

Pharmacologie cardiovasculaire:

5. β -bloquants

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales

Faculté de médecine et de médecine dentaire

Université catholique de Louvain

Bruxelles, Belgique

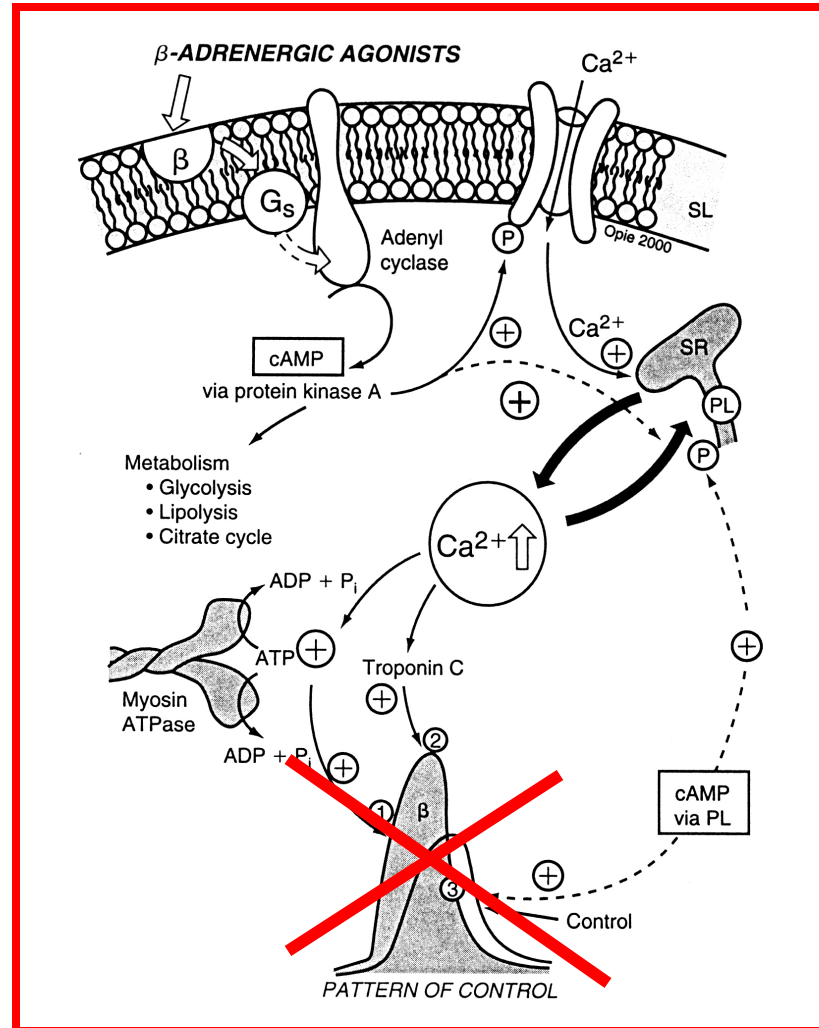


Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. O. Feron (diapositive "vocabulaire" du Prof. Ch. Dessy)

BETA-BLOQUANTS



β -bloquants = antagonistes compétitifs des récepteurs β -adrénergiques

Cycle aromatique + groupe hydroxyle + chaîne latérale courte + groupe amine II°

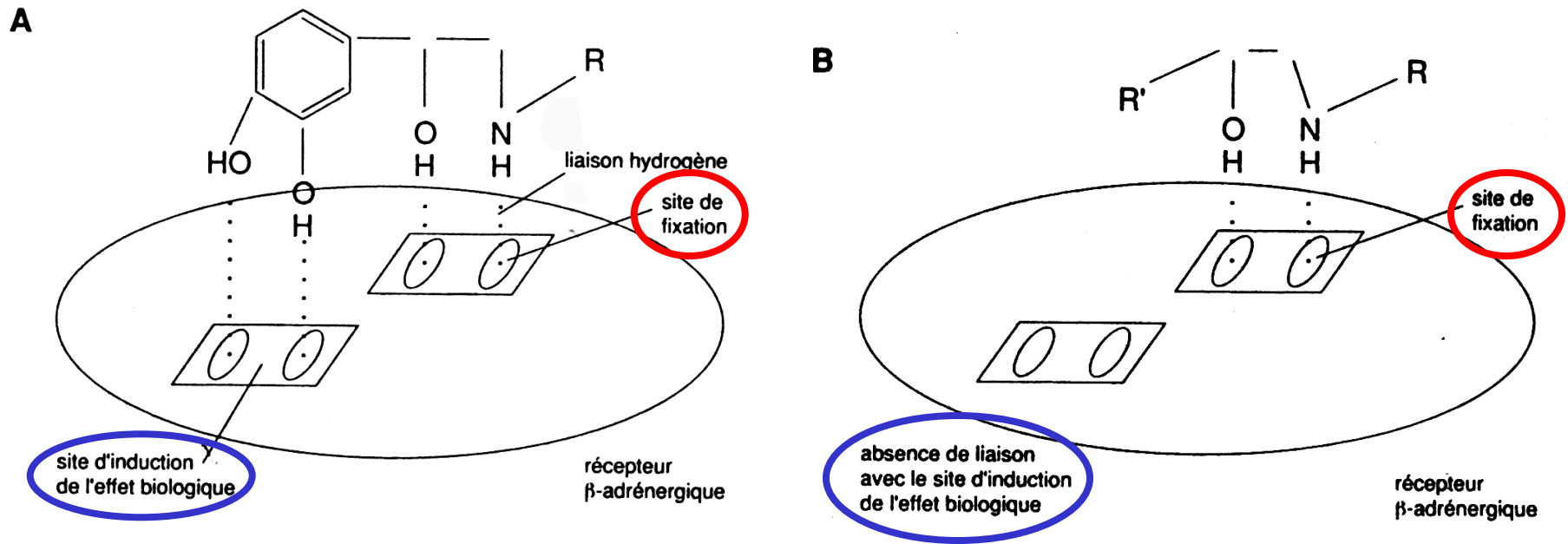
Catécholamines :

