

# ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS $\beta$ -ADRÉNERGIQUES

## **BETA-ADRENERGIC BLOCKERS**

A.Chinar. Faculte de medecine batna algerie 0500

[chinarathmane@yhoo.fr](mailto:chinarathmane@yhoo.fr)

0773121991

20janvier2011

# Bêtabloquants



# ***INTRODUCTION***

***Agissent par antagonistes compétitifs des catécholamines au niveau des récepteurs bêta adrénergiques :***

- cœur.***
- vaisseaux.***
- bronches.***

Les effets pharmacologiques de la simulation des récepteurs bêta adrénergiques sont multiples :

- ***Effet bêta 2 avec vasodilatation artérielle.***
- ***Relaxation utérine et bronchodilatation ainsi qu'au niveau du muscle strié squelettique.***
- ***Artères coronaires qui sont dilatées lorsqu'il existe une simulation bêta 1.***

- *Sur le plan bêta 1 adrénergique, il existe une vasodilatation coronaire **moindre** qu'au niveau bêta 2 .*
- *La simulation des récepteurs bêta 1:*
  - *Inotrope positif.*
  - *Chronotrope positif.*
  - *Batmotrope positif .*
  - *Dromotrope positif.*

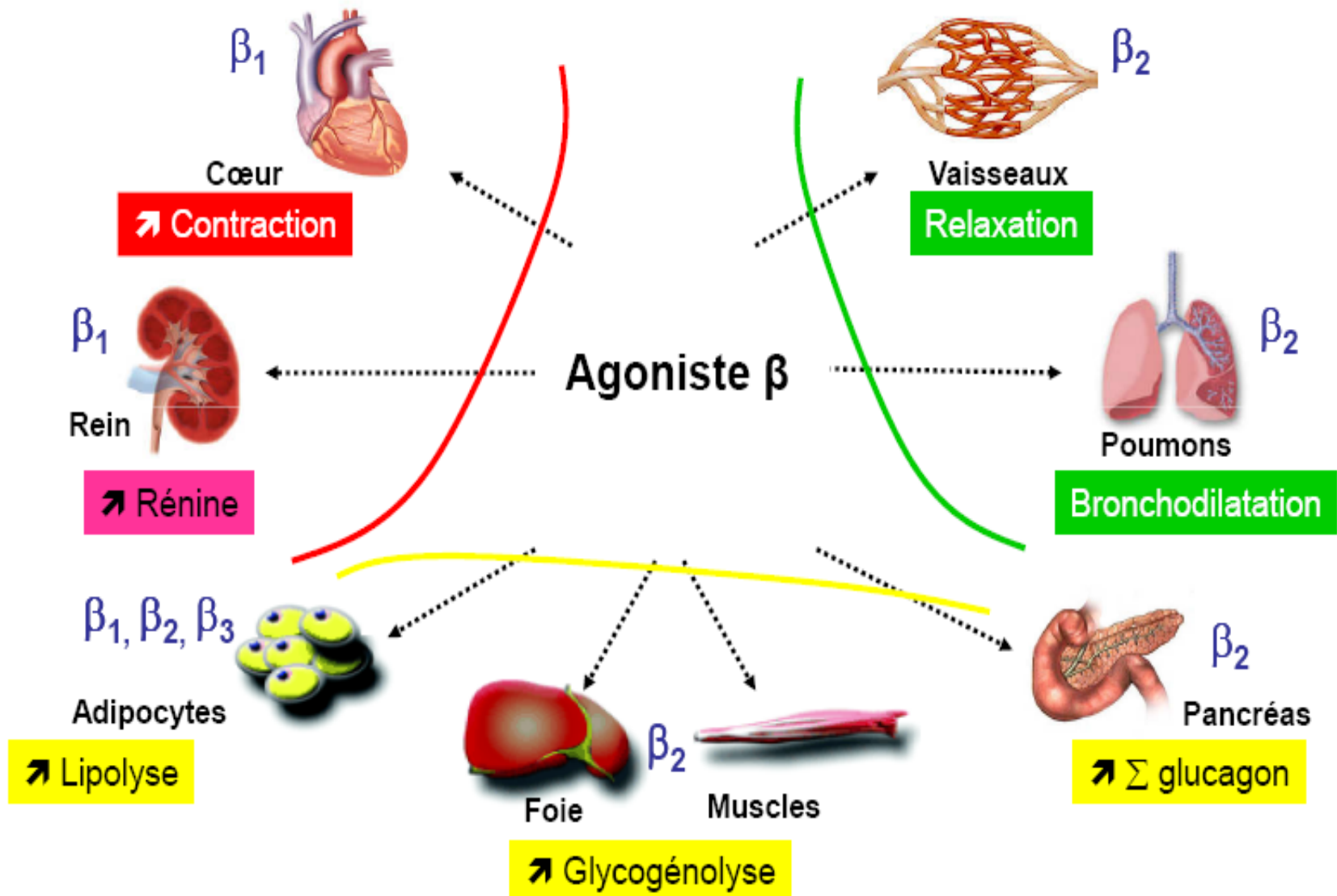
# HISTORIQUE

- Le ***Propranolol***, premier bêta-bloquant fut découvert en **1964** par le pharmacologue britannique ***Sir James Black***, auquel il a valu un prix Nobel de Médecine en **1988**.
- **Sir James Whyte Black**, né le 14 juillet 1924 et mort le 22 mars 2010<sup>[</sup>



# ***PHYSIOLOGIE***

# PRINCIPAUX EFFETS DE LA STIMULATION $\beta$ -ADRÉNERGIQUE

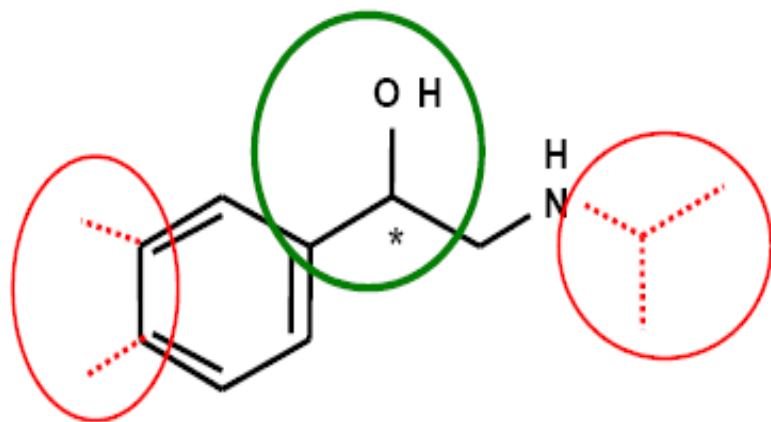




# ANTAGONISTES $\beta$ -ADRÉNERGIQUES

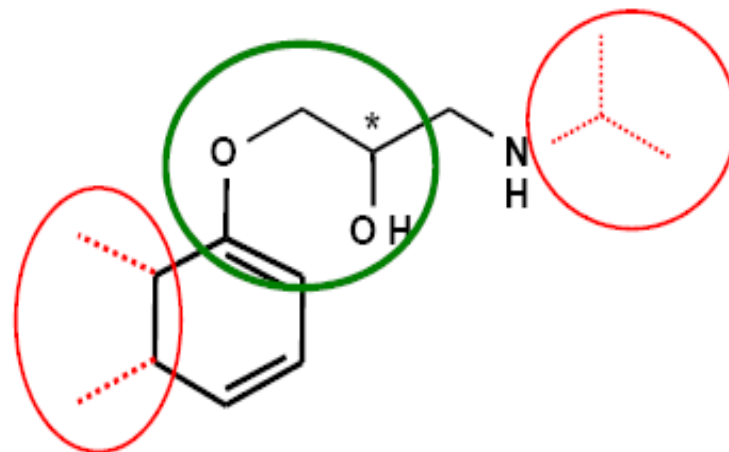
Deux familles chimiques

→ Phényléthanolamines



SOTALOL  
LABETALOL...

→ Aryloxy-propanolamines

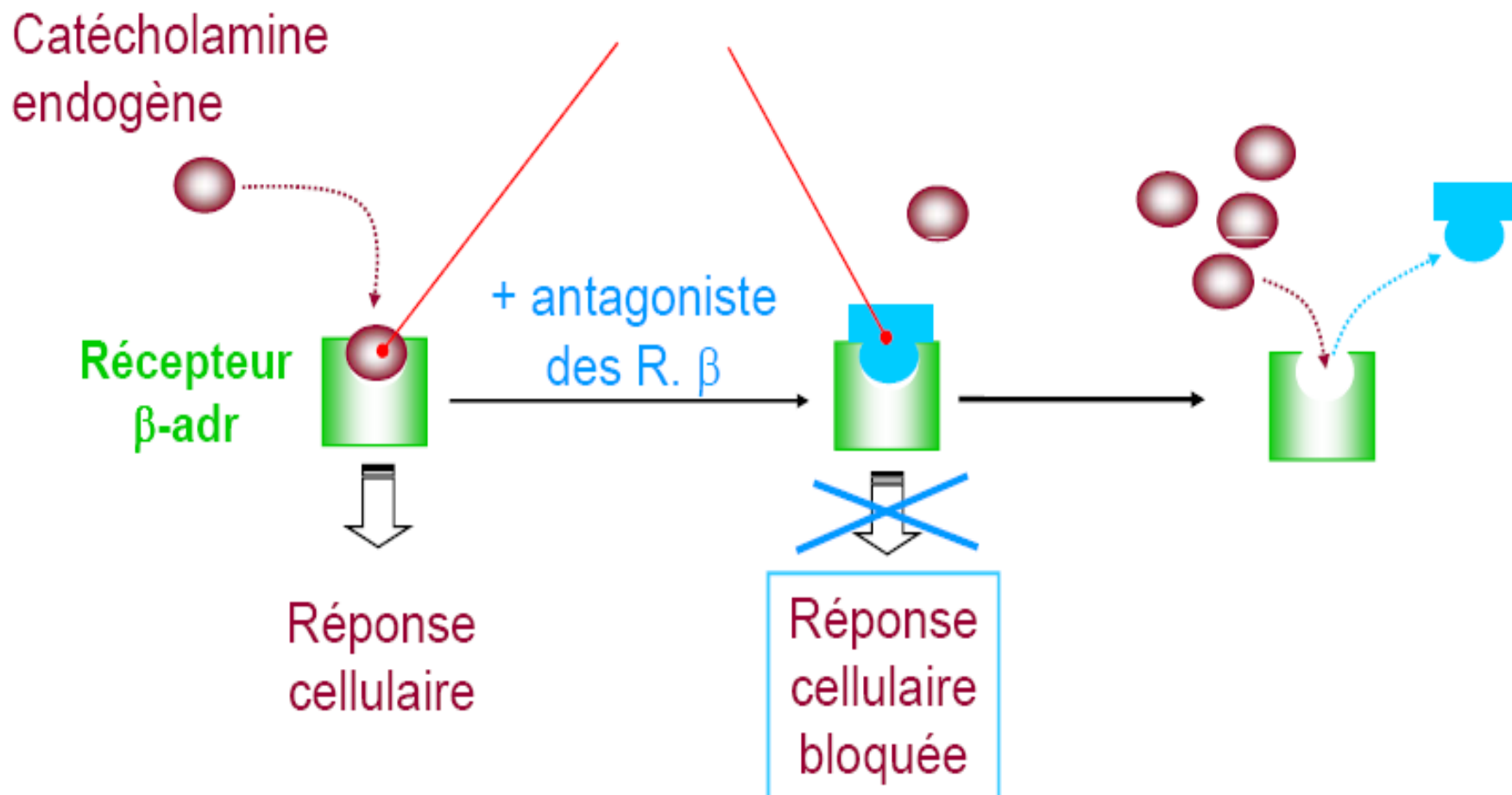


PROPRANOLOL  
NADOLOL  
ATENOLOL...

