

Bêtabloquants en réanimation

Calypso Mathieu, Bruno Pastene, Carole Bechis, Marc Leone

Service d'anesthésie et de réanimation, Hôpital Nord, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Aix Marseille Université, Chemin des Bourrely, 13015 Marseille, France

Correspondance

Marc Leone (marc.leone@ap-hm.fr)

Points essentiels

- Les récepteurs bêta-1 et bêta-2 adrénergiques sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires dont la stimulation par les catécholamines active une protéine kinase A qui phosphoryle différentes protéines.
- Les agents bêtabloquants cardio-sélectifs sont considérés comme étant moins à risque d'induire une décompensation d'insuffisance respiratoire chronique, d'asthme ou de pathologie artéritique.
- L'esmolol est un agent bêtabloquant dont la demi-vie courte est d'intérêt pour les anesthésistes-réanimateurs.
- Pour le contrôle de la fréquence en phase aiguë, chez les patients stables, la première ligne repose sur l'administration orale d'agents bêtabloquants ou d'inhibiteurs des canaux calciques.
- Dans l'insuffisance cardiaque avec réduction de la fraction d'éjection, il y a un consensus sur la complémentarité d'un traitement associant un agent bêtabloquant et un inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- En période périopératoire, il est fortement recommandé de ne pas interrompre le traitement chez les patients recevant des agents bêtabloquants.
- Une méta-analyse montre un effet favorable de l'introduction d'un agent bêtabloquant après la survenue du traumatisme crânien.
- Dans l'hypertension gravidique, le traitement de première ligne repose entre autres options sur le labétalol par voie intraveineuse.
- L'utilisation d'agents bêtabloquants est envisagée dans le choc septique. Malgré des premières études favorables, une sécurisation de la procédure d'administration reste nécessaire.
- Le monitoring des patients traités par agent bêtabloquant en réanimation est constant. Une évaluation régulière du débit cardiaque semble prudente.

Les différentes classes de bêtabloquants et leurs particularités pharmacologiques

Les récepteurs bêta

Les récepteurs bêta-1 et bêta-2 adrénrgiques sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires [1]. Leur stimulation par les catécholamines active une protéine kinase A qui phosphoryle différentes protéines en fonction de la localisation du récepteur et entraîne les différents effets de la stimulation bêta-adrénrgique.

Les récepteurs bêta-1 sont situés au niveau du cœur (cardiomyocytes, nœud sino-atrial et nœud auriculo-ventriculaire) du rein, des adipocytes et des plaquettes. Les effets biologiques de la stimulation bêta-1 adrénrgique sont :

- augmentation de la force de contraction cardiaque (effet inotrope positif),
- augmentation de la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif),
- augmentation de la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire (effet dromotrope positif),
- augmentation de l'excitabilité ventriculaire (effet bathmotrope positif),
- augmentation de la sécrétion de rénine,
- augmentation de la lipolyse,
- augmentation de l'agrégation plaquettaire.

Les récepteurs bêta-2 sont situés au niveau des fibres musculaires lisses des bronches, des artères, des artérioles et des organes viscéraux ainsi que sur les hépatocytes [1]. Les effets biologiques de la stimulation bêta-2 adrénrgique sont les suivants :

- relaxation des fibres musculaires lisses,
- stimulation de la glycolyse et de la néoglucogénèse hépatique,
- diminution de la kaliémie par transfert intracellulaire secondaire à l'activation de la pompe Na-K,
- libération de noradrénaline à partir des fibres nerveuses orthosympathiques.

Les récepteurs bêta-adrénrgiques possèdent deux sites de liaisons : un site de fixation et un site d'activation de l'effet biologique. Les catécholamines se fixent aux deux sites de liaison. Les agents bêtabloquants ne se fixent qu'au site de fixation, n'entraînant donc pas les effets de la stimulation bêta-adrénrgique. La stimulation prolongée des récepteurs bêta-adrénrgiques (insuffisance cardiaque, état de choc prolongé, apport exogène de catécholamines) provoque leur désensibilisation. Ce phénomène est secondaire à :

- une diminution de l'affinité des récepteurs,
- une diminution du nombre de récepteurs, secondaire à leur internalisation dans la cellule (« *down-regulation* »).

