



# Place du traitement par agents inotropes positifs dans l'insuffisance cardiaque aiguë aux soins intensifs



Rev Med Suisse 2009; 5: 2512-5

**M. Rusca**  
**L. Liaudet**

Dr Marco Rusca  
Pr Lucas Liaudet  
Service de médecine intensive  
adulte  
CHUV, 1011 Lausanne  
marco.rusca@chuv.ch

## Inotropic agents for treatment of acute heart failure syndromes

Acute Heart Failure Syndromes are defined as the rapid progression, or *de novo* presentation, of heart failure signs and symptoms. When clinical signs of low cardiac output are present, therapy with positive inotropic agents in an acute cardiac care unit is mandatory. Three classes of inotropic drugs are currently available, including beta-adrenergic agonists (especially dobutamine), phosphodiesterase inhibitors (such as milrinone) and the recently developed calcium sensitizers (levosimendan). In this article, we summarize the mechanisms of action of these different classes of drugs, and also discuss important issues regarding their clinical indications and the potential risks associated with their use.

Le syndrome d'insuffisance cardiaque aiguë regroupe un ensemble de manifestations cliniques caractérisé par l'aggravation rapide, ou l'apparition *de novo*, de symptômes et signes d'insuffisance cardiaque. Lorsque le tableau clinique comporte les signes d'un bas débit cardiaque, le recours à un traitement inotrope positif en milieu de soins intensifs est impératif. Trois classes d'agents inotropes sont actuellement disponibles, comportant les agonistes bêta-adrénergiques (notamment la dobutamine), les inhibiteurs des phosphodiesterases (comme la milrinone) et les sensibilisateurs calciques (le levosimendan), apparus récemment dans l'arsenal thérapeutique du réanimateur. Dans cet article, nous abordons les mécanismes d'action de ces divers agents, et précisons les points importants concernant leurs indications et leurs risques potentiels.

## INTRODUCTION

Le syndrome d'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) regroupe un ensemble de manifestations cliniques caractérisé par l'aggravation rapide, ou l'apparition *de novo*, de symptômes et signes d'insuffisance cardiaque.<sup>1</sup> La palette clinique de ce syndrome va de la simple surcharge liquidienne jusqu'au choc cardiogénique. Dans cet article, nous n'aborderons que l'ICA avec bas débit cardiaque et son traitement par agents inotropes positifs.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Le syndrome d'ICA représente jusqu'à 2% des admissions à l'hôpital.<sup>2,3</sup> La mortalité hospitalière se situe entre 4 et 8%.<sup>4</sup> L'âge lors de l'admission est compris entre 70 et 75 ans, avec une répartition égale entre les sexes. Une dysfonction diastolique isolée avec fraction d'éjection (FE) conservée est constatée dans 40% des cas. La dyspnée d'effort est le symptôme le plus fréquent. A l'admission, deux tiers des patients reçoivent un diurétique, la moitié un inhibiteur de l'enzyme de conversion et/ou bêtabloquant, et un tiers un glycoside cardiaque.<sup>4</sup>

## CLASSIFICATIONS

Trois classifications distinctes de l'ICA ont été proposées. Une classification physiopathologique distingue la *défaillance cardiaque aiguë* de la *défaillance vasculaire aiguë*. Dans la première, on note l'apparition *de novo* de manifestations d'insuffisance cardiaque, ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque chronique due à une non-observance thérapeutique ou un événement précipitant (ischémie). Dans la seconde, il existe une hypertension artérielle mal contrôlée accompagnée d'une dyspnée aiguë, résultant d'une élévation de la résistance vasculaire combinée à une diminution de la contractilité myocardique.<sup>5</sup>

Une autre classification tient compte de la valeur de pression artérielle à l'admission. Le groupe *hypertendu*, représenté surtout par des femmes dont la fraction d'éjection (FE) est conservée, présente une mortalité hospitalière de 2%, et



de 5% 60 à 90 jours après la sortie. Le groupe normotendu présente une FE abaissée, des signes de congestion pulmonaire et/ou périphérique. La mortalité hospitalière est de 3% et de 7% 60 à 90 jours après la sortie. Le groupe hypotendu (pression systolique < 120 mmHg) présente une mortalité hospitalière de 7,2% et de 14% entre 60 et 90 jours. Dans les trois groupes, le taux de réadmissions est de 30%.