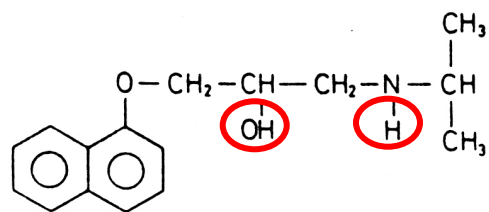
Fixation au récepteur \rightarrow ponts H via $-\text{OH}$ et $-\text{NHR}$

Stimulation du récepteur \rightarrow ponts H via 2 $-\text{OH}$ du cycle aromatique

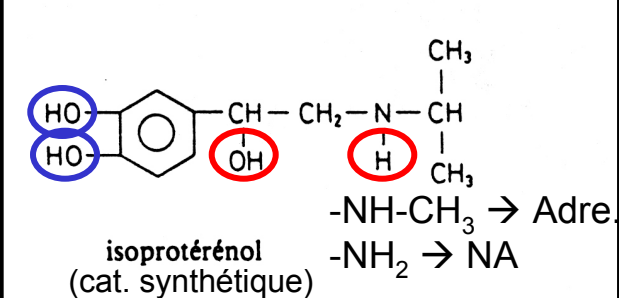
β -bloquants :

Fixation mais pas stimulation

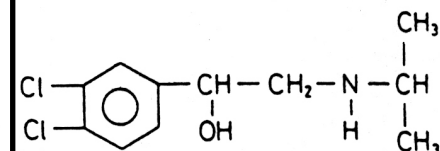




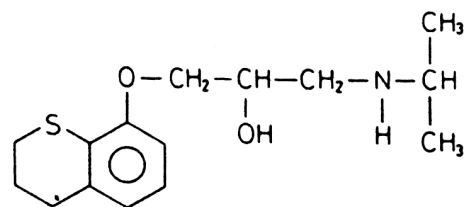
propranolol



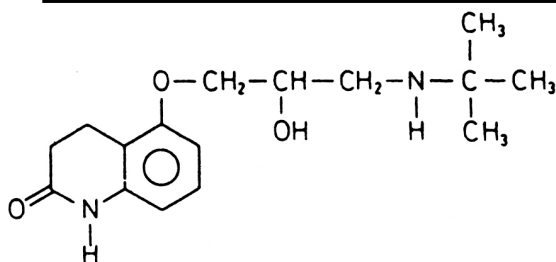
isoproterenol
(cat. synthétique)