A l'inverse, un blocage de la stimulation de ces récepteurs (traitements bêtabloquants) provoque une « *up-regulation* » avec une augmentation du nombre

de récepteurs bêta-adrénergiques, porteurs d'une affinité augmentée pour les catécholamines.

Les agents bêtabloquants

Les agents bêtabloquants sont une famille pharmacologique de grande importance du fait de leur implication thérapeutique dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires [1]. Ce sont des antagonistes compétitifs des catécholamines, qui se fixent à leur place sur les récepteurs bêta-adrénergiques. Leur fixation est réversible. L'intensité de l'effet bêtabloquant est directement proportionnelle à la concentration de l'agent. La récupération de l'effet est maximale après la disparition de l'antagoniste.

Les effets cliniques communs à tous les agents bêtabloquants sont dichotomisés en effet bêta-1 et bêta-2. Au niveau des récepteurs bêta-1 :

- diminution de la force de contraction cardiaque,
- diminution de la fréquence cardiaque,
- diminution de la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire,
- diminution de l'excitabilité ventriculaire,
- augmentation de la sécrétion de rénine.
- Ces effets se traduisent en clinique par :
 - une diminution du débit cardiaque,
 - une diminution de la pression artérielle,
 - une diminution de la consommation en oxygène des myocytes,
 - une amélioration du débit de perfusion coronaire,
 - un effet stabilisateur de membrane (antiarythmique de type 2).

Au niveau des récepteurs bêta-2 :

- vasoconstriction des fibres musculaires lisses,
- bronchoconstriction.

Les différentes classes de bêtabloquants se distinguent selon plusieurs paramètres (Tableau 1) :

Cardio-sélectivité

Certains agents bêta-bloquants ont une affinité supérieure pour les récepteurs bêta-1, leur conférant un caractère cardio-sélectif [1]. L'absence de stimulation des récepteurs bêta-2 élimine les effets pulmonaires et vasculaires. Les agents bêtabloquants cardio-sélectifs sont donc considérés comme étant moins à risque d'induire une décompensation d'insuffisance respiratoire chronique, d'asthme ou de pathologie artérielle.

Activité sympathique intrinsèque

L'effet des agents bêtabloquants est dû à la fixation de la molécule médicamenteuse uniquement au site de fixation du récepteur bêta-adrénergique, sans fixation au site

d'induction de l'effet biologique. Cependant, certains agents bêtabloquants se fixent de façon partielle au site d'induction de l'effet biologique. Leur efficacité est alors dépendante du niveau de stimulation du système orthosympathique.

Ces agents ont un effet minimal lors des périodes de repos pendant lesquelles la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques est infime. L'effet augmente dans des situations de stress (tachycardie, effort). Ces agents limitent l'incidence des bradycardies et des hypotensions nocturnes des patients traités par des agents bêtabloquants.

Pharmacocinétique

Les différents agents bêta-bloquants ont des caractéristiques pharmacocinétiques très variables [1]. Les agents lipophiles sont fortement liés aux protéines plasmatiques. Ils sont rapidement métabolisés par le foie et ont une demi-vie d'environ trois heures. Il existe un effet de premier passage hépatique important. Pour rappel, l'effet de premier passage est le phénomène de métabolisation d'un médicament par l'organisme, résultant en une diminution de la fraction de substance active à atteindre la circulation sanguine générale et le site d'action au niveau des organes. Les agents lipophiles passent plus facilement la barrière hémato-encéphalique. Les agents hydrophiles ont un métabolisme lent, ne subissent pas d'effet de premier passage hépatique et ont une demi-vie de l'ordre de 10 à 24 h.

Il existe un agent bêtabloquant dont la pharmacocinétique est d'intérêt pour les anesthésistes-réanimateurs : l'esmolol [2]. Il est porteur d'un groupement ester-méthyl qui est responsable d'une hydrolyse rapide par les esters plasmatiques. Sa demi-vie plasmatique est donc de l'ordre de 9 minutes. Administré en perfusion continue, il active les récepteurs bêta 1 en environ 2 minutes. La récupération est totale 18 à 30 minutes après l'arrêt de l'administration. Son métabolite, éliminé par le rein, est 1500 fois moins actif que l'esmolol. Pour contrôler l'hypertension induite par la stimulation adrénergique associée à l'intubation trachéale, une dose de 100 à 200 mg est efficace.

