



INTERACTIONS ENTRE β -BLOQUANTS ET MÉDICAMENTS ANESTHÉSQUES

Dan Longrois, Mihaela Agavriloaia, Sophie Provenchère

Département d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri Huchard, 75018 Paris.

E.mail : dan.longrois@bch.aphp.fr

INTRODUCTION ET OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

Dans le contexte péri-opératoire, les antagonistes des récepteurs β -adrénergiques (β -bloquants) utilisés pour le traitement chronique de plusieurs pathologies, sont habituellement prescrits le matin de l'intervention [1]. Leur réintroduction en postopératoire doit être rapide pour éviter les effets délétères associés au sevrage en β -bloquants [2]. Chez les patients qui ne reçoivent pas un traitement chronique par β -bloquants, l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) [1, 3] recommandent l'utilisation prophylactique des β -bloquants en péri-opératoire chez des patients à haut risque coronarien (ou ayant une coronaropathie documentée) devant bénéficier d'une chirurgie vasculaire (recommandation de classe I) ou d'une chirurgie non vasculaire considérée comme à risque (recommandation de classe II). Ces recommandations sont basées sur plusieurs études qui ont montré que l'utilisation prophylactique des β -bloquants en péri-opératoire diminue l'incidence de l'infarctus du myocarde (IDM) postopératoire. Dans toutes ces études, l'hypothèse physiopathologique était que les β -bloquants améliorent la balance entre consommation myocardique (MvO_2) et apports en oxygène en atténuant l'augmentation de la MvO_2 (par les effets chronotrope et inotrope négatifs) sans diminuer les apports [4]. En plus de la diminution de la MvO_2 , les β -bloquants pourraient diminuer l'incidence des complications cardiovasculaires après chirurgie non cardiaque par la stabilisation des plaques d'athérome et par des effets anti-inflammatoires [5].

Les recommandations ACC/AHA ont été rédigées avant la publication des résultats définitifs de plusieurs études récentes prospectives randomisées, multicentriques, qui ont confirmé l'effet des β -bloquants sur la diminution de l'incidence de l'IDM postopératoire mais qui n'ont pas mis en évidence une diminution de la mortalité postopératoire précoce [6-8]. Dans l'étude POISE [8], l'utilisation prophylactique de métoprolol était même associée à une surmortalité par rapport au placebo, probablement secondaire à l'hypotension artérielle, elle-même possiblement le résultat d'une interaction entre les β -bloquants et

les médicaments anesthésiques. Dans ce contexte, l'analyse des interactions entre les β -bloquants et les médicaments anesthésiques est importante comme suggéré par Boersma et Poldemans [5] dans une lettre qui accompagnait la publication de l'étude POISE [8].

Après un bref résumé de la pharmacologie et des indications thérapeutiques des β -bloquants, les questions auxquelles les auteurs de ce texte souhaitent répondre sont les suivantes :

- Existe-t-il des interactions entre les β -bloquants (utilisés en chronique ou en aigu) et les médicaments anesthésiques ?
- Quels sont les mécanismes qui sous-tendent ces interactions ?
- Quelles sont les conséquences cliniques de ces interactions ?
- Faut-il mener différemment l'anesthésie chez un patient qui reçoit un traitement chronique ou aigu par β -bloquants ?
- L'existence de ces interactions peut-elle expliquer l'absence d'effets favorables des β -bloquants en péri-opératoire [7, 8] ?

1. PHARMACOLOGIE ET INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES β -BLOQUANTS

Les β -bloquants sont une classe relativement hétérogène d'agents pharmacologiques, avec des caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différentes [9, 10]. Le Tableau résume les principales caractéristiques pharmacodynamiques des β -bloquants. Les différences importantes portent sur :

- La sélectivité pour les récepteurs β_1 - par rapport aux récepteurs β_2 -adrénergiques.
- L'activité sympathomimétique intrinsèque ou ASI (le xamotérol, le bucindolol et le nébivolol possèdent une ASI alors que le carvedilol, le bisoprolol et le métoprolol en sont dénués) [11].
- Les effets pharmacodynamiques supplémentaires (blocage des récepteurs α -adrénergiques pour le labétalol, effet vasodilatateur propre pour le carvedilol).

Ces différences pharmacodynamiques suggèrent que les interactions entre les β -bloquants et les agents anesthésiques comportent un effet de classe (tous les β -bloquants) et probablement des effets spécifiques, relativement peu étudiés, pour chaque molécule. Ce phénomène, d'effets spécifiques d'une molécule donnée de la classe des β -bloquants, est bien documenté dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique [12].