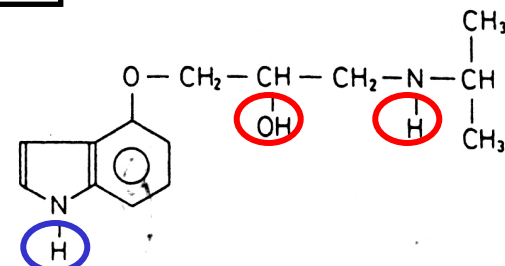
dichloroisoproterenol



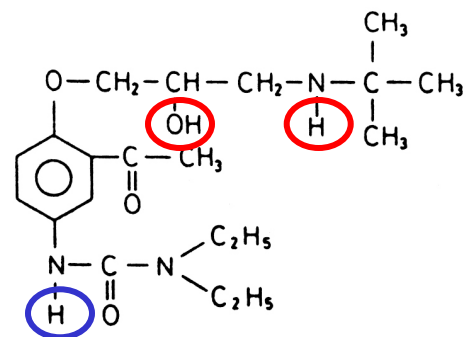
tertatolol



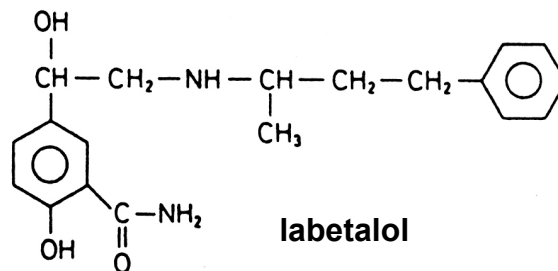
carteolol



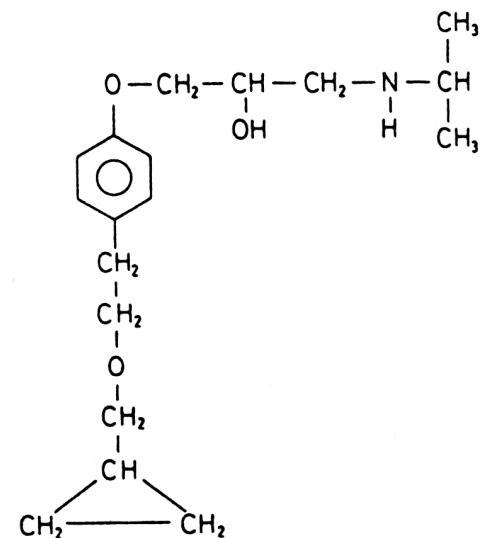
pindolol



celiprolol



labetalol



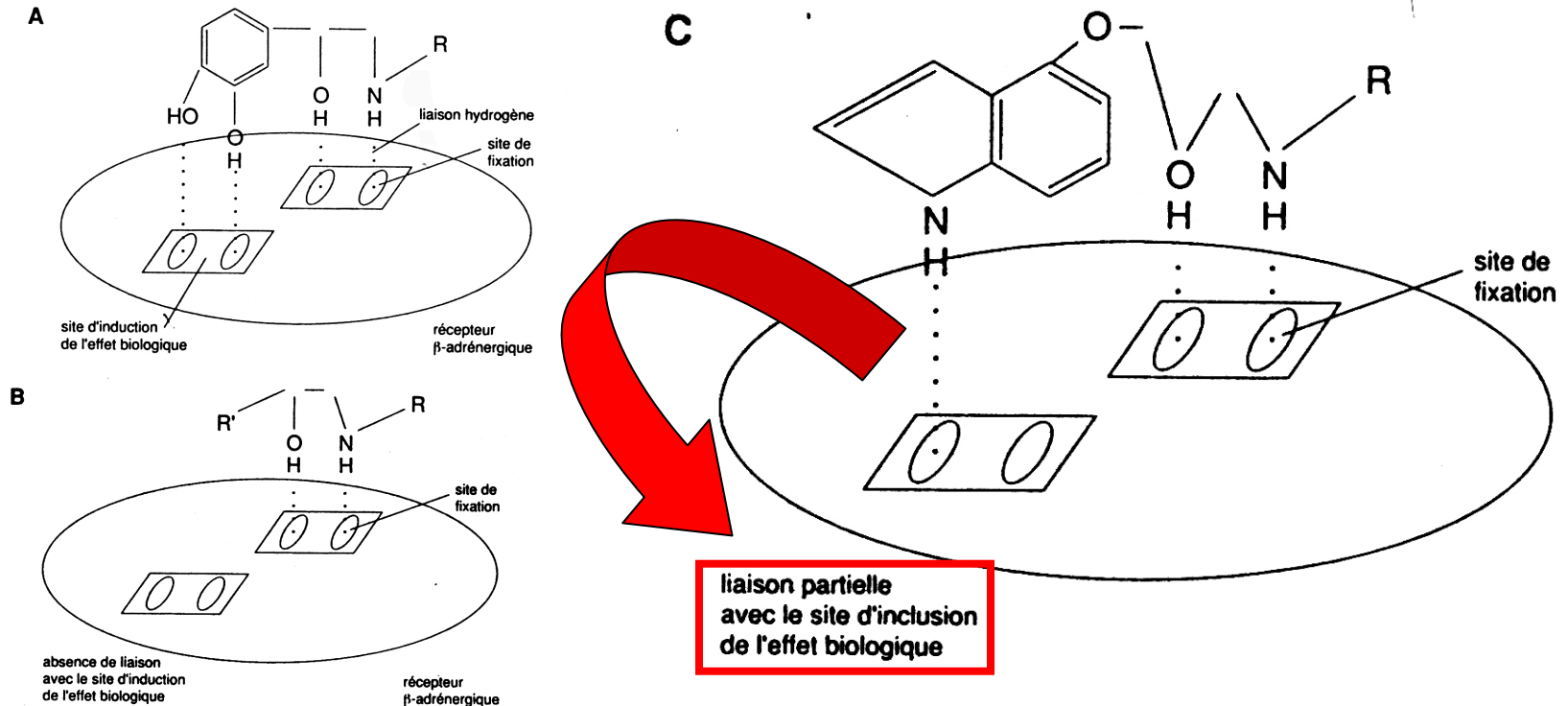
betaxolol

Figure 3. Structures chimiques et relations structure-activité (RSA) entre sympathomimétique β (isoproterenol) et quelques β -bloquants représentatifs (ancienne et nouvelle génération) ou α , β -bloquant (labetalol).

Propriétés pharmacologiques : [RSA](#)

1. Activité sympathique intrinsèque (ASI) → activité agoniste partielle

Fixation et stimulation via 1 ou 2 pont(s) H



➤ fct du degré initial d'activation du système sympathique :

⇒ au repos (surtout la nuit): moins bradycardisants

➤ fct de la sélectivité de l'ASI:

⇒ anti-athéromateux si effet β_2 (céliprolol= β_1 -bloq.); cfr \uparrow activité LLP

2. Cardiosélectivité

Tableau 2.II : Principaux effets résultant de la stimulation des récepteurs β -adrénergiques.

Organes cibles	Récepteurs	Réponses fonctionnelles
Système nerveux vigilance prise alimentaire thermogenèse	β_2 β_2 β_2	augmentation augmentation augmentation
Pression artérielle	β_2, β_2	diminution
Cœur	β_1, β_2	augmentation de l'inotropisme, du chronotropisme, de la vitesse de conduction
Artères et veines	$\beta_1, \beta_2, \beta_3$	dilatation
Tractus digestif (motilité et tonus)	$\beta_1, \beta_2, \beta_3$	diminution
Œil (muscle ciliaire, iris)	β_2	vision lointaine
Utérus	β_2	relaxation (utérus gravide)
Rate	β_2	relaxation
Rein	β_1	sécrétion de rénine
Détrusor vésical	β_2	relaxation
Foie	β_2	glycogénolyse
Pancreas (insuline)	β_2	augmentation de la sécrétion
Tissu adipeux	$\beta_1, \beta_2, \beta_3$	augmentation de la lipolyse
Leucocytes	β_2	augmentation de l'AMPc

1 COEUR

&

2 POUMONS

Rq. env. 20% de récepteurs β_2 au niveau cardiaque
 Rq. il existe aussi des récepteurs β_3 (\uparrow rôle en situation pathologique)

Cardiosélectivité → $\beta_1 > \beta_2$

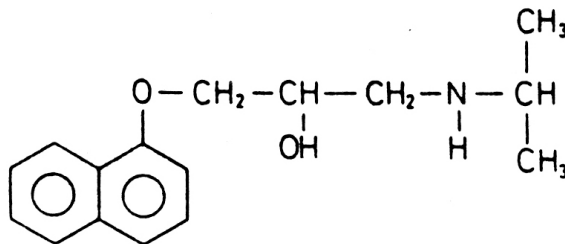
Récepteurs β_1 : effets cardiaques inotropes et chronotropes positifs
+ sécrétion de rénine

Récepteurs β_2 : relaxation des **muscles lisses vasculaires** et **bronchiques**
+ **régulations métaboliques** (lipidémie, glycémie)

