

# $\beta$ -bloquants dans la prise en charge du choc septique

## $\beta$ -Blocker in Septic Shock Management

M. Durand · H. Louis · C. Fritz · B. Levy · A. Kimmoun

Reçu le 10 janvier 2019 ; accepté le 7 mars 2019  
© SRLF et Lavoisier SAS 2019

**Résumé** Les adrénorécepteurs  $\alpha$  et en particulier  $\beta$  sont les principales cibles de l'adrénaline et de la noradrénaline libérées par le système sympathique activé. Durant le choc septique, la dysautonomie est une stimulation prolongée à un haut niveau d'intensité du système nerveux sympathique à l'origine d'une altération de la contractilité, de la vasoréactivité et d'une immunodépression. Ainsi, l'administration précoce d'un traitement  $\beta$ -bloquant lors du choc septique pourrait pondérer les effets délétères de cette surstimulation sympathique. Néanmoins, si les preuves expérimentales sont en faveur de cette approche, l'accumulation des preuves cliniques reste encore insuffisante.

**Mots clés** Choc septique · Sepsis ·  $\beta$ -bloquant · Hémodynamique · Récepteur adrénergique

**Abstract** Adrenoreceptors  $\alpha$  and particularly  $\beta$  are the main targets of epinephrine and norepinephrine released by the sympathetic system. During septic shock, dysautonomia could be defined as a prolonged over-activation of the sympathetic system. Dysautonomia is among other abnormalities, responsible for cardiac and vascular hypo-contractility and immunosuppression. Thus, during septic shock, early administration of  $\beta$ -blockers might limit the deleterious

effects of sympathetic over-stimulation. However, if experimental data are convincing, formal clinical evidences are still lacking.

**Keywords** Sepsis · Septic shock ·  $\beta$ -blocker · Hemodynamic · Adrenergic receptor

## Introduction

L'histoire naturelle d'une infection grave est un continuum qui débute par le sepsis simple et qui évolue en choc septique. Schématiquement, pour la forme la plus sévère de l'infection, l'invasion de l'organisme par un agent pathogène est associée à une réponse inflammatoire exagérée à l'origine d'une vasodilatation et d'une coagulopathie prothrombotique. L'ensemble de ces phénomènes est responsable des dysfonctions d'organes de l'état de choc septique. Les réponses de l'organisme face à cette agression visent à assurer, en premier lieu, le transport en oxygène. Les structures impliquées pour le maintien de ce transport sont nombreuses, mais incluent principalement les systèmes : nerveux sympathique et parasympathique, corticosurrénalien, posthypophysaire antidiurétique et rénine-angiotensine-aldostérone [1].

En l'absence de traitement, l'évolution vers le choc septique se caractérise par l'importance de la réponse pro-inflammatoire initiale qui va sidérer, à différents degrés, les systèmes neuroendocriniens et endocriniens périphériques précités et aggraver l'hémodynamique [2].

L'activation du système nerveux sympathique, en libérant de la noradrénaline et de l'adrénaline, est une réponse essentielle à l'agression à la phase initiale de tout processus septique. Ces effets sont une augmentation de l'inotropisme, une tachycardie et une vasoconstriction, qui contrecarrent les effets toxiques et/ou inflammatoires initiaux du processus infectieux. Néanmoins, la persistance de cette activation dans le temps à un haut niveau d'intensité peut aussi être délétère et entraîner un syndrome de dysautonomie sympathique [3].

---

M. Durand · C. Fritz · B. Levy · A. Kimmoun (✉)  
Inserm U1116, équipe 2,  
défaillance circulatoire aiguë et chronique,  
faculté de médecine de Nancy,  
F-54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France  
e-mail : a.kimmoun@chru-nancy.fr

H. Louis  
Inserm U1116, équipe 1,  
défaillance circulatoire aiguë et chronique,  
faculté de médecine de Nancy,  
F-54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

C. Fritz · A. Kimmoun  
Service de réanimation et médecine intensive Brabois,  
CHRU de Nancy,  
F-54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Durant le choc septique, cette dysautonomie survient de façon précoce, et son intensité, reflet de la suractivation sympathique adrénérgique, est associée à la gravité clinique et à la mortalité [4,5]. Pour le clinicien, ce paradigme est contre-intuitif, car il suggère que l'excès de catécholamines est délétère alors que la pierre angulaire du traitement du choc septique tel qu'il est recommandé, outre l'expansion volémique et le contrôle infectieux, repose sur l'administration exogène de catécholamines (noradrénaline, adrénaline, dobutamine).

Ainsi, l'hypothèse de l'administration d'un traitement visant à diminuer le stress adrénérgique périphérique pourrait se justifier par la diminution précoce des effets délétères de la suractivation sympathique et éventuellement améliorer le pronostic des patients en choc septique. Ce concept de rééquilibration adrénérgique ou de « décatécholaminisation », en particulier évalué avec des  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs, repose sur des bases scientifiques de plus en plus robustes [6,7].

Dans ce travail, nous ferons la synthèse des travaux scientifiques, expérimentaux et cliniques ayant évalué l'efficacité d'un traitement par  $\beta$ -bloquants pour améliorer la prise en charge du choc septique. Une recherche suivant les recommandations PRISMA a été réalisée via Pubmed en utilisant, à partir du constructeur de requêtes bibliographiques médicales, les termes Mesh suivants « choc septique » ou « sepsis », traduction française de « sepsis » et « propanolamines » sur la

période de 1990 à 2018 incluse (Fig. 1). Toutes les langues ont été prises en compte. La sélection des travaux s'est concentrée sur les termes suivants lors de la lecture de l'abstract : hémodynamique, survie et inflammation.

## Présentation du système nerveux sympathique et concept dysautonomique

### Système nerveux sympathique

Le système sympathique, situé au niveau du *locus caeruleus* dans le tronc cérébral, comprend anatomiquement quatre niveaux (cervical, thoracique, lombaire et pelvien) avec deux neurones en série à chaque niveau, connectés par un relais ganglionnaire paravertébral. De façon schématique, l'activation du système nerveux sympathique va, par l'intermédiaire du deuxième neurone postganglionnaire sympathique, libérer de la noradrénaline sur les organes cibles. La libération de l'adrénaline dans la circulation sanguine via la médullosurrénale est secondaire à la stimulation de la glande par l'acétylcholine libérée des fibres préganglionnaires splanchniques [8].

La réponse à ces deux hormones est médiée par des protéines G couplées à des adrénorécepteurs. Ces derniers

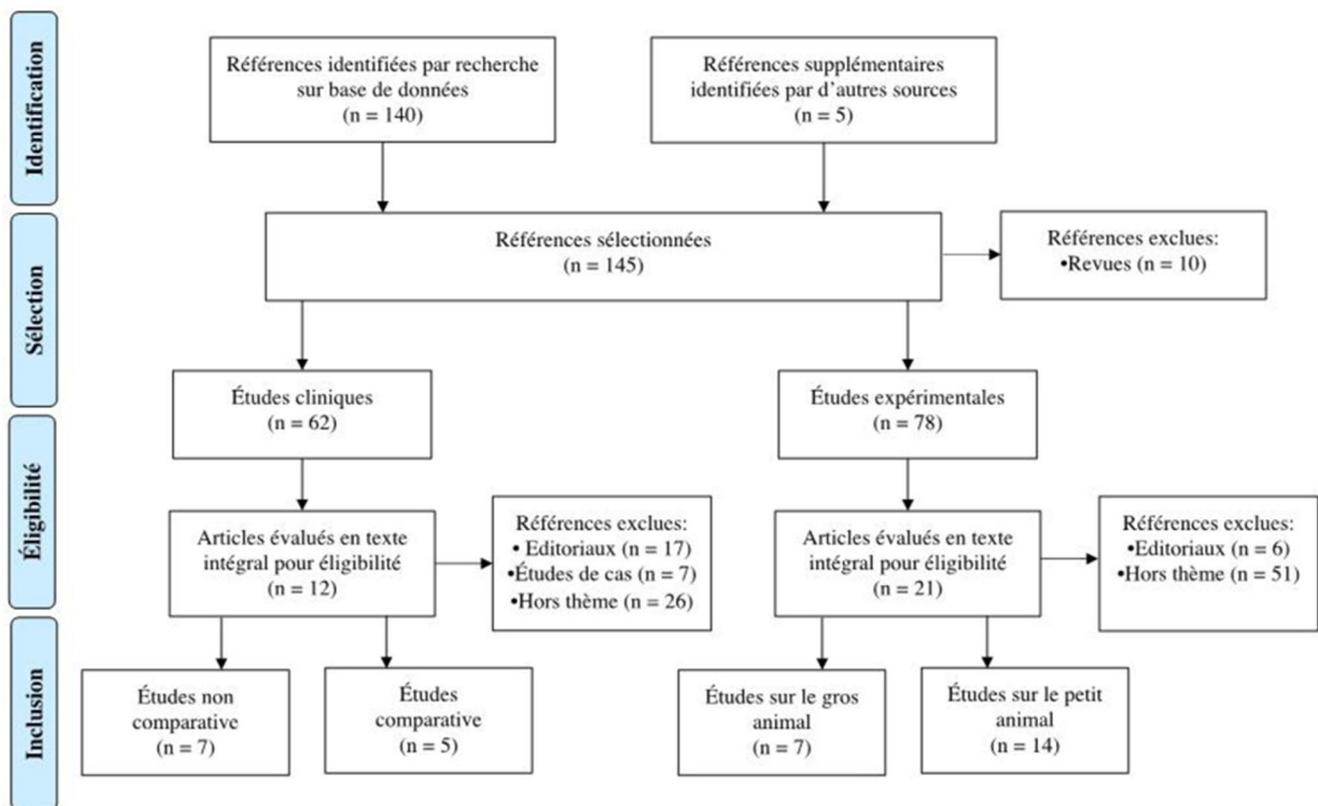


Fig. 1 Diagramme de flux des études recherchées.

comprennent deux classes :  $\alpha$  et  $\beta$ . La répartition, les voies de signalisation et les effets de l'activation et de l'inhibition de ces adrénorécepteurs sur l'hémodynamique et l'inflammation sont détaillés dans le tableau 1.

