

UE / ENSEIGNANT : UE 26 Appareil cardiovasculaire / Leven

DATE : 20/02/2024

GROUPE : Aziliz Goulesque, Perrine Moysan, Jeanne Couty

REMARQUES : Très peu de changements par rapport à l'année dernière

Pharmacologie des bêtabloquants

Table des matières

I. Rappels physiopathologiques.....	2
A. Récepteurs bêta-adrénergiques : généralités.....	2
B. Récepteurs Bêta 1.....	2
C. Récepteurs Bêta 2.....	2
D. Récepteurs Bêta 3.....	2
II. Médicaments existants.....	2
III. Pharmacodynamie.....	3
A. Mécanisme d'action.....	3
B. Effets cardiovasculaires.....	3
C. Effets utiles en clinique.....	4
1) HTA.....	4
2) Angor.....	4
3) Troubles du rythme.....	4
4) Infarctus du myocarde.....	4
5) Insuffisance cardiaque.....	4
6) Autres indications.....	4
IV. Pharmacocinétique.....	5
V. Variabilité de la réponse.....	6
VI. Contre-indications.....	7

I) Rappels physiopathologiques

Les β -bloquants :

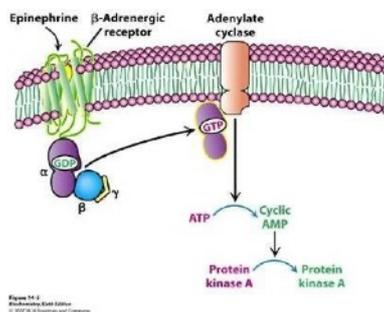
Famille d'anti-hypertenseur très répandue.

Ils agissent sur un des pans du système nerveux autonome. Il se compose d'un système sympathique et parasympathique.

Epinephrine = terme anglais pour adrenaline.

A) Récepteurs bêta-adrénergiques : généralités

- Bêta 1, Bêta 2, Bêta 3, essentiellement post-synaptiques.
- Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPGs, protéine activatrice) couplés à l'adénylate cyclase.
- Augmente AMPc intracellulaire, activation protéine kinase A.



B) Récepteurs Bêta 1

- Localisation **cardiaque**
 - Stimulation → effet inotrope + (augmentation de la force de contraction), chronotrope + (augmentation de la fréquence cardiaque)
 - Augmente le débit cardiaque, augmente les besoins en O₂.
- Localisation **rénale**, cellules juxtaglomérulaires
 - Stimulation → libération de rénine (début du système rénine-angiotensine-aldostérone)

C) Récepteurs Bêta 2

- Localisation cellules **musculaires lisses** voies respiratoires, vaisseaux sanguins, utérus.
 - Stimulation → relaxation musculaire (dilatation) : bronchodilatation, vasodilatation, tocolyse (relâchement utérin).
- Localisation **foie, muscles squelettiques** :
 - Stimulation → activation de la glycolyse.

D) Récepteurs Bêta 3

- Localisation sur les **adipocytes**
 - Stimulation → activation de la lipolyse

Pas d'application thérapeutique bêta 3 pour le moment

II) Médicaments existants

Il existe de nombreuses molécules.

Leur Dénomination Commune Internationale a une terminaison en "-lol"

ATTENTION : l'inverse n'est pas vrai !! Il est possible d'avoir un médicament finissant par "lol" mais qui n'est pas un B-bloquant (pas une règle absolue)!

Ils se distinguent par :

- Leur sélectivité pour les récepteurs β_1 et β_2
- La présence ou non d'une activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) (agonistes purs ou partiels), *cad qu'ils activent le récepteur mais que celui ci donnera un signal plus faible qu'avec son ligand physiologique*
- Leur capacité à induire une vasodilatation

III) Pharmacodynamie

A) Mécanisme d'action

Antagonistes compétitifs des récepteurs β adrénergiques.

- Bêtabloquants sélectifs des récepteurs β_1 : dits "cardiosélectifs"
- Bêtabloquants non sélectifs des récepteurs β_1 et β_2 : "non cardiosélectifs".

Ils s'opposent à l'action physiologique du système ortho sympathique.

Cardiosélectivité : limiterait les effets bronchoconstricteurs et vasoconstricteurs.