$\beta_1 > \beta_2$ -bloquants: meilleure tolérance à l'égard d'effets secondaires

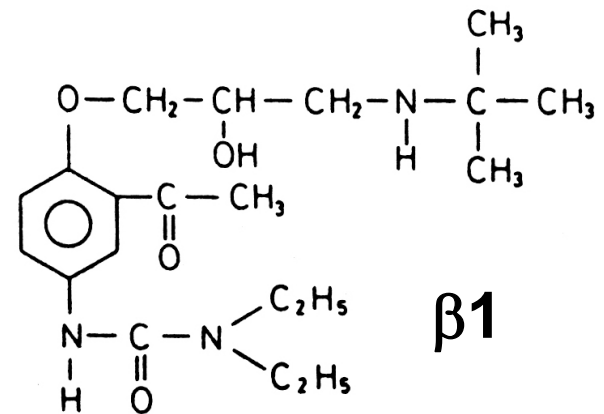
→ patients diabétiques, artéritiques ou asthmatiques:

blocage β_1 plus adapté (vasodilatation β_2 -périphérique préservée, peu d'influence sur le profil lipidique et glucidique, moins de phénomène d'intolérance, réversibilité)



propranolol

β_1, β_2



β_1

céliprolol

3. Puissance → pA2 = colog de la concentration d'antagoniste pour laquelle il faut doubler la concentration d'agoniste (isoprénaline) pour obtenir le même effet pharmacologique
(*Puissance relative exprimée par rapport au propranolol*)

4. Autres :

- **activité α -bloquante** (évite acrosyndromes/Raynaud) (labétalol, carvedilol)
- **anti-arythmique de classe I** (effet stabilisateur de membrane ou anesthésique: propranolol*, propafénone) **et de classe III** (sotalol)
- **anti-sérotoninergiques** (propranolol, tertatolol)*
- **anti-oxydants** (carvedilol)*
- **activateur de la NO synthase endothéliale** (nébivolol)

Rq. * à des doses >> doses thérapeutiques ou non-démontré

Propriétés pharmacologiques :

👉 RSA: ASI, cardiosélectivité, puissance, α/β -spécificité, anesthésique, ...

β -bloquants (DCI)*	Puissance relative (propranolol = 1)	Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)	Sélectivité β_1	Effet stabilisateur de membrane	Lipophilie (SNC)
acébutolol	0.3	+	+	+	modérée
alprénolol	0.3-1.0	++	0	+	élevée
aténolol	1.0	0	+	0	faible
bétaxolol	5-8	0	+	(+)	faible
bopindolol	20-100	+	0	0	modérée
cartéolol	10	++	0	0	faible
céliprolol	0.4	+? β_2	+ β_1	0	faible
labétalol**	0.25	0	0	0	élevée
métoprolol	1.0	0	+	0	modérée
nadolol	2-4	0	0	0	faible
oxprénolol	0.5-1	++	0	+	élevée
penbutolol	5-10	+	0	+	élevée
pindolol	6	+++	0	(+)	modérée
propranolol	1.0	0	0	++	élevée
sotalol	0.3	0	0	0	faible
timolol	6	0	0	0	faible

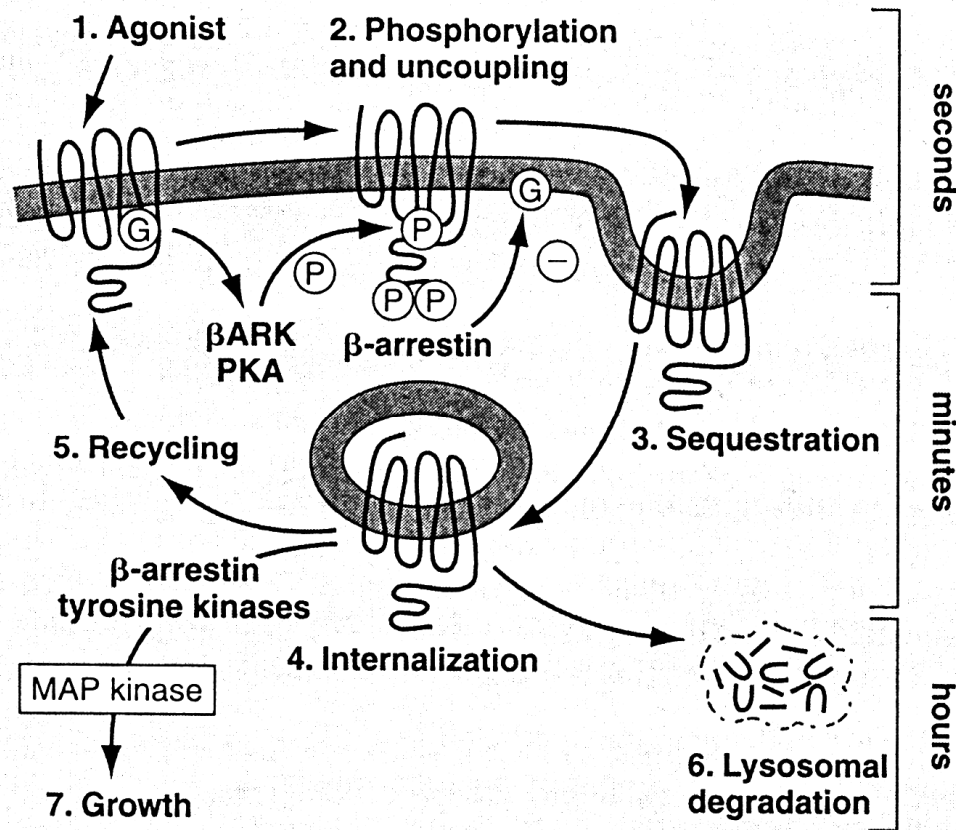
Last generation : - Sélectivité β_1 : **bisoprolol**



