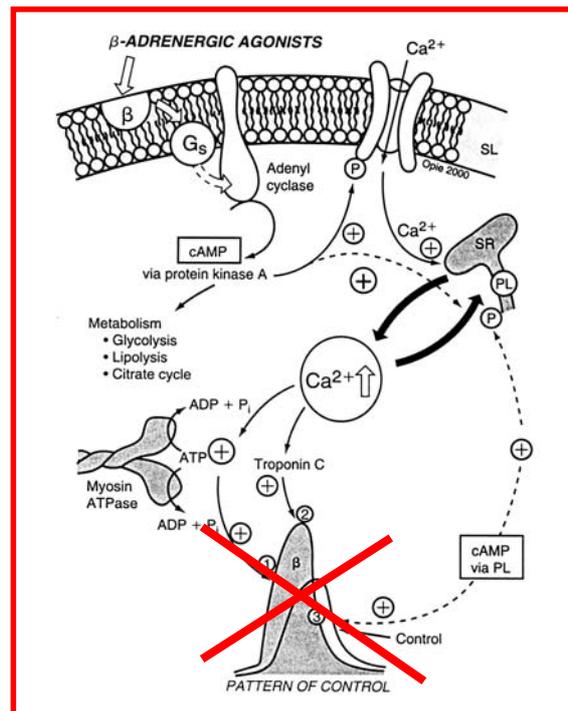


# BETA-BLOQUANTS



1

**β-bloquants = antagonistes compétitifs des récepteurs β-adrénergiques**

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

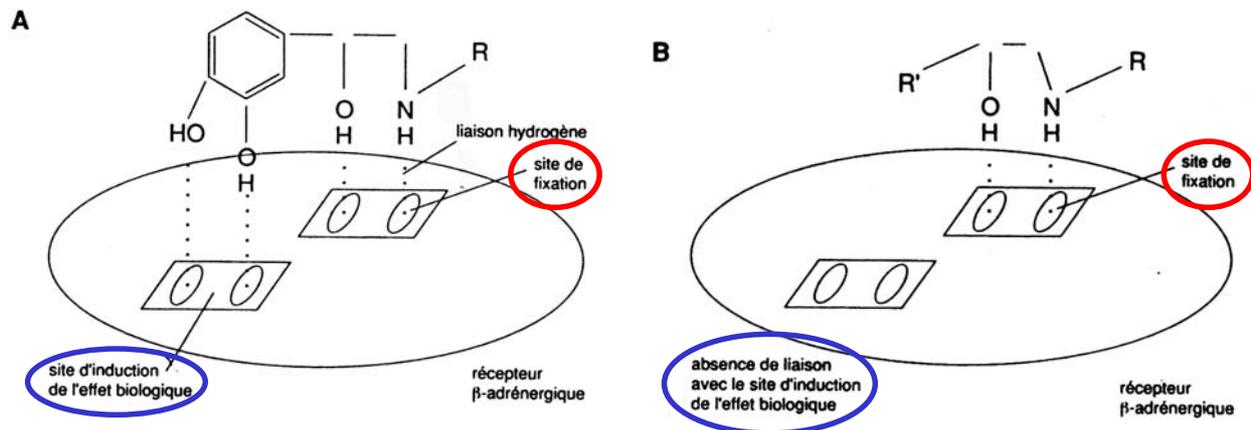
Catécholamines :

