

## Les $\beta$ -bloquants

Agissent sur le système sympathique et se présentent comme des antagonistes compétitifs et réversibles vis à vis des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques.

Ces composés ont une similitude de structure avec l'adrénaline et la noradrénaline. Ils ont une sélectivité vis-à-vis des récepteurs  $\beta_1$

R=CH<sub>3</sub> adrénaline

=H noradrénaline

= -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> isoprénaline ISUPREL®

Dichloroisoprénaline

ISUPREL® en cas de bradycardie sévère.

James Black : il faut diminuer la fréquence cardiaque et la force de contraction. Il a découvert le propranolol AVLOCARDYL®

2 structures principales :

- structure phényléthanolamine : non sélectif et sans ASI (activité sympatho-mimétique intrinsèque)

Comme le sotalol SOTALEX® (antiarythmique) =>

Et labétalol TRANDATE® =>  $\beta_1$ -bloquant et  $\beta_2$ -bloquant

- structure aryloxypropanolamine :

$\beta_1$ -bloquant sélectif : que sur les  $\beta_1$  en dose thérapeutique. Les sélectifs seront intéressants pour les asthmatiques (car  $\beta_2$  non touchés et donc pas broncho constriction)

Les ASI sont moins bradycardisants et mieux tolérés par les asthmatiques

**$\beta$ -bloquant non sélectifs ( $\beta_1$  ou  $\beta_2$ )**

**- sans ASI**

Propranolol AVLOCARDYL®

**- avec ASI**

Pindolol VISKEN®

**$\beta$  -bloquant sélectifs**

- Sans ASI

Aténolol TENORMINE®

- Avec ASI

Acébutolol SECTRAL®

Le substituant volumineux des  $\beta$ -bloquant sans ASI non sélectifs, engendre la sélectivité avec les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. On a un carbone asymétrique et donc l'activité est stéréosélective et ce sont les lévogyres qui sont les plus actifs.

$\beta$ -bloquant non sélectifs avec ASI, dextrogyres et lévogyres actifs.

Néбиволol TEMERIT®

Action sur la NO synthase et favorise la production en plus de NO, donc vasodilatation, mais est négligeable.

$\beta$ -bloquant non sélectifs ont une structure souvent bicyclique ou alors monocycle substituée en ortho ou méta mais jamais en para.

Les  $\beta$ -bloquant sélectifs ont un noyau substitué en para à substituant beaucoup lipophiles => fonction amide qui donne des liaisons hydrogènes avec les réactifs.

Caractère hydrophile plus marqué. Important pour la pharmacocinétique.

## Synthèse

Composés faciles à préparer

Produits solides cristallins se présentant en poudre cristalline. Sont basiques. Variation de la lipophilie entre aténolol TENORMINE® et propranolol AVLOCARDYL® (plus lipophile). On les identifie en IR.

### Pharmacocinétique

La lipophilie gouverne la pharmacocinétique. Les  $\beta$ -bloquants en voie orale, parentérale plutôt à l'hôpital, sont des composés qui en général seront très bien résorbés par la muqueuse digestive.

Les lipophiles (propranolol AVLOCARDYL®) subissent un premier passage hépatique important et les composés ont avoir une biodisponibilité de 30 à 40%.

Les plus hydrophiles (aténolol TENORMINE®) ne subissent pas ou peu ce passage : biodisponibilité = 50%.

Dans la circulation générale, les plus lipophiles (propranolol AVLOCARDYL®) seront très liés aux protéines plasmatiques (90%) alors que les hydrophiles (10 à 15%) (aténolol TENORMINE®).

Se distribuent dans la plupart des tissus (au niveau du foie, des poumons) les plus lipophiles atteignent le SNC. Les lipophiles seront très fortement métabolisés  $T_{1/2} = 3h$  environ. Les hydrophiles eux,  $T_{1/2} = 9h$  mais l'effet persiste quand même pendant 24h (1 prise / jour)

Attention, ce sont des produits qui traversent la barrière placentaire (dans le lait maternel)

### Métabolisme

Les lipophiles subissent dans leur totalité des transformations, noyaux aromatiques, oxydation des molécules lipophiles (hydroxylation), certains métabolites seront encore actifs, puis raccourcissement de chaîne comme pour l'acébutolol SECTRAL® pour donner du diacétolol a perdu sa cardiosélectivité, il faut donc être prudent chez les asthmatiques malgré qu'ils sont dits sélectifs. On a des N alkylations qui donneront des métabolites inactifs, glucuro et sulfoconjuguaisons

## Indications thérapeutiques

- Traitement de l'HTA : tous sauf sotalol SOTALEX®

Efficaces (on ne connaît pas leur mode d'action, on sait que c'est dû à l'antagonisme aux récepteurs  $\beta$ , tous les paramètres cardiaques sont négatifs (inotropes etc), on a donc diminution du débit cardiaque et au bout de quelques semaines ce débit augmente, il y a diminution des résistances périphériques (diminution d'HTA), on pense qu'on a diminution de production de rénine (et donc diminution d'angiotensine 2), 60 à 70% de succès. On leur associe un diurétique pour augmenter les succès :

bisoprolol + hydrochlorothiazide (HCT) = LODOZ®

aténolol + chlortalidone = TENORETIC®

pindolol + clopamide = VISKALDIX®

Tinolol + HCT + amiloride = MODUCREN®

$\beta$ -bloquant + anti-calcique : aténolol + nifédipine = TENORDATE®

Métoprolol + fêlodipine = LOGIMAX®