→ En réalité, sélectivité relative et dose-dépendante: contre-indication asthme sévère pour tous les bêtabloquants. (même les cardiosélectifs)

Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) :

- Agonistes **partiels** des récepteurs β (activation plus faible qu'un agoniste pur comme l'adrénaline)
- Limite l'effet bradycardisant et les risques d'aggravation des phénomènes de Raynaud. (problème de vasoconstriction périphérique, ex: les doigts changent de

couleur avec le froid)

Activité vasodilatatrice :

- Antagonistes non sélectif β et Alpha1 : labétolol, **carvédilol**.
- Augmente la production endothéliale de NO par agonisme β_3 (pas imp) : **nébivolol**.
- Agoniste partiel β_2 : **céliprolol**.

Mécanismes différents selon les molécules.

Retenir que certains B bloquants ont un effet vasodilatateur mais ils ne sont pas tous vasodilatateurs.

B) Effets cardiovasculaires

Effets du blocage des récepteurs β_1 : ++++ A RETENIR

- Effet **chronotrope** négatif: réduction de la fréquence cardiaque.
- Effet **bathmotrope** négatif: diminution de l'excitabilité cardiaque.
- Effet **inotrope** négatif: diminution de la contractilité cardiaque.
- Effet **dromotrope** négatif: diminution de la vitesse de conduction (donc antiarythmique).

+Réduction de la production de rénine, donc on diminue le SRAA, ce qui diminue la tension artérielle.

Classification des bêtabloquants selon leur mécanisme d'action

Non sélectifs sans ASI	Propranolol Nadolol Sotalol Tertatolol	Timolol Labétalol Carvédilol
Non sélectifs avec ASI	Cartéolol	Pindolol
Cardiosélectifs sans ASI	Aténolol Bétaxolol Bisoprolol	Métoprolol Esmolol Nébivolol
Cardiosélectifs avec ASI	Acébutolol	Céliprolol

Tableau pas à retenir.

Avec les β -bloquants, les effets sur le cœur sont toujours des diminutions.

Diminution de la pression artérielle chez patient hypertendu +++:

- Diminution débit cardiaque par effets chronotropes et inotropes négatifs.
- Administration chronique, diminution résistances vasculaires périphériques.
- Effets inhibiteurs SRAA par diminution de la sécrétion de rénine.

Patient normotendu: pas de diminution de tension artérielle aux doses thérapeutiques.
Effets sur la TA est modérée

Antagonisme récepteurs β_1 : Diminue la fréquence et le débit cardiaque, diminue la consommation en O₂ myocarde. Moins il consomme, moins il travaille moins il a besoin d'O₂ plus il se préserve.

Indiqués dans le **traitement de l'angor** (angor = artères qui alimentent le coeur sont malades et hypoperfusion cardiaque)

Bêtabloquants : **classe II des antiarythmiques** de la classification de Vaughan-Williams.

Sotalol : classe III des antiarythmiques de la classification de Vaughan-Williams.

Classifications de Vaughan-Williams: ne s'est pas attardé sur ce tableau ni sur cette classification

Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Bloqueurs du canal sodique rapide (INa)	Bêta-bloquants adrénergiques	Augmentation durée de la repolarisation ventriculaire (bloquent canaux K ⁺)	Inhibiteurs du courant calcique lent (IcaL)
Flecaïnide, lidocaïne	Propranolol, acébutolol, aténolol	Sotalol, Amiodarone, Disopyramide	Vérapamil, diltiazem

C) Effets utiles en clinique

1) HTA

- Indiqués en **1ère intention** dans le TTT de l'HTA
- En particulier si HTA + coronaropathie (grâce à la diminution d'O₂).

2) Angor

- Diminution de la consommation en O₂ du myocarde au repos par diminution du travail cardiaque

3) Troubles du rythme

- Sécurité d'emploi bien établie.
- TTT des arythmies supraventriculaires et ventriculaires.

4) Infarctus du myocarde

- Prévention des récives d'IDM.

- Diminution de la mortalité post-IDM.

5) Insuffisance cardiaque

- Seul 4 bêtabloquants sont indiqués : **métoprolol**, **bisoprolol**, **carvédilol**, **nébivolol**. (Auparavant ils étaient tous contre-indiqués, utilisation seulement si stabilité cardiaque).
- Initiation à dose faible, augmentation progressive et hors de toute décompensation.