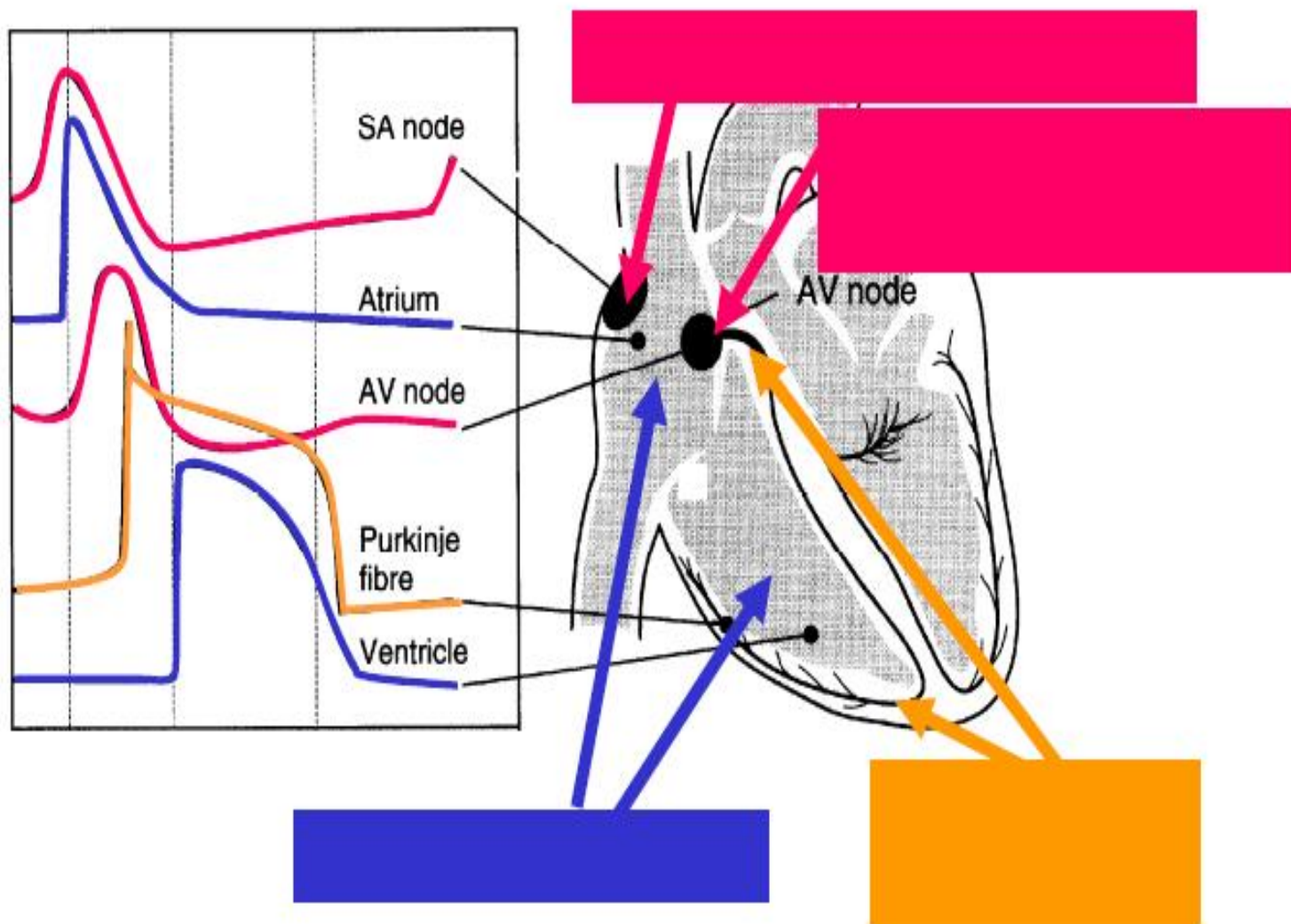
**Substituents variables**

# $\beta$ -BLOQUANTS

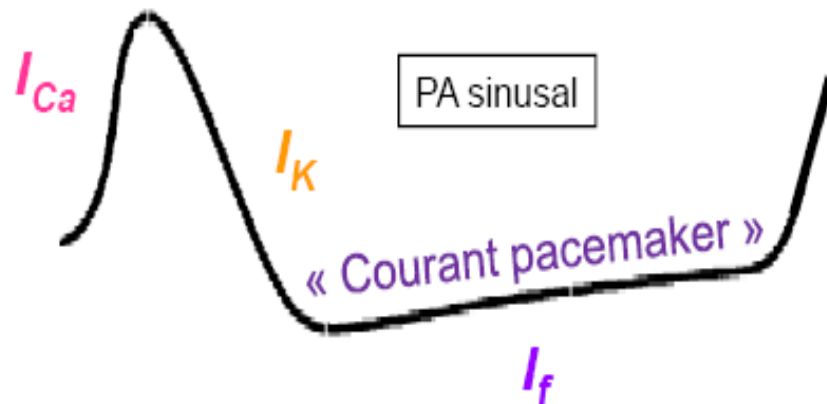
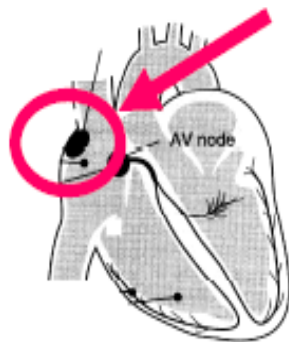
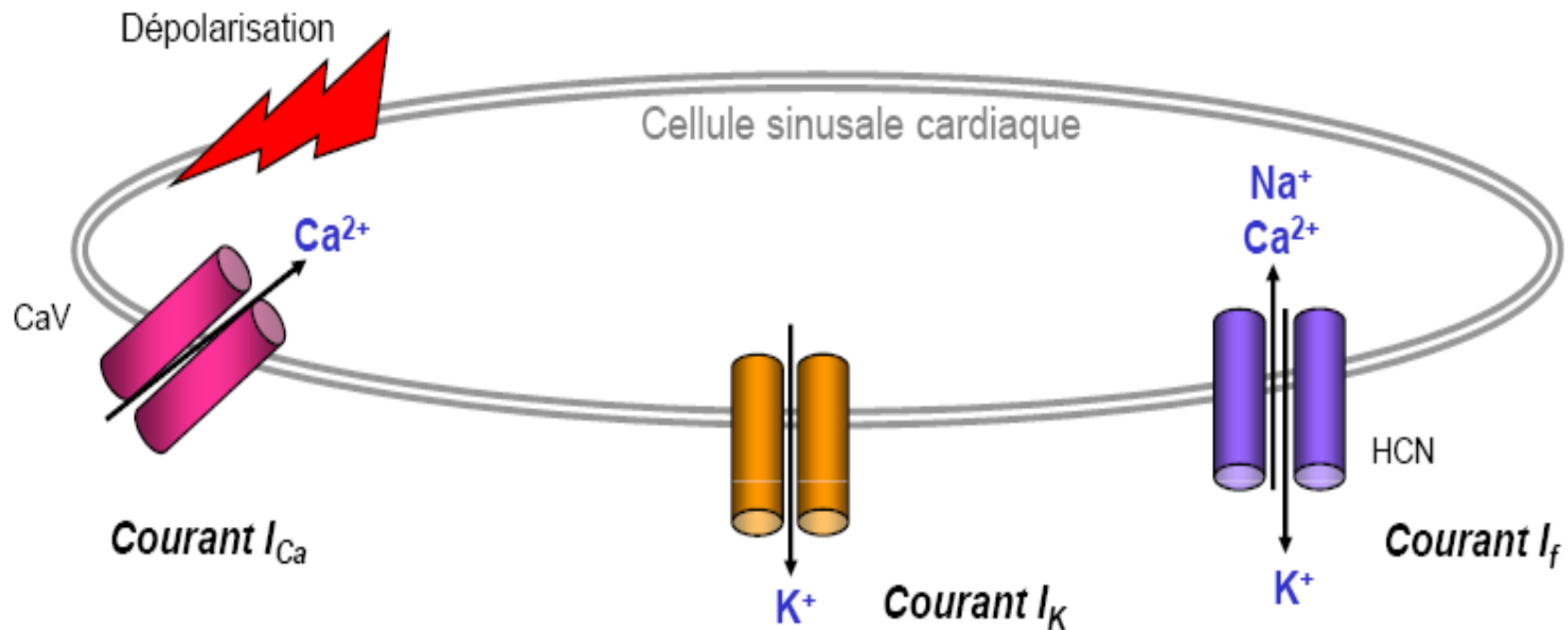
=



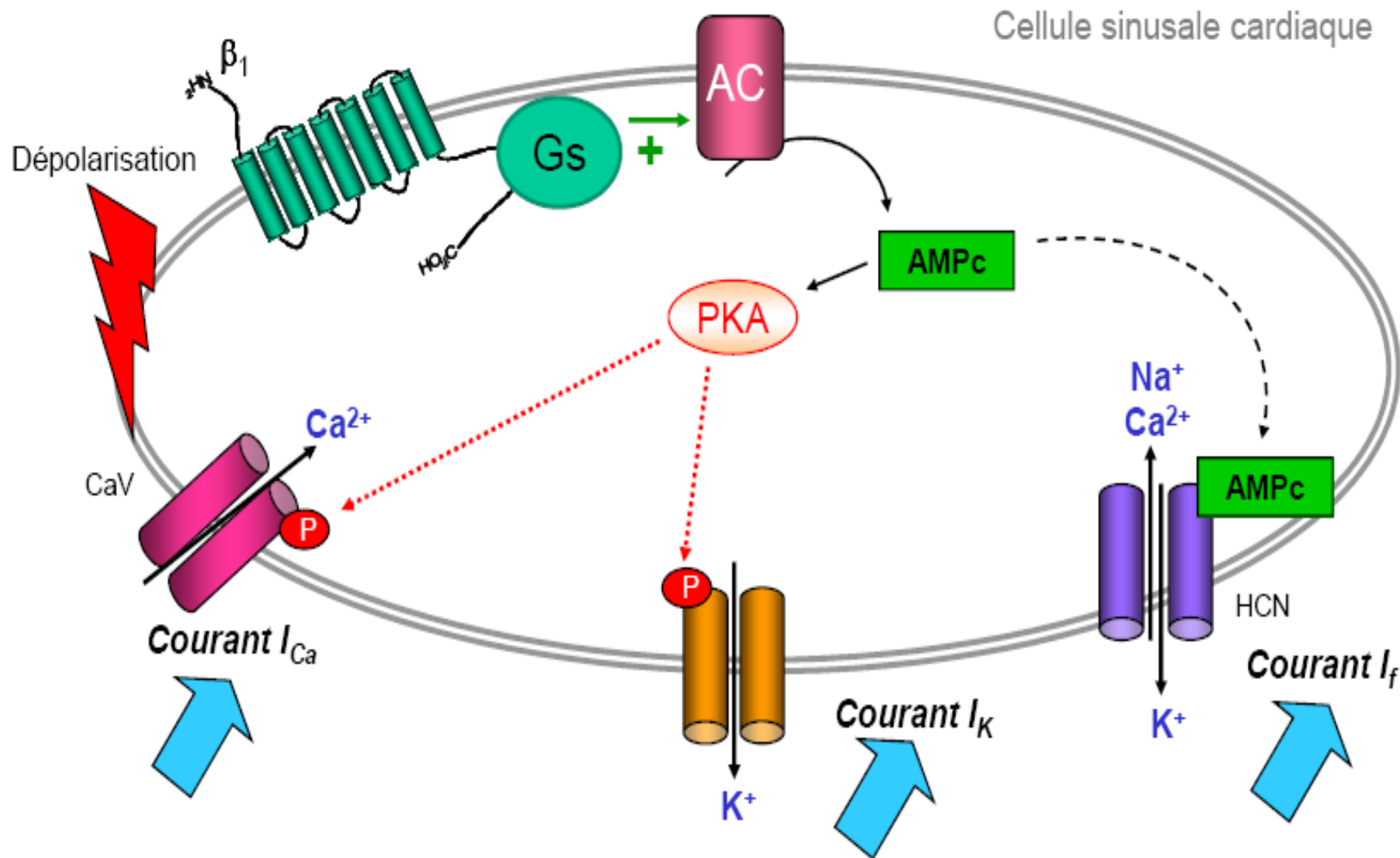
# EFFETS CARDIAQUES : récepteurs $\beta_1$ -adrénergiques



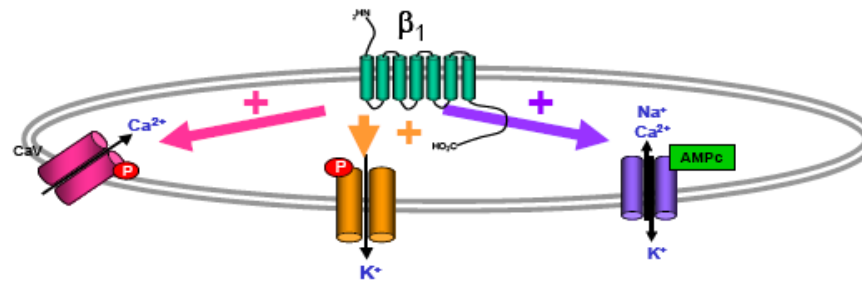
# AUTOMATISME CARDIAQUE



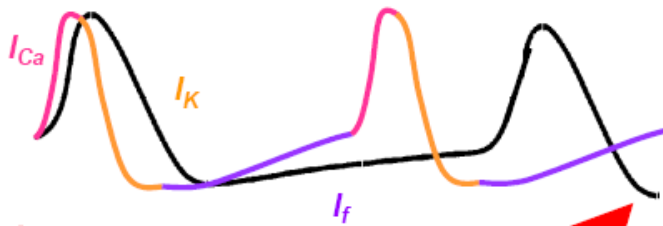
# Stimulation des récepteurs $\beta_1$ -adrénergiques



## Stimulation des récepteurs $\beta_1$ -adrénergiques



PA sinusal



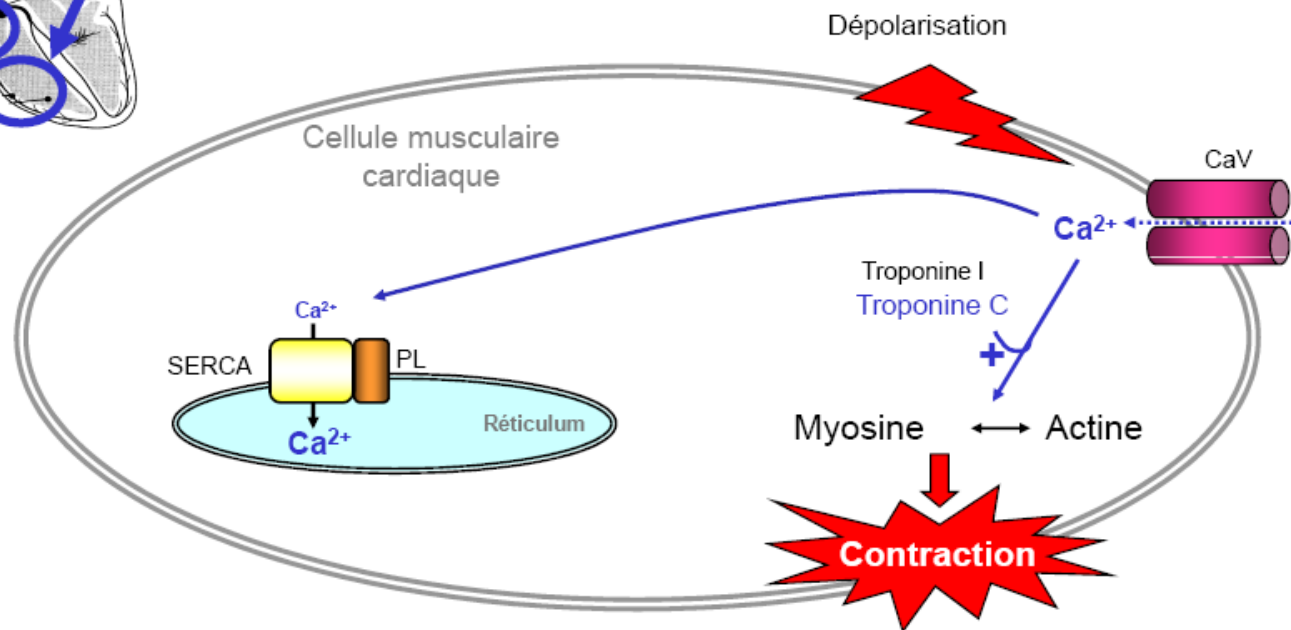
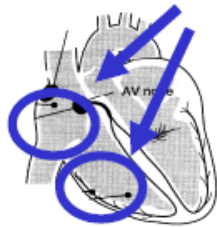
Accélération phase ascendante

Accélération repolarisation

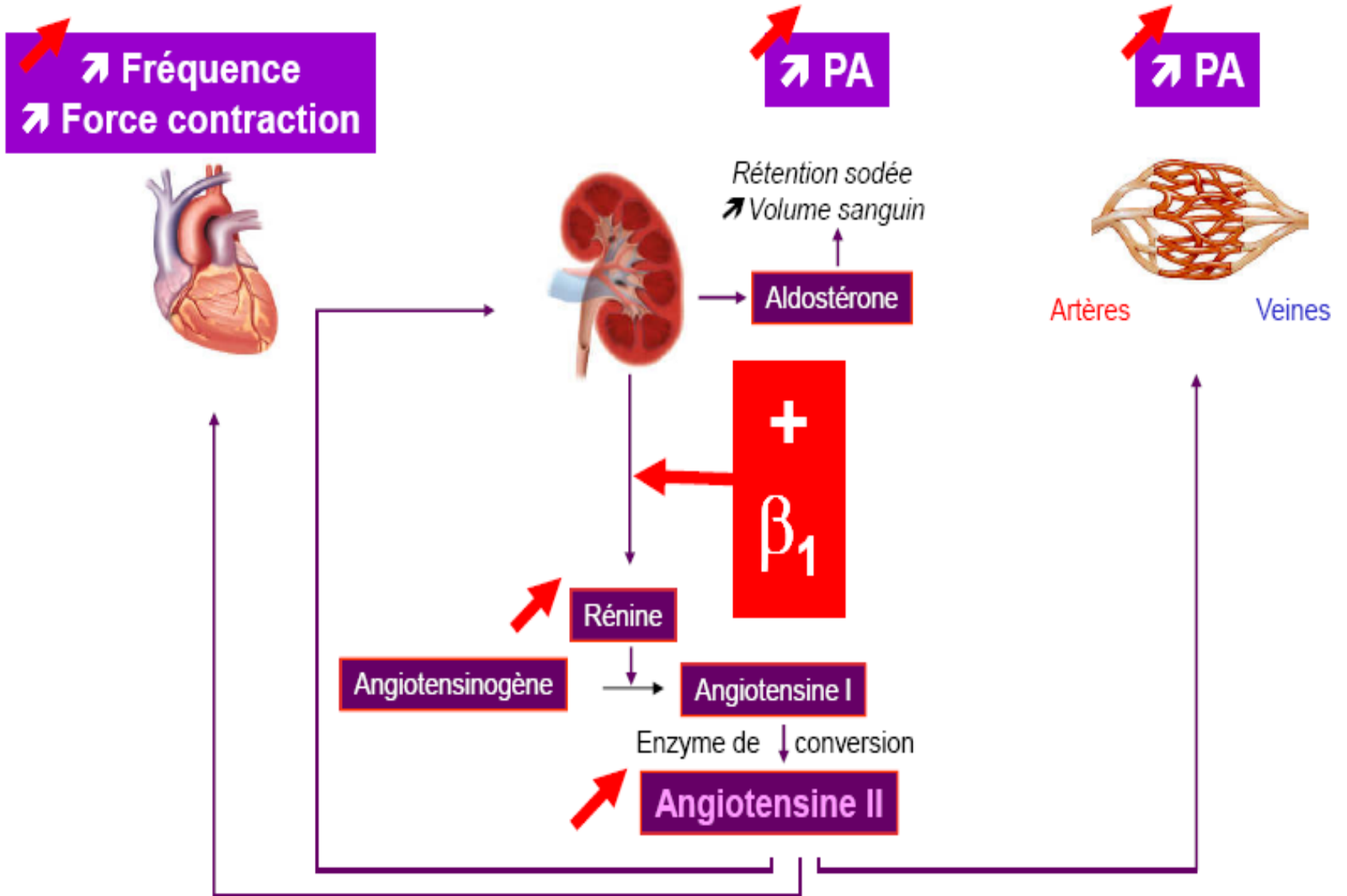
Accélération  
pente dépolarisation diastolique



