



LES INOTROPES; mécanismes actions, intérêts, risques

Julie Buzon
DESC réanimation médicale
Octobre 2015

DEFINITIONS:

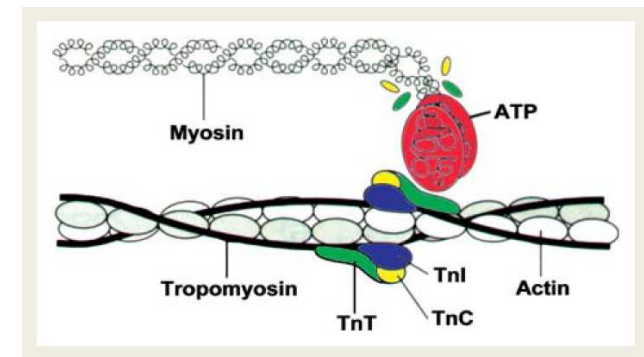
- Médicaments qui augmentent le débit cardiaque en exerçant un effet positif sur la contractilité myocardique
- Qc dépend:
 - Précharge
 - Contractilité myocardique
 - Post charge
 - Fc
- Utilisés pour restaurer le débit cardiaque (adapté aux besoins métaboliques)

L'agent inotrope idéal..

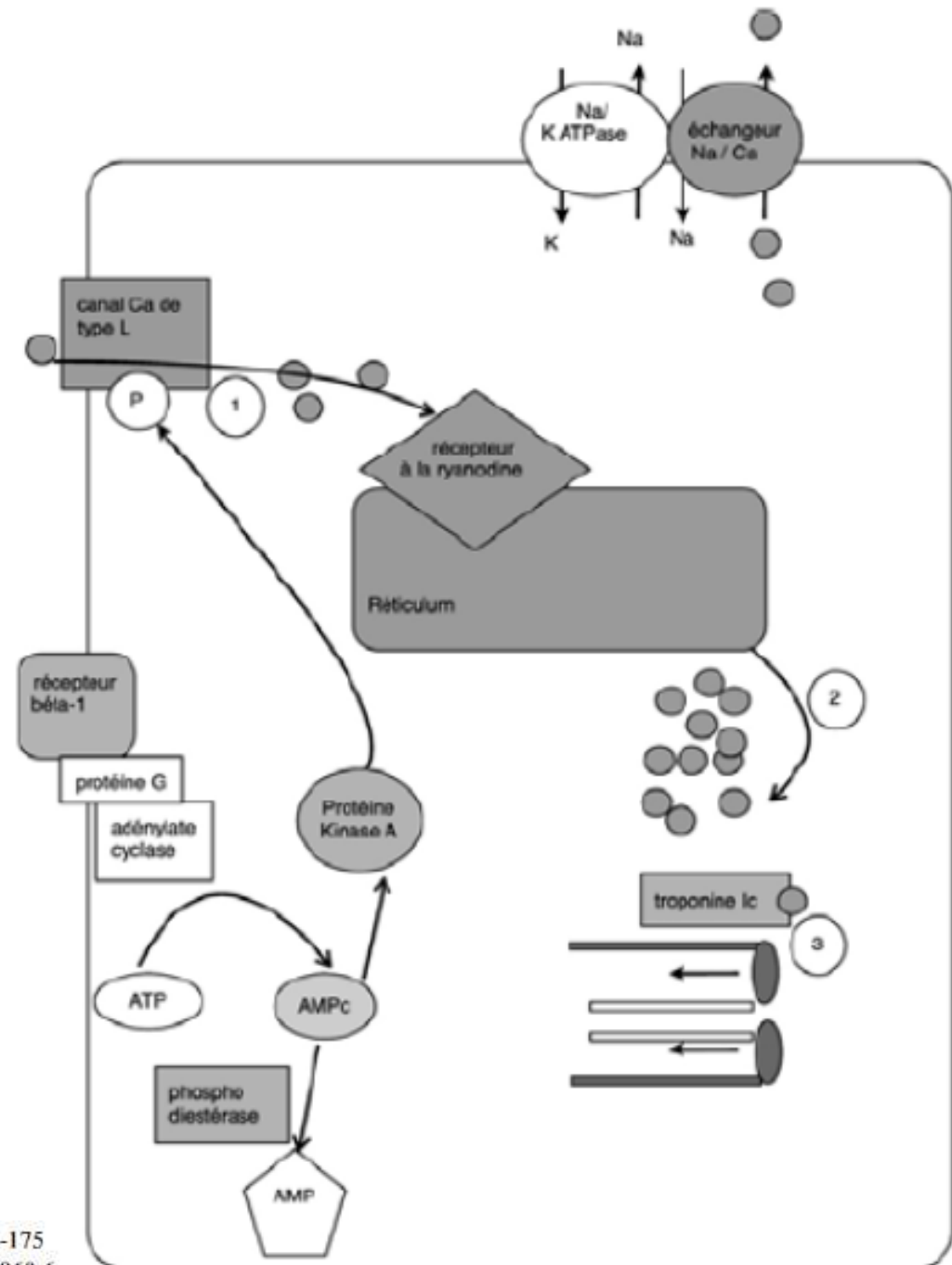
- Améliore la fonction systolique et diastolique
- Augmente la contractilité sans accélérer la Fc
- N'augmente pas la consommation en O₂ du myocarde
- Possède un délai et une demi vie d'action courte
- A peu d'effet secondaire
- Améliore le taux de survie....