Fixation au récepteur → ponts H via -OH et -NHR

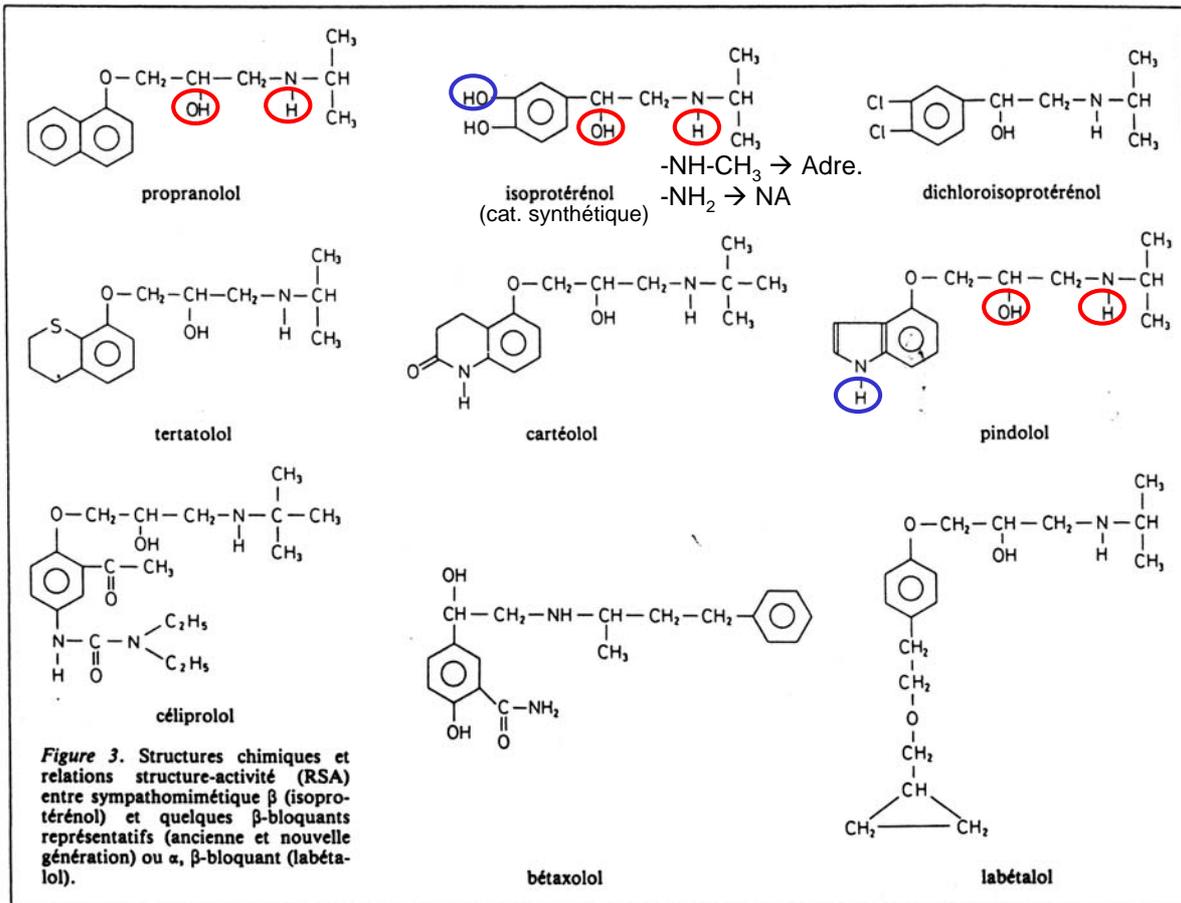
Stimulation du récepteur → ponts H via 2 -OH du cycle aromatique

β-bloquants :