# CONTRACTILITÉ CARDIAQUE

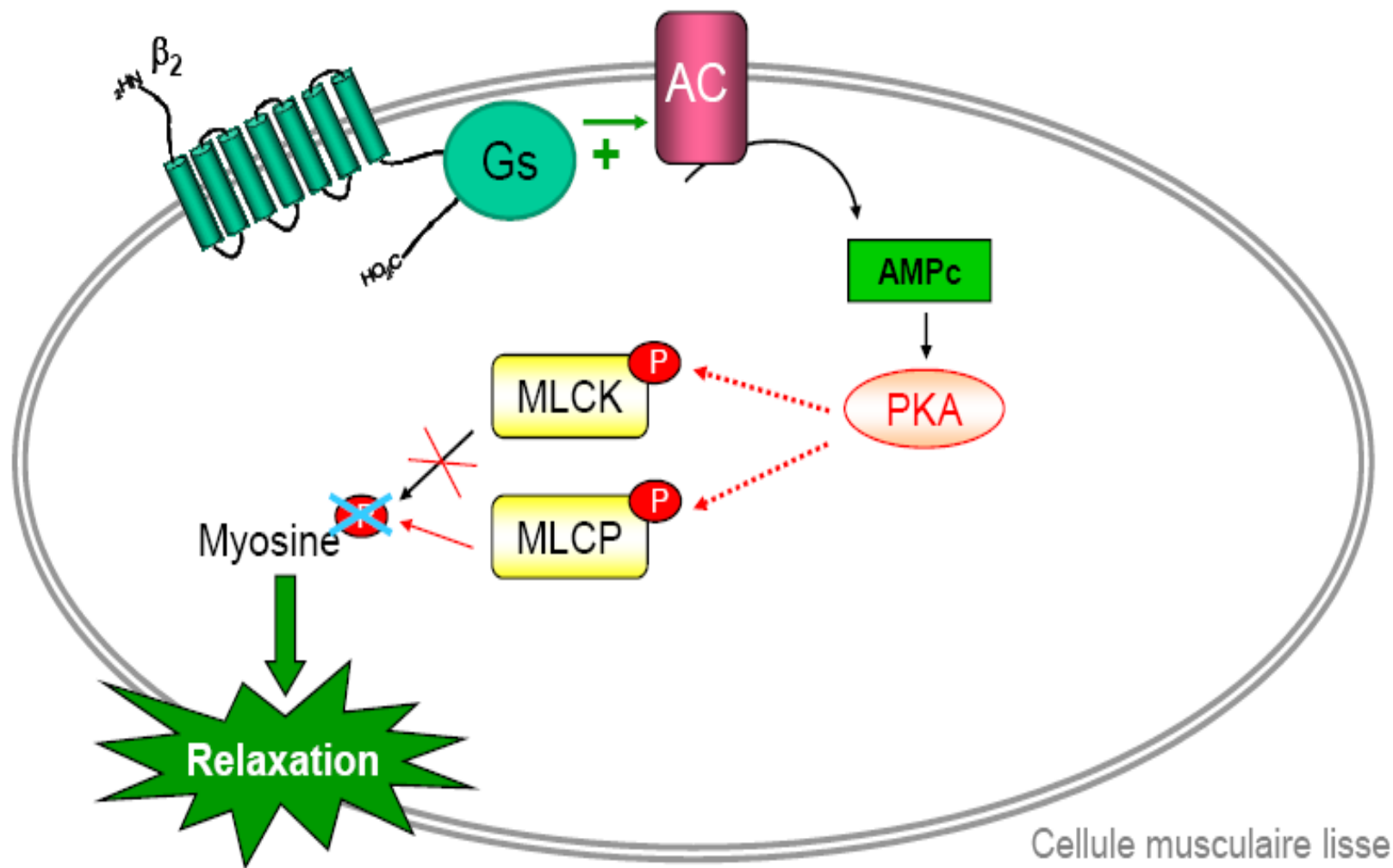


# Relation avec les système rénine-angiotensine

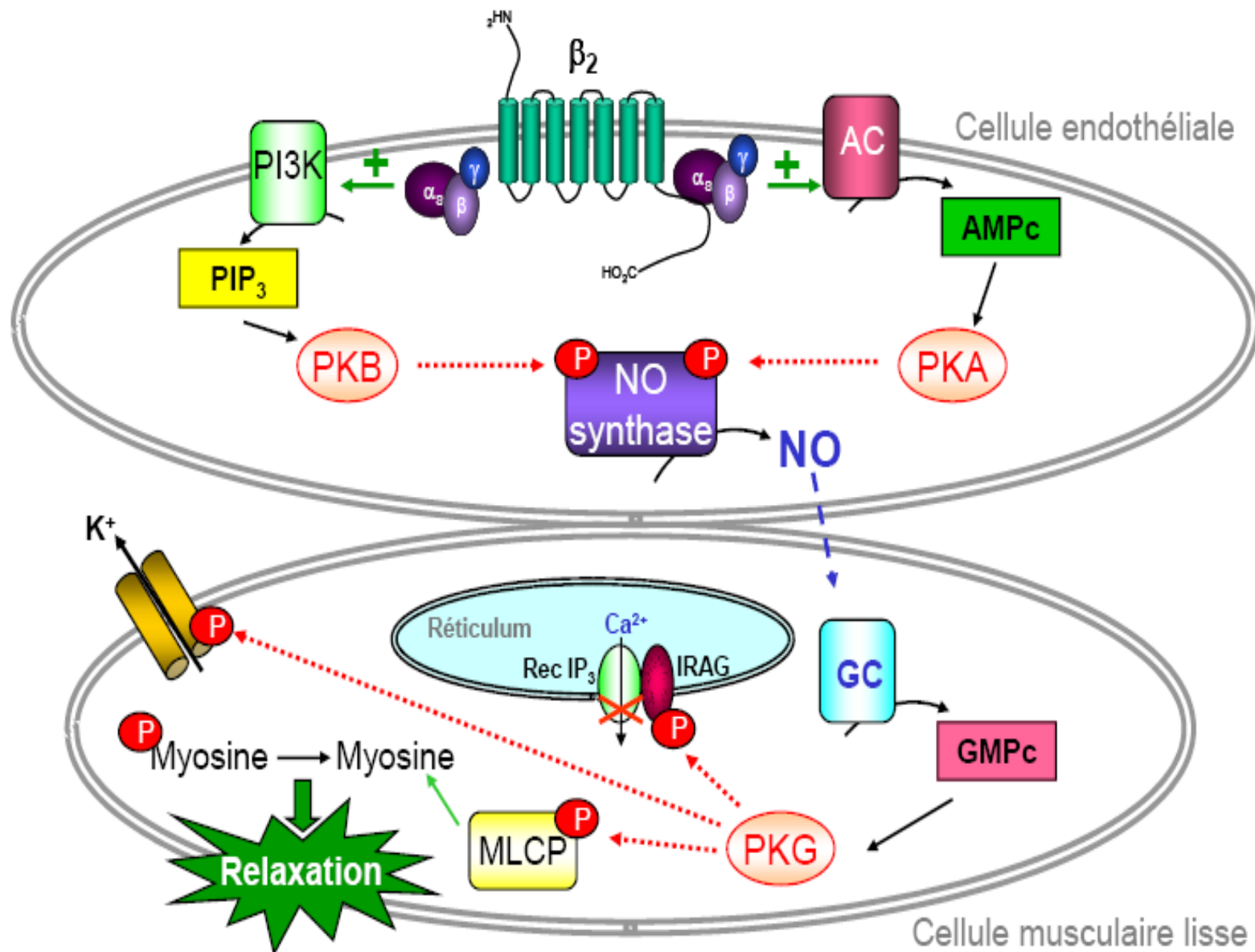




# EFFETS VASCULAIRES : récepteurs $\beta_2$ -adrénergiques

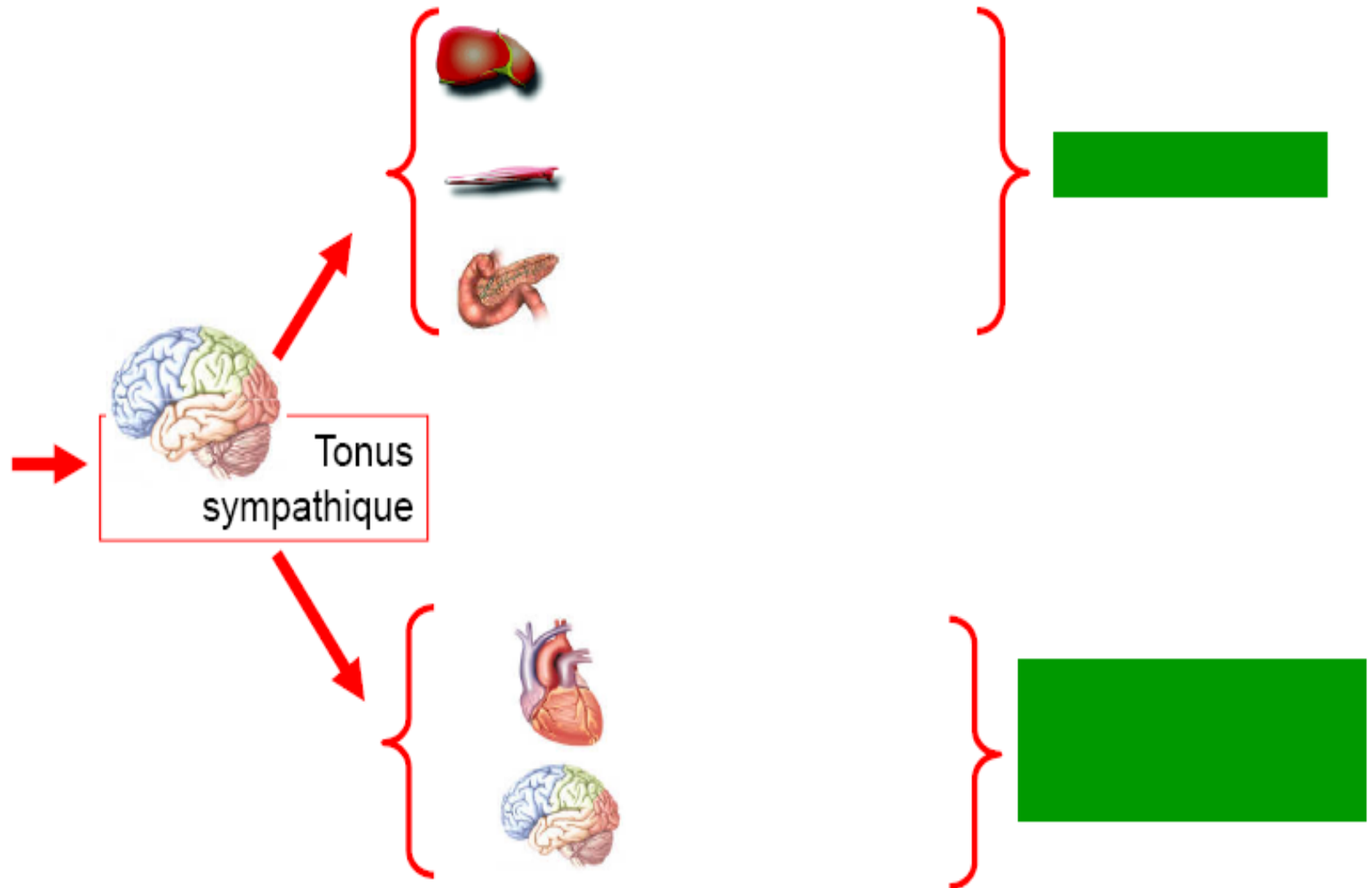


# EFFETS VASCULAIRES : récepteurs $\beta_2$ -adrénergiques



# EFFETS MÉTABOLIQUES : récepteurs $\beta_2$ -adrénergiques

H  
Y  
P  
O  
G  
L  
Y  
C  
È  
M  
I  
E



---

# TRANSMISSION ET MEDIATION

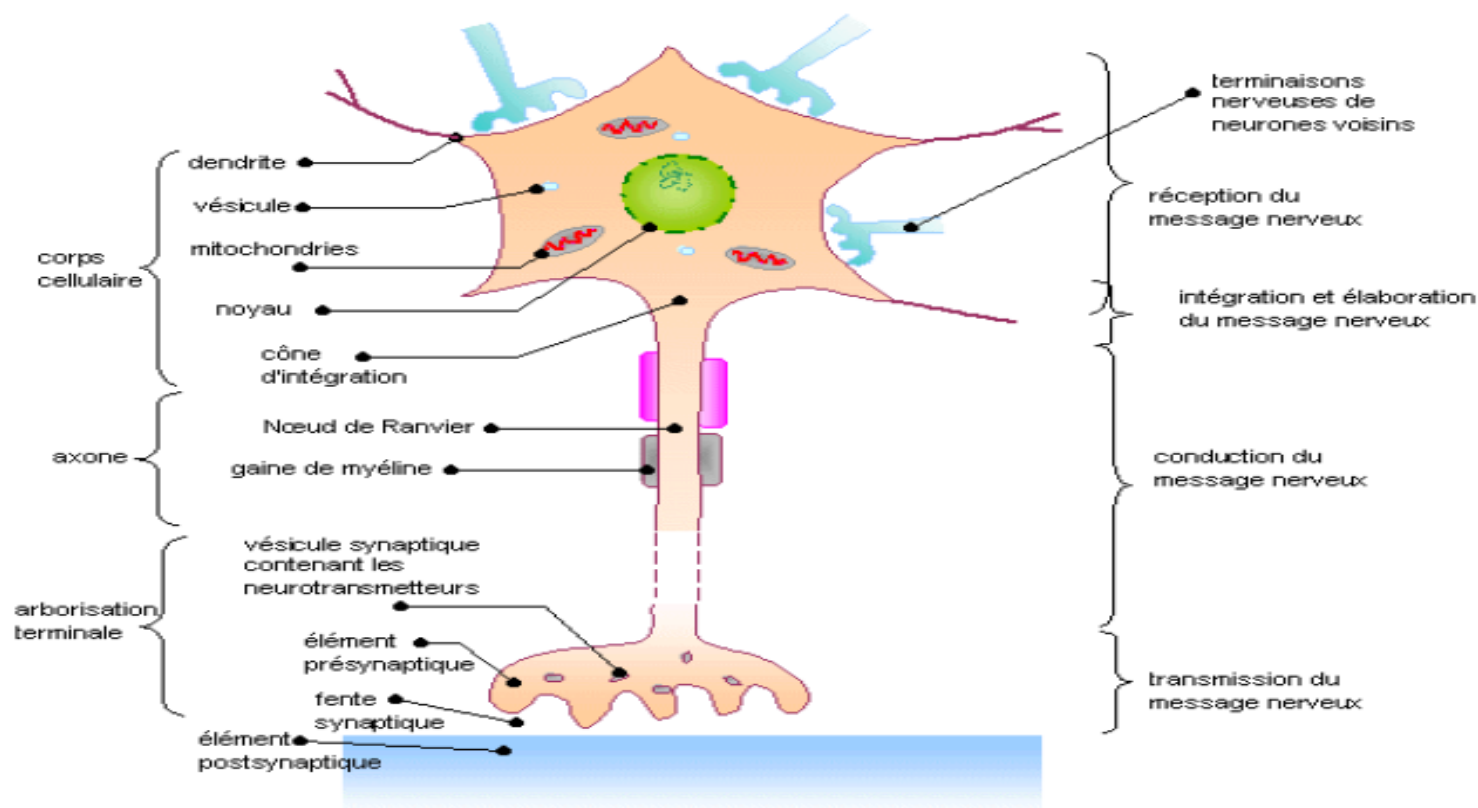
---

# 1. MEDIATION CHIMIQUE

La transmission nerveuse est la base de la communication des cellules nerveuses et permet le contrôle de fonctions vitales au niveau du système nerveux central et périphérique.

