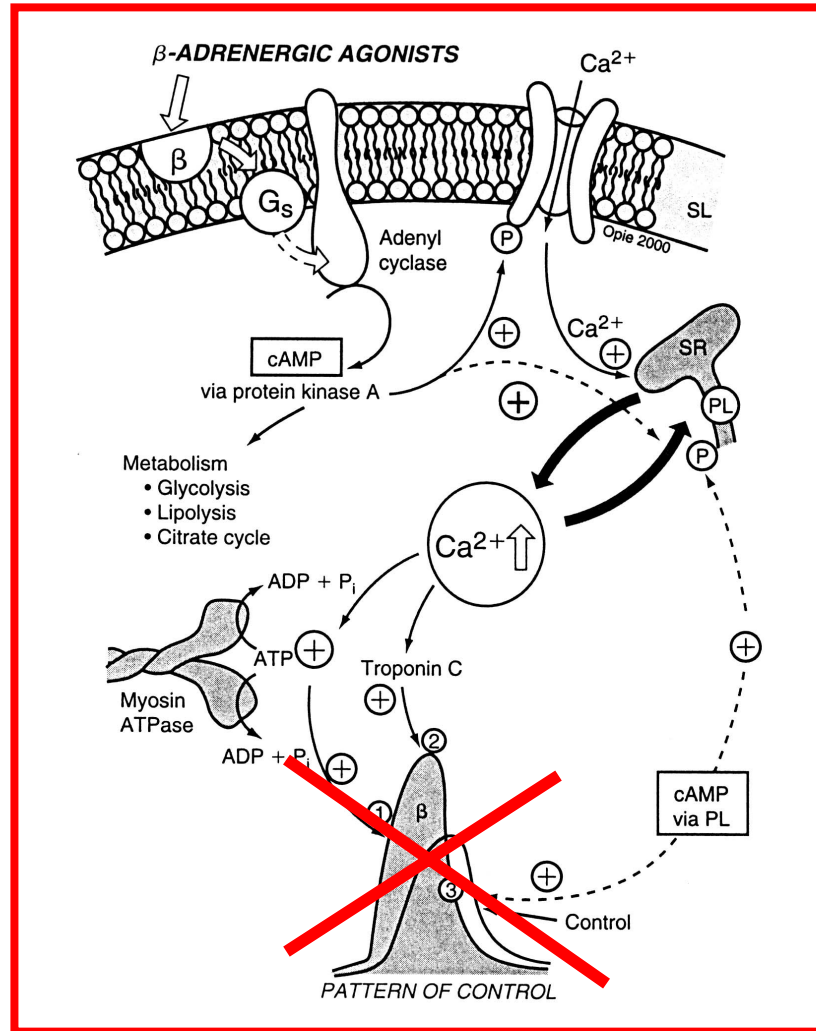


BETA-BLOQUANTS



β -bloquants = antagonistes des récepteurs β -adrénergiques

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

Catécholamines :

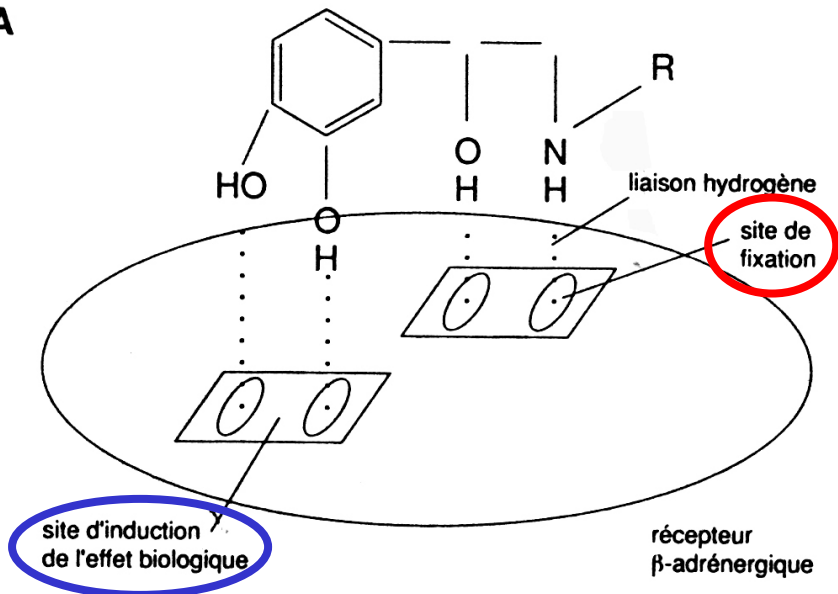
Fixation au récepteur $\rightarrow$ ponts H via $-\text{OH}$ et $-\text{NHR}$

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

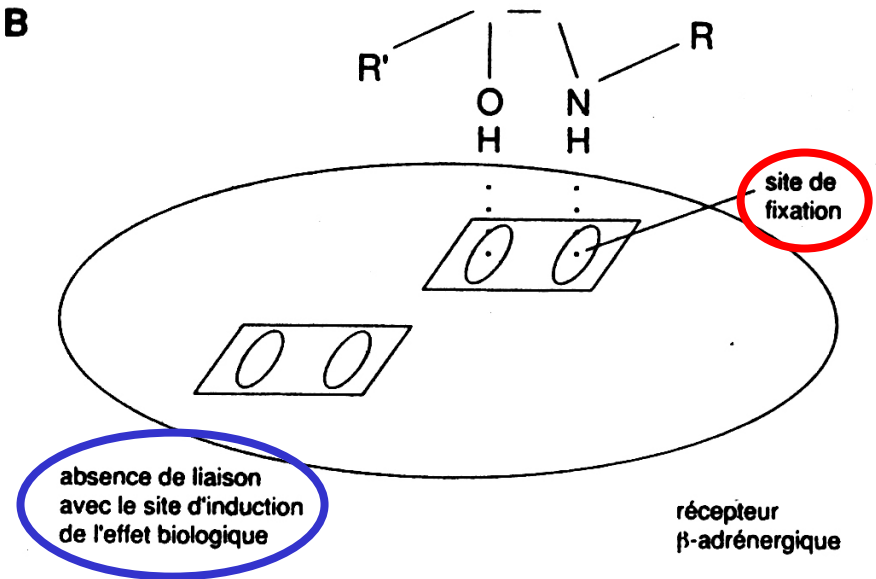
β -bloquants :

