

# Médicaments inotropes et vasoactifs

## (Chapitre 180 du traité complet)

D. Barraud, P.-É. Bollaert

### PLAN DU CHAPITRE

Introduction .....	225	Médicaments « non catécholaminergiques» ..	237
Modulation du système sympathique .....	225		

### Introduction

L'utilisation d'agents vasoactifs et d'inotropes constitue probablement une des spécificités de la réanimation et la pierre angulaire de la prise en charge thérapeutique de nombreuses affections cardiovasculaires aiguës. Bien que ces molécules soient disponibles, utilisées et étudiées partout dans le monde, pour certaines depuis plusieurs décennies, force est de constater qu'elles n'ont curieusement été l'objet que de peu d'études randomisées contrôlées de haute qualité méthodologique. Le terme d'agents vasoactifs et inotropes recouvre évidemment les molécules permettant la modulation du système sympathique, au premier rang desquelles figurent les amines sympathomimétiques, mais également, depuis peu en réanimation, les bêtabloquants. Il recouvre par ailleurs plusieurs alternatives non catécholaminergiques, d'utilisation plus récente. Si leurs mécanismes d'action sont différents, ces molécules ont en commun le fait d'avoir des marges thérapeutiques étroites, et d'être par définition utilisées chez les patients les plus fragiles. Une bonne connaissance de leurs propriétés pharmacologiques et de leurs modalités rigoureuses d'utilisation est par conséquent indispensable. Ce chapitre exposera donc les propriétés de ces différentes molécules en physiologie, mais également au cours des principales situations pathologiques de réanimation, en explicitant leurs effets macro- mais également microcirculatoires, ainsi que leurs recommandations d'utilisation lorsque celles-ci sont disponibles.

### Modulation du système sympathique

#### Catécholamines et apparentés

L'utilisation des amines sympathomimétiques, c'est-à-dire en pratique essentiellement des catécholamines, reste depuis

plus de 30 ans l'un des traitements de première importance des états de choc.

#### Données pharmacologiques générales

Ces molécules peuvent être classées selon leur origine, naturelle endogène ou synthétique exogène, ou selon leurs spectres d'action, inotropes ou vasoconstrictrices. Elles sont structurellement caractérisées par l'existence d'un noyau catéchol (cycle aromatique benzénique, avec deux radicaux hydroxyyles en positions 3 et 4) et d'une chaîne latérale éthylamine (structure  $\beta$ -phényléthylamine) [1].

#### Pharmacodynamique

Les catécholamines constituent le principal mécanisme neurohormonal de régulation extrinsèque de la contraction des cardiomyocytes, mais également des cellules musculaires lisses vasculaires.

#### Récepteurs

Leur action est médiée par la stimulation de trois principales classes de récepteurs,  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques, et dopaminergiques, appartenant à la superfamille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires. Ces récepteurs sont couplés à des protéines G permettant la transduction intracellulaire du signal et la modification de fonctions intracellulaires, volontiers par des mécanismes de phosphorylations protéiques [2–4].

Les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques se répartissent en deux types,  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ , eux-mêmes répartis en trois sous-types [5]. Les récepteurs  $\alpha_1$ , principalement postsynaptiques, sont localisés de manière prédominante au niveau des muscles lisses des vaisseaux, du tractus génito-urinaire, de l'intestin, mais aussi des hépatocytes et du cœur. Ils sont couplés à la phospholipase C (PLC) par l'intermédiaire d'une

protéine Gq. L'activation de la PLC transforme le phosphoinositol membranaire en inositol triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG). Il en résulte une libération de calcium intracellulaire, entraînant une augmentation de l'inotropisme et une vasoconstriction. Les récepteurs  $\alpha_2$  sont au contraire essentiellement présynaptiques et faiblement exprimés au niveau cardiaque. Ils y inhibent la libération de noradrénaline des terminaisons neuronales sympathiques [6]. Au niveau vasculaire, couplés à une protéine Gi (inhibitrice), ils inhibent l'adénylate cyclase (AdC), la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) et ont un effet vasoconstricteur, principalement veineux. On trouve enfin des récepteurs  $\alpha_2$  sur les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, où ils inhibent l'insulinosécrétion, et sur les plaquettes, dont ils favorisent l'agrégation [7].