Cette transmission nerveuse se fait généralement par l'intermédiaire de molécules chimiques appelées médiateurs ou neurotransmetteurs. La première des catécholamines (CA) découvertes est l'adrénaline (A) au niveau de la médullosurrénale. Par la suite, d'autres catécholamines ont été découvertes. Il s'agit de la noradrénaline (NA) et la dopamine, toutes douées d'activités physiologiques.

*Schéma légendé d'une cellule neuronale.*



Les neuromédiateurs ou neurotransmetteurs font l'objet de nombreuses recherches et leur nombre ne cesse de croître. L'identification des neurotransmetteurs répond à un ensemble de critères d'identification qui permettent de qualifier telle ou telle molécule de neurotransmetteurs.

## Critères d'identification d'un neuromédiateur

- \ Synthèse possible par les terminaisons nerveuses.
- \ Présence en quantité suffisante au niveau synaptique.
- \ Libération par la stimulation nerveuse.
- \ Action identique à celle de la stimulation nerveuse.
- \ Disparition rapide permettant une action réversible.
- \ Modification des effets par action sur l'inactivation et la dégradation.
- \ Fixation aux récepteurs post-synaptiques.

## Liste des principaux neuromédiateurs

- \ Adrénaline
- \ Noradrénaline
- \ Dopamine
- \ Sérotonine
- \ Acétylcholine
- \ Histamine
- \ Acide Gamma-Amino-Butyrique (GABA)
- \ N-Methyl D-Aspartate (NMDA)
- \ Glutamate
- \ Substance P
- \ Peptides opioïdes endogènes (endorphines, enképhalines, dynorphines)

# ***SYNAPSES***

Organisation anatomo-fonctionnelle permettant la communication de deux cellules :

- Nerveuse et nerveuse;
- Nerveuse et glandulaire ;
- Nerveuse et musculaire.

**Espace** de taille variable (800 à 2000 Å) constitue le lieu de déversement des neurotransmetteurs libérés par le neurone et joue un rôle très important dans la communication nerveuse.



# ***La synaptique :***

***Axo-somatique.***

***Axo-dendritique.***

***Axo-axonique.***

Au niveau synaptique:

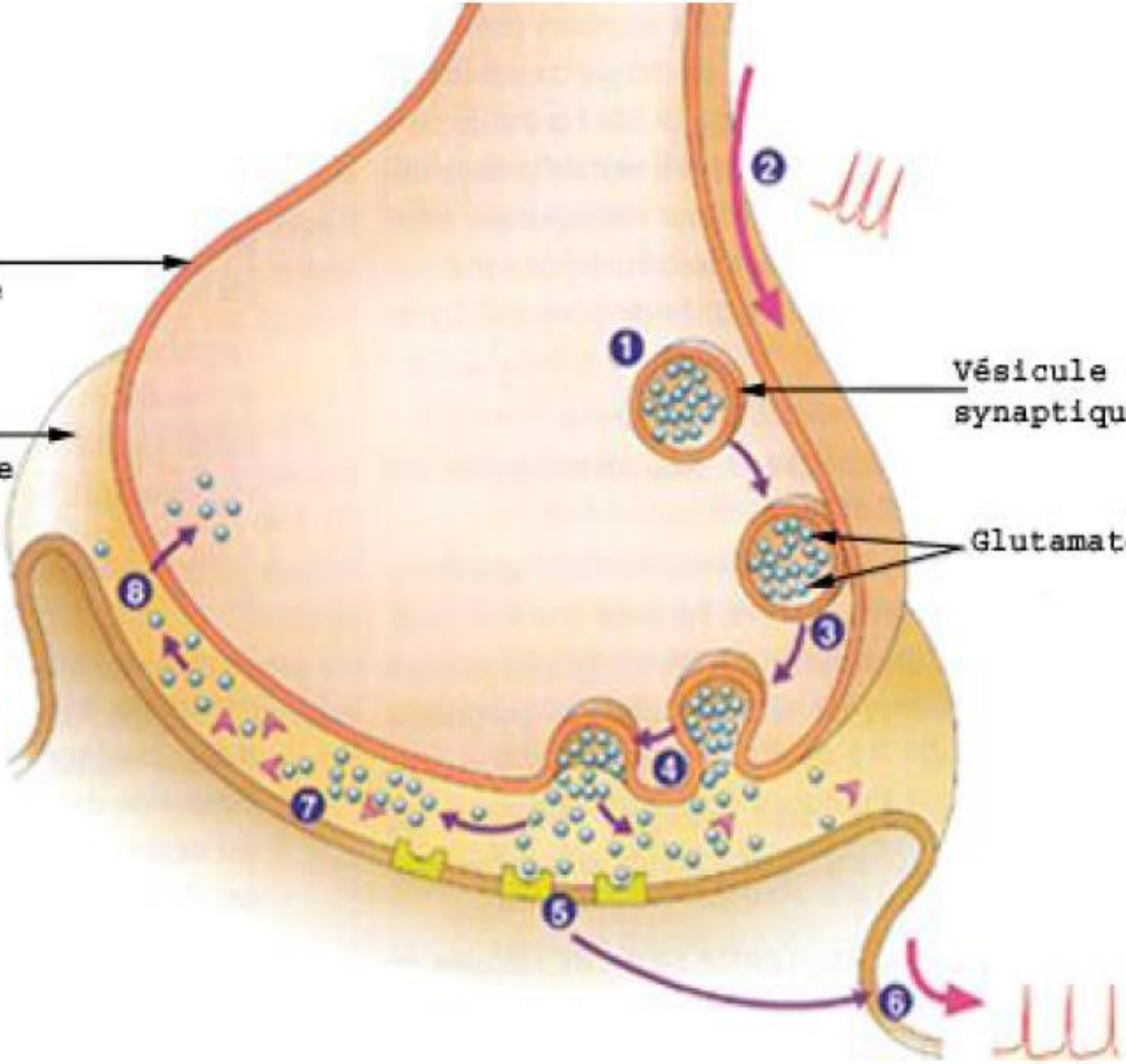
- les neurones pré-synaptiques (***vésicules qui renferment le neurotransmetteur***).
  
- La structure post-synaptique, (récepteurs post-synaptiques)***.

Terminaison  
pré-synaptique

Membrane  
post-synaptique

Vésicule  
synaptique

Glutamate



# TRANSMISSION - NEUROTRANSMISSION

L'arrivée du potentiel d'action (PAC) le long du neurone provoque à son extrémité la libération du médiateur stocké à l'intérieur de vésicules.

Cette libération se fait par ***exocytose et*** dépend de l'entrée du calcium à l'intérieur de la cellule nerveuse.

Transmetteurs	Type de récepteurs	Sous-type de récepteurs
NA	Adrénnergiques	$\alpha_1$ , $\alpha_2$ , $\beta_1$ , $\beta_2$
DA	Dopaminergiques	D <sub>1</sub> -D <sub>2</sub> -D <sub>3</sub> -D <sub>4</sub> -D <sub>5</sub>
ACh	Cholinergiques	muscariniques (M <sub>1</sub> , M <sub>2</sub> , M <sub>3</sub> , M <sub>4</sub> ) nicotiniques (N1, N2)
5-HT	Sérotoninergiques	5-HT <sub>1A, B, C, D</sub> ; 5-HT <sub>2</sub> - 5-HT <sub>3</sub>
Histamine	Histaminergiques	H <sub>1</sub> - H <sub>2</sub>
Morphine	Opioides	Mu-Delta-Kappa-Sigma...

# CRITÈRES

# TRANSMISSION

ACTION IDENTIQUE À LA STIMULATION

SENSIBILITÉ À L'ACTION SUR LES ENZYMES

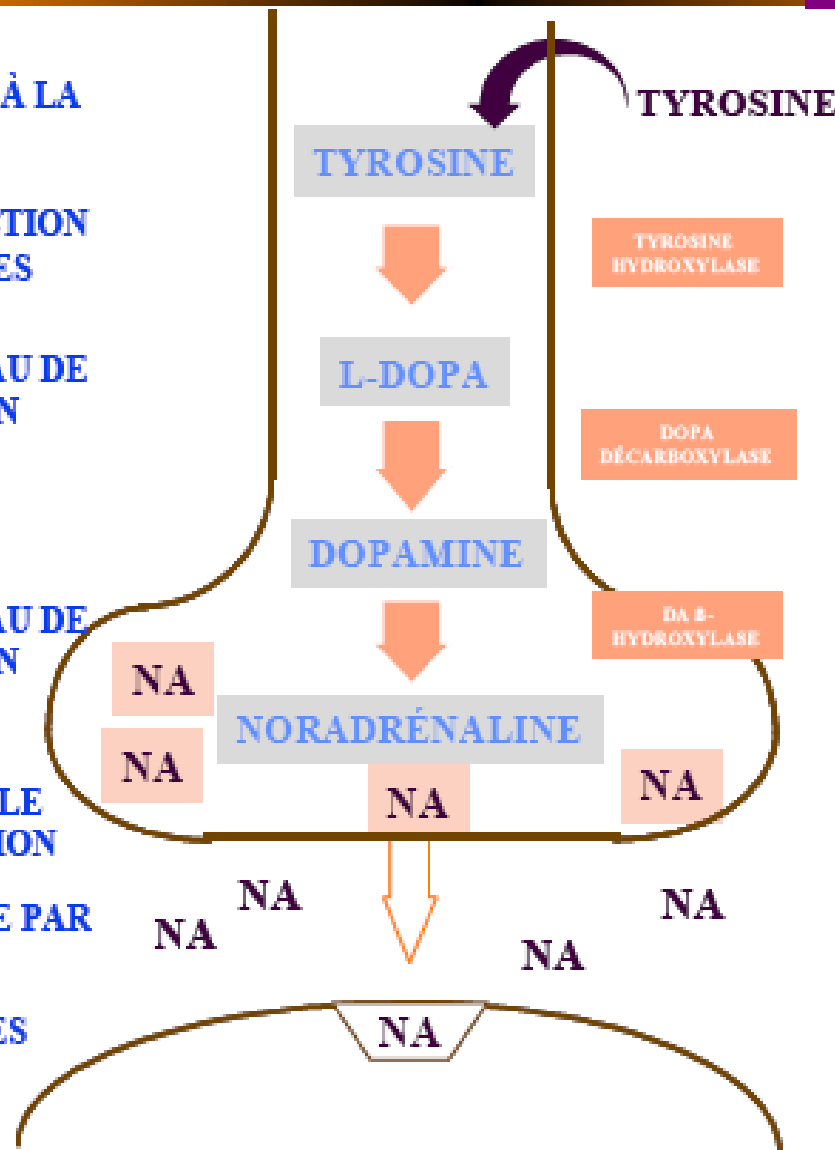
SYNTHÈSE AU NIVEAU DE LA TERMINAISON

PRÉSENCE AU NIVEAU DE LA TERMINAISON

LIBÉRATION PAR LE POTENTIEL D'ACTION

DISPARITION RAPIDE PAR LES ENZYMES

FIXATION SUR LES RÉCEPTEURS



# ***CLASSIFICATION DES BETABLOQUANTS***

Ces bêtabloquants étant donc antagonistes compétitifs des effets bêta-adrénergiques des catécholamines, sont donc selon leurs propriétés, regroupés en 5 classes :

- classe 1 : effets stabilisants de la membrane quinidinique-Pike.
- classe 2 : effet inotrope négatif et pur.

- classe 3 : activité sympatho-mimétique intrinsèque (ASI) c'est à dire avec une diminution de la bradycardie induite par les bêtabloquants par rapport à celle induite par ceux dépourvu de cet effet.



- classe 4 : bêtabloquant pur et dépourvu des propriétés décrites précédemment.
  
- classe 5 : bêta sélectifs antagonistes spécifiques soit des récepteurs bêta 1 soit des récepteurs bêta 2.

# *1 - Pharmacocinétique*

- Les bêtabloquants sont liposolubles (ALPRENOLOL, LABETALOL, METOPROLOL, PROPRONALOL) ou hydrosolubles (ATENOLOL, NADOLOL et SOTALOL).  
Les bêtabloquants liposolubles ont une forte résorption digestive de l'ordre de 80 % avec une forte fixation protéique et un passage des membranes biologiques important avec forte métabolisation hépatique, leur élimination est surtout biliaire.

- Les bêtabloquants se différencient aussi par l'existence de deux sélectivités importantes :
- - la cardiosélectivité ou plutôt la bêta 1 sélectivité qui limite en fait les effets liés au blocage des récepteurs bêta 2 (vasoconstriction, bronchoconstriction, et hypoglycémie), ce qui permet d'utiliser ces bêtabloquants dit cardiosélectif chez les patients bronchiteux chroniques ou diabétiques.
- - l'activité bêta agoniste partielle ou activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) permet de limiter la bradycardie par effets chronotropes négatifs de tous les bêtabloquants et minore le risque d'aggravation des phénomènes de Raynaud

# 2 - Pharmacodynamie des effets cardio-vasculaires

- - effets chronotropes négatifs : ils s'observent bien sur avec tous les bêtabloquants et sont à la base de la thérapeutique anti-angineuse. Ils s'observent de façon moindre avec ceux possédant une activité sympathomimétique intrinsèque ;
  - l'effet dromotrope négatif : cet effet varie en fonction du bêtabloquant utilisé mais aussi en fonction des laitages utilisés avec action principale au niveau du neurax ventriculaire ;
  - l'effet inotrope négatif : cet effet en fonction de la dose administrée s'exerce au repos comme à l'effort, ce qui contre indique bien sur les bêtabloquants durant l'insuffisance cardiaque notamment ventriculaire gauche aiguë ;
  - la diminution du débit cardiaque : il ne s'exerce qu'en cas d'administration aiguë avec augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche ;
  - diminution du débit coronaire : en grande partie réflexe due à la bradycardie avec amélioration de la perfusion des territoires sous endocardiques.

# ***3 - Effets broncho-pulmonaires***

- - augmentation des résistances des voies aériennes
- diminution du VMS

# 4 - Effet Raynaud

- L'administration des bêtabloquants diminuerait la filtration glomérulaire de la fraction de filtration et de la clairance de la créatinine. L'activité rénine plasmatique est le plus souvent diminuée sauf pour les substances bêtabloqueuses avec SASI. Les effets oculaires sont bien sur bien connus et ont une indication dans le traitement du glaucome puisqu'il existe une diminution de la tension intra oculaire.

# *5 - Effets métaboliques*

- Au niveau du métabolisme glucidique, il existe une inhibition de la glycolyse et de la sécrétion du glucagon.
- Il existe de plus une inhibition de la lipolyse en ce qui concerne le métabolisme lipidique.

