

Les nouveaux inotropes

Nadir Tafer

Unité d'anesthésie réanimation des cardiopathies congénitales

Groupe Hospitalier Sud (Bordeaux)

1. Introduction

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique défini par une inadéquation entre la perfusion systémique et les besoins métaboliques de l'organisme due à une dysfonction cardiaque. L'insuffisance cardiaque atteint 23 millions de personnes dans le monde (2) et se décline sous deux formes : aiguë et chronique.

Les progrès de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique ont permis d'en améliorer substantiellement le pronostic. En revanche, l'insuffisance cardiaque aiguë demeure grevée d'une mortalité élevée allant de 8 % pour l'insuffisance cardiaque aiguë de novo à 40 % pour le choc cardiogénique [1].

La recherche et le développement de nouvelles molécules inotropes constituent un objectif majeur pour l'amélioration de ce pronostic.

2. Mécanisme d'action des inotropes

2.1. Contraction myocardique

La contraction des myocytes cardiaques résulte de l'interaction entre les filaments d'actine et de myosine rendue possible grâce à la libération des sites d'amarrage occupés par la troponine par déplacement de celle-ci lorsqu'elle est liée au calcium. Ce processus est possible grâce à l'élévation de la concentration intracellulaire de calcium. La relaxation est provoquée par une recaptation du calcium par le réticulum sarcoplasmique.

2.2. Inotropes « classiques »

Catécholamines et inhibiteurs de phosphodiésthérases de type III exercent leur effet inotrope en augmentant la concentration intracellulaire d'AMPc ce qui va produire l'ouverture des canaux calciques membranaires ainsi que la libération du calcium par le réticulum sarcoplasmique. En augmentant la concentration

intracellulaire d'AMPc, ces agents accroissent également la demande énergétique et la consommation d'oxygène (VO_2), ce qui va aggraver l'ischémie myocardique qui est potentiellement la cause de la défaillance qu'on souhaite traiter par ces agents ([figure 1](#)).

3. Nouveaux inotropes

3.1. Levosimendan

Le levosimendan (Simdax®) est un inotrope largement étudié depuis 20 ans mais il est toujours considéré comme nouveau car il n'est pas facile d'accès et reste soumis à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France.

Il possède deux mécanismes d'action. Il agit en se liant de façon sélective à la troponine C qui est saturée en Ca^{++} . Cette liaison stabilise et prolonge la transformation structurelle de la troponine C qui est habituellement transitoire. Ceci conduit à une contraction myofibrillaire prolongée sans modification de la concentration du Ca^{++} intracellulaire, ce qui facilite la relaxation myocardique. À côté de ses effets sensibilisateurs de Ca^{++} , le lévosi~~sim~~endan induit aussi une vasodilatation coronaire, artérielle systémique, pulmonaire et veineuse périphérique en ouvrant les canaux potassiques ATP-dépendants des fibres musculaires lisses [3]. Ceci améliore aussi la contractilité myocardique par baisse de la pré- et de la postcharge. Le lévosi~~sim~~endan a un métabolite actif (OR-1896) qui est également sensibilisateur des myofilaments au calcium dont l'action peut durer jusqu'à 14 jours ([figure 2](#)).

En chirurgie cardiaque, le levosimendan a clairement démontré son bénéfice sur la défaillance cardiaque post cardiectomie chez le patient à fonction ventriculaire gauche altérée, en raison de ses propriétés pré-conditionnantes [4]. En effet, dans ce cadre post opératoire, il apparaît qu'une cure unique de levosimendan s'avère efficace probablement en raison du caractère aigu et du potentiel de récupération important de la défaillance cardiaque post cardiectomie. En revanche, dans l'insuffisance cardiaque « médicale », même si le bénéfice du levosimendan semble

très intéressant, sa supériorité par rapport aux inotropes classiques comme la dobutamine reste difficile à démontrer en raison de l'hétérogénéité des patients étudiés [5]. On trouve dans ces études, des insuffisances cardiaques aiguës, des décompensations aiguës d'insuffisance cardiaque chronique, avec des étiologies différentes. Cette hétérogénéité s'accompagne de potentiels et durées de récupérations différents de ces décompensations. Or, dans certaines décompensations ou la durée de récupération s'avère plus longue, des cures répétées de levosimendan sont alors nécessaires pour démontrer un bénéfice. Des études récentes s'intéressent à des cures répétées de levosimendan et leurs résultats semblent encourageants [6].