Fixation mais pas stimulation

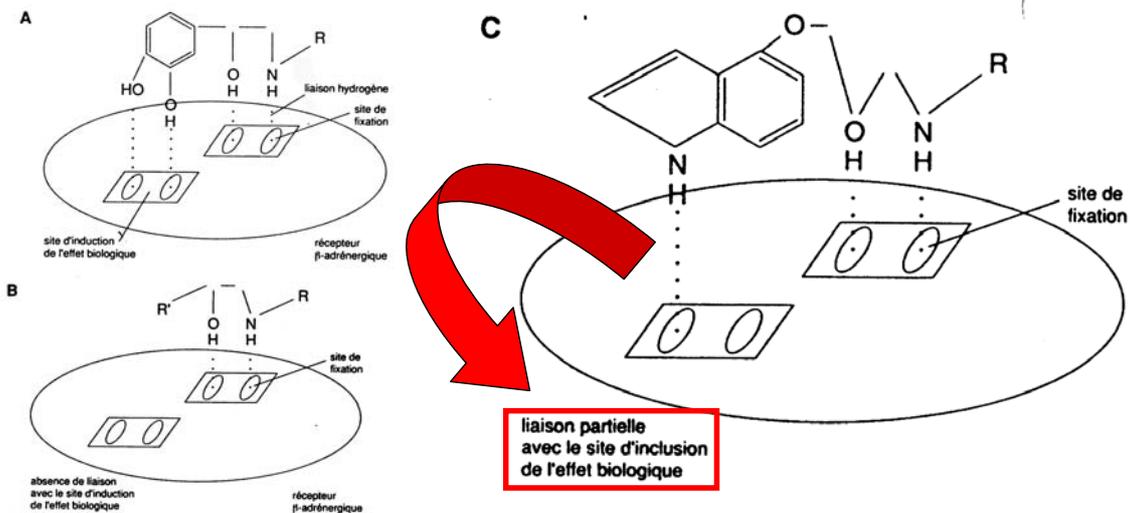


2



## Propriétés pharmacologiques : [RSA](#)

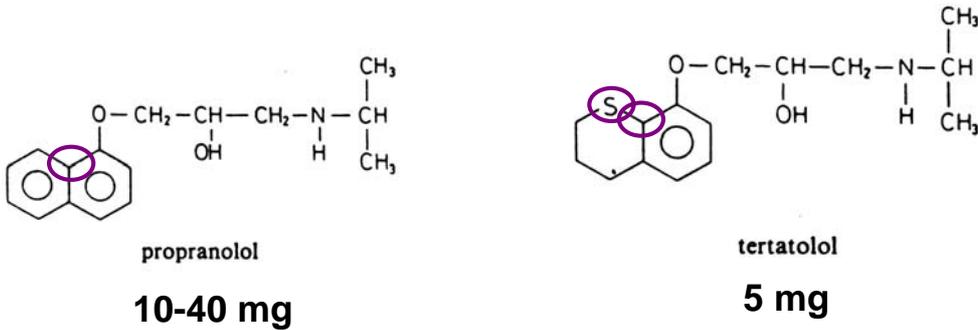
**1. Activité sympathique intrinsèque (ASI)** → activité agoniste partielle  
 Fixation et stimulation via 1 ou 2 pont(s) H



- 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  $\beta_2$  (céliprolol= $\beta_1$ -bloq.); cfr ↑ activité LLP

**2. 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)*

Rq. Puissance ↑ lq. aromatique substitué en ortho et hétéroatome en position alpha  
 Rq. Puissances des isomères lévogyres (L) >> dextrogyres (D)



### 3. Cardiosélectivité

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

Organes cibles	Récepteurs	Réponses fonctionnelles
Système nerveux		
vigilance	β <sub>2</sub>	augmentation
prise alimentaire	β <sub>2</sub>	augmentation
thermogenèse	β <sub>2</sub>	augmentation
Pression artérielle	β <sub>2</sub> , β <sub>2</sub>	diminution
Cœur	β <sub>1</sub> , β <sub>2</sub>	augmentation de l'inotropisme, du chronotropisme, de la vitesse de conduction
Artères et veines	β <sub>1</sub> , β <sub>2</sub> , β <sub>3</sub>	dilatation
Tractus digestif (motilité et tonus)	β <sub>1</sub> , β <sub>2</sub> , β <sub>3</sub>	diminution
Œil (muscle ciliaire, iris)	β <sub>2</sub>	vision lointaine
Utérus	β <sub>2</sub>	relaxation (utérus gravide)
Rate	β <sub>2</sub>	relaxation
Rein	β <sub>1</sub>	sécrétion de rénine
Détreneur vaginal	β <sub>2</sub>	relaxation
Foie	β <sub>2</sub>	glycogénolyse
Pancréas (insuline)	β <sub>2</sub>	augmentation de la sécrétion
Tissu adipeux	β <sub>1</sub> , β <sub>2</sub> , β <sub>3</sub>	augmentation de la lipolyse
Leucocytes	β <sub>2</sub>	augmentation de l'AMPc

Rq. env. 20% de récepteurs β<sub>2</sub> au niveau cardiaque  
 Rq. il existe aussi des récepteurs β<sub>3</sub> (↑ rôle en situation pathologique)

## Cardiosélectivité → $\beta_1 > \beta_2$

Récepteurs  $\beta_1$  : effets cardiaques inotropes et chronotropes positifs  
+ sécrétion de rénine

