

# Place des inotropes en réanimation

## Inotropic support in the intensive care unit

L. Satre Buisson · J. Poissy · P. Girardie · D. Mathieu · R. Favory

Reçu le 17 décembre 2013 ; accepté le 11 février 2014  
© SRLF et Springer-Verlag France 2014

**Résumé** La balance bénéfique/risque des agents inotropes est parfois difficile à appréhender. La plupart des agents inotropes positifs augmentent le calcium intracellulaire (avec le risque d'induire des arythmies et de l'apoptose notamment) et la consommation en oxygène du myocarde. Pour autant, certaines situations cliniques nécessitent encore l'utilisation de ces molécules. La dobutamine reste probablement la molécule de choix dans la plupart de ces situations. De mécanisme d'action original (augmentation de la sensibilité des fibres au calcium) et probablement moins consommateur d'énergie que les catécholamines, le lévosimendan semble être prometteur. Ses indications restent à mieux définir et la molécule n'est pas disponible en France. Au cours du choc cardiogénique et des intoxications médicamenteuses par cardiotropes, la dobutamine reste le traitement inotrope de première intention (comme l'isoprénaline pour les intoxications par bêtabloquants). Les doses élevées d'insuline (au moins 1 UI/kg/h) sont intéressantes dans ces intoxications à visée inotrope. En cas de cardiopathie de stress, l'utilisation de la dobutamine doit être prudente si elle est nécessaire, et en cas d'aggravation sous traitement, il faudra à l'inverse utiliser un bêtabloquant, remplir et utiliser un vasopresseur. Lors du sepsis, la dobutamine doit probablement n'être utilisée que : 1) en cas de dysfonction myocardique avérée ; 2) avec signes de dysoxie tissulaire. L'utilisation de bêtabloquants dans ce contexte vient d'être testée et semble prometteuse mais nécessite des études cliniques complémentaires. Quelle que soit l'indication des inotropes, le bénéfice doit être souvent réévalué, et le traitement arrêté dès que la situation clinique le permet, voire avant, en cas d'aggravation.

**Mots clés** Agent inotrope · Catécholamine · Lévosimendan · Choc cardiogénique · Intoxication · Sepsis · Bêtabloquant · Takotsubo

L. Satre Buisson · J. Poissy · P. Girardie · D. Mathieu · R. Favory (✉)  
Pôle de réanimation, CHRU de Lille  
e-mail : raphael.favory@chru-lille.fr

R. Favory  
Département universitaire de thérapeutique, CHRU de Lille

**Abstract** The benefit-risk ratio of inotropic agents is debated with drawbacks, mainly in relation to increased intracellular calcium, possibly responsible for arrhythmias and apoptosis, and increased oxygen consumption. Thus, clinical scenarios request caution when administering an inotropic agent. Dobutamine is the best first-line choice. Indications of levosimendan, a calcium fiber sensitizer still not marketed in France, remain controversial. In cardiogenic shock and cardiotoxicant poisoning, dobutamine (or isoprenaline for beta-blockers) is also the first-line agent, while high-dose insulin presents interesting effects. In contrast, in Takotsubo cardiomyopathy, dobutamine administration may be at risk : if dobutamine worsens the situation, beta-blockade should be preferred, concomitantly with fluids and vasopressors. In sepsis, dobutamine should be only used in case of septic cardiomyopathy or evidence for dysoxia. Beta-blockade, only tested in septic shock, seems interesting and requires further investigations. Whatever the indication is, the benefit of inotropic agent infusion should be repeatedly evaluated and stopped as soon as possible if side-effects are evidenced.

**Keywords** Inotropic agent · Catecholamine · Levosimendan · Cardiogenic shock · Intoxication · Sepsis · Beta-blocker · Takotsubo

## Introduction

Dans cette mise au point, après un bref rappel des effets bénéfiques et éventuellement délétères des différents inotropes positifs, une mise en situation des différentes pathologies qui pourraient faire recourir à ce type de traitement sera déclinée en fonction des données physiopathologiques, pharmacologiques et cliniques les plus récentes. L'objectif hémodynamique principal des inotropes est d'apporter un débit cardiaque adapté aux besoins métaboliques. Le débit cardiaque dépend de quatre facteurs principaux : la précharge, la contractilité myocardique, la postcharge et la

fréquence cardiaque. L'augmentation de contractilité, qu'elle soit endogène ou exogène, n'est donc pas la seule façon d'augmenter le débit cardiaque, y compris si elle est altérée. En fonction des risques pris pour augmenter cette contractilité, il faut pouvoir décider quelle solution thérapeutique envisager. Nous verrons ainsi, que dans certains cas, il apparaît logique de proposer un traitement inotrope en première intention mais que dans d'autres, ceci semble moins évident.

## Inotropisme

L'inotropisme est la capacité du cardiomyocyte à générer une tension en fonction d'une charge. Il permet d'augmenter le volume d'éjection systolique, la fraction d'éjection du ventricule gauche et de diminuer les pressions de remplissage du ventricule gauche. L'élastance téléstolique du ventricule gauche (Ees) est la pente au point maximal téléstolique de la courbe pression-volume qui est probablement l'indice le plus robuste de contractilité. Cette pente est relativement indépendante des conditions de charge. En clinique, la plupart des indices dépendent des conditions de charge, y compris bien sûr la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), qui n'est pas un indice de contractilité mais de fonction systolique du VG dans des conditions de charge données.