Dans le domaine de la pharmacocinétique, les différences entre β -bloquants, importantes pour la pratique de l'anesthésie, concernent :

- La lipophilie (par exemple pour le propranolol et le métoprolol) pouvant expliquer un effet direct sur le système nerveux central par augmentation du tonus vagal (cet effet pourrait contribuer aux effets cardioprotecteurs des β -bloquants lipophiles) [13].
- L'aténolol et le sotalol, molécules hydrophiles, auraient moins d'effets cardioprotecteurs que les β -bloquants lipophiles [14].
- Les demi-vies : très courte pour l'esmolol (quelques minutes), intermédiaire pour l'aténolol (4 à 6 heures) et plus longue (12 heures) pour le métoprolol à libération prolongée. Une demi-vie plus longue permet une diminution

plus constante dans le temps des valeurs de fréquence cardiaque, élément important pour les effets bénéfiques des β-bloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque [12] mais aussi probablement pour les effets secondaires comme l'hypotension artérielle ou la bradycardie, y compris dans le contexte péri-opératoire [8].

Tableau I

Principaux β-bloquants commercialisés en France et dans le monde (modifié d'après [12, 13])

Nom (DCI)	Sélectivité B1	Blocage α-récepteurs	Lipophilicité	Activité sympathomimétique intrinsèque	Autres caractéristiques
En France					
Atenolol	Oui	Non	Non	Non	Non
Acebutolol	+/-	Non	Non	+/-	Non
Bisoprolol	Oui	Non	Oui	Non	Non
Carvédilol	Non	Oui	Oui	Non	Protecteur vasculaire
Celiprolol	Oui	Non	Non	Sur récepteur B2	Non
Labétalol	Non	Oui	Oui	Non	Non
Metoprolol	Oui	Non	Oui	Non	Non
Propranolol	Non	Non	Oui	Non	Effet stabilisant de membrane
Sotalol	Non	Non	Non	Non	Anti-arythmique de classe III
Dans le monde					
Betaxolol	Non	Non	Oui	Non	Non
Bucindolol	Non	Non	Oui	+/-	Effet vasodilatateur
Nebivolol	Oui	Non	?	Non	Vasodilatation par activation de la NO synthase
Oxprenolol	Non	Non	Oui	Oui	Non
Pindolol	Non	Non	Faible	Oui	Non
Talinolol	Oui	Non	Faible	Non	Effet stabilisant de membrane
Timolol	Non	Non	Faible	Non	Effet anti-plaquettaire
Xamotérol	Oui	Non	Non	Marquée	Non

Les β-bloquants sont prescrits, avec relativement peu de controverses, pour le traitement de plusieurs pathologies comme : l'ischémie myocardique aiguë ou chronique, après un IDM chez les patients hémodynamiquement stables [11], l'insuffisance cardiaque chronique (les β-bloquants dénués d'ASI) [11, 15]. Dans d'autres pathologies comme l'hypertension artérielle, la place des β-bloquants dans l'arsenal thérapeutique reste controversée [11, 16].

Les effets bénéfiques des β-bloquants dans les indications thérapeutiques citées plus haut sont en relation avec [11] :

- La réduction de la MvO_2 par la diminution de la fréquence cardiaque et de la contractilité ainsi que de la pression artérielle systolique.
- L'augmentation du débit sanguin coronaire à cause de l'allongement du temps diastolique (les effets hémodynamiques des deux premiers points sont quasi immédiats pour les β-bloquants administrés par voie intraveineuse).

- La diminution de la concentration en acides gras qui sont arythmogènes.
- La redistribution du débit coronaire vers le sous endocarde.
- La diminution de l'adhésion plaquettaire.
- L'augmentation du seuil de fibrillation ventriculaire.
- La diminution de la taille de l'IDM.
- La diminution du risque de rupture cardiaque après un IDM.
- La diminution du risque de récurrence de l'IDM.

Dans l'insuffisance cardiaque chronique, les β -bloquants, par des mécanismes complexes, atténuent les effets néfastes du remodelage ventriculaire avec des effets mesurables sur la symptomatologie et les performances systoliques ventriculaires gauches mesurables après 2 à 6 mois de traitement [12].

2. INTERACTIONS ENTRE LES β -BLOQUANTS ET LES MÉDICAMENTS ANESTHÉSIIQUES

Ces interactions peuvent être analysées dans le cadre du traitement chronique ou aigu par β -bloquants.