Inotropisme: physiologie

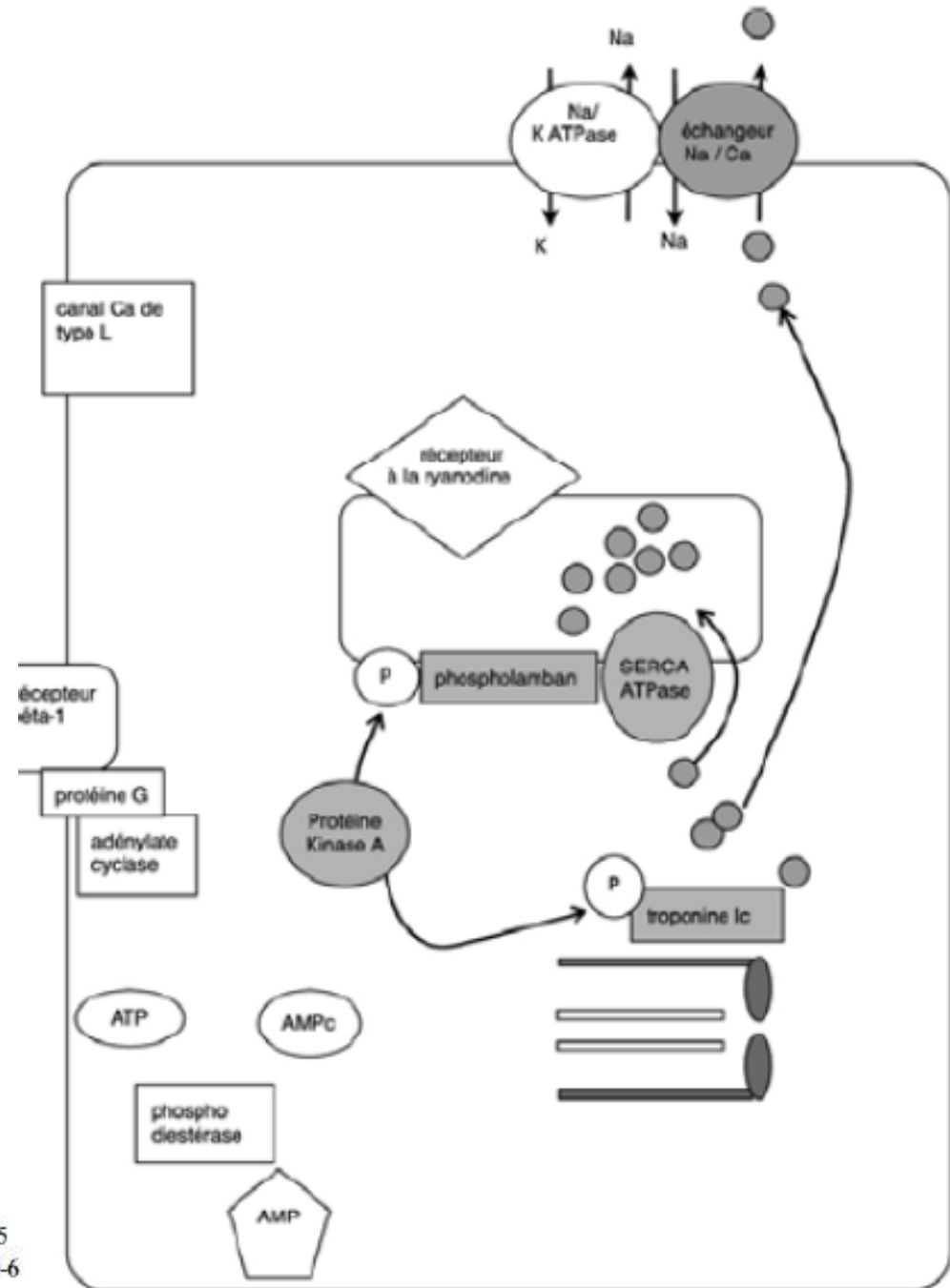
- Capacité du cardiomyocyte à générer une tension en fonction d'une charge
- Permet:
 - \nearrow VES et FEVG
 - \searrow PRVG
- Modification contractilité myocardique dues:
 - Taux de Ca pouvant se fixer à la troponine Ic
 - Affinité de la troponine Ic pour le Ca
 - Modification des ponts actines- myosine