Les effets cliniques hémodynamiques de cette activation les plus connus se résument à une tachycardie, une augmen-

tation de l'inotropisme cardiaque ainsi qu'une vasoconstriction permettant de maintenir la stabilité cardiovasculaire. Les effets sont en réalité beaucoup plus larges et incluent aussi une bronchodilatation, une relaxation des muscles lisses intestinaux et des sphincters, une augmentation de la néoglucogénèse, de la glycolyse, de la lipolyse et une régulation

**Tableau 1** Classification, localisation, signalisation, agonistes, antagonistes, effets hémodynamiques et inflammatoires des principaux adrénorécepteurs (d'après Scanzano et Cosentino, de Montmollin et al. et Tank et Lee Wong [9,10,11])

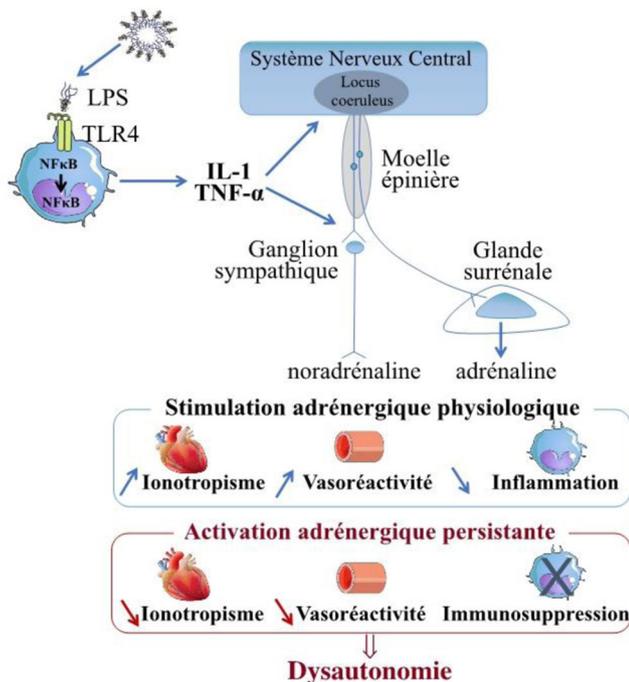
Adrénorécepteurs	Localisation	Signalisation	Agoniste	Antagonistes	Effets hémodynamiques	Effets inflammatoires supposés
$\alpha 1$	Cœur Vaisseaux Poumon Tube digestif	Activation protéine $G\alpha_q$ → ↗ PLC → ↗ $Ca_2^+$ ↗ PKC → ↗ eicosanoïdes, ↗ canaux $Ca_2^+$ , ↗ voie des MAPK, régulation des canaux $K^+$	Phényléphrine Méthoxamine	Prazosine Doxazosine Térazosine	Vasoconstriction Contraction des muscles lisses	Pro-inflammatoire
$\alpha 2$	Vaisseaux Tube digestif Système nerveux central	Activation protéine $G\alpha_1$ et $G\alpha_o$ → ↘ AC → ↘ cAMP, ↘ PKA, ↗ activité des canaux $K^+$	Clonidine	Yohimbine Idazoxan Atipamézole	Vasoconstriction	Pro-inflammatoire
$\beta 1$	Cœur Reins Cellules adipeuses	Activation protéine $G\alpha_s$ → ↗ AC → ↗ cAMP, ↗ PKA, ↗ activité des canaux $Ca_2^+$	Isoprotérénol Dobutamine	Propranolol Métoprolol Aténolol Esmolol Landiolol	Effet inotropique et chronotropique positif	Pro-inflammatoire
$\beta 2$	Cœur Vaisseaux Poumon Tube digestif Foie Systèmes urinaire et reproducteur Système nerveux central	Activation protéine $G\alpha_s$ et $G\alpha_1$ → ↗ AC → ↗ cAMP, ↗ PKA, ↗ activité des canaux $Ca_2^+$	Isoprotérénol Terbutamine Albuterol Salmétérol	Propranolol Butaxamine	Vasodilatation Relaxation des muscles lisses	Anti-inflammatoire
$\beta 3$	Cellules adipeuses Cœur	Activation protéine $G\alpha_s$ et $G\alpha_1$ → ↗ AC → ↗ cAMP, ↗ PKA, ↗ activité des canaux $Ca_2^+$	Isoprotérénol Mirabegron Amibegron Solabegron	Propranolol	Effet inotropique négatif	Anti-inflammatoire

AC : adénylate cyclase ; cAMP : adénosine monophosphate cyclique ; MAPK : *mitogen-activated protein kinase* ; PLC : phospholipase C ; PKA : *protein kinase A* ; PKC : *protein kinase C* ; → : induit ; ↗ : augmentation ; ↘ : diminution.

anti-inflammatoire [11]. La représentation schématisée de ce système de réponse suraiguë à l'agression ne doit pas faire perdre de vue qu'il est relié et dépendant d'autres systèmes de réponse à l'agression, comme par exemple le système parasympathique (beaucoup moins bien connu) ou encore le système hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien.

### Dysautonomie sympathique (Fig. 2)

La dysautonomie est un terme générique qui englobe l'ensemble des effets considérés comme délétères liés à la persistance dans le temps d'un haut niveau d'activation du système nerveux sympathique [6]. Les marqueurs bio-



**Fig. 2** Activation du système nerveux sympathique au cours du choc septique. Lors d'une infection, les lipopolysaccharides (LPS), un composant majeur de la membrane bactérienne, activent les toll-like receptors 4 (TLR4) présents sur les cellules de l'immunité innée. L'activation des récepteurs TLR4 induit la translocation de NFκB dans le noyau, permettant la transcription de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1 ou TNF-α. Ces cytokines activent le système nerveux sympathique au niveau central, dans le locus coeruleus et au niveau périphérique via les ganglions sympathiques, induisant une libération massive de catécholamines. Ces catécholamines activent les récepteurs adrénergiques conduisant, dans des conditions physiologiques, à une augmentation de l'ionotropisme, de la vasoréactivité et une diminution de l'inflammation. Lorsque cette activation persiste dans le temps, elle devient pathologique et implique une diminution de l'ionotropisme, de la vasoréactivité et une immunosuppression. Ce phénomène, se produisant lors d'un choc septique, est appelé dysautonomie.

giques de cette suractivation sont les concentrations d'adrénaline et de noradrénaline de 5 à 100 fois plus élevées par rapport à un système non suractivé [4]. Ces hautes concentrations sont associées à des altérations des fonctions cardiaque et vasculaire, de la coagulation et de l'inflammation.

### Participation dysautonomique à la cardiomyopathie septique

La noradrénaline mais surtout l'adrénaline vont, par la stimulation  $\beta_1$ -adrénergique, augmenter la consommation en adénosine triphosphate (ATP) de la cellule cardiomyocytaire afin d'augmenter l'inotropisme et le chronotropisme cardiaque. Sur le plan fonctionnel, l'excès de stimulation dans le temps va altérer la réponse  $\beta_1$ -adrénergique d'une part, par une internalisation des  $\beta_1$ -adrénorécepteurs et, d'autre part, par une altération de la fonction énergétique mitochondriale diminuant ainsi globalement l'effet des catécholamines [12–14]. Sur le plan morphologique, l'excès de stimulation adrénergique est associé à des lésions histologiques (apoptose cardiomyocytaire, œdème interstitiel), à des nécroses de bandes de contraction et à une infiltration macrophagique [15,16]. Néanmoins, cette atteinte est bien plus fonctionnelle que morphologique, étant donné la constante réversibilité de la cardiomyopathie septique en rapport avec l'élimination des facteurs déprimeurs myocardiques comme l'interleukine-1 (IL-1), le tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et le monoxyde d'azote (NO) [17].

### Participation dysautonomique à la vasoplégie

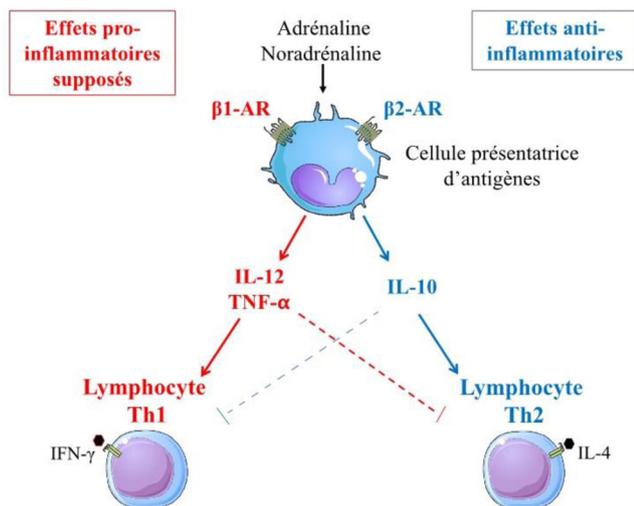
L'altération de la vasoréactivité durant l'état de choc septique comprend deux versants :

- une diminution de la réponse contractile vasculaire à l'augmentation de la stimulation catécholaminergique vasopressive ;
- une altération de la relaxation vasculaire à l'augmentation des doses d'acétylcholine.

Les mécanismes sont aujourd'hui assez bien caractérisés avec la place centrale du monoxyde d'azote [18]. Similairement au myocarde, l'hypovasaréactivité contractile est en partie médiée par des mécanismes de désensibilisation des  $\alpha$ -adrénorécepteurs situés sur les cellules musculaires lisses vasculaires [19].

