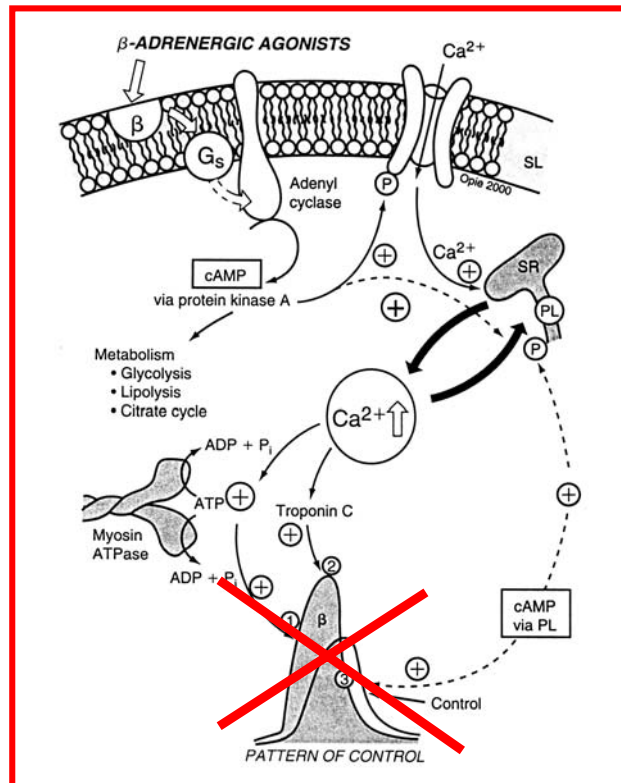


BETA-BLOQUANTS



1

β-bloquants = antagonistes compétitifs des récepteurs β-adrénergiques

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

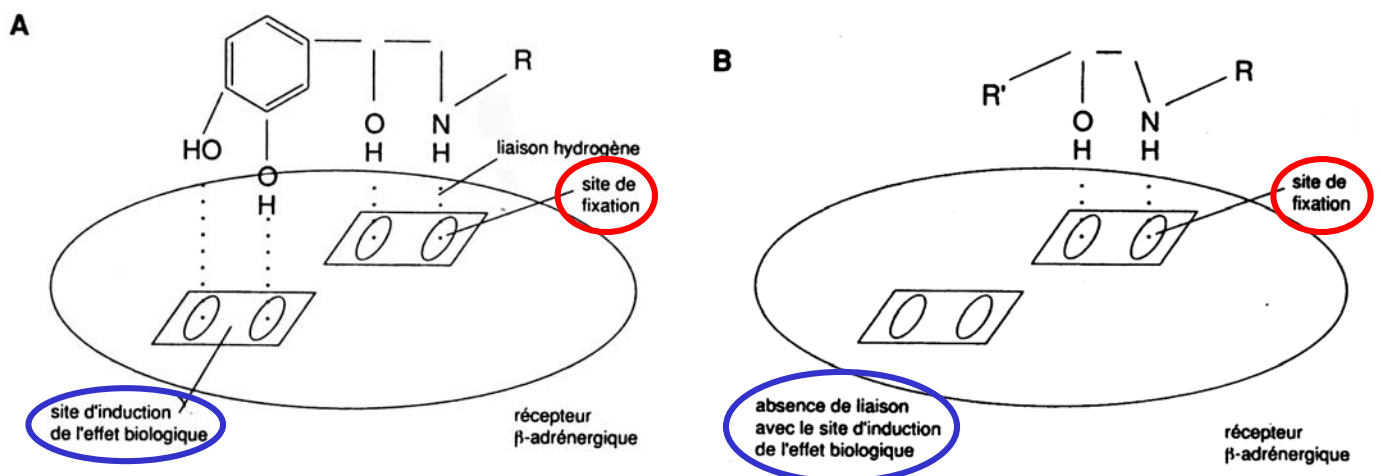
Catécholamines :

