0
Sotalol	0	75-90%	12	0	0
Timolol (topique)	0	-	4-5	0	0
2^e génération = bêtabloquants cardiosélectifs, inhibition des récepteurs β_1 adrénergiques					
Aténolol	+	50%	6-9	0	0
Bétaxolol	++	80-85%	15	0	0
Bisoprolol	++	90%	9-12	0	0
Esmolol (IV)	++	-	9 minutes	0	0
Métoprolol	++	50%	3-4	0	0
3^e génération = avec en plus un effet de vasodilatation indépendant					
Néбиволol	+++	12 à 96%	8-27	0	NO-médiée au niveau endothélial
Labétalol	+	25%	3-4	0	Bloc des récepteurs α_1 -adrénergiques, action β_2 vasodilatatrice directe
Carvédilol	0	25%	7-10	0	Bloc des récepteurs α_1 -adrénergiques

(Adapté de réf.¹).

L'inhibition sélective des récepteurs β_1 est dépendante de la dose. A haute dose, l'inhibition n'est plus sélective et des effets secondaires suite à l'inhibition des récepteurs β_2 peuvent apparaître.²

INDICATIONS RECONNUES

Les principales pathologies pour lesquelles un traitement par bêtabloquants est indiqué sont résumées dans le **tableau 4**.

BPCO: EXACERBATIONS ET BÊTABLOQUANT

En raison de la bronchoconstriction liée à l'inhibition des récepteurs β_2 au niveau pulmonaire et le risque de perte

d'efficacité des β -agonistes, l'utilisation des bêtabloquants est souvent questionnée chez les patients avec une BPCO. Historiquement, celle-ci était reconnue comme une contre-indication absolue pour le traitement β -bloquant. Cette donnée découlait de l'observation d'importants bronchospasmes chez des patients ayant bénéficié de hautes doses de bêtabloquants non cardiosélectifs.⁷ Il a été par la suite démontré que les bêtabloquants non sélectifs ont effectivement des effets indésirables conséquents chez les patients BPCO, comme l'augmentation de la dyspnée et la réduction du VEMS (volume expiratoire maximal par seconde).⁷

Concernant les bêtabloquants cardiosélectifs, leurs effets à long terme sur l'évolution de la BPCO elle-même ne sont toujours pas clairement élucidés: une méta-analyse Cochrane a démontré que leur utilisation semble sûre et bien tolérée, mais dans une population d'hommes jeunes avec une obstruction modérée et un suivi court.⁷ D'autres méta-analyses n'ont également pas retrouvé de diminution du VEMS chez les patients BPCO traités par des bêtabloquants cardiosélectifs. Chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde et avec une BPCO ou un asthme, une réduction de la mortalité est par contre significative chez ceux traités par bêtabloquants.⁷ En résumé, le traitement par bêtabloquants est bénéfique chez les patients BPCO si le risque cardiovasculaire surpasse le risque pulmonaire et par conséquent, il ne devrait pas être interrompu.⁷

L'introduction doit se faire progressivement et à faible dose chez les patients BPCO. Il n'y a pas d'études qui ont évalué l'administration de hautes doses de cardiosélectifs et l'on sait qu'une concentration plasmatique plus élevée augmente l'antagonisme compétitif sur les récepteurs β_2 . Concernant

TABLEAU 3		Effets du blocage des récepteurs β -adrénergiques
Récepteurs β -adrénergiques	Effets du blocage	
β_1	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de la fréquence cardiaque, de la contraction ventriculaire et de la pression artérielle systolique Diminution du taux d'acide gras libre arythmogène Diminution de l'agrégation plaquettaire Inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone 	
β_2	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de la libération de noradrénaline à partir des fibres sympathiques Augmentation de la contraction des fibres musculaires lisses des vaisseaux, des bronches, de l'utérus et de l'intestin Diminution de la glycogénolyse, néoglucogénèse hépatique et la glycogénolyse musculaire Diminution de la sécrétion d'insuline 	

TABLEAU 4 Indications reconnues des traitements par bêtabloquants

↑: augmentation; ↓: diminution.