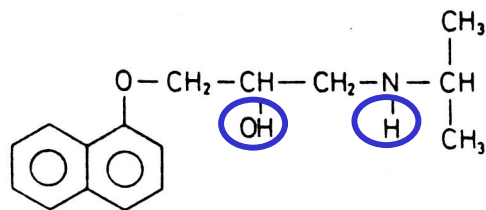
Fixation mais pas stimulation

A

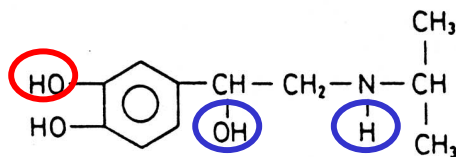


B

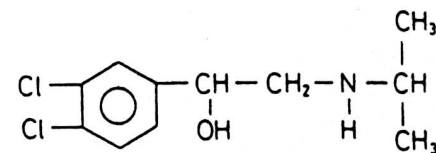




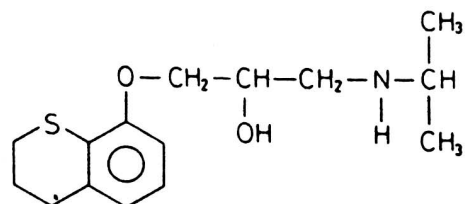
propranolol



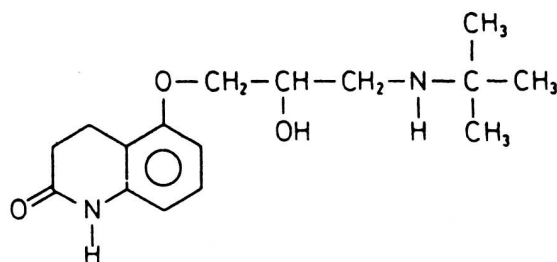
isoprotérénol



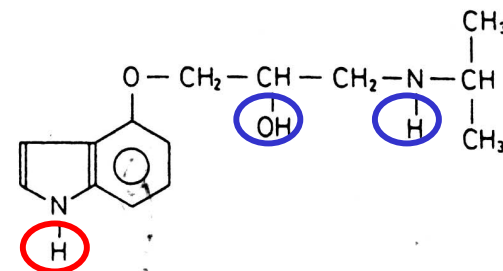
dichloroisoprotérénol



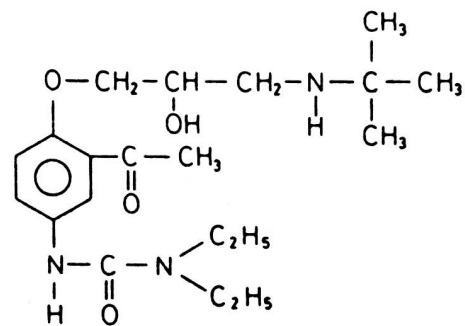
tertatólol



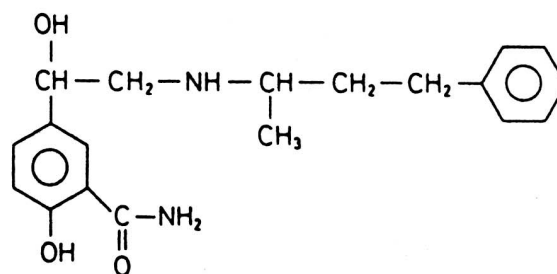
cartéolol



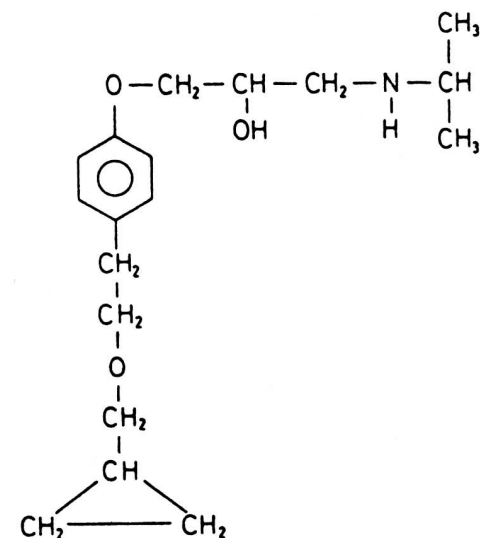
pindolol



céliprolol



bétaxolol

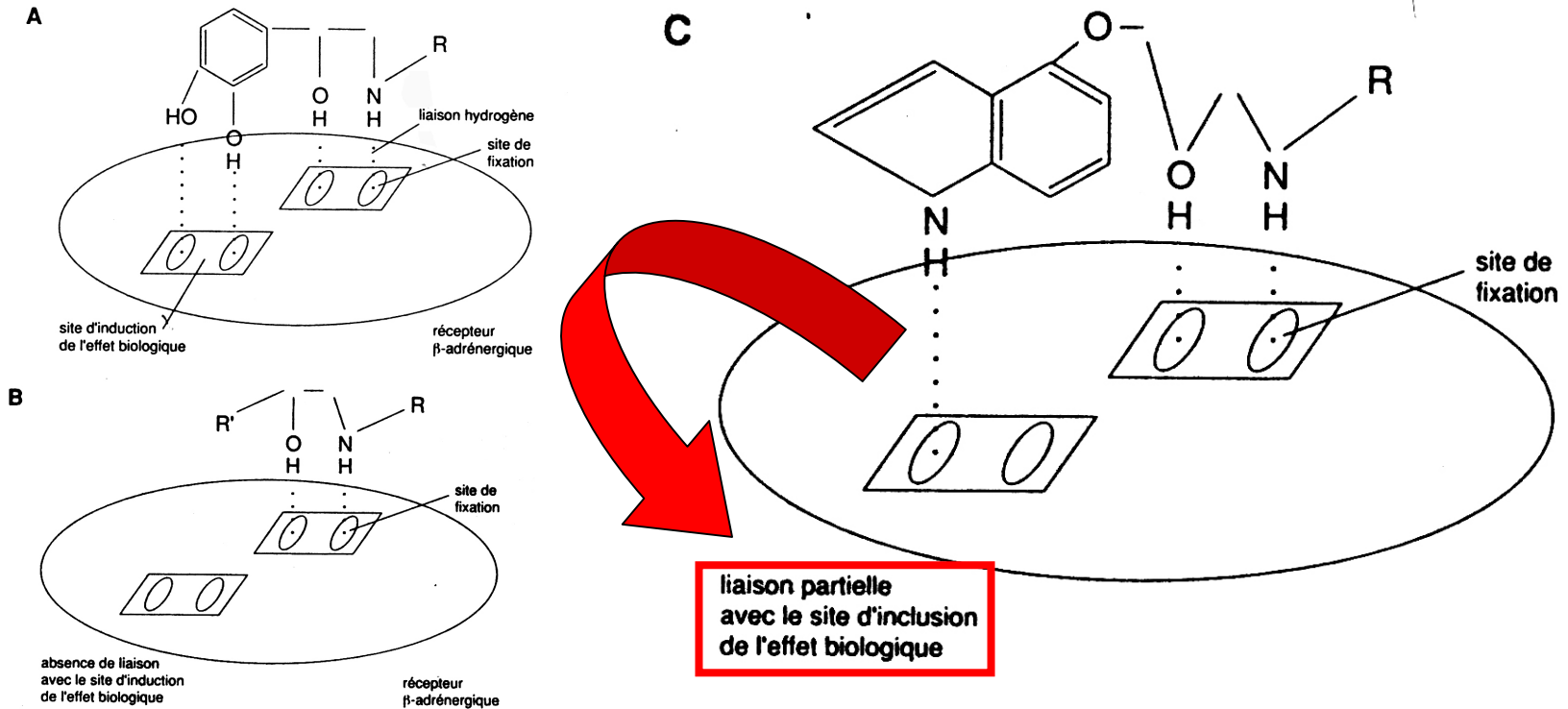


labétalol

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).

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

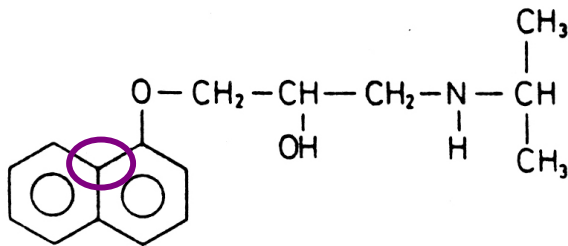
Fixation et stimulation via 1 ou 2 pont(s) H



- 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); cfr ↑ activité LLP

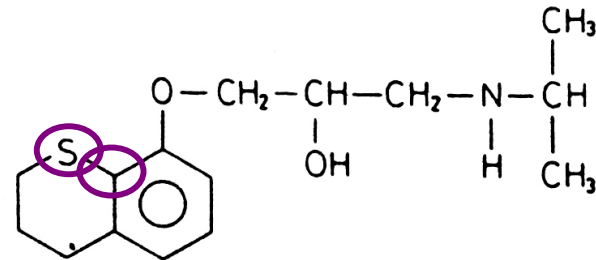
2. Puissance → pA_2 = colog de la concentration d'antagoniste pour laquelle il faut doubler la concentration d'agoniste (isoprénaline) pour obtenir le même effet pharmacologique
(Puissance relative exprimée par rapport au propranolol)

Rq. Puissance $\hat{=}$ lq. aromatique substitué en ortho et hétéroatome en position alpha
Rq. Puissances des isomères lévogyres (L) >> dextrogyres (D)



propranolol

10-40 mg



tertatolol

5 mg

3. Cardiosélectivité

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

Organes cibles	Récepteurs	Réponses fonctionnelles
Système nerveux		
vigilance	β_2	augmentation
prise alimentaire	β_2	augmentation
thermogenèse	β_2	augmentation
Pression artérielle	β_1, 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
Détruiseur vésical	β_2	relaxation
Foie	β_2	glycogénolyse
Pancréas (insuline)		augmentation de la sécrétion
Tissu adipeux	$\beta_1, \beta_2, \beta_3$	augmentation de la lipolyse
Leucocytes	β_2	augmentation de l'AMPc

Rq. env. 20% de récepteur β_2 au niveau cardiaque

Rq. Existe aussi des récepteurs β_3 (↑ rôle en situation pathologique)

