
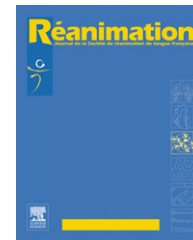




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Sevrage de la noradrénaline dans le choc septique

Norepinephrine weaning in septic shock

E. Kipnis*, B. Tavernier, B. Vallet

Fédération d'anesthésie-réanimation, service de réanimation chirurgicale, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille, 1, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France

Reçu le 15 novembre 2009 ; accepté le 5 janvier 2010

Disponible sur Internet le 20 janvier 2010

MOTS CLÉS

Noradrénaline ;
 Sevrage ;
 Précharge-
 dépendance ;
 Choc septique

Résumé La noradrénaline est le médicament recommandé en première intention dans les consensus nationaux et internationaux pour le traitement hémodynamique du choc septique, parallèlement au remplissage vasculaire. Cependant, aucune recommandation n'encadre le sevrage en noradrénaline qui suit nécessairement cette prise en charge hémodynamique. Or, les propriétés pharmacodynamiques justifiant l'utilisation de la noradrénaline au cours du choc septique, à savoir vasoconstriction veineuse et artérielle, permettent de « normaliser » rapidement l'hémodynamique macrocirculatoire au prix potentiel d'une malperfusion régionale et/ou microcirculatoire, d'autant plus que le remplissage n'aura pas été optimisé. Le sevrage en noradrénaline, qui « relâche » la contrainte exercée sur la circulation veineuse, constitue donc une étape pendant laquelle tout défaut de remplissage initial ou secondaire peut se révéler. Les rares études disponibles sur le sujet montrent que le mode de sevrage habituel en noradrénaline est arbitraire et prolonge inutilement son utilisation potentiellement délétère. Le sevrage en noradrénaline pourrait se concevoir comme une épreuve fonctionnelle hémodynamique au cours de laquelle serait évaluée la précharge-dépendance, démasquant un éventuel besoin en remplissage permettant de poursuivre et accélérer le sevrage ou, au contraire, un état de « noradrénaline dépendance » à respecter mais à réévaluer régulièrement. De telles épreuves de sevrage pourraient être envisagées précocement dans la prise en charge hémodynamique du choc septique, lors de toute stabilisation hémodynamique apparente, afin de prévenir ou éviter d'aggraver des troubles de perfusion régionales et microcirculatoires. Ainsi, l'enjeu du sevrage de la noradrénaline pourrait prendre une nouvelle dimension et mériter plus d'attention.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Norepinephrine;

Summary Norepinephrine has become a standard of care in the hemodynamic management of septic shock recommended in several international guidelines concomitantly to volume expansion. However, no guidelines exist concerning norepinephrine weaning that ensues. Furthermore, the pharmacodynamic effects that constitute the basis for norepinephrine use in

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ekipnis@gmail.com (E. Kipnis).

Weaning;
Septic shock;
Preload-dependency

septic shock, i.e., venous and arterial vasoconstriction, may rapidly restore macrocirculatory hemodynamics, albeit at the cost of latent regional or microcirculatory perfusion disorders, all the more so in the absence of optimal volume expansion. Norepinephrine weaning, which decreases stressed volume, may therefore crucially reveal any latent or persisting volume deficit. Despite this importance, norepinephrine weaning has received little attention, and has been shown to be arbitrarily performed, needlessly prolonging potentially harmful effects. Norepinephrine weaning could be viewed as hemodynamic functional tests during which preload dependency could be assessed and either reveal latent/residual need for volume expansion allowing weaning to be pursued in a shorter timeframe or reveal norepinephrine-dependence interrupting the process. Such norepinephrine weaning tests may even have an important role during the initial hemodynamic management of septic shock in order to prevent regional or microcirculatory perfusion disorders in apparently resuscitated septic shock. Thus, norepinephrine weaning in septic shock is an important issue that deserves more attention.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Pharmacocinétique

La noradrénaline (ou norépinephrine, ou L-arterenol/Levarterenol, ou L-norépinephrine) est une amine sympathomimétique naturelle endogène appartenant, comme la dopamine et l'adrénaline, au groupe des catécholamines. Possédant le même groupe catéchol, la noradrénaline se distingue de la dopamine, son précurseur lors de la synthèse endogène, par l'adjonction d'un groupe hydroxyle et de l'adrénaline, dont elle est le précurseur, par l'absence d'un groupe méthyle sur l'atome d'azote. La noradrénaline exogène est administrée sous forme de bitartrate en solution pour injection intraveineuse à 1 mg de noradrénaline base pour 1 mL de solution.

Hydrophile, la noradrénaline est faiblement distribuée dans les graisses et la dose est déterminée sur le poids idéal [1,2]. Comme toutes les catécholamines, elle est rapidement dégradée dans le sang par la monoamine oxydase ou recaptée au niveau présynaptique d'où le risque potentiel de crises hypertensives en cas d'imprégnation par inhibiteur de la monoamine oxydase ou imipraminiques. La dégradation très rapide explique une demi-vie de l'ordre de la minute à quelques minutes. Dans la première étude pharmacocinétique/pharmacodynamique de la noradrénaline chez des patients de réanimation, dans une population toutefois spécifique de traumatisés crâniens, il a été montré que la pharmacocinétique était modélisable en deux compartiments et les concentrations sanguines mesurées pouvaient être prédites à partir de la dose infusée [3].