Pathologies	Indications	Mécanismes	Remarques
Postinfarctus du myocarde et ischémie cardiaque chronique ²	Réduction des événements cardiovasculaires défavorables (mort subite, nouvel infarctus)	<ul style="list-style-type: none"> Réduction du travail du cœur: <ul style="list-style-type: none"> – ↓ fréquence cardiaque – ↓ pression artérielle systolique – ↓ contraction ventriculaire ↑ temps de perfusion coronarienne par ↑ de la phase diastolique ↓ excitabilité du système de conduction et diminution du risque de fibrillation ventriculaire Retardement de la formation des plaques athéromateuses ↓ risque de rupture d'une plaque et stabilisation des plaques 	<ul style="list-style-type: none"> Bénéfice prouvé uniquement jusqu'à 36 mois et chez les patients à haut risque, âgés, ou ayant eu un infarctus de grande taille Le bénéfice s'étend au-delà de 36 mois chez les patients ayant une angine de poitrine sévère, de l'hypertension et des troubles du rythme Il n'y a pas d'évidence pour garder le traitement de bêtabloquants plus d'un an après un infarctus chez les patients à bas risque et avec une FEVG conservée
Insuffisance cardiaque avec fonction systolique abaissée ²	↓ 35% de la mortalité	Mécanismes identiques à ceux cités ci-dessus	Les bêtabloquants sont aussi efficaces que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine pour réduire la morbidité et la mortalité dans les insuffisances cardiaques modérées à sévères
Hypertension artérielle ³	Traitement de 2 ^e intention, surtout en présence d'autres comorbidités nécessitant également un bêtabloquant	Inhibition des récepteurs β ₂	La revue <i>Cochrane</i> de 2017 montre un effet inférieur des bêtabloquants par rapport aux autres médicaments (antagonistes du système rénine-angiotensine-aldostérone, inhibiteurs des canaux calciques et diurétiques thiazidiques) pour réduire le risque cardiovasculaire et la mortalité chez les patients hypertendus
Antiarythmique ⁴	Classe II des antiarythmiques	Inhibition de l'activité du système sympathique et des catécholamines. Ralentissement du rythme dans le nœud sinusal ↑ période réfractaire au niveau du nœud atrioventriculaire	
Varices œsophagiennes ⁵	Diminution de la pression portale	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition de la dilatation des artérioles mésentériques Vasoconstriction médiée par les récepteurs α non contrebalancée 	
Migraine ⁶	Antimigraineux préventif de seconde ligne	Effet antimigraineux via effet antihypertenseur	

l'utilisation concomitante de β-agonistes (bronchodilatateurs) avec des bêtabloquants, les cardiosélectifs sans activité sympathomimétique n'entravent pas et même augmentent l'action des bronchodilatateurs par l'effet de régulation positive (*upregulation*) des récepteurs β₂.⁷

Finalement, les dernières recommandations de l'European Society of Cardiology de 2016 et celles de Global initiative chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) de 2018 proposent l'utilisation des bêtabloquants chez les patients BPCO atteints d'insuffisance cardiaque, même si sur le long terme, leur effet est encore inconnu. L'effet sur la morbidité et la mortalité des bêtabloquants chez les patients BPCO sans antécédents cardiaques n'a pas été clairement démontré pour l'instant et des études prospectives sont en cours.⁸

VARICES ŒSOPHAGIENNES: HÉGÉMONIE DU PROPRANOLOL?

Le propranolol est couramment utilisé dans le traitement préventif des saignements de varices œsophagiennes sur hypertension portale. En tant que bêtabloquant non sélectif, il permet d'abaisser la pression dans le système porte d'une part, par diminution du débit cardiaque et donc du flux sanguin

splanchnique (blocage des récepteurs β₁) et d'autre part, en augmentant la vasoconstriction splanchnique (blocage des récepteurs β₂). Le propranolol a été le premier et le plus étudié dans cette indication depuis les années 80. Il est actuellement recommandé dans les préventions primaire et secondaire des saignements des varices œsophagiennes de stade I avec signes rouges ou dès le stade II.

Le carvedilol, bêtabloquant de 3^e génération, a aussi fait ses preuves d'efficacité dans la prévention primaire du saignement des varices œsophagiennes depuis plusieurs années. Il est également un bêtabloquant non sélectif et possède aussi un effet α₁-bloquant, qui permet une action vasodilatatrice supplémentaire, diminuant notamment la résistance vasculaire au niveau hépatique. Deux études ont aussi montré que le carvedilol est plus efficace que le propranolol pour réduire la pression portale.⁹ Le gradient de pression hépatique peut même diminuer de plus de 50% avec le carvedilol chez les patients ne répondant pas au propranolol de ce point de vue.¹⁰ Par contre, le rôle du carvedilol en prévention secondaire du saignement des varices œsophagiennes n'est pas établi. En outre, comparé au propranolol, le carvedilol diminue davantage la pression artérielle et donc augmente le risque d'hypotension orthostatique et favorise également la rétention hydrosaline, notamment en cas de décompensation ascitique.¹¹

VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE DE LA RÉPONSE AUX BÊTABLOQUANTS

Le cytochrome P450 2D6 est impliqué dans le catabolisme hépatique de certains bêtabloquants. Le métoprolol est le plus métabolisé par ce cytochrome (70-80%). Le carvedilol, le nébivolol et le propranolol sont également concernés mais de manière moins importante. Les autres bêtabloquants sont indépendants de l'activité du CYP2D6.¹²

On observe une diminution de l'activité du CYP2D6 dans 5 à 10% de la population caucasienne, en raison de deux allèles pouvant être non fonctionnels. Ces métaboliseurs lents ont une concentration de métoprolol augmentée et donc un taux supérieur de récepteurs β -adrénergiques bloqués. Ils sont plus à risque d'avoir des effets indésirables du traitement au dosage standard.¹² D'un autre côté, les métaboliseurs rapides (prévalence de 1-2%) présenteront une moindre efficacité du métoprolol. Leur fréquence cardiaque est moins abaissée que dans le reste de la population caucasienne.¹²

A l'heure actuelle, il existe sur le marché des tests génétiques pouvant identifier des polymorphismes du CYP2D6, mais il n'y a pas de consensus sur leur utilisation, le prix demeurant élevé et partiellement remboursé. La KNMP (Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy) propose de remplacer le métoprolol par le bisoprolol ou le carvedilol si l'on suspecte un métabolisme rapide et en cas d'insuffisance cardiaque. L'avantage du bisoprolol est qu'il n'est pas métabolisé par ce cytochrome, mais

son élimination est surtout dépendante de la filtration glomérulaire. L'élimination du carvedilol n'est quant à elle pas dépendante de la fonction rénale mais il est également métabolisé par le CYP2D6 de manière moins importante que le métoprolol. L'aténolol est également suggéré comme alternative pour les patients avec hypertension sans insuffisance cardiaque.¹³

DYSFONCTION ÉRECTILE ET BÊTABLOQUANT: VRAIS FAUX-AMIS?

De nombreuses études ont montré une association entre la dysfonction érectile et l'utilisation des traitements antihypertenseurs, notamment les bêtabloquants: la prévalence de la dysfonction sexuelle est plus élevée chez les patients hypertendus et plus haute également chez ceux traités par anti-hypertenseur que chez les non-traités.¹⁴

La dysfonction érectile est fréquente chez les patients utilisateurs de bêtabloquants mais varie selon la classe: une étude observationnelle sur 1007 patients a démontré que le risque de développer une dysfonction est élevé pour le métoprolol et le carvedilol, moyen pour l'aténolol et le bisoprolol et faible pour le nébivolol. Le degré de sévérité de la dysfonction suit le même ordre.¹⁴ Une étude prospective sur 50 patients hypertendus d'âge moyen (40-55 ans) sur 28 semaines a démontré que le nébivolol ne diminue pas la fonction érectile, par rapport au métoprolol. 23% des patients notent même une amélioration de la fonction érectile avec le nébivolol, contre 14,6% avec le métoprolol. L'effet NO-médié par le nébivolol

TABLEAU 5 Récapitulatif des possibilités d'utilisation des bêtabloquants

Utilisation chez les patients avec BPCO, varices œsophagiennes ou dysfonction érectile. Le tableau indique aussi l'influence de l'activité du CYP2D6.

