51e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Médecins. Les essentiels.
© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Inotropes et vasopresseurs en réanimation

S. Wiramus, J. Textoris, M. Leone*

Service d'anesthésie et de réanimation, hôpital Nord, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, université de la Méditerranée, 13915 Marseille cedex 20, France
*e-mail : marc.leone@ap-hm.fr

POINTS ESSENTIELS

- Les états de choc en réanimation sont liés, lors de leur phase tardive, à une inflammation intravasculaire, induisant une vasodilatation. Parallèlement, une dysfonction myocardique survient chez la plupart des patients. Son expression clinique est variable selon le patient et dans le temps.
- Des objectifs pré-définis sont nécessaires pour conduire la réanimation : obtention d'une précharge-indépendance, restauration d'une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mm Hg, rétablissement d'une diurèse supérieure à 0,5 ml/kg/h et saturation en sang veineux central en oxygène supérieure à 70 %.
- Les vasopresseurs maintiennent la pression de perfusion au niveau des organes pour optimiser les échanges nutritifs. Une expansion volémique préalable guidée par des indices dynamiques ou échocardiographiques est indispensable pour réduire l'hypovolémie relative.
- La noradrénaline est le vasopresseur de choix chez le patient en choc septique. Son introduction précoce est licite. Toutefois, il n'existe pas d'argument factuel pour ne pas recommander l'emploi d'adrénaline.
- L'utilisation de dopamine est problématique en raison de la surmortalité observée dans des études observationnelles. La place de la vasopressine reste à préciser. Son utilisation en association reste discutée.
- Les inotropes positifs doivent être utilisés dans des indications limitées, après documentation d'un défaut d'utilisation périphérique de l'oxygène. La dobutamine reste la référence mais a des effets délétères. Le lévosimendan n'a à ce jour pas d'indication définie en réanimation.

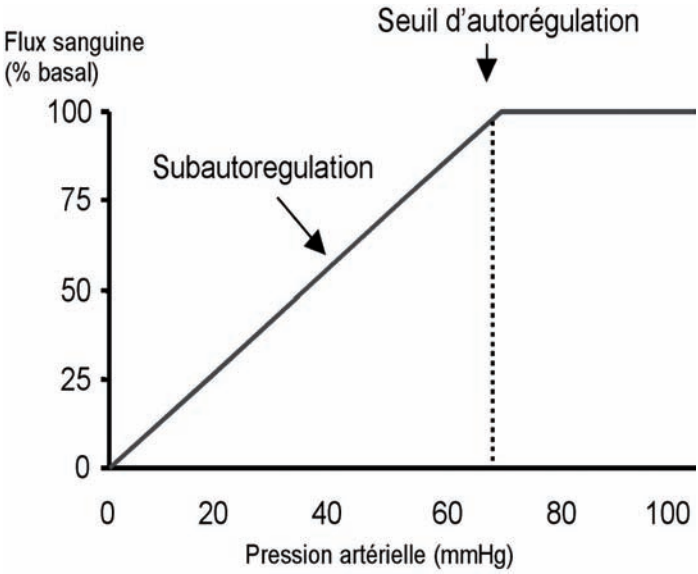
Rappel physiologique

L'hémodynamique est l'étude des lois qui règlent l'écoulement et le débit du sang dans les vaisseaux. Elle est basée sur la loi d'Ohm qui spécifie qu'un courant (flux sanguin) égale la différence de voltage (pression de perfusion) divisée par la résistance (au flux). Au niveau des vaisseaux, la pression de perfusion est la différence de pression entre

deux points donnés du vaisseau. Au niveau d'un organe, la pression de perfusion exprime généralement la différence entre les pressions artérielle et veineuse. Le flux sanguin est donc sous la dépendance de la pression de perfusion et est restreint par la résistance des vaisseaux. La résistance du vaisseau est sous la dépendance du radius et de la longueur du vaisseau et de la viscosité du sang. En pratique, la résistance des artérioles a un effet majeur sur le flux sanguin.

Le tonus vasculaire est régulé par des facteurs extrinsèques et intrinsèques. Les facteurs extrinsèques sont sous le contrôle du système sympathique. Le neurotransmetteur principal de ce système est la noradrénaline qui active les récepteurs α et β. L'activation des récepteurs α conduit à une vasoconstriction. Les facteurs intrinsèques confèrent à un mécanisme local avec des effets directs sur le muscle vasculaire lisse et indirects via l'endothélium vasculaire. Ces derniers sont liés à la libération par l'endothélium de métabolites actifs sur le tonus vasculaire en réponse aux variations du flux et de l'hypoxie. Les effets directs permettent de maintenir le flux sanguin constant dans de nombreux territoires vasculaires, indépendamment des variations de pression artérielle (dans certaines limites). Ce processus est désigné par le terme autorégulation (*figure 1*). En pratique, il dépend des changements de tonus des artérioles afférentes en réponse à la pression de perfusion d'organe elle-même [1,2].