Le traitement chronique par β -bloquants a été relativement peu étudié en ce qui concerne les interactions avec les médicaments anesthésiques modernes. En administration pendant 10 jours chez l'animal, le propranolol ne modifiait pas la CAM de l'halothane [17]. Chez le chien, le traitement chronique par le propranolol modifiait peu les effets hémodynamiques de fortes doses de sufentanil [28]. Chez l'homme, le traitement chronique par le propranolol atténuait la tachycardie induite par le pancuronium mais n'avait pas d'effet sur la fréquence cardiaque après administration de vécuronium [19].

En aigu, plusieurs études ont montré que l'injection de β -bloquants comme l'esmolol [20-22], le landiolol [23-25], le métoprolol [26] ou l'aténolol [27] prévenait (au moins partiellement) les réactions hémodynamiques à des stimuli nociceptifs comme l'intubation trachéale ou l'incision et diminuait les besoins en hypnotiques nécessaires pour atteindre le même niveau de profondeur de l'anesthésie [27]. Dans la majorité de ces études, les protocoles anesthésiques comportaient un hypnotique (propofol, isoflurane, sévoflurane), un morphinique (morphine, sufentanil, rémifentanil) et un curare. Dans plusieurs études, avec néanmoins des exceptions [27, 28], l'atténuation de la réponse hémodynamique aux stimuli nociceptifs était associée à une atténuation de la réaction d'éveil cortical estimée par l'analyse de l'électroencéphalogramme (EEG) [23-25, 29]. Ces études suggèrent que l'injection préalable d'un β -bloquant permet d'atténuer la réponse hémodynamique et EEG à un stimulus nociceptif. Néanmoins, ces études ne permettent pas de savoir si l'interaction porte sur le morphinique ou l'hypnotique ni de comprendre les mécanismes de l'interaction (pharmacodynamique versus pharmacocinétique).

3.1. INTERACTIONS ENTRE LES β -BLOQUANTS ET LES HYPNOTIQUES

Il a été montré que le landiolol diminuait d'environ 20 % [30] les doses de propofol nécessaires pour obtenir la perte de conscience. L'esmolol injecté avant le propofol diminuait également d'environ 25 % les besoins en propofol pour obtenir la perte de conscience [31, 32] mais ces résultats n'ont pas été retrouvés par tous les auteurs [33]. Pour l'esmolol, l'effet d'épargne de propofol est comparable à celui d'une dose d'alfentanil de 16 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ [32]. D'autres études n'ont

pas mis en évidence un effet d'épargne d'hypnotique induite par les β-bloquants. Ainsi, l'esmolol injecté 5 minutes après le début d'une induction par sévoflurane (avec un objectif de 1 CAM) ne modifiait pas les valeurs du BIS avant l'intubation orotrachéale [25]. Dans l'étude de Ménigaux et al, l'esmolol avait été injecté après le début de l'injection de propofol [29]. Avec ce protocole, l'adjonction de l'esmolol ne modifiait pas les valeurs de BIS avant l'intubation trachéale mais atténuait l'augmentation du BIS et la survenue des mouvements après intubation trachéale [29]. Dans l'étude de Johansen et al, l'esmolol (injecté probablement en même temps, non précisé dans l'étude que l'inhalation d'isoflurane) ne modifiait pas la CAM de l'isoflurane [20]. Les résultats de ces études suggèrent l'absence d'interaction entre l'esmolol et les hypnotiques.

Les différences entre les études ayant retrouvé une interaction entre esmolol et propofol (ou d'autres hypnotiques) et celles n'ayant pas retrouvé d'interaction pourraient être en relation avec la dose d'esmolol : pas d'interaction pour une dose de 1 mg.kg^{-1} d'esmolol suivie d'une perfusion continue de $0, 25 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ pour Orme et al. [33] mais interaction mesurable pour une dose de 2 mg.kg^{-1} , suivie par une perfusion continue adaptée à la fréquence cardiaque pour Smith et al [32]. Une autre explication des différences observées pourrait être, pour une même dose d'esmolol, un délai plus court entre l'injection du bolus d'esmolol et le début de l'injection du propofol. Un délai de 3 minutes était accompagné d'une interaction mesurable [31] alors qu'aucune interaction n'était retrouvée pour un délai de 5 minutes [33]. Enfin, le mode d'administration de l'hypnotique (perfusion continue de propofol et mesure de la dose nécessaire pour obtenir la perte de conscience versus objectif pré-défini pour la concentration/dose d'hypnotique) ainsi que la séquence d'administration (β-bloquants d'abord ou l'hypnotique d'abord) pourraient expliquer les différences entre les études.