### Participation dysautonomique à l'immunoparalysie (Fig. 3)

La dysautonomie est aussi responsable d'une altération de la réponse immunitaire. En effet, les cellules de l'immunité présentent à leur surface des adrénorécepteurs principalement de type  $\beta_2$  [8]. Schématiquement, la stimulation sympathique



**Fig. 3** Effet des catécholamines sur la balance lymphocytaire Th1/Th2. Les catécholamines activent les récepteurs adrénergiques présents sur les cellules présentatrices d'antigènes. La stimulation des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques entraîne la libération de cytokines anti-inflammatoires induisant la différenciation en lymphocytes Th2 et réprimant la différenciation de lymphocytes Th1. Inversement, il semblerait que la stimulation des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires induisant la différenciation de lymphocytes Th1 et réprimant la différenciation de lymphocytes Th2, cela restant à mettre en évidence plus précisément [21].

adrénergique qui initialement durant le processus septique a un rôle bénéfique de régulation anti-inflammatoire entraîne, lorsqu'elle se poursuit dans le temps à un haut niveau d'activité, une immunoparalysie pouvant favoriser la survenue d'une deuxième infection [20]. Les  $\beta_2$ -adrénorécepteurs situés sur les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques, monocytes...) et les lymphocytes T *helper 1* (Th1) vont, lorsqu'ils sont activés, entraîner un déplacement de la réponse inflammatoire Th1 vers une réponse préférentielle Th2. Les monocytes et les lymphocytes Th2 ainsi stimulés vont libérer des cytokines telles que l'IL-4, l'IL-6, l'IL-10 et l'IL-13 qui inhibent la réponse Th1 ; prises ensemble, la réponse immunitaire semble s'orienter vers une réponse humorale de type anti-inflammatoire. Sa persistance dans le temps est une des explications de l'immunoparalysie secondaire du choc septique [21].

### Participation dysautonomique à la mortalité

L'impact de la dysautonomie sympathique sur la mortalité des patients en choc septique a pu être évalué à partir de l'étude de la variabilité cardiovasculaire. De façon simplifiée, la variabilité cardiovasculaire explore dans les domaines temporels et fréquentiels (ou spectraux) la fréquence

cardiaque (FC), les pressions artérielles systoliques, diastoliques et moyennes. Ces variables sont intimement liées au système nerveux sympathique. Durant le choc septique, la perte de la variabilité cardiovasculaire et un haut niveau de catécholamines endogènes ou exogènes sont constamment associés à un pronostic défavorable, tandis que le maintien de la variabilité est associé à un sevrage plus précoce des catécholamines [4,5,22,23].

Ainsi, le système nerveux sympathique est un système central de la réponse précoce à l'agression septique. Néanmoins, s'il est indispensable à la phase initiale, de très nombreux experts considèrent qu'au regard de la littérature sa persistance dans le temps est délétère et, donc, que sa modulation pourrait être bénéfique [3,24]. Regroupée sous différents termes comme la « décatécholaminisation », la modulation du système nerveux sympathique, qu'elle soit centrale ou périphérique, est une voie thérapeutique envisageable, mais qui, comme nous allons le voir par la suite, reste encore au stade de la preuve de concept [7].

### Quelles molécules seraient utilisables pour moduler le système nerveux sympathique dans le choc septique ?

La cible thérapeutique sur le système nerveux sympathique semble naturellement être les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. Les  $\beta$ -bloquants sont donc, a priori, les molécules indiquées dans ce cadre. Néanmoins, les  $\beta$ -bloquants non cardiosélectifs, c'est-à-dire avec une activité à la fois  $\beta_1$  et  $\beta_2$  bloquante, sont probablement moins adaptés que les  $\beta_1$ -bloquants cardiosélectifs. En effet, l'inhibition  $\beta_2$  est contre-intuitive étant donné que l'activation  $\beta_2$ -adrénergique semble centrale dans la balance inflammatoire [8]. Les travaux expérimentaux autant que cliniques montrent que son inhibition ou l'existence d'un certain polymorphisme du gène codant pour cet adrénorécepteur semble associée à une moins bonne évolution et à un moins bon pronostic lors du choc septique [25,26]. À l'inverse, sur le plan expérimental, sa stimulation semble présenter des effets plutôt bénéfiques en terme de réduction des défaillances d'organes [27].

L'esmolol (*methyl 3-[4-(2-hydroxy-3-[isopropylamino]propoxy) phenyl] propionate*) est un  $\beta_1$ -bloquant cardiosélectif dont la demi-vie de distribution est de deux minutes et la demi-vie d'élimination de neuf minutes. Cette molécule est hydrolysée dans le sang par des estérases et métabolisée dans le foie en formant ses principaux métabolites, que sont le méthanol et l'acide propionique. Si la demi-vie d'élimination de ces métabolites est beaucoup plus longue, seul l'esmolol a des effets  $\beta_1$ -bloquants. Ainsi, aucun effet mesurable n'est retrouvé à 30 minutes de l'arrêt du traitement par esmolol [28]. Les principaux avantages de ce type de molécules sont : son très court délai d'action, sa courte demi-vie et son

administration par voie intraveineuse qui rendent son utilisation éventuellement possible lors de la prise en charge d'un état de choc septique. D'autres molécules de ce type existent comme le landiolol, possédant une forte cardiosélectivité et dont la demi-vie d'élimination est encore plus courte (trois à quatre minutes).

Cette approche périphérique de la modulation du système nerveux sympathique pourrait être complétée aussi par une approche centrale. Théoriquement, il se pourrait que la modulation centrale du système nerveux sympathique permette de pondérer l'hyperactivation adrénergique. Cette pondération serait associée à une restauration de la réponse contractile, cardiaque et vasculaire aux catécholamines via une réexpression des adrénorécepteurs sur les cellules musculaires cardiaques et vasculaires [29]. Ainsi, la stimulation des  $\alpha_2$ -adrénorécepteurs présents au sein du *locus caeruleus* entraîne une diminution centrale de la réponse adrénergique sympathique [8]. La dexmédétomidine ou la clonidine sont les deux molécules  $\alpha_2$ -agonistes les plus connues et les plus testées pour cette approche. Sans qu'il existe encore de preuves cliniques, de nombreux travaux ont démontré que durant le choc septique expérimental, la modulation centrale du système nerveux sympathique était associée à une amélioration de la vasoréactivité, de la microcirculation et une diminution de l'inflammation tissulaire et plasmatique [30–32]. L'association d'une approche périphérique par esmolol et centrale par dexmédétomidine a aussi été évaluée expérimentalement, démontrant que l'approche combinée est envisageable [33].

Malgré ces concepts intéressants, il faut tout de même rappeler qu'il est contre-intuitif lors du choc septique de réduire les principaux facteurs du transport artériel en oxygène, que sont la FC et l'inotropisme. Il convient donc, dans un premier temps, de synthétiser les données expérimentales et cliniques, évaluant la tolérance et les effets cliniques de l'administration d'un traitement  $\beta_1$ -bloquant chez le patient en choc septique, en se concentrant plus spécifiquement sur la diminution du débit cardiaque, la vasoréactivité, la mortalité et l'inflammation.

## Preuves expérimentales de l'intérêt des $\beta$ -bloquants dans le choc septique

Le diagramme de la recherche systématique des articles expérimentaux est détaillé sur la figure 1.

Les études expérimentales chez le petit et le gros animal ont évalué deux aspects de l'effet des  $\beta$ -bloquants dans des modèles de choc septique : les effets sur la fonction cardiovasculaire et les effets inflammatoires. Les modèles utilisés sont principalement polymicrobiens par ligature et ponction du cæcum (CLP) ou endotoxinique par injection de lipopolysaccharides (LPS) et conduisent à des sepsis de sévérité

variable, allant du sepsis peu grave au choc septique sévère (Tableau 2). La majorité des travaux ont administré un  $\beta_1$ -bloquant, avec pour objectif une diminution de 20 % de la FC.

Globalement, l'objectif de diminution de la FC de 20 % était toujours atteint. Quels que soient le modèle animal et la modalité d'administration du  $\beta_1$ -bloquant, un effet cardioprotecteur était retrouvé. Par exemple, Ackland et al. ont montré que l'administration de métoprolol ou d'aténolol, des  $\beta_1$ -bloquants cardiosélectifs, chez des rats en choc septique moyennement sévère, avait pour conséquence une augmentation du volume d'éjection systolique combiné au maintien du débit cardiaque, tout en réduisant la FC. En revanche, l'administration de  $\beta_1$ -bloquant en intracérébral, contrairement à l'administration en intrapéritonéal dans cette étude, n'améliore pas la survie des rats en choc septique, suggérant ainsi un mécanisme  $\beta_1$ -adrénergique périphérique plutôt que central [37].

L'ensemble des études réalisées chez les rongeurs montrent soit un maintien, soit une augmentation, du débit cardiaque malgré la diminution de la FC. Une explication possible serait, chez ces animaux chronodépendants, un allongement de la diastole secondaire à la réduction de la FC. Du fait de cet allongement, le remplissage ventriculaire gauche est augmenté permettant un maintien du débit cardiaque. Le travail externe myocardique est diminué, ce qui permet une meilleure efficacité myocardique globale pour un moindre coût énergétique [34].