- Entrée Ca cardiomyocyte au travers canaux calcique
- Fixation au récepteur de la ryanodine
- Libération du calcium des stocks du réticulum
- Activation de la troponine pour formation des ponts actine-myosine
- Contraction sarcomère



- Capture du Ca par le SERCA
- Sortie Ca par l'échangeur Na/Ca



Mécanismes d'actions des inotropes +

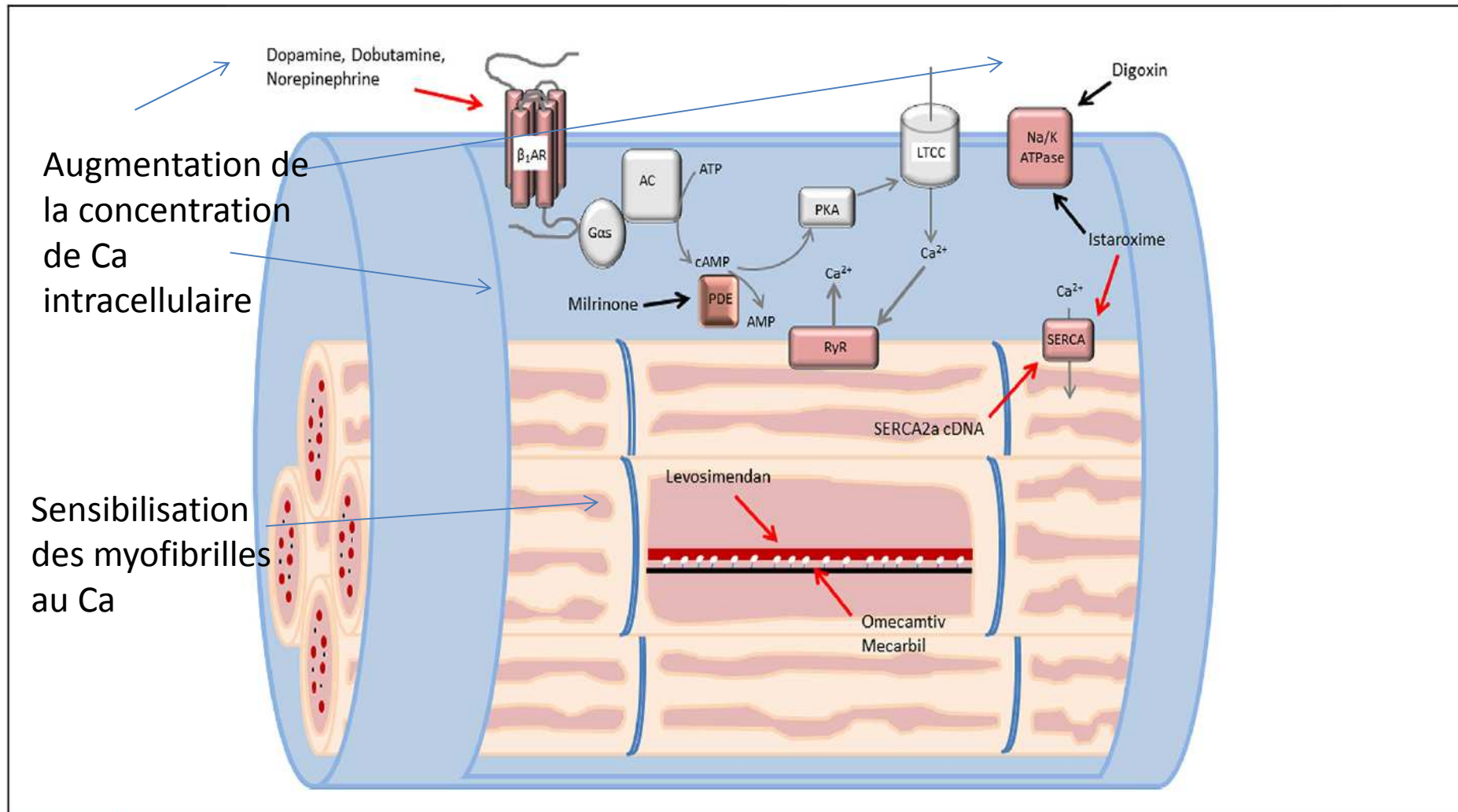


Figure 1 Diagram of Intracellular Signaling Cascades Within Cardiomyocytes Altered by Inotropes

Augmentation du Ca intracellulaire

- Catécholamines: récepteurs sympathiques

Catécholamines	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	DA1	DA2
ADRENALINE	+++	+++	++	+++	0	0
NORADRENALINE	+++	0	+	0	0	0
DOPAMINE						
0- 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0	+	0	0	+++	+++
3-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	+	+	++	+	++	++
> 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	++	++	++	+	+	+
DOBUTAMINE	+	0	+++	++	0	0
ISOPRENALINE	0	0	++	+++	0	0
DOPEXAMINE	0	0	+	+++	++	+
PHENYLEPHRINE	++++	++++	0	0	0	0
EPHEDRINE	++++	++++	+	0	0	0