Pharmacodynamique

La noradrénaline est classiquement décrite comme ayant des effets adrénérgiques α_1 vasoconstricteurs majeurs et β_1 inotropes modérés. En fait, cette schématisation excessive est issue d'études antérieures à la découverte de multiples récepteurs adrénérgiques. La noradrénaline possède en pratique des effets veinoconstricteurs majeurs, des effets vasoconstricteurs artériels surtout à doses élevées et des effets inotropes non négligeables [4]. À l'opposé de sa pharmacocinétique, la pharmacodynamique de la noradrénaline était totalement imprévisible dans les rares études menées en réanimation. Les effets hémodynamiques obser-

vés pour un régime d'administration identique montrent une variabilité interindividuelle extrême [3,5]. Ces données, associées à la pharmacocinétique rapide, imposent une utilisation de la noradrénaline en titration en fonction de l'effet recherché, en administration continue, puis un sevrage progressif.

Utilisation au cours du choc septique

Dès 2004, alors que les recommandations consensuelles nationales en vigueur préconisaient encore la dopamine comme catécholamine de première intention dans la prise en charge hémodynamique du choc septique [6], une enquête menée auprès des 433 départements de réanimation, soins intensifs et services d'accueil des urgences de l'annuaire de la SRLF a montré que les praticiens utilisaient en fait majoritairement la noradrénaline dans 52 % des cas, la dopamine n'étant utilisée que dans 39 % [7]. De même, l'étude SOAP, réalisée en 2002 par la Société européenne de réanimation, montrait que la noradrénaline était la catécholamine la plus utilisée au cours du choc septique par les réanimateurs européens (80 %) même si elle était utilisée en association dans 30 % des cas [8]. Sans détailler ni le débat ni les études sur l'efficacité respective des différentes catécholamines au cours du choc septique, ce choix prédominant de la noradrénaline faisait suite aux études montrant la supériorité de la noradrénaline sur la dopamine dans le rétablissement d'une PAM minimale [9,10] l'augmentation de la perfusion splanchnique et rénale [9], et la diminution de la mortalité [10]. Cette supériorité de la noradrénaline versus l'adrénaline a été contestée [11], notamment suite à une étude comparative récente [12], mais dans cette étude, la noradrénaline était associée à la dobutamine qui, par son action inodilatatrice et tachycardisante, peut diminuer l'efficacité pressive de la noradrénaline.

Ainsi, la noradrénaline est devenue la catécholamine de première intention dans les consensus, recommandations et avis d'experts nationaux et internationaux sur la prise en charge du choc septique [13,14]. Les recommandations de la conférence de consensus SRLF-Sfar de 2005 précisent : «À la phase initiale, l'urgence est au remplissage vasculaire systématique, l'hypovolémie étant constante. Aucun indice prédictif de la réponse au remplissage n'est nécessaire pour sa mise en œuvre. L'objectif recommandé est une

PAM supérieure à 65 mmHg (grade C). Lorsque l'hypotension engage le pronostic vital (par exemple, lorsque la pression artérielle diastolique [PAD] est <40 mmHg), le recours aux agents vasopresseurs doit être immédiat quelle que soit la volémie (grade E) ». Selon ces recommandations, le recours à la noradrénaline au cours du choc septique doit être rapide et précoce alors même que le remplissage est en cours. Ce point est d'ailleurs réitéré par la suite : « L'utilisation précoce de ces agents est recommandée car elle permet de limiter la survenue des défaillances viscérales (grade E) ».

Noradrénaline et précharge-dépendance

Le consensus de 2005 préconise le monitoring de la précharge-dépendance pour guider le remplissage par la suite : « Après la phase initiale, si le remplissage vasculaire doit être poursuivi, il doit s'effectuer en utilisant des indices prédictifs dynamiques de l'état de réserve de précharge (grade D) ».

Or, la noradrénaline peut, à elle seule, par mobilisation d'un volume contraint, corriger cette précharge-dépendance sans pour autant traiter les phénomènes physiopathologiques évolutifs au cours du choc septique tels que la fuite capillaire qui peut donc persister, voire s'aggraver alors que l'hémodynamique est apparemment optimisée.

Nouira et al. ont étudié les effets de la noradrénaline dans une modèle animal de choc hémorragique chez le chien sous ventilation mécanique [15]. L'hémorragie a entraîné une augmentation de la précharge-dépendance du débit cardiaque évaluée par la variation respiratoire de la pression artérielle pulsée (VPP) (de $12 \pm 9\%$ à $28 \pm 11,5\%$; $p < 0,001$), mais l'administration de noradrénaline, titrée afin de restaurer la PAM initiale, a ramené la VPP à sa valeur initiale alors que persistait un déficit volémique patent. Cette étude montre donc comment la noradrénaline peut, probablement par mobilisation d'un volume contraint, corriger en apparence l'hémodynamique macrocirculatoire en « masquant » un besoin résiduel en volume de remplissage, ce qui peut s'avérer salvateur en urgence extrême mais pourrait contribuer à l'installation de troubles de perfusion tissulaires et microcirculatoires graves au cours d'un choc septique évolutif ou réanimé.