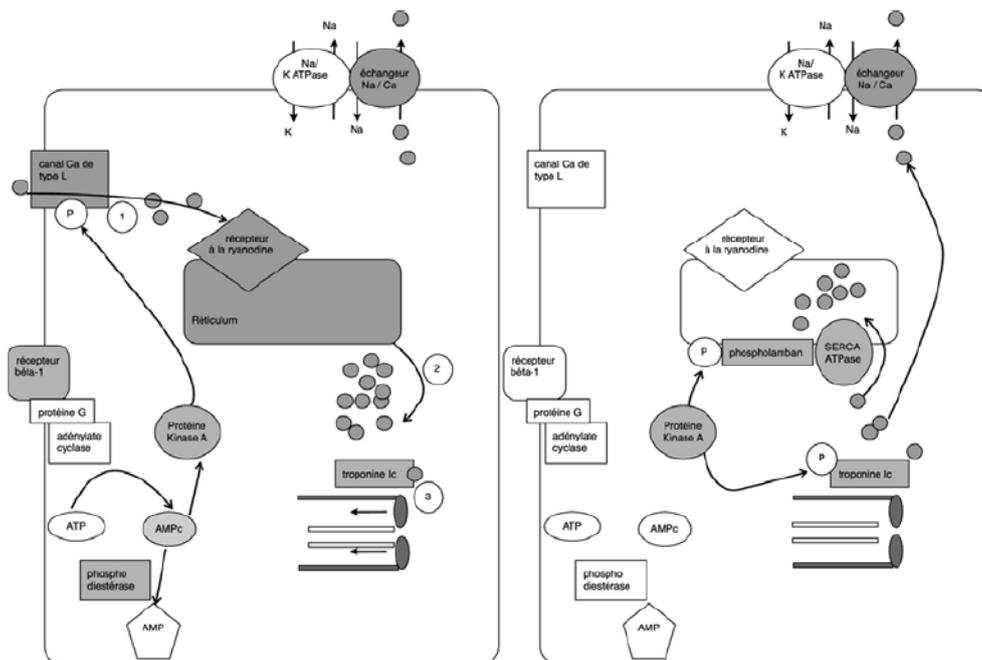
À l'échelon cellulaire, la contractilité est expliquée par le couplage excitation/contraction. Pendant la phase 2 du

potentiel d'action, le calcium entre dans le cardiomyocyte à travers les canaux calciques voltage-dépendants de type L. Le calcium, en se fixant sur les récepteurs à la ryanodine du réticulum sarcoplasmique va provoquer la sortie des stocks de calcium (« *calcium-induced calcium release* »). La concentration cytosolique de calcium passe alors de quelques nM à 1  $\mu$ M. Ce calcium intracytosolique va se fixer sur la troponine C, décalant de ce fait la tropomyosine et permettant ainsi aux filaments fins d'actine et aux filaments épais de myosine de former des ponts transversaux, ce qui déclenche la contraction du sarcomère. La baisse du calcium pendant la diastole provoque la rupture de ces ponts. Le calcium est soit recapté de façon active par la pompe *sarco/endoplasmic reticulum*  $Ca^{2+}$  (SERCA)-adénosine triphosphate (ATP)-dépendante (régulée par le phospholamban), soit capté par la mitochondrie, soit est relargué hors de la cellule via l'échangeur  $Na^+-Ca^+$  (Fig. 1).

Ainsi, les modifications de la contractilité myocardique sont principalement dues :

- au taux de calcium pouvant se fixer à la troponine Ic ;
- à l'affinité de la troponine Ic pour le calcium ;
- aux modifications des ponts actine/myosine : facilitation de l'état d'attachement, prolongation de l'attachement et coopération entre ponts ;

Sur le plan énergétique, le modèle à deux états des ponts d'actine/myosine permet de comprendre sur le plan



**Fig. 1** Couplage excitation contraction et flux de calcium dans le cardiomyocyte. À gauche, systole : 1 : entrée de calcium par le canal calcique de type L et fixation au récepteur à la ryanodine; 2 : libération du calcium des stocks du réticulum; 3 : activation de la troponine pour formation de ponts actine/myosine. À droite, diastole : capture du calcium par la sarco-/endoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  (SERCA)-adénosine triphosphatase (ATPase) et sortie de la cellule par l'échangeur  $Na/Ca$

cellulaire le coût énergétique de l'augmentation de contractilité. En effet, si on admet qu'une molécule d'ATP est consommée par cycle attachement/détachement, la meilleure façon d'augmenter la contractilité est d'augmenter la durée d'attachement au profit de la durée de détachement, ce qui va augmenter l'intégrale temps-force [1]. Une diminution de la durée totale du cycle (augmentation de la fréquence cardiaque) entraîne sur ce modèle une diminution possible de la durée d'attachement et donc une diminution de l'efficacité énergétique. En fait, il faut également intégrer dans la réflexion du coût énergétique les effets des différents acteurs et/ou substances sur le myocarde en entier, notamment les effets sur la pression de perfusion coronaire.

### Arsenal thérapeutique pour augmenter l'inotropisme

L'agent inotrope idéal devrait augmenter la contractilité myocardique sans accélérer la fréquence cardiaque ni modifier la consommation en O<sub>2</sub> du myocarde. Il devrait maintenir la pré- et la postcharge, le débit coronarien, avoir un effet stable dans le temps, un délai et une demi-vie d'action courts, exercer des effets bénéfiques sur les circulations régionales et rester efficace en cas de traitement par bêtabloquants. Cette molécule miracle n'existant pas, le choix doit se porter en fonction de l'état hémodynamique du patient et du terrain sur lequel survient la défaillance (insuffisance cardiaque chronique, cardiomyopathie, traitement par bêtabloquants au long cours). Le ventricule gauche est essentiellement vascularisé en diastole. La pression de perfusion coronaire gauche dépend essentiellement du gradient de pression entre la pression artérielle diastolique et la pression télédiastolique du ventricule gauche (qui est souvent élevée dans les cas où on utiliserait des inotropes positifs). Ainsi, en cas d'hypotension artérielle sévère, il faut à tout prix augmenter (au moins dans un premier temps) la pression artérielle, sinon la substance inotrope positive n'arrivera pas au niveau de sa cible. Augmenter le calcium est une solution rapide pour augmenter l'inotropisme ; mais ceci va avoir un coût énergétique d'une part, et être responsable d'autre part d'effets secondaires rapides (hyperexcitabilité ventriculaire) ou plus retardés (apoptose...). Tous les inotropes dont nous disposons augmentent le calcium intracellulaire, expliquant possiblement les déceptions sur certaines molécules.