Figure 1. Autorégulation chez le sujet normal.



Défaillance vasculaire

Réponse vasculaire dans les états de choc évolués

Les états de choc évolués, indépendamment de leur cause, génèrent une inflammation intravasculaire, induisant une vasodilatation. La plupart des mécanismes régulant le flux sanguin au niveau des organes sont alors perturbés. La courbe d'autorégulation est d'abord déplacée vers la droite pour être ensuite abolie. Ceci résulte en une « vasoparésie ». Un transfert extravasculaire de plasma conduit à une hypovolémie rela-

tive. La libération de métabolites modulant le tonus vasculaire, comme le monoxyde d'azote, rend les vaisseaux incompétents pour répondre aux stimulations produites par les vasoconstricteurs endogènes. Enfin, la coagulation intravasculaire contemporaine au sepsis réduit le nombre de capillaires perfusés avec un « phénomène de vol vasculaire ». Certaines microcirculations sont littéralement court-circuitées. Ceci affecte ainsi la distribution de l'oxygène aux mitochondries.

Ces phénomènes aboutissent à une mauvaise utilisation périphérique de l'oxygène. L'augmentation de la lactatémie en est alors le meilleur reflet. Parmi les différents traitements proposés, l'apport de vasopresseurs exogènes permet de rétablir une pression de perfusion à un niveau physiologique [2]. Cet apport exogène est d'autant plus important que, comme décrit ci-dessus, la réponse aux neuromédiateurs endogènes est altérée du fait de la libération endothéliale de métabolites interagissant avec le tonus vasculaire. L'objectif du traitement par les vasopresseurs n'est jamais d'augmenter artificiellement la pression artérielle à un niveau supraphysiologique, mais d'optimiser l'utilisation de l'oxygène au niveau des principaux organes [3,4]. Des cibles prédéfinies sont nécessaires pour conduire la réanimation : obtention d'une précharge-indépendance [5], restauration d'un niveau de pression artérielle minimal (pression artérielle moyenne supérieure à 65 mm Hg) [6] et rétablissement d'une diurèse supérieure à 0,5 ml/kg/h.

Vasopresseurs chez les patients en état de choc

Chez le sujet sain, trois systèmes, sympathique, vasopressinergique et rénine-angiotensine contrôlent le tonus vasculaire. La relation entre les trois systèmes n'a été que peu étudiée dans le sepsis. L'évaluation d'un patient en choc septique nécessite un équipement minimal comprenant un cathéter artériel et une voie veineuse centrale en territoire cave supérieur de préférence. Des systèmes de surveillance intègrent l'analyse des variations liées aux interactions cœur-poumon et la thermodilution. Ils ont été validés chez des patients en ventilation contrôlée (avec un volume courant supérieur à 7–8 ml/kg) et en rythme sinusal. L'échocardiographie représente une aide pour évaluer les patients à la phase initiale du choc septique et suivre les modifications induites par les traitements introduits. Chaque équipe doit s'approprier au moins un outil permettant d'apprécier l'hémodynamique. Une technique n'exclut pas l'autre selon les conditions de mesure. Dans de rares situations, comme la défaillance ventriculaire droite, l'utilisation d'un cathéter de l'artère pulmonaire reste justifiée.

La première étape de la prise en charge hémodynamique d'un patient en choc septique est d'obtenir une indépendance de la précharge, *i.e.* corriger l'hypovolémie relative ou absolue. L'administration de solutés de remplissage (cristalloïdes puis colloïdes) est guidée par des indices dynamiques (variations de la pression pulsée, test du lever de jambes par exemple) ou par des critères échocardiographiques (absence d'exclusion du ventricule gauche en systole, variations de taille de la veine cave inférieure par exemple) [4]. Les conditions de validité d'utilisation de ces différents tests doivent être strictement respectées. Dans notre pratique quotidienne, les deux procédures sont utilisées conjointement en tenant compte des conditions de réalisation de chacune. Après obtention des objectifs de précharge, des vasopresseurs sont introduits si la lactatémie ne diminue pas et si l'hypotension persiste. Toutefois, ils doivent être administrés précocement si la pression artérielle diastolique est inférieure à 40 mm Hg [4]. En effet, une pression artérielle basse indique une vasodilatation importante avec altération de la perfusion coronaire. Les mesures évaluant le remplissage vasculaire doivent être reconduites après introduction des vasopresseurs [7].

Vasopresseurs agissant via le système nerveux sympathique

La stimulation par les α-agonistes induit une vasoconstriction, alors que les β-agonistes augmentent le travail cardiaque. L'administration de β-agonistes purs (vasodilatation et tachycardie) n'est pas recommandée en première intention dans le traitement des patients en choc septique. Certains auteurs ont classé les catécholamines en deux catégories [8]. Les inodilatateurs, inotropes et vasodilatateurs, sont représentés par les faibles doses de dopamine et la dobutamine. Ils augmentent essentiellement le débit sanguin. Les inoconstricteurs, inotropes et vasoconstricteurs, sont représentés par les fortes doses de dopamine, la noradrénaline ou l'adrénaline. Ils augmentent essentiellement la pression de perfusion.