Cardiosélectivité → $\beta_1 > \beta_2$

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

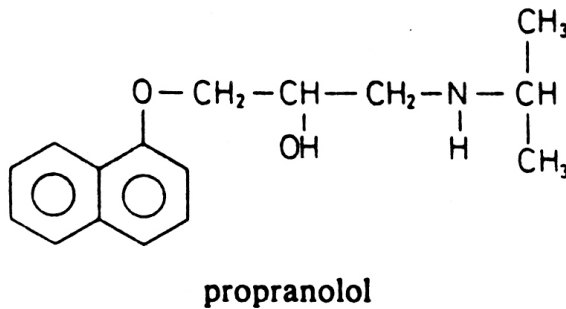
Récepteurs β_2 : relaxation des muscles lisses vasculaires (et bronchiques)
+ effets métaboliques (hypokaliémie, hyperglycémie)

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

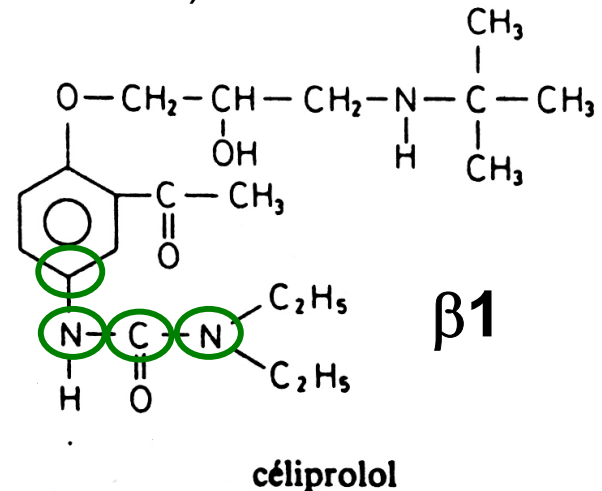
$\beta_1 > \beta_2$ -bloquants: meilleure tolérance à l'égard d'effets secondaires
(bronchospasmes, augmentation des lipides plasmatiques)

MAIS implications thérapeutiques fonction de l'indication ...

- insuffisance coronaire/cardiaque : blocage β_1 et β_2 plus approprié
- patients hypertendus, diabétiques, asthmatiques ou artéritiques : blocage β_1 plus adapté (vasodilatation β_2 -périphérique préservée, peu d'influence sur le profil lipidique, moins de phénomène d'intolérance)



β_1, β_2



β_1

4. Autres :

- activité α -bloquante** (labétalol, dilévalol, carvédilol)
- anti-arythmique de classe I** (effet stabilisateur de membrane ou anesthésique: propanolol*, propafénone) **et de classe III** (sotalol)
- anti-sérotoninergiques** (propanolol, tertatolol)*
- anti-oxydants** (carvedilol)*

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

Propriétés pharmacologiques :

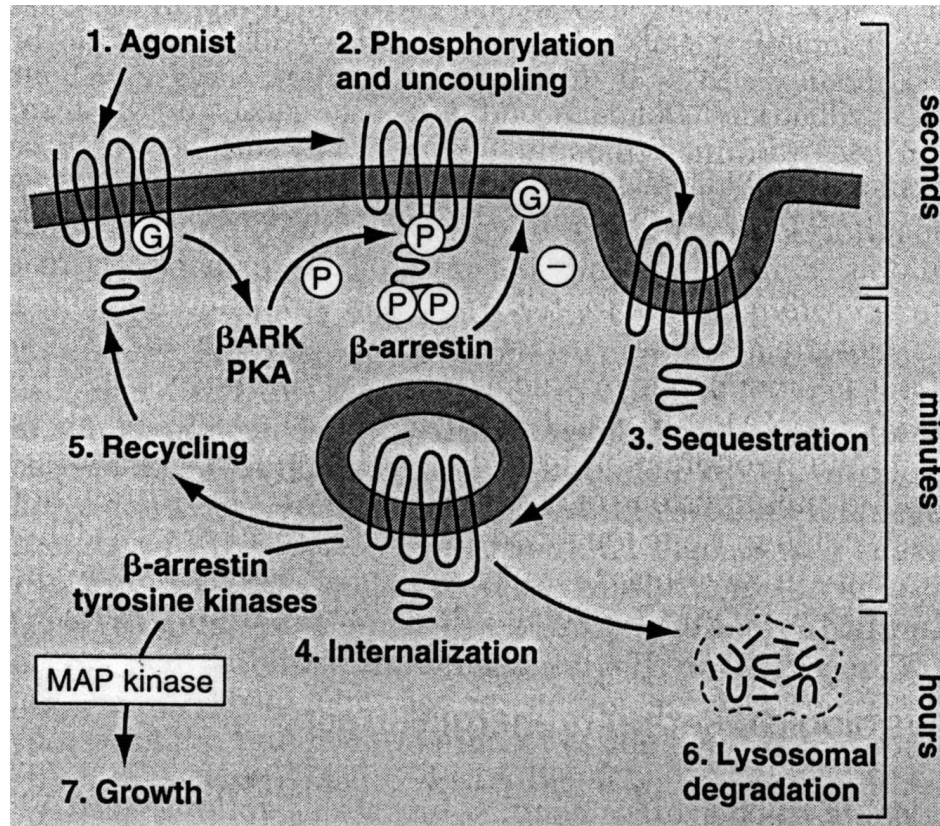
☞ RSA: ASI, puissance, cardiosélectivité, α/β -spécificité, anesthésique, ...

β -bloquants (DCI)*	Puissance relative (propranolol = 1)	Activité sympa- thomimétique 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	+ ?	+	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

👉 Régulation des récepteurs:

- Stimulation → désensibilisation

!! Insuffisance cardiaque: protection puis effets délétères ... donc à corriger!