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

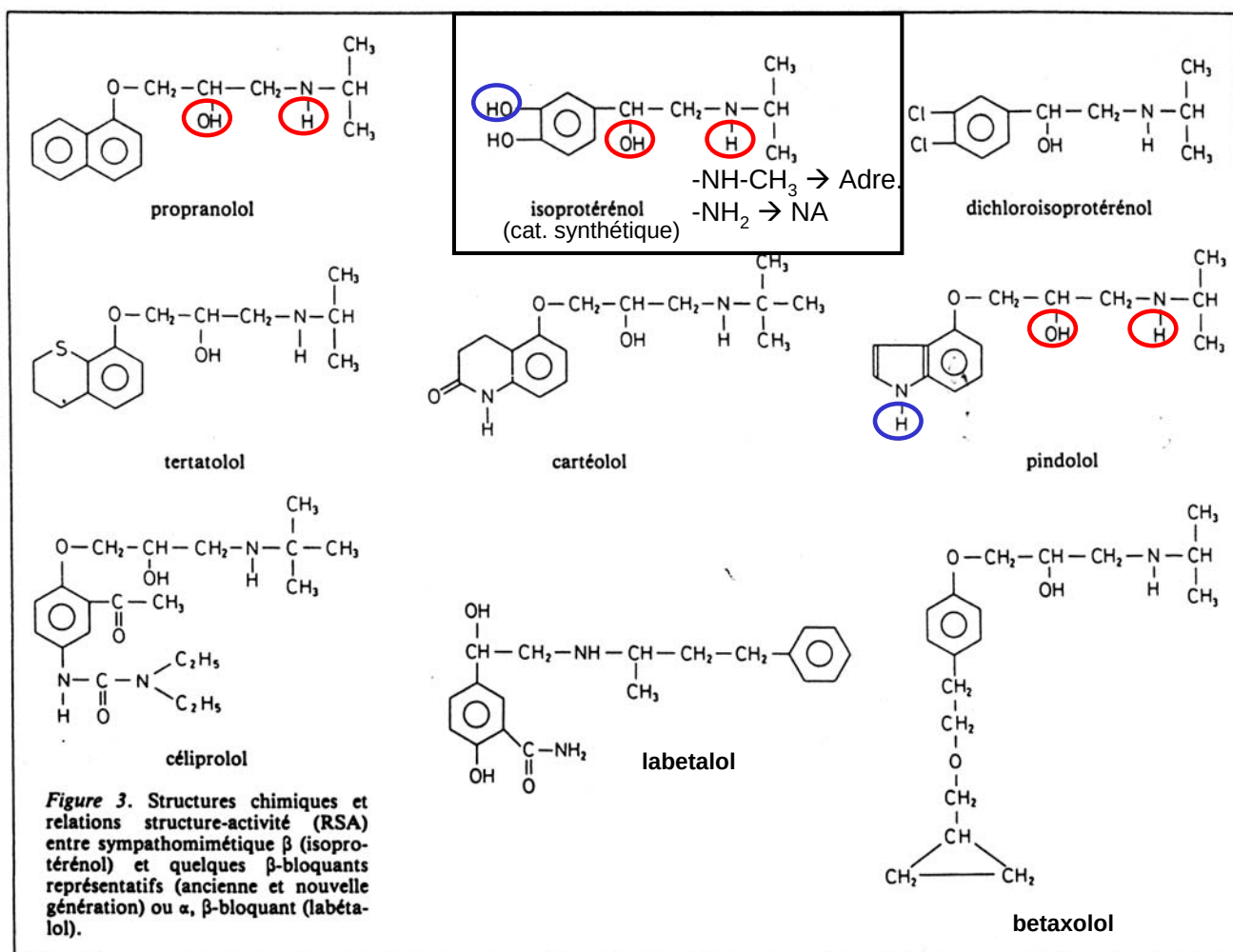
Stimulation du récepteur → ponts H via 2 -OH du cycle aromatique

β-bloquants :