Les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques ( $\beta$ -AR) sont subdivisés en récepteurs  $\beta_1$  (cardiaques),  $\beta_2$  (cardiaques, muscles lisses vasculaires, bronchiques, intestinaux et génito-urinaires, le muscle strié, les hépatocytes et les leucocytes) et  $\beta_3$  (cardiaques et adipocytaires). Les récepteurs  $\beta_1$ , les plus exprimés au niveau cardiaque, sont couplés à une protéine Gs, activant l'AdC, catalysant la formation d'AMPc et stimulant la phosphokinase A (PKA), mais en cas de stimulation soutenue, peuvent activer d'autres voies ( $Ca^{2+}$ /Calmodulin-dépendant protein [CAMKII]). Outre les effets hémodynamiques, ils activent des voies pro-apoptotiques. Les récepteurs  $\beta_2$ , également exprimés de manière importante au niveau cardiaque, sont associés à des voies de transmission plus complexes et sont capables d'interagir avec une protéine Gs (comme les  $\beta_1$ ), avec une protéine Gi (inhibant l'AdC, mais capable d'activer la phospholipase A2 [PLA2]), ainsi que des voies indépendantes des protéines G (Na/H exchanger [NHE]). Ils activeraient pour leur part des voies anti-apoptotiques au niveau myocardique. La régulation  $\beta$ -adrénergique de la contraction au niveau cardiaque s'exerce à tous les niveaux du couplage excitation-contraction, avec une activation du courant calcique lent ( $\beta_1$  et  $\beta_2$ ), des récepteurs de la ryanodine, une phosphorylation des troponines ( $\beta_1$ ) et une désinhibition de SERCA (sarco-endoplasmic Ca-ATPase) par phosphorylation du phospholamban ( $\beta_1$ ) [8]. Ces mécanismes entraînent une accélération du transitoire calcique, avec un renforcement de la contractilité (effet inotrope +), une augmentation de la fréquence cardiaque (effet chronotrope +), de l'excitabilité (effet bathmotrope +), de la vitesse de conduction (effet dromotrope +) et une accélération de la relaxation (effet lusitrope +). Au niveau vasculaire et périphérique, la stimulation des récepteurs  $\beta_2$  entraîne une vasodilatation et une relaxation des cellules musculaires lisses. La stimulation  $\beta$  ne limite pas ses effets au seul système cardiovasculaire. Sur le plan métabolique, elle provoque une insulino-résistance, active la protéolyse, la glycogénolyse, ainsi que le fonctionnement des Na/K-ATPases membranaires, favorisant par ces biais la survenue d'une hyperlactatémie. Sur le plan immunitaire, la stimulation  $\beta_1$  favorise les phénomènes pro-inflammatoires de l'immunité innée, alors que la stimulation  $\beta_2$  est plutôt anti-inflammatoire. Enfin, les récepteurs  $\beta_3$ , de découverte plus récente, ont une affinité plus faible pour les catécholamines, sont moins soumis aux mécanismes régulateurs de désensibilisation et entraîneraient une baisse de la contractilité myocardique par le biais d'une protéine Gi et de la NOS3 (NO-synthase 3), particulièrement en cas de stimulation intense des voies  $\beta_1$  et  $\beta_2$  [9].

Les récepteurs dopaminergiques (DA) sont subdivisés en récepteurs DA<sub>1</sub>, de topographie post-synaptique, et DA<sub>2</sub>, de localisation ganglionnaire, présynaptique ou post-synaptique. Les récepteurs DA<sub>1</sub> sont essentiellement localisés sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux rénaux, splanchniques, coronaires et cérébraux. Leur activation entraîne une vasodilatation par formation d'AMPc par l'AdC. On trouve également des récepteurs DA<sub>1</sub> au niveau des tubules proximaux du rein où leur stimulation s'oppose à la réabsorption de sodium. La stimulation des récepteurs DA<sub>2</sub> a des effets identiques à celle des récepteurs  $\alpha_2$  présynaptiques, c'est-à-dire qu'elle s'oppose à la libération de noradrénaline des extrémités terminales des neurones sympathiques post-ganglionnaires. Les récepteurs DA<sub>2</sub> post-synaptiques existent au niveau du cortex surrénal (inhibition de l'aldostérone), de l'antéhypophyse (inhibition de la sécrétion de prolactine) et des glomus carotidiens (inhibition de la réponse ventilatoire) [10, 11].

### Régulation physiologique de la réponse adrénergique

Il existe une régulation complexe de la réponse adrénergique, dont le résultat est de pouvoir limiter la réponse à l'exposition aux agonistes. Ces phénomènes ont été particulièrement bien étudiés pour les  $\beta$ -récepteurs, mais surviennent probablement pour tous les systèmes de récepteurs couplés à des protéines G. La limitation de cette réponse survient en cas d'exposition continue ou répétée à un agoniste, et est médiée par trois mécanismes principaux. À court terme, il existe une désensibilisation par phosphorylation de la région intracellulaire du récepteur, aboutissant à son *découplage fonctionnel* avec la protéine G. Cette phosphorylation se produit sous l'action d'une protéine kinase AMPc-dépendante ou  $\beta$ -ARK ( $\beta$ -adrenoceptor protein kinase). Dans ce cas, la régulation apparaît comme un *feed-back* négatif de la stimulation par l'agoniste. Après cette étape survient la fixation d'une arrestine sur le récepteur phosphorylé, puis une séquestration de celui-ci par le biais d'une endocytose clathrine-dépendante. Le récepteur pourra alors être détruit, ou recyclé après déphosphorylation, dès lors que la stimulation  $\beta$ -agoniste aura cessé. Enfin, lorsque l'exposition à l'agoniste est plus prolongée (heures ou jours), on observe alors une véritable *downregulation*, qui implique une diminution permanente du nombre des récepteurs à la surface cellulaire, par diminution de leur synthèse et augmentation de leur dégradation. Leur restauration nécessitera alors l'expression du gène codant pour le récepteur [3, 8].

### Modulation de la réponse adrénergique

Le système sympathique est un déterminant majeur de l'homéostasie cardiovasculaire, grâce aux mécanismes explicités précédemment. Il est toutefois important de rappeler qu'*in vivo*, des réflexes cardiovasculaires et respiratoires, l'interdépendance ventriculaire et les interactions cardiorespiratoires rendent encore plus complexe la physiologie de la régulation de l'état cardiocirculatoire.

En clinique, la réponse à l'administration thérapeutique de catécholamines est susceptible de varier de manière considérable en fonction de la pathologie causale, de l'état métabolique et hormonal, et des traitements associés.