- Blocage → up-régulation des récepteurs

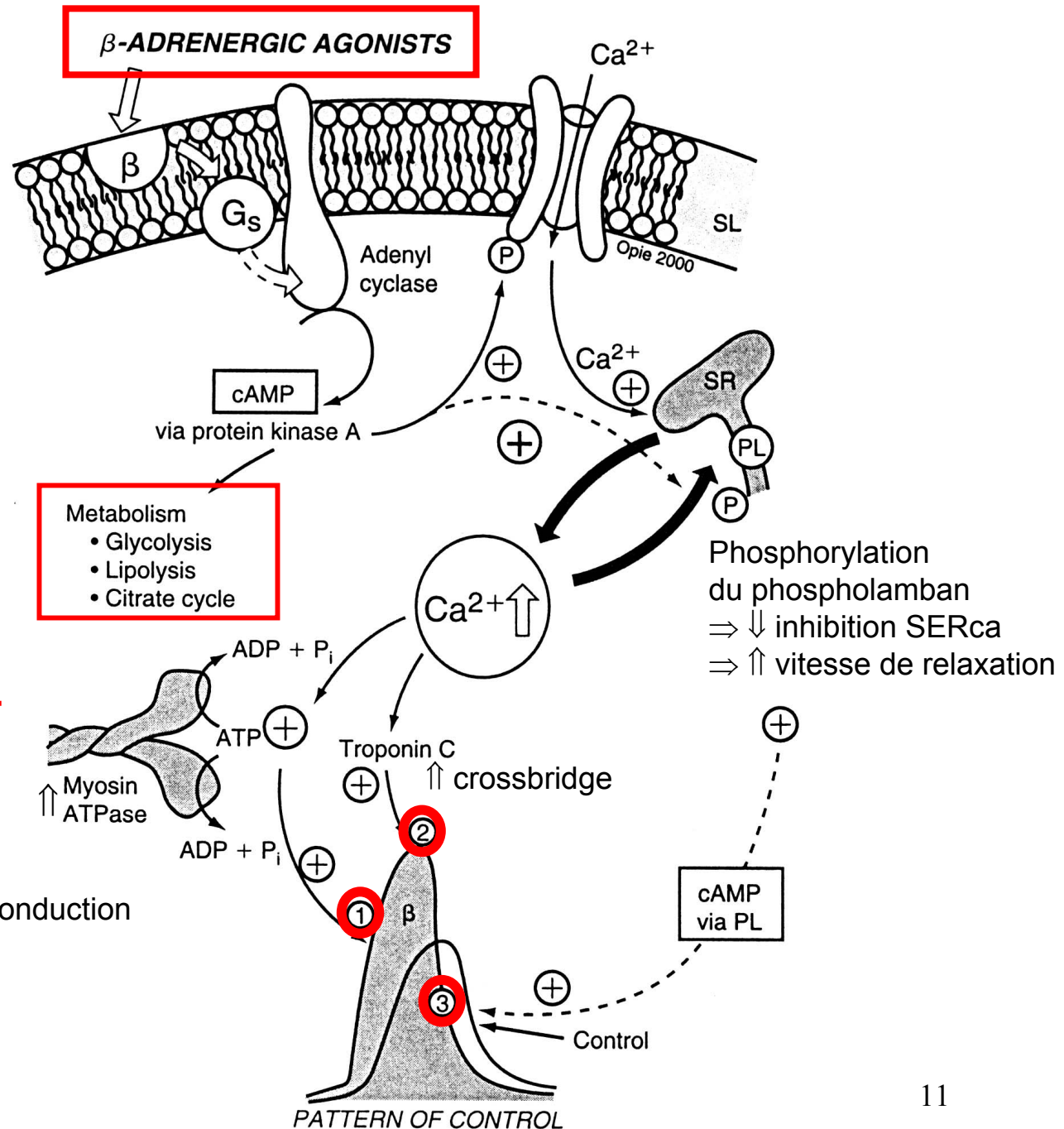
!! phénomène de rebond en cas d'arrêt brusque du traitement

(cfr récurrences d'angor et risque d'infarctus chez l'insuffisant coronarien)

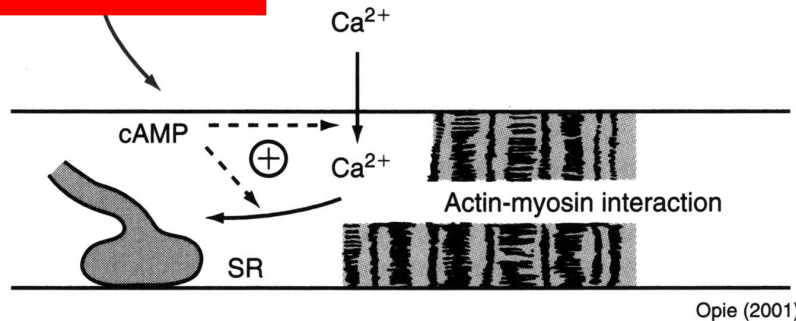
Effets β -adrénergiques cardiaques:

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

↳ $\uparrow$ vitesse de conduction



β -STIMULATION

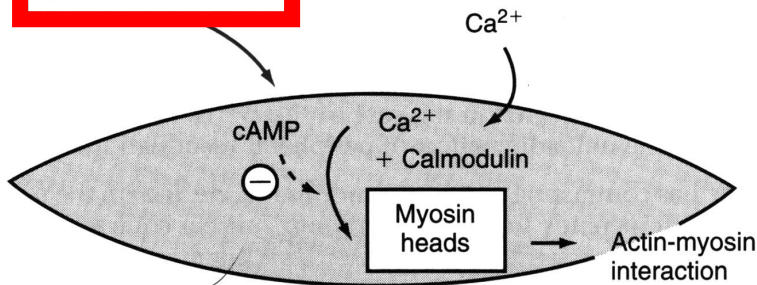


HEART MUSCLE

beta-blockade inhibits contraction

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

β -STIMULATION



SMOOTH MUSCLE

beta-blockade contracts

β -BLOCKING EFFECTS

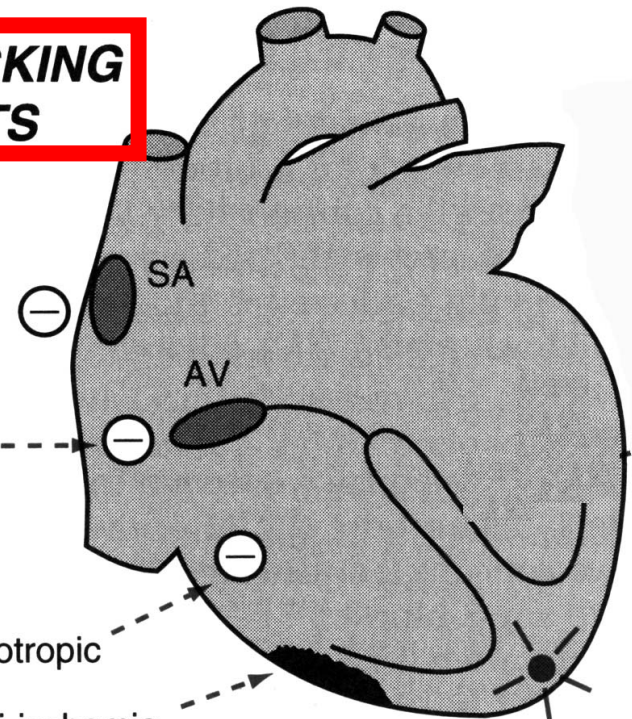
Negative chronotropic

Negative dromotropic

Negative inotropic

Anti-ischemic

Anti-arrhythmic

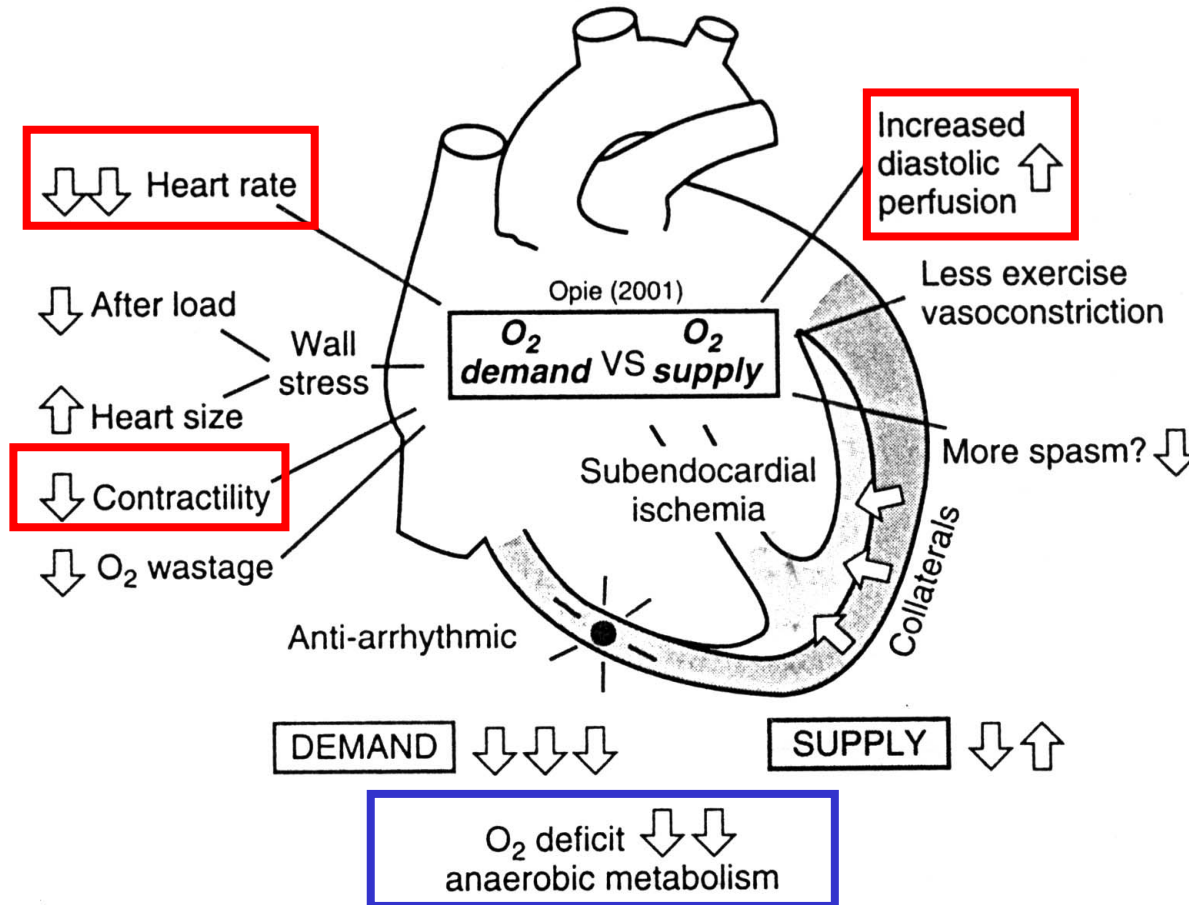


Sous β -bloquants,
effet vasoconstricteur coronaire atténué
car $\downarrow$ Fréquence cardiaque
 $\Rightarrow \uparrow \uparrow$ temps de remplissage diastolique
 $\Rightarrow \uparrow \uparrow$ perfusion myocardique

1. Effets chronotrope et inotrope nég. ($\beta 1$ ou non)

→ ↓ consommation myocardique en O_2

β -BLOCKADE EFFECTS ON ISCHEMIC HEART*



*logiquement surtout lq stim.adrénérergique: effort et stress

1. Effets chronotrope et inotrope nég. ($\beta 1$ ou non)

→ ↓ travail cardiaque → ↓ consommation myocardique en O₂

→ 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 épicardiques).