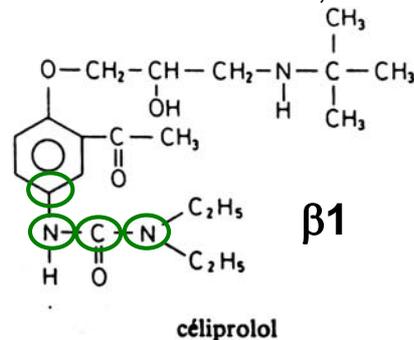
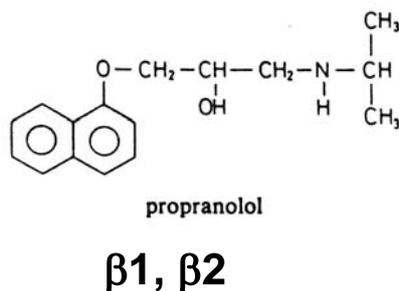
Récepteurs  $\beta_2$  : relaxation des muscles lisses vasculaires et bronchiques  
+ **régulations métaboliques (lipidémie, glycémie)**

Rq. Phenoxyéthyles sur -NHR ou substitution du phényl en para par une chaîne > 3C

$\beta_1 > \beta_2$ -bloquants: meilleure tolérance à l'égard d'effets secondaires  
(bronchospasmes, augmentation des lipides plasmatiques)

MAIS implications thérapeutiques fonction de l'indication ...

- insuffisance coronaire/cardiaque : blocage  $\beta_1$  et  $\beta_2$  plus approprié
- patients hypertendus, diabétiques, artéritiques ou avec suspicion de bronchospasmes: blocage  $\beta_1$  plus adapté (vasodilatation  $\beta_2$ -périphérique préservée, peu d'influence sur le profil lipidique et glucidique, moins de phénomène d'intolérance, réversibilité)



7

### 4. Autres :

- **activité  $\alpha$ -bloquante** (labétalol, dilévalol, 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, puissance, cardiosélectivité,  $\alpha/\beta$ -spécificité, anesthésique, ...

$\beta$ -bloquants (DCI)*	Puissance relative (propranolol=1)	Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)	Sélectivité $\beta_1$	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	+? $\beta_2$	+ $\beta_1$	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

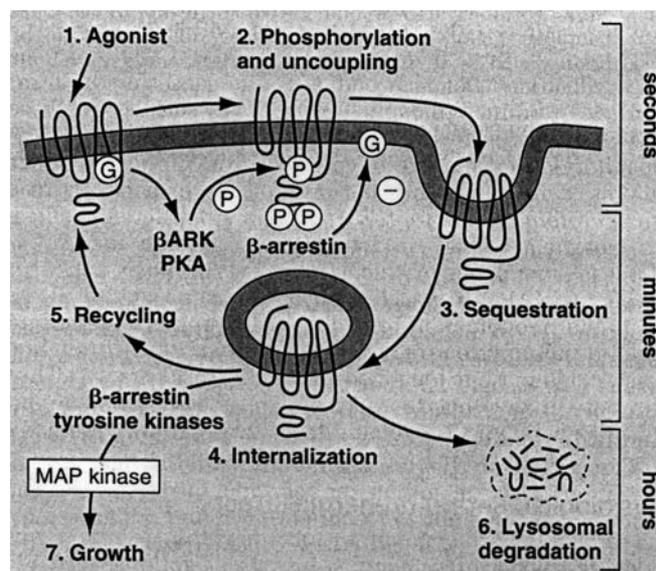
☐ = sur le marché belge

Nebivolol  $\rightarrow$   $\beta_1$ -bloquant et  $\beta_3$ -stimulant

9

## Régulation des récepteurs:

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



- Blocage  $\rightarrow$  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)