Fixation mais pas stimulation



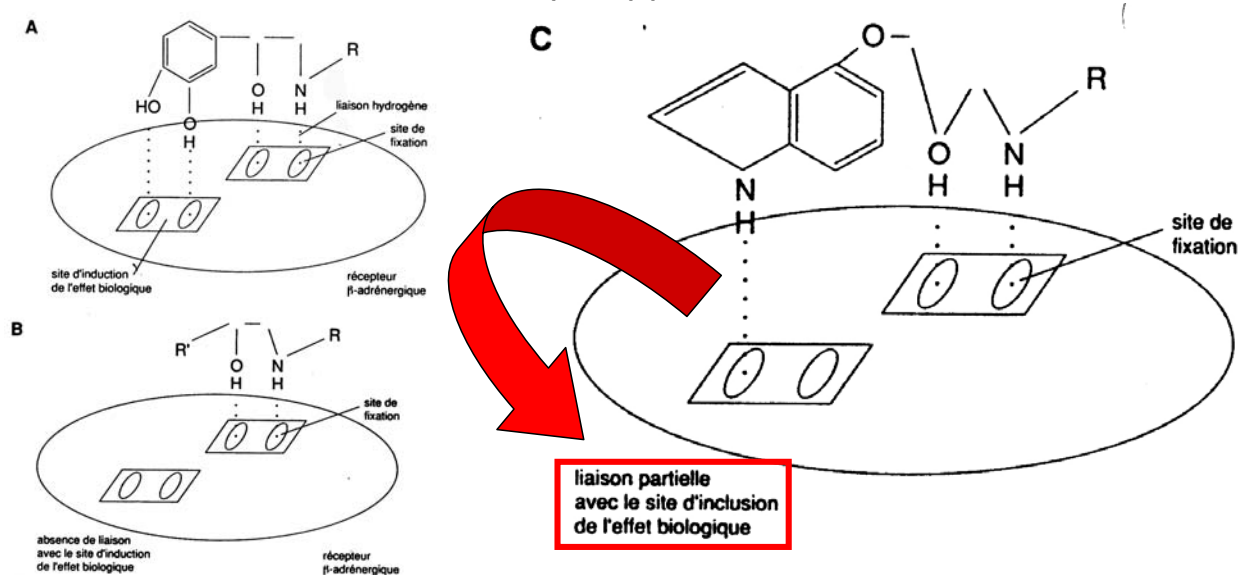
2



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 :

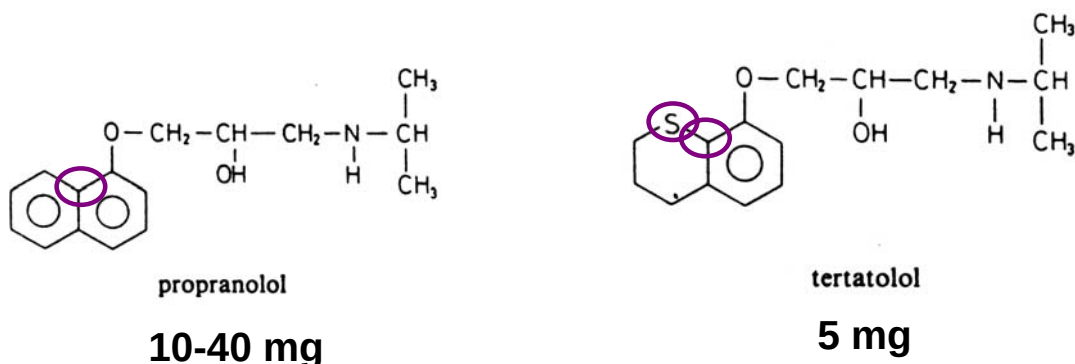
⇒ au repos (surtout la nuit): moins bradycardisants

➤ fct de la sélectivité de l'ASI:

⇒ anti-athéromateux si effet β_2 (céliprolol= β_1 -bloq.); cfr ↑ activité LLP ₄

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)



5

3. Cardiosélectivité

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

Organes cibles	Récepteurs	Réponses fonctionnelles
Système nerveux		
vigilance	β2	augmentation
prise alimentaire	β2	augmentation
thermogenèse	β2	augmentation
Pression artérielle	β2, β2	diminution
Cœur	β1, β2	augmentation de l'inotropisme, du chronotropisme, de la vitesse de conduction
Artères et veines	β1, β2, β3	dilatation
Tractus digestif (motilité et tonus)	β1, β2, β3	diminution
Œil (muscle ciliaire, iris)	β2	vision lointaine
Utérus	β2	relaxation (utérus gréviste)
Rate	β2	relaxation
Rein	β1	sécrétion de rénine
Détreneur ventral	β2	relaxation
Foie	β2	glycogénolyse
Pancréas (insuline)	β2	augmentation de la sécrétion
Tissu adipeux	β1, β2, β3	augmentation de la lipolyse
Leucocytes	β2	augmentation de l'AMPc

Rq. env. 20% de récepteurs β2 au niveau cardiaque

Rq. il existe aussi des récepteurs β3 (↑ rôle en situation pathologique)