Indication : Insuffisance coronarienne.

- angor d'effort : via action anti-ischémique (moins de crises angineuses et réduction de la consommation de trinitrine)
- phase aigüe 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)

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

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

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

→ $\downarrow$ pression artérielle

- par $\downarrow$ débit cardiaque
(retentissement $\uparrow$ avec la durée du traitement, e.g. avec la $\downarrow$ des résistances vasculaires initialement augmentées),
- par $\downarrow$ rénine ($\downarrow$ effets vasoconstricteurs et $\uparrow$ effets diurétiques du SRAA),
- par effets présynaptiques: $\downarrow$ libération de la noradrénaline pour une activité nerveuse donnée,
- par effets anti-adrénergiques centraux (mais limités aux rares bloqueurs lipophiles)

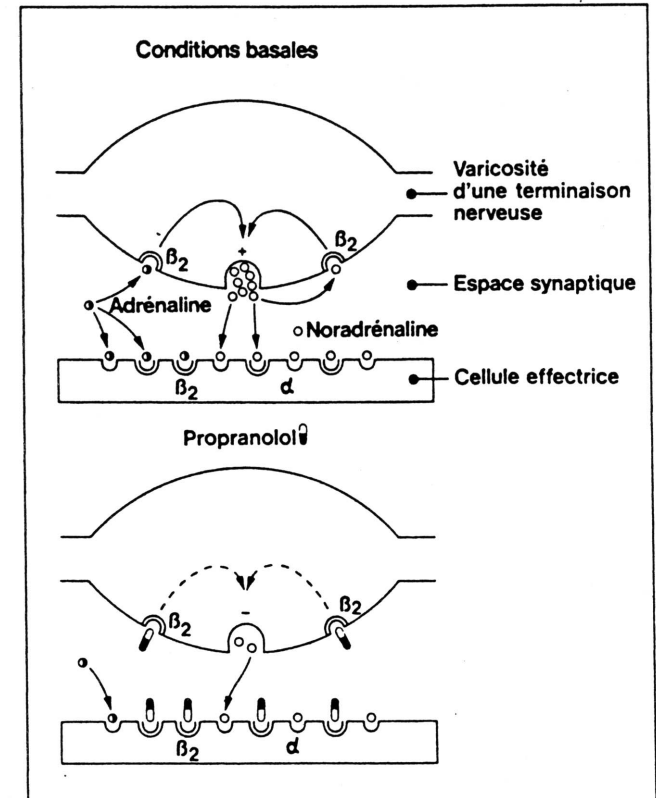


Figure 9. Varicosité d'une terminaison nerveuse sympathique: effet du propranolol.