#### Augmenter le calcium

##### *Catécholamines*

Elles représentent la principale classe thérapeutique historique d'inotropes positifs. Les propriétés communes de cette classe thérapeutique sont une demi-vie très courte (de l'ordre

de quelques minutes) et donc la nécessité d'une administration continue ainsi que la perte rapide d'efficacité (tachyphylaxie liée à une désensibilisation ou à une down-régulation des récepteurs). Leur mécanisme d'action inotrope fait appel à la stimulation du récepteur  $\beta_1$ -adrénergique. Les catécholamines activent la protéine kinase A (PKA) en modifiant la balance des protéines Gs/Gi en faveur de la protéine Gs (stimulatrice). Cette activation se fait grâce à l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), lui-même produit par l'adénylate cyclase stimulée par la liaison ligand-récepteur. La PKA a trois actions. Premièrement, en phosphorylant le canal calcique membranaire, elle permet l'augmentation de la concentration de calcium intracytosolique qui représente le starter de la contraction du cardiomyocyte. En effet, le calcium va faciliter la formation des ponts actine-myosine. Deuxièmement, durant la diastole, elle favorise la recapture du calcium dans le réticulum sarcoplasmique et donc la relaxation, en stimulant le phospholamban. En augmentant le stock de calcium, ceci permet également une contraction majorée lors des cycles suivants. Enfin, la PKA phosphoryle la troponine I, ce qui favorise également la relaxation musculaire. L'action de la PKA a donc des conséquences inotropes et lusotropes positives. La stimulation  $\beta_2$ -adrénergique (15 % des récepteurs  $\beta$ -myocardiques) entraîne les mêmes effets au niveau du myocarde. La stimulation  $\alpha_1$ -adrénergique au niveau myocardique stimule la phospholipase C qui provoque un effet d'augmentation du calcium et donc également un effet inotrope. La désensibilisation peut survenir par découplage entre récepteurs  $\beta$  et protéine Gs, par internalisation du récepteur avant dégradation lysosomiale ou encore par diminution de leur synthèse. Le phénomène d'internalisation est rapidement réversible dès lors que la stimulation  $\beta$ -agoniste est interrompue. Quand l'exposition est plus prolongée (au-delà de 48h), on observe une diminution permanente du nombre des récepteurs de la surface cellulaire : c'est la down-régulation.

On peut diviser les catécholamines à effet inotrope positif en deux sous-groupes suivant leur action vasculaire prédominante : inodilatatrices (dobutamine et isoprénaline) et inoconstrictrices (dopamine, noradrénaline et adrénaline). Nous rappelons que la stimulation  $\beta_2$  peut avoir des effets métaboliques caractérisés par une augmentation de la consommation d'oxygène (VO<sub>2</sub>) mais aussi de la glycémie, du lactate, des corps cétoniques et des acides gras libres. Le Tableau 1 résume les effets sur les différents récepteurs des catécholamines.

#### Les inhibiteurs de la phosphodiesterase (IPDE)

La PDE de type 3, associée au réticulum, hydrolyse l'AMPc. Ainsi son inhibition augmente l'AMPc et donc le calcium par la même voie finale que les catécholamines. L'effet sur les cellules musculaires lisses provoque à l'inverse une

| Tableau 1 Effets des catécholamines inotropes positives sur les différents récepteurs aux catécholamines DA : récepteur dopaminergique |   |           |  |   |
|--|---|-----------|--|---|
|  | $\beta 1$                                     | $\beta 2$ | $\alpha 1$                                       | DA  |
| <b>Inodilatateurs</b>  |   |           |  |   |
| Dobutamine   | +++   | +         | +  |   |
| Isoprénaline   | +++   | +++       | ~ 0  |   |
| <b>Inoconstricteurs</b>  |   |           |  |   |
| Dopamine   | Entre 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ |           | Au-delà de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ | Entre 0 et 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ |
| Noradrénaline  | +   |           | ++   |   |
| Adrénaline   | +++   | +++       | +++  |   |

diminution de la concentration calcique et donc une vasodilatation. Leur effet est plus marqué chez les patients ayant une down-régulation des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques ou qui sont sous bêtabloquants. Les IPDE ont une demi-vie plus longue que les catécholamines. En France, on utilise essentiellement mais rarement l'énoximone en perfusion continue de 5 à 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  par minute après un bolus de 1 à 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

### Les digitaliques

L'action des digitaliques se fait par inhibition de la Na/K ATPase, entraînant une augmentation de la sortie de calcium du réticulum sarcoplasmique. En effet, la Na/K ATPase permet la sortie de trois ions  $\text{Na}^+$  pour l'entrée de deux ions  $\text{K}^+$ . Son blocage accumule donc des ions sodium intracellulaires, ce qui freine l'échange sodium-calcium transmembranaire et augmente la concentration calcique intracellulaire. Cette inhibition augmente également la concentration extracellulaire de potassium. Au niveau des barorécepteurs, ils entraînent une inhibition du tonus sympathique avec un ralentissement de la fréquence cardiaque et de la conduction auriculoventriculaire. Les digitaliques ont une marge thérapeutique étroite. Les effets inotropes obtenus sont proches des concentrations toxiques. Ils sont donc rarement utilisés en réanimation pour leur effet inotrope.

