



ALTERNATIVE AUX CATECHOLAMINES

Dr A.KIMMOUN (NANCY)

Alternative aux catécholamines

Antoine Kimmoun, service de médecine intensive et réanimation Brabois, CHRU de Nancy, U1116, Vandoeuvre les Nancy.

1) Vasoplégie définition

La vasoplégie est un phénomène diffus à l'ensemble de l'organisme et présent dans tous les états de choc. Sa définition est loin d'être uniciste. Le choc vasoplégique se définit comme un état vasculaire inflammatoire qui associe une augmentation du diamètre des vaisseaux (le plus souvent hétérogène) et une diminution de la réponse vasoconstrictrice à l'augmentation des doses de vasopresseurs [1]. Ainsi, de fortes doses de vasopresseurs associées à une fonction cardiaque préservée sont synonymes de vasoplégie.

2) Physiopathologie de la vasoplégie

Les mécanismes physiopathologiques de la vasoplégie sont nombreux et incomplètement compris. Néanmoins l'approche physiopathologique est aujourd'hui beaucoup plus intégrative et combine les différents systèmes de régulation de la pression artérielle.

Lors de l'état de choc, le stimulus, qu'il soit inflammatoire (cytokines pro-inflammatoires) ou mécanique (stimulation des barorécepteurs par l'hypotension), implique systématiquement le système nerveux central et en particulier la régulation du système nerveux autonome dans sa branche sympathique. La boucle de régulation initiale débute par une stimulation sympathique libérant de la noradrénaline par les terminaisons nerveuses et de l'adrénaline par la médullosurrénale sur les organes cibles (dont le cœur et les vaisseaux). En parallèle, ces stimuli initiaux vont entraîner une activation des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone, arginine vasopressine et hypothalamo-hypophyso-surrénalien aboutissant à la libération : d'angiotensine, de vasopressine et de cortisol. Ces hormones vont agir synergiquement pour restaurer l'homéostasie cardiovasculaire [2].

La persistance ou la sévérité du choc est associée à une dérégulation de ces mécanismes compensateurs. En particulier, lorsque la stimulation du système nerveux sympathique est prolongée à un haut degré d'intensité, les concentrations de catécholamines endogènes sont telles qu'il se produit, entre autres, une internalisation et une désensibilisation des adrénorécepteurs. Les conséquences sont : une perte de la variabilité cardiovasculaire, une hypovasomotricité aux vasopresseurs exogènes, une dysfonction contractile myocardique et une augmentation de l'inflammation systémique. L'ensemble de ces phénomènes se regroupent sous le terme de dysautonomie. Les récepteurs à l'angiotensine et à la vasopressine subissent les mêmes phénomènes de désensibilisation. Il existe ainsi un déficit en vasopressine et en angiotensine tant sur le plan quantitatif que fonctionnel dans tous les chocs sévères et prolongés [3, 4]. En parallèle, on observe aussi une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec une insuffisance surrénalienne liée à l'état critique [5]. D'une physiopathologie aussi complexe, mais connue depuis plus de 20 ans, on notera que la noradrénaline est l'unique traitement proposé en première intention dans la prise en charge du choc vasoplégique.

3) Les catécholamines peuvent être délétères

La cardiopathie de stress est l'illustration la plus caricaturale de la toxicité de fortes concentrations plasmatiques de catécholamines [6, 7]. La physiopathologie n'en demeure pas moins, là aussi, complexe. En effet, elle est initialement considérée comme une « simple » surcharge catécholergique endogène ou exogène à l'origine d'une sidération myocardique par internalisation des adrénorécepteurs. Néanmoins, différents auteurs ont aussi mis en évidence l'importance de l'atteinte inflammatoire qui est associée à ce syndrome ainsi que des dysfonctions chroniques du système nerveux central [8, 9].