Effets particuliers

En plus des effets listés ci-dessus, certains agents bêtabloquants ont des effets biologiques particuliers :

- effet alpha-bloquant (labétalol),
- effet anti-arythmique de type I avec un effet anesthésique local (propranolol),
- effet anti-arythmique de type III (sotalol),
- effet vasodilatateur par activation de la monoxyde d'azote synthase endothéliale (nébivolol).

Bêta bloquants en réanimation

La première indication des agents bêtabloquants est la prévention de l'ischémie myocardique. De nouvelles indications émergent du fait de leurs propriétés cardioprotectrices, neuroprotectrice, antinociceptive, immunomodulatrice et métaboliques [3].

Les indications validées

Traitement cardiovasculaire

Les indications sont larges : cardiopathie ischémique, hypertension artérielle, arythmie cardiaque, défaillance cardiaque congestive, cardiomyopathie hypertrophique obstructive. Il n'existe pas d'indication spécifique à la réanimation, mais le profil des patients hospitalisés en réanimation est favorable à l'emploi des agents bêtabloquants.

En administration par voie intraveineuse, les indications des agents bêtabloquants sont le traitement d'une crise d'hypertension artérielle sévère, le traitement de trouble du rythme et le traitement de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. L'esmolol (Brévilboc®) et le labétalol (Trandate®) sont les agents de choix pour obtenir une diminution rapide des chiffres tensionnels au cours d'une crise d'hypertension artérielle sévère [2,4]. Les agents bêtabloquants ont également des propriétés antiarythmiques (classe 2). Ils sont utilisés dans le traitement des troubles du rythme, notamment dans les troubles du rythme supraventriculaire (tachycardie, flutter, fibrillation auriculaire), tachycardie jonctionnelle ou ventriculaire (extrasystolie ventriculaire - tachycardie ventriculaire). Les agents utilisés pour la prévention des troubles du rythme par voie intraveineuse sont le propranolol (Avlocardyl®), l'acébutolol (Sectral®), l'esmolol (Brévilboc®) et le métoprolol (Seloken®). Au cours de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, les molécules utilisées sont l'aténolol (Tenormine®) ou le métoprolol (Seloken®).

Dans le domaine cardiovasculaire, les agents bêtabloquants apparaissent en première ligne dans de nombreuses recommandations. Il faut souligner que ces recommandations s'appliquent également aux patients admis en réanimation. Pour le contrôle de la fréquence en phase aiguë, chez les patients stables en fibrillation auriculaire, la première ligne repose sur l'administration orale d'agents bêtabloquants ou d'inhibiteurs des canaux calciques [5]. Chez les patients instables, le vérapamil ou du métoprolol peuvent être très utiles pour ralentir rapidement la conduction auriculo-ventriculaire. La fréquence ventriculaire cible devrait normalement être de 80 à 100 battements par minute. Chez certains patients, l'amiodarone peut être utilisée, en particulier dans ceux avec la fonction ventriculaire gauche est défaillante. Ce médicament n'est pas indiqué en cas de chirurgie thoracique, les agents bêta-bloquants étant alors préférés [6].

Dans l'insuffisance cardiaque avec réduction de la fraction d'éjection, il y a un consensus sur la complémentarité d'un traitement associant un agent bêtabloquant et un inhibiteur de l'enzyme de conversion (Recommandation de grade A) [7]. Le bisoprolol (jusqu'à 10 mg par jour), le carvedilol (jusqu'à 50 mg x 2 par jour), le metoprolol (jusqu'à 200 mg par jour) et le nebivolol (jusqu'à 10 mg par jour) sont recommandés.

En période périopératoire, il est fortement recommandé de ne pas interrompre le traitement chez les patients recevant des agents bêtabloquants [8,9]. Chez les patients à risque d'ischémie myocardique modéré ou élevé, il peut être envisagé de débiter un traitement par un agent bêtabloquant en préopératoire (niveau de preuve C). La littérature montre une diminution de la survenue d'infarctus du myocarde chez les patients traités par bêtabloquants, mais une augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux, de bradycardies et d'hypotension [10].