### Augmenter la sensibilité des fibres au calcium

#### *Sensibilisateur des fibres au calcium : lévosimendan*

Le lévosimendan possède un mécanisme d'action unique. Il augmente la sensibilité des fibres au calcium en se liant à la troponine C et en stabilisant la liaison troponine C/calcium de façon proportionnelle à la concentration de calcium. Ainsi, il augmente la sensibilité des fibres au calcium seulement lors de la systole pendant laquelle le taux de calcium est élevé, et non pendant la diastole, donc sans altérer la relaxation [2]. Par ailleurs, il active les canaux potassiques ATP-dépendants des cellules musculaires lisses, provoquant une vasodilatation. L'augmentation de la sensibilité des

myofilaments au calcium, principal mécanisme d'action, augmente la contractilité sans modifier les concentrations calciques ni la consommation en oxygène du myocarde [3]. Cependant, il semble que le lévosimendan ait des effets d'IPDE, ce qui automatiquement va provoquer une augmentation du calcium intracellulaire [4]. Au niveau pharmacologique, le lévosimendan a une demi-vie très courte, il est ensuite transformé par le foie en un métabolite actif qui, lui, a une demi-vie de plus de 80 heures. Le lévosimendan (Simdax<sup>®</sup>) a reçu une autorisation de mise sur le marché dans 12 pays d'Europe. En France, seul un statut d'autorisation temporaire d'utilisation a été délivré. C'est un médicament onéreux (1500 euros par traitement).

### *Insuline*

En plus des effets métaboliques, des effets de renforcement de la vasodilatation endothélium-dépendante, l'insuline possède en soi des effets inotropes positifs [5]. Il existe des effets sur le transitoire calcique en agissant sur l'entrée de calcium par le canal calcique de type L et l'échangeur Na/Ca d'une part [6] ; d'autre part, l'insuline augmente la sensibilité des fibres au calcium [7]. Une autre voie qui peut augmenter la contractilité est la voie phosphoinositide 3 kinase (PI3K) / Akt / *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) qui augmente le monoxyde d'azote (NO) [8]. Les effets non métaboliques de l'insuline (inotrope, anti-apoptotique et vasodilatateur) ne peuvent être obtenus qu'en dépassant le phénomène d'insulinorésistance fréquemment observé dans les situations de choc.

### Nouveaux acteurs pour le futur...

Pour une revue récente, nous conseillons de lire la revue d'Hasenfuss [1].

#### *Activateur de myosine : omecamtiv mecarbîl*

Il augmente le temps d'éjection systolique en accélérant la formation des ponts actine myosine en même temps que la

contractilité. Théoriquement, cela pourrait compromettre la relaxation ventriculaire. Dans les études cliniques, embryonnaires pour le moment, même la réalisation d'un effort (tachycardie) ne compromettait pas la fonction diastolique [9]. À forte dose, il a provoqué chez deux patients sur 45 en insuffisance cardiaque, une ischémie coronaire [9].

#### *Le nitroxyl : HNO*

Ce dérivé du NO semble avoir, à côté d'effets vasodilatateurs (qui détermineront probablement son utilité clinique en réanimation), des effets inotropes et lusitropes positifs. Ces effets semblent passer par la voie AMPc/PKA et GMPc/phosphokinase G (PKG) sans passer par le canal calcique de type L et semblent être reliés à des effets sur le SERCA et/ou le phospholamban. Le CXL-1020, (molécule de HNO en développement) a été testé chez l'homme dans un essai de phase II : chez des patients en insuffisance cardiaque systolique, il augmente le volume d'éjection systolique sans augmenter la fréquence cardiaque avec une baisse modeste de la pression artérielle [10].

#### *Istaroxime*

L'istaroxime, inhibe l'activité de la Na/K ATPase mais stimule en parallèle la SERCA, limitant théoriquement les effets délétères de la surcharge calcique. Il semblerait que cette augmentation de contractilité soit effectivement non délétère sur le plan énergétique [11]. Elle a été testée chez des patients insuffisants cardiaques avec un profil de sécurité hémodynamique satisfaisant (notamment maintien de la pression artérielle), mais chez des patients qui n'avaient pas *stricto sensu* besoin d'inotropes [12].

#### *Stabilisateurs de récepteur à la ryanodine*

Le JTV-519 restaure la fonction du récepteur à la ryanodine [13] et possède des propriétés inhibitrices du courant calcique de type L et des canaux potassiques. Le S44121 qui ne possède qu'une activité sur le récepteur à la ryanodine est actuellement étudié en phase II.

#### *Apeline*

C'est un peptide endogène, ligand du récepteur angiotensinlike. C'est un puissant inotrope positif. Il augmente le calcium intracellulaire de façon encore mal connue probablement via la phospholipase C, la protéine kinase C et l'échangeur Na/Ca [14]. Dans une étude clinique chez des patients en insuffisance cardiaque chronique, une perfusion de 6 h a permis d'augmenter le débit cardiaque en augmentant la fraction d'éjection du ventricule gauche [15].

## Situations cliniques

### **Insuffisance cardiaque aiguë**

Les IPDE semblent peu utiles dans le contexte d'insuffisance cardiaque aiguë. En effet, dans l'étude OPTIME incluant 949 patients en phase d'acutisation de leur insuffisance cardiaque et pour lesquels un traitement inotrope était indiqué, la milrinone n'était pas supérieure à un placebo en termes de symptomatologie et de qualité de vie à deux mois [16]. De plus, le groupe milrinone était associé à un taux plus important d'hypotension prolongée, nécessitant une intervention thérapeutique, et à plus d'arythmies supraventriculaires. Il existait une tendance à l'augmentation de mortalité intrahospitalière (3,8 vs 2,3 %,  $p=0,19$ ) et de la mortalité à deux mois (10,3 vs 8,9 %) dans le groupe milrinone.