Au cours du choc septique humain ou des endotoxémies expérimentales, les concentrations de catécholamines sont

élevées dans le sérum [12–14]. Ces faits sont habituellement interprétés comme une hyperactivité du système sympathique en réponse à l'agression. Contrastant avec cela, les anomalies hémodynamiques sont essentiellement marquées par une dépression myocardique et une vasodilatation périphérique artérielle [15–17]. Le choc septique est donc une situation clinique de réponse diminuée aux catécholamines, et ce qui avait été évoqué sur des modèles expérimentaux est clairement confirmé par l'importance des posologies de catécholamines habituellement utilisées pour maintenir la pression artérielle chez les patients. Les mécanismes de cette réponse diminuée aux catécholamines sont multiples. Ils dépendent d'une part de la régulation des récepteurs adrénergiques décrite précédemment, mais également de nombreux autres phénomènes situés en aval, touchant quasiment tous les niveaux du couplage excitation-contraction, et dont la description dépasse le champ de cet exposé.

Il est actuellement accepté, sur la foi de travaux expérimentaux déjà anciens, que l'acidose métabolique diminue la contractilité myocardique et altère la réponse aux catécholamines [18], même si ces données ont été récemment contestées [19]. D'autres troubles métaboliques, tels que l'hypophosphorémie et l'hypocalcémie, pourraient entraîner une diminution de réponse adrénergique, et leur correction paraît logique chez un patient nécessitant des sympathomimétiques.

Les glucocorticoïdes interagissent avec le système adrénergique. Il existe de nombreux arguments expérimentaux en faveur d'une augmentation de la réponse pressive à l'adrénaline ou à la noradrénaline en présence de glucocorticoïdes [20]. Il a été montré par des études *in vivo* et *in vitro* que les glucocorticoïdes jouaient un rôle important dans la régulation des récepteurs adrénergiques [21]. Ils sont capables de s'opposer à la désensibilisation des récepteurs en agissant probablement à la fois sur la *downregulation* et

sur le découplage [1, 22]. L'hypothyroïdie réduit l'action des agents adrénergiques, probablement par réduction du nombre de  $\beta$ -récepteurs. Des effets inverses sont observés dans l'hyperthyroïdie [23].

#### Relation dose-effet

Les effets pharmacodynamiques des catécholamines sont caractérisés par l'existence d'une concentration seuil à partir de laquelle l'effet attendu est décelable (de l'ordre de 100 pg/mL pour l'adrénaline et de 1 000 pg/mL pour la noradrénaline). Cette concentration seuil est soumise à une grande variabilité interindividuelle et selon la pathologie et sa gravité [24]. Une fois le seuil atteint, il existe un accroissement linéaire de l'effet en fonction du logarithme des concentrations [25]. Posologie et concentration plasmatique sont liées par une relation linéaire [26, 27]. L'effet maximal est habituellement atteint pour des doses comprises entre 100 à 1 000 fois la dose seuil, ce qui dépasse largement la gamme posologique usuelle en pratique clinique.

Les effets généraux en physiologie des principales catécholamines utilisables dans les défaillances circulatoires sont résumés dans le tableau 180.1.

#### Pharmacocinétique

Les catécholamines circulantes (endogènes ou administrées comme médicament) doivent diffuser à travers l'endothélium pour se fixer aux récepteurs. Durant leur distribution dans l'organisme, elles peuvent être métabolisées par un captage tissulaire ubiquitaire (*uptake-2*) ou par un captage par les extrémités neuronales sympathiques (*uptake-1*). Ce dernier mécanisme, pouvant être bloqué par la cocaïne ou les imipraminiques, concerne surtout la libération neuronale de noradrénaline. Le métabolisme initial des catécholamines est assuré de façon prédominante par la monoamine-oxydase (MAO) et la

Tableau 180.1 Propriétés pharmacologiques des principales amines sympathomimétiques.

	Doses	Effets directs : récepteurs stimulés						Effets indirects	
		$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$	DA <sub>1</sub>	DA <sub>2</sub>	Stimulation-libération NOR	Inhibition-recapture NOR
<b>Catécholamines inoconstrictives</b>									
Adrénaline	0,1 à 5 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> $\beta \rightarrow \alpha$	3 +	3 +	3 +	3 +	0	0	0	0
Noradrénaline	0,1 à 5 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> $\beta \rightarrow \alpha$	3 +	3 +	3 +	1 +	0	0	0	0
Dopamine	2 à 20 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> DA $\rightarrow \beta \rightarrow \alpha$	2 +	1 +	2 +	1 +	3 +	2 +	1 +	1 +
<b>Catécholamines inodilatatrices</b>									
Dobutamine	2 à 20 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	1 + <sup>§</sup>	0	3 +	1 +	0	0	0	0
Isoprénaline	0,01 à 1 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	0	0	3 +	3 +	0	0	0	0
Dopexamine	0,5 à 6 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	0	0	1 +	3 +	2 +	1 +	0	1 +
<b>Catécholamines vasoconstrictives pures</b>									
Phényléphrine	100 mcg	3 +	0	0	0	0	0	0	0

§ : pour des posologies > 15 mcg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>.

catéchol-O-méthyltransférase (COMT) [28]. En modèle monocompartimental, les catécholamines obéissent à une cinétique linéaire, sans effet plafond, même à forte dose, concernant leur élimination [24]. Elles ont une demi-vie très courte, ce qui impose en pratique leur perfusion continue. Il n'y a pas de modification notable de leur pharmacocinétique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, compte tenu de leur métabolisme ubiquitaire. En cas d'épuration extrarénale séquentielle ou continue, l'extraction des catécholamines est inférieure à 0,2 % de la dose administrée dans le même temps [29]. La clairance de l'adrénaline et de la noradrénaline est altérée au cours du choc septique, de manière proportionnelle à la gravité [30, 31]. Les principaux paramètres pharmacocinétiques des catécholamines sont colligés dans le tableau 180.2.