La **dopamine** est le précurseur immédiat de la noradrénaline. À faibles doses, les récepteurs dopaminergiques 1A sont activés. Cette activation induit une vasodilatation des circulations rénale et mésentérique. Néanmoins, des essais cliniques randomisés ont montré le manque d'efficacité de faibles doses de dopamine pour améliorer la dysfonction rénale [9]. Il existe des effets bénéfiques potentiels sur le flux sanguin splanchnique [10]. Aux doses de 2 à 10 μg/kg/min, la stimulation β-adrénergique a des effets inotropes et chronotropes positifs. À fortes doses (supérieures à 10 μg/kg/min), la stimulation α-adrénergique entraîne une vasoconstriction. Elle pourrait être particulièrement utile chez les patients avec une dysfonction systolique, mais elle induit une tachycardie et des arythmies. Elle pourrait également influencer la réponse endocrine via l'axe hypothalamo-hypophysaire et avoir des effets immunosuppresseurs.

Deux études observationnelles chez les patients en choc septique montrent indirectement que l'administration de dopamine est associée à une augmentation de la mortalité [11,12]. Chez l'adulte, du fait de ces publications, elle tend à être de moins en moins utilisée. La conférence de consensus française sur la prise en charge du sepsis grave n'en fait pas mention [4]. En pédiatrie, elle reste le premier support vasopresseur pour les hypotensions artérielles réfractaires à l'expansion volémique [3].

La **noradrénaline** est un médiateur endogène du système nerveux sympathique. Elle possède des effets α et β-adrénergiques, dose dépendants. À faibles doses, l'effet β_1 prédomine, induisant une augmentation du débit cardiaque. À fortes doses, la pression artérielle augmente (effet α-adrénergique) par une intense vasoconstriction. Ceci a été considéré comme étant susceptible d'altérer le flux sanguin rénal, conduisant à une défaillance d'organe [13]. Il n'est pas clair actuellement que ce même mécanisme se produise au niveau de la perfusion des autres viscères [14]. En fait, dans le cas d'un état hémodynamique normal, l'administration de noradrénaline pour augmenter la pression artérielle moyenne de 20 % n'affecte pas la filtration glomérulaire. Au contraire, si une vasodilatation systémique sévère est observée, la noradrénaline restaure la pression de perfusion tissulaire et augmente la clairance de la créatinine [15-21]. La noradrénaline est plus efficace et plus fiable que la dopamine à la phase initiale hyperkinétique du choc septique. Aux doses testées, on note une augmentation de la pression de perfusion sans les effets adverses de la dopamine [22]. Une étude expérimentale compare l'utilisation précoce versus tardive de la noradrénaline lors du choc septique. Administrée précocement, la noradrénaline est associée à une meilleure redistribution du flux sanguin mésentérique et à une diminution plus marquée de la lactatémie [23]. Cette étude plaide en faveur d'une utilisation précoce de la noradrénaline, après optimisation de la précharge. Actuellement, la noradrénaline est le vasopresseur de premier choix dans la prise en charge d'un patient en choc septique [4].

L'**adrénaline** est une catécholamine endogène. Les faibles doses stimulent de façon prépondérante les récepteurs β_1 (augmentation du débit cardiaque) et β_2-adrénergi-

ques (bronchodilatation et vasodilatation). Les fortes doses stimulent les récepteurs α-adrénergiques entraînant une vasoconstriction. Entre 3 et 18 µg/min, chez des patients en choc septique correctement réanimés d'un point de vue liquidien, l'adrénaline produit une augmentation linéaire de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle moyenne, de l'index cardiaque, du travail ventriculaire gauche, du volume d'éjection systolique et de la consommation et du transport d'oxygène. Aucun effet n'est noté sur les résistances vasculaires systémiques ou la pression capillaire pulmonaire [24]. Ceci est associé à une baisse du flux sanguin splanchnique. La stimulation des récepteurs α-adrénergiques contribue à la vasoconstriction des muscles lisses intestinaux et donc à l'ischémie digestive [25-27]. L'adrénaline a donc des effets délétères au niveau digestif. Elle induit une augmentation de la lactatémie en créant une hyperproduction de lactate au niveau musculaire. En dépit de ces effets, deux études randomisées comparent l'administration de noradrénaline (plus ou moins associée à la dobutamine) et d'adrénaline chez des patients en état de choc. Aucune de ces études ne conclut à la supériorité de la noradrénaline sur l'adrénaline. La résolution de l'état de choc et la mortalité ne sont pas affectées par le choix du vasopresseur. La lactatémie et la fréquence cardiaque augmentent chez les patients traités par adrénaline, mais ceci n'a pas d'impact clinique [28,29]. Les données factuelles ne permettent donc pas d'établir une discrimination entre l'adrénaline et la noradrénaline. En dépit de ces faits, l'adrénaline reste un agent de seconde ligne réservé aux états de choc réfractaires à la noradrénaline [4].