Pour résumer, en l'absence d'une stimulation nociceptive, les β-bloquants diminuent de manière peu importante (moins de 20 %) les besoins en hypnotiques nécessaires pour atteindre un niveau défini de profondeur d'anesthésie. Chez des patients ASA 1, en l'absence d'une stimulation nociceptive, les β-bloquants injectés en aigu, associés à un hypnotique, ont peu d'effets sur les valeurs de fréquence cardiaque ou de pression artérielle [20]. L'absence d'effets hémodynamiques de l'association hypnotique-β-bloquant est un argument contre une interaction cliniquement importante. Néanmoins, les effets de l'esmolol (et ceux des autres β-bloquants) sur la pression artérielle surviennent de manière retardée et les effets hémodynamiques de l'interaction β-bloquants-hypnotiques n'ont pas été étudiés à distance (plusieurs heures) après l'injection. En effet, les β-bloquants diminuent la pression artérielle en partie par la diminution de la sécrétion de rénine, phénomène retardé par rapport à leur injection [12]. En revanche, en présence d'une stimulation nociceptive, les β-bloquants se comportent comme les morphiniques et diminuent les concentrations d'hypnotiques nécessaires pour éviter une réponse hémodynamique. L'interaction entre β-bloquants et hypnotiques en présence d'une stimulation nociceptive se traduit également par l'atténuation de la réaction d'activation de l'EEG et l'atténuation de la réponse motrice [29].

3.2. INTERACTIONS ENTRE β-BLOQUANTS ET MORPHINIQUES

L'interaction entre les β-bloquants et les morphiniques a été moins bien étudiée, en partie parce que l'injection de β-bloquants mime celle d'un morphinique

car ils atténuent la réponse hémodynamique à une stimulation nociceptive. Le traitement chronique par propranolol diminuait les doses cumulées de sufentanil nécessaires pour obtenir la perte de conscience, chez des patients devant bénéficier d'une chirurgie cardiaque, à une époque où les fortes doses de morphiniques constituaient le protocole anesthésique habituel [34]. L'esmolol, à la dose de 250 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ mais pas à la dose de 50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ potentialisait l'effet d'épargne hypnotique d'une concentration de 50 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ d'alfentanil [20].

L'interprétation des résultats de la littérature est en faveur d'une diminution par les β -bloquants des doses de morphiniques nécessaires pour atteindre un objectif thérapeutique. Cette interaction est probablement pharmacodynamique. La pharmacocinétique du rémifentanil n'était pas modifiée par l'esmolol chez le rat [35, 36].

3.3. INTERACTIONS ENTRE LES β -BLOQUANTS ET LES CURARES

L'esmolol augmente le délai avant le début de l'effet du rocuronium [37] et antagonise les effets du mivacurium [38] chez le lapin et de la succinylcholine chez le rat [39]. L'esmolol prolonge également les effets du mivacurium [38]. Les interactions entre les curares et les autres β -bloquants n'ont pas été étudiées.

Pour résumer, beaucoup d'études suggèrent que l'administration en chronique ou en aigu de β -bloquants atténue la réaction hémodynamique et EEG à une stimulation nociceptive mais a probablement un effet peu important sur la composante hypnotique de l'anesthésie en l'absence d'une stimulation nociceptive. Il est important de mentionner le fait que tous les β -bloquants prescrits en traitement chronique (carvédilol, bisoprolol par exemple) n'ont pas été étudiés en termes d'interactions avec les médicaments anesthésiques.