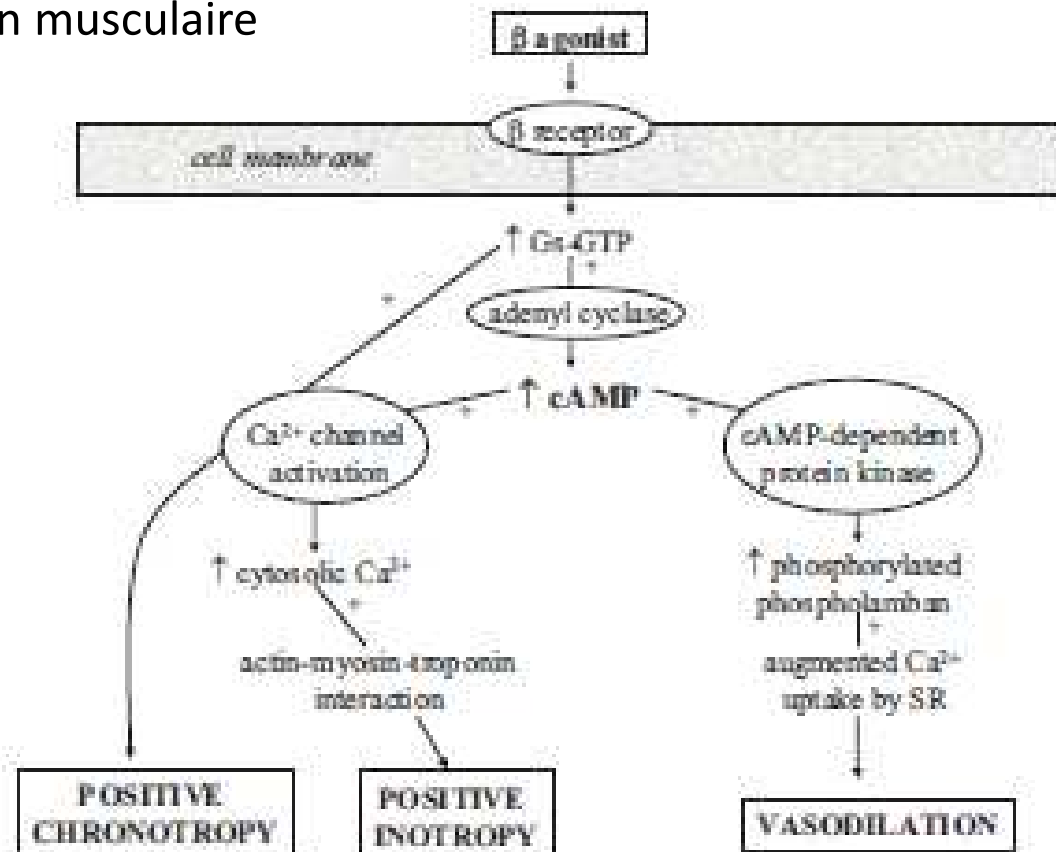
Augmentation du Ca intracellulaire

- Catécholamines:
 - Inodilatatrices:
 - **Dobutamine**
 - dopexamine
 - Isoprénaline
 - Inoconstrictives:
 - **Adrénaline**
 - Noradrénaline
 - Dopamines

Récepteurs α	Récepteurs β
Cellules myocardiques	
$\alpha 1$ inotropisme, bathmotropisme	$\beta 1$ inotropisme, bathmotropisme, chronotropisme, dromotropisme
	$\beta 2$ inotropisme, chronotropisme
Système artériel et veineux	
$\alpha 1$ vasoconstriction	$\beta 2$ vasodilatation
$\alpha 2$ vasoconstriction	

- Catécholamine:

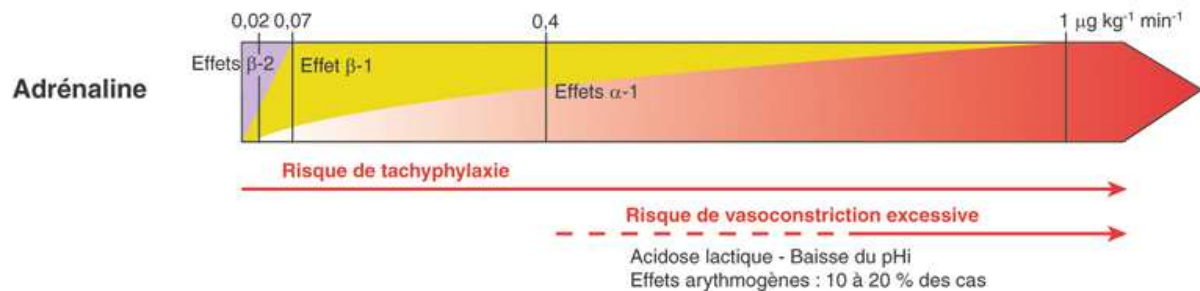
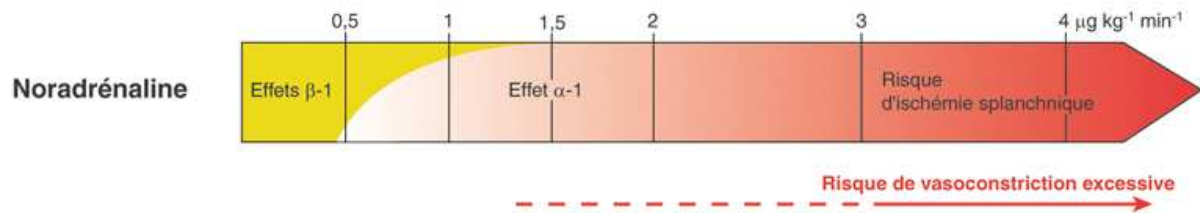
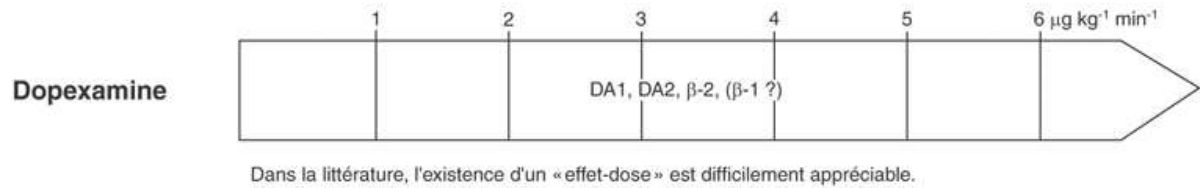
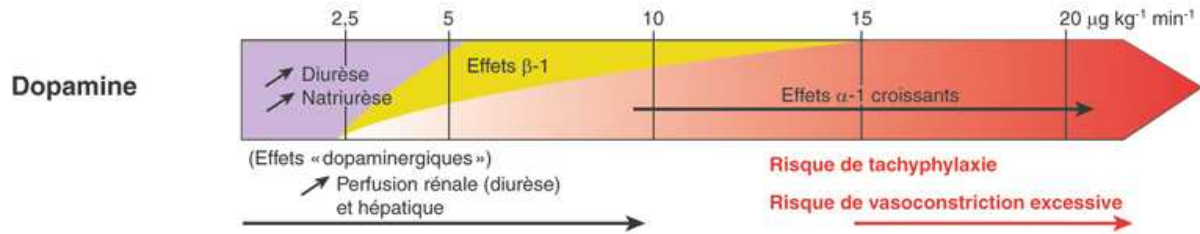
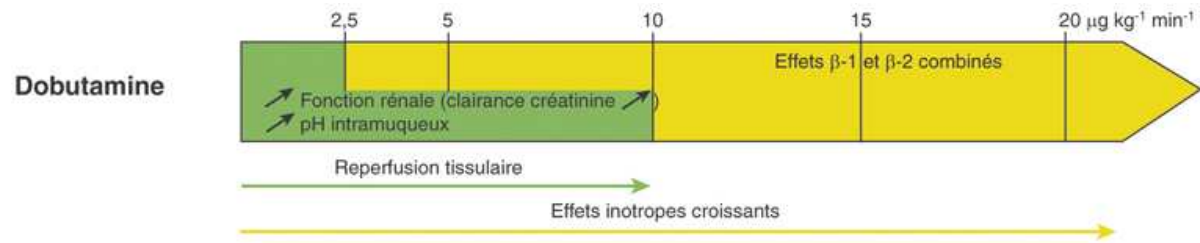
- Fixation sur les récepteurs β_1 adrénergiques des cardiomyocytes
- Augmentation de la production AMPc
- Augmentation de la concentration Ca intracytosolique
- Facilite la formation de ponts actine myosine
- Favorise la relaxation musculaire



Augmentation du Ca intracellulaire

- Catécholamines

intérêt	risques
- inodilatatrice- inoconstrictive -Demi vie courte	-augmentation de la consommation O2 myocarde -troubles du rythmes ventriculaire et supraventriculaire -tachyphylaxie: down régulation



Augmentation du Ca intracellulaire

- Inhibiteurs de la phosphodiésterase III (IPDE):

- Permet augmenter AMPc par inhibition de l'enzyme qui catalyse la dégradation de l'AMPc.
- augmentation de la concentration Ca intracytosolique