4) Des alternatives existent

La vasoplégie est donc un syndrome qui, d'un point de vue physiopathologique, doit être analysé en prenant en compte l'intrication de multiples systèmes de régulation et pas uniquement le système nerveux sympathique/adrénergique.

On retiendra dans un premier temps que la recherche s'est essentiellement concentrée sur la correction des effecteurs terminaux de cette vasoplégie que sont notamment le monoxyde d'azote ou les canaux K^+ ATP. L'inhibition sélective du monoxyde d'azote et des canaux K^+ ATP se sont révélées des échecs [10, 11], le monoxyde d'azote étant très sûrement indispensable à la régulation de la microcirculation.

Dans les suites, d'important travaux ont porté sur l'évaluation d'apport exogène de vasopressine et récemment d'angiotensine II.

Une première étude randomisée en double aveugle et multicentrique de 778 patients en choc septique a évalué l'intérêt de l'adjonction de vasopressine à la noradrénaline seule. L'objectif principal était la mortalité à 28 j. Aucune différence sur la mortalité n'a été trouvée entre les groupes vasopressine et noradrénaline à 28 j. Néanmoins, dans la population prédéfinie, la moins sévère en choc septique, la mortalité semblait plus faible à 28 j dans le groupe vasopressine (26.5% vs. 35.7%, $P=0.05$) [12]. Par la suite, trois études randomisées ont essayé d'identifier plus finement les populations en choc vasoplégique pouvant bénéficier de la vasopressine. Il ne semble pas y avoir de bénéfice à la vasopressine dans une population de patients cancéreux en choc vasoplégique. Les patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque et en état de choc vasoplégique présentent, pour leur part, moins d'arythmie et d'ischémie digitale sous vasopressine par rapport à la noradrénaline [13, 14]. Par ailleurs du fait des effets pléiotropes de la vasopressine en particulier sur les récepteurs V2, il existe

possiblement des effets protecteurs de la vasopressine sur la fonction rénale chez les patients en état de choc vasoplégique [15].

Les preuves prises une à une évaluant l'utilité de la vasopressine dans la prise en charge du choc vasoplégique ne sont pas probantes. Néanmoins, prises ensemble, elles sont assez convaincantes et font d'ailleurs l'objet d'une recommandation (de grade faible) dans la révision de la *surviving sepsis campaign* en deuxième intention pour réduire la dose de noradrénaline [16].

L'utilisation d'angiotensine II *versus* placebo a aussi été évaluée dans une étude multicentrique et randomisée de 344 patients en choc vasoplégique sévère avec fonction cardiaque relativement préservée. L'objectif principal était l'augmentation de la pression artérielle moyenne à 3 h. La pression artérielle était plus élevée dans le groupe angiotensine (dose initiale 20 ng/kg/min) comparé au groupe placebo. Par ailleurs, les posologies de vasopresseurs administrées en ouvert étaient plus faibles dans le groupe angiotensine témoignant de la capacité de ce traitement à réduire les doses de noradrénaline. Le profil de tolérance était excellent [17]. Dans ce contexte, la FDA a autorisé la mise sur le marché de ce traitement.

Que ce soit avec l'ajout de vasopressine ou d'angiotensine II, il se profile un nouveau dogme qui vise de plus en plus clairement à diminuer les doses de catécholamines. Ce concept de « *décatécholaminisation* », est une approche multimodale du choc vasoplégique et n'est que le reflet finalement de notre meilleure connaissance de sa physiopathologie.