Finalement, une classification selon six tableaux cliniques distincts a été proposée au cours d'une conférence de Consensus tenue en 2005 (tableau 1).<sup>6</sup>

## TRAITEMENT

Lorsqu'elle est associée à une chute du débit cardiaque secondaire à une réduction de la contractilité myocardique, l'ICA impose le transfert en milieu de soins intensifs et le recours à un traitement inotrope positif. Il existe à ce jour trois catégories d'agents inotropes: les ago-

nistes bêta-adrénergiques (principalement la dobutamine), les inhibiteurs des phosphodiésterases (principalement la milrinone), et les sensibilisateurs calciques (le levosimendan). Les mécanismes d'action respectifs de ces trois classes d'agents inotropes sont schématisés dans la figure 1.

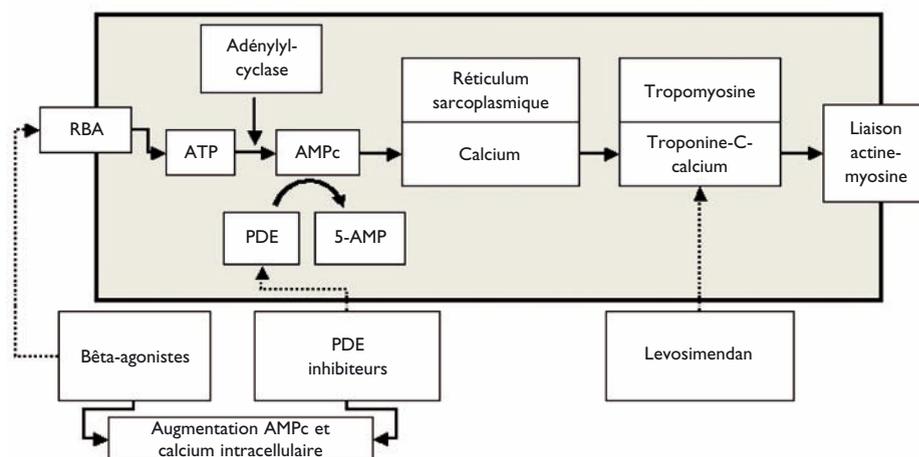
### Agonistes bêta-adrénergiques: dobutamine

La dobutamine est une catécholamine de synthèse agissant de manière plus sélective que la dopamine sur la contractilité myocardique.<sup>7</sup> Sa cible principale est le récepteur  $\beta$ -1 adrénergique, avec des effets minimes sur les récepteurs  $\beta$ -2,  $\beta$ -3 et  $\alpha$ -adrénergiques. Au niveau cellulaire, la dobutamine stimule l'activité de l'adénylyl-cyclase, entraînant une augmentation de la concentration de l'AMP cyclique et du calcium dans le cytosol du cardiomyocyte, produisant une augmentation de la contractilité et du débit cardiaque. Il se produit également une baisse des résistances vasculaires systémiques et de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion. La dobutamine a pour principaux effets secondaires une baisse de la pression artérielle systémique, le déclenchement d'arythmies et l'augmentation de la consommation myocardique d'oxygène.

Leier et coll. ont comparé l'action hémodynamique de la dobutamine à celle de la dopamine chez treize patients avec une insuffisance cardiaque de stade IV NYHA.<sup>8</sup> Sous dobutamine, l'augmentation du débit cardiaque était principalement liée à une augmentation dose-dépendante du volume d'éjection systolique et non de la fréquence cardiaque, contrairement à la dopamine. Liang et coll. ont ensuite rapporté une amélioration significative de la FE, de la tolérance à l'exercice et du stade clinique d'insuffisance cardiaque (NYHA) chez quinze malades traités par dobutamine pendant 72 heures et suivis ensuite pendant quatre semaines.<sup>9</sup> Concernant les effets pro-arythmogènes, l'étude

**Tableau 1. Classification de l'insuffisance cardiaque aiguë selon la conférence de Consensus 2005<sup>6</sup>**

- Insuffisance cardiaque aiguë décompensée. Comporte des signes d'insuffisance cardiaque modérée, mais ne comprend pas l'œdème pulmonaire aigu, le choc cardiogénique ou la crise hypertensive
- Insuffisance cardiaque aiguë d'origine hypertensive. Signes d'insuffisance cardiaque associés à une élévation de la pression artérielle. La fonction systolique est souvent conservée (dysfonction principalement diastolique)
- Œdème pulmonaire. Détresse respiratoire et congestion pulmonaire radiologique
- Choc cardiogénique. Les signes cliniques typiques du choc circulatoire sont retrouvés: hypoperfusion périphérique, extrémités froides et cyanosées, oligurie, état confusionnel
- Insuffisance cardiaque à haut débit. La fréquence cardiaque est rapide, les extrémités chaudes, il y a des signes de congestion pulmonaire et souvent une baisse de la pression artérielle
- Insuffisance cardiaque droite aiguë. Définie par une turgescence jugulaire, une hépatomégalie et une hypotension artérielle