Ce résultat s'associe, de façon étonnante, à une amélioration de la fonction vasculaire. Théoriquement, les  $\beta_1$ -adrénorécepteurs n'étant pas présents sur les vaisseaux, les  $\beta_1$ -bloquants n'ont aucun effet direct sur la vasoréactivité. Cependant, une amélioration de la vasoréactivité est retrouvée lors du choc septique, aussi bien dans les modèles animaux que chez l'homme [43,54]. Dans un modèle de gros animal tel que le cochon, deux études ont démontré que l'administration d'esmolol permettait *in vivo* une augmentation des résistances vasculaires systémiques [48,50]. De même, dans un modèle de choc septique sévère chez le rat, Wei et al. ont retrouvé que l'administration d'esmolol permet, *ex vivo*, de restaurer la contractilité vasculaire à l'augmentation des doses de phényléphrine. Dans ce même travail, des concentrations faibles d'esmolol, sans effet hémodynamique direct, conduisaient à une amélioration de la vasoréactivité [45].

Ces améliorations hémodynamiques sont associées à une diminution de la lactatémie qui pourrait être le reflet d'une demande en oxygène moins importante par les tissus et donc un meilleur métabolisme oxydatif [33]. Une amélioration du pronostic chez les animaux en choc septique recevant un  $\beta_1$ -bloquant est aussi retrouvée dans toutes les études de survie réalisées chez le petit animal.

**Tableau 2** Résumé des études expérimentales

Auteurs	Modèle	Sévérité	β-bloquant	Moment de l'évaluation	Survie	Évaluation : fonction cardiaque	Évaluation : vasoréactivité	Lactate	Évaluation : fonction immunitaire		
									Systémique	Tissulaire	
Étude sur le petit animal											
Suzuki et al. 2005 [34]	Rat Mâle CLP	+++	E. (10 mg/kg/h ou 20 mg/kg/h) pour réduire la FC Injection : lors de la CLP	24 h après induction	NA	In vivo : ➔ PAM pour E. 10 mg/kg/h = PAM pour E. 20 mg/kg/h Ex vivo <sup>a</sup> : ➔ DC ➔ VES ➔ dP/dt <sub>max</sub> , dP/dt <sub>min</sub>	NA	=	➔ Marqueurs : TNF-α ➔, nombre de globules blancs ne varie pas	NA	
Schmitz et al. 2007 [35]	Souris Mâle CLP	++	Propranolol (0,5 mg/kg en SC tous les 2 h) Injection : 20 min avant CLP	48 h après induction	➔	NA	NA	NA	➔ Marqueurs : apoptose ➔, prolifération ➔, IL-6 ➔ et INF-γ ➔ dans les splénocytes	➔	
Hagiwara et al. 2009 [36]	Rat Mâle LPS	+	Landiolol (0,1 mg/kg/min) pour réduire de 25 % la FC Injection : avant les LPS	12 h après induction	NA	In vivo : = PAM Ex vivo <sup>a</sup> : ➔ dP/dt <sub>max</sub> , dP/dt <sub>min</sub>	NA	NA	➔ Marqueurs : infiltration pic de TNF-α, IL-6 et HMGB-1 ➔	➔ Marqueurs : cytokines hépatiques ➔ (TNF-α, IL-1β, IL-6, INF-γ), inflammation cardiaque ➔ (MCP-1, IL-18)	
Ackland et al. 2010 [37]	Rat Mâle CLP ou LPS	+	Métoprolol (100 mg/kg en IP), Aténolol (6 mg/kg en IP) pour réduire de 20 % la FC Injection : 2 jours avant	24 à 48 h après induction	➔	In vivo : = DC = VES ➔ PAM ➔ dP/dt <sub>max</sub> , dP/dt <sub>min</sub>	NA	NA	➔ Marqueurs : TNF-γ, IL-6 ➔	➔ Marqueurs : TNF-γ intrapéritonéal ➔, sévérité des lésions de la muqueuse intestinale ➔	
Mori et al. 2011 [38]	Rat Mâle CLP	++	E. (15 mg/kg/h) pour réduire de 20 % la FC Injection : 1 h après CLP	18 h après induction	➔	In vivo : = PAM	NA	=	NA	➔ Marqueurs : TNF-α ➔	
Wilson et al. 2013 [39]	Rat Mâle CLP	+	Propranolol (10 mg/kg en IP) pour réduire la FC Injection : 30 min avant CLP puis tous les 8 h	24 h après induction	➔	In vivo : = PAM	NA	=	➔ Marqueur : TNF-α ➔	➔ Marqueurs : expression HO-1 dans les poumons	

(Suite page suivante)

**Tableau 2** (suite)

Auteurs	Modèle	Sévérité	β-bloquant	Moment de l'évaluation	Survie	Évaluation : fonction cardiaque	Évaluation : vasoréactivité	Lactate	Évaluation : fonction immunitaire	
									Systémique	Tissulaire
Ibrahim-Zada et al. 2014 [40]	Souris Mâle	+	E. (6,67 µg/kg/min) Injection : 24 h avant LPS	48 h après induction	↗	In vivo : = ITV aortique	NA	NA	↗	Marqueurs : expression du gène <i>CAMP</i> ↗
Seki et al. 2014 [41]	Rat Mâle	+	Landiolol (100 µg/kg/min) Injection : 15 min avant LPS	3 h après induction	NA	In vivo : = PAM	NA	=	↗	Marqueurs : TNF-α, IL-6 et ET-1 ne varient pas de l'endothéline ECE-1 ↗
Abdel Kawy 2015 [42]	Rat Mâle	+++	Carvédiolol (2 mg/kg) en IP Injection : 30 min avant CLP	18 h après induction	↗	In vivo : = PAM	NA	NA	↗	Marqueurs : TNF-α et IL-6 ↗ Marqueurs : score d'inflammation des reins ↗, activité antioxydante rénale (NADP-H, GSH) ↗
Kimmoun et al. 2015 [43]	Rat Mâle	+++	E. (300 µg/kg/min) pour réduire la FC Injection : 4 h après CLP	18 h après induction	↗	In vivo : = DC ↗ VES = PAM	↗	NA	↗	Marqueurs : expression de p-AKT et p-eNOS ↗ et NF-κB et iNOS ↗
Wang et al. 2016 [44]	Souris Mâle	+	E. (6,7 µg/kg/min) immédiatement après LPS	6 h après induction	NA	In vivo : = DC ↗ PAM ↗ dp/dtmax	NA	NA	↗	Marqueurs : apoptose des myocytes (Caspase3, Bax, JNK, p38) ↗
Wei et al. 2016 [45]	Rat Mâle	+++	E. (1 ; 5 ou 18 mg/kg/h) Injection : 4 h après CLP	18 h après induction	NA	In vivo : ↗ DC ↗ VES ↗ PAM	↗	↗	↗	Marqueurs : IL-6 et IL-10 ↗ Marqueurs : expression de p-AKT et p-eNOS ↗ et NF-κB et iNOS ↗
Lu et al. 2017 [46]	Rat Mâle	+++	E. (1,75 ; 2,6 ou 3,5 mg/kg/h) Injection : 1 h après CLP	6 et 24 h après induction	NA	NA	NA	↗	↗	Marqueurs : IL-6, TN-α ↗, IL-10 ↗ Marqueurs : infiltration des cellules inflammatoires dans le foie et les reins ↗, expression de Bcl2 ↗
Mathieu et al. 2018 [47]	Rat Mâle + femelle	+++	Landiolol Injection : 1 h après CLP	18 h après induction	NA	In vivo : Mâle : = DC, ↗ VES = PAM Femelle : ↗ DC, = VES = PAM	NA	=	↗	Marqueurs : expression de TNF-, IL-6, IL-1β ne varient pas

(Suite page suivante)

Tableau 2 (suite)

Auteurs	Modèle	Sévérité	β-bloquant	Moment de l'évaluation	Survie	Évaluation : fonction cardiaque	Évaluation : fonction vasoréactivité	Lactate	Évaluation : fonction immunitaire	
									Systémique	Tissulaire
Études sur le gros animal										
Aboab et al. 2011 [48]	Cochon + Mâle LPS		E. pour réduire de 20 % la FC Injection : 30 min après LPS	300 min après induction	NA	In vivo : = DC ↗ VES indexé = PAM	↗ résistance vasculaire systémique	NA	NA	NA
Calzavacca et al. 2014 [49]	Mouton + Mâle <i>E. Coli</i>		Bolus d'aténolol puis 0,125 mg/kg/h pour réduire de 20 % la FC Injection : 1 jour avant LPS	24 h après induction	NA	In vivo : ↗ DC ↗ VES = PAM	NA	=	↗ Marqueurs : TNF-α et IL-6 ne varient pas, IL-10 ↗	NA
Jacquet-Lagrez et al. 2015 [50]	Cochon + Mâle <i>P. aeruginosa</i>		E. (7,5 µg/kg/min) pour réduire la FC entre 80 et 90/min Injection : après la période de stabilisation	300 min après induction	NA	In vivo : ↗ DC = VES indexé = PAM	↗ résistance vasculaire systémique	=	NA	NA
Hernandez et al. 2016 [33]	Mouton + Mâle LPS		E. (15 mg/h) pour réduire de 20 à 30% la FC Injection : après la période de stabilisation	Toutes les heures pendant 3 h	NA	In vivo : = DC ↗ PAM	↗ besoin de norépinéphrine	↗	NA	NA
Hosokawa et al. 2017 [51]	Mouton ++ Femelle CLP		E. pour réduire la FC entre 80 et 100/min Injection : 2 h après CLP	Pendant 24 h après induction	=	In vivo : = DC ↗ VES = PAM	NA	=	NA	NA
Du et al. 2017 [52]	Chien + Mâle <i>E. Coli</i>		E. (25 mg/h) pour réduire de 10 à 15 % la FC Injection : après la période de stabilisation	Toutes les heures pendant 2 h	↗	In vivo : = DC ↗ VES = PAM	NA	↗	NA	NA

(Suite page suivante)