Bêtabloquants	Noms commerciaux	Mécanismes	BPCO	Varices œsophagiennes	Dysfonction érectile	Variabilité du taux plasmatique
1^{re} génération						
Propranolol	Inderal Bedranol Propranolol	Blocage des récepteurs β_1 et β_2	Haut risque de provoquer des exacerbations	Recommandé en prévention primaire et secondaire des saignements	-	Influence légère de l'activité du CYP2D6
2^e génération						
Aténolol	Aténol Atenolol Tenormin	Blocage des récepteurs β_1	Semble sûr, recommandé pour les patients insuffisants cardiaques	Pas de différence avec le propranolol à 1 an	Risque moyen	Pas d'influence de l'activité du CYP2D6
Métoprolol	Beloc ZOK Meto zerok Lopresor Metoprolol	Blocage des récepteurs β_1	Semble sûr, recommandé pour les patients insuffisants cardiaques	-	Risque élevé	Forte influence de l'activité du CYP2D6
Bisoprolol	Bilol Concor	Blocage des récepteurs β_1	Semble sûr, recommandé pour les patients insuffisants cardiaques	-	Risque moyen	Pas d'influence de l'activité du CYP2D6
3^e génération						
Carvedilol	Carvedilol Dilatrend	Blocage des récepteurs β_1 , β_2 et α_1	Haut risque de provoquer des exacerbations	Recommandé en prévention primaire des saignements	Risque élevé	Influence légère de l'activité du CYP2D6
Labétalol	Trandate	Blocage des récepteurs β_1 , β_2 et α_1	Haut risque de provoquer des exacerbations	-	-	Pas d'influence de l'activité du CYP2D6
Nébivolol	Nebilet Nebivolol	Blocage des récepteurs β_1 et libération de NO	Semble sûr, recommandé pour les patients insuffisants cardiaques	-	Risque faible voire nul	Influence légère de l'activité du CYP2D6

TABLEAU 6

Utilisation
des bêtabloquants selon
les pathologies associées

Comorbidité	Messages-clés des différentes sections de l'article
BPCO	<ul style="list-style-type: none"> • Les β-bloquants β_1-sélectifs sont préférés (n'ont pas démontré d'effet néfaste à court/moyen terme actuellement) • Introduction à faible dose avec titration lente du traitement par bêtabloquants • La mortalité/morbidité est nettement améliorée chez les patients BPCO avec une insuffisance cardiaque (ne PAS renoncer à ce traitement!)
Varices œsophagiennes	<ul style="list-style-type: none"> • Propranolol: reconnu et prouvé pour la prévention primaire et secondaire du saignement des varices œsophagiennes • Carvédilol: utile dans les cas de résistance au propranolol, diminue davantage la pression portale mais a par conséquent des effets hypotenseurs plus importants, validé uniquement dans la prévention primaire
Dysfonction érectile	<p>De nombreux mécanismes interviennent dans la dysfonction érectile et l'utilisation des bêtabloquants</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un effet secondaire médicamenteux est possible mais pas certain • L'hypertension artérielle elle-même a un rôle dans la dysfonction érectile • Le traitement bêtabloquant peut être poursuivi et un changement de molécule peut être utile (le nébivolol semble avoir le profil le plus favorable)
Variabilité du taux plasmatique	<p>Métoprolol: variation génétique du CYP2D6 pouvant modifier sa pharmacocinétique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Métaboliseurs lents (augmentation de l'effet bêtabloquant) et métaboliseurs rapides (diminution de l'effet bêtabloquant) • Des tests génétiques existent, mais ne sont pas remboursés • Bisoprolol: remplacement possible en cas de métabolisme rapide et présence d'insuffisance cardiaque. Attention à la filtration glomérulaire • Carvédilol: remplacement possible en cas de métabolisme rapide et présence d'insuffisance cardiaque. N'est pas dépendant de la fonction rénale, mais est légèrement influencé par le CYP2D6

semble être à l'origine de cet effet, en augmentant la perfusion des petits vaisseaux.¹⁵ A noter que ce dernier a un effet bénéfique uniquement chez les jeunes patients, en raison de l'atteinte vasculaire moins importante et donc de l'effet NO-médié plus important.¹⁶

D'autre part, on sait également que la dysfonction érectile est une pathologie multifactorielle, notamment liée aux facteurs de risque cardiovasculaire. Une étude prospective sur 6 mois avec 1242 patients a démontré que l'association entre le traitement antihypertenseur et la dysfonction érectile était davantage expliquée par la présence des facteurs de risque cardiovasculaire que par l'effet secondaire du traitement.¹⁶ Le même groupe de cette étude s'est aussi penché sur la question du lien entre le contrôle de la pression artérielle et la dysfonction érectile et a trouvé qu'un meilleur contrôle de la pression diminue la prévalence de la dysfonction érectile dans une étude transversale.

Enfin, un article de revue de 2014 souligne bien le fait que les différentes études sur la dysfonction érectile sont très hétérogènes et que les méthodologies employées ne sont pas toujours suffisamment robustes pour établir clairement un lien de cause à effet. Certains résultats sont d'ailleurs contradictoires.¹⁷ Un article paru dans l'*European Heart Journal* en

2009 montre que les bêtabloquants n'étaient pas plus liés à la dysfonction érectile que les autres traitements pour l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.¹⁷

En conclusion, une dysfonction érectile ne justifie pas forcément un arrêt du traitement bêtabloquant. Il peut être changé de classe afin d'obtenir un profil plus favorable en impliquant le patient dans ce processus décisionnel et en évoquant les connaissances actuelles.