– **Milrinone** (corotrope[®]), amrinone
enoximone

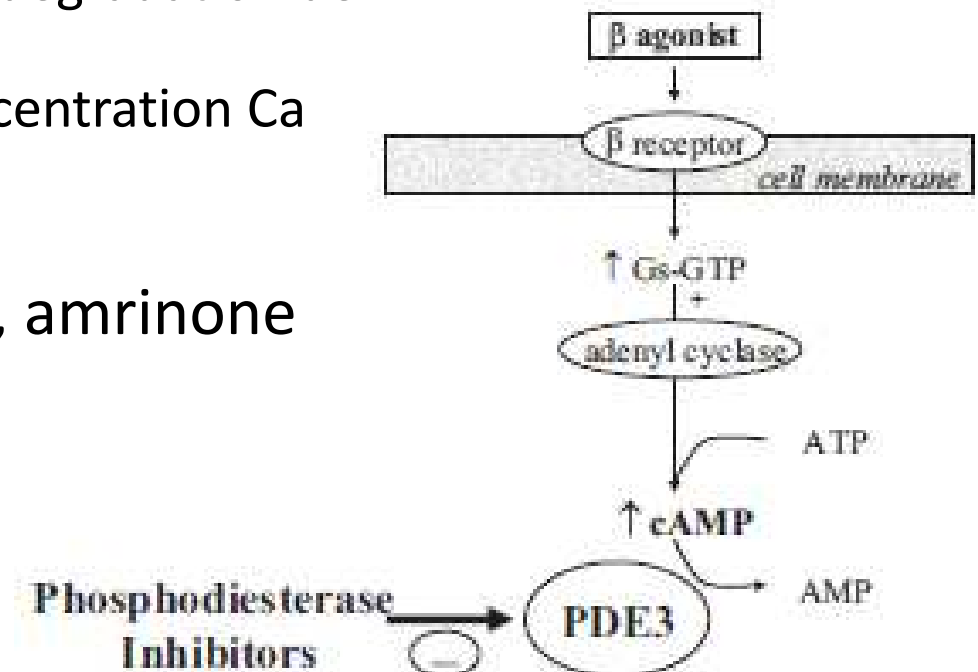


Figure 4. Basic mechanism of action of PDIs. PDIs lead to increased intracellular concentration of cAMP, which increases contractility in the myocardium and leads to vasodilation in vascular smooth muscle.

Augmentation du Ca intracellulaire

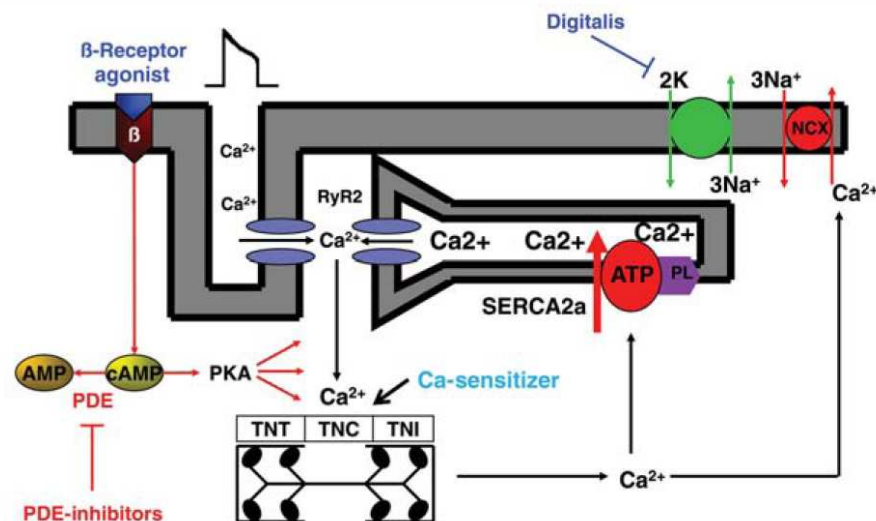
- Inhibiteurs de la phosphodiésterase III (IPDE):

intérêt	risques
<ul style="list-style-type: none">-↓ pressions de remplissage et RVP.-utilisation possible avec BB--n'utilise pas la voie bêta adrénergique-consommation myocardique O2 inchangé	<ul style="list-style-type: none">-hypotension ++-Troubles du rythme ventriculaire et supraventriculaire-Thrombopénies-Patients coronariens...

Augmentation du Ca intracellulaire

- Digitalique

- inhibition de la pompe Na/k ATPase
- Freine échange pompe Na/Ca
- Augmentation de la concentration calcique intra cellulaire



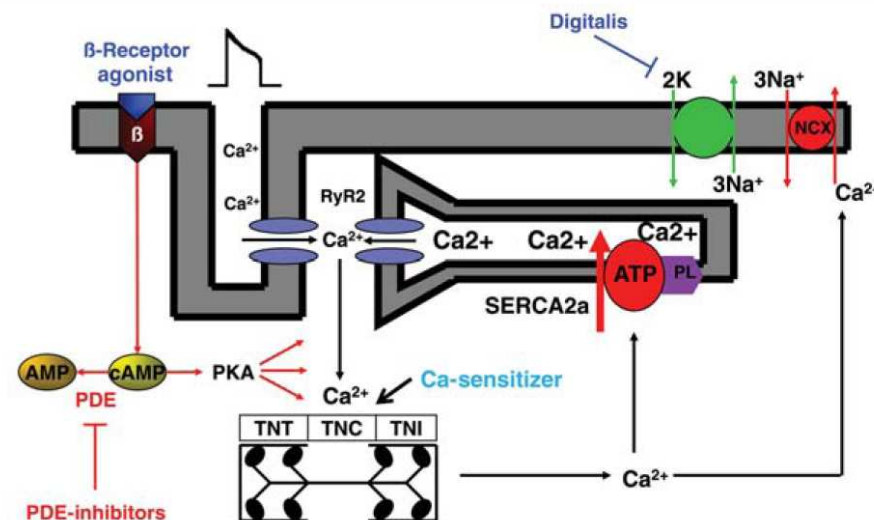
MAIS...