6

Cardiosélectivité → $\beta_1 > \beta_2$

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

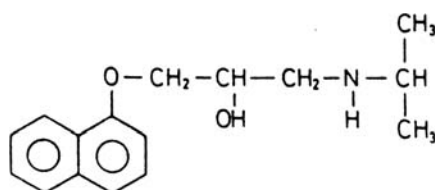
Récepteurs β_2 : relaxation des muscles lisses vasculaires et bronchiques
+ **régulations métaboliques (lipidémie, glycémie)**

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

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

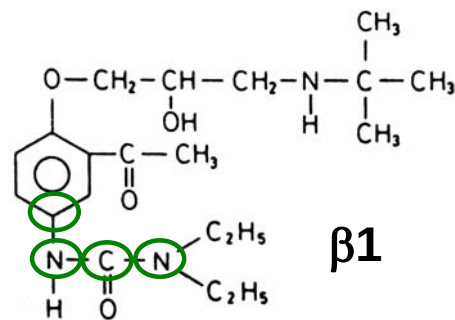
→ patients diabétiques, artéritiques ou avec suspicion de bronchospasmes:

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

7

4. Autres :

- **activité α -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, α/β -spécificité, anesthésique, ...

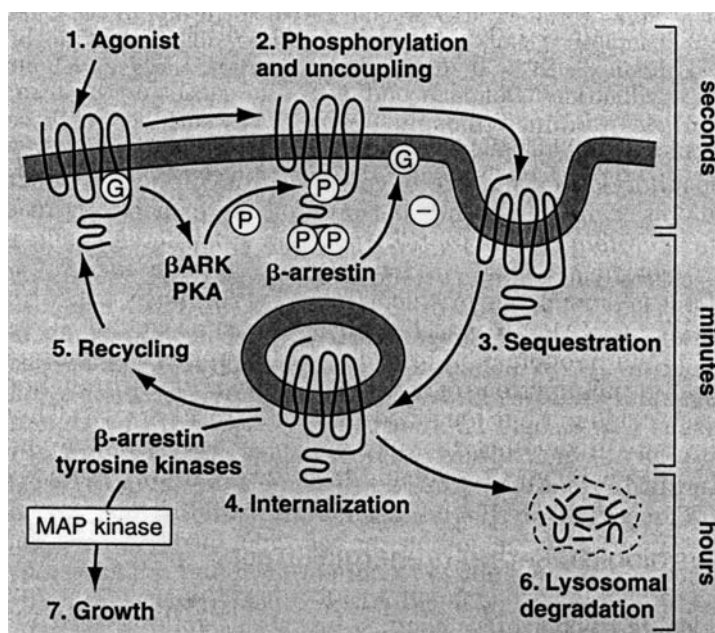
β -bloquants (DCI)*	Puissance relative (propranolol = 1)	Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)	Sélectivité β_1	Effet stabilisateur de membrane	Lipophilie (SNC)
acébutolol	0.3	+	+	+	modérée
alprénolol	0.3-1.0	++	0	+	élevée
aténolol	1.0	0	+	0	faible
bétaxolol	5-8	0	+	(+)	faible
bopindolol	20-100	+	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

Nebivolol $\rightarrow$ β_1 -bloquant et β_3 -stimulant

9

☞ Régulation des récepteurs:

- Stimulation $\rightarrow$ désensibilisation (moindre 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)