SYNTHÈSE

Le **tableau 5** récapitule les possibilités d'utilisation des différents bêtabloquants chez les patients avec BPCO, varices œsophagiennes ou dysfonction érectile ainsi que l'influence de l'activité du CYP2D6. Le **tableau 6** résume les messages-clés des différentes sections de l'article.

CONCLUSION

Les différences pharmacologiques entre les classes de bêtabloquants peuvent avoir un impact significatif selon le contexte clinique. Il existe à ce jour trois classes et chacune d'elles peut être utilisée dans un contexte donné avec différents niveaux d'évidence. Certaines indications et contre-indications ont par contre été révisées et certaines croyances devraient être corrigées (prévention de saignement de varices œsophagiennes sur hypertension portale), voire abandonnées, notamment chez les patients souffrant de BPCO ou de dysfonction érectile.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- De nombreux mythes entourent les bêtabloquants, ce qui peut mener à une sous-utilisation ou à une mauvaise prescription
- Les bêtabloquants possèdent une pharmacologie complexe et variée, qui diffère selon les classes
- Concernant la BPCO, une introduction à faible dose avec titration lente du bêtabloquant est recommandée et il ne faut surtout pas y renoncer en cas d'insuffisance cardiaque avérée
- Concernant le saignement des varices œsophagiennes, le propranolol est le plus étudié et il est reconnu pour la prévention primaire et secondaire, tandis que le carvédilol est utile dans les cas de résistance au propranolol et a été validé uniquement en prévention primaire
- De nombreux mécanismes interviennent dans la dysfonction érectile et l'utilisation des bêtabloquants. Un effet secondaire médicamenteux est possible mais pas certain, et les traitements par bêtabloquants ne sont pas d'emblée contre-indiqués
- Le catabolisme du métoprolol peut être influencé par une variation génétique du CYP2D6. Il doit être évoqué en cas de réponse inappropriée au traitement mais les tests pour le déterminer ne sont, à ce jour, pas remboursés. D'autres bêtabloquants peuvent alors être utilisés pour contourner cette limitation (bisoprolol ou carvédilol)

- 1 ** Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol* 2007;120:10-27.
- 2 * Preston Mason R, Giles TD, Sowers JR. Evolving mechanisms of action of beta blockers: focus on nebivolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;54:123-8.
- 3 Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD002003.
- 4 Frishman W, Silverman R. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. Part 2. Physiologic and metabolic effects. *Am Heart J* 1979;97:797.
- 5 Sanyal AJ, Shiffman ML. The pharmacologic treatment of portal hypertension. *Annu Rev Gastrointest Pharmacol* 1996;24:2.
- 6 Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012;78:1337.
- 7 ** Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective β -Blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002;137:715-25.
- 8 Duffy S, Robert Marron R, Voelker H, et al. Effect of beta-blockers on exacerbation rate and lung function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res* 2017;18:124.
- 9 Burza MA, Marschall HU, Napoleone L, et al. The 35-year odyssey of beta blockers in cirrhosis: any gender difference in sight? *Pharmacol Res* 2017;119:20-6.
- 10 Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut* 2013;62:1634-41.
- 11 * Abid S, Ali S, Baig MA, et al. Is it time to replace propranolol with carvedilol for portal hypertension? *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:532-39.
- 12 Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RH, et al. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in beta-blocker users. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:45-50.
- 13 * Dean L. Metoprolol Therapy and CYP2D6 Genotype [Internet]. In: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, Dean L, Kattman B, Malheiro A, editors. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 (cited 2019 May 31). Disponible sur: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425389/
- 14 Manolis A, Doumas M. Antihypertensive treatment and sexual dysfunction. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:285-92.
- 15 Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:327-31.
- 16 Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Mazón P, et al. Erectile dysfunction may improve by blood pressure control in patients with high-risk hypertension. *Postgrad Med* 2010;122:51-6.
- 17 ** La Torre A, Giupponi G, Duffy D, et al. Sexual dysfunction related to drugs: a critical review. Part IV: cardiovascular drugs. *Pharmacopsychiatry* 2015;48:1-6.

* à lire

** à lire absolument