# **CONTRE-INDICATION**



## **A - Contre-indications absolues ( 10 )**

**1 - hypersensibilité aux produits.**

**2 - asthme ou état de mal asthmatique ou broncho - pneumopathique chronique obstructive, sévère .**

**3 - insuffisance cardiaque non contrôlée par l'entraînement ou en phase aiguë.**

**4 - choc cardiogénique .**

**5- blocs auriculo ventriculaires des deuxièmes et troisièmes degré non appareillés.**



***6- Angor de prytzmetal.***

***7- maladie du sinus y compris blocs sino  
auriculaires.***

***8- bradycardie inférieure à 45 bpm.***

***9- antécédent de réaction anaphylactique.***

***10- phéochromocytome non traité .***





**CRJ**



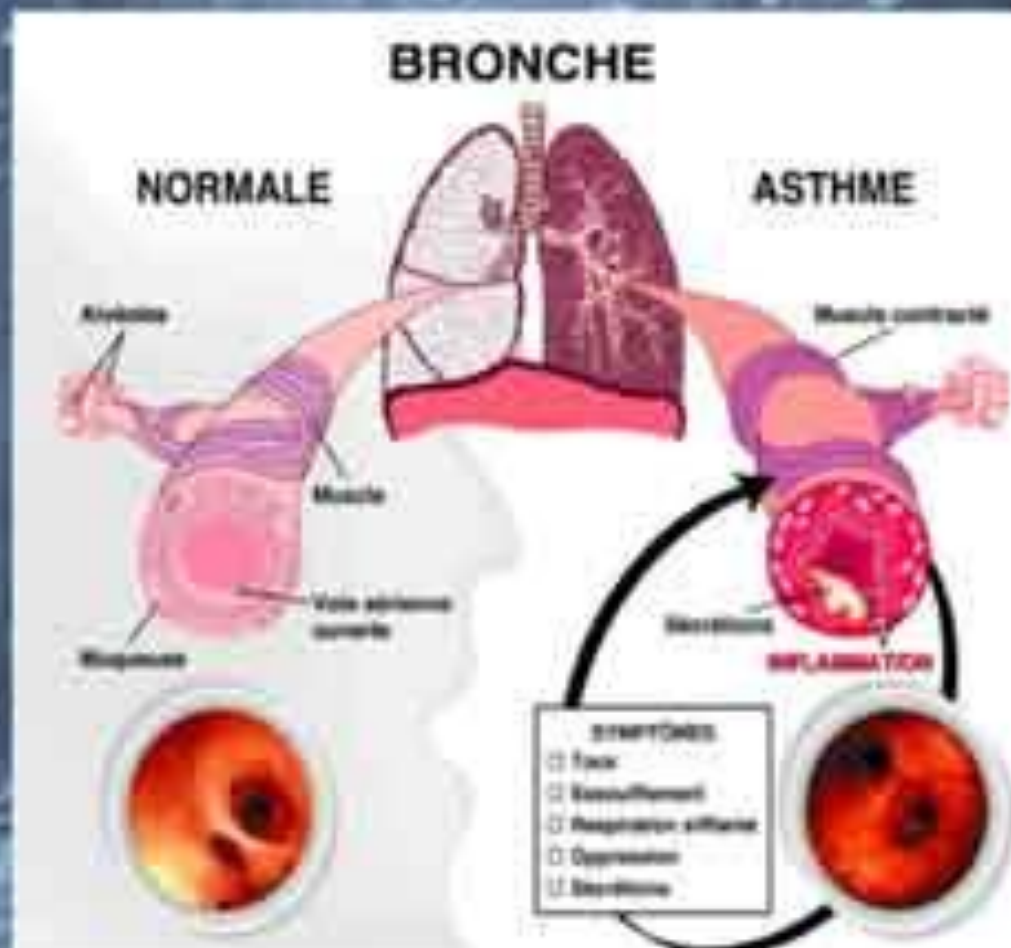


**Figure 1.** Ulcérations digitales en «morsure de rat» chez un patient avec une SSc

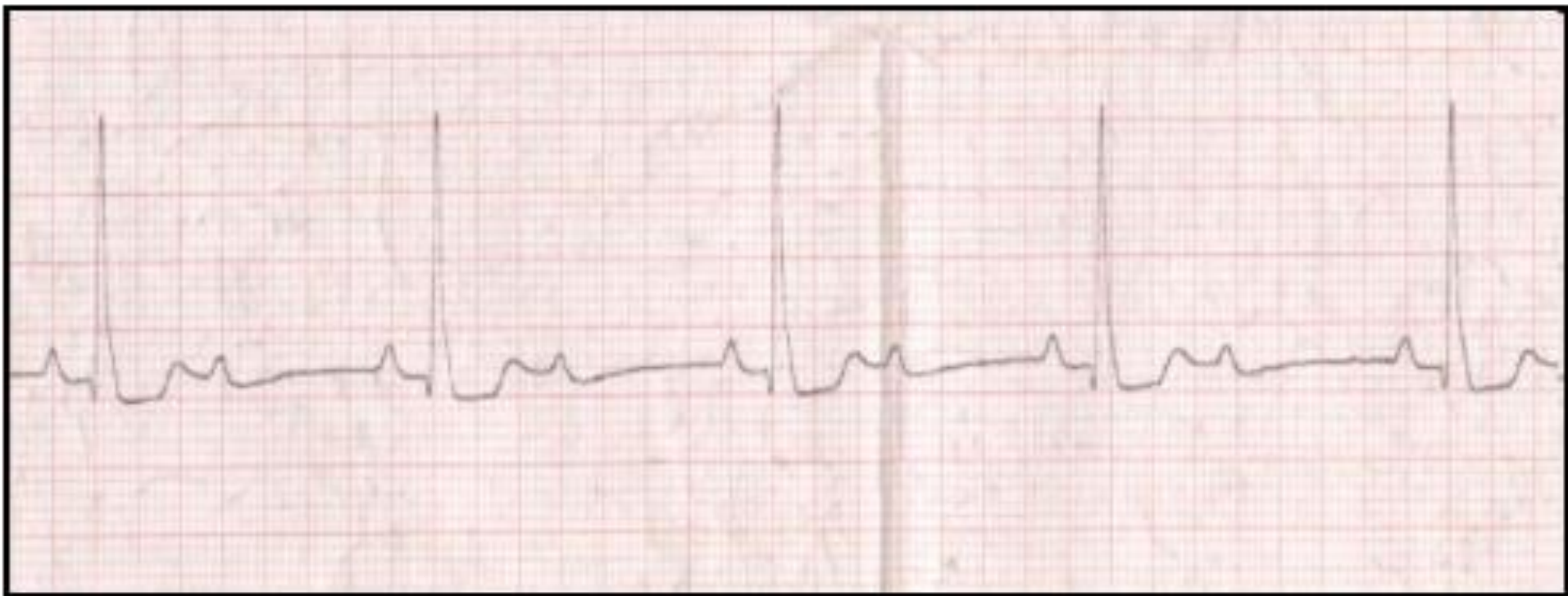




# Asthme



# BAV







www.rajawade.com

# ***B- Contre-indications relatives*** ***(05)***

- 1- troubles de conduction intra-ventriculaire.
- 2- diabète mal équilibré.
- 3- grossesse.
- 4- artériopathie des membres inférieurs.
- 5- syndrome de Raynaud .



# ***EFFETS INDESIRABLES***

- 1 - Sur le plan clinique
- - fréquences importantes
  - asthénie, refroidissement des extrémités
  - bradycardie sévère
  - troubles digestifs (diarrhées, gastralgies, nausées, vomissements)
  - impuissance
  - insomnies, cauchemars (surtout pour bêtabloquants liposolubles)

- 2 - Fréquences rares
- - ralentissement de la conduction auriculo ventriculaire
  - insuffisance cardiaque
  - chutes tensionnelles
  - bronchospasmes, hypoglycémie, syndrome de Raynaud
  - aggravation d'une claudication intermittente
  - éruptions psoriasiformes

- 3 - Sur le plan biologique
- On retrouve dans de rares cas l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations lupiques. Il s'avère que cette pathologie induite s'arrête à l'arrêt du traitement.

- 4 - Particularités
- SOTALOL :
  - dyspnée, douleurs thoraciques, palpitations, oedème
  - proarythmie
  - syncope, présyncope
  - diarrhée, flatulences, crampes
  - vertiges

- LABETALOL :
  - hépatite avec ou sans ictères
  - hypersensibilité
  - rush, prurit
  - céphalées, vertiges, crampes, tremblement , fièvre
  - fourmillement du cuir chevelu
  - congestion nasale
  - troubles mictionnels
- METOPROLOL :
  - sécheresse ou irritation oculaire
  - fibrose rétro-péritonéale, maladie de l'apéroné (exceptionnel)
- ACEBUTOLOL :
  - pneumopathie immuno-allergique (exceptionnel)

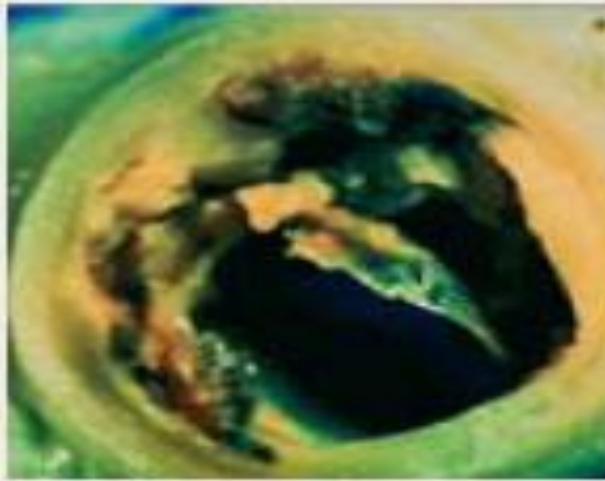
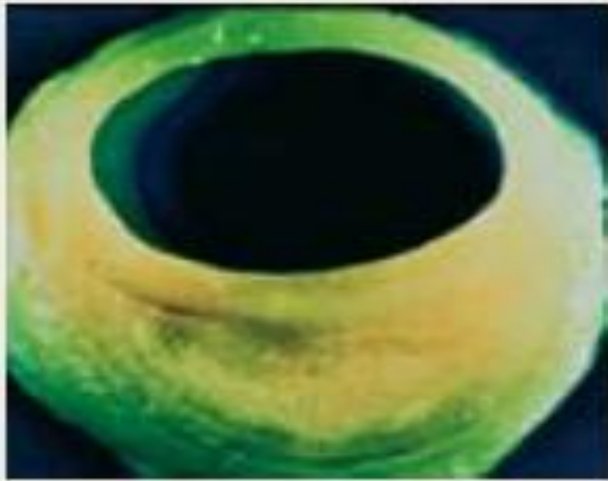
- INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES
- Association contre-indiqué de manière absolue :
  - floctafénine en cas de choc ou d'hypotension du à la floctafénine
  - réduction des réactions cardio-vasculaires de compensation du fait d'une prise de bêtabloquants .
  - SULTOPRID : troubles de l'automatisme par addition des effets bradycardisants.



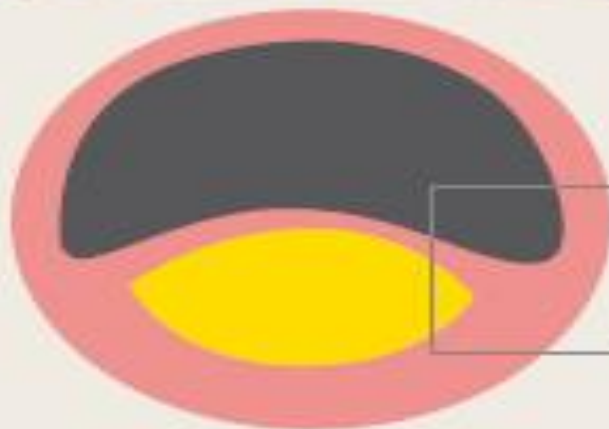
***INDICATIONS***

# 1 - Éléments du choix d'un bêtabloquant :

- Les bêtabloquants ont donc une activité cardio-sélective et une présence ou une absence d'activité sympathomimétique intrinsèque qui va conditionner en dehors de la pathologie sous-jacente le choix du bêtabloquant.
- Dans l'hypertension artérielle, le traitement bêtabloqueur ainsi que les diurétiques restent le traitement de choix de l'hypertension artérielle. Tous les bêtabloqueurs ont une indication et une autorisation de mise sur le marché pour l'hypertension artérielle essentielle en dehors bien sur du SOTALOL avec ses propriétés anti-arythmiques.

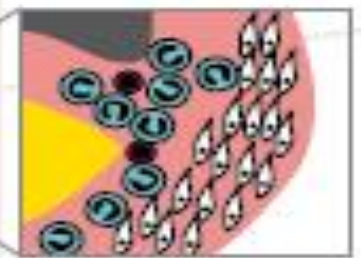


**PLAQUE STABLE**



**PLAQUE VULNÉRABLE**

- chape fibreuse fine
- noyau lipidique important
- peu de fibrose
- inflammation importante



-  Cellule musculaire lisse
-  Macrophages
-  Lymphocytes

- En prévention primaire, les diurétiques et les bêtabloquants doivent être utilisés en première intention et sont depuis longtemps les seules classes thérapeutiques à avoir fait l'objet d'études prolongées démontrant qu'ils réduisent la morbi-mortalité de l'hypertension artérielle.  
D'ailleurs, une méta analyse de PATSY qui portait sur 18 essais randomisés et contrôlés versus placebo regroupant 48 220 hypertendus suivis pendant en moyenne 5 ans, et évalués l'efficacité des traitements anti-hypertenseurs utilisés en première intention, et il s'avérait que versus placebo les bêtabloquants et les thiazidiques utilisés à faible dose sont efficaces pour prévenir significativement les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque congestive et diminue de manière importante les événements coronariens ainsi que la mortalité cadivo-vasculaire et la mortalité totale.
- Il faut noter que chez les sujets âgés, les diurétiques sont plus efficace que les bêtabloquants et mieux tolérés.  
Il est donc important de rappeler qu'en dehors de la correction des facteurs de risque cardio-vasculaire, il existe une indication formelle de bêtabloquants pour l'hypertension artérielle primitive.

## 2 - Angor d'effort :

- En l'absence de contre-indication bêtabloquant, le traitement bêtabloqueur reste le traitement de choix dans l'angor d'effort en particulier en cas de tachycardie, d'hyperaxiabilité ventriculaire ou d'hypertension artérielle avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche associée.  
Leur efficacité est certaine, ils diminuent la fréquence des crises dans  $\frac{3}{4}$  des cas , et permettent une réduction du temps d'infarctus du myocarde d'environ 15 % à condition bien sur que la posologie soit suffisante et comparable à la posologie effectuée dans les grandes études.  
Le traitement doit être débuté à dose faible avec une augmentation crescendo. La surveillance du meilleur indice d'activité thérapeutique est la bradycardie de repos à 50 - 60 battements par minutes.  
Toutes les molécules ont l'autorisation de mise sur le marché en ce qui concerne l'Angor d'effort à l'exception du CARTEOLOL (MIKELAN) et le TERTATOLOL (ARTEX) ainsi que dans une moindre mesure, le LABETALOL (TRANDATE).

## ***3 - Infarctus du myocarde :***

- Deux situations sont à envisager dans l'infarctus du myocarde, puisque les bêtabloqueurs ont d'une part une indication dans l'infarctus en phase aiguë sous forme IV, ainsi que au long cours après infarctus du myocarde. Les molécules indiquées en phase aiguë d'infarctus sont le METOPROLOL (SELOKEN), l'ATENOLOL (TENORMINE) et en ce qui concerne l'indication au long cours en post infarctus avec réduction significative de la morbi mortalité à un an, 4 molécules se partagent cet AMM, le TIMOLOL, le METOPROLOL, l'ACEBUTOLOL et le PROPRANOLOL. L'efficacité en post infarctus depuis la méta analyse du Yusuf n'est plus à démontrer pour 84 décès évités sur une cohorte de 55 000 patients suivis dans 82 études randomisés

# 4 - Troubles du rythme

- Les bêtabloquants ont des propriétés anti-arythmique (classe 2), et peuvent être proposés dans le traitement de certains troubles du rythme, notamment dans les troubles du rythme supra-ventriculaire (tachycardie, flutter, fibrillation auriculaire), tachycardie jonctionnelle ou ventriculaire (extrasystolie ventriculaire - tachycardie ventriculaire). Les molécules indiquées pour la prévention des troubles du rythme sont PROPRANOLOL (AVLOCARDYL), le NADOLOL (CORCARD), l'ACEBUTOLOL (SECTRAL) et l'OXPRENOLOL (TRASSICOR).

# 5 - Insuffisance cardiaque :

- Les bêtabloquants représentent un réel progrès dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. En effet, depuis quelques années, la classe thérapeutique est passée d'une contre indication formelle à celle de d'indication importante. Bien sur, le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable est nécessaire, c'est à dire qu'il doit être associé le bêtabloquant mais le traitement conventionnel associant diurétiques, inhibiteur de l'enzyme de conversion est anti-aldostérone. Trois molécules se partagent cette autorisation de mise sur le marché, le BISOPROLOL (DETENSIEL), le CARVEDILOL (KREDEX) et le METOPROLOL. Plusieurs études ont permis de démontrer ces résultats avec d'une part le CARVEDILOL dans U.S. HEART STUDY et pour le BISOPROLOL, l'étude CIBIS II et bien sur le METOPROLOL dans l'étude MERIT-HF.
- Ces études ont permis de démontrer que les bêtabloquants réduisaient la mortalité de 30 à 50 % pour des patients soumis à un traitement optimal dans l'insuffisance cardiaque. Toutefois, les effets secondaires sont nombreux et les contre indications doivent être scrupuleusement respectés. Le fait de disposer de trois molécules peut permettre d'avoir une alternative en cas d'intolérance à l'une d'elles et de choisir bien sur la molécule plus appropriée aux patients en fonction de sa pression artérielle et de sa fréquence cardiaque.