Hypertension gravidique

Les quatre troubles hypertensifs de la grossesse sont l'hypertension préexistante (chronique), l'hypertension gestationnelle, la prééclampsie et l'éclampsie. Le diagnostic nécessite deux mesures séparées d'une pression artérielle systolique \geq 140 mmHg et / ou une pression artérielle diastolique \geq 90 mmHg au même bras [11]. La prééclampsie est confirmée lorsque plus de 300 mg de protéines sont également détectés dans l'urine des 24 heures. La prééclampsie est rapportée dans 2-8% des grossesses. L'hypertension artérielle maligne est défini lors de l'hypertension maternelle est associée à des lésions d'organes ischémique [11].

La prévention de l'hypertension systolique et la compensation des défaillances d'organes sont les priorités du traitement. Le traitement de première ligne est le labétalol par voie intraveineuse et la nifédipine par voie orale, ou la nicardipine par voie intraveineuse [11].

Les indications proposées

Le patient neurologique en réanimation

Le traumatisme crânien est une cause majeure de morbidité et de mortalité. La lésion cérébrale primitive ne peut pas être reversée. L'enjeu principal de la prise en charge est la prévention de l'apparition de lésions cérébrales secondaires. Les agents bêtabloquants, en diminuant la pression hydrostatique intracapillaire, diminuent l'œdème vasogénique qui aggrave les lésions du traumatisme crânien. Ils diminuent la demande cérébrale en oxygène et agissent également sur les organes soumis à la décharge catécholinergique liée au traumatisme crânien. Une méta-analyse a retrouvé peu d'études randomisées sur ce sujet [12]. Elle souligne le manque d'étude prospective [12]. Cette méta-analyse montre une diminution de la mortalité hospitalière de 65 % chez les patients traités par un agent bêta-bloquant après la

survenue du traumatisme crânien. Un biais est que les patients qui décèdent de façon précoce n'ont pas eu l'opportunité d'être traité par ces agents.

Pour minimiser ce biais, Cotton *et al.* ont retiré de leur étude les patients ayant une durée de séjour en réanimation inférieure à 4 jours [13]. Ils ont retrouvé également une amélioration de la mortalité dans le groupe de patients traités par un agent bêtabloquant, alors que les patients de ce groupe étaient plus âgés et avaient une gravité supérieure. Beaucoup de questions restent posées, et un essai multicentrique prospectif randomisé semble nécessaire afin d'évaluer la sécurité de l'utilisation des agents bêtabloquants dans le traumatisme crânien, l'agent le plus adapté, la posologie, l'impact des bêtabloquants sur la survie à long terme et la qualité de vie des patients traumatisés crâniens. De même, l'efficacité éventuelle des agents bêtabloquants sur certains sous-groupes de patients mérite des investigations supplémentaires.

L'état hyperadrénergique associé au traumatisme crânien induit la survenue de dysfonction d'organes non neurologiques, notamment des défaillances cardiaque et respiratoire. Les décharges paroxystiques de catécholamines sont responsables de tableaux cliniques avec état d'agitation, hyperthermie, hypersudation, mydriase, tachycardie, tachypnée et malposition en extension de décérébration. Elles entraînent également un hypermétabolisme, une nécrose myocardique, une hypertension pulmonaire et un œdème pulmonaire.

Les conséquences des décharges catécholinergiques sont délétères chez le patient en mort encéphalique en vue d'un don d'organe. Leur prévention a probablement un intérêt pour éviter une dysfonction du greffon cardiaque. En effet, le traitement de l'hypertension au cours de ces décharges atténue la dysfonction myocardique des donneurs d'organes et les agents bêtabloquants, notamment ceux ayant une courte durée d'action, sont une des perspectives de traitement [14,15].

Choc septique

Le choc septique entraîne un stress sympathique associé à des effets physiologiques divers allant de la dépression myocardique à l'immunosuppression. Une activation sympathique trop intense augmente la consommation myocardique en oxygène. Elle est responsable d'une tachycardie, d'une dysfonction diastolique, d'une arythmie, d'une apoptose du cardiomyocyte et d'une sidération myocardique. Les effets extracardiaques de la stimulation adrénérergique incluent une diminution de la perfusion intestinale, une hypercoagulabilité, une hyperglycémie et un état de catabolisme. Une dysfonction myocardique systolique survient chez environ 60 % des patients en sepsis grave. Elle est associée à une diminution de la survie. Cette cardiomyopathie septique est modulée par des cytokines pro-inflammatoires et d'autres substances circulantes. Les agents bêta-bloquants ont la possibilité d'améliorer la fonction myocardique en luttant contre les effets adrénérergiques et en modulant la libération et les effets des cytokines pro-inflammatoires [16]. De plus, les patients admis pour sepsis peuvent avoir une ou plusieurs des pathologies cardiaques déjà citées. Les