Parmi les agents catécholaminergique agissant en concurrence des trois agents sus-cités, aucun n'a démontré sa supériorité. La phényléphrine est un agent α-agoniste pur. Elle a été comparée à la noradrénaline dans une petite cohorte de patients en choc septique. L'étude a conclu à une équivalence, mais la taille des effectifs ne permet aucune projection sur son impact dans la prise en charge des patients [30]. Le métaraminol est un agent sympathicomimétique avec un effet α direct et un effet indirect par stimulation de la libération de noradrénaline. Il est largement utilisé dans les hypotensions au bloc opératoire. Dans le choc septique, il augmente la pression artérielle avec une efficacité similaire à celle de la noradrénaline. Son intérêt pourrait résider dans l'absence de relation entre les réponses aux deux agents [31]. Toutefois, de plus larges études sont nécessaires avant de conclure.

Vasopresseurs agissant sur le système vasopressinergique

La vasopressine est une hormone naturelle sécrétée au niveau de la post-hypophyse. Au cours du choc septique, la réponse aux catécholamines diminue. Cette hyporéactivité vasculaire est liée à une production excessive de monoxyde d'azote associée à une activation des canaux potassiques ATP-dépendants et une réduction de l'entrée de calcium à travers les canaux calciques voltage-dépendants [32]. Les concentrations plasmatiques de vasopressine sont augmentées à la phase initiale du choc septique puis diminuent rapidement [33,34]. L'administration de vasopressine augmente la pression artérielle moyenne, les résistances vasculaires et le débit sanguin rénal chez les patients en choc septique [35]. Son activité vasoconstrictrice est hétérogène. Dans des conditions physiologiques, son action est maximale dans les territoires cutané, musculaire, graisseux, pancréatique et thyroïdien [36]. Elle est moindre dans les territoires coronaire et cérébral [37-39]. Son impact sur la perfusion digestive reste débattu.

La vasopressine n'est pas disponible en Europe. La terlipressine est un analogue synthétique de la vasopressine. Le profil pharmacodynamique des deux agents est identique mais les propriétés pharmacocinétiques diffèrent (demi-vie de 6 min pour la vasopressine contre 6 h pour la terlipressine) [40,41]. Une étude clinique prospective randomi-

sée nommée *TESST* est en cours sur l'utilisation en première ligne dans le choc septique d'une perfusion continue de terlipressine versus de la noradrénaline.

L'innocuité de la vasopressine reste débattue. Des études ont souligné la baisse du débit cardiaque, réversible sous dobutamine [34,42-52]. D'après une étude intitulée *DOBUPRESS*, avec ou sans dobutamine, la terlipressine augmente de manière significative la pression artérielle moyenne et diminue les besoins en noradrénaline [53]. Toutefois, de fortes doses de dobutamine sont nécessaires pour contrebalancer la baisse de la saturation veineuse en oxygène mesurée en territoire cave supérieur due à l'introduction de la terlipressine. En effet, la baisse du débit cardiaque, reflétée par la chute de la $SvcO_2$, est secondaire à l'activation des barorécepteurs et à l'augmentation de la post-charge du ventricule gauche, ces deux phénomènes étant liés à l'effet vasoconstricteur de la terlipressine [54,55]. Malgré les fortes doses de dobutamine, aucun effet indésirable n'a été noté. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer le rapport bénéfice-risque de cette pratique.

Du fait de ces différentes incertitudes, l'utilisation de la vasopressine dans le choc septique reste controversée [56]. Une étude clinique randomisée intitulée *VASST* compare la survie de patients en choc septique traités par noradrénaline et vasopressine *versus* noradrénaline seule [57]. La mortalité (à 28 et 90 j), la lactatémie et la fonction rénale étaient similaires dans les deux groupes. Toutefois, dans le sous-groupe de *patients* en choc septique traités par de faibles doses de noradrénaline (5-14 µg/min), la mortalité était plus faible dans le groupe traité par noradrénaline et vasopressine. Ceci corrobore des données expérimentales montrant une synergie entre la noradrénaline et de faibles doses de vasopressine en présence de faibles concentrations de monoxyde d'azote. On peut donc supposer qu'en cas de choc septique grave, les mécanismes mis en jeu pour obtenir une synergie entre les deux agents soient dépassés [58-59]. Des études cliniques ultérieures sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse. Dans l'état actuel des connaissances, l'utilisation de la terlipressine ou de la vasopressine n'est recommandée qu'en cas d'état de choc réfractaire à la noradrénaline à fortes doses.