Auteurs	Modèle	Sévérité	β-bloquant	Moment de l'évaluation	Survie	Évaluation : fonction cardiaque	Évaluation : vasoréactivité	Lactate	Évaluation : fonction immunitaire	
									Systémique	Tissulaire
Uemura et al. 2018 [53]	Chien Mâle <i>E. Coli</i>	+	Landiolol (1 à 10 µg/kg/ min) Injection : 1 h après <i>E. Coli</i>	Pendant 4 h après induction	NA = DC = PAM	In vivo : = DC = PAM	= résistance vasculaire systémique	=	=	NA Marqueur : IL-6 ne varie pas

AKT : *protein kinase B* ; Bax : *bcl-2-associated X* ; CAMP : *cathelicidin antimicrobial peptide* ; CLP : *caecal ligation and puncture* ; DC : débit cardiaque ; dP/dtmax : dérivée première de pression maximale ; dP/dtmin : dérivée première de pression minimale ; ECE-1 : *endothelin converting enzyme-1* ; E. : esmolol ; ET-1 : endothélin-1 ; FC : fréquence cardiaque ; GSH : glutathion réduit ; HMGB-1 : *high-mobility group box-1* ; HO-1 : hème oxygénase-1 ; IL : interleukine ; INF-γ : interféron-γ ; INOS : *inducible nitric oxide synthase* ; IP : intrapéritonéal ; IV : intraveineux ; JNK : *c-jun N-terminal protein kinase* ; ITV : intégrale temps vitesse ; LPS : lipopolysaccharide ; MCP-1 : *monocyte chemo-attractant protein 1* ; NADPH : nicotinamide adénine dimucléotide phosphate ; NF-κB : *nuclear factor-kappa B* ; PAM : pression artérielle moyenne ; p-eNOS : *phosphorylated endothelial nitric oxide synthase* ; SC : sous-cutané ; TNF-α : *tumor necrosis factor-α* ; VES : volume d'éjection systolique ; ↗ : augmentation ; ↘ : diminution ; = : identique  
 Définition de la sévérité : +++ : modèle de CLP avec ligature directement sous la valve iléocœcale, modèle non réanimé, PAM basse, mortalité > 50 % à 24 h ; ++ : modèle de CLP avec ligature à 75 % du cæcum, modèle réanimé, mortalité < 50 % à 24 h ; + : modèle de LPS ou CLP avec ligature à 30 % du cæcum, temps de l'expérience court.  
<sup>a</sup> Expérience réalisée sur colonne de Langerdorff

Le second versant le plus étudié est l'impact des β<sub>1</sub>-bloquants sur l'inflammation. Lors de la phase aiguë du choc septique, on observe un « orage cytokinique » caractérisé par une hausse importante des taux de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-1 β ou le TNF-α, et anti-inflammatoires telle que l'IL-10, favorisant les défaillances d'organes et conduisant dans un second temps, lorsque l'état de choc persiste, à une profonde immunodépression [20].

L'administration de β<sub>1</sub>-bloquants chez les animaux en choc septique induit une diminution globale de l'inflammation, aussi bien systémique que tissulaire. Hagiwara et al. ont montré que l'administration de landiolol chez des rats, après injection de LPS, permettait de diminuer significativement le pic des cytokines caractéristique de la phase initiale du choc septique, incluant l'IL-6 et le TNF-α, molécules favorisant, entre autres, l'inflammation cardiaque et la dysfonction contractile [36]. Quels que soient le modèle et le moment de l'évaluation, l'administration d'un β<sub>1</sub>-bloquant est associée à une pondération globale pro- et anti-inflammatoire systémique et tissulaire (Tableau 2). Mori et al. ont de même montré que la production de TNF-α intrapéritonéale est diminuée par l'administration d'esmolol chez des rats après CLP. Ils démontrent également une diminution des altérations fonctionnelles et structurales de la barrière intestinale chez les rats traités [38]. D'autres travaux retrouvent des résultats similaires sur le rein, le foie, les vaisseaux et le poumon [42,44–46].

## Preuves cliniques de l'intérêt des β-bloquants dans le choc septique

Le diagramme de la recherche systémique des articles cliniques est détaillé sur la figure 1.

Les données cliniques dans les tableaux 3 et 4 se limitent à la période s'étendant de 1990 à juillet 2018. Auparavant, la prise en charge du choc septique était beaucoup plus hétérogène, et les travaux sur le sujet ne permettent pas de conclure.

On retiendra que l'ensemble des travaux cliniques des tableaux 3 et 4 ont cherché à évaluer l'impact en termes d'efficacité et de tolérance de la réduction de la FC par β-bloquants, chez des patients tachycardes « inadaptes » ou dysautonomiques. Dans toutes les études, les patients étaient considérés comme stables et réanimés de façon optimale sur le plan volémique.

Le premier travail retracé n'a été publié qu'en 2006 par Gore et al. Il s'agissait d'un travail prospectif avant-après chez six patients septiques non sévères, qui évaluait les effets physiologiques de la diminution de 20 % de la FC par esmolol. Les auteurs démontraient que la réduction de la FC s'associait à une diminution du débit cardiaque avec une

Tableau 3 Résumé des études cliniques non comparatives										
Auteurs	Type d'étude	Méthode	Moment de l'évaluation	Nombre de patients	FC (/min) moyenne $\pm$ ET ou médiane [interquartile]	Volume d'éjection systolique et débit cardiaque	Résistances vasculaires	Mortalité	Perfusion tissulaire	Résultats additionnels
Gore et Wolfe 2006 [55]	Prospective, interventionnelle, monocentrique, avant-après	Sepsis sans choc E. pour réduire la FC de 20 %	Avant et après 3 heures d'administration d'E.	6	114 $\pm$ 15 vs. 91 $\pm$ 12	VES : $\uparrow$ DC : $\uparrow$	=	NA	=	Patients peu sévères Aucun effet anabolique sur le métabolisme énergétique
Schmittinger et al. 2008 [56]	Rétrospective, monocentrique	Choc septique Métoprolol per os pour réduire la FC < 95/min $\pm$ Milrinone si IC < 2,5 l/min/m <sup>2</sup>	Avant l'administration de métoprolol puis à 6, 12, 24, 72 et 96 heures	40	101 $\pm$ 18 vs. 84 $\pm$ 13	VES : $\uparrow$ DC : =	=	33 % à 28 jours	=	Diminution du débit cardiaque chez 7 patients avec administration de milrinone
Balik et al. 2012 [57]	Prospective, monocentrique	Bolus d'E. puis perfusion continue	Avant l'administration d'E. puis à 2, 6, 12, 24 et 30 heures	10	142 $\pm$ 11 vs. 112 $\pm$ 9	VES : = DC : =	=	10 % à 28 jours	=	Patients très peu sévères
Chen et al. 2013 [58]	Prospective, monocentrique, avant-après	Sepsis sévère E. en perfusion continue pour réduire la FC de 20 %	Avant l'administration d'E. puis à 3 heures	16	114 $\pm$ 15 vs. 91 $\pm$ 13	VES : = DC : $\uparrow$	=	NA	=	
Morelli et al. 2013 [54]	Prospective, interventionnelle, monocentrique, avant-après	Choc septique E. en perfusion continue pour réduire la FC entre 80 et 94/min	À 24 heures	25	117 [112-126] vs. 86 [80-89]	VES : = DC : $\uparrow$	NA	NA	=	Amélioration de l'index de débit microvasculaire en OPS Diminution sous E. de la posologie de noradrénaline Amélioration du couplage ventriculoartériel
Morelli et al. 2016 [59]	Prospective, monocentrique, avant-après	Choc septique E. en perfusion continue pour réduire la FC entre 80 et 94/min	Avant l'administration d'E. puis à 4 heures	45	115 $\pm$ 11 vs. 88 $\pm$ 9	VES : = DC : $\uparrow$	$\blacktriangleright$	51 % à 28 jours	=	

(Suite page suivante)

**Tableau 3 (suite)**

Auteurs	Type d'étude	Méthode	Moment de l'évaluation	Nombre de patients	FC (/min) moyenne $\pm$ ET ou médiane [interquartile]	Volume d'éjection systolique et débit cardiaque	Résistances vasculaires	Mortalité	Perfusion tissulaire	Résultats additionnels
Du et al. 2016 [60]	Prospective, monocentrique, avant-après	Choc septique stabilisé depuis 3 heures avec FC > 100/min. E. en perfusion continue pour réduire la FC de 10–15 % par rapport à la valeur basale	Avant l'administration d'E. et dans les 2 heures qui suivent la réduction de la FC sous E.	63	107,8 $\pm$ 8,7 vs. 86,2 $\pm$ 10,2	VES : ↗ DC : ↘	NA	6,3 % à 28 jours	=	Mortalité très faible Objectif de pression artérielle supérieur à ce qui est recommandé dans la <i>surviving sepsis campaign</i>

DC : débit cardiaque ; E. : esmolol ; FC : fréquence cardiaque ; IC : index cardiaque ; OPS : *orthogonal polarization spectral* ; VES : volume d'éjection systolique ; vs. : versus ; ↗ : augmentation ; ↘ : diminution ; = : identique ; ET : écart-type.

augmentation du volume d'éjection systolique sans effet hypoxique associé ni modification des résistances vasculaires. Ils concluaient à la bonne tolérance de ce traitement [55]. Ensuite, les travaux ont essentiellement été monocentriques, observationnels, sur de petites populations légèrement plus sévères de choc septique, et ont retrouvé que la réduction de la FC n'induisait pas de diminution du débit cardiaque avec des résistances vasculaires qui restaient similaires [56,57]. Dans une des deux publications, la milrinone (inhibiteur des phosphodiesterase de type 3, inotrope positif indépendant des adrénorécepteurs) était coadministrée pour contrecarrer les effets inotropes négatifs du  $\beta$ -bloquant administré [56].