**Figure 1. Mécanismes d'action des agents inotropes positifs dans le cardiomyocyte**

La stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques (RBA) entraîne l'activation de l'adénylyl-cyclase, produisant une élévation des taux cellulaires d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) à partir de l'adénosine triphosphate (ATP). Les inhibiteurs des phosphodiésterases produisent également une élévation de l'AMPc en inhibant sa dégradation. L'augmentation de l'AMPc entraîne secondairement une élévation du calcium intracytosolique à partir du réticulum sarcoplasmique et améliore ainsi la contractilité myocardique. Le levosimendan est un sensibilisateur calcique qui stabilise la liaison de la troponine C au calcium pendant la contraction, favorisant ainsi la liaison entre l'actine et la myosine au niveau des myofibrilles, produisant un effet inotrope positif. PDE: phosphodiésterase.



PRECEDENT (Prospective, randomised evaluation of cardiac ectopy with dobutamine or natreacor therapy), comparant la dobutamine et le nésiritide, forme recombinante humaine du peptide natriurétique de type B, a démontré un nombre significativement plus élevé d'arythmies ventriculaires sous dobutamine.<sup>10</sup>

### **Inhibiteurs des phosphodiesterases: milrinone**

La milrinone améliore l'inotropisme cardiaque en inhibant la dégradation de l'AMPc par la phosphodiesterase cardiomyocytaire, et réduit la résistance vasculaire systémique en inhibant la phosphodiesterase du muscle lisse vasculaire.<sup>11</sup> Il s'agit par conséquent d'un agent «inodilatateur».

L'étude OPTIME-CHF (Outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure) a comparé la milrinone à un placebo chez 949 patients avec exacerbation d'une insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA III ou IV, FE moyenne 23%).<sup>11</sup> Aucune différence n'a été démontrée en termes de réhospitalisation dans les 60 jours, de durée du séjour hospitalier, de mortalité hospitalière et à 60 jours! En revanche, la milrinone entraînait significativement plus d'effets indésirables sous forme d'hypotension artérielle et d'arythmies (fibrillation et flutter auriculaire, tachycardie ventriculaire). En conclusion, les auteurs ne recommandaient pas l'administration de milrinone aux patients avec décompensation cardiaque aiguë sans état de choc.

Les auteurs ont ensuite évalué l'interaction entre l'étiologie ischémique ou non ischémique et l'administration de milrinone. Les patients avec insuffisance cardiaque non ischémique bénéficiaient d'une perfusion de courte durée de milrinone avec un taux de réhospitalisations ou de décès de 28% à 60 jours contre 35% pour le groupe placebo. Les données s'inversent pour les patients avec insuffisance cardiaque ischémique où le taux global décès-réadmissions à 60 jours est à 42% contre 36% pour le groupe contrôle.

Plusieurs travaux ont comparé directement la milrinone et la dobutamine.<sup>12-14</sup> Les principaux critères d'inclusion étaient la présence d'une insuffisance cardiaque de classe NYHA entre III et IV et l'absence de choc cardiogénique. Le suivi des malades variait entre 4 et 48 heures. Il s'agissait essentiellement de comparaisons hémodynamiques, où l'on a constaté des effets comparables des deux agents sur le débit cardiaque, la milrinone produisant un effet supérieur en termes de réduction de la postcharge du ventricule droit.

En résumé, le peu d'études à disposition sur les effets de la dobutamine et de la milrinone au cours de l'ICA indique que ces drogues produisent une élévation du débit cardiaque, mais au prix d'effets secondaires potentiellement sévères, principalement des arythmies et une hypotension artérielle. Ces drogues n'ont donc de place que chez les malades présentant une ICA avec abaissement du débit cardiaque, mais sont à éviter en l'absence d'un tel abaissement.