Besoins occultes en remplissage au cours du choc septique réanimé

Dans l'étude princeps de Rivers et al. [16], malgré « l'optimisation » du remplissage selon le protocole du Early Goal Directed Therapy (EGDT), il persistait des patients avec une hyperlactatémie (lactatémie moyenne du groupe EGDT : $3,0 \pm 4,4$ mmol/L) et souffrant donc probablement de troubles de perfusion tissulaires/microcirculatoires, alors que les objectifs globaux d'oxygénation tissulaire étaient atteints grâce au remplissage et à la noradrénaline. Or l'estimation de l'adéquation de l'apport en oxygène aux besoins des tissus via la saturation veineuse centrale en O₂ (ScvO₂) dans l'EGDT peut « ignorer », outre un défaut d'extraction et/ou de consommation de l'oxygène, des phénomènes locaux d'hypoperfusion, les SvO₂ tissulaires locales se « diluant » avec d'autres plus satisfaisantes, expli-

quant de fait l'importance du shunt fonctionnel tissulaire observée au cours du choc septique. Ainsi, Vallée et al. ont montré, chez des patients en choc septique réanimés selon un protocole d'EGDT, ayant une hypoperfusion persistante suspectée par la mise en évidence d'une hyperlactatémie, que la différence veineuse centrale artérielle en PCO₂ (P[v-a]CO₂ ou « CO₂ gap ») permettait d'identifier des patients ayant un état de malperfusion péjoratif malgré une oxygénation tissulaire globale apparemment satisfaisante [17]. De même, Mekontso-Dessap et al. ont montré rétrospectivement chez 89 patients en réanimation (30 en SDRA, 47 en choc septique et 12 en défaillance cardiaque) que la saturation veineuse en oxygène (SvO₂) ne permettait pas de prédire l'élévation de la lactatémie mais qu'en revanche, l'élévation de la P(v-a)CO₂ était significativement corrélée à une hyperlactatémie témoignant de malperfusion ($p < 0,0001$) pour une valeur seuil aux alentours de 6 mmHg et une aire sous la courbe ROC de $0,75 \pm 0,04$ [18].

Il est donc possible, chez certains patients en choc septique dont l'hémodynamique est stabilisée, en particulier par l'utilisation de noradrénaline et chez qui les buts de l'EGDT ont été atteints, que la perfusion tissulaire puisse en réalité être encore améliorée par le remplissage vasculaire. Cela est à ce point redouté que la notice d'utilisation de la noradrénaline de la Food and Drug Administration (FDA) américaine [19] souligne à quatre reprises et sous des formes différentes, les risques de sous-évaluation du remplissage chez les patients traités par noradrénaline (Annexe 1). Toutefois, malgré ces craintes, étant donné le degré de vasoplégie et de diminution de la vasoréactivité lors du choc septique, l'administration de noradrénaline n'a montré principalement que des bénéfices, y compris dans l'amélioration de la perfusion régionale de territoires au niveau desquels une vasoconstriction délétère était redoutée, tels que les territoires de circulation splanchnique et rénale [20–22]. De plus, il est difficile d'attribuer avec certitude à la noradrénaline les complications typiquement rapportées à type d'ischémie digitale, voire de membre, étant donné que, chez ces patients en choc septique grave, coexistent des altérations microcirculatoires et endothéliales procoagulantes septiques thrombogènes.

En revanche, lors de l'amélioration de l'état clinique du patient, de la régression de la vasoplégie et de la récupération d'une vasoréactivité, le risque potentiel de vasoconstriction excessive et de malperfusion tissulaire réapparaît théoriquement d'autant plus que des mécanismes physiopathologiques atténuant les effets vasoconstricteurs de la noradrénaline tels que la synthèse excessive de NO par le muscle lisse vasculaire régressent aussi, et alors même que la production endothéliale de NO n'est pas restaurée [23]. C'est donc lors de la phase de stabilisation, après avoir atteint les buts de la réanimation initiale des premières heures grâce à un remplissage variable et la perfusion de noradrénaline, qu'il y a potentiellement à la fois une situation de précharge-dépendance « masquée » accessible au remplissage et une éventuelle vasoconstriction excessive par rapport à une vasoplégie et une hyporéactivité vasculaire en régression. C'est durant cette phase que sont souvent observées, y compris dans les études de la littérature, des valeurs de PAM plus élevées que l'objectif initial, constat qui devrait peut-être inciter à essayer de diminuer les doses de noradrénaline plus systématiquement. Il peut

ainsi être noté que dans l'étude Rivers et al., la PAM obtenue dans chacun des deux groupes (EGDT et témoin) dépasse largement 75 mmHg dès la sixième heure (95 ± 19 mmHg dans le groupe EGDT). Ainsi, la phase pendant laquelle est institué le sevrage en noradrénaline apparaît comme étant une fenêtre thérapeutique potentielle pour le dépistage et la correction de besoins persistants de remplissage masqués par la noradrénaline, voire de troubles vasoconstrictifs et/ou microcirculatoires en rapport.