6) Autres indications (pas que cardiovasculaire)

- Cardiomyopathie hypertrophique
- Glaucome (collyres) (pour réduire la pression intra-oculaire), Thyrotoxicose avec entre autre un effet cardiovasculaire (sd chez des personnes avec trop d'hormones thyroïdiennes entraînant une tachycardie).
- TTT des manifestations somatiques de l'anxiété (tachycardie, tremblements) (*agissent sur les manifestations physiques de l'anxiété, pas sur le SNA : par ex diminuent le tremblement*) et contrairement aux anxiolytiques qui ont un impact sur le SNC, pas de dépendance
- Migraine, TTT prophylactique (**aténolol**, **propranolol**) (*permet d'éviter la survenue de nouvelle crise de migraine, prise de propranolol quotidiennement*).

IV) Pharmacocinétique

Absorption:

- Bonne disponibilité orale, pic 1 à 3h après ingestion, donc assez rapide.
- Variabilité importante de biodisponibilité d'un individu à l'autre. Il faut donc bien adapter le traitement.

Elimination:

- Demi-vie d'élimination : 3 à 10 h pour la majorité des bêtabloquants
- Une exception notable : **esmolol**, demi-vie de 10 min, administré en IV (car clivé dans le sang directement !). Effet rapidement réversible (effet « on/of ») mis à profit en post-opératoire ou en réanimation sous forme injectable.
- 1 à 2 prises par jour

Métabolisation :

- Métabolisme hépatique important : **propranolol**, **métoprolol**.
- **Métoprolol** : génotype du CYP2D6 déterminant majeur de la clairance

- **Propranolol** : métabolite actif = **4-hydroxypropranolol** (*permet d'augmenter la durée d'action*)
- **Acébutolol**: métabolite actif = diacétolol
- **Nadolol** excrété intact dans les urines, non métabolisé, demi-vie **supérieure ou égale (à modifier)** à 24h

Ne pas connaître les médicaments associé à quelle métabolisation, le prof veut qu'on sache que tous les β bloquants n'ont pas tous la même métabolisation et que cela peut être bénéfique dans certaines situations

V) Variabilité de la réponse

La variabilité de la réponse dépend surtout beaucoup de la co-morbidité.

- **Insuffisance hépatique** : modification biodisponibilité bêta-fortement métabolisés (propranolol).
- **Insuffisance rénale** : retarde l'élimination des bêta- à excrétion urinaire, augmente la demi-vie **nadolol**.
- **BPCO ou asthme** : risque de bronchoconstrictions, aggravation possible de la pathologie. (*Contre indication des B bloquants dans les formes sévères.*)
- **Diabète** : augmentation risques hypoglycémie car il y a diminution de la glyco-génolyse (récepteurs β_2 hépatiques), et des effets de la réponse sympathique à l'hypoglycémie (tachycardie, tremblements) qui sont masqués. Le patient risque de se rendre compte plus tard qu'il est en hypo.
- **Phénomènes de Raynaud**, refroidissement des extrémités : diminution vasodilatation vaisseaux cutanés.
- **Effet rebond** à l'arrêt du traitement par bêtabloquant : tachycardie, HTA, sueurs, nervosité, risque de mort subite chez le coronarien. Car les cellules ont produit plus de récepteurs aux β -bloquants pendant le traitement.

→ diminution **progressive** des doses jusqu'à l'arrêt du traitement pour limiter l'impact de l'effet rebond.

- **Insomnies, cauchemars (impacts psychiatriques)** : surtout bêtabloquants très lipophiles qui franchissent la BHE, ex: **propranolol**, bêtabloquant liposoluble.

VI) Contre-indications

- BPCO, asthme (+/- strict selon la sélectivité cardiaque).
- Insuffisance cardiaque non contrôlée par le TTT.
- Bradycardie < 50 battements / min.
- Blocs auriculo-ventriculaires 2e et 3e degrés non appareillés. Lors d'un bloc auriculo-ventriculaire il n'y a pas de transmission du signal électrique (le signal passe parfois dans le 2e degrés mais pas dutout dans le 3), si le patient n'est pas appareillé il y a une bradycardie importante
- Angor de Prinzmetal (*syndrome coronarien aigu dû au spasme d'une artère coronaire*).
- Phénomènes de Raynaud (aggrave ce phénomène) et troubles circulatoires périphériques, si forme sévère.
- Phéochromocytome non traité (tumeur des glandes surrénales qui produit des catécholamines, donc adrénaline et noradrénaline). TTT : chirurgie, en attendant blocage total des récepteurs Beta et Alpha ! Contre-indication car les bêtabloquants ne marchent pas, ils ne suffisent pas à protéger le patient contre le phéochromocytome.
- Hypotension, choc.