Notre expérience, montre que dans des situations d'insuffisance cardiaque aiguë sévère réfractaire, ou de décompensations aiguës de cardiopathie chronique, le levosimendan a permis de sursoir dans plusieurs cas à une assistance circulatoire ou au moins de la différer. Et de permettre de maintenir le patient jusqu'à une éventuelle transplantation.

3.2. Istaroxime

La contraction et la relaxation myocardique est fortement influencée par les flux calciques. Chez le patient en insuffisance cardiaque, la concentration calcique dans le réticulum sarcoplasmique est diminuée à cause d'une baisse de l'activité de la pompe SERCA2a (Sarcoplasmic reticulum calcium adenosine triphosphatase isoform 2a).

L'istaroxime est la première molécule qui permet de renforcer l'activité de la pompe SERCA2a et ainsi la relaxation myocardique. De plus, l'istaroxime inhibe la pompe Na^+/K^+ ATPase de la membrane du sarcolemme augmentant ainsi la concentration intracellulaire du Na^+ ([figure 1](#)). Ceci réduit l'activité de la pompe échangeuse $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ atténuant alors l'élimination du Ca^{2+} hors de la cellule myocardique et donc une augmentation du Ca^{2+} dans le cytosol ce qui renforce la contraction myocardique.

L'istaroxime possède une action luso-inotrope unique ([figure 3](#)). [7]

Dans une étude clinique (HORIZON trial), 121 patients en IC ont été randomisés pour comparer l'istaroxime de différentes doses à un placebo.

L'istaroxime permet une baisse significative de la pression télé diastolique du ventricule gauche (PTDVG) et de la pression capillaire, et à fortes doses entraîne une augmentation de l'index cardiaque [8]. L'analyse portait sur les effets à court terme (H+6). Beaucoup reste à faire en terme d'évaluation clinique de ce produit et ne permet donc une conclusion même si son mécanisme d'action semble séduisant.

3.3. Omecamtiv mecarbil

Cette molécule active la Cardiac myosine ATPase et permet de renforcer les ponts actine-myosine en libérant des ions phosphates dans le sarcomère. Ceci a pour effet d'augmenter la force et la durée de chaque contraction.

L'inconvénient de ce mode d'action est l'augmentation de la consommation en oxygène du myocarde et le raccourcissement de la diastole avec des risques d'ischémie myocardique ([figure 4](#)) [9].

Les premières études cliniques semblent intéressantes. L'omecamtiv semble améliorer la fonction systolique en augmentant le volume et le temps d'éjection systoliques. Des ischémies myocardiques ont été rapportées en cas de concentrations plasmatiques élevées de ce produit [9]. Des études de phase 3 sont nécessaires pour démontrer d'éventuels bénéfices sur la survie.

4. Conclusion

Le levosimendan est un inotrope que l'on peut considérer comme nouveau car largement méconnu en raison des restrictions à sa distribution en France. Son mode d'action très intéressant lui confère une position à part dans l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque aigue. Sa place dans les recommandations du traitement de l'insuffisance cardiaque aigue reste limitée. Des études récentes évaluant l'intérêt des cures répétées pourraient modifier cela.

