

Modulation adrénergique et défaillance cardiaque au cours du sepsis : intérêt des bêtabloquants

Adrenergic modulation and heart failure during sepsis: place of beta-blockers

J. Aboab · E. de Montmollin · A. Mansart · D. Annane

Reçu le 10 octobre 2011 ; accepté le 29 janvier 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Malgré les progrès thérapeutiques récents, le choc septique conserve une mortalité trop élevée. Le système adrénergique est un modulateur clé du fonctionnement des organes et de l'homéostasie cardiovasculaire. Il pourrait être une nouvelle cible thérapeutique intéressante dans cette pathologie. La régulation β -adrénergique de la fonction immunitaire dans le sepsis est complexe et dépend du temps. Toutefois, l'activation β_2 ainsi que le blocage β_1 exercent un effet protecteur contre la réponse pro-inflammatoire, en modulant le profil de production de cytokines. Le blocage β_1 améliore l'homéostasie cardiovasculaire chez les animaux septiques, en abaissant la consommation d'oxygène du myocarde sans altérer la perfusion des organes. Il pourrait également avoir des effets antiapoptotiques. Par conséquent, les bêtabloquants, comme ils le font dans l'insuffisance cardiaque non septique, pourraient participer à l'amélioration de la dysfonction cardiovasculaire au cours du sepsis.

Mots clés Bêtabloquants · Choc septique · Système nerveux autonome · Défaillance cardiovasculaire

Abstract Despite recent therapeutic progress, sepsis is still responsible for unacceptably high mortality rates. The adrenergic system, a key modulator of organ function and cardiovascular homeostasis, may be an interesting new therapeutic target for septic shock. β -adrenergic regulation of the immune function in sepsis is complex and time-dependent. However, β_2 activation as well as β_1 blockade seem to downregulate the pro-inflammatory response by modulating the cytokine

production profile. β_1 blockade improves cardiovascular homeostasis in septic animals by lowering myocardial oxygen consumption without altering organ perfusion, and perhaps by restoring normal cardiovascular variability. β -blockers may also be of interest in the systemic catabolic response to sepsis, as they counteract epinephrine, which is known to promote hyperglycemia as well as lipid and protein catabolism. β_1 blockade, and β_2 activation improve sepsis-induced immune, cardiovascular, and coagulation dysfunctions. However, β_2 blockade seems beneficial regarding metabolism. Enough evidence has been accumulated in the literature to propose β -adrenergic modulation, β_1 blockade, and β_2 activation in particular, as new promising therapeutic targets for septic dyshomeostasis, altering favourably immune, cardiovascular, metabolic, and coagulation systems.

Keywords Beta-blockers · Septic shock · Autonomic nervous system · Cardiovascular failure

Introduction

Le système nerveux autonome (SNA) est passé en une dizaine d'années d'une structure anatomique neurologique à un système de régulation cellulaire étendu à la plupart des cellules de l'organisme. Il module le fonctionnement de la plupart des cellules notamment les cellules de l'inflammation. Des outils d'analyse relativement simples comme l'étude de la variabilité cardiovasculaire ont permis d'identifier le rôle central des dysfonctionnements du SNA au cours de l'insuffisance cardiaque non septique. Au cours du sepsis, ils ont également documenté l'existence d'anomalies fonctionnelles importantes.

Les bêtabloquants modulent la balance sympathique/parasympathique. Dans l'insuffisance cardiaque non septique, cela est associé à une amélioration de la survie. Au cours du choc septique, un effet analogue en rapport avec un rôle anti-inflammatoire et antiapoptotique pourrait exister.

J. Aboab · D. Annane (✉)
Service de réanimation, hôpital Raymond-Poincaré,
AP-HP, université de Versailles-Saint-Quentin,
104, boulevard Raymond-Poincaré, F-92380 Garches, France
e-mail : djillali.annane@rpc.aphp.fr

J. Aboab · E. de Montmollin · A. Mansart · D. Annane
Laboratoire d'étude de la réponse neuroendocrine au sepsis,
EA 4342, université de Versailles-Saint-Quentin, France

SNA

Anatomie fonctionnelle

Le SNA maintient les équilibres en régulant l'activité des grandes fonctions de l'organisme (Fig. 1) [1]. Il est constitué de deux composants : le système sympathique et parasympathique. L'acétylcholine est le neurotransmetteur du parasympathique et la norépinephrine celui du sympathique. La quasi-totalité des organes reçoivent une double innervation sympathique et parasympathique dont les effets sont opposés. Les neurotransmetteurs interagissent avec des récepteurs spécifiques muscariniques pour le parasympathique ou adrénergiques pour le sympathique. Ils appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR). Ces récepteurs partagent une structure commune caractérisée par sept domaines transmembranaires avec trois boucles extra-