Physiologie

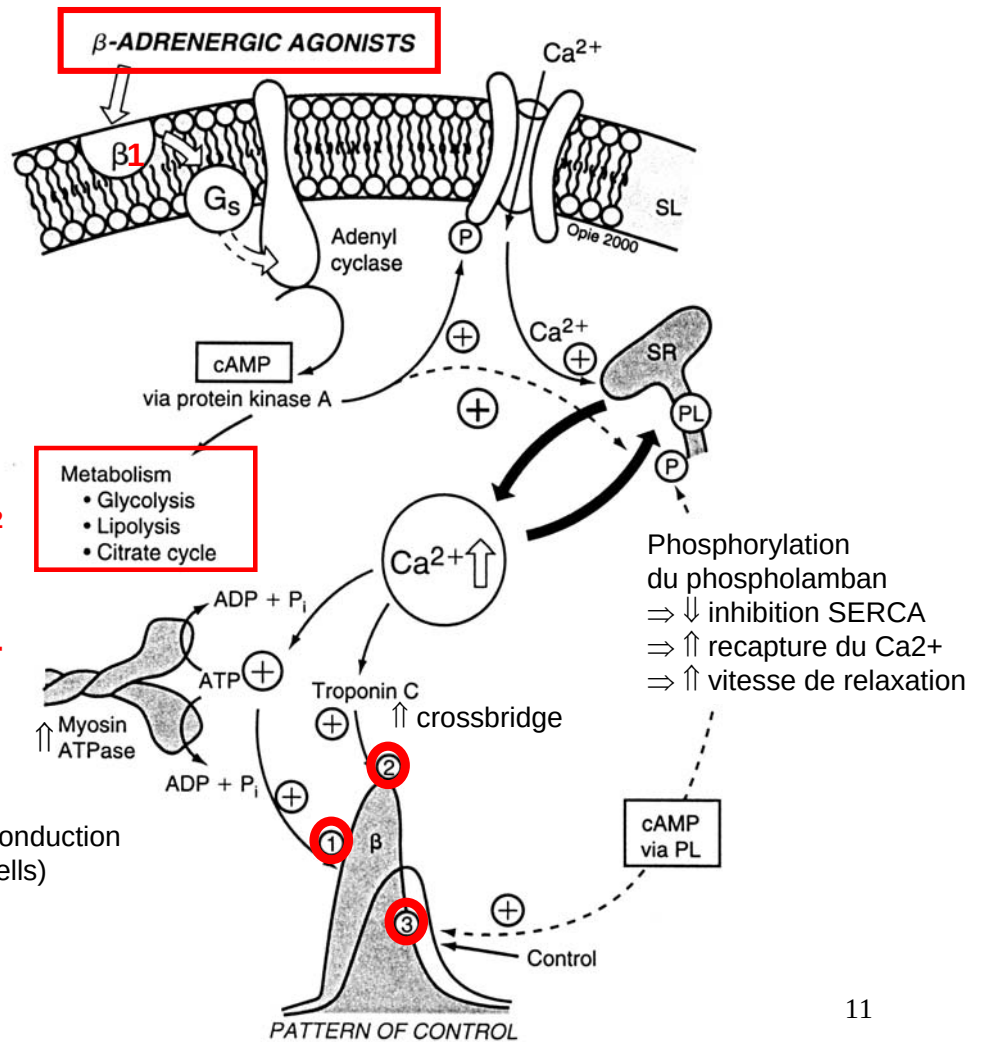
Effets β -adrénergiques cardiaques:

5. $\uparrow$ Consommation O_2

$\downarrow$ Efficacité cardiaque

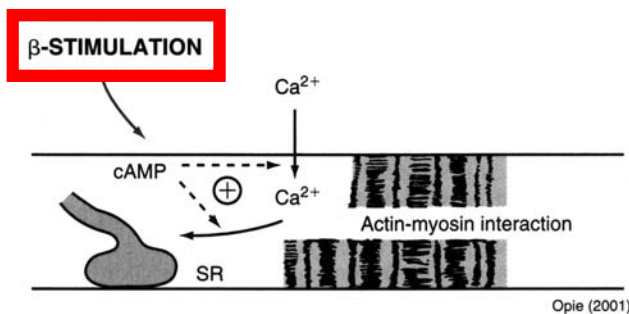
1. Chronotrope +
2. Inotrope +
3. Lusitrope +
4. Dromotrope +