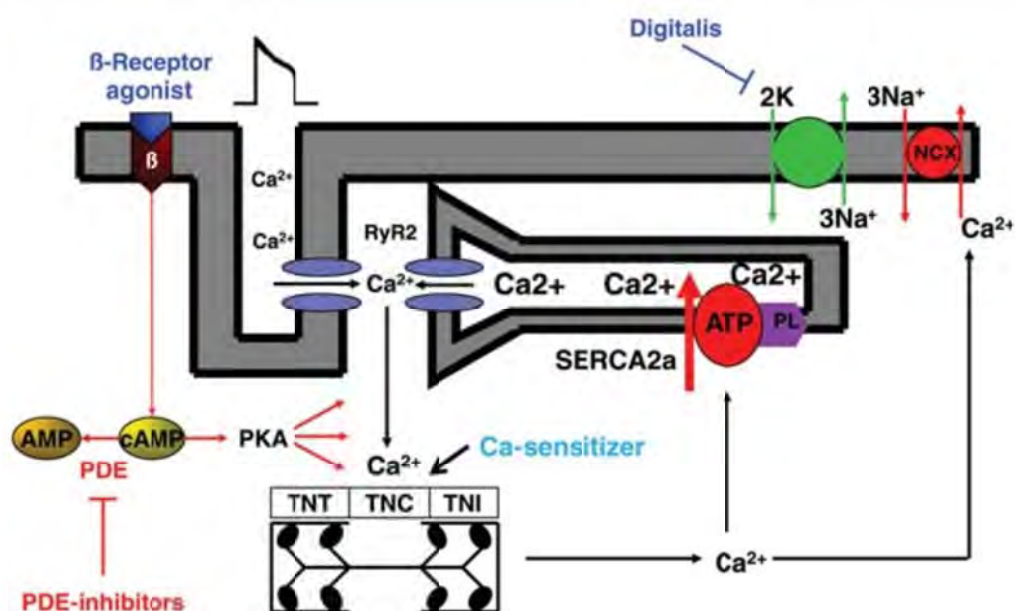
D'autres nouveaux inotropes prometteurs sont en cours d'évaluation et ne peuvent encore être recommandés.

Bibliographie

- [1] Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II) : a survey on hospitalized acute heart failure patients : description of population. *Eur Heart J* 2006 ; 27 :2725-2736
- [2] Hasenfuss G, Teerlink JR. Cardiac inotropes/ current agents and future directions. *Eur Heart J* 2011 ; 32 : 1838-1845
- [3] Rognoni A, Lupi A, Lazzero M, Bongo AS, Rognoni G. Levosimendan : from basic science to clinical trials. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2011 ; 6(1) : 9-15
- [4] Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, Levin R, Harrington RA, Alexander JH. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery : a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013 ; 27(6) : 1224-32.
- [5] Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Baqshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2010 ; 138(3) : 281-9
- [6] Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, Bohmer A, Comin-Colet J, Dickstein K et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure : clinical evidence, practical considerations, and perspectives : an expert panel consensus. *Int J Cardiol* 2014 ; 174(2) :360-7
- [7] George M, Rajaram M, Shanmugam E, Vijayakumar TM. Novel drug targets in clinical development for heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 2014 ; 70(7) :765-74
- [8] Blair JEA, Macarie C, Ruzyllo W, Bacchieri A, Valentini G, Bianchetti M. Rationale and design of the hemodynamic, echographic and neurohormonal effects of ostaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent : a randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure (Horizon-HF) trial. *Am J Ther* 2008 ; 15(3) : 231-40
- [9] Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, Lee JH, Chen MM, Escandon RD. Dose dependant augmentation of cardiac systolic fonction with the selective cardiac myosin activator. Omecamtiv mecarbil : a first-in-man study. *Lancet* 2011 ;378(9792) :667-75

Figure 1

Mécanismes d'action des agents inotropes classiques d'après Hasenfuss et al [2]



[Retour au texte](#)