Une seule étude clinique d'envergure a été publiée en 2013 par Morelli et al. [61]. Ce travail monocentrique, prospectif, randomisé, esmolol versus placebo en ouvert incluait une population de 154 patients en choc septique 24 heures après l'admission qui restait tachycarde à plus de 95 battements par minute. L'objectif principal portait sur l'efficacité de l'administration de l'esmolol à diminuer la FC entre 80–94/min et sur l'évaluation de la tolérance qui y était associée. Le résultat principal est une réduction efficace de la FC dans la cible visée dans le groupe esmolol. Le débit cardiaque est globalement non diminué malgré la réduction de la FC, en partie grâce à l'augmentation du volume d'éjection systolique secondaire à l'allongement de la période diastolique dans le groupe esmolol. Du lévosimendan (un inotrope calcium sensibilisateur, indépendant des adrénorécepteurs) était administré de façon similaire dans les deux groupes (esmolol : 49,4 %, placebo : 40,3 %,  $p = 0,39$ ). La posologie de noradrénaline requise était inférieure dans le groupe esmolol par rapport au groupe placebo. Les résistances vasculaires étaient augmentées par rapport au groupe placebo. La mortalité était réduite de 31 % dans le groupe esmolol avec 80 % de mortalité dans le groupe témoin. Ces résultats ont suscité d'intenses débats dans la littérature [66–72]. On retiendra surtout quatre points :

- l'efficacité sur la réduction de la FC est certaine ;
- la tolérance semble excellente, mais la prise en charge est en dehors des pratiques usuelles, car près de 50 % de la population reçoit du lévosimendan ;
- la réduction de la dose de noradrénaline dans le groupe esmolol est inexplicite ;
- la diminution de la mortalité est à pondérer à la mortalité du groupe témoin qui est inhabituellement très élevée et en dehors de ce qui était attendu en 2013.

Fondés sur les résultats de Morelli et al., les travaux qui ont suivi ont cherché à confirmer la tolérance et les effets physiologiques de ce traitement. Néanmoins, les populations incluses ne correspondent jamais aux recommandations de prise en charge du choc septique : soit les patients ont des objectifs de pression artérielle trop élevés, soit les patients ont une prise en charge non usuelle ou un niveau de sévérité qui est trop faible [62–65].

**Tableau 4** Résumé des études cliniques comparatives

Auteur	Type d'étude	Objectif principal	Inclusion	Méthode	Nombre de patients	Résultat principal	Résultats secondaires	Commentaires
Morelli et al. 2013 [61]	Randomisée, comparative en ouvert, monocentrique, de phase II	Réduction de la FC entre 80 et 94/min	Choc septique stabilisé depuis 24 heures avec FC > 95/min	2 groupes : E. vs. C. Administration de lévosimandán si SvO <sub>2</sub> < 65 % Évaluation avant puis à 24, 48, 72, 96 heures	154 (77 dans chaque groupe)	FC (/min)* E. : -28 [-37 - 21] vs. C. : -6 [-14-0]	Augmentation dans le groupe E., vs. C. : VES* et des RVS* Mortalité à 28 j* E. : 49,4 % vs. C. : 80,5 %	49,4 % d'administration de lévosimandán dans le groupe E. vs. 40,3 % dans le groupe C.
Yang et al. 2014 [62]	Randomisée, contrôlée, monocentrique	Non clairement défini. Évaluation hémodynamique générale	Choc septique	Randomisation dans les 6 heures. 2 groupes : E. vs. C. Réduction de la FC < 100/min dans les 2 heures suivant l'inclusion dans le groupe E. Évaluation avant puis à 12, 24, 48 et 72 heures	41 E. : 21 vs. C. : 20	FC (/min)* E. : 93 ± 4 vs. C. : 118 ± 13 IC (l/min/m <sup>2</sup> )* E. : 3,3 ± 8 vs. C. : 4,5 ± 6	Pas de différence dans le temps et entre les groupes de la SvcO <sub>2</sub> Diminution significative de la troponine dans E. vs. C.	Objectif de pression artérielle supérieur à ce qui est recommandé dans la <i>surviving sepsis campaign</i>
Wang et al. 2015 [63]	Randomisée, contrôlée en ouvert, monocentrique, de phase II	Réduction de la FC entre 75 et 94/min	Sepsis avec FC > 95/min	3 groupes : C. vs. milrinone vs. E.-milrinone Milrinone administrée en continu après bolus E. administré en continu Évaluation avant puis à 12, 24, 48, 72 et 96 heures	90 (30 dans chaque groupe)	FC dans l'objectif* : C. : 43,3 % vs. Milrinone : 53,3 % vs. E.-milrinone : 100 %	Augmentation dans le groupe E.-milrinone vs. C. : VES* et IC* Diminution dans le groupe E.-milrinone vs. C. : TNF- $\alpha$ et IL-6 Mortalité à 28 j* C. : 73 % vs. Milrinone : 67 % vs. E.-milrinone : 40 %	

(Suite page suivante)

Auteur	Type d'étude	Objectif principal	Inclusion	Méthode	Nombre de patients	Résultat principal	Résultats secondaires	Commentaires
Xinqiang et al. 2015 [64]	Randomisée, contrôlée, en aveugle, monocentrique	Mortalité à 28 jours et durée de séjour en réanimation	Choc septique stabilisé depuis 6 heures avec FC > 95/min	E. administré en continu pour obtenir une FC < 100/ min Évaluation avant puis à 24, 48 et 72 heures	48 (24 dans chaque groupe)	Mortalité à 28 j* : E. : 25 % vs. C. : 62,5 % Durée de séjour (jours)* : E. : 13,75 ± 8,68 vs. C. : 21,7 ± 6,06	Diminution à 24 heures dans le groupe E. vs. C. : FC* et à 48 heures : lactate* Augmentation à 24 heures dans le groupe E. vs. C. : RVS*, SvcO <sub>2</sub> * Pas de différence à 24 heures dans le groupe E. vs. C. : pression artérielle, pression veineuse centrale, index cardiaque	
Shang et al. 2016 [65]	Prospective, cohorte, comparaison non randomisée entre C. et E.	Non clairement défini. Évaluation hémodynamique générale	Sepsis sévère avec FC > 100/ min	Administration en continu d'E. ou sérum salé dans le groupe C. Évaluation avant puis à 24, 48 et 72 heures	151 E. : 75 vs. C. : 76	À 24 heures : FC (/min)* E. : 101,96 ± 7,36 vs. C. : 110,12 ± 8,59	À 24 heures : SvcO <sub>2</sub> * E. : 0,8 ± 0,05 vs. C. : 0,76 ± 0,05 Mortalité à 28 j : E. : 5,3 % vs. C. : 7,9 %	Pas de randomisation dans ce travail Mortalité très faible (pas de choc septique)

C. : contrôle ; E : esmolol ; FC : fréquence cardiaque ; IC : index cardiaque ; IL : interleukine ; RVS : résistance vasculaire systémique ; SvcO<sub>2</sub> : saturation veineuse centrale en oxygène ; TNF- $\alpha$  : *tumor necrosis factor- $\alpha$*  ; VES : volume d'éjection systolique ; vs. : versus ; \* $p < 0,05$ .

Finalement, étant donné les faiblesses méthodologiques des travaux présentés, il est prématuré de recommander l'utilisation d'esmolol durant le choc septique, essentiellement en raison de l'absence d'identification d'une population à qui l'administrer. En effet, une étude de faisabilité, incluant des patients d'une population comparable à celle que nous avons dans nos services, démontre que seuls 10/186 étaient éligibles à l'administration d'esmolol [73].

## Les $\beta$ -bloquants ont-ils une place dans la prise en charge du choc septique ?

Si les études expérimentales suggèrent que l'administration précoce intraveineuse d'un  $\beta_1$ -bloquant est bénéfique en terme hémodynamique et pour un certain nombre d'études sur la survie, les travaux cliniques sont néanmoins soit peu concluants, soit méthodologiquement fragiles. Ces différences de résultat peuvent s'expliquer par le modèle et les conditions expérimentales appliqués. Ainsi, les études expérimentales sont réalisées essentiellement chez le petit animal, les souris ou les rats, dont les FC au repos sont supérieures à 450/min. Le débit cardiaque est donc en cas de choc septique étroitement relié à la FC et à la durée de la diastole et donc au remplissage ventriculaire en fin de diastole. Ainsi, dans un travail chez la souris en choc septique par ligature et ponction cœcale, la survie était améliorée lorsque le ventricule gauche se dilatait permettant ainsi un meilleur remplissage ventriculaire [74]. Les modèles de choc septique utilisant les petits animaux sont d'ailleurs loin d'être tous tachycardes, et plus particulièrement chez la souris, où l'induction d'un choc septique provoque une régulation négative du métabolisme conduisant à une diminution de la FC [75]. Au contraire, chez l'homme, la survenue d'un choc septique induit le plus souvent une tachycardie dès la phase initiale. De même, le moment d'administration du  $\beta$ -bloquant est toujours défini lors d'une étude expérimentale, le plus souvent précoce alors qu'il est par définition hautement variable chez l'homme et le plus souvent tardif [61,76]. Finalement, si le modèle du petit animal est intéressant sur le plan conceptuel, la transposition des méthodes appliquées, chez le gros animal et plus encore chez l'homme, ne produit pas des résultats équivalents.

En pratique, les résultats de la seule étude randomisée sur le sujet restent encore à confirmer de façon multicentrique. Plus précisément, la tolérance clinique reste sujette à caution au regard de la mortalité de la population en choc septique du groupe non traité (80,5 %) incluse dans l'étude princeps, différente de celle rencontrée habituellement (42 %) [61,77].