10

# Physiologie

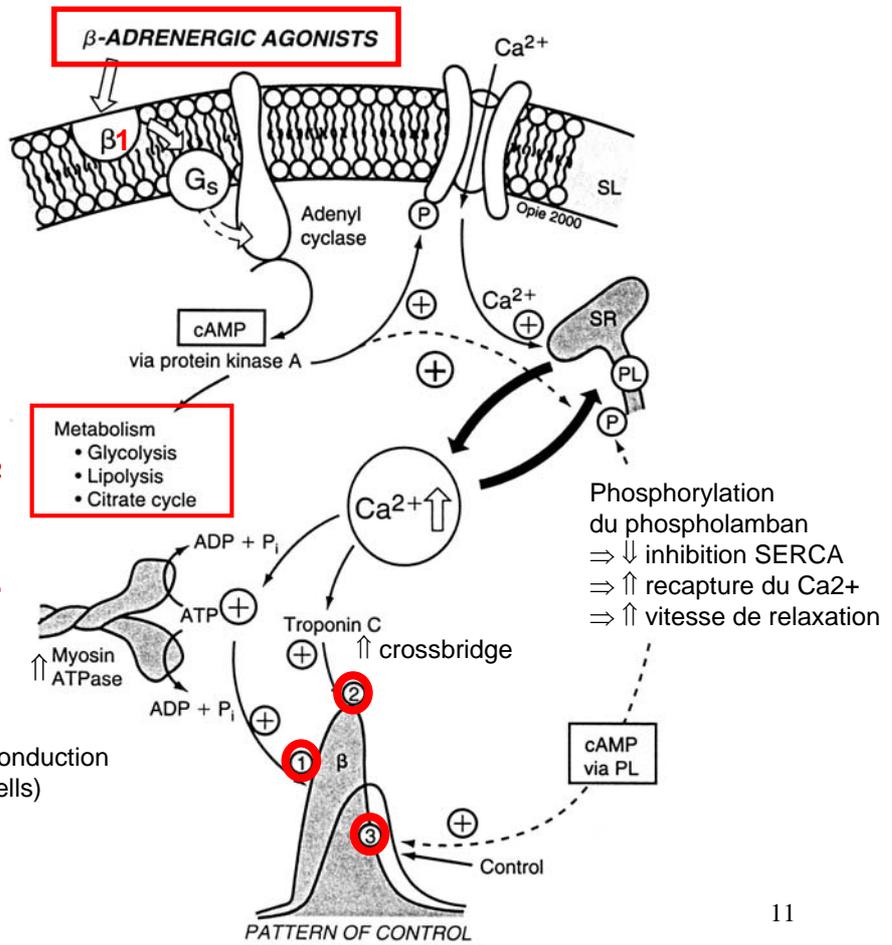
## Effets $\beta$ -adrénergiques cardiaques:

5.  $\uparrow$  Consommation  $O_2$

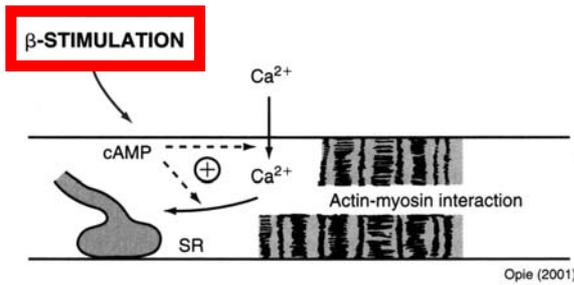
$\downarrow$  Efficacité cardiaque

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

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

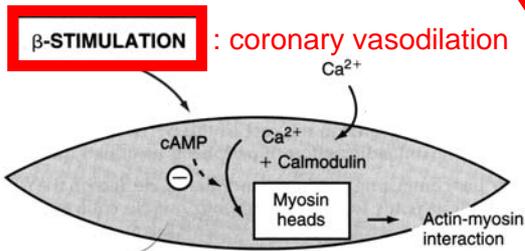


# Physiologie



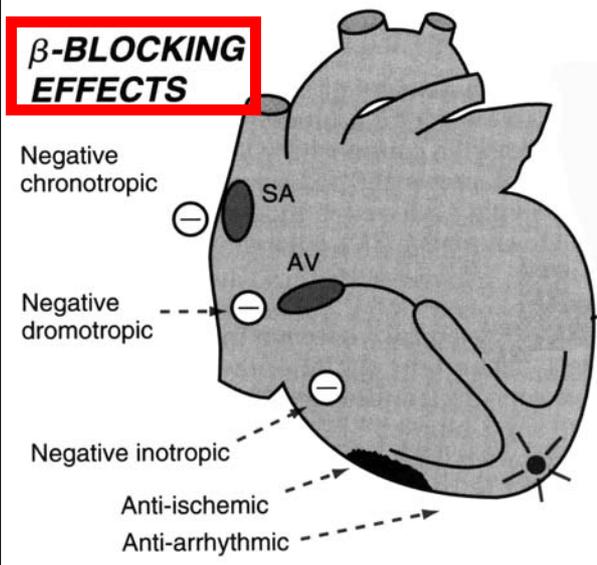
HEART MUSCLE  
beta-blockade inhibits contraction

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



SMOOTH MUSCLE  
beta-blockade contracts

# Thérapeutique

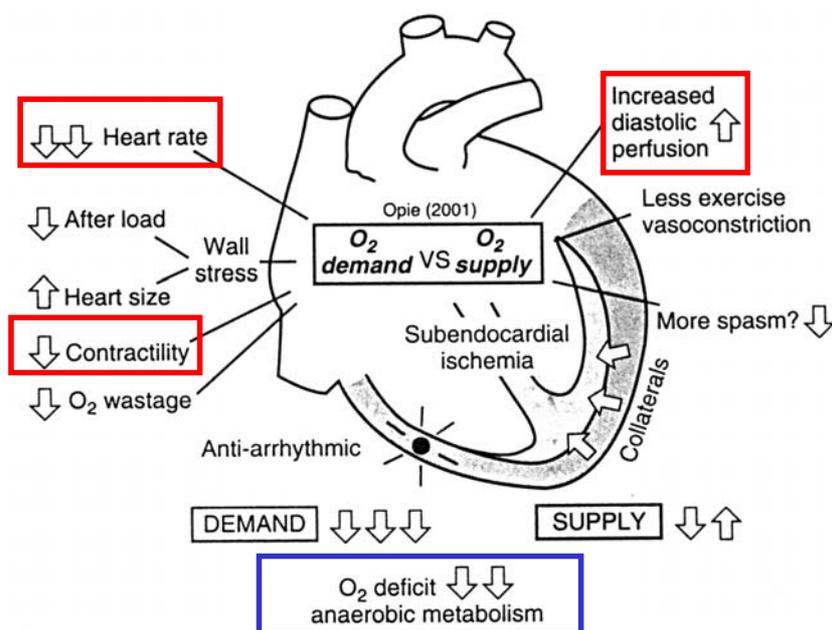


Sous  $\beta$ -bloquants,  
effet vasoconstricteur coronaire atténué  
car  $\downarrow$  Fréquence cardiaque  
 $\Rightarrow \uparrow$  temps de remplissage diastolique  
 $\Rightarrow \uparrow$  perfusion myocardique

## 1. Effets chronotrope et inotrope nég. ( $\beta_1$ ou $\beta$ -non-selec.)

→ ↓ consommation myocardique en  $O_2$

### $\beta$ -BLOCKADE EFFECTS ON ISCHEMIC HEART\*



\*logiquement surtout lq stim.adrénérurgique: effort et stress;  
→ peu actif chez les sujets sains ou au repos (sauf si ASI)

13

## 1. Effets chronotrope et inotrope nég. ( $\beta_1$ ou $\beta$ -non-selec.)

→ ↓ travail cardiaque → ↓ consommation myocardique en  $O_2$

→ auto-régulation métabolique (= ajustement de la perfusion à l'activité)???

→ non, peu d'impact sur le débit coronaire car allongement du temps de perfusion diastolique du lit coronaire (bradycardie) et redistribution du débit coronaire transmural au profit des couches sous-endocardiques → favorisent l'irrigation des territoires ischémiques chez le patient coronarien (bénéfice limité par la vasoconstriction des gros troncs coronaires épicaudiques).