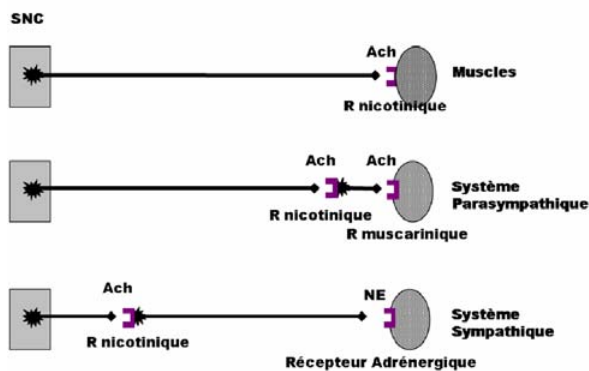


Fig. 1 Anatomie fonctionnelle du système nerveux autonome (SNA). Le SNA est constitué de centres axiaux, de ganglions périphériques (structure de relais entre le premier et le deuxième neurone) et de nerfs végétatifs pré- et postganglionnaires. Le système sympathique se caractérise par : la topographie exclusivement médullaire des centres intra-axiaux ; la situation du ganglion végétatif qui reste loin de l'effecteur et près de l'axe rachidien ; et un mode d'organisation segmentaire métamérique. Le système parasympathique se caractérise par : la longueur relative du premier neurone connecteur par rapport au deuxième neurone effecteur ; la situation du ganglion relais au voisinage immédiat ou dans la paroi du viscère et la topographie des centres primaires intra-axiaux, aux deux extrémités du névraxe. Le récepteur du ganglion végétatif est de type nicotinique pour le sympathique comme pour le parasympathique. Le neuromédiateur est l'acétylcholine. Le récepteur viscéral est muscarinique pour le parasympathique, son neuromédiateur est l'acétylcholine. Il est adrénergique pour le système sympathique, son neuromédiateur est la noradrénaline. Abréviations : Ach : Acétylcholine ; NE : noradrénaline

cellulaires et trois boucles intracellulaires, un N-terminal extracellulaire et un C-terminal intracellulaire. Ce sont des récepteurs dits métabotropiques. Le site de fixation du ligand interagit avec un canal ionique ou/et déclenche une cascade de signalisation intracellulaire. Cinq grandes familles de récepteurs adrénergiques peuvent être individualisées :

- les récepteurs $\beta 1$ qui prédominent au niveau cardiaque ;
- les récepteurs $\beta 2$ essentiellement exprimés au niveau vasculaire, bronchique, intestinal, ainsi que sur les leucocytes et les hépatocytes ;
- les récepteurs $\beta 3$ clonés depuis 1989 [2] surtout présents au niveau des adipocytes ;
- les récepteurs $\alpha 1$ dont la stimulation induit essentiellement une vasoconstriction ;
- les récepteurs $\alpha 2$ essentiellement exprimés au niveau des terminaisons présynaptiques sympathiques. Leur activation induit une diminution de la libération de norépinephrine.

Mécanismes généraux de la signalisation

La fixation des neurotransmetteurs aux récepteurs membranaires active des voies de signalisation intracellulaire qui orientent la cellule vers tel ou tel type de fonctionnement en fonction du type de protéine G activée (Fig. 2). Elles sont classées en 4 types (Gs ; Gi/o ; Gq/11 ; G12/13) et diffèrent par leur action sur les seconds messagers. Le type Gs active l'adénylate cyclase et les canaux calcium, le type Gi/o inhibe l'adénylate cyclase et active les canaux potassiques, le type Gq active la phospholipase C et le type G12/13 active les GTPases (guanosine triphosphatases) monomériques de la famille Rho [3]. À titre d'exemple, les récepteurs β sont couplés pour l'essentiel au type Gs qui active l'adénylate cyclase, alors que les récepteurs muscariniques sont essentiellement couplés au type Gi/o qui l'inhibe [3]. Ainsi en fonction du type de récepteur activé préférentiellement, l'activité de l'adénylate cyclase sera augmentée ou diminuée. Ces variations modulent, en aval, l'activité de la protéine-kinase A (PKA) qui régule elle-même l'activité de nombreuses protéines cibles. Ces dernières orienteront le fonctionnement cellulaire vers telle ou telle fonction. Les principales fonctions du SNA sont résumées dans le Tableau 1.

Rôle du SNA dans l'apparition de la défaillance cardiaque

Contrôle et adaptation de la contraction musculaire cardiaque

Le contrôle du fonctionnement myocardique est automatique et central. Il présente la particularité de posséder un

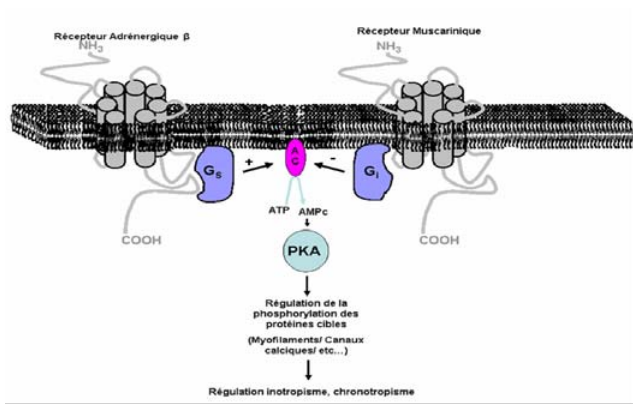


Fig. 2 Signalisation intracellulaire simplifiée des récepteurs du système nerveux autonome (SNA) : exemple des récepteurs adrénergique et muscarinique. Les récepteurs bêta comme les récepteurs muscariniques partagent une structure commune caractérisée par sept domaines transmembranaires avec trois boucles extracellulaires et trois boucles intracellulaires, un N-terminal extracellulaire et un C-terminal intracellulaire. Ce sont des récepteurs métabotropiques c'est-à-dire qu'ils sont couplés à des molécules (protéines G) qui interagissent avec un canal ionique ou déclenchent une cascade de signalisation intracellulaire. Il existe plusieurs types de protéines G qui peuvent activer (protéine G stimulatrice) ou inhiber (protéine G inhibitrice) telle ou telle fonction. Elles sont couplées à l'adénylate cyclase qui métabolise l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate (AMPc) qui active une protéine-kinase (PKA). Par exemple pour la contraction myocardique, ce second messager exerce son action par : 1) une phosphorylation du canal calcique lent qui augmente l'entrée de calcium lors du potentiel d'action cardiaque ; 2) une phosphorylation du phospholamban qui active la pompe calcium du réticulum sarcoplasmique, ce qui augmente également la contractilité ; 3) une phosphorylation du bêtarécepteur lui-même qui conduit à une désensibilisation si la stimulation se poursuit à une désensibilisation. Abréviations : G_s : protéine G stimulatrice ; G_i : protéine G inhibitrice ; AC : adénylate cyclase ; PKA : protéine-kinase A

