

# UTILISATION DES CATECHOLAMINES AU COURS DU CHOC SEPTIQUE

(Adultes - Enfants)

## 15e Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence

Institut Gernez Rieux, IRFPPS, CHRU LILLE

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM) qui lui a attribué son label de qualité. Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le jury de la Conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de l'ANDEM.

Bien que les définitions et les concepts du choc infectieux se soient considérablement modifiés ces 20 dernières années, le choc infectieux reste une préoccupation majeure des services de réanimation. La mortalité tant chez l'enfant que chez l'adulte est proche de 50 %.

Outre les mesures thérapeutiques habituelles, le traitement symptomatique du choc infectieux repose sur l'association remplissage vasculaire et catécholamines. Alors que les catécholamines sont largement utilisées, selon des modalités probablement très différentes d'un service à l'autre, il n'existe pas dans la littérature de règles précises de leur utilisation. Ce sont ces différentes considérations qui ont été à la base de l'organisation de cette XV<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence (Lille, 13 juin 1996)

### 1 - QUELS SONT LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT DU CHOC SEPTIQUE ?

- Le syndrome infectieux sévère et le choc infectieux ont été définis par une récente conférence de consensus américaine. La distinction faite entre syndrome infectieux sévère et choc septique a pour but de définir des groupes homogènes de malades. Il existe pourtant une continuité évidente entre ces deux états. Il est donc nécessaire de traiter précocement ces malades afin d'éviter le passage au stade le plus grave. L'objectif du traitement des états infectieux sévères est d'éviter la survenue d'une hypoperfusion tissulaire. Cet objectif nécessite le recueil et l'appréciation des paramètres cliniques et paracliniques suivants : **Signes cutanés** . Les marbrures sont relativement précoces; ce signe est sensible mais il est subjectif. Leur persistance incite à réévaluer la thérapeutique. **Etat de conscience** . Les altérations de l'état de conscience sont la résultante des perturbations circulatoires et métaboliques. Leur sémiologie, leur spécificité et leur sensibilité mériteraient d'être précisées. **Diurèse** . L'oligurie est un indice de mauvais pronostic. Une diurèse au moins supérieure à 0.5 ml/kg/heure, sans recours aux diurétiques, est la situation idéale. **Pression artérielle** . Une pression artérielle moyenne de 65 mmHg ou une pression systolique de 90-100 mmHg est nécessaire pour assurer une perfusion tissulaire. Chez l'enfant, la pression artérielle doit être maintenue dans les limites normales pour l'âge. **Fréquence cardiaque** . Une tachycardie supérieure à 110-120 batt/min chez l'adulte incite à vérifier la volémie, la nature et la posologie des amines vasoactives.

**Température.** L'hyperthermie augmente la consommation d'oxygène Son contrôle peut être nécessaire. **pH et lactates artériels.** Les variations des lactates constituent un marqueur d'évolutivité de l'hypoxie tissulaire. La persistance d'une lactacidémie > 2 mmol/l est un facteur de mauvais pronostic.

**Paramètres d'oxygénation.** l'obtention d'un transport d'oxygène (TaO<sub>2</sub>) maximal semble inutile. Le TaO<sub>2</sub> doit être adapté à l'évolution des marqueurs de l'hypoxie tissulaire, en particulier au taux de lactate. La surveillance de la SvO<sub>2</sub> n'est pas indispensable. pHi . La tonométrie gastrique permet d'apprécier la perfusion de la muqueuse gastrique. Un **pHi** bas ou une chute de celui-ci seraient corrélés à un mauvais pronostic. La place de la tonométrie reste à définir.

**EN RESUME :** La confrontation de l'ensemble de ces paramètres et des traitements en cours permet de classer les malades soit en syndrome infectieux sévère, soit en choc infectieux. Les objectifs thérapeutiques sont d'éviter le passage à un stade plus sévère, et si possible de favoriser le passage à un stade de sévérité moindre. Dans la situation particulière du choc infectieux, l'échec thérapeutique est défini soit comme l'impossibilité de maintenir la pression artérielle aux niveaux pré-cités soit comme l'existence de l'hypoperfusion tissulaire en dépit des thérapeutiques en cours.

## 2 - QUAND PRESCRIRE LES CATECHOLAMINES ?

• L'hypovolémie absolue et relative est constante au cours des états infectieux et contribue à la défaillance circulatoire initiale. **Le remplissage vasculaire est l'étape initiale primordiale et obligatoire de la prise en charge des syndromes infectieux sévères.** L'utilisation isolée de catécholamines à cette phase pourrait avoir des effets secondaires majeurs.