### Bonnes pratiques techniques d'utilisation

L'administration des catécholamines doit être, sauf exceptions spécifiques, strictement intraveineuse. Un débit constant doit être assuré par un pousse-seringue électrique. La dilution doit préférentiellement se faire dans du glucosé à 5 %, la solution étant alors stable 24 heures dans les conditions habituelles d'utilisation [32]. Les seringues doivent être étiquetées avec clarté. Afin de permettre une action rapide et stable, le montage de perfusion doit être optimisé. La voie doit être dédiée, faite de tubulures peu compliantes et de faible volume résiduel [33], purgées avec soin et idéalement avec la fonction spécifique du pousse-seringue électrique (PSE). Le PSE doit être situé à une hauteur stable en cours de traitement. Compte tenu de la courte demi-vie d'élimination, toute interruption intempestive de la perfusion peut avoir des conséquences hémodynamiques graves.

**Tableau 180.2 Principales caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments vasoactifs de réanimation.**

	Posologies usuelles	Vd (L.kg <sup>-1</sup> )	Liaison protéique (%)	Métabolisme	Élimination	Demi-vie plasmatique (min)	Clairance (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )
<b>Catécholamines</b>							
<b>Adrénaline</b>	Bolus 0,01 à 1 mg selon l'indication IVSE 0,1 à 5 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	?	50	Recaptage neuronal ou destruction foie/tissu par COMT/MAO puis conjugaison	Rénale	2 à 3	35 à 90
<b>Noradrénaline</b>	IVSE 0,1 à 5 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	?	50			0,6 à 3	20 à 100
<b>Dopamine</b>	IVSE 2 à 20 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	0,8 à 2,0	?	Destruction foie/tissu par COMT/MAO		8 à 38	50 à 100
<b>Dobutamine</b>	IVSE 2 à 20 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	0,2	?	Destruction foie/tissu par COMT		2 à 3	60–120
<b>Dopexamine</b>	IVSE 0,5 à 6 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	?	?	Destruction foie/tissu par COMT	Rénale 80 % Biliaire 20 %	6 à 7	17 à 36
<b>Isoprénaline</b>	IVSE 0,01 à 1 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	0,5	35 à 75	Destruction foie/tissu par COMT	Rénale	2 à 5	42
<b>Phényléphrine</b>	Bolus 100 mcg IVSE 0,1 à 0,3 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	4,0 à 8,0	95	Destruction foie/tissu par MAO	?	120 à 180	?
<b>Bêtabloquants</b>							
<b>Esmolol</b>	DDC 500 mcg.kg <sup>-1</sup> en 1 min IVSE 50 à 200 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	3,5	55	Estérases tissulaires et érythrocytaires	Rénale (> 98 % métab. inactif)	9	285
<b>Inotropes non catécholaminergiques</b>							
<b>Lévosimendan</b>	DDC 12 à 24 mcg.kg <sup>-1</sup> en 10 min IVSE 0,1 à 0,2 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	0,2 à 0,5	95 à 98	Foie (OR 1896 métabolite actif)	Rénale 1/3 Fèces 2/3	36 à 84 (80 h pour OR 1896)	3,0 à 3,7
<b>Milrinone</b>	DDC 50 mcg.kg <sup>-1</sup> en 10 à 30 min IVSE 0,125 à 0,75 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	0,3 à 0,4	70	Faible	Rénale	90 à 150	2,0 à 2,5
<b>Énoximone</b>	DDC 0,5 à 1 mcg.kg <sup>-1</sup> en 30 à 60 min IVSE 5 à 20 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	1,1 à 3,6	70 à 85	Foie	Foie	240 à 420	10 à 13

	Posologies usuelles	Vd (L.kg <sup>-1</sup> )	Liaison protéique (%)	Métabolisme	Élimination	Demi-vie plasmatique (min)	Clairance (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )
<b>Vasoconstricteurs non catécholaminergiques</b>							
Vasopressine	IVSE 0,01 à 0,04 U.min <sup>-1</sup>	0,14	1	Peptidases tissulaires	Rénale 2/3	24	?
Terlipressine	Bolus 0,25 à 2 mg/4 à 6 h IVSE 0,1 mg.h <sup>-1</sup>	0,7	30	Peptidases tissulaires (transformée en vasopressine)	?	50	9
<b>Dérivés nitrés</b>							
Trinitrine	5 à 300 mcg.min <sup>-1</sup>	2,5 à 3,0	60	Érythrocytes, foie, vaisseaux	Rénale	2,5 à 4,4	?
Isosorbide dinitrate	Bolus 0,5 à 3 mg IVSE 1 à 15 mg.h <sup>-1</sup>	4,3 ± 1,7	< 10	Foie	?	65 ± 30	3,8 ± 1,5

La nécessité d'utilisation d'un vecteur ainsi que les modalités de relais des seringues font l'objet de controverses, même si les relais automatisés permis par les bases de PSE modernes sont probablement à privilégier [34]. La voie d'administration préférentielle est l'accès proximal d'une voie veineuse centrale, avec un raccord au plus près possible du patient. La voie périphérique est possible si elle est sûre, pour de faibles posologies, ou dans l'attente de l'insertion d'une voie veineuse centrale (VVC). La posologie doit être ajustée aux objectifs thérapeutiques en respectant des paliers de 10 à 15 minutes, suffisants pour juger de l'effet clinique. Le sevrage peut être assuré par des systèmes automatisés [35]. Le monitoring strict de la pression artérielle, préférentiellement par voie sanguine chez les patients en état de choc, est une règle de sécurité minimale. L'ensemble de ces éléments doit faire l'objet d'une procédure de soins standardisée dans le service de réanimation.