Sevrage de la noradrénaline

La chirurgie du phéochromocytome constitue un modèle de vasoconstriction par noradrénaline et de son sevrage brutal lors de l'exérèse de la tumeur sécrétant la noradrénaline. L'attitude classique consiste en une vasodilatation pharmacologique pendant que les vaisseaux drainant la tumeur sont encore perméables, suivie d'un remplissage pour corriger l'hypotension survenant dès la ligature de la veine de drainage. Or une étude a montré que les hypotensions sévères lors du sevrage brutal à la ligature de la veine efférente pouvaient être prévenues par une stratégie de remplissage visant à minimiser la précharge-dépendance guidée par la variation respiratoire de la composante systolique de la pression pulsée [24]. De plus, quand une hypotension survenait, la mesure de cet indice de précharge-dépendance permettait d'orienter efficacement par remplissage ou recours à un vasoconstricteur la correction de l'hypotension [24]. Cela constituait une première indication que le sevrage, ici brutal, en noradrénaline peut effectivement dévoiler (ou créer) un état de précharge-dépendance inapparent (ou inexistant) auparavant.

Concernant le sevrage programmé en noradrénaline au cours du choc septique, il n'existe à ce jour que très peu de données dans la littérature. En effet, les seules études publiées sur le sevrage en noradrénaline sont très indirectes et ne concernent que la stabilité hémodynamique lors des changements de seringue chez des patients de réanimation [25–27]. De même, il n'existe aucune recommandation récente ou précise concernant ce sevrage dans les consensus, recommandations ou avis d'experts de l'utilisation des catécholamines dans le choc septique, les seules recommandations succinctes et floues remontant à 1996 [6] (Annexe 2).

Un sondage en cours, réalisé par questionnaire en ligne auprès des praticiens en réanimation et/ou anesthésie-réanimation en France (données personnelles), montre, dans une analyse préliminaire des réponses d'un échantillon de 80 participants, que les praticiens sont plus nombreux à avoir une attitude claire sur la prescription de dose de noradrénaline que sur le sevrage (86 % versus 56 %). Lorsqu'une attitude concernant le sevrage est rapportée, il s'agit très majoritairement d'un protocole sur cible (94 %), cette cible étant très majoritairement la PAM (88 %). Les décrets lors du sevrage sont majoritairement de 0,1 mg/h, voire 0,2 mg/h, sur un rythme d'un à deux décrets par heure. En combinant ces deux informations, on aboutit à un sevrage théorique moyen de 0,13 mg/h par 1,3 heures. Un tel sevrage, à partir de faibles doses telles que 0,5 mg/h, est réalisé en quatre à cinq heures, ce qui semble accep-

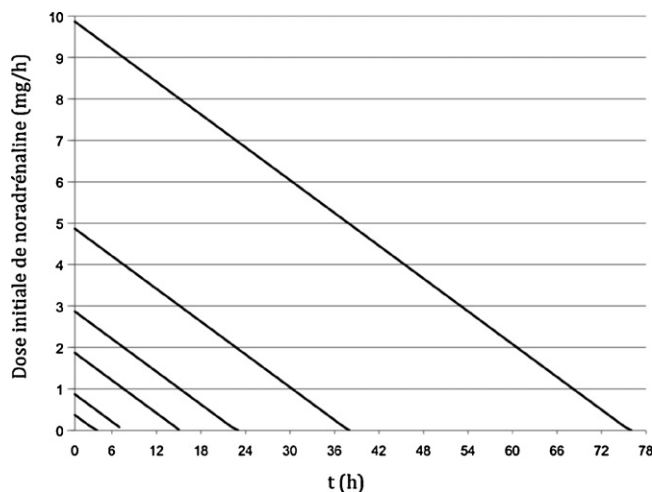


Figure 1 Durée simulée du sevrage habituel en noradrénaline. Durées moyennes de sevrage en noradrénaline à partir d'une gamme de doses initiales simulée d'après un échantillon de données recueillies par sondage auprès de 80 praticiens en réanimation ou anesthésie-réanimation en assimilant le sevrage à un processus linéaire sur la moyenne pondérée des pratiques en décrets par heure et en fréquence de décrémentation.

table (Fig. 1). En revanche, à partir de doses plus élevées telles que 2 à 3 mg/h, ce qui est relativement banal à la phase d'état du choc septique, ce délai de sevrage atteint 15 à 38 heures.

En réalité, la durée du sevrage dans la pratique est probablement encore plus longue. Dans la seule étude publiée à ce jour concernant spécifiquement le sevrage de la noradrénaline au cours du choc septique [28], le sevrage « clinique », pourtant effectué au lit du patient par des praticiens, n'était pas linéaire mais, dans l'exemple présenté dans l'étude, plutôt composé de trois phases :

- une première, grossièrement linéaire, aboutissant à une instabilité hémodynamique entraînant ralentissement/interruption du sevrage ;
- une phase de stabilisation sans sevrage ;
- enfin, une seconde phase linéaire aboutissant au sevrage complet.

Dans ce travail, qui visait à comparer un sevrage « standard » à un sevrage automatisé par pilotage informatique, environ 60 % des patients recevaient encore de la noradrénaline à 72 heures et environ 25 % à 120 heures (Fig. 2).