4. MÉCANISMES DES INTERACTIONS ENTRE LES β -BLOQUANTS ET LES MÉDICAMENTS ANESTHÉSQUES

Les mécanismes proposés dans la littérature sont les suivants : un effet direct des β -bloquants sur les voies nociceptives centrales qui serait responsable de l'atténuation de la réponse à une stimulation nociceptive et par voie de conséquence d'une diminution des influx spino-thalamiques et thalamo-corticaux responsables des réactions d'éveil cortical (visibles sur les index dérivés de l'analyse de l'EEG). Un argument direct en faveur de ce mécanisme serait que l'injection intrathécale d'esmolol atténue les effets nociceptifs de la formaline chez l'animal [40]. Des récepteurs β -adrénergiques sont présents au niveau du tronc cérébral [41, 42]. Un argument indirect serait que les agonistes β -adrénergiques comme l'adrénaline ont des effets inverses en induisant, en perfusion aiguë, une réaction d'éveil cortical [43]. Ces résultats suggèrent l'existence d'une interaction pharmacodynamique entre les hypnotiques et les β -bloquants où les β -bloquants (comme l'esmolol) pourraient remplacer [29, 44] ou potentialiser les morphiniques [20]. Néanmoins, ces hypothèses mécanistiques sur un effet central de l'esmolol sont peu compatibles avec le caractère peu lipophile de l'esmolol qui rend le passage rapide de la barrière hémato-encéphalique peu probable pour ce médicament. En plus de ces interactions pharmacodynamiques, l'hypothèse d'une modification de la pharmacocinétique des agents hypnotiques (surtout du propofol) par les β -bloquants par diminution du débit cardiaque [45] ou du débit sanguin hépatique a été proposée [30] mais cette hypothèse est controversée pour d'autres hypnotiques comme le sévoflurane [25] ou le desflurane [44].

5. CONSÉQUENCES CLINIQUES DES INTERACTIONS ENTRE BETA-BLOQUANTS ET MÉDICAMENTS ANESTHÉSQUES

Le domaine le plus important de ces interactions concerne les effets hémodynamiques. Une méta-analyse publiée en 2001 [46] portant sur les effets hémodynamiques liés à l'administration peropératoire, d'esmolol, a montré que ce médicament atténuait la réaction hémodynamique (tachycardie, hypertension artérielle) aux stimulations nociceptives au prix d'une bradycardie et d'une hypotension artérielle après l'induction. Le schéma d'administration associé à une efficacité et des effets indésirables acceptables était la perfusion continue de 0,5 mg.kg⁻¹.min⁻¹ pendant 4 minutes suivie d'une perfusion de 0,25 mg.kg⁻¹.min⁻¹. L'injection en bolus, compte tenu de la demi-vie d'élimination très courte (demi-vie initiale de 2 minutes, demi-vie de redistribution de 9 minutes) semble peu adaptée au contrôle de stimulations nociceptives prolongées (comme une intubation trachéale difficile). L'effet maximum pour une injection en bolus de 1 ou 2 mg.kg⁻¹ est observé après 1 minute pour la fréquence cardiaque et après 2 minutes pour la pression artérielle [46]. Les auteurs de la méta-analyse attiraient l'attention sur le risque d'hypotension artérielle lié à l'utilisation de l'esmolol.

Ces résultats suggèrent que lorsque les β-bloquants sont utilisés pour atténuer les réactions hémodynamiques à un stimulus nociceptif, ils entraînent un risque dose-dépendant d'hypotension artérielle peranesthésique. Compte tenu des interactions entre β-bloquants et médicaments anesthésiques, décrits plus haut, les résultats de la littérature suggèrent également qu'il serait judicieux, lorsqu'un β-bloquant est utilisé dans le cadre d'une anesthésie balancée (hypnotique et morphinique) de diminuer/titrer les médicaments anesthésiques en s'aidant des informations fournies par les moniteurs de profondeur de l'anesthésie [47].

6. FAUT-IL MODIFIER (ET COMMENT) LA GESTION DE L'ANESTHÉSIE CHEZ UN PATIENT RECEVANT UN TRAITEMENT CHRONIQUE PAR β-BLOQUANTS ?

Les patients recevant un traitement chronique par β-bloquants ont souvent de multiples co-morbidités. Celle qui risque de poser le plus de problèmes en peropératoire est l'insuffisance cardiaque chronique à cause de la diminution du débit cardiaque, de l'altération de la fonction rénale et des médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque (β-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques, spironolactone, etc.). Ces patients sont à risque accru d'hypotension artérielle peropératoire et posent deux types de problèmes :

- Un risque de surdosage anesthésique avec comme conséquence une hypotension artérielle et un allongement des délais pour obtenir le réveil anesthésique.
- Un risque de sous dosage anesthésique pouvant aboutir à la mémorisation explicite peropératoire. Chez des patients ayant une altération des fonctions cardiovasculaires et un traitement par β-bloquants, les signes « classiques » d'anesthésie inadéquate (tachycardie, hypertension artérielles en réponse à un niveau de stimulation nociceptive) peuvent être absents. A la fois la présence d'une cardiopathie et la prise chronique de β-bloquants sont des facteurs de risque de mémorisation explicite peranesthésique [48, 49]. La seule façon

d'atténuer le sur- et le sous dosage anesthésique est d'utiliser des algorithmes de titration et de monitorer la profondeur de l'anesthésie par des moniteurs qui analysent l'EEG [47].