Par ailleurs, des études tendent à démontrer que les critères d'application de ce traitement, c'est-à-dire le patient cliniquement stable à 24 heures mais présentant une tachycardie persistante supérieure à 95/min, ne sont que rarement

rencontrés [73]. De plus, il n'existe pas d'indicateur simple permettant de différencier une tachycardie adaptative (une hypovolémie par exemple) d'une tachycardie dysautonomique, c'est-à-dire qui est le reflet d'un hyperadrénergisme central inadapté [78,79].

Au regard de la littérature, il n'existe pas de preuves cliniques suffisantes pour recommander l'administration d'un traitement  $\beta_1$ -bloquant chez le patient en choc septique, stabilisé mais toujours tachycarde avec pour objectif la réduction de la FC en vue de l'amélioration de son pronostic vital. Les études qui permettront de mieux définir le profil de tolérance des patients en choc septique pouvant éventuellement bénéficier d'un traitement bradycardisant par  $\beta_1$ -bloquant sont actuellement en cours (NCT02120404, NCT02369900).

Si les données précliniques révèlent des effets intéressants sur le plan de la rééquilibration inflammatoire, une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à cette régulation est un prérequis nécessaire à une meilleure définition des patients qui éventuellement pourraient bénéficier, par la suite, de ce traitement.

## Conclusion

La dysautonomie, surstimulation du système sympathique, est une complication précoce du choc septique associée à une altération des fonctions cardiaque et vasculaire et une immunosuppression. Son association à la mortalité semble avérée. Sa modulation est un enjeu qui pourrait se faire via l'inhibition des adrénorécepteurs  $\beta_1$  par un traitement  $\beta_1$ -bloquant. Néanmoins, si les preuves expérimentales sont en faveur de cette approche, l'accumulation des preuves cliniques n'est pas encore suffisante.

**Remerciements :** Ce travail est soutenu par la Fondation pour la recherche médicale (numéro de subvention FRM ECO20170637495 à MD).

**Liens d'intérêts :** Antoine Kimmoun et Bruno Levy déclarent avoir reçu des rémunérations de Baxter pour des conférences, des financements de congrès et symposium par Baxter et Amomed et de l'assistance technique d'Amomed pour la recherche expérimentale. Manon Durand, Huguette Louis, Caroline Fritz déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

1. Levy B, Fritz C, Tahon E, Jacquot A, Auchet T, Kimmoun A, (2018) Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. Crit Care 22: 52
2. Abraham E, Singer M, (2007) Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. Crit Care Med 35: 2408–2416

3. Dunser MW, Hasibeder WR, (2009) Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med* 24: 293–316
4. Annane D, Trabold F, Sharshar T, Jarrin I, Blanc AS, Raphael JC, Gajdos P, (1999) Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 458–465
5. Carrara M, Bollen Pinto B, Baselli G, Bendjelid K, Ferrario M, (2018) Baroreflex sensitivity and blood pressure variability can help in understanding the different response to therapy during acute phase of septic shock. *Shock* 50: 78–86
6. Ferreira JA, Bissell BD, (2018) Misdirected sympathy: the role of sympatholysis in sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med* 33: 74–86
7. Rudiger A, Singer M, (2016) Decatecholaminisation during sepsis. *Crit Care* 20: 309
8. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES, (2000) The sympathetic nerve — an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 52: 595–638
9. Scanzano A, Cosentino M, (2015) Adrenergic regulation of innate immunity: a review. *Front Pharmacol* 6: 171
10. de Montmollin E, Aboab J, Mansart A, Annane D, (2009) Bench-to bedside review: Beta-adrenergic modulation in sepsis. *Crit Care* 13: 230
11. Tank AW, Lee Wong D, (2015) Peripheral and central effects of circulating catecholamines. *Compr Physiol* 5: 1–15
12. Boillot A, Massol J, Maupoil V, Grelier R, Capellier G, Berthelot A, Barale F, (1996) Alterations of myocardial and vascular adrenergic receptor-mediated responses in *Escherichia coli*-induced septic shock in the rat. *Crit Care Med* 24: 1373–1380
13. Tang C, Liu MS, (1996) Initial externalization followed by internalization of beta-adrenergic receptors in rat heart during sepsis. *Am J Physiol* 270: R254–R263
14. Willis BC, Salazar-Cantu A, Silva-Platas C, Fernandez-Sada E, Villegas CA, Rios-Argaiz E, Gonzalez-Serrano P, Sanchez LA, Guerrero-Beltran CE, Garcia N, Torre-Amione G, Garcia-Rivas GJ, Altamirano J, (2015) Impaired oxidative metabolism and calcium mishandling underlie cardiac dysfunction in a rat model of post-acute isoproterenol-induced cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 308: H467–H477
15. Todd GL, Baroldi G, Pieper GM, Clayton FC, Eliot RS, (1985) Experimental catecholamine-induced myocardial necrosis. II. Temporal development of isoproterenol-induced contraction band lesions correlated with ECG, hemodynamic and biochemical changes. *J Moll Cell Cardiol* 17: 647–656
16. Schmittinger CA, Dunser MW, Torgersen C, Luckner G, Lorenz I, Schmid S, Joannidis M, Moser P, Hasibeder WR, Halabi M, Steger CM, (2013) Histologic pathologies of the myocardium in septic shock: a prospective observational study. *Shock* 39: 329–335
17. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE, (1996) Tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 183: 949–958
18. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG, (2018) Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care* 22: 174
19. Akinaga J, Lima V, Kiguti LR, Hebel-Barbosa F, Alcantara-Hernandez R, Garcia-Sainz JA, Pupo AS, (2013) Differential phosphorylation, desensitization, and internalization of alpha1A-adrenoceptors activated by norepinephrine and oxymetazoline. *Mol Pharmacol* 83: 870–881
20. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D, (2013) Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 13: 862–874
21. Elenkov IJ, Chrousos GP, (2002) Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 966: 290–303
22. Brown SM, Sorensen J, Lanspa MJ, Rondina MT, Grissom CK, Shahul S, Mathews VJ, (2016) Multi-complexity measures of heart rate variability and the effect of vasopressor titration: a prospective cohort study of patients with septic shock. *BMC Infect Dis* 16: 551
23. Brown SM, Tate MQ, Jones JP, Kuttler KG, Lanspa MJ, Rondina MT, Grissom CK, Mathews VJ, (2015) Coefficient of variation of coarsely sampled heart rate is associated with early vasopressor independence in severe sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med* 30: 420–425
24. Andreis DT, Singer M, (2016) Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. *Intensive Care Med* 42: 1387–1397
25. Elenkov IJ, Hasko G, Kovacs KJ, Vizi ES, (1995) Modulation of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production by selective alpha- and beta-adrenergic drugs in mice. *J Neuroimmunol* 61: 123–131
26. Nakada TA, Russell JA, Boyd JH, Aguirre-Hernandez R, Thain KR, Thair SA, Nakada E, McConechy M, Walley KR, (2010) Beta2-adrenergic receptor gene polymorphism is associated with mortality in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 181: 143–149
27. Tsao CM, Chen SJ, Shih MC, Lue WM, Tsou MY, Chen A, Liaw WJ, Wu CC, (2010) Effects of terbutaline on circulatory failure and organ dysfunction induced by peritonitis in rats. *Intensive Care Med* 36: 1571–1578
28. Sum CY, Yacobi A, Kartzinel R, Stampfli H, Davis CS, Lai CM, (1983) Kinetics of esmolol, an ultra-short-acting beta-blocker, and of its major metabolite. *Clin Pharmacol Ther* 34: 427–434
29. Pichot C, Geloan A, Ghignone M, Quintin L, (2010) Alpha-2 agonists to reduce vasopressor requirements in septic shock? *Med Hypotheses* 75: 652–656
30. Geloan A, Chapelier K, Cividjian A, Dantony E, Rabilloud M, May CN, Quintin L, (2013) Clonidine and dexmedetomidine increase the pressor response to norepinephrine in experimental sepsis: a pilot study. *Crit Care Med* 41: e431–e438
31. Miranda ML, Balarini MM, Bouskela E, (2015) Dexmedetomidine attenuates the microcirculatory derangements evoked by experimental sepsis. *Anesthesiol* 122: 619–630
32. Zhang J, Wang Z, Wang Y, Zhou G, Li H, (2015) The effect of dexmedetomidine on inflammatory response of septic rats. *BMC Anesthesiol* 15: 68
33. Hernandez G, Tapia P, Alegria L, Soto D, Luengo C, Gomez J, Jarufe N, Achurra P, Rebolledo R, Bruhn A, Castro R, Kattan E, Ospina-Tascon G, Bakker J, (2016) Effects of dexmedetomidine and esmolol on systemic hemodynamics and exogenous lactate clearance in early experimental septic shock. *Crit Care* 20: 234
34. Suzuki T, Morisaki H, Serita R, Yamamoto M, Kotake Y, Ishizaka A, Takeda J, (2005) Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit Care Med* 33: 2294–2301
35. Schmitz D, Wilsenack K, Lendemans S, Schedlowski M, Oberbeck R, (2007) Beta-adrenergic blockade during systemic inflammation: impact on cellular immune functions and survival in a murine model of sepsis. *Resuscitation* 72: 286–294
36. Hagiwara S, Iwasaka H, Maeda H, Noguchi T, (2009) Landiolol, an ultrashort-acting beta1-adrenoceptor antagonist, has protective effects in an LPS-induced systemic inflammation model. *Shock* 31: 515–520
37. Ackland GL, Yao ST, Rudiger A, Dyson A, Stidwill R, Poputnikov D, Singer M, Gourine AV, (2010) Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats. *Crit Care Med* 38: 388–394