rythme intrinsèque automatique induit par une dépolarisation réflexe au niveau du nœud sinusal (nœud de Keith et Flack). Le courant induit est transmis dans l'ensemble de l'oreillette puis au niveau des ventricules par l'intermédiaire du nœud atrioventriculaire (nœud d'Aschoff-Tawara), et du faisceau de His constitué des fibres de Purkinje. Parallèlement à cette commande locale, la puissance et la fréquence des contractions sont modulées et adaptées aux contraintes par le SNA. Le sympathique agit par le biais des catécholamines et le parasympathique par l'intermédiaire de l'acétylcholine.

Par définition l'insuffisance cardiaque, quelle que soit son origine, correspond à une incapacité pour le cœur à assurer un débit sanguin adapté aux besoins des organes. Pour compenser cette inadéquation, une hyperactivation sympathique entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et de la

contractilité. Initialement, cela permet de maintenir le débit cardiaque. Cependant, plus les concentrations de catécholamines circulantes sont importantes plus la mortalité des patients augmente, suggérant un effet délétère à long terme [4]. Trois mécanismes peuvent expliquer cet effet : la désensibilisation des récepteurs adrénergiques, l'apoptose et la cardiotoxicité de l'inflammation.

Mécanismes de désensibilisation des récepteurs adrénergiques

L'hyperstimulation des récepteurs adrénergiques provoque une diminution de la transmission du signal. Cette désensibilisation fait suite au découplage fonctionnel par phosphorylation du récepteur [5] et à l'internalisation du complexe ligand-récepteur. Le couplage récepteur-protéine G peut être inhibé par la phosphorylation de la région intracellulaire du récepteur. Les enzymes responsables de cette phosphorylation sont les *β-adrenergic receptor kinase* (BARK) [5]. Le récepteur phosphorylé est reconnu par des « arrestines » qui le rendent incapable d'initier l'échange GDP (guanosine diphosphate)-GTP (guanosine triphosphate) nécessaire à l'activation des protéines G. Les récepteurs phosphorylés auxquels l'arrestine est liée sont ensuite internalisés dans des vésicules. Ces récepteurs peuvent être recyclés (déphosphorylation) ou dégradés à l'occasion de la fusion des vésicules d'endocytose avec les lysosomes. Lors d'une exposition intense au ligand agoniste, une diminution de la synthèse de ces récepteurs [6] s'ajoute à ce phénomène et provoque une diminution du nombre total de récepteurs à la surface cellulaire. Les différents types de récepteurs adrénergiques ont une susceptibilité à la désensibilisation variable. Par exemple, les récepteurs β₂ y sont plus sensibles que les β₁ [7].

Effet proapoptotique de la stimulation adrénergique

L'hyperstimulation catécholaminergique induit également des lésions d'apoptose [8] médiées essentiellement par la stimulation des récepteurs β₁ [9]. Cette stimulation provoque une augmentation du calcium intracellulaire et de l'activité de la kinase II dépendante de la calmoduline et du calcium [10]. Le blocage de l'activité de cette calmoduline diminue les lésions d'apoptose. À l'inverse, sa stimulation les augmente [10]. Par opposition, la stimulation β₂ semble avoir un effet protecteur contre les mécanismes proapoptotiques via l'augmentation de l'activité des protéines G_i [11]. Au cours d'une stimulation β intense, il existe une balance entre l'activité proapoptotique β₁ [11] et antiapoptotique β₂ [12]. Les récepteurs β₁ étant plus nombreux au niveau du myocarde, des lésions induites par l'apoptose se développent. Ces phénomènes aboutissent à la réduction de la réponse pharmacologique aux agonistes β-adrénergiques et à la diminution des capacités de contractilité myocardique.

Organe	Nature du récepteur	Réponse
Cœur	$\beta_1 > \beta_2$	Tachycardie Force contractile
Coronaires	α β_1 et β_2	Constriction Dilatation
Vaisseaux	α β_2	Constriction Dilatation
Bronches	β_2	Relaxation
Tractus gastro-intestinal	β_2 β_2	Relaxation muscles lisses Contraction des sphincters
Appareil urinaire	β_2 α	Relaxation Contraction
Appareil reproductif (utérus)	β_2 α	Relaxation Contraction
Métabolisme	β_1 β_2	Augmentation lipolyse Induction glycogénolyse et néoglucogénèse

Interactions entre l'inflammation, l'activité du SNA et la défaillance cardiaque

La réaction inflammatoire provoquée par l'agression septique induit la libération de nombreuses cytokines dont la plupart ont des effets cardiopresseurs directs [13]. Comme dans l'insuffisance cardiaque d'autres origines, l'hyperstimulation adrénergique qui fait suite à l'atteinte cardiaque du sepsis provoque une diminution de la densité des récepteurs adrénergiques β [14]. Une altération de la transduction β -adrénergique secondaire à l'augmentation massive de la synthèse de monoxyde d'azote (NO) a également été identifiée au cours du sepsis [15]. En effet, le NO augmente le GMPc (guanosine monophosphate cyclique) via l'activation de la guanylate cyclase soluble et diminue l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) formé lors de l'activation du récepteur β -adrénergique (activation de la PKG et/ou de la phosphodiesterase GMPc-dépendante impliquée dans la dégradation endogène de l'AMPc) [16]. Cela revient à augmenter l'activité des protéines G inhibitrices et à diminuer celle des protéines G stimulatrices [17]. Ces phénomènes ont pour conséquence de diminuer la concentration du calcium intracytoplasmique [18] et donc l'inotropisme cardiaque.