Vasopresseurs agissant sur le système rénine-angiotensine

L'angiotensine n'est pas disponible en pratique clinique. Toutefois, une étude réalisée sur des vaisseaux isolés d'humains en sepsis grave montre une synergie efficace entre les systèmes sympathique, vasopressinergique et rénine-angiotensine. L'adjonction d'angiotensine diminue significativement la tachyphylaxie observée avec les deux autres systèmes utilisés en monothérapie [60].

Dysfonction myocardique au cours des états de choc

Rationnel et objectifs

La dysfonction initiale observée au cours d'un choc cardiogénique ne sera pas traitée ici. La description de la dysfonction secondaire observée tardivement chez les patients en état de choc est commune à tous les types de choc. La description physiopathologique classique associe une diminution de la fonction systolique et une dilatation biventriculaire. Cette dysfonction est variable d'un patient à l'autre et fluctue dans le temps pour un même patient. De nombreux mécanismes interviennent à différents niveaux dans l'altération de la fonction cardiaque. Certains sont sous la dépendance des facteurs humoraux (cytokine, oxyde nitrique), alors que d'autres sont liés à des modifications structurales ou génomiques du myocarde. De manière globale, une atteinte du

couplage excitation/contraction des myocytes est à l'origine de l'altération de la fonction cardiaque.

La base de la réanimation hémodynamique repose sur des notions simples. L'oxygène est fourni aux tissus comme le produit du débit cardiaque (fréquence × volume d'éjection) par le contenu en oxygène : (saturation de l'hémoglobine en oxygène × hémoglobine × 1,34) + (pression partielle en oxygène × 0,003). Les tissus extraient un pourcentage de l'oxygène fourni pour la respiration cellulaire. Ceci représente la consommation d'oxygène. L'élévation de la lactatémie, malgré certaines limitations, reste un des marqueurs les plus fiables d'une distribution inadéquate de l'oxygène, en relation avec des shunts microvasculaires, un œdème interstitiel, ou une mitochondropathie. D'après le principe de Fick, la consommation d'oxygène est égale au produit du débit cardiaque par la différence entre les contenus artériel et veineux en oxygène ($VO_2 = DC \times [CaO_2 - CvO_2]$). Si l'hémoglobine, la saturation artérielle en oxygène et la consommation d'oxygène sont stables, la saturation veineuse (centrale ou mixée) est corrélée au débit cardiaque. En pratique, après correction de la saturation artérielle en oxygène, de la concentration d'hémoglobine et la réduction de la consommation de l'oxygène (traitement de la douleur, hyperthermie, convulsions...), les variations de la SvO_2 reflètent les variations du débit cardiaque. Dans ces conditions, une SvO_2 basse indique une inadéquation du débit cardiaque. Du fait du défaut d'utilisation de l'oxygène dans le choc septique, la SvO_2 reste élevée chez un grand nombre de patient. Seuls 15 à 20 % des patients nécessitent une stimulation pharmacologique afin d'augmenter leur performance cardiaque. Les recommandations préconisent l'emploi d'un inotrope positif chez les patients en choc septique dont la $ScvO_2$ reste inférieure à 70 % après les premières mesures de réanimation [3].

Inotropes positifs dans les états de choc

L'utilisation des inotropes dans les états de choc doit être réfléchie et argumentée. Elle ne se conçoit qu'après une évaluation de la précharge et la restauration d'un niveau adéquat de pression artérielle. L'utilisation de l'échocardiographie est fortement suggérée. L'élévation des capacités de transport de l'oxygène à des niveaux supraphysiologiques a conduit à une surmortalité dans les groupes traités [61]. Cet objectif était atteint en majorant l'utilisation de dobutamine qui est une catécholamine de synthèse agissant essentiellement sur les récepteurs β_1. En fait, la stimulation des récepteurs β_1 induit l'apoptose des cardiomyocytes, alors que celle des récepteurs β_2 aurait l'effet inverse [62]. De plus, la stimulation des récepteurs adrénergiques augmente la consommation myocardique d'oxygène. Chez des patients insuffisants cardiaques chroniques, dans une analyse de sous-groupe, l'administration prolongée de dobutamine a été associée à une surmortalité [63]. L'utilisation d'une catécholamine ayant une action partagée entre les récepteurs β_1 et β_2 apparaît donc licite. L'isoprénaline est une catécholamine de synthèse dont l'effet inotrope positif est 5 à 10 fois plus puissant que la dobutamine. Elle possède également un effet dromotrope positif important, un effet bathmotrope positif et des effets β_2 marqués avec vasodilatation et bronchodilatation importantes. Dans une cohorte de 14 patients en choc septique avec une $SvO_2 < 70$ %, nous avons montré la possibilité d'utiliser avec succès l'isoprénaline sans effet adverse significatif [64]. Des essais randomisés sont nécessaires pour conclure sur un bénéfice potentiel de cet agent par rapport à la dobutamine.