### 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

14

## 2. Réduction du débit cardiaque et autres effets vasculaires ( $\beta_1$ ou non-selec.):

→ ↓ pression artérielle

- par ↓ débit cardiaque  
(retentissement ↑ avec la durée du traitement, e.g. 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,

- par effets anti-adrénergiques centraux (mais limités aux rares bloqueurs lipophiles)

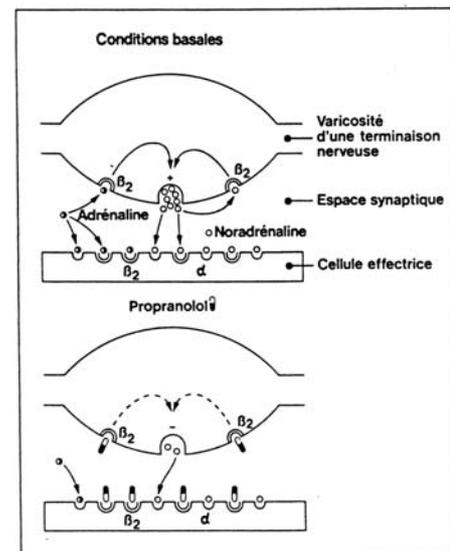


Figure 9. Varicosité d'une terminaison nerveuse sympathique: effet du propranolol.

15

## 2. Réduction du débit cardiaque, des taux circulants de rénine et de la libération de noradrénaline ( $\beta_1$ ou non!):

→ ↓ pression artérielle

### Indication : Hypertension

- médié via blocage  $\beta_1$  (+ ↓ résistances artérielles) ⇒ profil pharmacologique peu important sauf si pathologies associées : diabète, hypercholestérolémie et artérites.

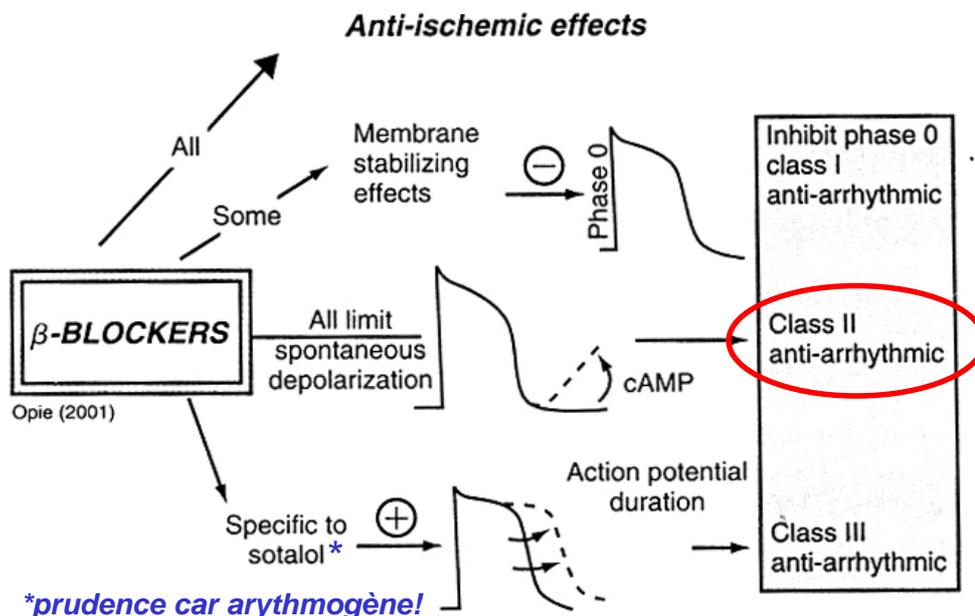
- médié via activation  $\beta_2$  (et blocage  $\alpha_2$ ): céliprolol uniquement

16

### 3. Effets stabilisateurs de membrane et dromotropes négatifs:

**Indication : tachycardie supraventriculaire, fibrillation auriculaire**

#### ANTI-ARRHYTHMIC EFFECTS OF $\beta$ -BLOCKERS



17

### 4. Effets cardioprotecteurs :

- effets chronotropes négatifs:  $\uparrow$  flux sanguin coronaire et  $\downarrow$  demande en O<sub>2</sub>
- protection contre la décharge en catécholamines caractéristiques de l'insuff. card.
- effets anti-arythmiques
- amélioration de la voie signalétique  $\beta_1$  par resensibilisation du récepteur down-régulé.  
Cfr: Atenolol et carvedilol  $\rightarrow$   $\downarrow$  expression de  $\beta$ ARK et  $\uparrow$  activité Ad. Cyclase