Le lévosimendan a été testé dans ce contexte. L'étude randomisée RUSSLAN a comparé son efficacité par rapport au placebo chez des patients en insuffisance ventriculaire gauche survenant après infarctus du myocarde [17]. Dès la sixième heure, le lévosimendan améliorait la fonction myocardique par rapport au placebo. La mortalité à 24 heures, 14 jours et six mois, était significativement plus basse que dans le groupe placebo. L'étude de Follath et al. comparait les effets du lévosimendan ( $n = 103$ ) par rapport à la dobutamine ( $n = 100$ ) chez des patients en insuffisance cardiaque aiguë nécessitant un support inotrope [18]. Les deux agents étaient administrés en perfusion continue aux doses respectives de 0,1-0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  pour le lévosimendan et de 5-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  pour la dobutamine. L'amélioration hémodynamique était significativement plus marquée dans le groupe lévosimendan dès les 24 premières heures (28 vs 15 %,  $p = 0,02$ ). Le débit cardiaque augmentait de façon similaire dans les deux groupes, mais le lévosimendan entraînait une baisse de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) plus importante que la dobutamine. Par ailleurs, cette étude montre que le lévosimendan est aussi efficace chez les patients préalablement traités par bêtabloquant, ce qui n'est pas le cas de la dobutamine. Le taux de mortalité était aussi plus faible dans le groupe lévosimendan par rapport à la dobutamine après un mois (7,8 vs 17 %,  $p = 0,045$ ) et 6 mois (26 vs 38 %,  $p = 0,029$ ). Néanmoins, cette étude a deux limites. Premièrement, la dobutamine n'a été administrée que pendant 24 heures alors que la durée moyenne d'administration de la dobutamine est plutôt proche de 96 heures lors des décompensations d'insuffisance cardiaque chronique ; deuxièmement la mortalité n'était pas le critère principal de jugement. L'étude SURVIVE était un essai thérapeutique analysant le lévosimendan versus la dobutamine dans l'insuffisance cardiaque aiguë. Les 1327 patients inclus avaient une fraction d'éjection inférieure à 30 % dans les 12 mois précédant l'inclusion et nécessitaient un support inotrope. Il n'y avait pas de différence significative

sur la mortalité à six mois (26 % vs 28 %,  $p = 0,4$ ), même si dans l'analyse en sous-groupe concernant les insuffisants cardiaques chroniques on retrouvait une tendance à la baisse de mortalité à 30 jours dans le groupe lévosimendan. À noter que certains effets secondaires étaient plus importants dans le groupe lévosimendan (fibrillation auriculaire, hypokaliémie et céphalées). Dans cette étude, il n'y avait donc pas de supériorité du lévosimendan par rapport à la dobutamine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë [19]. Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie concernant le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë rappellent le risque de surmortalité attribué à l'utilisation d'inotrope positif apparenté à la dobutamine, et l'intérêt de les utiliser chez les patients bêtabloqués nécessitant un traitement inotrope en cas d'hypoperfusion et/ou d'hypotension des IPDE ou du lévosimendan [20].

### Choc cardiogénique

L'essai thérapeutique de De Backer et al. comparant la noradrénaline à la dopamine dans le traitement des états de choc, remet en cause l'utilisation de la dopamine dans le choc cardiogénique. En effet, l'analyse en sous-groupe concernant les chocs cardiogéniques retrouvait une augmentation significative de la mortalité lorsque la dopamine était utilisée comme vasopresseur et non la noradrénaline [21]. Dans une autre étude observationnelle de 32 patients en choc cardiogénique après infarctus du myocarde et revascularisation par angioplastie coronaire, le lévosimendan était utilisé en plus du traitement conventionnel (dobutamine+/-noradrénaline). Dans le groupe interventionnel, les paramètres hémodynamiques étaient améliorés (index cardiaque  $2,1 \pm 0,56$  vs  $3,0 \pm 1,1$  L/min/m<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ), sans hypotension associée [22].

### Intoxications médicamenteuses par cardiotropes

#### Bêtabloquants

L'intoxication par bêtabloquant est traitée en première intention par isoprénaline puis, selon les équipes, un relais par adrénaline est institué. L'insuline à fortes doses est utilisée dans ce contexte. Dans un modèle animal, l'utilisation d'insuline à fortes doses (0,5-1 UI/kg/h) est supérieure à l'administration de glucagon ou de noradrénaline. Le mécanisme invoqué est une amélioration de la disponibilité du glucose pour le cœur [23]. En effet le blocage des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques dans l'intoxication aux bêtabloquants entraîne une détérioration de la lipolyse, de la glycolyse et de la libération d'insuline. L'amélioration de la contractilité sous insuline est alors attribuée à la restauration du flux calcique et de la possibilité d'utilisation du glucose [24]. La réponse au traitement par insuline semble dose-dépendant, mais il n'y a pas de recommandation formelle sur le protocole à adopter,

même si on débute en général par un bolus de 0,5 à 1 UI/kg puis une perfusion continue de 1 UI/kg/h [25]. L'essai expérimental de très hautes doses (10 UI/kg/h) semblait supérieur sans qu'il n'y ait de validation chez l'homme [26].