Du fait des effets néfastes des catécholamines, d'autres agents inotropes ont été proposés. Les inhibiteurs des phosphodiestérases n'ont jamais montré leur supériorité en réanimation. Le levosimendan est un agent récemment développé. La sensibilité réduite

des myofilaments des cardiomyocytes au calcium peut être à l'origine de la dilatation ventriculaire aigue observée au cours de certains états de choc, en particulier dans le sepsis. Le levosimendan augmente l'inotropisme cardiaque par sensibilisation des myocytes à l'action du calcium. Il est vasodilatateur au niveau périphérique et coronarien par ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants. Contrairement aux catécholamines, il augmente la force de contraction en majorant l'afflux de calcium dans le cytosol sans risque d'arythmies dues aux altérations ioniques. Il est indiqué pour le traitement des épisodes de décompensation aiguë de l'insuffisance cardiaque (en deuxième ligne après dobutamine plus diurétiques). Il a reçu une autorisation de mise sur le marché dans 12 pays d'Europe. En France, un statut d'autorisation temporaire d'utilisation a été délivré. Le levosimendan (Simdax®) est un médicament onéreux (1500 euros par cure).

Étant donné l'effet néfaste des catécholamines et des inhibiteurs des phosphodiestérases chez les patients avec infarctus du myocarde associé à une élévation du segment ST, le levosimendan a été recommandé dans le traitement à court terme de la défaillance cardiaque aiguë. Parmi 32 patients en choc cardiogénique après infarctus du myocarde avec élévation du segment ST et revascularisation par angioplastie coronaire, le levosimendan n'améliorait pas la survie à long terme par rapport à la dobutamine [65]. L'étude SURVIVE, essai multicentrique randomisé en double aveugle, a évalué l'effet du levosimendan ou de la dobutamine sur la survie à long terme de 1327 patients ayant une insuffisance cardiaque en décompensation aiguë et nécessitant un support par inotrope. La mortalité était identique dans les deux groupes [66].

Dans le choc septique, le lévosimendan a été associé à la dobutamine. Dans ce cadre, le levosimendan améliorait à la fois l'hémodynamique systémique et régionale et pouvait être une alternative à l'augmentation des doses de dobutamine chez certains patients [67]. Les effets de la noradrénaline et du levosimendan sur la microcirculation et l'oxygénation tissulaire ont été comparés dans un modèle de rat en choc septique. Les deux traitements avaient des effets comparables sur la restauration d'un débit cardiaque correct sans effet sur la microcirculation. Par contre, seul le levosimendan améliorait la pression tissulaire en oxygène, par un effet indépendant de la macrohémodynamique [68]. En tant qu'agent vasodilatateur, son action potentielle sur la défaillance cardiaque droite a été évaluée dans le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). Le levosimendan améliorait la fonction ventriculaire droite par ses effets vasodilatateurs pulmonaires chez les patients ayant un sepsis et un SDRA. Une augmentation de l'index cardiaque, une diminution de la pression artérielle moyenne et des résistances vasculaires pulmonaires étaient observées. Le levosimendan diminuait également le volume d'éjection systolique du ventricule droit, améliorant ainsi sa fraction d'éjection. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour montrer que le levosimendan améliore le pronostic et la survie de ces patients [69]. Au total, bien que des études supplémentaires soient nécessaires, le niveau d'évidence pour utiliser le levosimendan en réanimation dans les états de choc est faible avec un rapport coût / bénéfice défavorable.

Conclusion

Dans le choc septique, les vasopresseurs permettent de maintenir la pression de perfusion au niveau des organes pour optimiser les échanges nutritifs. Une expansion volémique préalable guidée par des indices dynamiques ou échocardiographiques est indispensable pour réduire l'hypovolémie relative. La noradrénaline est le vasopresseur de choix chez le patient en choc septique. Son introduction précoce est licite dès que le

défaut de précharge est corrigé. Toutefois, il n'existe pas d'argument factuel pour ne pas recommander l'emploi d'adrénaline. Par contre, l'utilisation de dopamine est problématique en raison de la surmortalité observée dans des études observationnelles. La place de la vasopressine reste à préciser. Son utilisation doit rester limitée aux patients en choc septique réfractaires à de fortes doses de noradrénaline. Les inotropes doivent être utilisés avec prudence en évitant tout objectif supra-physiologique. La dobutamine garde une place centrale mais d'autres pistes sont à évaluer.

Références

1 Sawdon M. Characteristics of special circulations. Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2007 ; 8 : 69-72.

2 Bauer PR. Microvascular responses to sepsis : clinical significance. Pathophysiology 2002 ; 8 : 141-8.

3 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker mm, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2008 ; 36 : 296-327.

4 Pottecher T, Calvat S, Dupont H, Durand-Gasselin J, Gauzit R, Gerbeaux P, et al. Prise en charge hémodynamique du sepsis grave (nouveau-né exclu). Ann Fr Anesth Réanim 2006 ; 25 : 1096-7.

5 Pinsky MR, Teboul JL. Assessment of indices of preload and volume responsiveness. Curr Opin Crit Care 2005 ; 11 : 235-9.