Dès lors, il apparaît, avec toutes les limites liées au manque de données sur ce sujet, que nous pratiquons majoritairement un sevrage de la noradrénaline très arbitraire, ne reposant sur aucune donnée objective, plus ou moins stéréotypé et/ou protocolé, aboutissant à un sevrage horaire/bi-horaire long et donc pouvant prolonger inutilement l'administration de noradrénaline dans une phase propice à la vasoconstriction excessive par rapport à de possibles besoins persistants en remplissage.

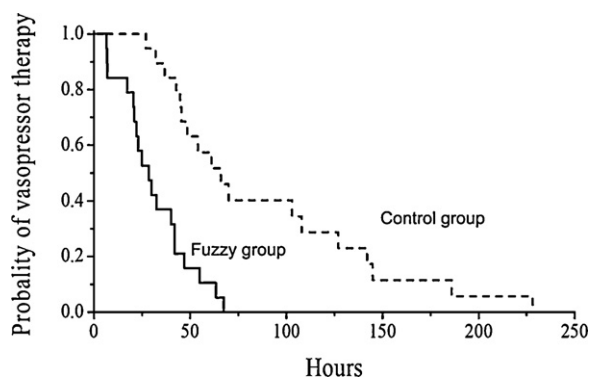


Figure 2 Sevrage en noradrénaline habituel versus sevrage assisté par logiciel. Courbes de Kaplan-Meier décrivant la probabilité d'un patient d'être sous noradrénaline au cours du temps. La ligne interrompue concerne le groupe témoin de patients sevrés selon l'habitude du service (*control group*), la ligne pleine concerne le groupe de patients sevrés en boucle fermée entre la seringue autopulsée et un logiciel pilotant le processus par un algorithme fondé sur la « logique floue » (*fuzzy group*). Comparaison des deux décroissances au cours du temps par test de Breslow ($p < 0,0001$). Merouani et al. [28] avec la permission de BioMed Central.

Optimisation du sevrage en noradrénaline

Quelles stratégies pourraient raccourcir ce temps de sevrage potentiellement délétère? La première stratégie novatrice a été rapportée dans une étude utilisant un algorithme informatique reposant sur le concept de « logique floue » afin de piloter automatiquement (avec débrayage humain sur des limites préprogrammées) le processus du sevrage (et de gestion des doses avant sevrage) [26]. Ce travail montre une diminution du temps sous noradrénaline qui passe de 57,5 heures (43,7–117,5) à 28,5 heures (20,5–42,0) (Fig. 2). L'efficacité du système pourrait être imputable, d'une part, aux plus faibles mais constantes diminutions de doses permises par le système alors que les cliniciens avaient tendance à pratiquer des diminutions plus importantes, entraînant de plus grandes variations tensionnelles, et, in fine, ralentissant, voire interrompant le sevrage. D'autre part, lors de la phase de ralentissement de l'efficacité du sevrage, les cliniciens cessaient toute tentative alors que l'algorithme procédait par oscillations, avec des allers-retours constants, produisant des diminutions minimes mais aboutissant au total en une décroissance curvilinéaire accélérée de la noradrénaline. Toutefois, cette étude ne répond pas à la question de la réapparition d'une précharge-dépendance lors du sevrage car cette dernière n'était pas explorée et les hypotensions étaient traitées par ré-augmentation, parfois marquée, du débit d'administration de la noradrénaline.

Une autre étude, plus ancienne, de Sakka et al. [29], a abordé le problème du sevrage de noradrénaline et du remplissage. En effet, dans cette étude de dix patients de réanimation en choc septique, un remplissage vasculaire d'environ 500 à 1000 mL d'hydroxyéthylamidon 200 kDa était effectué à deux reprises (765 ± 233 mL, puis 705 ± 222 mL) sur quatre heures pendant lesquelles la nora-

dadrénaline était diminuée de $0,54 \pm 0,25 \mu\text{g}/\text{kg}$ par minute à $0,21 \pm 0,06 \mu\text{g}/\text{kg}$ par minute avec une PAM maintenue supérieure ou égale à 80 mmHg. Dans cette étude, l'objectif était de diminuer la noradrénaline en apportant un remplissage vasculaire, mais sans aucune évaluation de la précharge-dépendance. Toutefois, parmi les paramètres hémodynamiques étudiés, il est intéressant de noter que la pression veineuse centrale (PVC) de départ des patients variait entre des valeurs en deçà et au-delà des buts affichés d'un remplissage calqué sur l'EGDT de Rivers ($11 \pm 5 \text{ mmHg}$) et qu'à l'issue du remplissage sur quatre heures, alors que la noradrénaline avait certes été diminuée de moitié, la PVC avait atteint des valeurs très élevées ($20 \pm 8 \text{ mmHg}$). Dès lors, bien que le remplissage arbitraire ait « permis » un sevrage de la noradrénaline sans diminution de la PAM, cela s'est possiblement fait au prix d'un remplissage vasculaire excessif, favorisant l'œdème tissulaire dont pourrait témoigner l'augmentation significative du gradient de CO_2 tissulaire observé dans cette étude, d'autant plus qu'il s'agissait de volumes importants de remplissage.