# 6 - *Hyperthyroïdie*

- :
- Les bêtabloqueurs s'opposent à l'effet potentialisateur des catécholamines par les hormones thyroïdiennes en excès.

# 7 - *Migraine* :

- Cet effet thérapeutique pourrait être dû notamment à l'inhibition de la vasodilatation de l'artère carotide externe, étape nécessaire dans la genèse de la crise migraineuse. Plusieurs molécules sont indiquées, le PROPANOLOL, l'ATENOLOL, le METOPROLOL.

## ***8 - Tremblements :***

- Les bêtabloquants sont tous indiqués dans le bêtabloquant notamment les liposolubles , qui ont des effets sans trop d'importance.  
Toutefois, seul le PROPANOLOL (AVLOCARDYL) a une autorisation de mise sur le marché en ce qui concerne le tremblement essentiel.

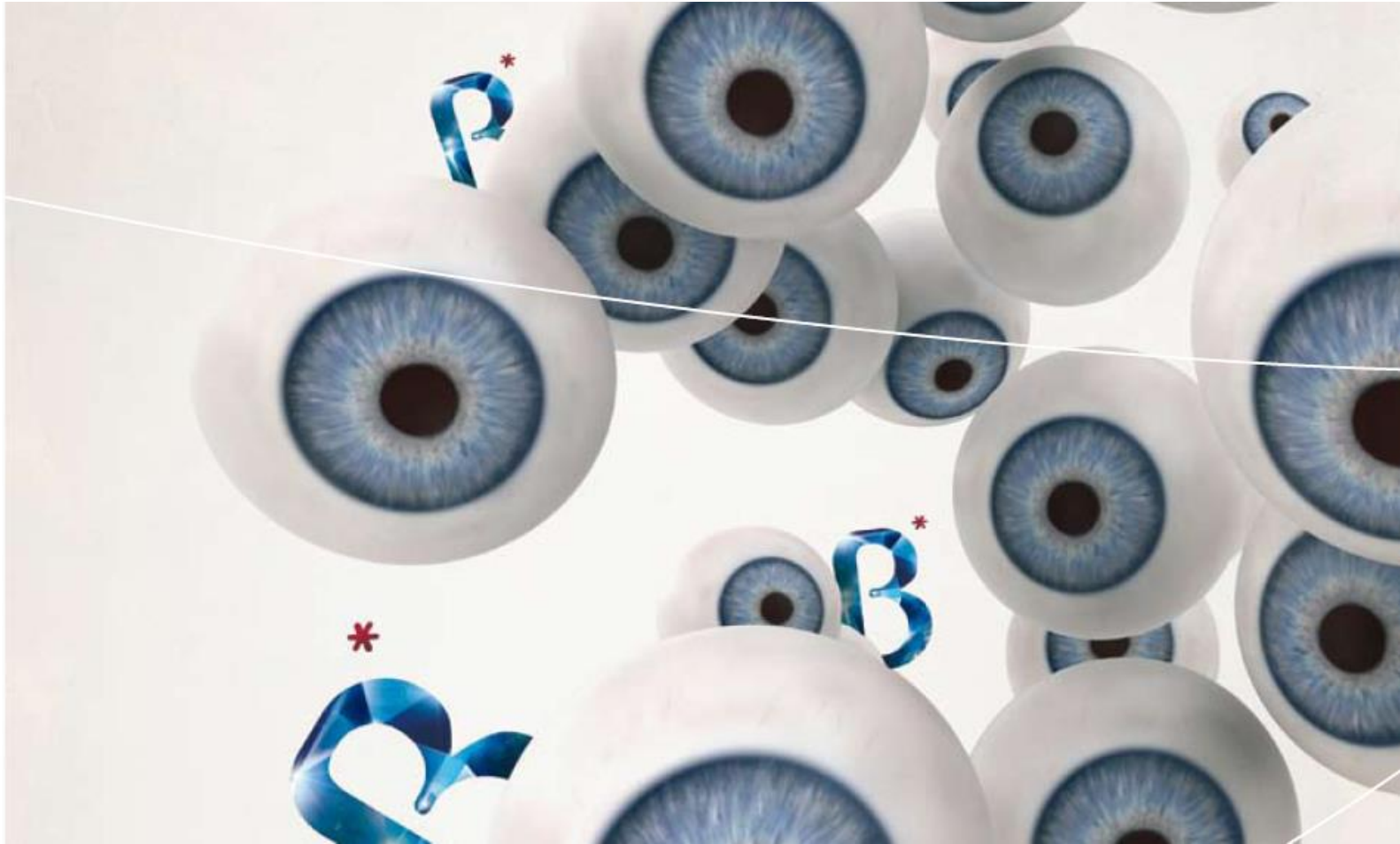
# ***9 - Prévention des hémorragies digestives :***

- De même, le PROPANOLOL bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché pour la prévention des hémorragies digestives par rupture des varices oesophagiennes et de leurs récurrences chez des patients atteints de cirrhose quelque soit l'étiologie.

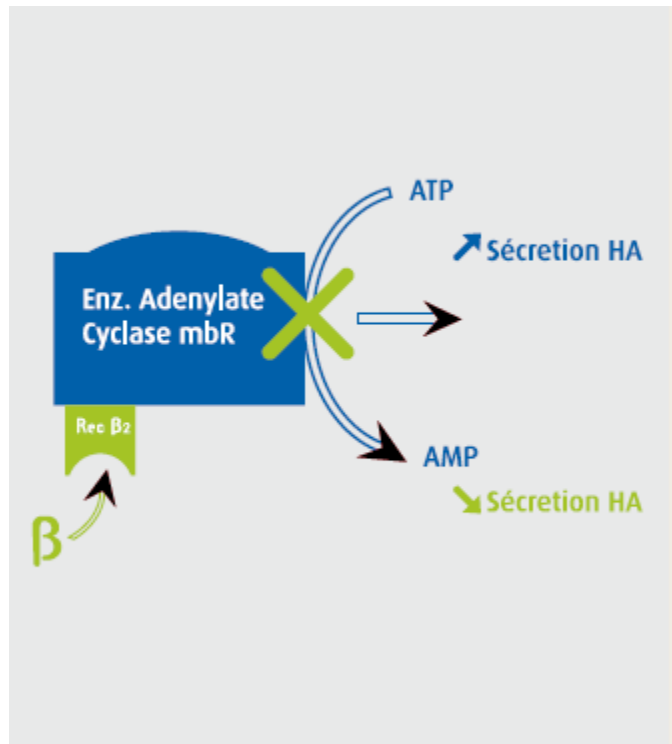


## ***10 - Autres indications :***

- De même, le PROPANOLOL bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché pour la prévention des hémorragies digestives par rupture des varices oesophagiennes et de leurs récurrences chez des patients atteints de cirrhose quelque soit l'étiologie.
- - pheochromocytome
- - glaucome
- - hypertension
- - stress
- - éréthisme cardiaque



- L'effet des bêta-bloquants sur la PIO a été découvert
- par hasard en 1967, chez des patients hypertendus
- traités par propranolol. Le premier bêta-bloquant
- indiqué dans le glaucome sous forme de collyre a été
- commercialisé pour la première fois en 1978, en France
- puis dans plus de 150 pays.
- Les bêta-bloquants antagonisent la fixation des
- catécholamines sur les récepteurs  $\beta_2$  présents au
- niveau des procès ciliaires et réduisent la production
- de l'humeur aqueuse et la sécrétion lacrymale.





***INDICATION DES  
BETABLOQUANTS  
PAR VOIE  
VEINEUSE.***

### 1 - Crise de l'hypertension artérielle sévère

Le bréviplop notamment dans la période post opératoire et le trandate ont ces indications dans l'hypertension artérielle sévère nécessitant un abaissement des chiffres tensionnels rapides par injection intraveineuse.

### 2 - troubles du rythme :

Les tachycardies ventriculaires ou supra-ventriculaire peuvent bénéficier d'un traitement bêtabloqueur intraveineux par AVLOCARDYL, BREVIBLOC, SECTRAL ou SELOKEN.

### 3 - Phase aiguë de l'infarctus du myocarde :

3 - Phase aiguë de l'infarctus du myocarde : Le SELOKEN et le TENORMINE sont à administrer à la dose de 5 mg, 3 fois à 2 minute d'intervalle pour le SELOKEN et 5 à 10 mg à 20 minutes d'intervalle pour le TENORMINE.

# AU TOTAL

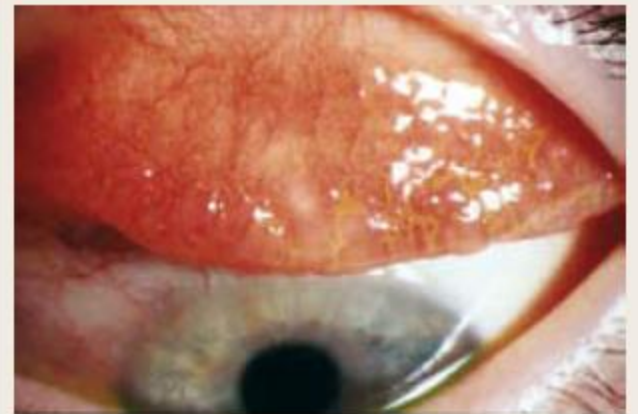
- • Hypertension artérielle systémique
- contrôlée par le traitement.
- • Migraines et algies de la face.
- • Tremblements essentiels.
- • Hyperthyroïdie, une fois stabilisée,
- ou intolérance aux traitements
- thyroïdiens substitutifs.
- • Terrain neuro-dystonique avec
- tachycardie sinusale ou manifestations
- fonctionnelles cardiaques.
- • Glaucome chronique à angle
- ouvert (collyres).



*Attention aux idées reçues : la bradycardie n'est une contre-indication qu'en dessous de 45 bpm. Le diabète, les hyperlipidémies et l'artérite ne sont pas des contre-indications.*



*Les effets indésirables, en cas de traitement chronique, sont principalement dûs à la classique toxicité des conservateurs pour la surface oculaire.*




Allergie aux conservateurs

# LES BÊTA-BLOQUANTS EN OPHTALMOLOGIE

## AVANT DE PRESCRIRE

Malgré les progrès réalisés en matière de collyre bêta-bloquants, les contre-indications principales doivent être recherchées par un **interrogatoire rapide** portant sur l'existence éventuelle des contextes suivants :

- 
- Asthme
  - Bronchite chronique
  - Extrémités froides
  - Maladie cardiaque, à préciser
  - Traitements en cours, à préciser
  - Sport en compétition

En l'absence d'antécédents suspects, aucune exploration n'est nécessaire.

# LES BÊTA-BLOQUANTS, INNOVANTS À VIE

## CONCLUSION

Les bêta-bloquants constituent une classe éprouvée dont les indications n'ont cessé de se multiplier depuis leur découverte. Dans le domaine cardiovasculaire, les bêta-bloquants sauvent de nombreuses vies, grâce à des molécules de plus en plus cardiosélectives et de plus en plus performantes.

En ophtalmologie, les bêta-bloquants restent indispensables dans le glaucome, et font partie de toutes les associations fixes. En outre, ils bénéficient depuis peu de nouvelles formes à libération prolongée, qui ont prouvé leur efficacité en optimisant la sécurité d'emploi.

Moyennant des précautions élémentaires, consistant à recueillir des informations de base par l'interrogatoire du patient, les bêta-bloquants sont pour l'ophtalmologiste des produits incontournables.

# EFFETS DES $\beta$ -BLOQUANTS

	Effet $\beta$	$\beta$ -bloquant	Clinique
Effets $\beta_1$ <i>cardiaques</i>	↗ Fréquence	↘	Troubles rythme cardiaque
	↗ Excitabilité	↘	
	↗ Conduction	↘	Risque troubles conduction
	↗ Force contraction	↘	Insuffisance cardiaque
	↗ Débit cardiaque	↘	Risque insuffisance cardiaque
	↗ Consommation O <sub>2</sub>	↘	Insuffisance coronarienne Ischémie myocardique
Effets $\beta_2$ <i>autres fibres</i>	<del>Bronchodilatation</del>	constriction	Asthme
	<del>Vasodilatation</del>	constriction	Insuffisance circulatoire

# PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES MAJEURES

## 1) CARDIOSÉLECTIVITÉ

Affinité  $\beta_1 \gg \beta_2$



$\beta$ -bloquant	$K_i \beta_1$	$K_i \beta_2$	$\beta_1 / \beta_2$
Propranolol	4,1	8,5	2,1
Atenolol	250	10000	40
Bisoprolol	121	14400	119

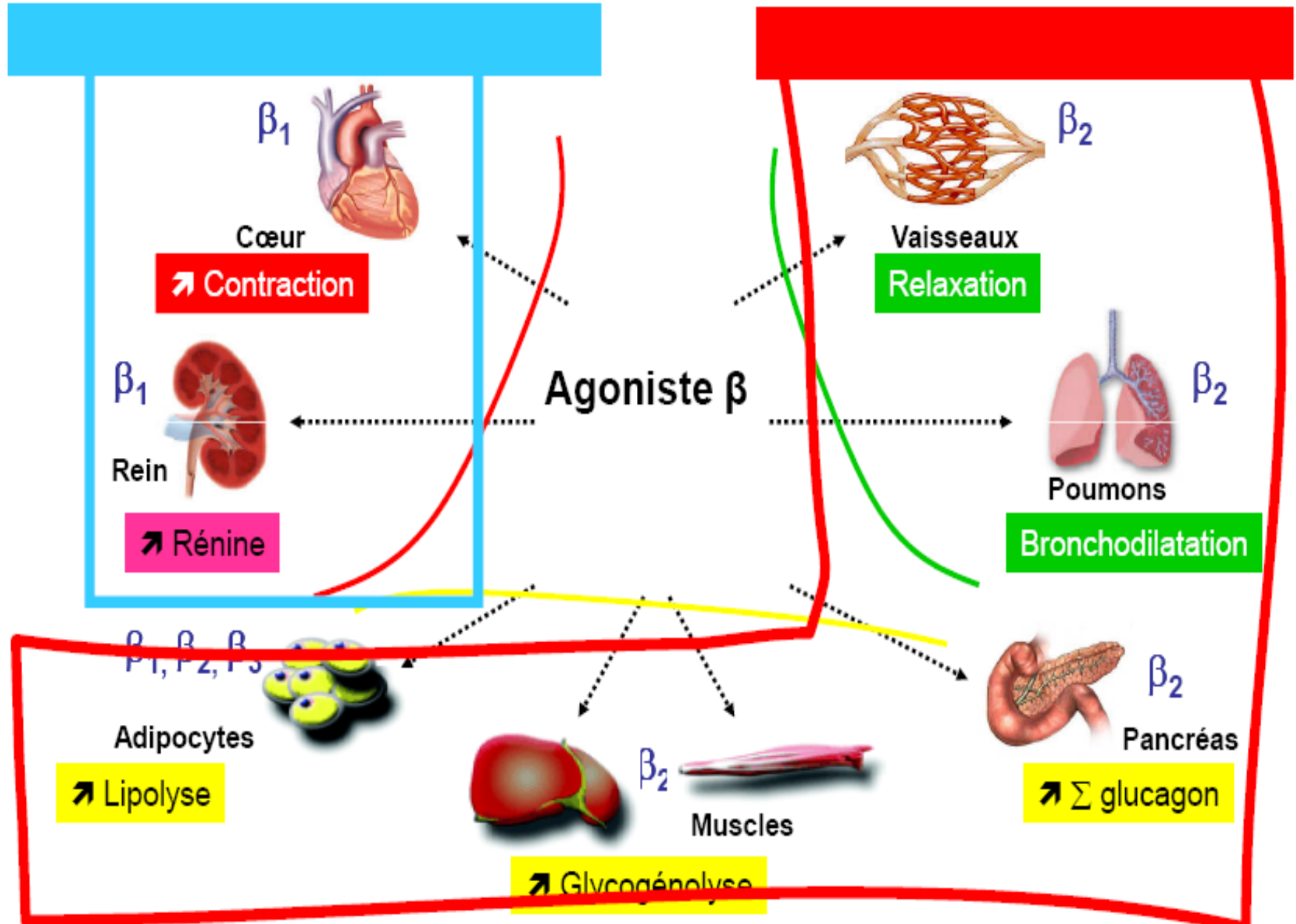


👉 sélectivité et non pas spécificité

✓ Intérêt thérapeutique :