- marge thérapeutique étroite: effet inotropes proches des concentrations toxiques
- Peu utilisé en réanimation



Augmentation de la sensibilité des fibres au Ca

- Lévosimendan:
 - Augmente la sensibilité des fibres au Ca en se liant à la troponine C,
 - Pas d'augmentation flux calcique intracellulaire
 - Stabilisation de la liaison troponine C- calcium
 - Amélioration du couplage excitation –contraction.



Augmentation de la sensibilité des fibres au Ca

- Lévosimendan

intérêt	risques
<ul style="list-style-type: none">-Pas d'augmentation de la demande en O₂-Utilisation chez les patients sous BB--N'utilise pas la voie béta adrénergique-Diminution de la post charge	<ul style="list-style-type: none">-Hypotension par vasodilatation périphérique-Troubles du rythme ventriculaire et supraventriculaire

- Insuline:

- Entrée Ca intracellulaire + augmentation de la sensibilité des fibres au Ca.
- Mais.. Phénomène insulinoresistance dans les états de chocs

Utilisation en pratique clinique??

- Insuffisance cardiaque aigue:

European Heart Journal (2002) 23, 1422–1432
doi:10.1053/euhj.2001.3158, available online at <http://www.idealibrary.com> on IDEAL®

Heart Failure Etiology and Response to Milrinone in Decompensated Heart Failure
Results From the OPTIME-CHF Study

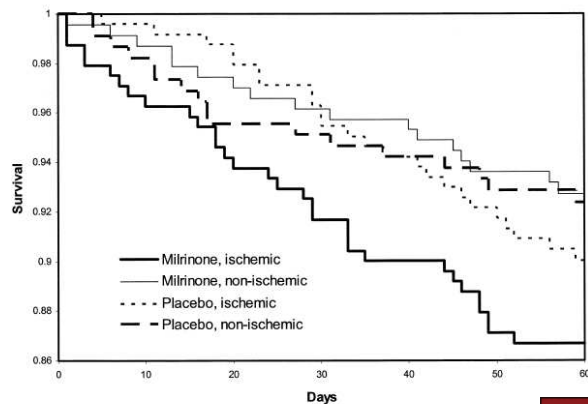


Figure 1. Kaplan-Meier survival curves to 60 days by heart failure etiology and treatment assignment.

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)

Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure
The SURVIVE Randomized Trial

(Reprinted) JAMA, May 2, 2007—Vol 297, No. 17

REVIVE II

Trial evaluated efficacy of levosimendan on clinical status in patients with acutely decompensated HF.

- ◆ Design: randomized, placebo-controlled
- ◆ Centers: multicenter
- ◆ Countries: 3
- ◆ Patients: 600

Results: During a mean follow-up of five days, patients were 33% more likely to improve and 26% less likely to deteriorate while on levosimendan (Simdax, Orion/Abbott Laboratories) compared with placebo ($P=.015$). Deterioration requiring medical rescue therapy was experienced by 15% of the levosimendan group and 26% of the placebo group. Presented at the AHA 2005 meeting.

today=CARDIOLOGY

Utilisation en pratique clinique??

- Choc cardiogénique:

Réanimation (2014) 23:548-557
DOI 10.1007/s13546-014-0915-8

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MARCH 4, 2010 VOL. 362 NO. 9

Comparison of Dopamine and Norepinephrine
in the Treatment of Shock

RÉFÉRENTIEL / GUIDELINES

Prise en charge du choc cardiogénique chez l'adulte

Management of Cardiogenic Shock in Adults — Guidelines and Expert Panel Reports

Recommandations formalisées d'experts

1- Il faut utiliser la **noradrénaline** pour restaurer une pression de perfusion au cours du choc cardiogénique. (Accord fort)

2- **L'adrénaline** peut s'avérer une alternative thérapeutique à l'association dobutamine et noradrénaline mais est associée à un risque plus important d'arythmie, de tachycardie et d'hyperlactatémie. (Accord faible)

3- Il faut utiliser la **dobutamine** pour traiter le bas débit cardiaque survenant lors du choc cardiogénique. (Accord fort)

4- Il ne faut pas utiliser les **inhibiteurs des phosphodiesterases** ou le **lévosimendan** en première intention.