« Sevrer pour remplir et non pas remplir pour sevrer ? »

Dans une étude préliminaire observationnelle [30], nous avons réalisé un suivi du sevrage de la noradrénaline chez sept patients de réanimation chirurgicale en choc septique réanimé. Le sevrage était réalisé au lit du patient par le médecin à raison de 0,1 mg/h toutes les cinq à 15 minutes jusqu'à apparition d'une hypotension artérielle (définie par une PAM inférieure ou égale à 70 mmHg), entraînant une exploration hémodynamique par mesure de la VPP et l'échocardiographie. L'apparition d'une hypotension avec une VPP supérieure ou égale à 13 % entraînait une épreuve de remplissage par 250 mL de gélatine (Gélofusine®) en 15 minutes qui, lorsqu'elle entraînait une augmentation de la PAM, permettait de poursuivre le sevrage alors que la même hypotension avec une VPP inférieure à 13 % entraînait l'interruption du sevrage et un retour au palier précédent de noradrénaline (Fig. 3). Deux comportements hémodynamiques ont été observés, parfois séquentiellement chez le même patient. En premier lieu, six points de sevrage étaient caractérisés par une augmentation marquée de la VPP (+16,5 % en moyenne, 8–36) aboutissant toujours à une VPP supérieure ou égale à 13 % et donc à une épreuve de remplissage qui entraînait dans tous les cas une augmentation de la PAM (et une augmentation de plus de 10 % de l'index cardiaque mesuré par échographie transthoracique) permettant donc une poursuite du sevrage. Dans ces cas, l'augmentation de la VPP était corrélée à l'amplitude du décrement de noradrénaline ($\text{Rho} = 0,971$; $r^2 = 0,745$; $p = 0,005$). L'autre comportement observé au cours du sevrage était caractérisé par de faibles augmentations de la VPP (3,9 % en moyenne, 0,3–8,4) aboutissant à une VPP toujours inférieure à 13 %, mais en revanche, accompagnées d'une diminution du volume d'éjection systolique corrélée aux décrets de noradrénaline ($\text{Rho} = 0,943$; $r^2 = 0,830$; $p = 0,001$). Ainsi, le sevrage en noradrénaline pouvait faire apparaître soit un état de précharge-dépendance accessible à un remplissage et permettant de poursuivre le sevrage, soit un état de « noradrénaline-dépendance » limitant le

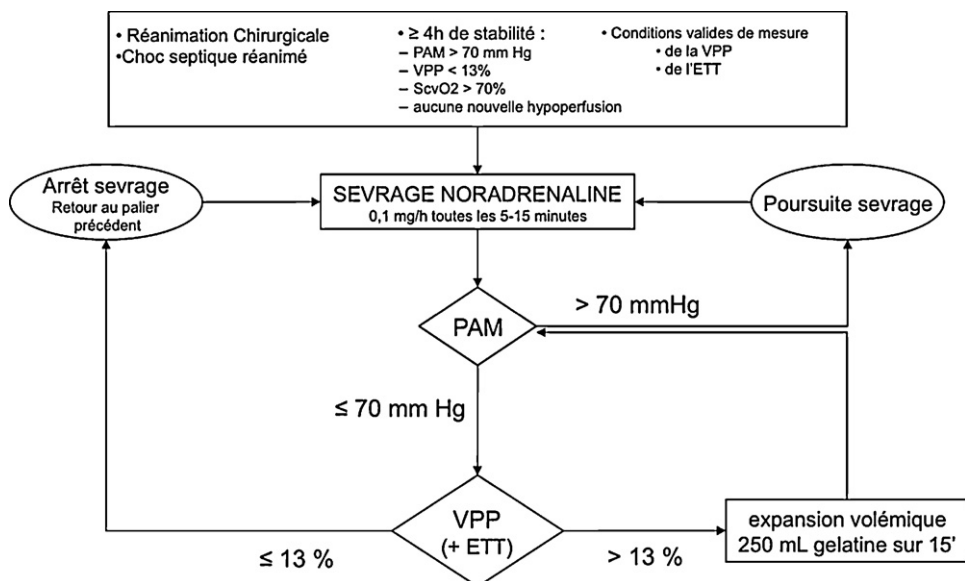


Figure 3 Sevrage en noradrénaline optimisé par évaluations hémodynamiques. Optimisation du sevrage en temps réel par explorations hémodynamiques. Le sevrage est réalisé au lit du patient par le médecin en temps réel et limité par l'apparition d'une hypotension artérielle définie par une PAM inférieure ou égale à 70 mmHg entraînant la réalisation d'une mesure de la variation de pression pulsée (VPP) et une échographie transthoracique (ETT). Une VPP supérieure à 13 % dans ce cadre entraîne un remplissage vasculaire qui, lorsqu'il s'accompagne d'une réaugmentation de la PAM > 70 mmHg permet une poursuite du sevrage. Une VPP inférieure ou égale à 13 % dans ce cadre d'instabilité entraîne un arrêt du sevrage et un retour aux doses précédentes de noradrénaline.

sevrage. Cette limitation du sevrage survenait souvent après avoir initialement corrigé une précharge-dépendance par le remplissage et poursuivi le sevrage. L'apparition d'une précharge-dépendance lors du sevrage n'était pas corrélée à l'augmentation de la compliance artérielle mais bien à la diminution de la noradrénaline. De manière globale, le sevrage en noradrénaline était accéléré et, surtout, s'accompagnait d'une diminution significative de la lactatémie, suggérant une amélioration de la perfusion tissulaire, sans variation de la ScvO₂ (maintenue supérieure à 70 %). Ces résultats sont donc compatibles avec le fait que le sevrage en noradrénaline pourrait diminuer les troubles de perfusion liés à une vasoconstriction excessive et ce d'autant plus quand ce sevrage démasque un état de précharge-dépendance et permet un remplissage recrutant possiblement des territoires précédemment mal perfusés.