Ministère de la Santé
Le Santé pour tous et partout

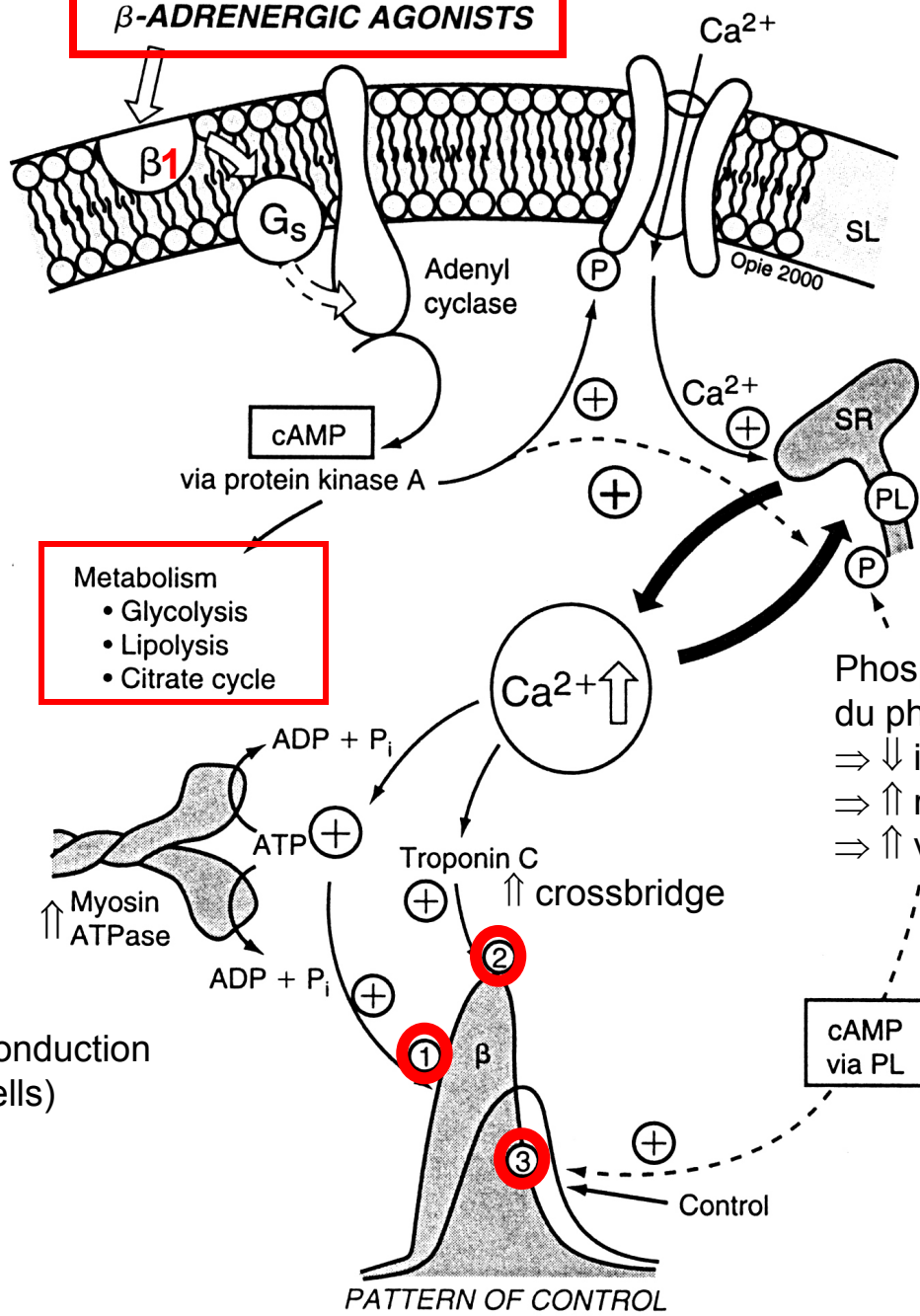
👉 Régulation des récepteurs:

- Stimulation → désensibilisation (moins d'affinité et down-régulation)
- !! Insuffisance cardiaque: protection puis effets délétères ... donc à corriger!



- Blocage → up-régulation des récepteurs
- !! phénomène de rebond en cas d'arrêt brusque du traitement (cfr récurrences d'angor et risque d'infarctus/décès chez l'insuffisant coronarien)

β -ADRENERGIC AGONISTS



Effets β -adrénergiques cardiaques:

5. \uparrow Consommation O_2

\downarrow Efficacité cardiaque

- 1. Chronotrope +**
- 2. Inotrope +**
- 3. Lusitrope +**
- 4. Dromotrope +**

$\hookrightarrow \uparrow$ vitesse de conduction (pacemaker cells)

Metabolism

- Glycolysis
- Lipolysis
- Citrate cycle

Phosphorylation du phospholamban
 $\Rightarrow \downarrow$ inhibition SERCA
 $\Rightarrow \uparrow$ recapture du Ca^{2+}
 $\Rightarrow \uparrow$ vitesse de relaxation

PATTERN OF CONTROL

Vocabulaire

Chronotrope + : ↗ vitesse de dépolarisation du noeud sinusal

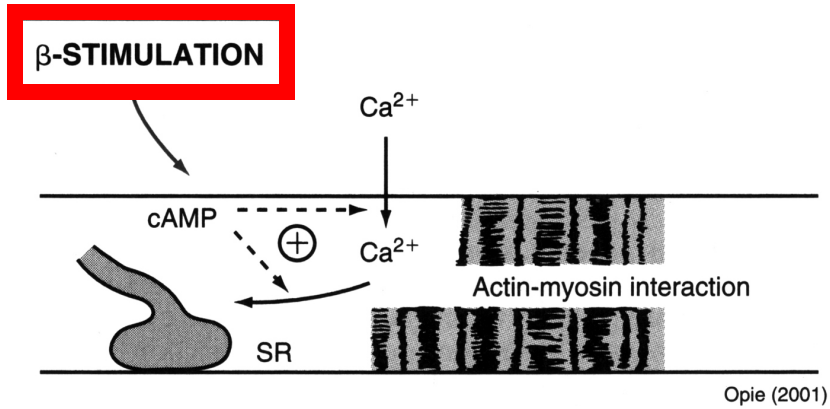
Dromotrope + : ↗ vitesse de conduction de l'influx
(dépolarisation des fibres du NAV)

Bathmotrope + : ↗ excitabilité ventriculaire

Inotrope + : ↗ force de contraction

Lusitrope + : ↗ vitesse de relaxation

Physiologie



HEART MUSCLE
beta-blockade inhibits contraction

Pendant l'effort, le coeur pompe plus et plus vite et le flux coronaire est augmenté ...