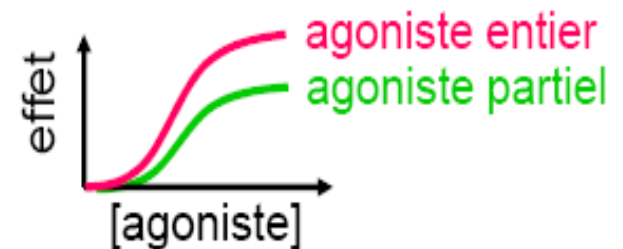
# EFFETS DES $\beta$ -BLOQUANTS



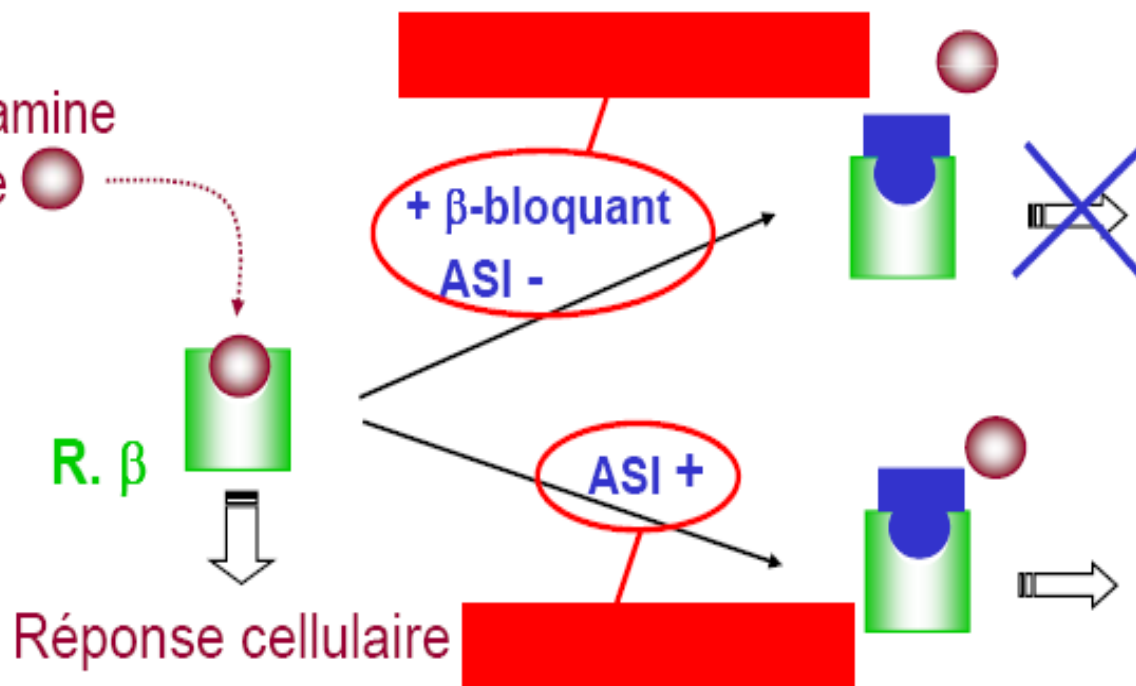
# PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES MAJEURES

## 2) ACTIVITÉ SYMPATHOMIMÉTIQUE INTRINSÈQUE (ASI)

- Blocage liaison catécholamines endogènes
- Stimulation partielle du récepteur



Catécholamine endogène





# AUTRES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

## ACTIVITÉ STABILISANTE DE MEMBRANE

- **Non liée à une action sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques**
- Action de type « anesthésique local » :
  - ralentissement des échanges ioniques transmembranaires canaux  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$  dépendants du potentiel de membrane
- ↘ Automatisation
- ↘ Vitesse de conduction
- ↘ Force de contraction
  - *Observé in vitro à fortes concentrations*
  - *Doses thérapeutiques habituelles → effet quasi inexistant*

**→ Non responsable de l'effet antiarythmique des  $\beta$ -bloquants**

# AUTRES PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

## ACTION VASODILATRICE

→  $\beta$ -bloquants vasodilatateurs de 3<sup>ème</sup> génération

- Ex : LABETALOL / CARVEDILOL



- Ex : LABETALOL / CARVEDILOL

- Ex : CARTEOLOL / NEBIVOLOL



# INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES MULTIPLES

- ✓ **Hypertension artérielle**
- ✓ **Insuffisance coronarienne** (= *angor* = *angine de poitrine*)
- ✓ **Troubles du rythme d'origine sympathique**
- ✓ **Insuffisance cardiaque**

✓ **Indications non cardiovasculaires :**

- Glaucome (collyre)
- Troubles de l'anxiété
- Hyperthyroïdie
- Migraine

# HYPERTENSION ARTÉRIELLE

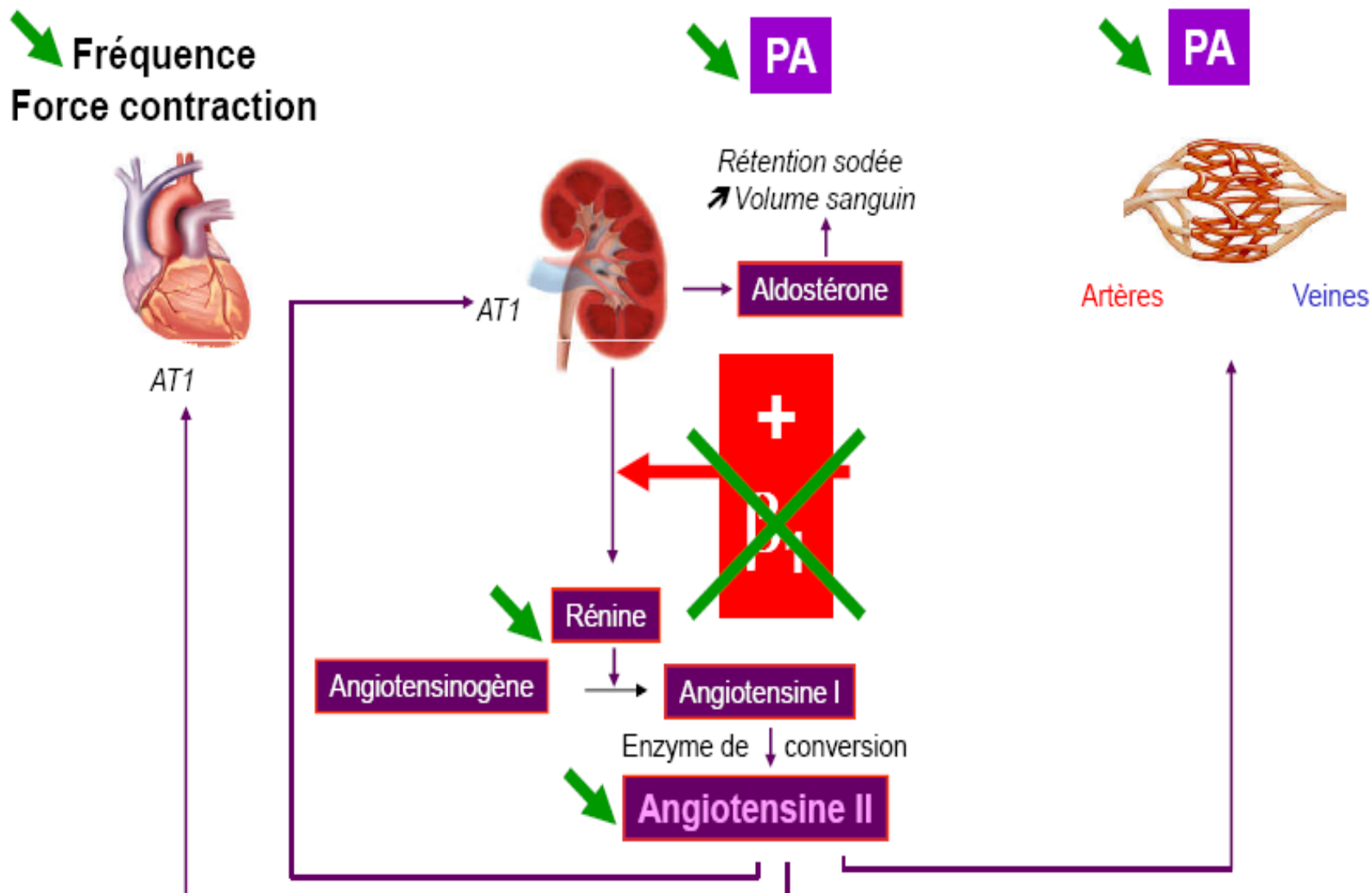
## DEUX EFFETS MAJEURS DES $\beta$ -BLOQUANTS

➤ Action cardiaque :

➤ Action rénale :

# HYPERTENSION ARTÉRIELLE

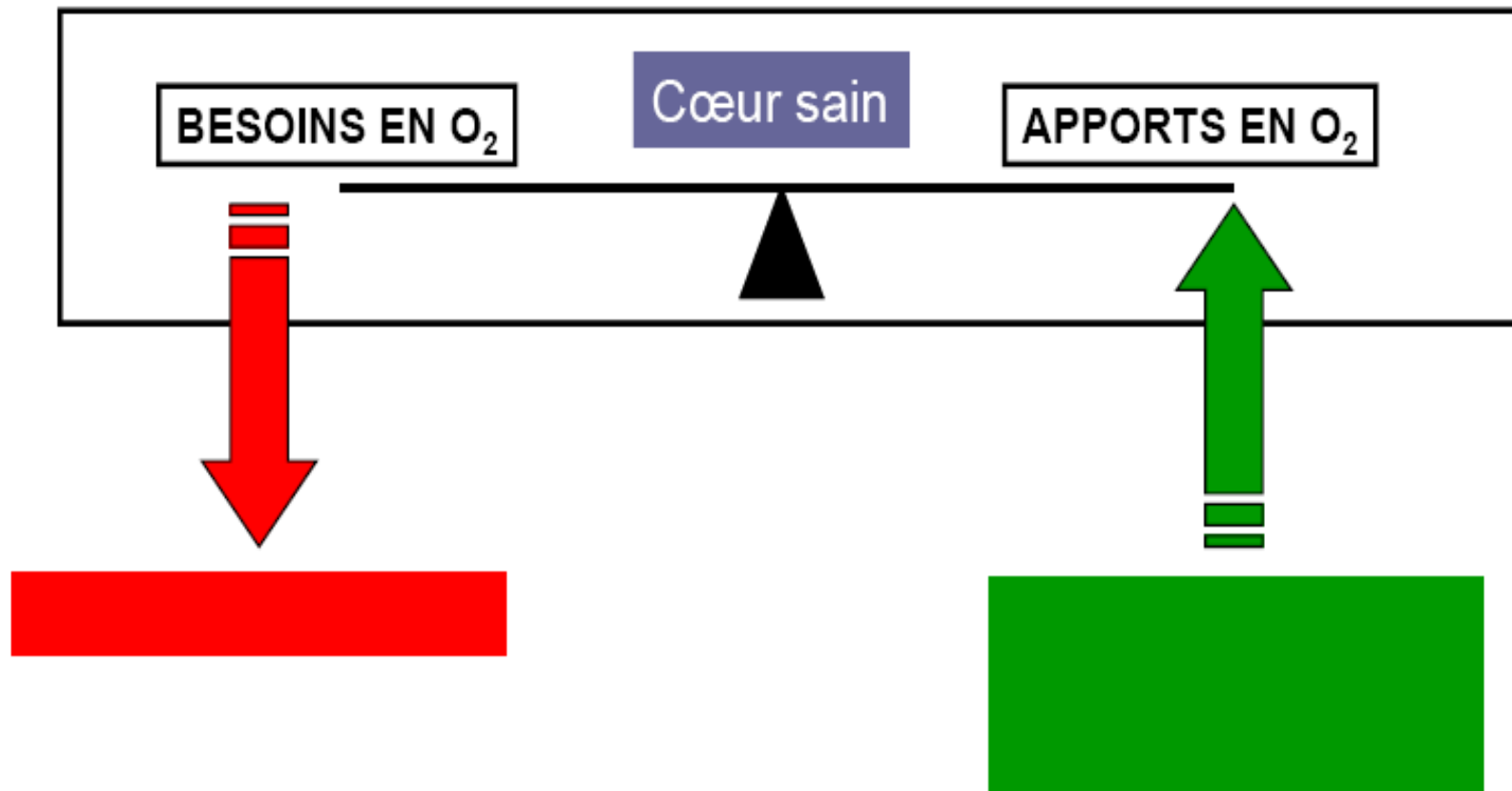
## Action rénale des $\beta$ -BLOQUANTS





# INSUFFISANCE CORONARIENNE

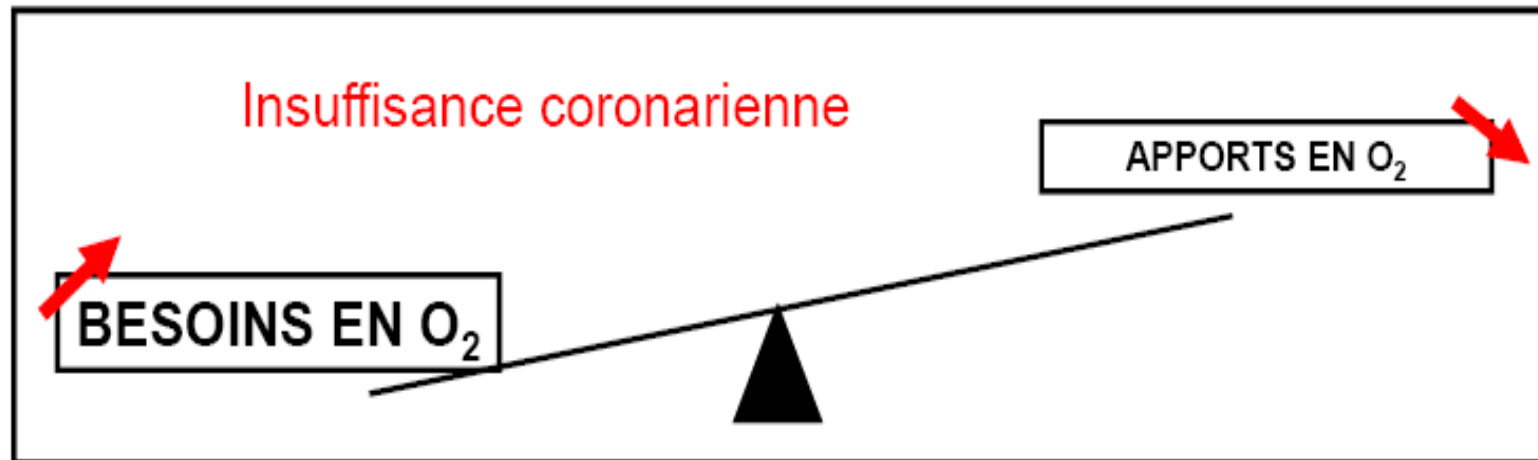
## Circulation coronaire



# INSUFFISANCE CORONARIENNE

## Physiopathologie

### Angor ou angine de poitrine



- ✓ ↗ Besoins en O<sub>2</sub> non compensés par ↗ des apports
- ✓ ↘ Apports (↘ brutale de la circulation) avec besoins en O<sub>2</sub> =  
(= Angor de repos = Angor de Prinzmetal) → spasme coronarien