Rôle du SNA au cours de la défaillance multiviscérale

Borovikova et al. ont démontré dans un modèle léthal de sepsis endotoxémique que la stimulation parasympathique était associée à une diminution de la libération de facteur de nécrose tumorale (TNF) et permettait de prévenir la survenue de la défaillance cardiovasculaire [19]. Parallèlement,

l'activation β_1 favorise les phénomènes pro-inflammatoires de l'immunité innée [20] ainsi que les phénomènes proapoptotiques [11], alors que l'activation β_2 est anti-inflammatoire et antiapoptotique [11]. Ces données démontrent que le SNA participe à la régulation de l'inflammation [21]. L'inverse peut également avoir lieu : l'inflammation modifie le fonctionnement du SNA. Chez l'homme, au décours du choc septique, des anomalies anatomiques des centres de commandes hypothalamiques du SNA ont été identifiées en post-mortem immédiat [22]. Au niveau fonctionnel, il existe un dysfonctionnement caractérisé par la disparition de l'oscillation neurohumorale induite par l'activité de ces centres. Cette disparition est associée à une plus grande fréquence de survenue des défaillances multiviscérales [23].

Au cours du choc septique, ces anomalies ont été objectivées à l'aide de l'analyse de la variabilité cardiovasculaire [23]. Expérimentalement, l'induction d'un *challenge* endotoxinique diminue la variabilité cardiovasculaire [24]. Cette diminution précède l'apparition de l'instabilité hémodynamique [24]. Chez l'homme, des résultats comparables ont été observés [25,26]. Si l'infection progresse et que le choc s'installe, ces anomalies s'aggravent [23]. Elles sont particulièrement importantes en cas de défaillance multiviscérale et/ou de pronostic défavorable [27]. Par contre, en cas d'évolution favorable, la variabilité cardiovasculaire semble se normaliser progressivement [28].

Méthodologie de l'analyse de la variabilité cardiovasculaire : étude du baroréflexe

La boucle de contrôle que constitue le baroréflexe est composée de différentes structures anatomiques : le barorécepteur,

ses voies afférentes, les centres d'intégration et ses efférences. L'exploration de cette boucle permet d'approcher le niveau d'activation du SNA. Afin de décrire les outils permettant cette exploration, il est utile de distinguer, le stimulus réalisé, le paramètre enregistré en réponse et le traitement appliqué au paramètre enregistré. Les stimuli utilisés sont habituellement, le tilt test, la manœuvre de Valsalva ou le massage du sinus carotidien. Le sepsis par les conséquences qu'il a au niveau du contrôle périphérique et central de la tension artérielle peut également être considéré comme un stimulus. Les deux paramètres les plus utilisés pour étudier la réponse à ces stimulations sont l'enregistrement de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Le traitement appliqué à ces enregistrements est l'analyse de la variabilité cardiovasculaire.

Variabilité cardiovasculaire

Plusieurs tests simples permettent d'explorer l'adaptabilité du SNA en fonction de la réponse de la fréquence cardiaque et/ou de la tension artérielle à différents stimuli. Le « tilt test » consiste à enregistrer les modifications de la fréquence cardiaque lors du passage du clino à l'orthostatisme. Si le SNA fonctionne normalement, la fréquence cardiaque augmente dans les premières secondes et ralentit ensuite. De même, l'exploration de la voie efférente parasympathique peut être réalisée par une compression des globes oculaires ou un massage d'un sinus carotidien. En l'absence d'atteinte du pneumogastrique, ces manœuvres entraînent une bradycardie. À côté de l'étude de cette composante transitoire, il existe une composante rythmique de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Cette composante peut être étudiée grâce aux techniques d'analyse spectrale. Le plus souvent, c'est la transformation de Fourier qui est utilisée. Elle permet le calcul du spectre de ces signaux. Il est représenté sur un graphique avec en abscisse les fréquences et en ordonnée une échelle de puissance [29] (Fig. 3).

Dans les années 1960, des travaux préliminaires ont identifié des pics de densités caractéristiques situés entre 0,04 Hz et 0,12 Hz, à partir d'enregistrements de fréquence cardiaque [30]. L'utilisation de substances parasympatholytiques ou sympatholytiques a permis de faire le lien entre la puissance de ces pics et l'activité sympathique/parasympathique [29]. Le blocage sympathique provoquait une diminution du pic de basse fréquence. Alors que le blocage parasympathique abaissait le pic de haute fréquence. À l'inverse, l'augmentation de l'activité parasympathique était associée à une augmentation du pic de basse fréquence et celle de l'activité sympathique à une augmentation du pic de haute fréquence. Des variations identiques étaient observées à partir de l'enregistrement de la tension artérielle [29].