SMOOTH MUSCLE
beta-blockade contracts

Thérapeutique

β-BLOCKING EFFECTS

Negative chronotropic

Negative dromotropic

Negative inotropic

Anti-ischemic

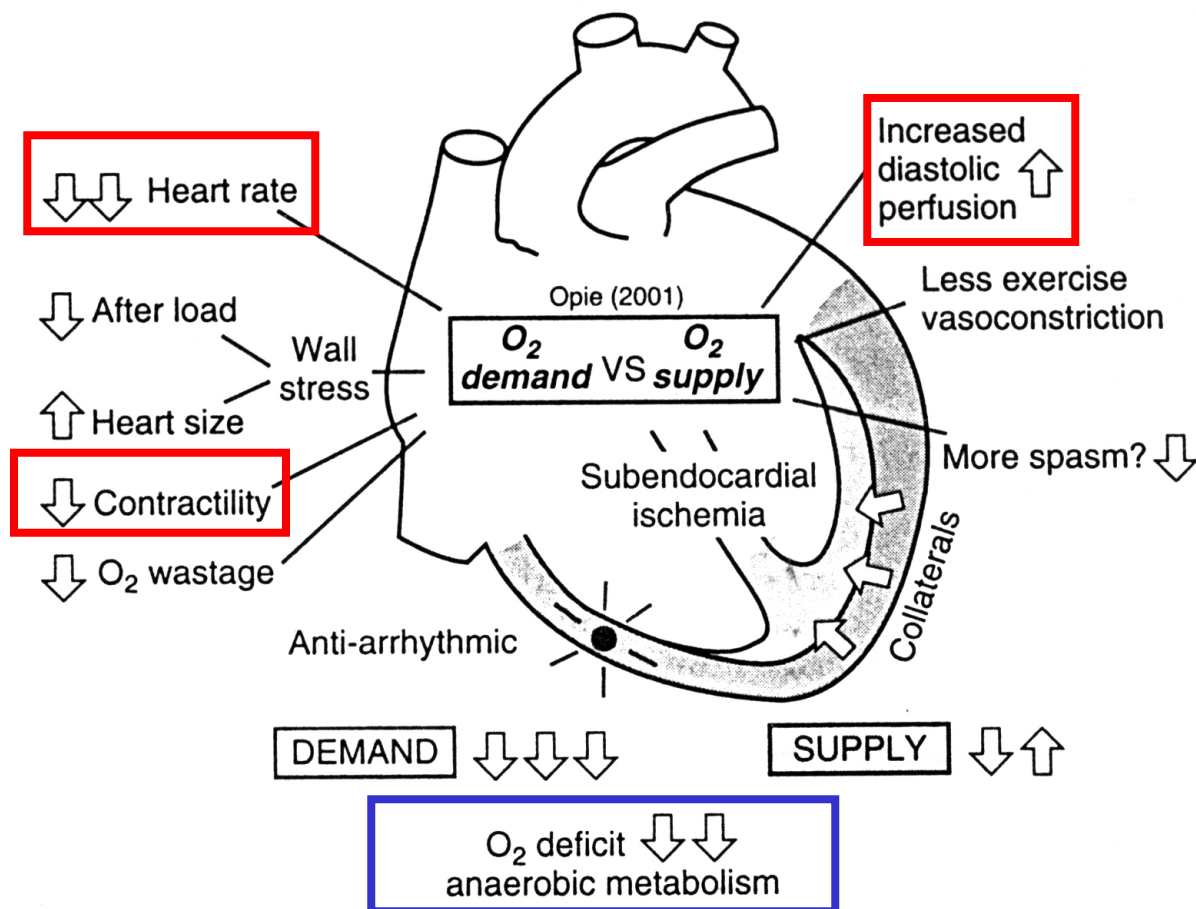
Anti-arrhythmic

Sous β-bloquants,
effet vasoconstricteur coronaire atténué
car ↓ Fréquence cardiaque
⇒ ↑↑ temps de remplissage diastolique
⇒ ↑↑ perfusion myocardique

1. Effets chronotrope et inotrope nég. (β_1 ou β -non-selec.)

→ ↓ consommation myocardique en O_2

β -BLOCKADE EFFECTS ON ISCHEMIC HEART*



*logiquement surtout lorsque stim.adrénérgique: effort et stress;

→ peu actif chez les sujets sains ou au repos

1. Effets chronotrope et inotrope nég. (β_1 ou β -non-selec.)

→ ↓ travail cardiaque → ↓ consommation myocardique en O₂

Indication : Insuffisance coronarienne ou Angor

- angor d'effort : via action anti-ischémique (moins de crises angineuses et réduction de la consommation de trinitrine)
- phase aiguë de l'infarctus (injection IV) via limitation de l'extension de la nécrose
- prévention secondaire après infarctus (réduction 20-25% de la mortalité et des récives) - prouvé pour le métoprolol, le propranolol et le timolol -

* pas de réponse dans 20% des patients (avec maladies coronariennes obstructives)