### **Sensibilisateurs calciques: le levosimendan**

Le levosimendan est un agent inotrope positif, agissant également comme un vasodilatateur.<sup>15</sup> Il stabilise la configuration de la troponine C, protéine contractile régulant l'interaction actine-myosine, lorsque celle-ci est liée au calcium

pendant la systole. En outre, une partie de l'effet inotrope du levosimendan peut être liée à son effet d'inhibition sélective de la phosphodiesterase de type 3.<sup>16</sup> Son effet vasodilatateur est attribué à l'activation des canaux potassiques ATP-dépendants vasculaires. Le levosimendan entraîne aussi une amélioration de la perfusion myocardique, en produisant une vasodilatation coronarienne.<sup>17</sup> En outre, contrairement à la dobutamine et à la milrinone qui, en augmentant la demande myocardique en oxygène aggravent les conséquences de l'ischémie du myocarde, le levosimendan ne produit pas de tels effets<sup>17</sup> et paraît limiter l'extension de l'ischémie en cas d'infarctus.<sup>18</sup>

Nieminen et coll. ont comparé le levosimendan, la dobutamine et le placebo chez des malades avec une insuffisance cardiaque ischémique de stade NYHA II à IV et une FE < 40%.<sup>19</sup> Les objectifs primaires (augmentation du débit cardiaque et diminution de la pression d'occlusion de l'artère pulmonaire) étaient atteints chez plus de 50% des patients sous levosimendan, contre 70% sous dobutamine et 27% sous placebo. Dans une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée, chez des malades avec décompensation cardiaque aiguë sur dysfonction systolique (FEVG 20%), Slawsky et coll. ont démontré que le levosimendan améliorait rapidement l'état hémodynamique (augmentation du débit cardiaque et du volume d'éjection de 39% et de 28% respectivement, avec une augmentation de la fréquence cardiaque de 8%) et clinique (réduction, déjà après six heures, de la dyspnée et de la fatigue).<sup>20</sup>

L'étude LIDO (Levosimendan infusion versus dobutamine) a comparé le levosimendan à la dobutamine (administrés pendant 24 heures) chez des patients avec bas débit cardiaque (FE < 30%, index cardiaque < 2,5 l/min/m<sup>2</sup>).<sup>21</sup> Sous levosimendan, les objectifs hémodynamiques ont été atteints plus souvent que sous dobutamine (28% vs 15%, p = 0,022) et la mortalité était significativement moindre, tant à 30 jours (8% vs 15%) qu'à six mois (26% vs 38%). Des données similaires ont été rapportées par l'étude CASINO (Calcium sensitizer or inotrope or none in low output heart failure study).<sup>22</sup> Le taux combiné de décès ou réadmissions était de 30,6% pour le levosimendan, contrastant avec 52,7% pour la dobutamine, taux plus élevé que sous placebo (48,1%) (!).

Ces résultats encourageants n'ont pas été confirmés dans deux études d'envergure. La première, (RUSSLAN – Randomised study on the safety and effectiveness of levosimendan in patients with left ventricular failure after an acute myocardial infarct), a comparé le levosimendan au placebo chez des patients développant une insuffisance cardiaque aiguë dans les cinq jours suivant un infarctus myocardique.<sup>23</sup> Par rapport au placebo, le levosimendan a réduit de manière non significative la mortalité, mais a provoqué davantage d'hypotensions artérielles et d'ischémies myocardiques, cette augmentation étant probablement la conséquence de la baisse de pression de perfusion plutôt que d'une majoration de la demande myocardique en oxygène. La seconde, (SURVIVE – Survival of patients with acute heart failure in need of intravenous inotropic support), étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, comparant le levosimendan à la dobutamine chez des patients avec défaillance cardiaque aiguë nécessitant un sou-



tion inotrope, n'a pas identifié de différence significative de mortalité à 180 jours entre les deux traitements (respectivement 26 et 28%).<sup>24</sup> Les auteurs de l'étude SURVIVE préconisent la réalisation d'autres études afin de mieux caractériser les sous-groupes pouvant bénéficier de l'administration de levosimendan.