À partir de ces résultats, un spectre d'intérêt pour l'étude de la variabilité cardiovasculaire allant de 0 à 0,4 Hz a été

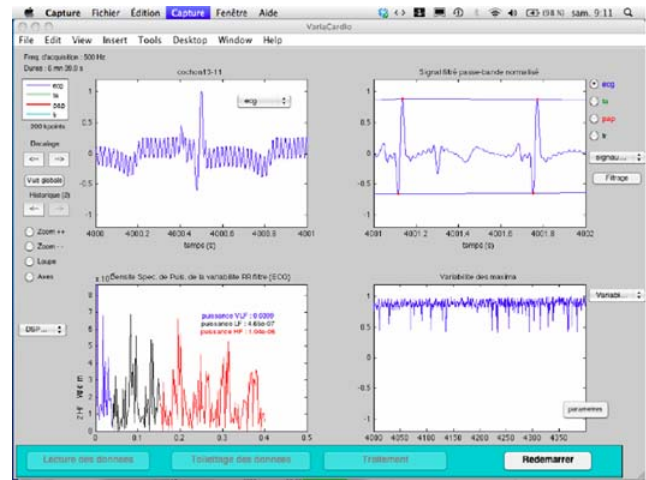


Fig. 3 Analyse spectrale. À partir d'un tracé électrocardiographique enregistré à au moins 200 Hz (cadre en haut à gauche — en l'occurrence cet enregistrement a eu lieu à 500 Hz), l'analyse de la variabilité débute par la détection de chaque complexe QRS (cadre en haut à droite). Cette détection permet de tracer une courbe décrivant les variations de l'espace entre deux QRS normaux (R–R) en fonction du temps (cadre en bas à droite). Cette analyse temporelle peut être enrichie d'une analyse spectrale. Le tracé du spectre à partir des données de R–R du fichier analysé est réalisé à l'aide d'une transformée de Fourier rapide. Le spectre obtenu (cadre en bas à gauche) permet de calculer la puissance en ordonnées en fonction de la bande de fréquence. Dans le cadre en bas à gauche, la puissance en haute fréquence (HF) dans la bande allant de 0,15 à 0,4 Hz est égale à $1,04 \cdot 10^{-6}$ (données personnelles)

défini. Au sein de cet intervalle, quatre bandes de fréquences ont été définies et deux d'entre elles sont utilisées pour approcher l'activité du SNA :

- la bande dite des basses fréquences (LF — 0,04 à 0,15 Hz chez l'homme) : l'oscillation dans cette bande de fréquences est connue sous le nom d'onde de Mayer. Il existe un pic, en général aux alentours de 0,12 Hz chez l'homme et de 0,4 Hz chez le rat. Les oscillations sont liées à l'activité du système baroréflexe. Cette bande de fréquence est considérée comme un reflet de l'activité sympathique [29] ;
- la bande dite des hautes fréquences (HF— 0,15 à 0,4 Hz chez l'homme) : l'oscillation dans cette bande de fréquences est connue sous le nom d'ondes de Traube-Hering. Pour la fréquence cardiaque, le rythme des oscillations à hautes fréquences serait lié à l'action du nerf vague sur le cœur [29]. Simultanément, un modèle de contrôle alterné entre les systèmes sympathique et parasympathique était proposé pour expliquer le contrôle cardiovasculaire du SNA [29]. Le rapport des puissances LF/HF permettrait de quantifier cette alternance [29].

Limites de la représentation fréquentielle

La transformée de Fourier permet d'enrichir la description du signal. Cependant, elle ne permet pas de réaliser une description conjointe en temps et en fréquence. L'étude de phénomènes dynamiques se déroulant sur une certaine période est donc pénalisée par ce mode d'analyse. Cela a conduit à développer des méthodes temps-fréquences qui décrivent l'évolution temporelle du contenu fréquentiel du signal. La méthode des ondelettes dont le principe est de décrire l'évolution d'un signal à différents niveaux de résolution temporelle est un exemple de ce type d'analyse [31]. Des outils mathématiques de traitement plus poussés basés sur le principe de non-linéarité et de chaos sont également proposés [32].

Utilisations de l'analyse de la variabilité cardiovasculaire

La première description de l'intérêt de l'étude de la variabilité cardiaque date de 1965 [33]. La diminution de la variabilité de l'intervalle entre deux battements cardiaques était associée à une souffrance fœtale qui imposait une extraction [33].

En cardiologie, la diminution de la variabilité est associée à une augmentation de la mortalité au cours de l'infarctus du myocarde [34] et de l'insuffisance cardiaque [35]. Cette diminution est quantifiée par la diminution de l'écart-type entre deux battements normaux et par la diminution de la puissance des bandes, LF et HF, décrites par Askelrod et al. [29]. Des études physiologiques, utilisant cet outil, ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de l'hypertension artérielle [29] et les processus de réinnervation dans les suites de transplantation cardiaque [29]. Certains médicaments comme les bêtabloquants restaurent cette variabilité disparue [36] et sont associés à une diminution de la mortalité [37]. La normalisation de l'activité du SNA, dont témoigne la restauration de la variabilité, est donc associée à une amélioration du pronostic.

Relation entre variabilité cardiovasculaire et sepsis

Au cours du sepsis, des dysfonctionnements du SNA expliquent en partie l'apparition de la défaillance cardiovasculaire. Ces anomalies sont approchées par l'analyse de la variabilité cardiovasculaire. Mais le lien entre le niveau d'inflammation et l'importance de la dysfonction du SNA est moins instinctif que celui qui existe avec les anomalies cardiovasculaires. Cependant, à l'occasion d'un *challenge* endotoxinique chez le lapin, un pic de LF est mesuré. Il témoigne d'une augmentation de l'activité sympathique. Il est rapidement suivi par une diminution de la puissance spectrale des bandes LF et HF témoignant d'une atteinte

fonctionnelle du SNA [24]. D'autres modèles ont confirmé ce lien entre réponse inflammatoire et variabilité cardiovasculaire [38].