* cibles thérapeutiques: 55-60 bpm au repos et <100 bpm à l'effort



Atenolol



Ministère de la Santé
Le Santé pour tous et partout

2. Réduction du débit cardiaque et autres effets vasculaires (β_1 ou non-selec.):

→ ↓ pression artérielle

- par ↓ débit cardiaque (retentissement ↑ avec la durée du traitement, ie, avec la ↓ des résistances vasculaires initialement augmentées),
- par ↓ rénine (↓ effets vasoconstricteurs de All et anti-diurétiques de l'aldostérone),
- par effets présynaptiques: ↓ libération de la noradrénaline pour une activité nerveuse donnée (effet lié au récepteur β_2)
- par effets anti-adrénergiques centraux (mais limités aux bloqueurs lipophiles)

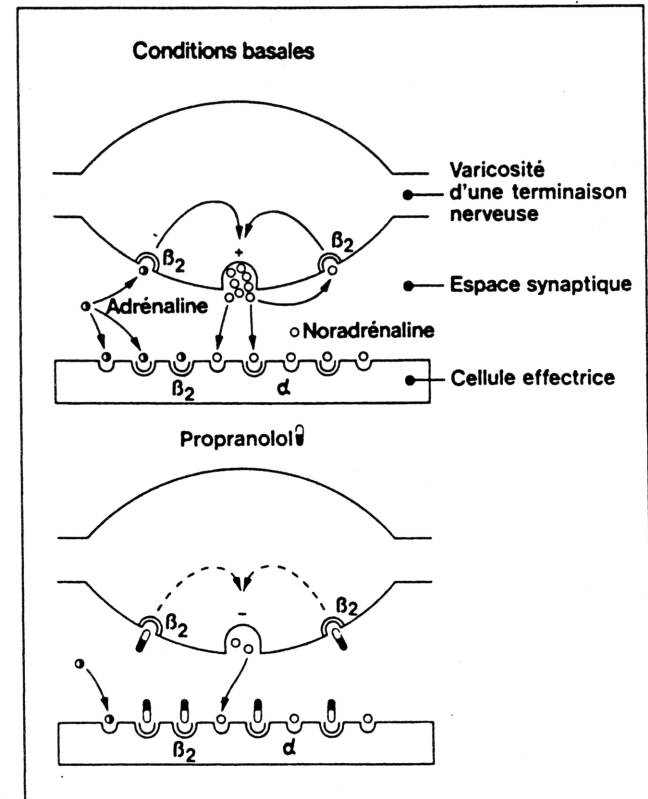
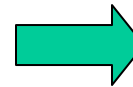


Figure 9. Varicosité d'une terminaison nerveuse sympathique: effet du propranolol.

2. Réduction du débit cardiaque, des taux circulants de rénine et de la libération de noradrénaline (β_1 ou non!):

→ ↓↓ pression artérielle

Indication : Hypertension

- médié via blocage β_1 (+ ↓↓ résistances artérielles) \Rightarrow profil pharmacologique peu important sauf si pathologies associées : diabète, hypercholestérolémie et artérites.
- médié via activation β_2 (et blocage α_2): céliprolol uniquement