## Principales molécules

### Adrénaline

L'adrénaline est une hormone endogène synthétisée à partir de la noradrénaline. Elle est produite, stockée et relarguée principalement par les cellules chromaffines médullosurrénales en réponse au stress. Ses effets sont directs, indépendants de la libération de noradrénaline.

Lorsqu'elle est administrée en perfusion continue chez l'homme adulte sain, elle entraîne à doses faibles (0,025 à 0,1 mcg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) une stimulation préférentielle des  $\beta$ -récepteurs générant une majoration de la fréquence cardiaque (FC), du volume d'éjection systolique (VES), du débit cardiaque (DC), du travail systolique du ventricule gauche (TSVG), et une diminution globale des résistances vasculaires systémiques (RVS) [36]. Il en résulte un élargissement de la pression artérielle (PA), avec augmentation modérée de la pression artérielle systolique (PAS) et diminution modérée de la pression artérielle moyenne (PAM) et de la pression artérielle diastolique (PAD), avec par ailleurs une diminution des résistances vasculaires pulmonaires (RVP). À doses plus élevées, la stimulation des récepteurs  $\alpha$  devient prédominante. Les RVS vont augmenter, expliquant l'accroissement de la PA avec des effets variables sur le DC, fonction de l'importance de

l'accroissement de la postcharge. Elle est réputée plus tachycardisante et pro-arythmogène que la noradrénaline. Par effets sur les récepteurs  $\alpha$ , l'adrénaline réduit le débit sanguin rénal et cutané, et peut majorer la pression artérielle pulmonaire (PAP), y compris à faibles doses. En revanche, les débits sanguins splanchnique, musculaire et coronaire sont augmentés, au moins à faibles doses. Les effets extracirculatoires de l'adrénaline sont nombreux et le plus souvent médiés par la stimulation  $\beta_2$  : bronchodilatation et inhibition de la dégranulation mastocytaire, accroissement de la glycémie [37, 38] (par augmentation de la glycolyse et de la néoglucogénèse), du  $\beta$ -hydroxybutyrate, des acides gras libres, et baisse de la kaliémie [39] et de la phosphorémie, par transfert intracellulaire. Une acidose métabolique lactique, transitoire, d'origine musculaire, en dehors de toute hypoxie tissulaire, a été observée tant chez le volontaire sain que chez les patients en choc septique [40–42].

L'adrénaline est le médicament de choix du choc anaphylactique en raison de son effet vasoconstricteur limitant la vasodilatation induite par l'histamine, et de son effet  $\beta_2$  limitant la dégranulation mastocytaire, réduisant le bronchospasme et l'hyperperméabilité capillaire [43]. Dans cette situation d'urgence, elle est administrée par un médecin expérimenté en titration en intraveineuse directe (IVD) par bolus itératifs toutes les 1 à 2 minutes, à des doses de 50 mcg, et éventuellement relayés par une administration continue au PSE en fonction de la réponse clinique. En extrême urgence et chez le personnel non expérimenté, la voie intramusculaire (500 mcg) est utilisable [44], voire en nébulisation (1 à 2 mg dans 5 mL) en cas d'œdème laryngé.

L'adrénaline reste également le médicament de première intention au cours de l'arrêt circulatoire. La dose actuellement recommandée est de 1 mg chez l'adulte et 10 mcg/kg chez l'enfant, administrée par voie intraveineuse tous les 2 cycles de RCP, soit toutes les 4–5 minutes. Lors de l'asystolie ou de l'activité électrique sans pouls (AESP), l'adrénaline est administrée le plus tôt possible dès l'accès vasculaire obtenu. Lors de la fibrillation ventriculaire, la première injection est réalisée après le troisième choc, en même temps que l'administration d'amiodarone. La voie veineuse pourra être avantageusement remplacée par la voie intra-osseuse [45]. Il convient toutefois de noter que



si l'adrénaline améliore les chances de reprise d'activité cardiaque spontanée (RACS), aucune étude n'a jamais pu mettre en évidence d'amélioration significative de la survie et du pronostic neurologique à long terme [46]. Sur un registre de plus de 400 000 arrêts cardiaques extrahospitaliers, Hagihara retrouvait même une association négative entre l'utilisation préhospitalière d'adrénaline et la survie à un mois et le pronostic neurologique à distance [47]. En 2018, son utilisation reste toutefois recommandée par les sociétés savantes [45].

Les données dans le choc cardiogénique étaient d'une grande pauvreté jusqu'en 2018. D'un point de vue théorique, l'adrénaline présente l'avantage de l'effet presseur et du maintien du DC. Les risques d'augmentation du TSVG et de la consommation myocardique en  $O_2$  ( $MVO_2$ ), et par conséquent d'ischémie d'un myocarde déjà altéré, mais également d'arythmies, et son rôle présumé dans le syndrome de Takotsubo peuvent apparaître comme des arguments ne plaidant pas en sa faveur dans ce contexte. En pratique, dans une cohorte internationale d'insuffisance cardiaque aiguë, elle est pourtant utilisée dans environ 30 % des chocs cardiogéniques à travers le monde [48]. L'American Heart Association (AHA) et l'European Society of Cardiology (ESC) ne font pas mention de l'adrénaline dans le traitement du choc cardiogénique, tandis que les dernières recommandations françaises ne la positionnent qu'en alternative possible à la noradrénaline [49–51]. Une étude randomisée en double aveugle a récemment comparé l'adrénaline à la noradrénaline chez des patients en choc cardiogénique. Bien que d'effectifs assez faibles, cette étude montre des évolutions comparables de l'index cardiaque dans les deux groupes au prix d'une fréquence cardiaque et d'un double produit plus élevés et surtout d'une évolution vers le choc réfractaire plus fréquente dans le groupe de patients traités par adrénaline. Ces données apportent un argument sérieux aux craintes théoriques évoquées ci-dessus [52]. Une méta-analyse de données individuelles de cohortes de patients en choc cardiogénique totalisant 2 583 patients retrouve un risque triplé de mortalité chez les patients traités par adrénaline [53].