#### Inhibiteurs calciques

Les anticalciques inotropes négatifs (diltiazem, vérapamil) entraînent des tableaux de choc cardiogénique parfois sévère. La dobutamine, voire l'adrénaline, est souvent indispensable. L'insulinothérapie euglycémique a également prouvé son efficacité dans l'intoxication aux inhibiteurs calciques et sa supériorité face à l'apport de sels calciques, glucagon ou adrénaline [25]. Les antagonistes des canaux calciques ont la propriété d'inhiber la sécrétion d'insuline conduisant à des hyperglycémies et une altération de l'oxydation des acides gras [24]. L'apport simple de calcium est pour certains auteurs un traitement à initier dans ces intoxications. L'efficacité est pourtant variable, allant d'une réponse dose-dépendante à un échec chez certains patients [27]. Le lévosimendan a déjà été testé dans l'intoxication par inhibiteurs calciques. Son utilisation dans deux cas d'intoxication grave montrait une stabilisation de l'état hémodynamique [28].

### Cardiopathies de stress / Takotsubo

Dans la physiopathologie du Takotsubo, suite à un stress mental ou physique, il y a une activation neuronale postsynaptique et une activation de la médullosurrénale avec une production endogène massive d'adrénaline et de noradrénaline entraînant une toxicité cardiaque. Dans 10 à 30 % des cas suivant les séries, une hypotension voire un état de choc peut apparaître. L'utilisation d'inotropes positifs fait débat à cause de l'incrimination des catécholamines dans la physiopathologie initiale [29]. Si on utilise un inotrope positif [30], en cas de phénomène d'obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche à cause du bourrelet septal, le phénomène peut s'aggraver et l'hypotension va encore se majorer. La détection à l'échographie de ce phénomène n'étant pas forcément évidente, il faut arrêter immédiatement la perfusion d'inotrope devant une aggravation de l'hypotension sous inotrope et amoindrir le gradient entre le ventricule gauche et l'aorte avec comme possibilités thérapeutiques : bêtabloquant, remplissage et vasoconstricteurs [31]. Dans ce contexte, le bêtabloquant peut améliorer la pression artérielle dans certains cas cliniques [32]. Le lévosimendan a déjà été utilisé avec succès [33].

### Dysfonction myocardique septique

Au cours de la dysfonction myocardique septique, on observe une diminution du transitoire calcique. L'utilisation de catécholamines inotropes positives pourrait donc être

logique et physiopathologique en première approche. Cependant, plusieurs études animales et humaines suggèrent un effet délétère potentiel des catécholamines sur le myocarde [34] et remettent en question leur utilisation dans ce contexte. Par exemple, tous les patients autopsiés d'une série récente avaient des stigmates histologiques compatibles avec une cardiopathie de stress ou adrénérique [35]. À côté de cette toxicité potentielle, la réponse inotrope des catécholamines semble être très amoindrie au décours du sepsis [36]. Dans les cas où le débit est adapté, même en présence d'une dysfonction myocardique, mettre des inotropes pour augmenter le transport en oxygène est en soi délétère [37]. Sur le plan clinique, la dysfonction myocardique septique survient dans 20 à 60 % des cas selon les études, d'emblée ou dans les tous premiers jours du sepsis [38,39]. Dans le cadre de l'*Early goal-directed therapy* (EGDT) (réanimation précoce avec objectifs thérapeutiques prédéfinis), seulement 15 % des patients étaient traités par dobutamine parce qu'ils avaient un index cardiaque bas associé à une mauvaise perfusion d'organe (une  $SvcO_2$  basse) dans l'étude de Rivers [40]. Dans une autre étude d'EGDT – étude multicentrique hollandaise sur des objectifs de baisse du lactate artériel en fonction d'objectifs de  $SvcO_2$  dans les états de choc –, 40 % des patients étaient traités par dobutamine donc chocs cardiogénique et septique confondus [41]. La détection de la dysfonction myocardique est difficile, le débit cardiaque pouvant notamment être élevé. En dehors des évaluations hémodynamiques, les dosages biologiques de troponine Ic et *Brain natriuretic peptide* (BNP) peuvent aider à détecter une dysfonction myocardique mais cela ne doit absolument pas être en soi une indication à mettre en route un traitement par inotropes positifs.

À côté de la dobutamine, qui reste probablement l'inotrope le plus utilisé en cas de dysfonction myocardique septique, les autres catécholamines ont été étudiées. Dans une cohorte de 14 patients en choc septique avec une  $SvO_2 < 70$  %, l'équipe de Martin a montré la possibilité d'utiliser avec succès l'isoprénaline sans effet adverse significatif [42]. L'étude CATS, comparant l'adrénaline à l'association dobutamine/noradrénaline, chez des patients relativement sévères (IGS II à environ 50) en choc septique, le pH artériel était significativement plus bas et le lactate artériel significativement plus élevé les premiers jours dans le groupe adrénaline mais il n'y avait pas de différence de mortalité [43]. Dans les modèles animaux, l'utilisation de doses équivalentes de phényléphrine ( $\alpha$ -1 agoniste pur), noradrénaline et adrénaline dans le cadre de la dysfonction myocardique septique retrouve un effet délétère de la stimulation  $\alpha$ -1 pure et une augmentation de  $VO_2$  plus importante avec l'adrénaline par rapport à la noradrénaline [44]. Peut-être que cette dernière molécule pourrait suffire à améliorer l'inotropisme en clinique mais aucune étude à notre connaissance n'a été menée chez l'homme en ce sens. L'insuline à forte dose a

été testée dans des modèles animaux septiques : 1,5 UI/kg/h [45] puis 2 à 10 UI/kg/h [46] avec succès ; mais les données chez l'homme n'existent pas pour le moment.