Chez l'homme, l'intensité de l'inflammation est également associée à une diminution de la variabilité cardiovasculaire. Une étude portant sur plus de 600 sujets sains a montré que le taux des principaux paramètres inflammatoires était inversement corrélé à la variabilité cardiovasculaire [39]. Toujours chez le sujet sain, l'injection d'endotoxine provoque une diminution des indices de la variabilité cardiovasculaire [40]. Cette chute de la variabilité précède toute symptomatologie et pourrait servir de facteur prédictif de survenue d'un sepsis. Au cours du choc septique, cette altération de la variabilité de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque survient également très précocement [41]. Sa récupération est associée à un pronostic favorable [41]. À l'inverse, une persistance de ces altérations est associée à un pronostic très péjoratif [42].

Modulation β -adrénergique : intérêt des β -bloquants au cours de la défaillance cardiaque

Propriétés pharmacologiques générales

Les bêtabloquants sont des inhibiteurs compétitifs des catécholamines au niveau des récepteurs β -adrénergiques. Ils réduisent l'effet sur le récepteur d'une concentration donnée d'agoniste. Ils sont classés en fonction de leur sélectivité pour les récepteurs β_1 (aténolol) ou non (propranolol). Ils possèdent d'autres propriétés de moindre importance clinique : un effet stabilisant de membrane, pour certains un effet vasodilatateur (labétolol et céliprolol) ou bronchodilatateur (céliprolol). Leur caractère lipophile ou hydrophile a une importance pharmacocinétique. Enfin, la demi-vie est variable de 15 minutes pour l'esmolol à 24 heures pour le céliprolol.

Mécanisme d'action

Les bêtabloquants diminuent les besoins en oxygène du myocarde en réduisant la fréquence cardiaque, ce qui améliore le remplissage ventriculaire gauche, la fraction d'éjection et restaure la capacité des bêtarécepteurs à être stimulés. De plus, ils favorisent la redistribution du flux sanguin coronarien des couches sous-épicaudales vers les couches sous-endocardiques moins bien vascularisées. Ils ont également un effet antiarythmique. D'autres effets notamment anti-inflammatoires pourraient expliquer certains de leurs effets positifs [43].

Justification des bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque

Dans les années 1960, une diminution de la concentration des catécholamines intracardiaques a été mesurée au cours de l'insuffisance cardiaque [44]. En conséquence, l'hyperactivation adrénérurgique apparaissait comme un mécanisme compensateur adapté. Durant la même période, les études utilisant le propranolol à forte dose avaient montré une aggravation de l'insuffisance cardiaque [45], renforçant la notion que la stimulation adrénérurgique était bénéfique dans l'insuffisance cardiaque. Cependant, les tentatives pour augmenter cette stimulation se sont soldées par une augmentation de la mortalité des patients et l'apparition d'une nouvelle maladie : la cardiopathie aux catécholamines [46].

Les effets néfastes de cette stimulation adrénérurgique associés à la compréhension des mécanismes de désensibilisation et de *downregulation* des récepteurs β dans l'insuffisance cardiaque [47] ont justifié de tester à nouveau les bêtabloquants mais à des doses plus faibles que précédemment. En 1975, Waagstein et al. proposèrent à sept patients porteurs d'une insuffisance cardiaque sévère de tester des doses faibles de bêtabloquants. En quelques mois ce traitement permit d'améliorer la symptomatologie clinique des patients ainsi que les tests d'efforts [48]. Des travaux ultérieurs ont montré que les bêtabloquants amélioraient la fonction cardiaque et restauraient la réponse adrénérurgique par le biais de l'augmentation du nombre des β -récepteurs [49]. Ils permettaient également de normaliser l'activité de la protéine Gi et de diminuer celle des BARK [50]. D'autres effets sont observés et peuvent varier en fonction du type de bêtabloquant utilisé. Les β 1-bloquants auraient des effets antiapoptotiques [11] et anti-inflammatoires [20]. Les β 2-bloquants seraient plutôt proapoptotiques [11]. Ces effets cellulaires sont associés à une restauration de la variabilité cardiovasculaire [51] et à une amélioration de la fonction cardiaque des patients traités [37].

Justification des β -bloquants dans le choc septique

Études expérimentales

La première étude expérimentale de modulation du système β -adrénérurgique au cours du sepsis a eu lieu dans les années 1960. Elle a montré que l'administration de propranolol améliorait la pression artérielle, le pH sanguin, ainsi que la survie des animaux [52]. Le modèle utilisé était particulièrement sévère (léthal en quelques heures) et extrêmement tachycardisant. Plus récemment, l'utilisation de bêtabloquant non sélectif dans un modèle de rongeur moins sévère (léthal en 24–48 heures) a identifié une augmentation importante de la mortalité chez les animaux bêtabloqués [53]. L'effet anti-inflammatoire était inconstant et des phénomènes

proapoptotiques étaient présents [53]. Ces résultats peuvent paraître contradictoires. Mais les différences de modèle peuvent les expliquer. Dans le modèle le plus sévère et le plus tachycardisant, l'utilisation de bêtabloquants non sélectifs était bénéfique. Alors que dans le modèle le moins sévère, le blocage β 2 est susceptible de favoriser des phénomènes pro-inflammatoires [53] et proapoptotiques [11].