Au cours du choc septique, l'adrénaline est aussi efficace que la noradrénaline (associée ou non à la dobutamine) pour la correction des paramètres macrocirculatoires et la résolution du choc [54, 55] (tableau 180.3). Elle améliore la PAM de manière dose-dépendante et linéaire, principalement par un effet sur le DC, les RVS étant globalement peu modifiées [41, 56–58]. Les gammes posologiques usuelles sont très larges, variant de 0,5 à 5  $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$ . À fortes posologies, le risque d'effet vasoconstricteur prédominant et de chute de l'index cardiaque est possible en dépit de ses propriétés  $\beta_2$ . Contrairement à la noradrénaline, elle provoque une augmentation significative mais modérée de la fréquence cardiaque, persistante jusqu'à H24. Elle ne semble toutefois pas exposer à une fréquence accrue de troubles du rythme ventriculaires ou supraventriculaires, ni à des accidents ischémiques sévères [54]. La circulation pulmonaire n'est influencée que de manière modeste [59]. Ses effets microcirculatoires sont d'interprétation plus difficile. L'adrénaline est à l'origine d'une diminution du débit sanguin splanchnique, mais la perfusion gastrique semble

conservée, comme en témoignent l'absence d'élévation du  $PCO_2$  gap mesuré en tonométrie et l'amélioration du débit muqueux gastrique mesuré en laser Doppler [41, 60–64]. En revanche, son utilisation s'accompagne d'une majoration constante mais transitoire de l'acidose métabolique systémique, ainsi que de la lactatémie, pour une durée de 24 heures [41, 54, 55]. Cette hyperlactatémie est principalement d'origine musculaire et métabolique, mais non d'origine hypoxique, et médiée par la stimulation  $\beta$  [42]. Sa cinétique a pu être corrélée au pronostic [65]. Elle n'est en tout cas en soi pas délétère, mais peut gêner la surveillance de la conduite de la réanimation. Les effets immunomodulateurs et antithrombotiques semblent plus anecdotiques. Quoi qu'il en soit, aucune donnée ne montre la moindre altération du pronostic du choc septique des patients traités par l'adrénaline en comparaison à la noradrénaline [54, 55], que cela soit en termes de résolution des défaillances, de mortalité précoce ou tardive. Elle est recommandée en deuxième intention après la noradrénaline par la Surviving Sepsis Campaign (SSC) [66].

L'adrénaline trouve sa place dans le traitement des chocs en toxicologie, en fonction du tableau hémodynamique. Une dose requise supérieure à 3 mg/h est admise comme étant une indication à la mise en œuvre de techniques d'assistance circulatoire [67].

### Noradrénaline

La noradrénaline est le médiateur chimique libéré par les neurones post-ganglionnaires sympathiques. C'est aussi le précurseur de la biosynthèse de l'adrénaline, dont il diffère seulement par un groupe méthyle sur la fonction amine terminale. À la différence de l'adrénaline, la noradrénaline est dépourvue d'effet  $\beta_2$ -agoniste et est considérée comme l'amine la plus puissamment vasoconstrictrice.

Chez le volontaire sain, à des posologies de 0,1  $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$ , la noradrénaline augmente les PAS, PAD et PAM de façon importante, essentiellement par l'intermédiaire d'un accroissement des RVS [27, 68, 69]. Le DC peut s'accroître modérément, rester stable ou décroître. Il n'existe, en général, pas de tachycardie importante, en raison de la mise en jeu baroréflexe du système vagal consécutive à l'augmentation de la PA [27, 68]. Comme l'adrénaline, la noradrénaline est un vasoconstricteur de la circulation splanchnique, rénale et pulmonaire. Chez le volontaire sain, la noradrénaline accroît la glycémie, le taux de  $\beta$ -hydroxybutyrate et d'acides gras libres plasmatiques, de manière beaucoup plus faible que l'adrénaline.

Au cours du choc septique, la noradrénaline était jusqu'au début des années 1990 plutôt considérée comme un traitement de sauvetage des patients les plus graves. Des travaux montrant alors son intérêt pour la prise en charge de chocs septiques résistants à la dopamine ont permis de redéfinir sa place [66–70]. Utilisée à des posologies variant de 0,3 à 3,3  $mcg.kg^{-1}.min^{-1}$  [70], ses effets hémodynamiques sont caractérisés par un effet vasopresseur important. Les modifications de la FC sont minimes. Le DC est conservé, voire majoré de 10 à 20 %, principalement par augmentation du VES [71–73], grâce à la stimulation  $\beta_1$ , ainsi qu'à une amélioration de la précharge cardiaque liée à l'augmentation du volume contraint et de la pression systémique moyenne

Tableau 180.3 Principaux effets pharmacodynamiques des amines sympathomimétiques au cours du choc septique humain (variables exprimées en % de variation).