L'analyse des données de la littérature suggère que le traitement chronique ou aigu par β -bloquants devrait modifier la conduite de l'anesthésie. A cause des co-morbidités justifiant le traitement par les β -bloquants et à cause des β -bloquants eux-mêmes, il existe à la fois un risque de sur- et de sous dosage anesthésique, des fois chez le même patient, à différents temps de l'anesthésie. Des médicaments anesthésiques ayant une pharmacocinétique rapide (alfentanil, rémifentanil, desflurane, sévoflurane, propofol) permettent d'ajuster plus rapidement les concentrations lors des stimulations nociceptives. Les moniteurs de profondeur d'anesthésie et l'utilisation des concentrations prédites au site effet pourraient permettre de titrer plus facilement les concentrations de médicaments anesthésiques en fonction des niveaux de stimulation. Néanmoins, ces considérations pharmacologiques et physiopathologiques nécessitent une confirmation de leurs bénéfices en terme de morbidité et de mortalité [48, 49].

7. EST-CE QUE LES INTERACTIONS ENTRE β -BLOQUANTS ET MÉDICAMENTS ANESTHÉSQUES ONT CONTRIBUÉ AUX EFFETS DÉLÉTÈRES DES β -BLOQUANTS UTILISÉS POUR LA PROPHYLAXIE DES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES EN CHIRURGIE NON CARDIAQUE ?

La communauté médicale est confrontée en 2009 à un dilemme. Pendant des années, de nombreux auteurs et les recommandations publiées en 2007 de l'ACC/AHA [1, 3] ont prôné l'utilisation prophylactique des β -bloquants en péri-opératoire sur la base de plusieurs études qui ont inclus un nombre relativement faible de patients et sur la base de méta-analyses qui ont montré un effet bénéfique des β -bloquants par la diminution de l'incidence des IDM postopératoires. Néanmoins, plusieurs études récentes [7, 8] ont confirmé l'effet des β -bloquants sur la réduction de l'incidence d'IDM postopératoires mais n'ont pas mis en évidence de bénéfice sur la survie après chirurgie non cardiaque. L'étude qui a inclus le plus de patients, l'étude POISE [8] a été conçue pour comparer l'utilisation de fortes doses de métoprolol (200 mg.j⁻¹, atteintes rapidement), contre placebo. Dans cette étude, la prise de métoprolol s'est accompagnée d'une diminution de l'IDM péri-opératoire mais d'une augmentation de la mortalité et du nombre d'accidents vasculaires cérébraux avec séquelles graves. Les patients ayant reçu du métoprolol avaient une incidence significativement plus élevée d'épisodes d'hypotension artérielle et de bradycardie, deux facteurs indépendamment associés à un risque accru de mortalité [8]. L'anesthésie avait été analysée dans l'étude POISE comme une « boîte noire » et nous ne disposons pas pour l'instant d'autres informations que « anesthésie générale » versus « anesthésie locorégionale » seules ou en association. Manifestement, aucune indication sur la conduite de l'anesthésie n'avait été fournie aux investigateurs et il est probable que l'incidence accrue des épisodes d'hypotension artérielle et de bradycardie chez les patients ayant reçu le métoprolol (et la sur-mortalité) soit, en partie au moins, en relation avec un surdosage anesthésique. D'autres facteurs comme l'hypovolémie postopératoire ont probablement aussi contribué à l'incidence plus élevée de l'hypotension artérielle.

Dans un commentaire associé à l'étude POISE, Eric Boersma et Don Poldermans soulèvent à juste titre le problème des effets hémodynamiques péri-opératoires des β-bloquants [5].