Parallèlement, il est apparu que l'utilisation de β 1 sélectifs, dans un modèle murin peu sévère, permettait d'obtenir un effet anti-inflammatoire important associé à une amélioration du pronostic [38]. Ainsi, le blocage β 1 permettrait de diminuer l'inflammation β 1-dépendante [20] tout en conservant l'effet anti-inflammatoire β 2 [54].

Concernant la contractilité, le blocage β 1 pourrait avoir des effets sur les processus de désensibilisation et d'apoptose plus importants que les β 2 [11]. Leur utilisation est associée à une amélioration importante de la contractilité myocardique [43]. Il est actuellement difficile de préciser si cet effet est lié à la diminution de l'inflammation ou à l'augmentation du nombre de récepteurs membranaires. Récemment, dans un modèle de sepsis endotoxémique particulièrement sévère, la diminution de la fréquence cardiaque de 20 % par rapport aux valeurs maximales enregistrées était associée à une amélioration du remplissage ventriculaire et à une tolérance macrohémodynamique particulièrement satisfaisante [55].

Études humaines

Chez l'homme, les bêtabloquants ont été testés dans de nombreuses situations hyperadrénérurgiques. Chez les victimes de brûlures étendues, ils limitent le catabolisme protéique [56]. En période périopératoire ou chez les patients traumatisés, ils participent à la régulation de l'inflammation et potentiellement améliorent le pronostic. En réanimation, un traitement préalable par bêtabloquant serait associé à une amélioration de la survie quelle que soit la pathologie ayant justifié l'hospitalisation [57]. Cet effet est plus important lorsque le bêtabloquant est cardiosélectif. Un effet positif est également observé chez les patients hospitalisés pour insuffisance respiratoire aiguë [58] et insuffisance cardiaque aiguë [59]. Enfin au cours du choc septique, une étude préliminaire a montré que l'utilisation d'un β 1-bloquant n'était pas associée à des effets indésirables significatifs [60]. Mais les conséquences sur l'inflammation et la variabilité cardiovasculaire sont inconnues.

Conclusion

La physiopathologie de la défaillance multiviscérale au cours du choc septique est de mieux en mieux comprise. Le déséquilibre pro/anti-inflammatoire et les lésions induites par l'activation de l'apoptose y jouent un rôle important. Le

SNA est en position de moduler ces différents phénomènes. Ces derniers influencent également son propre fonctionnement. Au cours de la défaillance multiviscérale, des anomalies anatomiques et fonctionnelles du SNA ont été identifiées et seraient associées au pronostic. Elles peuvent être approchées par l'analyse de la variabilité cardiovasculaire.

Au cours de l'insuffisance cardiaque non septique, les bêtabloquants ont permis d'améliorer la survie des patients. Des analogies existent entre cette pathologie et la défaillance myocardique du sepsis. Des données expérimentales suggèrent qu'ils pourraient avoir des effets favorables sur l'inflammation et la survie. Actuellement, aucune donnée humaine ne le confirme.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Kirstein SL, Insel PA (2004) Autonomic nervous system pharmacogenomics: a progress report. *Pharmacol Rev* 56:31–52
- Emorine LJ, Marullo S, Briand-Sutren MM, et al (1989) Molecular characterization of the human beta3-adrenergic receptor. *Science* 245:1118–21
- Ahlquist RP (1973) Adrenergic receptors: a personal and practical view. *Perspect Biol Med* 17: 119–22
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al (1984) Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 311:819–23
- Reiter E, Lefkowitz RJ (2006) GRKs and beta-arrestins: roles in receptor silencing, trafficking and signaling. *Trends Endocrinol Metab* 17:159–65
- Tsao PI, von Zastrow M (2000) Type-specific sorting of G protein-coupled receptors after endocytosis. *J Biol Chem* 275:11130–40
- Broadley KJ (1999) Review of mechanisms involved in the apparent differential desensitization of beta1- and beta2-adrenoceptor-mediated functional responses. *J Auton Pharmacol* 19:335–45
- Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al (1997) Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 336:1131–41
- Zaugg M, Xu W, Lucchinetti E, et al (2000) β -adrenergic receptor subtypes differentially affect apoptosis in adult rat ventricular myocytes. *Circulation* 102:344–50
- Zhu WZ, Wang SQ, Chakir K, et al (2003) Linkage of beta1-adrenergic stimulation to apoptotic heart cell death through protein kinase A-independent activation of Ca^{2+} /calmodulin kinase II. *J Clin Invest* 111:617–25
- Zheng M, Han QD, Xiao RP (2004) Distinct beta-adrenergic receptor subtype signaling in the heart and their pathophysiological relevance. *Sheng Li Xue Bao* 56:1–15
- Zhu WZ, Zheng M, Koch WJ, et al (2001) Dual modulation of cell survival and cell death by beta2-adrenergic signaling in adult mouse cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:1607–12
- Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, et al (1992) Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 257:387–9
- Tang C, Liu MS (1996) Initial externalization followed by internalization of beta-adrenergic receptors in rat heart during sepsis. *Am J Physiol* 270:R254–R63
- Balligand JL, Ungureanu D, Kelly RA, et al (1993) Abnormal contractile function due to induction of nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes follows exposure to activated macrophage-conditioned medium. *J Clin Invest* 91:2314–9
- Kumar A, Brar R, Wang P, et al (1999) Role of nitric oxide and cGMP in human septic serum-induced depression of cardiac myocyte contractility. *Am J Physiol* 276:R265–R76
- Wu LL, Yang SL, Yang RC, et al (2003) G-protein and adenylate cyclase complex-mediated signal transduction in the rat heart during sepsis. *Shock* 19:533–7
- Matsuda N, Hattori Y, Akaishi Y, et al (2000) Impairment of cardiac beta-adrenoceptor cellular signaling by decreased expression of G(s alpha) in septic rabbits. *Anesthesiology* 93:1465–73
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al (2000) Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 405:458–62
- Grisanti LA, Evanson J, Marchus E, et al (2010) Pro-inflammatory responses in human monocytes are beta1-adrenergic receptor subtype dependent. *Mol Immunol* 47:1244–54
- Tracey KJ (2011) Cell biology. Ancient neurons regulate immunity. *Science* 332:673–4
- Sharshar T, Gray F, Lorin de la Grandmaison G, et al (2003) Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet* 362:1799–805
- Pontet J, Contreras P, Curbelo A, et al (2003) Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *J Crit Care* 18:156–63
- Goldstein B, Kempinski MH, Stair D, et al (1995) Autonomic modulation of heart rate variability during endotoxin shock in rabbits. *Crit Care Med* 23:1694–702
- Annane D, Trabold F, Sharshar T, et al (1999) Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med* 160:458–65
- Aboab J, Polito A, Orlikowski D, et al (2008) Hydrocortisone effects on cardiovascular variability in septic shock: a spectral analysis approach. *Crit Care Med* 36:1481–6
- Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, et al (2005) Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med* 33:1994–2002
- Seely AJ, Christou NV (2000) Multiple organ dysfunction syndrome: exploring the paradigm of complex nonlinear systems. *Crit Care Med* 28:2193–200
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93:1043–65
- Chess GF, Tam RM, Calaresu FR (1975) Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *Am J Physiol* 228:775–80
- Pichot V, Gaspoz JM, Molliex S, et al (1999) Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes. *J Appl Physiol* 86:1081–91
- Goldberger AL (1996) Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 347:1312–4
- Hon EH, Lee ST (1965) The fetal electrocardiogram. *Am J Obstet Gynecol* 91:56–60
- La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al (1998) Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction). *Lancet* 351:478–84
- Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, et al (1997) Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 30:1009–14