	Posologies	PAM	RVS	FC	VES	DC	PAPO	PVC	PAP	RVP	TaO <sub>2</sub>	VO <sub>2</sub>
<b>Adrénaline</b>												
Bollaert [56]	13 patients 0,5 à 1 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 56	+ 21	+ 7 NS	+ 18	+ 22	+ 11 NS	ND	+ 24	- 6 NS	+ 30	+ 11
Mackenzie [57]	13 patients 0,05 à 0,42 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 38	- 7 NS	+ 10 NS	ND	+ 54	NS	ND	ND	ND	+ 56	+ 15 NS
Lipman [168]	10 patients 0,11 à 0,47 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 31	+ 40	- 2 NS	NS	- 3 NS	NS	ND	ND	ND	ND	ND
Wilson [169]	15 patients 0,025 à 0,3 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 36	+ 16	+ 7	ND	+ 22	NS	ND	- 5 NS	ND	+ 23	+ 2 NS
Moran [58]	18 patients 18 mcg.min <sup>-1</sup>	+ 31	+ 34	+ 27	- 14	+ 13	+ 16 NS	- 7 NS	+ 17 NS	ND	+ 10	+ 17
Lévy [41]	15 patients 0,3 à 0,45 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 48	ND	- 6 NS	ND	+ 27	+ 8 NS	ND	+ 24	ND	+ 31	+ 4 NS
Le Tulzo [59]	14 patients 0,1 à 1 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 28	+ 10 NS	+ 2 NS	+ 15	+ 20	- 7 NS	- 9 NS	+ 12	ND	ND	ND
Seguin [62]	11 patients 0,1 à 0,6 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 45	+ 6	+ 16	ND	+ 56	- 7	- 8	+ 12	- 7,5	+ 59	+ 21
Seguin [119]	10 patients 0,14 à 0,24 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 55	+ 8	+ 21	+ 35	+ 62	+ 7	+ 18	+ 26	- 14	+ 83	+ 53
<b>Noradrénaline</b>												
Winslow [179]	34 patients 3 à 180 mcg.min <sup>-1</sup>	+ 51	+ 41	+ 8	+ 13	+ 21	+ 22	+ 10 NS	ND	ND	ND	ND
Desjars [73]	12 patients 0,5 à 10 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 29	+ 28	- 4	+ 5 NS	+ 4 NS	- 1 NS	ND	- 6 NS	ND	ND	ND
Meadows [72]	10 patients dop ± dob R 0,03 à 0,89 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 37	+ 78	- 6	+ 10	+ 4	NS	NS	+ 11	ND	ND	ND
Martin [180]	8 patients 0,9 +/- 0,2 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 71	+ 70	+ 2,5 NS	+ 10 NS	+ 8,5 NS	+ 8 NS	ND	+ 9 NS	ND	+ 15 NS	+ 13 NS
Hesselvik [181]	5 patients 0,03 à 0,5 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 38	+ 57	NS	ND	NS	NS	NS	NS	ND	ND	ND
Schreuder [182]	10 patients 0,32 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 31	+ 28	- 6 NS	+ 5 NS	- 3 NS	+ 6 NS	+ 54	+ 13	+ 22	- 2 NS	+ 14
Desjars [183]	25 patients 0,5 à 1,5 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 26	+ 49	ND	ND	+ 4	- 1	ND	ND	ND	ND	ND

(Suite)

Tableau 180.3 Suite.

	Posologies	PAM	RVS	FC	VES	DC	PAPO	PVC	PAP	RVP	TaO <sub>2</sub>	VO <sub>2</sub>
Martin [184]	11 patients 0,5 à 3,3 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 66	+ 72	+ 4 NS	+ 5 NS	+ 12 NS	+ 8 NS	ND	+ 16 NS	ND	+ 17	- 2 NS
Redl-Wenzl [185]	56 patients 0,1 à 2 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 37,5	+ 53	- 10	+ 10 NS	- 3 NS	+ 1 NS	ND	+ 4 NS	ND	- 2 NS	+ 2,5 NS
Martin [71]	16 patients 1,5 ± 1,2 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 65	+ 75	- 1 NS	ND	+ 4 NS	+ 17 NS	ND	+ 17 NS	ND	+ 5 NS	+ 11,5
Marik [94]	10 patients 0,18 ± 0,06 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 34	+ 26	- 3 NS	ND	+ 12	+ 7 NS	ND	+ 15	ND	+ 14	+ 12
Martin [186]	9 patients 1,1 ± 0,2 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 75	+ 110	+ 8 NS	ND	+ 7 NS	+ 8 NS	ND	+ 22	+ 40	ND	ND
Martin [70]	12 patients 0,9 ± 0,7 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 61	+ 67	- 1 NS	- 6 NS	- 3,5 NS	+ 8 NS	ND	NS	ND	- 7 NS	0,5 NS
Hall [187]	49 patients 0,006 à 4 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 28	+ 15 NS	- 4 NS	ND	- 7 NS	- 16 NS	ND	ND	ND	ND	ND
Albanese [170]	10 patients 1,7 ± 0,9 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 33	+ 40	+ 4 NS	+ 5 NS	+ 2 NS	+ 8 NS	ND	+ 12	+ 6 NS	+ 2,5 NS	ND
Hamzaoui [74]	105 patients 0,18 à 0,95 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 41	+ 24	- 1 NS	+ 15	+ 12	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Dopamine</b>												
Loeb [188]	36 patients 0,81 ± 0,06 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 30	+ 6 NS	+ 15	+ 21	+ 37	+ 27	- 10	ND	ND	ND	ND
Winslow [179]	19 patients 400 à 1 300 mcg.min <sup>-1</sup>	+ 34	NS	+ 11	+ 30	+ 44	+ 12 NS	- 18 NS	ND	ND	ND	ND
Régnier [105]	9 patients 6,2 à 22 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 17	- 10 NS	+ 6	+ 26	+ 33	+ 9 NS	+ 14 NS	ND	ND	ND	ND
Jardin [189]	20 patients 10 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 20	- 6 NS	+ 12	ND	+ 30	+ 5 NS	ND	+ 10	- 15	ND	ND
Schreuder [182]	10 patients 20,1 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 23	+ 6,5 NS	+ 4 NS	+ 11	+ 13	+ 9 NS	+ 35	+ 7 NS	- 10	+ 13	+ 15
Marik [94]	10 patients 26 ± 3,8 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 38	+ 18 NS	+ 15	ND	+ 26 NS	+ 7 NS	ND	+ 17	ND	+ 23	+ 21