**Chez l'enfant** il faut apporter au moins 40 ml/kg d'un colloïde dans la première heure. Ce remplissage permet vraisemblablement d'améliorer la survie initiale sans accroître le risque d'œdème pulmonaire. Son absence d'efficacité, jugée cliniquement, impose une exploration hémodynamique. **La constatation d'une vasoplégie ou d'un état hypokinétique définit l'état de choc infectieux et conduit à la prescription de catécholamines.**

**Chez l'adulte,** les modalités du remplissage vasculaire au cours du syndrome septique sévère sont moins précises. L'administration d'au moins 500 ml d'un colloïde en 20 minutes permet parfois d'atteindre les objectifs thérapeutiques. Si la pression artérielle est effondrée et que le pronostic vital est menacé **le recours concomitant et précoce aux catécholamines s'impose,** quel que soit le niveau de remplissage. Dans les autres cas, la question se pose en permanence du choix entre poursuite du remplissage et/ou adjonction de catécholamines. **Les patients devant bénéficier des catécholamines sont ceux qui ont un niveau de remplissage jugé satisfaisant associé à des signes cliniques d'incompétence circulatoire ou ceux qui ont une mauvaise tolérance au remplissage.** Le niveau de remplissage satisfaisant peut être apprécié par la pression veineuse centrale ou les données de l'échographie cardiaque. **La mauvaise tolérance du remplissage** doit être en permanence recherchée cliniquement, et par le monitoring de la SaO<sub>2</sub> ou la mesure répétée de la PaO<sub>2</sub>.

Pour débiter un traitement par les catécholamines il n'est pas utile d'avoir recours à une étude hémodynamique par cathéter de Swan-Ganz. Aucune étude clinique ne permet de recommander la correction d'une acidose métabolique, d'une hypophosphorémie ou d'une hypocalcémie pour améliorer les effets cardio-circulatoires des catécholamines.

### **3 - QUELS SONT LES EFFETS DES CATÉCHOLAMINES ET DE LEURS ASSOCIATIONS ?**

- Les catécholamines sont des agonistes des récepteurs membranaires du système adrénergique. Dans le système cardio-vasculaire, trois types de récepteurs sont impliqués: les récepteurs alpha, bêta et dopaminergiques (DA). Les catécholamines stimulent de façon plus ou moins préférentielle un ou plusieurs de ces types de récepteurs.

#### **La régulation des récepteurs adrénergiques**

Il existe une régulation du nombre des récepteurs adrénergiques fonctionnels. La diminution de la réponse, appelée désensibilisation, survient lors d'une stimulation importante et/ou prolongée par les catécholamines et concerne plus particulièrement les récepteurs b. Elle implique une phosphorylation, une internalisation et enfin une diminution du nombre des récepteurs. Dans le choc septique, on observe une stimulation sympathique qui aboutit à une désensibilisation des récepteurs b1 et à une stimulation de la synthèse du monoxyde d'azote qui contrecarre les effets de la stimulation a1.

#### **Effets cardio-vasculaires des catécholamines utilisées dans le choc infectieux**

**1) La dopamine** augmente la pression artérielle par ses effets conjoints d'augmentation du débit cardiaque et des résistances vasculaires. A faible dose, l'effet b1 est prépondérant, tandis qu'à forte dose (> 10 mcg/kg/min), c'est l'effet a1 qui l'emporte. A forte dose, ces effets peuvent s'accompagner d'une augmentation du shunt intra-pulmonaire.

**2) La noradrénaline** augmente la pression artérielle principalement par augmentation des résistances vasculaires. A des doses de 0.05 à 0.5 mcg/kg/min, le débit cardiaque varie peu. La fréquence cardiaque reste stable ou diminue et les résistances pulmonaires augmentent. Contrairement à ce qui est observé avec la dopamine, une diminution du pH intra-muqueux n'a pas été rapportée.

**3) L'adrénaline** à des doses de 0.05 à 0.5 mcg/kg/min, augmente la pression artérielle principalement par augmentation du débit cardiaque. A ces doses, les résistances vasculaires ne sont pas affectées et la fréquence cardiaque tend à augmenter. A des doses de 0.5 à 1 mcg/kg/min, la pression artérielle augmente par effet conjoint d'augmentation du débit cardiaque et des résistances systémiques, et la fréquence cardiaque reste stable.

**4) La dobutamine**, à des doses de 5 à 10 mcg/kg/min, augmente le débit cardiaque sans affecter la pression artérielle. La fréquence reste stable et les résistances vasculaires tendent à baisser.

**5) La phényléphrine**, à des doses de 0.5 à 9 mcg/kg/min, augmente la pression artérielle principalement augmentation des résistances vasculaires. Le débit cardiaque et la fréquence peuvent augmenter.

### **Données pharmacocinétiques et relation dose-effet**

La demi-vie de la plupart des catécholamines est de quelques minutes, ce qui nécessite une administration intraveineuse continue avec un débit bien contrôlé. Il existe une dose seuil en deçà de laquelle aucun effet n'est observé. Au delà de ce seuil, on observe une augmentation linéaire des effets en fonction du logarithme de la dose administrée. D'importantes variations interindividuelles existent aussi bien pour la dose seuil que pour la pente de la relation dose-effet. Par ailleurs, les conditions particulières du choc infectieux affectent la relation dose-effet, imposant souvent le recours à des doses élevées et personnalisées.