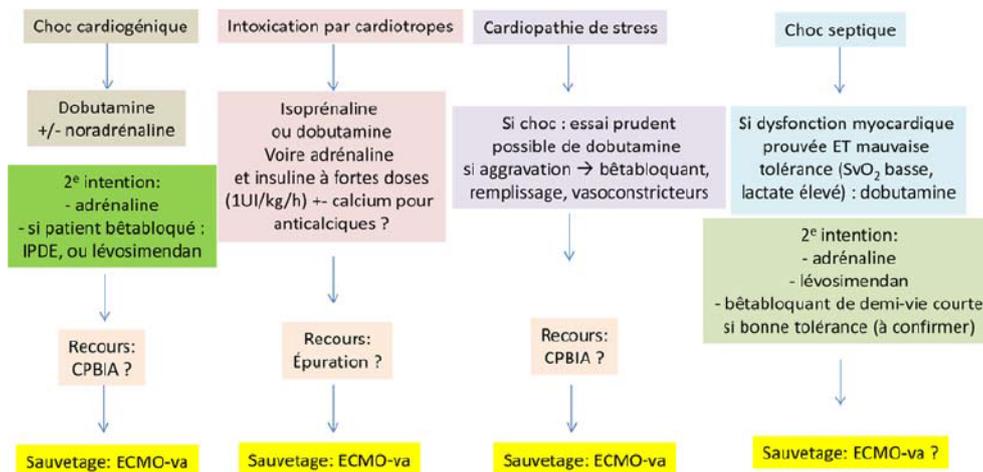
Par ailleurs, la diminution de la sensibilité des fibres au calcium a logiquement poussé à explorer les effets du lévosimendan dans ce contexte [47]. Ainsi, le lévosimendan – associé à la dobutamine – améliore à la fois l'hémodynamique systémique et régionale et peut être une alternative à l'augmentation des doses de dobutamine chez certains patients [48]. Les effets de la noradrénaline et du lévosimendan sur la microcirculation et l'oxygénation tissulaire ont été comparés dans un modèle de rat en choc septique [49]. Les deux traitements ont des effets comparables sur la restauration d'un débit cardiaque correct sans effet sur la microcirculation. Par contre, seul le lévosimendan améliore la pression tissulaire en oxygène, par un effet indépendant de la macrohémodynamique. Chez l'homme, Morelli et al. ont comparé les effets sur la microcirculation du lévosimendan par rapport à la dobutamine avec un avantage pour le lévosimendan [50]. Chez des patients ayant un sepsis et un syndrome de détresse respiratoire aiguë, le lévosimendan améliore la fonction ventriculaire droite par ses effets vasodilatateurs pulmonaires. Une augmentation de l'index cardiaque, une diminution de la pression artérielle moyenne et des résistances vasculaires pulmonaires sont observées [51].

Parce que la physiopathologie de la dysfonction myocardique septique fait intervenir une possible toxicité des catécholamines (endogènes ou exogènes) et une hibernation adaptative possible [52], l'utilisation de bêtabloquants lors de la dysfonction myocardique septique est de plus en plus étudiée [53,54]. Morelli et al. viennent de montrer dans une étude pilote que l'utilisation d'un bêtabloquant de demi-vie courte chez les patients en état de choc septique à 24 heures de la prise en charge semble possible [55]. L'étude rapportait une diminution de mortalité importante, comme critère de jugement secondaire. Par contre, le groupe contrôle était grevé d'une mortalité très importante, qui est difficile à expliquer. Une étude parallèle ne rapportait pas d'effets négatifs sur la microcirculation [56]. Le critère d'inclusion n'était pas la dysfonction myocardique septique ; mais il se peut que le traitement soit utile en prévention. Des études multicentriques de plus grande échelle sont bien sur attendues avant d'aller plus loin dans la discussion.

La Fig. 2 propose un schéma thérapeutique avec des traitements de première, deuxième intentions ou de recours dans les situations cliniques que nous venons de décrire.

## Conclusion

Au vu des effets néfastes potentiels des traitements inotropes positifs (essentiellement une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde et souvent tachycardie et



**Fig. 2** Orientation thérapeutique dans les situations où les inotropes pourraient être utilisés. CPBIA, ballonnet de contreimpulsion intra-aortique ; ECMO-va : *veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation* ; IPDE : inhibiteur des phosphodiesterases

arythmies), la première question à se poser est la nécessité de mettre en route ce traitement. La recherche de signes cliniques ou paracliniques de mauvaise perfusion d'organe est donc primordiale. La deuxième question à se poser est : mon traitement inotrope positif ne peut-il pas aggraver la situation hémodynamique ? Si l'on décide d'utiliser un inotrope positif, il faut réévaluer très vite son utilité et ses effets secondaires éventuels (parfois difficiles à appréhender au lit du patient) et l'arrêter dès que la situation le permet.

**Conflit d'intérêt :** L. Satre Buisson, J. Poissy, P. Girardie, D. Mathieu et R. Favory déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Hasenfuss G, Teerlink JR (2011) Cardiac inotropes: current agents and future directions. *Eur Heart J* 32:1838–45
- Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, et al (1998) Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 98:2141–7
- Michaels AD, McKeown B, Kostal M, et al (2005) Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 111:1504–9
- Ajito Y, Hagiwara N, Katsube Y, et al (2002) Levosimendan increases L-type  $Ca^{2+}$  current via phosphodiesterase-3 inhibition in human cardiac myocytes. *Eur J Pharmacol* 435:27–33
- Baron AD (1994) Hemodynamic actions of insulin. *Am J Physiol* 267:E187–E202
- Maier S, Aulbach F, Simm A, et al (1999) Stimulation of L-type  $Ca^{2+}$  current in human atrial myocytes by insulin. *Cardiovasc Res* 44:390–7
- von Lewinski D, Bruns S, Walther S, et al (2005) Insulin causes  $[Ca^{2+}]_i$ -dependent and  $[Ca^{2+}]_i$ -independent positive inotropic effects in failing human myocardium. *Circulation* 111:2588–95
- Gao F, Gao E, Yue TL, et al (2002) Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation* 105:1497–502
- Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, et al (2011) The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet* 378:676–83
- Sabbah HN, Tocchetti CG, Wang M, et al (2013) Nitroxyl (HNO): A Novel Approach for the Acute Treatment of Heart Failure. *Circ Heart Fail* 6:1250–8
- Mattera GG, Lo GP, Loi FM, et al (2007) Istaroxime: a new lusitropic agent for heart failure. *Am J Cardiol* 99:33A–40A
- Gheorghide M, Blair JE, Filippatos GS, et al (2008) Hemodynamic, echocardiographic, and neurohormonal effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: a randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 51:2276–85
- Toischer K, Lehnart SE, Tenderich G, et al (2010) K201 improves aspects of the contractile performance of human failing myocardium via reduction in  $Ca^{2+}$  leak from the sarcoplasmic reticulum. *Basic Res Cardiol* 105:279–87
- Szokodi I, Tavi P, Foldes G, et al (2002) Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 91:434–40
- Barnes GD, Alam S, Carter G, et al (2013) Sustained cardiovascular actions of APJ agonism during renin-angiotensin system activation and in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 6:482–91
- Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al (2003) Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 41:997–1003
- Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al (2002) Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 23:1422–32
- Follath F, Cleland JG, Just H, et al (2002) Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 360:196–202
- Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al (2007) Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 297:1883–91

20. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 33:1787–847
21. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N.Engl.J.Med* 362:779–89
22. Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, et al (2007) Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 35:2732–9
23. Kerns W, Schroeder D, Williams C, et al (1997) Insulin improves survival in a canine model of acute beta-blocker toxicity. *Ann Emerg Med* 29:748–57
24. Megarbane B, Karyo S, Baud FJ (2004) The role of insulin and glucose (hyperinsulinaemia/euglycaemia) therapy in acute calcium channel antagonist and beta-blocker poisoning. *Toxicol Rev* 23:215–22
25. Engebretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS (2011) High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 49:277–83
26. Cole JB, Stellpflug SJ, Ellsworth H, et al (2013) A blinded, randomized, controlled trial of three doses of high-dose insulin in poison-induced cardiogenic shock. *Clin Toxicol (Phila)* 51:201–7
27. Patel NP, Pugh ME, Goldberg S, Eiger G (2007) Hyperinsulinemic euglycemia therapy for verapamil poisoning: a review. *Am J Crit Care* 16:498–503
28. Varpula T, Rapola J, Sallisalmi M, Kurolo J (2009) Treatment of serious calcium channel blocker overdose with levosimendan, a calcium sensitizer. *Anesth.Analg* 108:790–2
29. Castillo Rivera AM, Ruiz-Bailen M, Rucabado AL (2011) Takotsubo cardiomyopathy—a clinical review. *Med Sci Monit* 17: RA135–RA147
30. Song BG, Park SJ, Noh HJ, et al (2010) Clinical characteristics, and laboratory and echocardiographic findings in takotsubo cardiomyopathy presenting as cardiogenic shock. *J.Crit Care* 25:329–35
31. Haley JH, Sinak LJ, Tajik AJ, et al (1999) Dynamic left ventricular outflow tract obstruction in acute coronary syndromes: an important cause of new systolic murmur and cardiogenic shock. *Mayo Clin Proc* 74:901–6
32. Kyuma M, Tsuchihashi K, Shinshi Y, et al (2002) Effect of intravenous propranolol on left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis (apulla cardiomyopathy): three cases. *Circ J* 66:1181–4
33. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, et al (2013) Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series. *Cardiovasc Ther* 31:e133–e137
34. Rabuel C, Mebazaa A (2006) Septic shock: a heart story since the 1960s. *Intensive Care Med* 32:799–807
35. Schmittinger CA, Dunser MW, Torgersen C, et al (2013) Histologic pathologies of the myocardium in septic shock: a prospective observational study. *Shock* 39:329–35
36. Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH (1993) Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med* 21:31–9
37. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med* 333:1025–32
38. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, et al (2008) Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 36:1701–6
39. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al (2009) Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 37:441–7
40. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–77
41. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al (2010) Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182:752–61
42. Leone M, Boyadjiev I, Boulos E, et al (2006) A reappraisal of isoproterenol in goal-directed therapy of septic shock. *Shock* 26:353–7
43. Annane D, Vignon P, Renault A, et al (2007) Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 370:676–84
44. Ducrocq N, Kimmoun A, Furmaniuk A, et al (2012) Comparison of equipressor doses of norepinephrine, epinephrine, and phenylephrine on septic myocardial dysfunction. *Anesthesiology* 116:1083–91
45. Levenbrow Y, Penfil S, Rodriguez E, et al (2013) Use of insulin to decrease septic shock-induced myocardial depression in a porcine model. *Inflammation* 36:1494–502
46. Holger JS, Dries DJ, Barringer KW, et al (2010) Cardiovascular and metabolic effects of high-dose insulin in a porcine septic shock model. *Acad Emerg Med* 17:429–35
47. Tavemier B, Li JM, El Omar MM, et al (2001) Cardiac contractile impairment associated with increased phosphorylation of troponin I in endotoxemic rats. *FASEB J* 15:294–6
48. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al (2005) Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 31:638–44
49. Fries M, Ince C, Rossaint R, et al (2008) Levosimendan but not norepinephrine improves microvascular oxygenation during experimental septic shock. *Crit Care Med* 36:1886–91
50. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al (2010) Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care* 14:R232
51. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, et al (2006) Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med* 34:2287–93
52. Levy RJ, Piel DA, Acton PD, et al (2005) Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med* 33:2752–6
53. Aboab J, Sebille 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
54. Rudiger A (2010) Beta-block the septic heart. *Crit Care Med* 38: S608–S612
55. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al (2013) Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 310:1683–91
56. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al (2013) Microvascular effects of heart rate control with esmolol in patients with septic shock: a pilot study. *Crit Care Med* 41:2162–8