concepts visant à augmenter le débit cardiaque à des niveaux supraphysiologiques, via une stimulation exogène des récepteurs bêta, ont résulté en une surmortalité des patients des groupes traités [17]. La prescription de catécholamine, incluant la noradrénaline, est systématiquement associée à une surmortalité [18,19].

L'effet potentiel des agents bêtabloquants pourrait être dû, en partie, à la réduction de l'ischémie myocardique chez les patients coronariens, à la prévention de l'arythmie et à la protection des cardiomyopathies chroniques. Macchia *et al.* ont rapporté, dans une analyse rétrospective, une amélioration de la survie chez les patients traités par un agent bêtabloquant à leur admission, alors que ces patients étaient plus âgés et avaient souvent plus de comorbidités cardiaques [20]. Plusieurs études expérimentales et observationnelles ont suggéré que les agents bêtabloquants pouvaient être administrés lors du choc septique [16,21,22].

Morelli *et al.* [23] ont étudié de façon prospective l'effet de l'esmolol en administration continue pour maintenir une fréquence cardiaque entre 80 et 94 battements par minutes chez des patients en choc septique pour la durée de l'hospitalisation en réanimation. Les patients étaient randomisés après 24 h d'optimisation hémodynamique. Les auteurs ont retrouvé une amélioration de la survie à 28 jours dans le groupe recevant de l'esmolol. Le volume d'éjection systolique augmentait alors que les doses en noradrénaline et le remplissage vasculaire diminuaient. Une amélioration de la relaxation diastolique, et donc de la perfusion coronaire est une explication possible à cet observation. On ne peut pas éliminer les effets délétères d'une activation sympathique excessive tels que l'inflammation, le stress oxydatif, la sidération myocardique, l'apoptose et la nécrose. Dans une étude ancillaire, Morelli *et al.* ont montré un effet bénéfique des agents bêtabloquants en termes de microcirculation [24]. Ces différents mécanismes contribuent à aggraver la dysfonction myocardique due au sepsis.

La réduction de la tachycardie chez le sujet septique reste toutefois un sujet controversé. En effet, la tachycardie est un moyen d'augmenter le débit cardiaque. Une diminution du rythme cardiaque entraîne possiblement une diminution de l'apport en oxygène au tissu et donc de la perfusion des organes. Il faut noter que tous les patients inclus dans l'étude de Morelli *et al.* recevaient un traitement inotrope positif [23]. Il convient également de signaler la mortalité très élevée du groupe contrôle. La discussion reste donc ouverte notamment sur les objectifs. Le choix de l'étude randomisée a été d'obtenir une fréquence cardiaque inférieure à 95 battements par minute. Un objectif de diminution de la fréquence cardiaque proportionnelle à la fréquence cardiaque initiale est une option à évaluer.

Connaître les modalités de surveillance et les contre-indications

Modalités de surveillance

L'introduction d'un traitement par un agent bêtabloquant en réanimation nécessite la surveillance de son efficacité et de sa tolérance. Une surveillance constante de la pression artérielle et de l'électrocardiogramme est impérative. La survenue d'une bradycardie (fréquence cardiaque inférieure à 50-55 battements par minute) ou d'une hypotension artérielle impose la diminution, voire l'interruption du traitement. L'association d'un traitement bêtabloquant à d'autres médicaments antiarythmiques (quinidine, amiodarone, antagonistes calciques) majore le risque de bradycardie sévère, de troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire, voir d'arrêt sinusal. Une majoration de l'effet hypotenseur est possible lors d'interactions médicamenteuses avec le baclofène, l'amifostine, les antidépresseurs imipraminiques, les neuroleptiques et les alpha-bloquants. Les agents bêtabloquants peuvent démasquer l'adaptation adrénergique réflexe à une hypovolémie. Elle doit être systématiquement recherchée et corrigée avant l'introduction du traitement afin d'éviter une hypotension grave. Les agents bêtabloquants ayant un effet inotrope négatif, une poussée d'insuffisance cardiaque aiguë est possible, surtout en cas de cardiopathie préexistante. La tolérance clinique doit donc être régulièrement évaluée. Ceci est particulièrement important en cas d'utilisation chez les patients en état de choc. Un monitoring complet pour évaluer le débit cardiaque, la précharge et l'oxygénation tissulaire semble donc utile chez ces patients. Il faut noter que l'indication des agents bêtabloquants chez les patients instables n'étant pas validée, il n'existe pas de recommandation émise par les sociétés savantes.