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



11

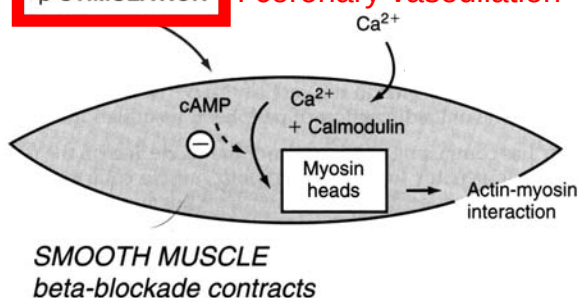
Physiologie



HEART MUSCLE
beta-blockade inhibits contraction

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

β -STIMULATION : coronary vasodilation



Thérapeutique

β -BLOCKING EFFECTS

Negative chronotropic

Negative dromotropic

Negative inotropic

Anti-ischemic

Anti-arrhythmic

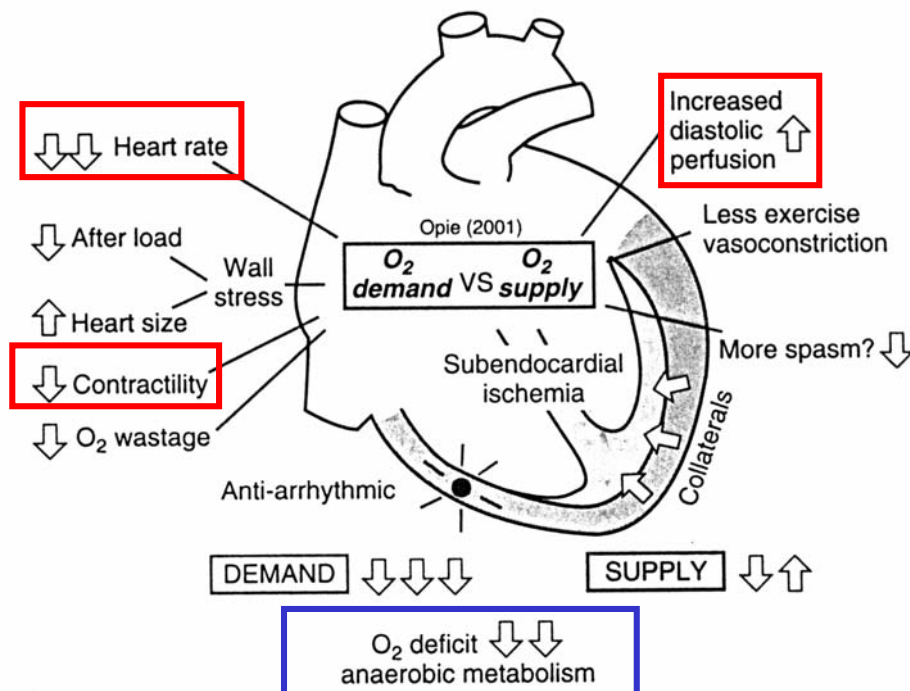
Sous β -bloquants,
effet vasoconstricteur coronaire atténué
car $\downarrow$ Fréquence cardiaque
 $\Rightarrow \uparrow$ temps de remplissage diastolique
 $\Rightarrow \uparrow$ perfusion myocardique

12

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.adrénérurgique: effort et stress;
→ peu actif chez les sujets sains ou au repos

13

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

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

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 récidives) - 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 (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 AII 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)

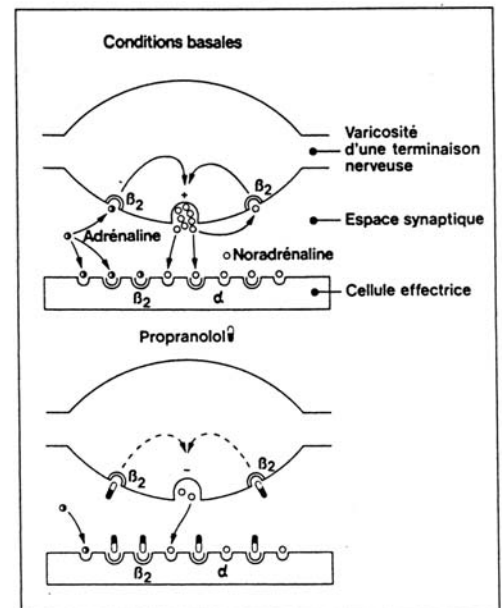
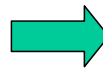


Figure 9. Varicosité d'une terminaison nerveuse sympathique: effet du propranolol.