### **Effets indésirables des catécholamines**

Toutes les catécholamines sont arythmogènes ; Cet effet secondaire est dépendant de la dose administrée et du terrain sous-jacent. L'imprévisibilité des doses susceptibles d'entraîner de tels effets nécessite une surveillance très attentive. L'augmentation de la consommation d'oxygène myocardique expose le patient coronarien à un risque d'ischémie surajouté.

### **Bases pharmacologiques de l'utilisation des catécholamines dans le choc septique**

1) Dans un contexte de contractilité myocardique effondrée sans baisse importante des résistances systémiques, On préférera une catécholamine à effet inotrope positif comme la dobutamine ou la dopamine.

2) Dans un contexte de vasoplégie sans atteinte importante de la contractilité myocardique, on préférera la noradrénaline ou la phényléphrine.

3) Dans un contexte mixte, on aura recours, soit à la dopamine à forte dose, soit à l'adrénaline ou mieux encore à l'association dobutamine-noradrénaline. La détermination d'une balance adéquate entre l'augmentation des résistances et le maintien du débit cardiaque doit permettre de déterminer individuellement les doses optimales.

L'utilisation de plus de deux catécholamines n'est pas justifiée sur le plan pharmacologique.

## **4 - COMMENT ARRÊTER UN TRAITEMENT PAR LES CATÉCHOLAMINES ?**

• Il n'existe pas de données qui permettent de répondre à cette question au cours du choc septique. Les considérations suivantes sont fondées sur l'expérience clinique.

**Le début du sevrage en catécholamines** devrait se faire quand le patient est guéri de son insuffisance circulatoire, c'est à dire après au moins 12 à 24 heures de stabilité hémodynamique. La décision d'arrêt s'appuie avant tout sur les signes cliniques et une exploration hémodynamique invasive n'est le plus souvent pas nécessaire.

**Modalités du sevrage :** L'expérience clinique et les caractéristiques pharmacologiques des catécholamines imposent un sevrage **progressif**. La rapidité du sevrage dépend de la durée du traitement catécholaminergique, source d'une désensibilisation des récepteurs  $\beta$  adrénergiques. Il semble raisonnable de respecter un intervalle minimal de 30 minutes entre chaque palier pour juger de la stabilité hémodynamique. La vitesse de décroissance repose sur la tolérance clinique.

En cas d'association de plusieurs catécholamines, il est difficile de conseiller l'arrêt prioritaire d'une des drogues. L'arrêt d'une drogue à effet a avant une drogue à effet b pourrait se justifier par l'absence de désensibilisation démontrée des récepteurs a. C'est l'état hémodynamique apprécié par l'examen clinique qui guide ce choix. Une insuffisance cardiaque sévère peut nécessiter une exploration hémodynamique complémentaire (échographie, cathétérisme droit), afin d'éviter un échec du sevrage.

**L'échec du sevrage en catécholamines** doit faire rechercher la persistance d'un foyer infectieux, d'une insuffisance cardiaque ou d'une hypovolémie. L'absence d'une de ces causes suggère un sevrage trop rapide.

## **5 - QUELLE STRATEGIE D'UTILISATION DES CATECHOLAMINES DANS LE CHOC SEPTIQUE ?**

• A la phase initiale, la dopamine est proposée en première intention mais d'autres choix sont possibles. Le traitement par une catécholamine ne se conçoit qu'après échec de l'expansion volémique (figure). Toutefois, le traitement peut débuter par l'administration simultanée d'une catécholamine et d'une expansion volémique si la pression artérielle est effondrée.

### **Cas particulier du nouveau-né :**

Le débit sanguin cérébral du nouveau-né est très dépendant du niveau de pression artérielle.

- Des altérations de la contraction cardiaque affectent la moitié des nouveau-nés en état de choc. De plus, le choc septique néonatal est fréquemment associé à un shunt extra-pulmonaire dû à une hypertension artérielle pulmonaire source potentielle d'hypoxémie réfractaire. Par conséquent, l'hémodynamique systémique et pulmonaire doit être évaluée de façon précoce et répétée par échocardiographie Doppler.

- Le schéma thérapeutique du traitement du choc infectieux néonatal est chronologiquement caractérisé par :

- un remplissage initial de 20 ml/kg en 20 min.
- l'administration de dopamine (10 mcg/kg/min avec ou sans 2ème remplissage)
- une évaluation hémodynamique par échocardiographie Doppler ± PVC
- l'identification et le traitement des composantes du choc septique : 1/ hypovolémie, 2/ défaillance vasculaire prédominante : dopamine (10 à 20 mcg/kg/min. ou plus, par paliers de 2,5 mcg/kg/min.). En cas d'échec, un relais est possible par adrénaline (début = 0,1 mcg/kg/min., palier = 0,1 mcg/kg/min.).

L'efficacité de chaque adaptation posologique est évaluée toutes les 15 à 20 min.

Compte-tenu du faible niveau de preuve, les conclusions de cette conférence de consensus doivent être considérées comme des conseils. La SRLF devrait susciter des travaux de recherche clinique sur ce thème.