Sur la base des différentes études discutées ci-dessus, la Société européenne de cardiologie (2005) recommande l'emploi de levosimendan uniquement chez des patients avec insuffisance cardiaque aiguë accompagnée d'un bas débit cardiaque, sans hypotension artérielle (classe de recommandations IIa/niveau d'évidence B).<sup>6</sup>

## CONCLUSION

Le syndrome d'insuffisance cardiaque aiguë avec débit cardiaque abaissé est grevé d'une haute mortalité. L'utilisation des médicaments inotropes positifs classiques (dobutamine et milrinone) entraîne des effets secondaires susceptibles d'aggraver le devenir de ces malades (hypotension, augmentation de la demande myocardique en oxygène). Le levosimendan représente aujourd'hui une alternative intéressante, mais la balance entre bénéfices et effets secondaires suscite encore de nombreuses discussions. D'autres études sont requises afin de préciser davantage la place de ce nouvel inotrope dans l'arsenal thérapeutique du réanimateur. ■

## Remerciements

Lucas Liaudet est soutenu par le Fond national suisse de la recherche scientifique (subside FNRS no 320000-118174).

## Implications pratiques

- Le syndrome d'insuffisance cardiaque aiguë recouvre une large palette clinique, allant de la surcharge volémique au choc cardiogénique avec défaillance multisystémique
- Les patients avec débit cardiaque abaissé et tous les malades ne répondant pas rapidement à un traitement classique doivent être admis en soins intensifs pour monitoring et traitement
- Un traitement inotrope positif ne doit être institué qu'en présence d'un débit cardiaque abaissé, en milieu de soins intensifs
- Les trois classes d'agents inotropes actuellement disponibles comportent les bêta-adrénergiques (dobutamine), les inhibiteurs des phosphodiesterases (milrinone) et les sensibilisateurs calciques (levosimendan)
- Tous les agents inotropes peuvent avoir des effets secondaires potentiellement létaux (hypotension, arythmies) et ne doivent de ce fait être employés que dans des services spécialisés

## Bibliographie

- 1 \*\* Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, et al. Acute heart failure syndromes: Current state and framework for future research. *Circulation* 2005;112:3958-68.
- 2 Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209-16.
- 3 Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part I: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442-63.
- 4 \*\* Metra M, Dei Cas L, Bristow MR. The pathophysiology of acute heart failure – it is a lot about fluid accumulation. *Am Heart J* 2008;155:1-5.
- 5 Cotter G, Felker GM, Adams KF, Milo-Cotter O, O'Connor CM. The pathophysiology of acute heart failure – is it all about fluid accumulation? *Am Heart J* 2008;155:9-18.
- 6 \*\* Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task force on acute heart failure of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416.
- 7 Tuttle RR, Mills J. Dobutamine: Development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res* 1975;36:185-96.
- 8 Leier CV, Heban PT, Huss P, Bush CA, Lewis RP. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 1978;58:466-75.
- 9 Liang CS, Sherman LG, Doherty JU, et al. Sustained improvement of cardiac function in patients with congestive heart failure after short-term infusion of dobutamine. *Circulation* 1984;69:113-9.
- 10 Burger AJ, Horton DP, Lejemtel T, et al. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: The PRECEDENT study. *Am Heart J* 2002;144:1102-8.
- 11 \* Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: Results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997-1003.
- 12 Biddle TL, Benotti JR, Creager MA, et al. Comparison of intravenous milrinone and dobutamine for congestive heart failure secondary to either ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;59:1345-50.
- 13 Eichhorn EJ, Konstam MA, Weiland DS, et al. Differential effects of milrinone and dobutamine on right ventricular preload, afterload and systolic performance in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;60:1329-33.
- 14 Karlsberg RP, DeWood MA, DeMaria AN, Berk MR, Lasher KP. Comparative efficacy of short-term intravenous infusions of milrinone and dobutamine in acute congestive heart failure following acute myocardial infarction. Milrinone-Dobutamine study group. *Clin Cardiol* 1996;19:21-30.
- 15 \* Earl GL, Fitzpatrick JT. Levosimendan: A novel inotropic agent for treatment of acute, decompensated heart failure. *Ann Pharmacother* 2005;39:1888-96.
- 16 Ajiro Y, Hagiwara N, Katsube Y, Sperelakis N, Kasanuki H. Levosimendan increases L-type Ca(2+) current via phosphodiesterase-3 inhibition in human cardiac myocytes. *Eur J Pharmacol* 2002;435:27-33.
- 17 Michaels AD, McKeown B, Kostal M, et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 2005;111:1504-9.
- 18 Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Wartier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000;90:5-11.
- 19 Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1903-12.
- 20 Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study investigators. *Circulation* 2000;102:2222-7.
- 21 \* Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): A randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
- 22 \*\* Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American college of cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:501-8.
- 23 \* Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al. 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* 2002;23:1422-32.
- 24 \*\* Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: The SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007;297:1883-91.

\* à lire

\*\* à lire absolument