Toutefois, ces classes thérapeutiques et en particulier le lévosimendan pourraient améliorer l'hémodynamique des patients souffrant d'un choc cardiogénique réfractaire aux catécholamines. Il existe un rationnel pharmacologique à utiliser cette stratégie chez le patient traité de façon chronique par bêtabloquants. (Accord faible)

Utilisation en pratique clinique??

- Intoxication médicamenteuse par les cardiotropes.
 - BB-: *isoprénaline / insuline*
 - Inhibiteurs calciques:
 - *dobutamine voir adrénaline*
 - *Insulinothérapie euglycémique*
 - *Lévosimendan...*

Utilisation en pratique clinique??

- Dysfonction myocardique septique:

- Dobutamine

- Etude CATS

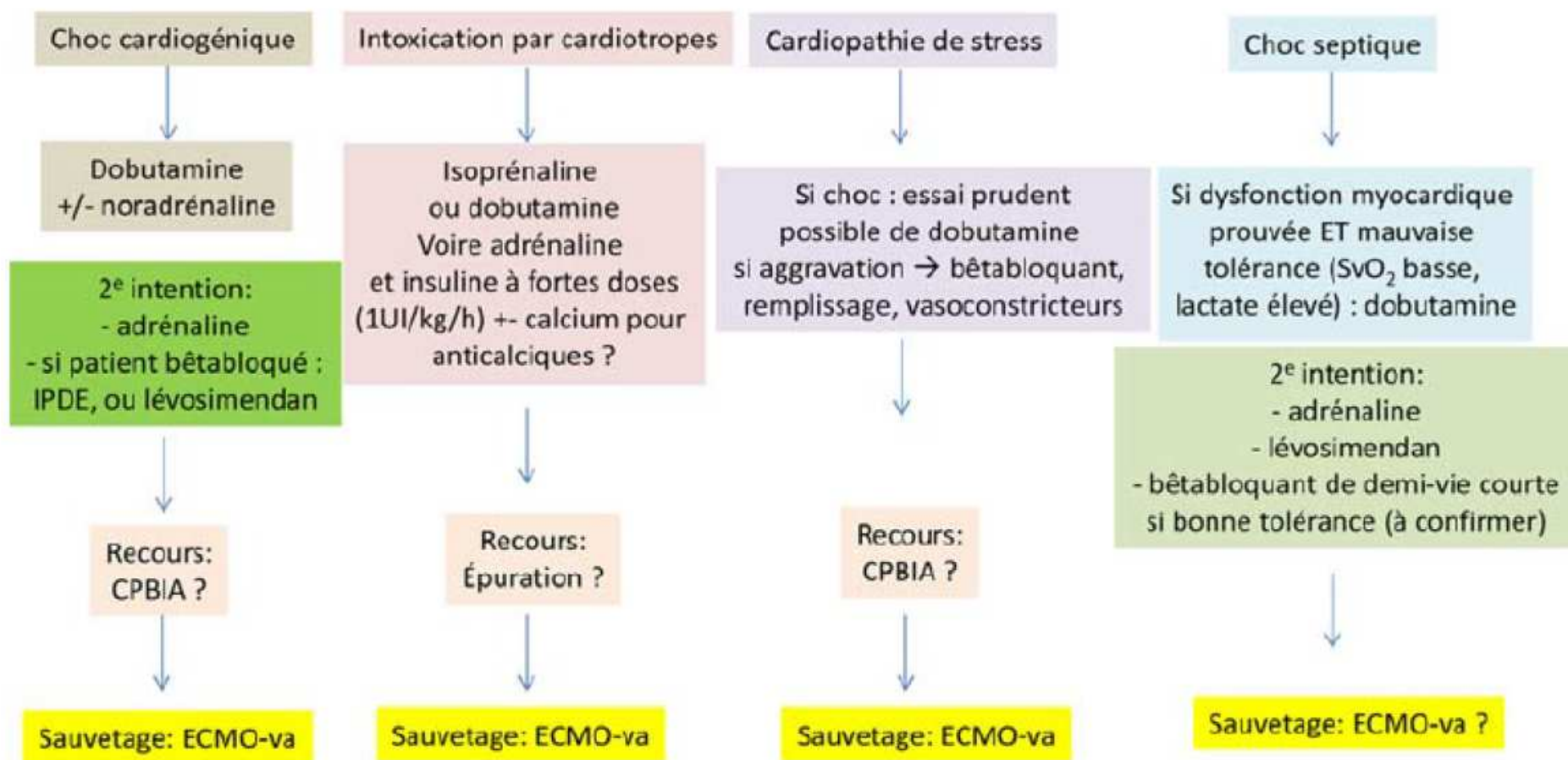
Lancet 2007; 370: 676-84

Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone
for management of septic shock: a randomised trial

- Levosimendan..

- Utilisation des BB-...

En pratique



Conclusion

- Effets néfastes potentiels des traitements inotropes +
- Discuter la nécessité introduire un traitement inotrope
- Monitorage - évaluation du retentissement
- Réévaluation du patient
- Nouveaux inotropes....