Bisoprolol



3. Effets stabilisateurs de membrane et dromotropes négatifs:

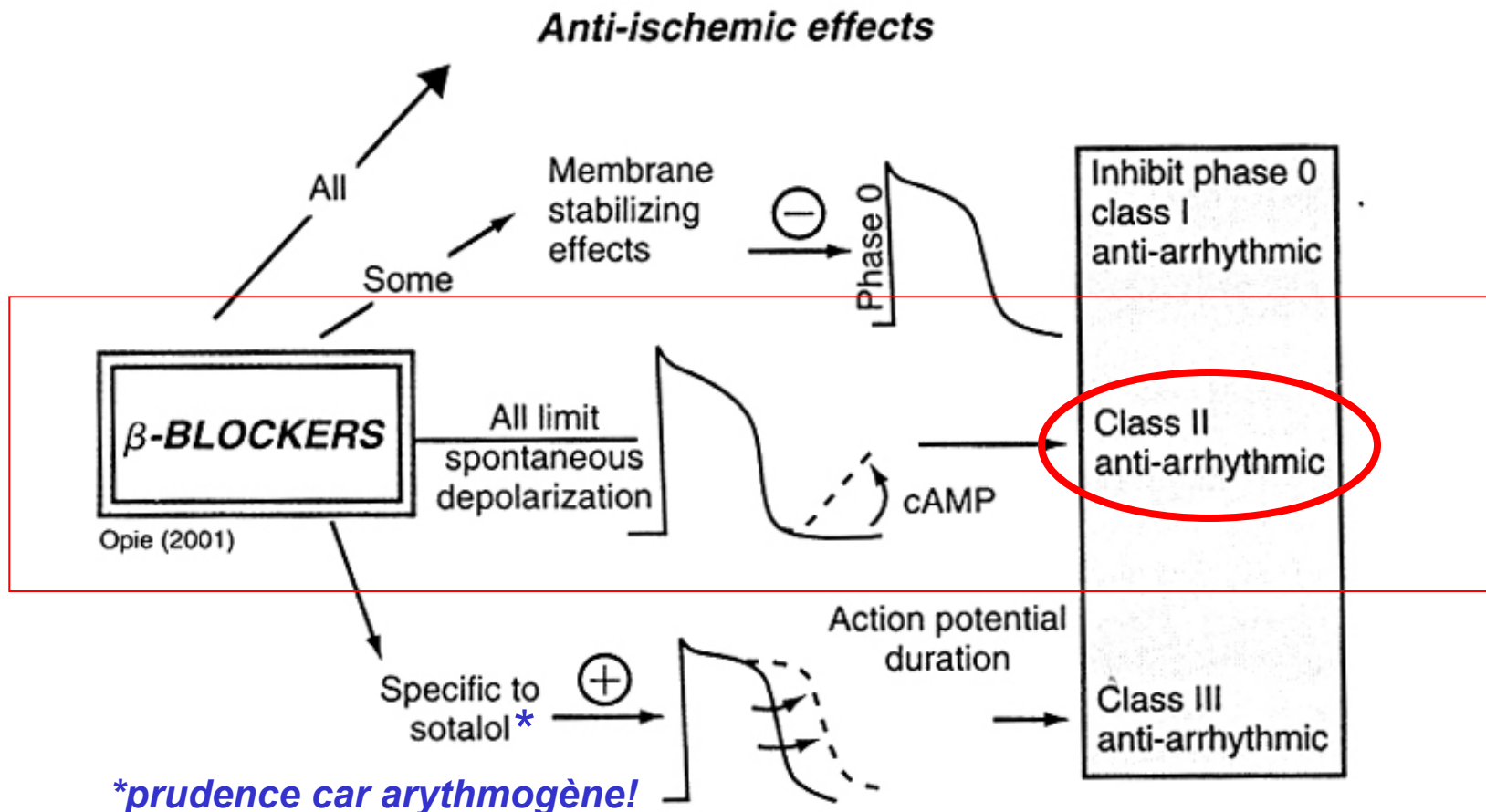
Indication : fibrillation auriculaire



Propranolol

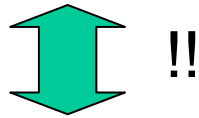


ANTI-ARRHYTHMIC EFFECTS OF β -BLOCKERS



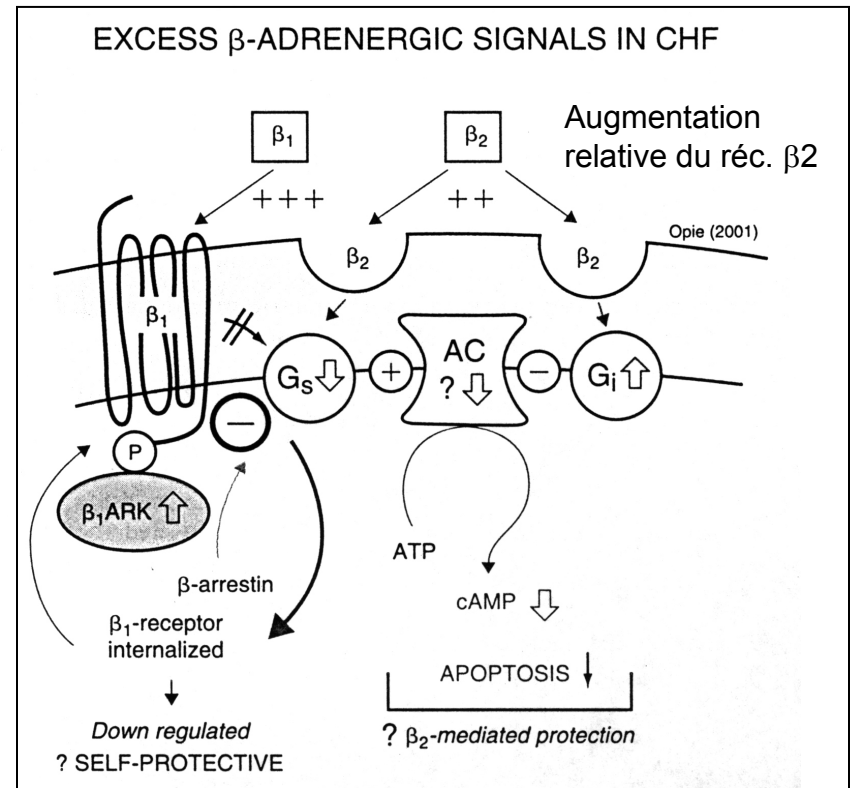
4. Effets cardioprotecteurs :

- effets chronotropes négatifs: \uparrow flux sanguin coronaire et \downarrow demande en O₂
- protection contre la décharge en catécholamines caractéristiques de l'insuff. card.
- effets anti-arythmiques
- amélioration de la voie signalétique β_1 par resensibilisation du récepteur down-régulé.





- effets anti-apoptotiques de la voie β_2 privilégiés par inhibition des réc. β_1
- inhibition des taux de rénine et d'All.

Indication :
Insuffisance Cardiaque



5. Indications non-cardiovasculaires:

- Hypertension portale (patient cirrhotique: hémorragies au niv. varices oesoph.)
- Thyrotoxicose
- Glaucome (collyre)  **Timolol** 
- Etat d'anxiété (tremblements, tachycardie) (surtout le propranolol)
- Migraine (surtout le propranolol et le métoprolol)
- Phéochromocytome et crise hypertensive (α/β -bloquants (labétalol))

Effets secondaires:

- spasmes des muscles lisses: bronchospasmes, extrémités froides,
- trouble du transit intestinal (moins fréquents si cardio-sélectifs)
- exagération des effets cardiaques: bradycardie, bloc AV
- effets sur le profil lipidique (\downarrow LLP): \uparrow TG et \downarrow HDL (moins fréquents si ASI)
- effets inhibiteurs sur la sécrétion d'insuline \rightarrow risque d'hyperglycémie
- syndrome dépressif, insomnies, fatigue, impuissance

Précautions chez le patient diabétique

(préférer bloqueurs β 1-sélectif) :

→ masquage' des symptômes prémonitoires d'une hypoglycémie (palpitation, nervosité, transpiration, anxiété)

+

→ réduction de la libération de glucose induite par l'adrénaline en cas d'hypoglycémie.

Contre-indications:

- asthme (toutefois β 1-sélectif OK pour BPCO)
- maladies vasculaires périphériques
- blocs AV, bradycardie, insuffisance cardiaque aiguë
- dépression sévère

Posologie:

- commencer par une faible dose et augmenter progressivement
- si arrêt du traitement: ↓ progressive de la dose et des activités physiques
- souvent une seule prise par jour suffisante
- posologie plus faible pour les arythmies que pour l'hypertension et l'angor