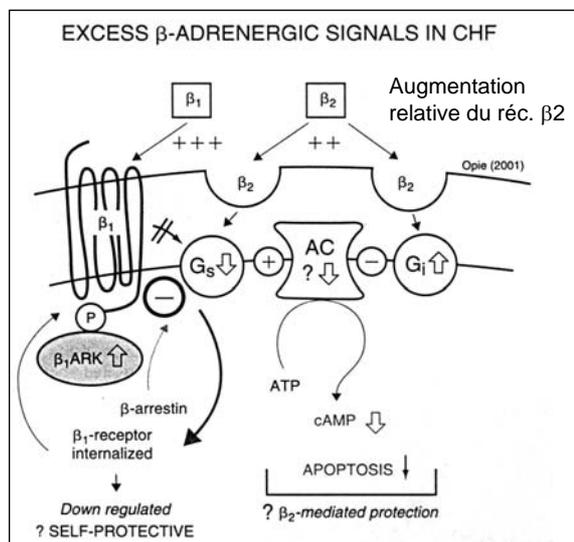
*Mais !! limites du concept :*

- cAMP  $\rightarrow$  arythmies, calcium overload, apoptose
- si le récepteur est inhibé par les  $\beta$ -bloquants, comment la resensibilisation de la voie signalétique pourrait avoir un effet!

- effets anti-apoptotiques de la voie  $\beta_2$  privilégiés par inhibition des réc.  $\beta_1$   
*Mais !! le carvedilol ( $\beta$ -non sélectifs) donne des résultats similaires au métoprolol ( $\beta_1$ -sélectif)*

- inhibition des taux de rénine et d'All.

**Indication :  
Insuffisance Cardiaque**



### En pratique:

- titration graduelle et surveillance de l'apparition d'effets secondaires (si découverts: éventuellement retour à dose + faible ou titration + lente).

TABLE 1-2 Heart Failure: A New Indication for  $\beta$ -Blockade

$\beta$ -Blocker	First Dose (mg)	Titration Scheme, Daily Dose (mg)				
		Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5-6
Metoprolol (MERIT trial)	25*	25	25	50	50	100
Bisoprolol (CIBIS II)	1.25	1.25	2.5	3.75	5.0	5.0
Carvedilol (U.S. trials)	3.125	3.125 $\times$ 2	3.125 $\times$ 2	6.25 $\times$ 2	6.25 $\times$ 2	12.5 $\times$ 2

Nebivolol (SENIORS trial):  
Posologie progressive de  
1.25 à 10 mg/jour,  
ensuite maintenu  
durant 40 semaines

Week 7	Week 8-11	Week 12-15	Target Total Daily Dose (mg)
200	200	200	200
5.0	7.5	10	10
25 $\times$ 2	25 $\times$ 2	25 $\times$ 2	50 (25 $\times$ 2)

- ajouter les  $\beta$ -bloquants uniquement sur traitements déjà existants (IECA, diurétiques, ...) lorsque le patient est hémodynamiquement stable et pas en classe III-IV
- se limiter aux substances ayant démontré un effet dans des études à large échelle (cfr supra)

!!! Attention aux conditionnements !!!

19

## 5. Indications non-cardiovasculaires:

- Hypertension portale (patient cirrhotique: hémorragies au niv. varices oesoph.)
- Thyréotoxicose
- Glaucome (collyre)
- Etat d'anxiété (tremblements, tachycardie) (surtout le propranolol)
- Migraine (surtout le propranolol)
- Phéochromocytome et crise hypertensive ( $\alpha/\beta$ -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 (↓LLP): ↑ TG et ↓ HDL (moins fréquents si ASI)
- effets inhibiteurs sur la sécrétion d'insuline → risque d'hyperglycémie
- syndrome dépressif, insomnies, fatigue, impuissance (?)

### **Précautions chez le patient diabétique** (préférer bloqueurs $\beta$ 1-sélectif) :

cfr. 'masquage' des symptômes prémonitoires d'une hypoglycémie

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

### **Contre-indications:**

- asthme (même  $\beta$ 1-sélectif) et 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