6 Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanèse J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock : effects on oxygen variables and renal function. Crit Care Med 2005 ; 33 : 780-6.

7 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.

8 Vallet B, Tytgat H, Lebuffe G. How to titrate vasopressors against fluid loading in septic shock. Adv Sepsis 2007 ; 6.

9 Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction : a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet 2000 ; 356 : 2139-43.

10 Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Spies C, Hannemann L, Reinhart K. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. Intensive Care Med 1997 ; 23 : 31-7.

11 Levy B, Dusang B, Annane D, Gibot S, Bollaert PE. Cardiovascular response to dopamine and early prediction of outcome in septic shock : a prospective multiple-center study. Crit Care Med 2005 ; 33 : 2172-7.

12 Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome ? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients. Crit Care Med 2006 ; 34 : 589-97.

13 Cronin RE, Erickson AM, de Torrente A, McDonald KM, Schrier RW. Norepinephrine-induced acute renal failure : a reversible ischemic model of acute renal failure. Kidney Int. 1978 ; 14 : 187-90.

14 Schott CA, Gray GA, Stoclet JC. Dependence of endotoxin-induced vascular hyporeactivity on extracellular L-arginine. Br J Pharmacol 1993 ; 108 : 38-43.

15 Albanèse 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.

16 Desjars P, Pinaud M, Potel G, Tasseau F, Touze MD. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. Crit Care Med 1987 ; 15 : 134-7.

17 Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, Nightingale P. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. Crit Care Med 1988 ; 16 : 663-6.

18 Martin C, Eon B, Saux P, Aknin P, Gouin F. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. Crit Care Med 1990 ; 18 : 282-5.

19 Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, Tasseau F. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. Crit Care Med 1989 ; 17 : 426-9.

20 Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ. Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis ? Crit Care Med 1996 ; 24 : 525-37.

21 Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, Fischl E, Kolacny M, Wechsler-Fördös A, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. Intensive Care Med 1993 ; 19 : 151-4.

22 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.

23 Sennoun N, Montemont C, Gibot S, Lacolley P, Levy B. Comparative effects of early versus delayed use of norepinephrine in resuscitated endotoxic shock. Crit Care Med 2007 ; 35 : 1736-40.
24 Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, Capman MJ, Leppard P. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock : a dose-profile analysis. Crit Care Med 1993 ; 21 : 70-7.
25 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.
26 Joly LM, Monchi M, Cariou A, Chiche JD, Bellenfant F, Brunet F, et al. Effects of dobutamine on gastric mucosal perfusion and hepatic metabolism in patients with septic shock. Am J Respir Crit Care Med 1999 ; 160 : 1983-6.
27 Martin C, Viviand X, Arnaud S, Vialet R, Rougnon T. Effects of norepinephrine plus dobutamine or norepinephrine alone on left ventricular performance of septic shock patients. Crit Care Med 1999 ; 27 : 1708-13.
28 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, CATS. Lancet 2007 ; 25 : 676-84.
29 Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J ; the CAT Study investigators. A comparaison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. Intensive Care Med 2008 ; 34 : 2226-34.
30 Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Laderchi A, et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock : a randomized, controlled trial. Crit Care 2008 ; 12 : R143.
31 Natalini G, Schivalocchi V, Rosano A, Taranto M, Pletti C, Bernardini A. Norepinephrine and metaraminol in septic shock : a comparison of the hemodynamic effects. Intensive Care Med 2005 ; 31 : 634-7.
32 Takakura K, Taniguchi T, Muramatsu I, Takeuchi K, Fukuda S. Modification of alpha 1-adrenoreceptors by peroxynitrite as a possible mechanism of systemic hypotension in sepsis. Crit Care Med 2002 ; 30 : 894-9.
33 Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, et al. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. Crit Care Med 2002 ; 30 : 497-500.
34 Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. Circulation 1997 ; 95 : 1122-5.
35 Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA 3rd. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. Crit Care Med. 2001 ; 29 : 487-93.
36 László FA, László F Jr, De Wied D. Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists. Pharmacol Rev 1991 ; 43 : 73-108.
37 Liard JF, Dériaz O, Schelling P, Thibonnier M. Cardiac output distribution during vasopressin infusion or dehydration in conscious dogs. Am J Physiol 1982 ; 243 : 663-9.
38 Altura BM. Dose-response relationships for arginine vasopressin and synthetic analogs on three types of rat blood vessels : possible evidence for regional differences in vasopressin receptor sites within a mammal. J Pharmacol Exp Ther 1975 ; 193 : 413-23.
39 Kerr JC, Jain KM, Swan kg, Rocko JM. Effects of vasopressin on cardiac output and its distribution in the subhuman primate. J Vasc Surg 1985 ; 2 : 443-9.
40 Delmas A, Leone M, Rousseau S, Albanèse J, Martin C. Vasopressin and terlipressin in septic shock patients. Crit Care 2005 ; 9 : 212-22.
41 Pesaturo AB, Jennings HR, Voils SA. Terlipressin : Vasopressin analog and novel drug for septic shock. Ann Pharmacother 2006 ; 40 : 2170-7.
42 Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, Townsend RN. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. J Trauma 1999 ; 47 : 699-703.
43 Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock : a case series. Intensive Care Med 2001 ; 27 : 1416-21.
44 Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock : a prospective, randomized, controlled study. Circulation 2003 ; 13 : 2313-9.
45 Obritsch MD, Jung R, Fish DN, MacLaren R. Effects of continuous vasopressin infusion in patients with septic shock. Ann Pharmacother 2004 ; 38 : 1117-22.
46 Hall LG, Oyen LJ, Taner CB, Cullinane DC, Baird TK, Cha SS, et al. Fixed-dose vasopressin compared with titrated dopamine and norepinephrine as initial vasopressor therapy for septic shock. Pharmacotherapy 2004 ; 24 : 1002-12.
47 Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle DL, Meier-Hellmann A. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. Crit Care Med 2003 ; 31 : 2646-50.