15

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

→ ↓ pression artérielle

Indication : Hypertension

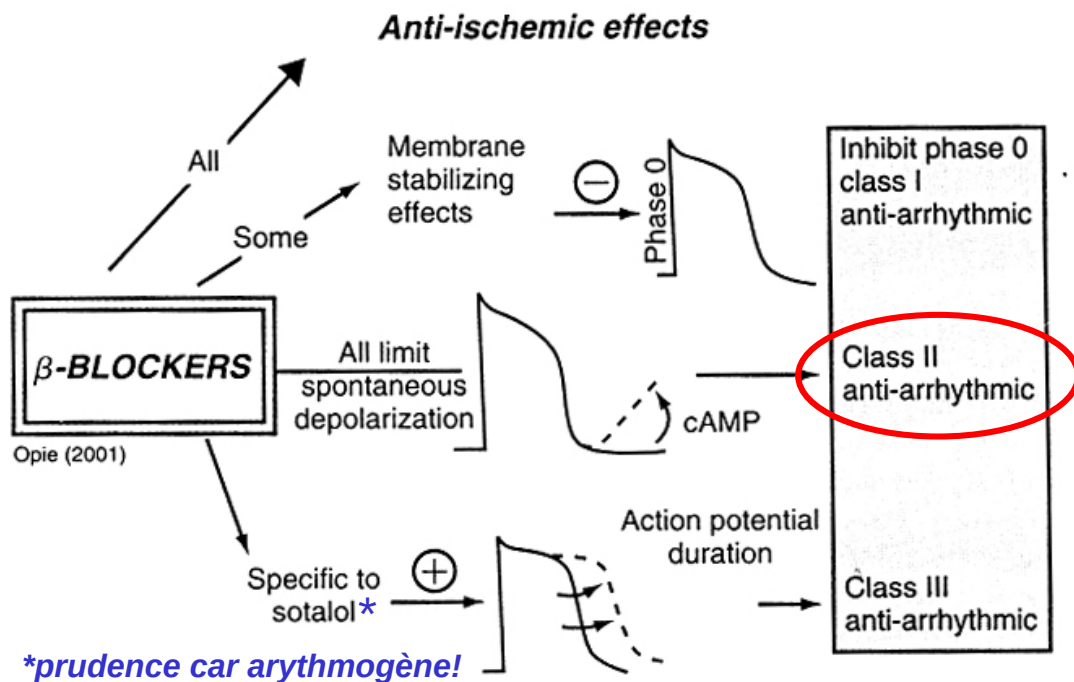
- médié via blocage β_1 (+ ↓ résistances artérielles) ⇒ profil pharmacologique peu important sauf si pathologies associées : diabète, hypercholestérolémie et artérites.
- médié via activation β_2 (et blocage α_2): céliprolol uniquement

16

3. Effets stabilisateurs de membrane et dromotropes négatifs:

Indication : tachycardie supraventriculaire, fibrillation auriculaire

ANTI-ARRHYTHMIC EFFECTS OF β -BLOCKERS

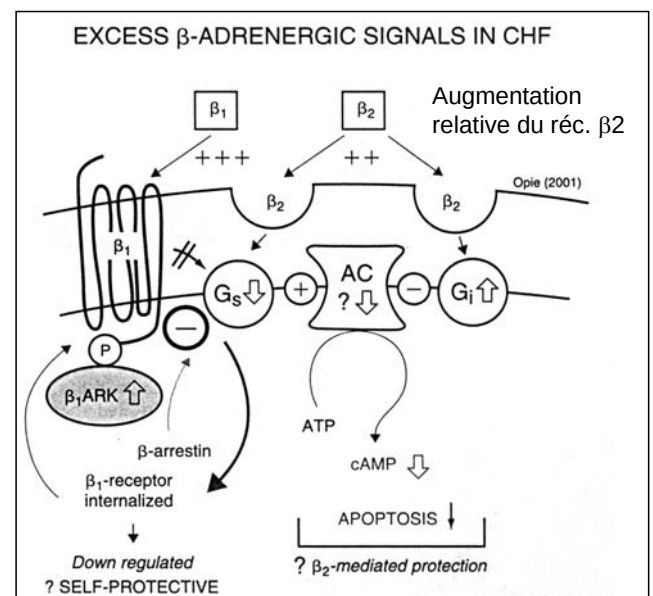


17

4. Effets cardioprotecteurs :

- effets chronotropes négatifs: $\uparrow$ flux sanguin coronaire et $\downarrow$ demande en O_2
- 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.
Cfr: Atenolol et carvedilol $\rightarrow$ $\downarrow$ expression de β ARK et $\uparrow$ activité Ad. Cyclase
- 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**



18

En pratique:

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

TABLE 1-2 Heart Failure: A New Indication for β -Blockade

β -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 β -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** (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) :
cfr. 'masquage' des symptômes prémonitoires d'une hypoglycémie
+ réduction de la libération de glucose induite par l'adrénaline en cas d'hyperglycémie.

Contre-indications:

- asthme (même β 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: $\downarrow$ 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