# INSUFFISANCE CORONARIENNE

## Différentes formes d'insuffisance coronarienne

### ✓ Insuffisance coronarienne stable

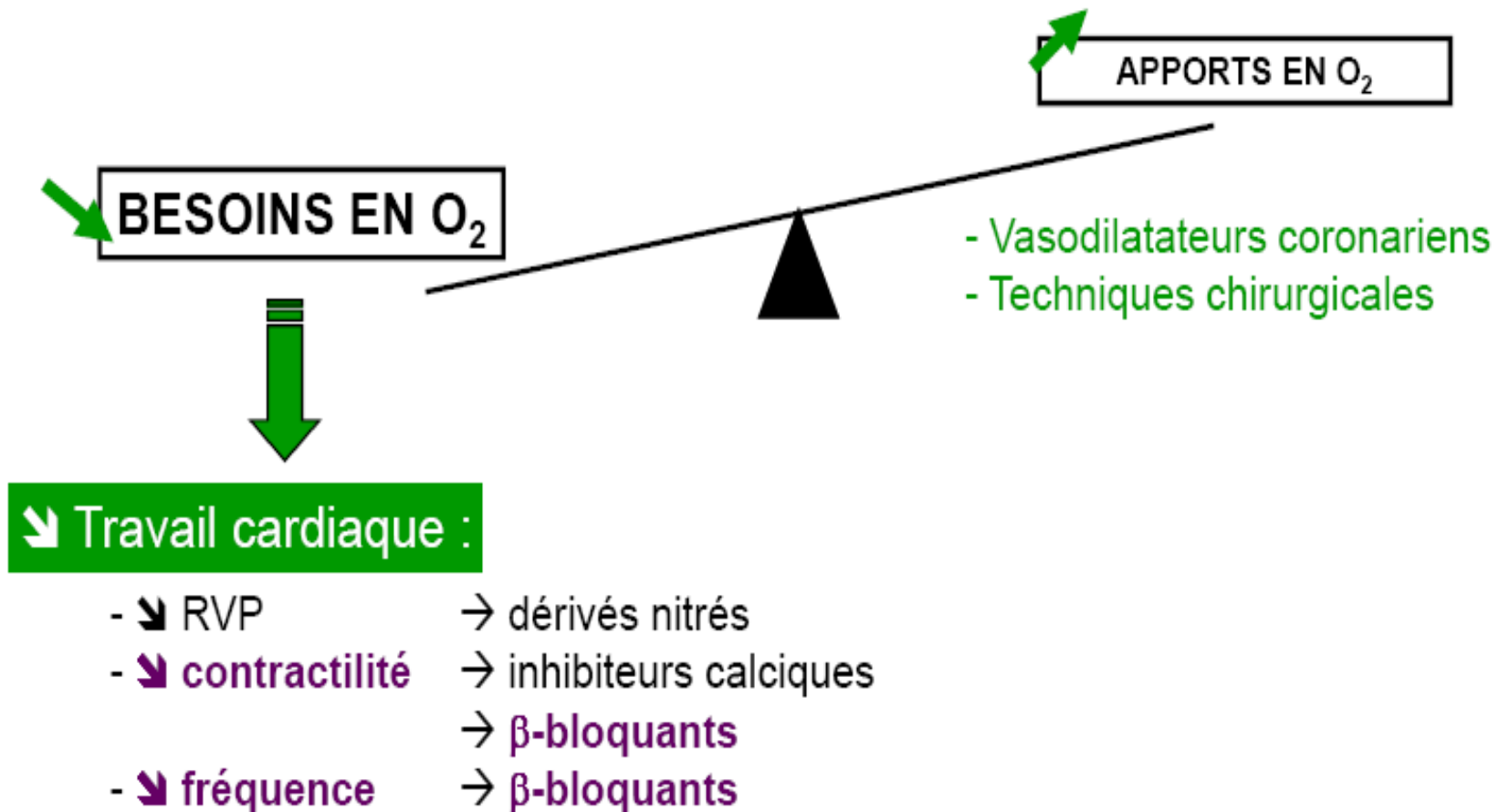
- angor d'effort
- *angor de repos (Prinzmetal)*

### ✓ Insuffisance coronarienne aiguë

- angor instable (syndrome de menace)
  - Ex : rupture d'une plaque d'athérome ⇒ thrombus
- infarctus du myocarde
  - ischémie myocardique irréversible ⇒ nécrose cellulaire

# INSUFFISANCE CORONARIENNE

## Stratégie thérapeutique



# INSUFFISANCE CORONARIENNE

## Indications thérapeutiques des $\beta$ -BLOQUANTS

### But :

- ✓ Empêcher les douleurs
- ✓ Éviter l'infarctus du myocarde
- ✓ Limiter les conséquences d'un infarctus

### $\beta$ -bloquant cardiosélectif sans ASI

- Angor d'effort stable → traitement chronique
- Angor instable → traitement d'urgence
- Infarctus du myocarde → traitement d'urgence
  - Phase précoce de l'infarctus → en IV
    - $\blacktriangledown$  taille nécrose et troubles rythme
    - $\blacktriangledown$  meilleur pronostic
  - Long terme
    - $\blacktriangledown$  risque de récurrence

# INSUFFISANCE CARDIAQUE

## Physiopathologie



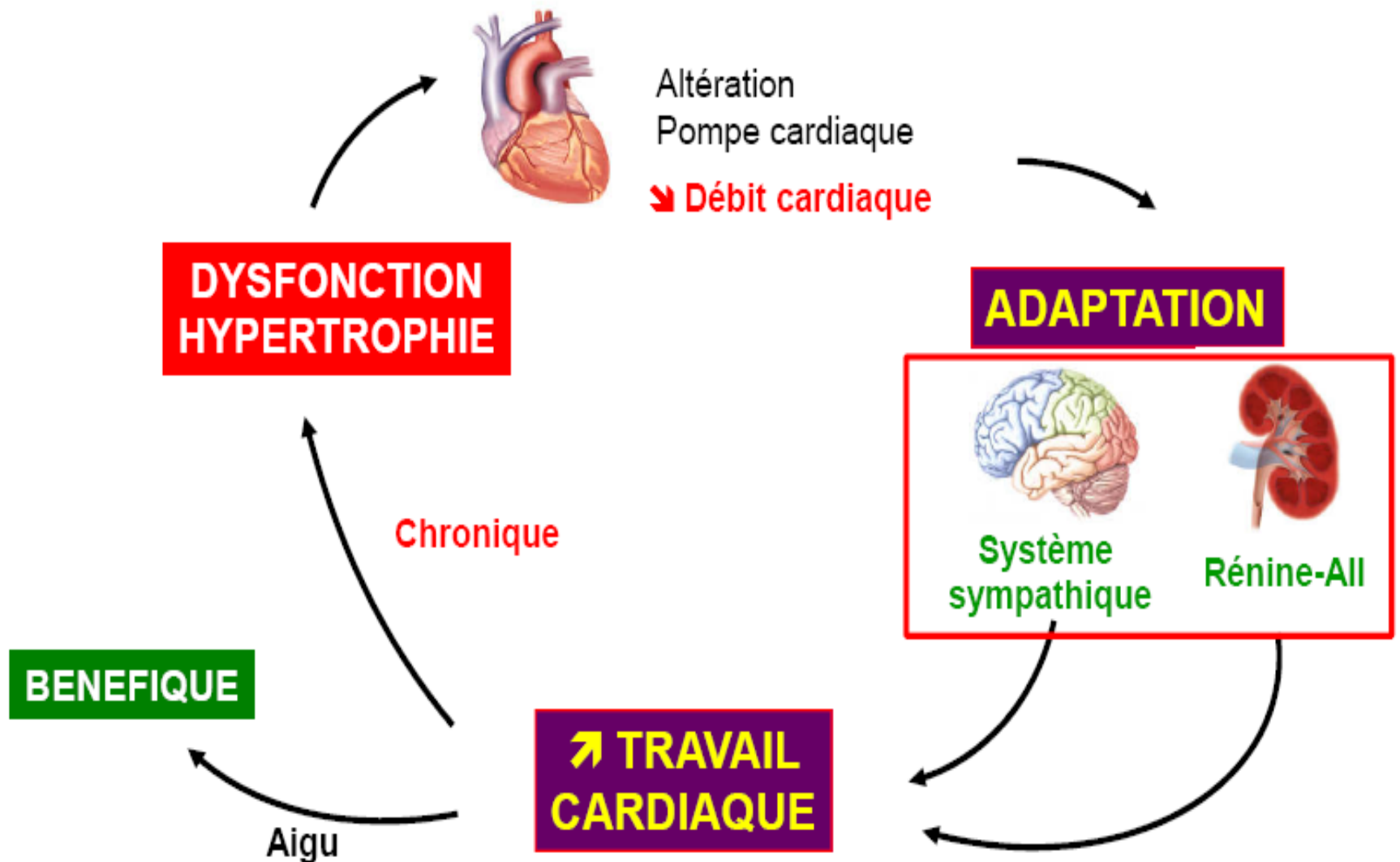
Altération  
Pompe cardiaque  
↓ Débit cardiaque

**INTÉRÊT DES ANTAGONISTES  
 $\beta$ -ADRÉNERGIQUES?????**

→ Effet inotrope négatif des  $\beta$ -bloquants  
= paradoxe apparent

# INSUFFISANCE CARDIAQUE

## Physiopathologie



# IV. AUTRES INDICATIONS DES $\beta$ -BLOQUANTS

## ✓ Indications non cardiovasculaires :

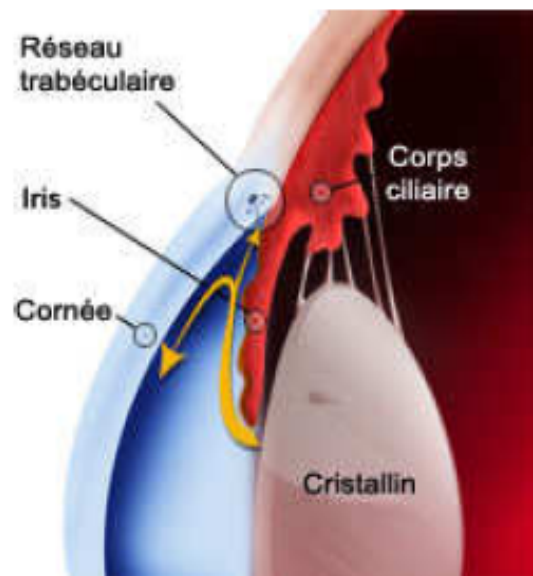
Glaucome

Troubles de l'anxiété

Hyperthyroïdie

Migraine

## Glaucome à angle ouvert



→ Défaut d'écoulement humeur aqueuse

→ ↗ P° intra-oculaire

→ Dégénérescence nerf optique

→  $\beta$ -bloquants en collyres



## V. PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES

### □ Liés à l'antagonisme des récepteurs $\beta_1$ -adrénergiques

- Bradycardie
- Hypotension artérielle
- Insuffisance du myocarde

### □ Liés à l'antagonisme des récepteurs $\beta_2$ -adrénergiques

- Bronchoconstriction → bronchospasme
- Vasoconstriction
- Troubles métaboliques : ↗ TG et cholestérol  
accidents hypoglycémiques

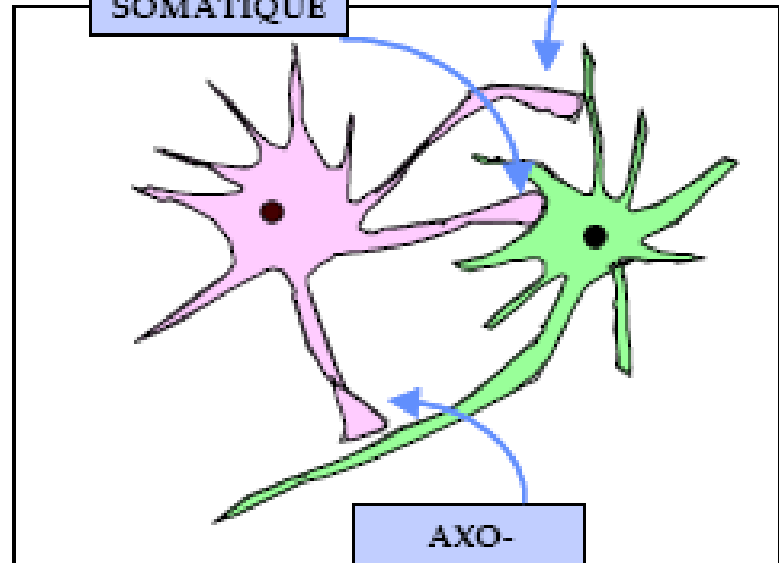
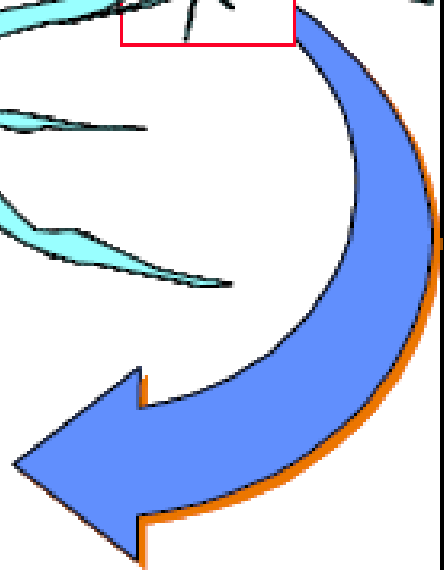
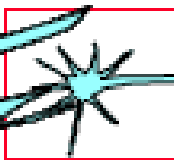
# SYNAPSES

CORPS CELLULAIRE (SOMA)

ARBORISATION TERMINALE

AXONE

DENDRITES



SYNAPSES

AXO-SOMATIQUE

AXO-DENDRITIQUE

AXO-AXONIQUE

# A/ Classification

- **Leur classification repose sur deux propriétés**
  - La sélectivité  $\beta$ -adrénergique : c'est l'aptitude qu'ont certains bêtabloquants à ne bloquer que
    - les récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques ; cette propriété disparaît lorsqu'on augmente la dose.
  - L'activité intrinsèque bêta-stimulante : c'est la capacité d'exercer sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques
    - un effet agoniste partiel.
  - Quatre groupes de bêtabloquants peuvent être individualisés (*cf. tableau I en fin de question*).

## 2. Les deux types de récepteurs $\beta$

### *a) Récepteurs $\beta_1$ , situés au niveau :*

- Des cellules myocardiques.
- De l'appareil juxta-glomérulaire du rein.
- Des adipocytes.

### *b) Récepteurs $\beta_2$ , situés au niveau :*

- Des vaisseaux sanguins (y compris coronaires).
- Des bronches.
- De l'utérus.

# **B/ Propriétés pharmacologiques communes aux bêtabloquants**

## **1. Sur le système cardio-vasculaire**

- Diminution de la contractilité : effet inotrope négatif.
- Diminution de la fréquence cardiaque au repos, mais surtout à l'effort : effet chronotrope négatif.
- Diminution du débit cardiaque.
- Diminution de la pression artérielle avec augmentation des résistances périphériques totales.
- Effet dromotrope négatif avec allongement du temps de conduction sino-atrial et auriculoventriculaire.
- Propriétés antiarythmiques : effet bathmotrope négatif.

## **2. Sur le système rénine-angiotensine-aldostérone**

- Diminution de l'activité rénine plasmatique entraînant une réduction de l'angiotensine II circulante et de l'aldostérone plasmatique.

## **3. Sur les bronches**

- Bronchoconstriction, hyperréactivité bronchique.

# Conclusion

Les  $\beta$ -bloquants sont un des éléments majeurs du traitement de fond de plusieurs cardiopathies, notamment l'insuffisance coronaire ou cardiaque.

Lorsqu'ils sont administrés de manière habituelle à un patient, les  $\beta$ -bloquants doivent être poursuivis pendant toute la période péri-opératoire.

Débutés en préopératoire, ils réduisent l'ischémie myocardique et l'incidence de l'IDM péri-opératoire chez les patients les plus à risque de complications et opérés de chirurgie majeure ou vasculaire.

.

Cet effet n'est pas retrouvé chez les patients à faible risque ou exposés à une chirurgie non cardiaque mineure.

Cependant, les études récentes rappellent que les  $\beta$ -bloquants ont des effets indésirables, associés à certaines complications cardiovasculaires.

Ceci montre que comme pour tout agent actif, leurs indications reposent sur une analyse individualisée pour chaque patient du bénéfice et du risque et que leurs modalités d'administration et de surveillance, notamment le contrôle de leurs effets hémodynamiques, sont très importantes