Les signes de la réaction adrénergique à une hypoglycémie (tachycardie, palpitations, sueurs, tremblements, pâleur) sont masqués par les agents bêtabloquants. La glycémie capillaire doit être surveillée régulièrement chez les patients diabétiques. Une vigilance doit être apportée au site d'injection intraveineux. Le blocage des récepteurs bêta2-adrénergiques augmente la kaliémie par diminution du transfert intracellulaire du potassium (inhibition de la pompe Na-K ATPase). Ce phénomène est aggravé par un freinage de la sécrétion d'aldostérone (diminution des pertes rénales). En cas d'insuffisance rénale, la posologie du traitement doit être adaptée.

Des réactions d'inflammation et d'extravasation sont possibles avec un risque de thrombophlébite et de nécrose. Les réactions anaphylactiques sont plus graves chez les patients traités par un agent bêta-bloquant (augmentation de la production et de la libération de l'histamine et autres médiateurs) avec une résistance aux traitements utilisés [25]. Il est recommandé d'augmenter la posologie d'adrénaline et l'utilisation de glucagon en cas d'inefficacité de celle-ci, lors de la prise en charge du choc anaphylactique chez les patients traités par un agent bêtabloquant [26].

Contre-indications

Les contre-indications aux agents bêtabloquants sont résumées dans le Tableau 2. Plusieurs contre-indications « historiques » sont remises en cause actuellement par les études. Dans une méta-analyse, l'utilisation des agents bêtabloquants cardio-sélectifs chez les patients atteints de bronchopneumonie chronique obstructive (BPCO) ne modifiait ni le volume expiratoire maximal à la première seconde, ni la réponse aux bêta2-agonistes [27]. Ces résultats sont retrouvés dans le sous-groupe de patients atteints de BPCO sévère. Une étude rétrospective cas-témoin comparait la prise de bêta bloquants (metoprolol, bisoprolol, carvedilol) versus autres traitements (diltiazem, digoxine, amiodarone) chez des patients atteints de BPCO admis en réanimation pour détresse respiratoire aiguë. Le recours à la ventilation non invasive était plus fréquent chez les patients traités par un agent bêtabloquant mais la durée de séjour, la mortalité et recours à la ventilation invasive étaient similaires [28]. Ainsi, si le bénéfice d'un traitement par un agent bêtabloquant est démontré pour une pathologie donnée, la présence d'une BPCO ne doit pas être une contre-indication absolue, en particulier avec les agents cardio-sélectifs.

Chez les sujets asthmatiques, l'utilisation des agents bêtabloquants doit être plus prudente. Une méta-analyse a montré une meilleure tolérance des agents cardio-sélectifs. Toutefois, le risque persiste (diminution du volume expiratoire minute par secondes, symptômes respiratoire et altération de la réponse aux bêta2-agonistes) [29]. Les auteurs recommandent d'utiliser la plus faible dose possible et de privilégier les médicaments cardio-sélectifs. Chez des sujets asthmatiques légers à modérés traités par corticostéroïdes inhalés, l'administration d'esmolol (0,5 mg/kg) n'avait pas de répercussions sur la fonction pulmonaire [30].

Une autre contre-indication historique est la présence d'une pathologie vasculaire périphérique telle que l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI). Dans une méta-analyse, aucune étude ne retrouvait d'effet néfaste des agents bêtabloquants *versus* placebo sur le temps et la distance de claudication, ni sur le périmètre de marche [31]. En cas de coronaropathie, l'AOMI au stade d'ischémie d'effort ne contre-indique pas les agents bêtabloquants [32]. Les agents bêtabloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises d'angor chez les patients atteints d'angor de Prinzmetal par vasoconstriction de l'artère coronaire provoquée par les récepteurs alpha non inhibés. Peu de données existent à ce sujet.