CONCLUSION

En conclusion, de nombreux arguments sont en faveur de l'existence d'interactions complexes entre les β-bloquants (à la fois en tant que classe thérapeutique et que molécules spécifiques) et les médicaments anesthésiques. Les β-bloquants potentialisent les effets des médicaments anesthésiques en atténuant la réponse hémodynamique à des stimulations nociceptives. Au-delà des aspects théoriques d'interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, il existe des preuves d'un risque accru d'hypotension artérielle et de bradycardie lorsque les β-bloquants sont prescrits en traitement chronique ou administrés de manière aiguë en per-anesthésie. Les interactions entre β-bloquants et médicaments anesthésiques doivent être une incitation à titrer de manière plus fine les médicaments anesthésiques. Même si l'administration prophylactique péri-opératoire de β-bloquants ne sera plus recommandée demain, la prise chronique des β-bloquants et les interactions avec les médicaments anesthésiques resteront probablement un problème per-anesthésique et péri-opératoire fréquent.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE et al. ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology. *Circulation* 2006; 113(22):2662-2674.
- [2] Shammash JB, Trost JC, Gold JM, Berlin JA, Golden MA, Kimmel SE. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J* 2001; 141(1):148-153.
- [3] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2007; 116(17):e418-e499.
- [4] Beattie WS, Wijeyesundera DN, Karkouti K, McCluskey S, Tait G. Does tight heart rate control improve beta-blocker efficacy? An updated analysis of the noncardiac surgical randomized trials. *Anesth Analg* 2008; 106(4):1039-48, table.
- [5] Boersma E, Poldermans D. Beta blockers in non-cardiac surgery: haemodynamic data needed. *Lancet* 2008; 372(9654):1930-1932.
- [6] Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, Kofoed-Enevoldsen A, Jensen G, Callesen T et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006; 332(7556):1482.

- [7] Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005; 41(4):602-609.
- [8] Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9627):1839-1847.
- [9] Bauman JL, Talbert RL. Pharmacodynamics of beta-blockers in heart failure: lessons from the carvedilol or metoprolol European trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004; 9(2):117-128.
- [10] Bristow MR, Feldman AM, Adams KF, Jr., Goldstein S. Selective versus nonselective beta-blockade for heart failure therapy: are there lessons to be learned from the COMET trial? *J Card Fail* 2003; 9(6):444-453.
- [11] Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol* 2007; 120(1):10-27.
- [12] Cleland JG. Beta-blockers for heart failure: why, which, when, and where. *Med Clin North Am* 2003; 87(2):339-371.
- [13] Kendall MJ. Clinical relevance of pharmacokinetic differences between beta blockers. *Am J Cardiol* 1997; 80(9B):15J-19J.
- [14] Hjalmarson A. Cardioprotection with beta-adrenoceptor blockers. Does lipophilicity matter? *Basic Res Cardiol* 2000; 95 Suppl 1:141-5.:141-145.
- [15] Abraham WT. Switching to evidence-based once-daily beta-blockers for improved adherence to medication across the continuum of post-myocardial infarction left ventricular dysfunction and heart failure. *Congest Heart Fail* 2008; 14(5):272-280.
- [16] Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD002003.
- [17] Tanifuji Y, Eger EI, II. Effect of isoproterenol and propranolol on halothane MAD in dogs. *Anesth Analg* 1976; 55(3):383-387.
- [18] Berthelsen P, Strom J, Eriksen J, Rasmussen JP. High-dose analgesic anesthesia with morphine or sufentanil in propranolol-treated dogs. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981; 25(5):447-452.
- [19] Zahl K, Ellison N. Influence of beta-blockers on vecuronium/sufentanil or pancuronium/sufentanil combinations for rapid induction and intubation of cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Anesth* 1988; 2(5):607-614.
- [20] Johansen JW, Schneider G, Windsor AM, Sebel PS. Esmolol potentiates reduction of minimum alveolar isoflurane concentration by alfentanil. *Anesth Analg* 1998; 87(3):671-676.
- [21] Johansen JW. Esmolol promotes electroencephalographic burst suppression during propofol/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 2001; 93(6):1526-31, table.
- [22] Johansen JW, Flaishon R, Sebel PS. Esmolol reduces anesthetic requirement for skin incision during propofol/nitrous oxide/morphine anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 86(2):364-371.
- [23] Kawaguchi M, Takamatsu I, Masui K, Kazama T. Effect of landiolol on bispectral index and spectral entropy responses to tracheal intubation during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2008; 101(2):273-278.
- [24] Miyazaki M, Kadoi Y, Takashi S, Sawano Y, Shimada H. Comparative effects of propofol, landiolol, and nicardipine on hemodynamic and bispectral index responses to endotracheal intubation: a prospective, randomized, double-blinded study. *J Clin Anesth* 2008; 20(4):257-262.
- [25] Oda Y, Nishikawa K, Hase I, Asada A. The short-acting beta1-adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 100(3):733-7, table.
- [26] Ghosh I, Bithal PK, Dash HH, Chaturvedi A, Prabhakar H. Both clonidine and metoprolol modify anesthetic depth indicators and reduce intraoperative propofol requirement. *J Anesth* 2008; 22(2):131-134.
- [27] Zaugg M, Tagliente T, Silverstein JH, Lucchinetti E. Atenolol may not modify anesthetic depth indicators in elderly patients—a second look at the data. *Can J Anaesth* 2003; 50(7):638-642.
- [28] Berkenstadt H, Loebstein R, Faibishenko I, Halkin H, Keidan I, Perel A. Effect of a single dose of esmolol on the bispectral index scale (BIS) during propofol/fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002; 89(3):509-511.
- [29] Menigaux C, Guignard B, Adam F, Sessler DI, Joly V, Chauvin M. Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 2002; 89(6):857-862.