L'utilisation des bêtabloquants est une évolution ultérieure de ce concept de « *décatécholaminisation* » qui doit encore faire ces preuves. Il s'agit ici de diminuer la

stimulation bêta-1-adrénergique en utilisant des bêta-1-bloquants ultrasélectifs à très courtes durées de vie. Cela peut paraître contre-intuitif, en particulier à la phase initiale du choc où le patient majore sa fréquence cardiaque afin d'augmenter son débit cardiaque en réponse à la vasoplégie. Il s'agit même d'une approche logiquement contre-indiquée en cas d'atteinte myocardique. Néanmoins, plusieurs travaux rapportent que malgré une stabilisation hémodynamique il peut persister au-delà des 24 premières heures du choc vasoplégique une tachycardie inadaptée. Cette dernière est le reflet d'une dysautonomie du système nerveux sympathique. Dans ce cadre, un traitement par bêta-1-bloquant pourrait éventuellement avoir une place dans l'arsenal thérapeutique. Un travail monocentrique randomisé en ouvert, esmolol (bêta-1-bloquant ultra-sélectif) versus placebo, dans une population de choc vasoplégique stable hémodynamiquement mais avec une tachycardie persistante, a montré une réduction efficace de la fréquence cardiaque dans le groupe esmolol. Qui plus est, la dose de noradrénaline était plus basse dans le groupe esmolol comparée au groupe placebo. Étonnement, la survie était aussi très significativement améliorée dans le groupe esmolol par rapport au groupe placebo [18]. La vision purement hémodynamique de cette approche est trop restreinte. Les bêta-1-bloquants sont aussi des traitements immunomodulateurs sachant que l'ensemble des cellules de l'immunité portent sur leurs surfaces membranaires des adrénorécepteurs [19]. Certains travaux expérimentaux suggèrent ainsi que même des doses non chronotropes d'esmolol dans le choc septique chez le rat pourraient diminuer l'inflammation systémique et tissulaire [20].

Si aujourd'hui encore la prise en charge du choc vasoplégique se résume à l'administration de noradrénaline (plus ou moins de l'hémisuccinate d'hydrocortisone selon la gravité), c'est très prochainement que cette approche thérapeutique deviendra intégrative. Les populations d'intérêt, les modalités d'administration et la durée des traitements restent à définir. Le futur

s'orientera clairement vers une approche plus personnalisée intégrant le biomarqueur pour définir un profil vasoplégique et les traitements nécessaires pour le traiter.

Références

- [1] Kimmoun A, Ducrocq N, Levy B. Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11:139-49.
- [2] Levy B, Fritz C, Tahon E, Jacquot A, Auchet T, Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care*. 2018;22:52.
- [3] Sharshar T, Blanchard A Fau - Paillard M, Paillard M Fau - Raphael JC, Raphael Jc Fau - Gajdos P, Gajdos P Fau - Annane D, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock.
- [4] Wakefield BJ, Sacha GL, Khanna AK. Vasodilatory shock in the ICU and the role of angiotensin II. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24:277-85.
- [5] Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Med*. 2017;43:1781-92.
- [6] Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005;352:539-48.
- [7] Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Klein K, Champion HC, Wittstein IS. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1320-5.
- [8] Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:929-38.
- [9] Wilson HM, Cheyne L, Brown PAJ, Kerr K, Hannah A, Srinivasan J, et al. Characterization of the Myocardial Inflammatory Response in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3:766-78.
- [10] Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:21-30.
- [11] Warrillow S, Egi M, Bellomo R. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study of a potassium channel blocker in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:980-5.
- [12] Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:877-87.
- [13] Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2017;126:85-93.
- [14] Hajjar LA, Zambolim C, Belletti A, de Almeida JP, Gordon AC, Oliveira G, et al. Vasopressin Versus Norepinephrine for the Management of Septic Shock in Cancer Patients: The VANCS II Randomized Clinical Trial. *Crit Care Med*. 2019. *in press*

- [15] Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:509-18.
- [16] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304-77.
- [17] Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med*. 2017.
- [18] Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1683-91.
- [19] Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacological reviews*. 2000;52:595-638.
- [20] Wei C, Louis H, Schmitt M, Albuisson E, Orłowski S, Levy B, et al. Effects of low doses of esmolol on cardiac and vascular function in experimental septic shock. *Crit Care*. 2016;20:407.