48 O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. Lancet 2002 ; 6 ; 359 (9313) : 1209-10.
49 Leone M, Albanèse J, Delmas A, Chaabane W, Garnier F, Martin C. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. Shock 2004 ; 22 : 314-9.
50 Morelli A, Rocco M, Conti G, Orecchioni A, De Gaetano A, Cortese G, et al. Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. Intensive Care Med 2004 ; 30 : 597-604.
51 Albanèse J, Leone M, Delmas A, Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock : a prospective, randomized study. Crit Care Med 2005 ; 33 : 1897-902.
52 Bröking K, Lange M, Morelli A, Ertmer C, Aken HV, Luecke M, et al. Employing dobutamine as a useful agent to reverse the terlipressin-linked impairments in cardiopulmonary hemodynamics and global oxygen transport in healthy and endotoxemic sheep. Shock 2008 ; 29 : 71-7.
53 Morelli A, Ertmer C, Lange M, Dünser M, Rehberg S, Van Aken H, et al. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock : the DOBUPRESS study. Br J Anaesth 2008 ; 100 : 494-503.
54 Westphal M, Stubbe H, Sielenkämper AW, Borgulya R, Van Aken H, Ball C, et al. Terlipressine dose response in healthy and endotoxemic sheep : impact on cardiopulmonary performance and global oxygen transport. Intensive Care Med 2003 ; 29 : 301-8.
55 Cowley AW Jr, Quillen EQ Jr, Skelton MM. Role of vasopressin in cardiovascular regulation. Fed Proc 1983 ; 42 : 3170-6.
56 Micek ST, Shah P, Hollands JM, Shah RA, Shannon WD, Kollef MH. Addition of vasopressin to norepinephrine as independent predictor of mortality in patients with refractory septic shock : an observational study. Surg Infect (Larchmt) 2007 ; 8 : 189-200.
57 Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus Norepinephrine infusion in patients with septic shock, VASST. N Engl J Med. 2008 ; 28 ; 358 : 877-87.
58 Leone M, Boyle WA. Decreased vasopressin responsiveness in vasodilatory septic shock-like conditions. Crit Care Med 2006 ; 34 : 1126-30.
59 Segarra G, Medina P, Vila JM, Chuan P, Domenech C, Lluch S. Increased contraction to noradrenaline by vasopressin in human renal arteries. J Hypertens 2002 ; 20 : 1373-9.
60 Hidaka T, Tsuneyoshi I, Boyle WA 3rd, Onomoto M, Yonetani S, Hamasaki J, et al. Marked synergism between vasopressin and angiotensin II in a human isolated artery. Crit Care Med 2005 ; 33 : 2613-20.
61 Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. N Engl J Med 1995 ; 333 : 1025-32
62 Communal C, Colucci WS. The control of cardiomyocyte apoptosis via the beta-adrenergic signaling pathways. Arch Mal Coeur Vaiss 2005 ; 98 : 236-41.
63 O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure : insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). Am Heart J 1999 ; 138 : 78-86.
64 Leone M, Boyadjiev I, Boulos E, Antonini F, Visintini P, Albanèse J, et al. A reappraisal of isoproterenol in goal-directed therapy of septic shock. Shock 2006 ; 26 : 353-7.
65 Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, Schlitt A, Buerke U, Söffker G, et al. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. Crit Care Med 2007 ; 35 : 2732-9.
66 Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure : the SURVIVE Randomized Trial. JAMA 2007 ; 297 : 1883-91.
67 Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, Conti G, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. Intensive Care Med 2005 ; 31 : 638-44.
68 Fries M, Ince C, Rossaint R, Bleilevens C, Bickenbach J, Rex S, et al. Levosimendan but not norepinephrine improves microvascular oxygenation during experimental septic shock. Crit Care Med 2008 ; 36 : 1886-91.
69 Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome : a pilot study. Crit Care Med 2006 ; 34 : 2287-93.