2. Réduction du débit cardiaque, des taux circulants de rénine et de la libération de noradrénaline ($\beta 1$ ou non!):

→ ↓ pression artérielle

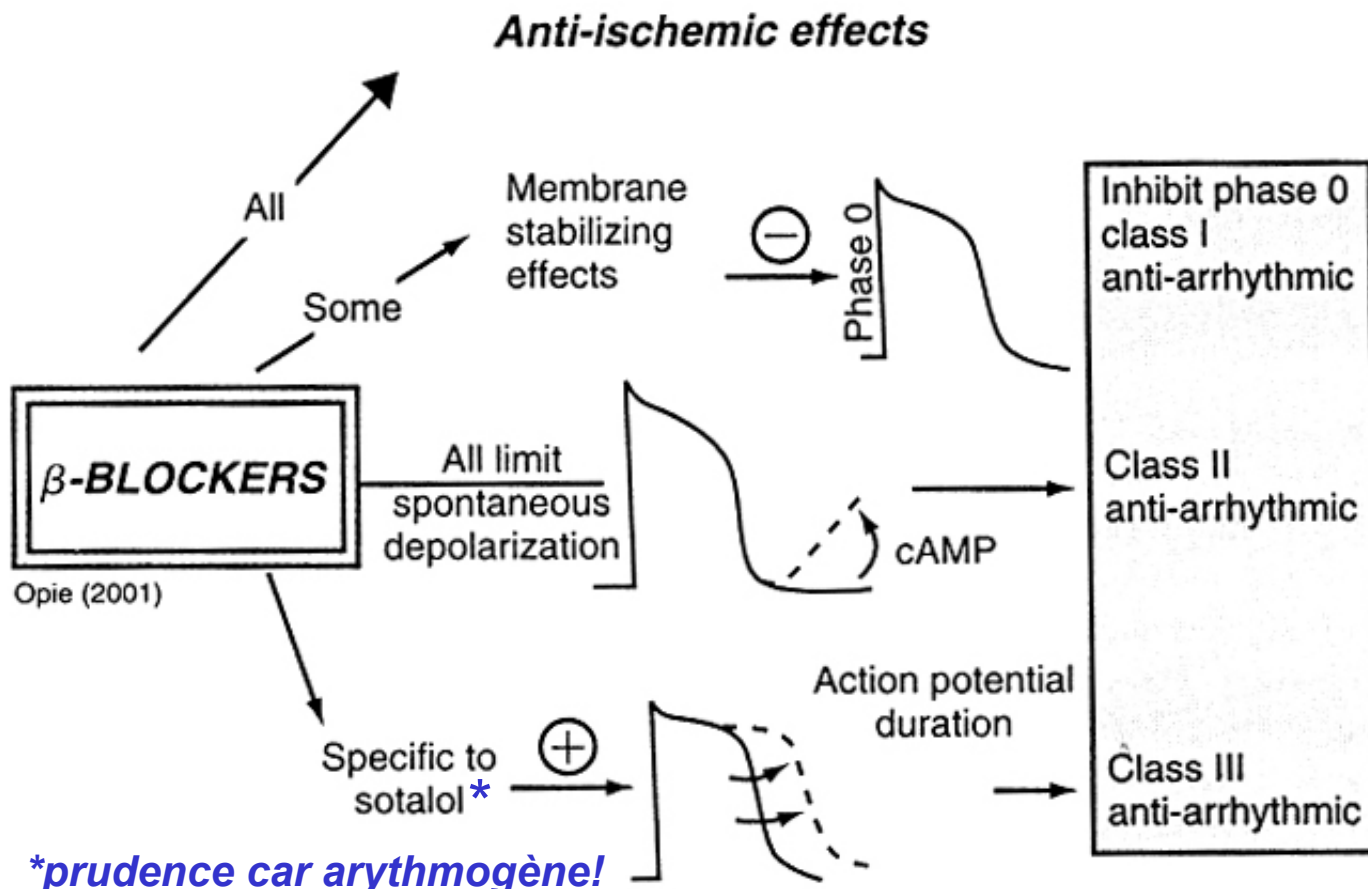
Indication : Hypertension

- médié via blocage $\beta 1$ (+ ↓ résistances artérielles) $\Rightarrow$ profil pharmacologique peu important sauf si pathologies associées : diabète, hypercholestérolémie et artérites.
- médié via activation $\beta 2$ (et blocage $\alpha 2$): céliprolol uniquement

3. Effets stabilisateurs de membrane et dromotropes négatifs:

Indication : tachycardie supraventriculaire, fibrillation auriculaire

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.
Cfr: Atenolol et carvedilol --> $\downarrow$ expression de β ARK et $\uparrow$ activité Ad. Cyclase

Mais !! limites du concept de la down-régulation protectrice au début puis délétère.

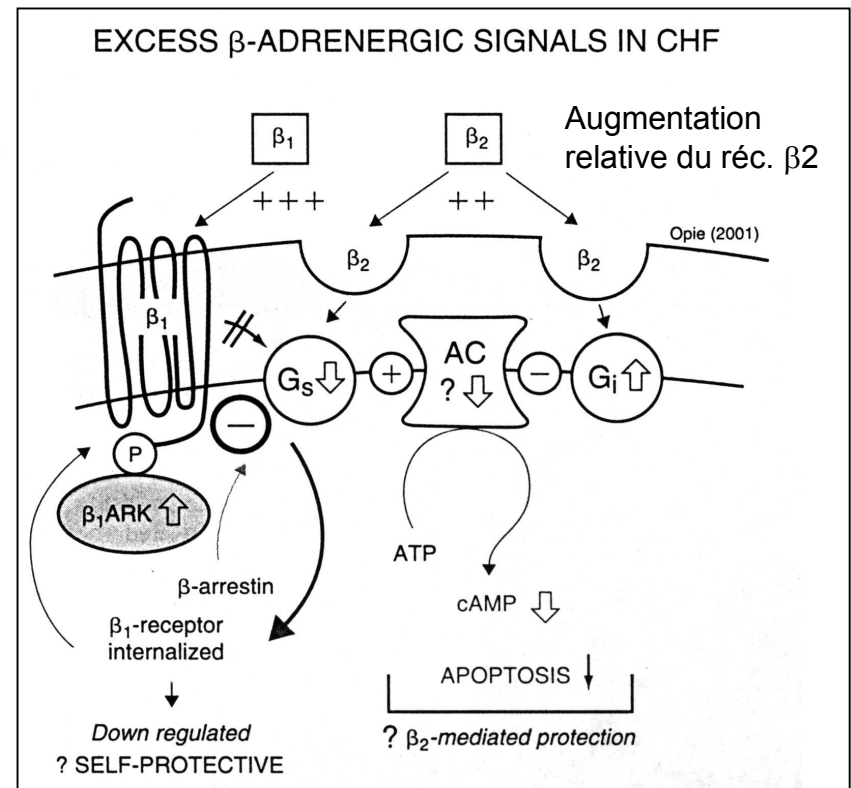
- cAMP --> arrhythmies, calcium overload, apoptose
- si le récepteur est inhibé par les β -bloquants, comment la resensibilisation de la voie signalétique pourrait avoir un effet!

- effets anti-apoptotiques de la voie $\beta 2$ privilégiés par inhibition des réc. $\beta 1$

*Mais !! le carvedilol (β -non sélectifs)
donne des résultats similaires
au métoprolol (β_1 -sélectif)*

- inhibition des taux de rénine et d'All.

**Indication :
Insuffisance Cardiaque**



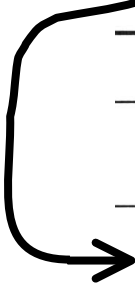
En pratique:

- 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 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

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 traitement déjà existants 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)

5. Indications non-cardiovasculaires:

- Thyréotoxicose
- Glaucome
- Etat d'anxiété (tremblements, tachycardie)
- Migraine
- 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) et effets sur le profil lipidique: ↑ LDL et ↓ HDL (moins fréquents si ASI)
- syndrome dépressif, insomnies, fatigue, impuissance (?)

Précautions:

Attention au 'masquage' des symptômes prémonitoires d'une hypoglycémie

Contre-indications:

- asthme 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