36. Harasawa Y, Imaizumi T, Ando S, et al (1994) Influence of arotinolol hydrochloride on heart rate spectrum in hypertensive subjects. *Jpn Circ J* 58:326–37
37. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al (2000) Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 283:1295–302
38. Ackland GL, Yao ST, Rudiger A, et al (2010) Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats. *Crit Care Med* 38:388–94
39. Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, et al (2007) RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *Mol Med* 13:178–84
40. Jan BU, Coyle SM, Macor MA, et al (2010) Relationship of basal heart rate variability to in vivo cytokine responses after endotoxin exposure. *Shock* 33:363–8
41. Piepoli M, Garrard CS, Kontoyannis DA, et al (1995) Autonomic control of the heart and peripheral vessels in human septic shock. *Intensive Care Med* 21:112–9
42. Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, et al (2005) Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med* 33:1994–2002
43. Suzuki T, Morisaki H, Serita R, et al (2005) Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit Care Med* 33:2294–301
44. Braunwald E, Chidsey CA, Harrison DC, et al (1963) Studies on the function of the adrenergic nerve endings in the heart. *Circulation* 28:958–69
45. Epstein SE (1967) Clinical and hemodynamic appraisal of beta-adrenergic blocking drugs. *Ann NY Acad Sci* 139:952–67
46. Haft JI (1974) Cardiovascular injury induced by sympathetic catecholamines. *Prog Cardiovasc Dis* 17:73–86
47. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al (1982) Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med.* 307:205–11
48. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, et al (1975) Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 37:1022–36
49. Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, et al (1989) Increased beta-receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 79:483–90
50. Leineweber K, Rohe P, Beilfuss A, et al (2005) G-protein-coupled receptor kinase activity in human heart failure: effects of beta-adrenoceptor blockade. *Cardiovasc Res* 66:512–9
51. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al (2000) Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 36:1612–8
52. Berk JL, Hagen JF, Beyer WH, et al (1969) The treatment of endotoxin shock by beta-adrenergic blockade. *Ann Surg* 169:74–81
53. Oberbeck R, Schmitz D, Wilsenack K, et al (2004) Adrenergic modulation of survival and cellular immune functions during polymicrobial sepsis. *Neuroimmunomodulation* 11:214–23
54. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, et al (2000) The sympathetic nerve — an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 52:595–638
55. Aboab J, Sebillé V, Jourdain M, et al (2011) Effects of esmolol on systemic and pulmonary hemodynamics and on oxygenation in pigs with hypodynamic endotoxin shock. *Intensive Care Med* 37:1344–51
56. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, et al (2001) Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med* 345:1223–9
57. Christensen S, Johansen MB, Tønnesen E, et al (2011) Preadmission beta-blocker use and 30-day mortality among patients in intensive care: a cohort study. *Crit Care* 15:R87
58. Noveanu M, Breidhardt T, Reichlin T, et al (2010) Effect of oral beta-blocker on short and long-term mortality in patients with acute respiratory failure: results from the BASEL-II-ICU study. *Crit Care* 14:R198
59. Böhm M, Link A, Cai D, et al (2011) Beneficial association of beta-blocker therapy on recovery from severe acute heart failure treatment: data from the Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support trial. *Crit Care* 39:940–4
60. Gore DC, Wolfe RR (2006) Hemodynamic and metabolic effects of selective beta1-adrenergic blockade during sepsis. *Surgery* 139:686–94