- [30] Takizawa D, Saito S, Sato E, Hiraoka H, Kunimoto F, Goto F. Influence of landiolol on the dose requirement of propofol for induction of anesthesia. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19(5):597-599.
- [31] Wilson ES, McKinlay S, Crawford JM, Robb HM. The influence of esmolol on the dose of propofol required for induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 2004; 59(2):122-126.
- [32] Smith I, Van Hemelrijck J, White PF. Efficacy of esmolol versus alfentanil as a supplement to propofol-nitrous oxide anesthesia. *Anesth Analg* 1991; 73(5):540-546.
- [33] Orme R, Leslie K, Umranikar A, Ugoni A. Esmolol and anesthetic requirement for loss of responsiveness during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94(1):112-6, table.
- [34] Stanley TH, de Lange S, Boscoe MJ, de Bruijn N. The influence of chronic preoperative propranolol therapy on cardiovascular dynamics and narcotic requirements during operation in patients with coronary artery disease. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29(4):319-324.
- [35] Haidar SH, Moreton JE, Liang Z, Hoke JF, Muir KT, Eddington ND. Evaluating a possible pharmacokinetic interaction between remifentanyl and esmolol in the rat. *J Pharm Sci* 1997; 86(11):1278-1282.
- [36] Haidar SH, Moreton JE, Liang Z, Hoke JF, Muir KT, Eddington ND. The pharmacokinetics and electroencephalogram response of remifentanyl alone and in combination with esmolol in the rat. *Pharm Res* 1997; 14(12):1817-1823.
- [37] Szmuk P, Ezri T, Chelly JE, Katz J. The onset time of rocuronium is slowed by esmolol and accelerated by ephedrine. *Anesth Analg* 2000; 90(5):1217-1219.
- [38] Kim KS, Kim KH, Shin WJ, Yoo HK. Neuromuscular interactions between mivacurium and esmolol in rabbits. *Anaesthesia* 1998; 53(2):140-145.
- [39] Chang RY, Chern SC, Chiang YY, Liou MD, Tseng KF, Tsai SK. Neuromuscular interactions between succinylcholine and esmolol in the rat. *Acta Anaesthesiol Sin* 1994; 32(3):203-208.
- [40] Davidson EM, Doursout MF, Szmuk P, Chelly JE. Antinociceptive and cardiovascular properties of esmolol following formalin injection in rats. *Can J Anaesth* 2001; 48(1):59-64.
- [41] Berridge CW, Foote SL. Enhancement of behavioral and electroencephalographic indices of waking following stimulation of noradrenergic beta-receptors within the medial septal region of the basal forebrain. *J Neurosci* 1996; 16(21):6999-7009.
- [42] Berridge CW, Bolen SJ, Manley MS, Foote SL. Modulation of forebrain electroencephalographic activity in halothane-anesthetized rat via actions of noradrenergic beta-receptors within the medial septal region. *J Neurosci* 1996; 16(21):7010-7020.
- [43] Andrzejowski J, Sleigh JW, Johnson IA, Sikiotis L. The effect of intravenous epinephrine on the bispectral index and sedation. *Anaesthesia* 2000; 55(8):761-763.
- [44] Coloma M, Chiu JW, White PF, Armbruster SC. The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2001; 92(2):352-357.
- [45] Upton RN, Ludbrook GL, Grant C, Martinez AM. Cardiac output is a determinant of the initial concentrations of propofol after short-infusion administration. *Anesth Analg* 1999; 89(3):545-552.
- [46] Figueredo E, Garcia-Fuentes EM. Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: a meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(8):1011-1022.
- [47] Longrois D. Monitoring de la profondeur de l'anesthésie. *Conférences d'actualisation de la SFAR* 2008. Elsevier, 2008.
- [48] Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA et al. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008; 358(11):1097-1108.
- [49] Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9423):1757-1763.