Figure 2

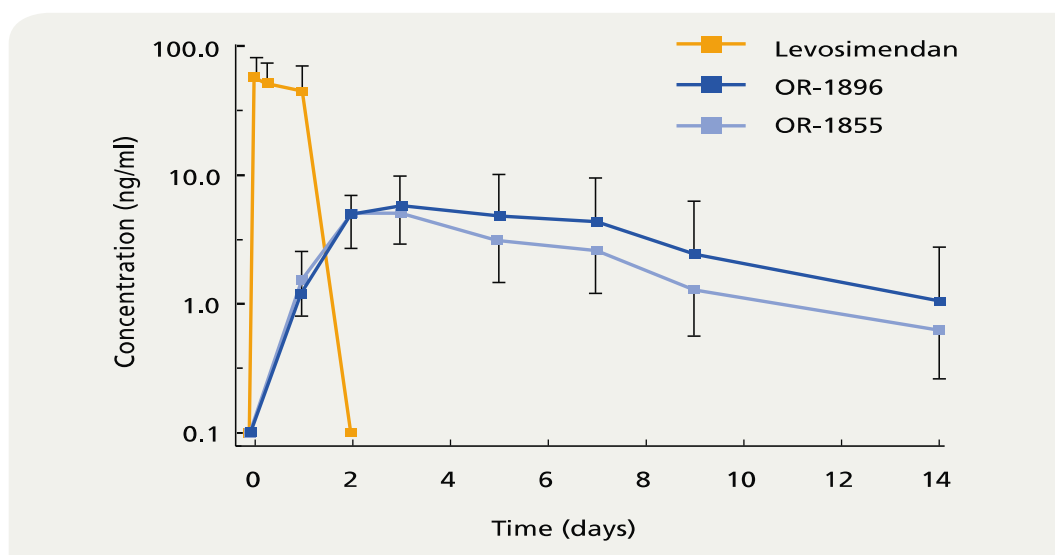
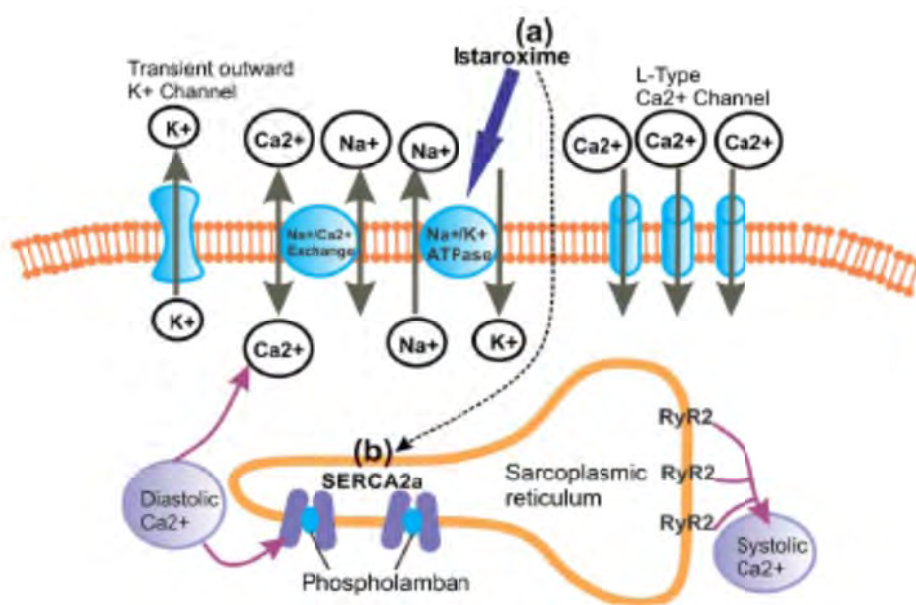
Pharmacocinétique du levosimendan et ses métabolites[Retour au texte](#)

Figure 3

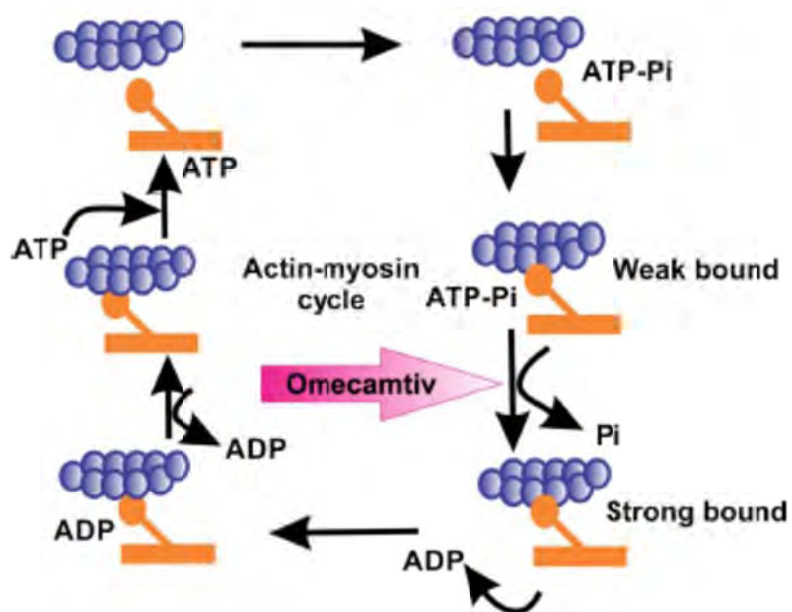
Mécanismes d'action de l'istaroxime d'après George M et al [7]



[Retour au texte](#)

Figure 4

Effets de l'omecamtiv sur l'activation du cycle actine-myosine, d'après George M et al [7]



[Retour au texte](#)