Dès lors, le sevrage en noradrénaline n'apparaît plus comme une étape banale de la prise en charge d'un patient ayant récupéré au cours d'un choc septique mais au contraire comme une étape importante pendant laquelle l'hémodynamique peut être optimisée afin de minimiser des troubles de perfusion latents pouvant prolonger inutilement la réanimation et maintenant la pathogénie de la défaillance d'organe. Le sevrage en noradrénaline pourrait même également se concevoir comme une épreuve fonctionnelle hémodynamique testant l'existence d'un état de précharge-dépendance, y compris au cours de la réanimation initiale du choc septique [31]. En effet, puisque l'impératif de rétablir rapidement une PAM alors même qu'un remplissage est en cours conduit à une utilisation précoce de la noradrénaline, on peut concevoir que tester l'impact

d'une diminution de la noradrénaline sur l'apparition d'une précharge-dépendance au cours de la réanimation initiale, notamment par mesure de la VPP, permettrait de maximiser le remplissage utile et minimiser les troubles de perfusion.

Conclusion

Le sevrage en noradrénaline constitue donc une épreuve d'exploration hémodynamique utilisable dès la réanimation initiale du choc septique, lors de toute stabilisation hémodynamique apparente, afin de limiter d'éventuels troubles résiduels de perfusion en dévoilant des possibilités de remplissage. Toutefois, il reste à déterminer l'impact de telles épreuves de sevrage/remplissage sur la perfusion tissulaire alors que le débat concernant les effets de doses croissantes de noradrénaline reste ouvert avec deux études récentes contradictoires au cours du choc septique, l'une montrant que la perfusion tissulaire est améliorée par des doses croissantes de noradrénaline [32], l'autre montrant qu'au contraire, des doses croissantes de noradrénaline entraînent des troubles microcirculatoires et une perfusion tissulaire anormale [33].

Conflit d'intérêt

E.K. : aucun conflit d'intérêt.

B.T. : conférences : invitations en qualité d'intervenant pour Masimo Corp.

B.V.: essais cliniques en qualité d'investigateur principal. Interventions ponctuelles: rapports d'expertise et activité de conseil. Conférences: invitations en qualité d'intervenant, pour Edwards Lifesciences LLC.

Annexe 1. Extraits de la notice de la Food and Drug Administration concernant la noradrénaline

«Norepinephrine should not be given to patients who are hypotensive from blood volume deficits except as an emergency measure to maintain coronary and cerebral artery perfusion until blood volume replacement therapy can be completed».

«If norepinephrine bitartrate injection is continuously administered to maintain blood pressure in the absence of blood volume replacement, the following may occur: severe peripheral and visceral vasoconstriction, decreased renal perfusion and urine output, poor systemic blood flow despite "normal" blood pressure, tissue hypoxia, and lactate acidosis».

«Prolonged administration of any potent vasopressor may result in plasma volume depletion which should be continuously corrected by appropriate fluid and electrolyte replacement therapy. If plasma volumes are not corrected, hypotension may recur when norepinephrine is discontinued, or blood pressure may be maintained at the risk of severe peripheral and visceral vasoconstriction (e.g., decreased renal perfusion) with diminution in blood flow and tissue perfusion with subsequent tissue hypoxia and lactic acidosis and possible ischemic injury».

«Restoration of blood pressure in acute hypotensive states: blood volume depletion should always be corrected as fully as possible before any vasopressor is administered. When, as an emergency measure, intra-aortic pressures must be maintained to prevent cerebral or coronary artery ischemia, norepinephrine can be administered before and concurrently with blood volume replacement».

Annexe 2. Recommandations SRLF 1996 « Comment arrêter un traitement par les catécholamines ? »

Il n'existe pas de données qui permettent de répondre à cette question au cours du choc septique. Les considérations suivantes sont fondées sur l'expérience clinique.

Le début du sevrage en catécholamines devrait se faire quand le patient est guéri de son insuffisance circulatoire, c'est-à-dire après au moins 12 à 24 heures de stabilité hémodynamique. La décision d'arrêt s'appuie avant tout sur les signes cliniques et une exploration hémodynamique invasive n'est le plus souvent pas nécessaire.

Modalités du sevrage: l'expérience clinique et les caractéristiques pharmacologiques des catécholamines imposent un sevrage progressif. La rapidité du sevrage dépend de la durée du traitement catécholaminergique, source d'une désensibilisation des récepteurs bêta-adrénergiques. Il semble raisonnable de respecter un intervalle minimal de 30 minutes entre chaque palier pour juger de la stabilité hémodynamique. La

vitesse de décroissance repose sur la tolérance clinique.