Intoxication aux bêta-bloquants

Si une hypotensive est observée, il faut administrer 20 ml/kg de cristalloïdes et placer le patient dans la position déclive. Si le patient ne répond pas à ces mesures, les interventions suivantes peuvent être envisagées: inotropes et chronotropes, glucagon, décontamination gastrique (dans les 1-2 heures suivant l'ingestion), hémodialyse, circulation extracorporelle [33].

La pharmacothérapie de surdosage par agent bêtabloquant inclut une variété d'inotropes et chronotropes, comme l'adrénaline et de l'atropine. Les doses de ces agents sont ajustées à la réponse clinique. Le glucagon améliore la contractilité du

myocarde, la fréquence cardiaque, la conduction auriculo-ventriculaire. Pour de nombreux auteurs, il est le médicament de choix. L'administration d'un bolus de glucagon peut être diagnostique et thérapeutique. Une limite de dose supérieure n'a pas été établie.

L'hémodialyse est utile dans les cas graves de surdosage de l'aténolol, parce que la liaison protéique de l'aténolol est inférieure à 5 % et 40-50 % est excrété sous forme inchangée dans les urines. Le nadolol, sotalol, et aténolol, qui ont une faible solubilité dans les lipides et une faible liaison aux protéines, sont éliminés par hémodialyse. Le propranolol, le métoprolol, et le timolol ne sont pas éliminés par l'hémodialyse. Il faut envisager une hémodialyse seulement lorsque le traitement par glucagon et d'autres pharmacothérapies échouent.

La stimulation cardiaque est efficace pour augmenter le rythme de contraction du myocarde. La capture électrique ne réussit pas toujours et, si la capture ne se produit, la pression artérielle n'est pas toujours rétablie. Il faut réserver la stimulation cardiaque aux patients qui ne répondent pas à la thérapie pharmacologique. La réanimation doit être prolongée. Il a été postulé la possibilité d'un effet protecteur sur le système nerveux central des effets à la membrane de stabilisation de médicaments tels que le propranolol. L'insuline à forte dose est en cours d'investigation dans les modèles animaux. Le clinicien doit être particulièrement vigilant dans la surveillance de la glycémie et de potassium.

Références

1. Smith C, Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13:123-6.
2. Wiest D. Esmolol. A review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:190-202.
3. Kadoi Y, Saito S. Possible indications of beta-blockers in the perioperative period other than prevention of cardiac ischemia. *J Anesth* 2010;24:81- 95.
4. Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M. Hypertensive crisis. *Cardiol Rev* 2010;18:102- 7.
5. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
6. Frendl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tisdale JE, et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:e153-93.
7. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803-69.
8. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;130:2215-45.
9. Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar); Société française de cardiologie (SFC). [Perioperative assessment of cardiac risk patient in non-cardiac surgery]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:e5-29.
10. POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-47.
11. Leone M, Einav S. Severe preeclampsia: what's new in intensive care? *Intensive Care Med* 2015 Mar 3.
12. Alali AS, McCredie VA, Golan E, Shah PS, Nathens AB. Beta blockers for acute traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care* 2014;20:514- 23.
13. Cotton BA, Snodgrass KB, Fleming SB, Carpenter RO, Kemp CD, Arbogast PG, et al. Beta-blocker exposure is associated with improved survival after severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2007;62:26- 35.
14. Audibert G, Charpentier C, Seguin-Devaux C, Charretier PA, Grégoire H, Devaux Y, et al. Improvement of donor myocardial function after treatment of autonomic storm during brain death. *Transplantation* 2006;82:1031- 6.
15. Ferrera R, Hadour G, Tamion F, Henry JP, Mulder P, Richard V, et al. Brain death provokes very acute alteration in myocardial morphology detected by echocardiography: preventive effect of beta-blockers. *Transpl Int* 2011;24:300- 6.
16. de Montmollin E, Aboab J, Mansart A, Annane D. Bench-to-bedside review: Beta-adrenergic modulation in sepsis. *Crit Care* 2009;13:230.
17. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-22.

18. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med* 2011;37:290-301.
19. Martin C, Medam S, Antonini F, Alingrin J, Haddam M, Hammad E, et al. Norepinephrine: not too much, too long. *Shock* 2015 (In press).
20. Macchia A, Romero M, Comignani PD, Mariani J, D'Ettoire A, Prini N, et al. Previous prescription of β -blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis. *Crit Care Med* 2012;40:2768- 72.
21. Balik M, Rulisek J, Leden P, Zakharchenko M, Otahal M, Bartakova H, et al. Concomitant use of beta-1 adrenoceptor blocker and norepinephrine in patients with septic shock. *Wien Klin Wochenschr* 2012;124:552-6.
22. Aboab J, Sebille V, Jourdain M, Mangalaboyi J, Gharbi M, Mansart A, et al. Effects of esmolol on systemic and pulmonary hemodynamics and on oxygenation in pigs with hypodynamic endotoxin shock. *Intensive Care Med* 2011;37:1344-51.
23. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1683- 91.
24. Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Kampmeier T, Orecchioni A, et al. Microvascular effects of heart rate control with esmolol in patients with septic shock: a pilot study. *Crit Care Med* 2013;41:2162-8.
25. Greenberger PA. Fatal and near-fatal anaphylaxis: factors that can worsen or contribute to fatal outcomes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:375-386.
26. Société française d'anesthésie et réanimation (Sfar); Société française d'allergologie (SFA). [Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Short text. Société française d'anesthésie et réanimation. Société française d'allergologie]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011;30:212-22.
27. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003566.
28. Kargin F, Takir HB, Salturk C, Goksenoglu NC, Karabay CY, Mocin OY, Adiguzel N, Gungor G, Balci MK, Yalcinsoy M, Kargin R, Karakurt Z. The safety of beta-blocker use in chronic obstructive pulmonary disease patients with respiratory failure in the intensive care unit. *Multidiscip Respir Med* 2014;9:8.
29. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B. Adverse respiratory effect of acute β -blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014;145:779-86.
30. [Short PM, Anderson WJ, Williamson PA, Lipworth BJ. Effects of intravenous and oral β -blockade in persistent asthmatics controlled on inhaled corticosteroids. *Heart* 2014;100:219-23.
31. Paravastu SC, Mendonca DA, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD005508.
32. Haute Autorité de Santé, Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation), Avril 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272513/fr/prise-en-charge-de-larteriopathie-chronique-obliterante-atherosclereuse-des-membres-inferieurs-indications-medicamenteuses-de-revascularisation-et-de-reeducation.

Tableau 1 : propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des agents bêta-bloquants actuellement disponibles sur le marché en France.

DCI	Cardio-sélectif	ASI	demi-vie	solubilité	effets particuliers
pindolol	non	+++	2-4 h	lipophile	
propranolol	non	non	3h	lipophile	effet anti-arythmique de classe I
timolol	non	non	4h	lipophile	
sotalol	non	non	10-20h	hydrophile	effet anti-arythmique de classe III
nadolol	non	non	16-24h	hydrophile	
tertatolol	non	non	3h	lipophile	
métoprolol	oui	non	3,5h	lipophile	
acébutolol	oui	+	4h	lipophile	
bêtaxolol	oui	non	15-20h	hydrophile	
aténolol	oui	non	9h	hydrophile	
bisoprolol	oui	non	10-20h	hydrophile	
celiprolol	oui	non	4-6h	hydrophile	vasodilatateur par effet alpha-bloquant et bêta-2 agoniste
esmolol	oui	non	9 min	hydrophile	
nébivolol	oui	non	10-24h	hydrophile	vasodilatateur par activation de la NO synthèse endothéliale
labétalol	non	non	4h	lipophile	effet alpha-bloquant

Tableau 2 : Principales contre-indications aux bêta-bloquants

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (allergie croisée entre bêta-bloquants possible)

Bradycardie sinusale sévère

Trouble de la conduction grave et blocs auriculo-ventriculaires du second et troisième degré non appareillés, maladie du sinus

Choc cardiogénique, insuffisance cardiaque décompensée

Hypotension sévère

Asthme et bronchite pulmonaire chronique obstructive (BPCO) sévère

Angor de Prinzmetal

Phéochromocytome non traité

Association déconseillée avec autres traitements anti-arythmiques (inhibiteur calcique, amiodarone, quinidine, propafénone...)