38. Mori K, Morisaki H, Yajima S, Suzuki T, Ishikawa A, Nakamura N, Innami Y, Takeda J, (2011) Beta1-blocker improves survival of septic rats through preservation of gut barrier function. *Intensive Care Med* 37: 1849–1856
39. Wilson J, Higgins D, Hutting H, Serkova N, Baird C, Khailova L, Queensland K, Vu Tran Z, Weitzel L, Wischmeyer PE, (2013) Early propranolol treatment induces lung heme-oxygenase-1, attenuates metabolic dysfunction, and improves survival following experimental sepsis. *Crit Care* 17: R195
40. Ibrahim-Zada I, Rhee P, Gomez CT, Weller J, Friese RS, (2014) Inhibition of sepsis-induced inflammatory response by beta1-adrenergic antagonists. *J Trauma Acute Care Surg* 76: 320–327; discussion 327–328
41. Seki Y, Jesmin S, Shimojo N, Islam MM, Rahman MA, Khatun T, Sakuramoto H, Oki M, Sonobe A, Kamiyama J, Hagiya K, Kawano S, Mizutani T, (2014) Significant reversal of cardiac upregulated endothelin-1 system in a rat model of sepsis by landiolol hydrochloride. *Life Sci* 118: 357–363
42. Abdel Kawy HS, (2015) Low-dose carvedilol protects against acute septic renal injury in rats during the early and late phases. *Can J Physiol Pharmacol* 93: 443–450
43. Kimmoun A, Louis H, Al Kattani N, Delemazure J, Dessales N, Wei C, Marie PY, Issa K, Levy B, (2015) Beta1-adrenergic inhibition improves cardiac and vascular function in experimental septic shock. *Crit Care Med* 43: e332–e340
44. Wang Z, Wu Q, Nie X, Guo J, Yang C, (2016) Infusion of esmolol attenuates lipopolysaccharide-induced myocardial dysfunction. *J Surg Res* 200: 283–289
45. Wei C, Louis H, Schmitt M, Albuissou E, Orłowski S, Levy B, Kimmoun A, (2016) Effects of low doses of esmolol on cardiac and vascular function in experimental septic shock. *Crit Care* 20: 407
46. Lu Y, Yang Y, He X, Dong S, Wang W, Wang D, Zhang P, (2017) Esmolol reduces apoptosis and inflammation in early sepsis rats with abdominal infection. *Am J Emerg Med* 35: 1480–1484
47. Mathieu C, Desrois M, Kober F, Lalevee N, Lan C, Fourny N, Iche-Torres M, Tran TT, Le LT, Singer M, Mege JL, Bernard M, Leone M, (2018) Sex-mediated response to the beta-blocker landiolol in sepsis: an experimental, randomized study. *Crit Care Med* 46: e684–e691
48. Aboab J, Sebille V, Jourdain M, Mangalaboyi J, Gharbi M, Mansart A, Annane D, (2011) Effects of esmolol on systemic and pulmonary hemodynamics and on oxygenation in pigs with hypodynamic endotoxin shock. *Intensive Care Med* 37: 1344–1351
49. Calzavacca P, Lankadeva YR, Bailey SR, Bailey M, Bellomo R, May CN, (2014) Effects of selective beta1-adrenoceptor blockade on cardiovascular and renal function and circulating cytokines in ovine hyperdynamic sepsis. *Crit Care* 18: 610
50. Jacquet-Lagrez M, Allaouchiche B, Restagno D, Paquet C, Ayoub JY, Etienne J, Vandenesch F, Dauwalder O, Bonnet JM, Junot S, (2015) Gut and sublingual microvascular effect of esmolol during septic shock in a porcine model. *Crit Care* 19: 241
51. Hosokawa K, Su F, Taccone FS, Post EH, Pereira AJ, Herpain A, Creteur J, Vincent JL, (2017) Esmolol administration to control tachycardia in an ovine model of peritonitis. *Anesth Analg* 125: 1952–1959
52. Du W, Liu D, Long Y, Wang X, (2017) The beta-blocker esmolol restores the vascular waterfall phenomenon after acute endotoxemia. *Crit Care Med* 45: e1247–e1253
53. Uemura K, Kawada T, Zheng C, Li M, Sugimachi M, (2019) Low-dose landiolol reduces heart rate and cardiac oxygen consumption without compromising initial hemodynamic resuscitation in a canine model of endotoxin shock. *Shock* [Epub ahead of print]
54. Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Kampmeier T, Orecchioni A, D'Egidio A, Cecchini V, Landoni G, Pietropaoli P, Westphal M, Venditti M, Mebazaa A, Singer M, (2013) Microvascular effects of heart rate control with esmolol in patients with septic shock: a pilot study. *Crit Care Med* 41: 2162–8
55. Gore DC, Wolfe RR, (2006) Hemodynamic and metabolic effects of selective beta1 adrenergic blockade during sepsis. *Surgery* 139: 686–694
56. Schmittinger CA, Dunser MW, Haller M, Ulmer H, Luckner G, Torgersen C, Jochberger S, Hasibeder WR, (2008) Combined milrinone and enteral metoprolol therapy in patients with septic myocardial depression. *Crit Care* 12: R99
57. Balik M, Rulisek J, Leden P, Zakharchenko M, Otahal M, Bartakova H, Korinek J, (2012) Concomitant use of beta-1 adrenoceptor blocker and norepinephrine in patients with septic shock. *Wien Klin Wochenschr* 124: 552–556
58. Chen JX, Sun J, Liu YY, Jia BH, (2013) Effects of adrenergic beta-1 antagonists on hemodynamics of severe septic patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 93: 1243–1246
59. Morelli A, Singer M, Ranieri VM, D'Egidio A, Mascia L, Orecchioni A, Piscioneri F, Guarracino F, Greco E, Peruzzi M, Biondi-Zoccai G, Frati G, Romano SM, (2016) Heart rate reduction with esmolol is associated with improved arterial elastance in patients with septic shock: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 42: 1528–1534
60. Du W, Wang XT, Long Y, Liu DW, (2016) Efficacy and safety of esmolol in treatment of patients with septic shock. *Chin Med J* 129: 1658–1665
61. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, Orecchioni A, D'Egidio A, D'Ippoliti F, Raffone C, Venditti M, Guarracino F, Girardis M, Tritapepe L, Pietropaoli P, Mebazaa A, Singer M, (2013) Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 310: 1683–1691
62. Yang S, Liu Z, Yang W, Zhang G, Hou B, Liu J, Shi Q, (2014) Effects of the beta-blockers on cardiac protection and hemodynamics in patients with septic shock: a prospective study. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 26: 714–717
63. Wang Z, Wu Q, Nie X, Guo J, Yang C, (2015) Combination therapy with milrinone and esmolol for heart protection in patients with severe sepsis: a prospective, randomized trial. *Clin Drug Investig* 35: 707–716
64. Xinqiang L, Weiping H, Miaoyun W, Wenxin Z, Wenqiang J, Shenglong C, Juhao Z, Hongki Z, (2015) Esmolol improves clinical outcome and tissue oxygen metabolism in patients with septic shock through controlling heart rate. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 27: 759–763
65. Shang X, Wang K, Xu J, Gong S, Ye Y, Chen K, Lian F, Chen W, Yu R, (2016) The effect of esmolol on tissue perfusion and clinical prognosis of patients with severe sepsis: A prospective cohort study. *Biomed Res Int* 2016: 1038034
66. Pemberton P, Veenith T, Snelson C, Whitehouse T, (2015) Is it time to beta block the septic patient? *Biomed Res Int* 2015: 424308
67. Lira A, Pinsky MR, (2014) Should beta-blockers be used in septic shock? *Crit Care* 18: 304
68. Bougle A, Mira JP, (2014) Short-acting beta-blocker administration in patients with septic shock. *JAMA* 311: 736–737
69. Cortes DO, Taccone FS, Vincent JL, (2014) Short-acting beta-blocker administration in patients with septic shock. *JAMA* 311: 735–736
70. Lin GM, (2014) Short-acting beta-blocker administration in patients with septic shock. *JAMA* 311: 737
71. Morelli A, Ertmer C, Singer M, (2014) Short-acting beta-blocker administration in patients with septic shock—reply. *JAMA* 311: 737–738

72. Sanfilippo F, Santonocito C, Maybauer MO, (2014) Short-acting beta-blocker administration in patients with septic shock. *JAMA* 311: 736
73. Brown SM, Beesley SJ, Lanspa MJ, Grissom CK, Wilson EL, Parikh SM, Sarge T, Talmor D, Banner-Goodspeed V, Novack V, Thompson BT, Shahul S, (2018) Esmolol infusion in patients with septic shock and tachycardia: a prospective, single-arm, feasibility study. *Pilot Feasibility Stud* 4: 132
74. Zanotti Cavazzoni SL, Guglielmi M, Parrillo JE, Walker T, Dellinger RP, Hollenberg SM, (2010) Ventricular dilation is associated with improved cardiovascular performance and survival in sepsis. *Chest* 138: 848–855
75. Zolfaghari PS, Pinto BB, Dyson A, Singer M, (2013) The metabolic phenotype of rodent sepsis: cause for concern? *Intensive Care Med Expl* 1: 25
76. Wei C, Al Kattani N, Louis H, Albuissou E, Levy B, Kimmoun A, (2016) If channel inhibition with ivabradine does not improve cardiac and vascular function in experimental septic shock. *Shock* 46: 297–303
77. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, Castelain V, Barraud D, Cousson J, Louis G, Perez P, Kuteifan K, Noirot A, Badie J, Mezher C, Lessire H, Pavon A, (2013) The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care* 17: R65
78. Coppola S, Froio S, Chiumello D, (2015) Beta-blockers in critically ill patients: from physiology to clinical evidence. *Crit Care* 19: 119
79. Hamzaoui O, Teboul JL, (2015) The role of beta-blockers in septic patients. *Minerva Anesthesiol* 81: 312–319