En cas d'association de plusieurs catécholamines, il est difficile de conseiller l'arrêt prioritaire d'une des drogues. L'arrêt d'une drogue à effet α avant une drogue à effet bêta pourrait se justifier par l'absence de désensibilisation démontrée des récepteurs α . C'est l'état hémodynamique apprécié par l'examen clinique qui guide ce choix. Une insuffisance cardiaque sévère peut nécessiter une exploration hémodynamique complémentaire (échographie, cathétérisme droit), afin d'éviter un échec du sevrage.

L'échec du sevrage en catécholamines doit faire rechercher la persistance d'un foyer infectieux, d'une insuffisance cardiaque ou d'une hypovolémie. L'absence d'une de ces causes suggère un sevrage trop rapide».

Références

- [1] Erstad BL. Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med* 2004;30:18–32.
- [2] Faulkner N. Is it appropriate to adjust body surface area and i.v. - administered vasoactive medication dosage against daily weight changes in the ICU? *Crit Care Nurse* 1999;19:84–5.
- [3] Johnston AJ, Steiner LA, O'Connell M, Chatfield DA, Gupta AK, Menon DK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dopamine and norepinephrine in critically ill head-injured patients. *Intensive Care Med* 2004;30:45–50.
- [4] Myburgh JA. An appraisal of selection and use of catecholamines in septic shock – old becomes new again. *Crit Care Resusc* 2006;8:353–60.
- [5] Beloeil H, Mazoit JX, Benhamou D, Duranteau J. Norepinephrine kinetics and dynamics in septic shock and trauma patients. *Br J Anaesth* 2005;95:782–8.
- [6] Urgences R. Utilisation des catécholamines au cours du choc septique (adultes–enfants). *Reanim Urg* 1996.
- [7] Leone M, Vallet B, Teboul JL, Mateo J, Bastien O, Martin C. Survey of the use of catecholamines by French physicians. *Intensive Care Med* 2004;30:984–8.
- [8] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in european intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344–53.
- [9] Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993;103:1826–31.
- [10] Martin C, Viviand X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2758–65.
- [11] Singer M. Catecholamine treatment for shock – equally good or bad? *Lancet* 2007;370:636–7.
- [12] Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: A randomised trial. *Lancet* 2007;370:676–84.
- [13] Société de réanimation en langue française, Société française d'anesthésie et de réanimation. Prise en charge hémodynamique du sepsis grave (nouveau-né exclu). *Reanimation* 2006;15:418–19.
- [14] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34:17–60.
- [15] Nouira S, Elatrous S, Dimassi S, Besbes L, Boukef R, Mohamed B, et al. Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2339–43.

- [16] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–77.
- [17] Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: An additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med* 2008;34:2218–25.
- [18] Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauliege F, Richard C, et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* 2002;28:272–7.
- [19] Food and Drug Administration. Levophed (norepinephrine bitartrate) injection, solution, concentrate. DailyMed 2008 (cited 2009 Nov 11). Available from URL: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=8784>.
- [20] De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003;31:1659–67.
- [21] Albanese J, Leone M, Garnier F, Bourgoin A, Antonini F, Martin C. Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest* 2004;126:534–9.
- [22] Di Giandomasso D, Morimatsu H, May CN, Bellomo R. Increasing renal blood flow: Low-dose dopamine or medium-dose norepinephrine. *Chest* 2004;125:2260–7.
- [23] Vallet B. Vascular reactivity and tissue oxygenation. *Intensive Care Med* 1998;24:3–11.
- [24] Mallat J, Pironkov A, Destandau MS, Tavernier B. Systolic pressure variation (deltadown) can guide fluid therapy during pheochromocytoma surgery. *Can J Anaesth* 2003;50:998–1003.
- [25] de Barbieri I, Frigo AC, Zampieron A. Quick change versus double pump while changing the infusion of inotropes: An experimental study. *Nurs Crit Care* 2009;14:200–6.
- [26] Morrice A, Jackson E, Farnell S. Practical considerations in the administration of intravenous vasoactive drugs in the critical care setting. Part II – how safe is our practice? *Intensive Crit Care Nurs* 2004;20:183–9.
- [27] Trim JC, Roe J. Practical considerations in the administration of intravenous vasoactive drugs in the critical care setting: The double pumping or piggyback technique - Part one. *Intensive Crit Care Nurs* 2004;20:153–60.
- [28] Merouani M, Guignard B, Vincent F, Borron SW, Karoubi P, Fosse JP, et al. Norepinephrine weaning in septic shock patients by closed loop control based on fuzzy logic. *Crit Care* 2008;12:R155.
- [29] Sakka SG, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Do fluid administration and reduction in norepinephrine dose improve global and splanchnic haemodynamics? *Br J Anaesth* 2000;84:758–62.
- [30] Tytgat H, Bruneau N, Kipnis E, Leroy B, Lebuffe GBT, et al. Exploration des comportements hémodynamiques lors du sevrage de noradrénaline chez des patients septiques de réanimation chirurgicale (résumé). *Reanimation* 2009;18(Suppl.):S34–5.
- [31] Kipnis E, Robin E, Vallet B. Refining the tools for early goal-directed therapy in septic shock. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 205–18.
- [32] Jhanji S, Stirling S, Patel N, Hinds CJ, Pearse RM. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2009;37:1961–6.
- [33] Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Palizas Jr F, Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: A prospective study. *Crit Care* 2009;13:R92.