	Posologies	PAM	RVS	FC	VES	DC	PAPO	PVC	PAP	RVP	TaO <sub>2</sub>	VO <sub>2</sub>
Hall [187]	51 patients 0,8 à 21 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 20	+ 22	+ 5	ND	- 7 NS	+ 16 NS	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Dobutamine</b>												
Régnier [105]	9 patients	+ 3 NS	- 20	+ 9	+ 25	+ 33	- 37	- 15	ND	ND	ND	ND
Vincent [190]	18 patients 5 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 3 NS	- 15	+ 9	+ 18	+ 30	NS	- 10 NS	NS	ND	+ 29	+ 18
Lejus [191]	10 patients sous dop ± nor 5 à 15 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	- 5 à - 11 NS	- 9 à - 20	+ 5 à + 13 NS	- 5 à + 2 NS	- 2 à + 12,5	- 7 à + 5	+ 2 à + 16 NS	- 0,5 à - 3 NS	- 1 à - 16 NS	ND	ND
De Backer [107]	22 patients sous dop ± nor 5 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 3 NS	ND	+ 7	ND	+ 20	0	0	- 3 NS	ND	+ 20	+ 1 NS
Enrico [192]	23 patients 2,5 à 10 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	0	- 28	+ 17	+ 19	+ 30	- 11	- 13	0	- 14	+ 32	+ 3 NS
<b>Dopexamine</b>												
Colardyn [116]	10 patients 1 à 6 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	- 2\$ à + 10£	- 23	+ 12	ND	+ 27	- 17£ à + 5\$	- 15	- 5£ à + 5\$	- 17	ND	ND
Hannemann [117]	29 patients 2 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 5 NS	- 16	+ 6	ND	+ 17	NS	ND	+ 7 NS	- 2 NS	+ 16	+ 4 à 9
Meier-Hellmann [193]	12 patients 0,5 à 4 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	NS	ND	+ 4 à + 19	ND	+ 9 à + 24	NS	NS	ND	ND	+ 6 à + 22	NS
Kiefer [194]	12 patients sous nor 1 à 4 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	NS	- 19	+ 29	+ 13	+ 32	- 19 NS	- 9 NS	+ 3 NS	ND	+ 18	+ 11 NS
<b>Isoprénaline</b>												
Winslow [179]	24 patients 1,5 à 18 mcg.min <sup>-1</sup>	+ 2 NS	- 24	+ 20	+ 22	+ 47	- 28	- 33	ND	ND	ND	ND
Jardin [188]	15 patients	+ 6 NS	- 20	+ 24	ND	+ 38	- 34	ND	+ 9	- 10	ND	ND
Leone [121]	14 patients sous nor 0,07 ± 0,04 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 4 NS	- 19 NS	+ 3 NS	+ 37	+ 32	- 7 NS	- 20 NS	- 17 NS	ND	+ 19	- 22 NS
<b>Phényléphrine</b>												
Grégoiry [124]	13 patients 0,3 à 9,1 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 31	+ 26	- 3NS	+ 13	+ 6 NS	NS	ND	ND	ND	+ 33	+ 38
Morelli [125]	16 patients 2,5 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	+ 25	+ 35	- 7	+ 9	NS	+ 13	+ 15	+ 18	+ 19	ND	ND

\$ : posologie 2 mcg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>

£ : posologie 6 mcg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>

ND : données non disponibles; NS : non significatif; nor : noradrénaline; dop : dopamine.

(PSM) par veinoconstriction [74]. Ceci pourrait être mis à profit dans le cadre d'une utilisation précoce, dans un but d'épargne de remplissage. Le risque d'altération du DC est possible, principalement en cas de posologies excessives, démasquant ou aggravant une dysfonction myocardique septique par excès de postcharge. Ses effets sur la circulation pulmonaire sont minimes. Ses effets sur les circulations régionales ont été évalués en comparaison à la dopamine ou l'adrénaline et éventuellement en association avec la dobutamine ou la dopexamine. Malgré ses effets vasoconstricteurs importants, la noradrénaline améliore les débits sanguins rénaux, splanchniques et cérébraux, chez les patients avec une réanimation volémique adéquate. Elle permet une amélioration de la diurèse et de la fonction rénale. Ses effets microcirculatoires sont variables dans le temps, interindividuellement, et surtout non corrélés aux paramètres macrocirculatoires. La microcirculation peut être améliorée en cas d'hypotension sévère [75] ou d'altération microcirculatoire basale importante, ou altérée chez les patients avec une microcirculation basale subnormale [76]. Enfin, contrairement à l'adrénaline, la noradrénaline n'entraîne pas de majoration de la lactatémie [54]. Les principales études randomisées évaluant la noradrénaline dans le choc septique sont colligées dans le tableau 180.3. En pratique, la noradrénaline est désormais recommandée en première intention par les sociétés savantes dans le traitement du choc septique [66, 77].

Peu d'études ont évalué les effets de la noradrénaline au cours du choc cardiogénique. Elle est pourtant utilisée dans 35 % des cas dans ce contexte [48]. Considérant d'une part ses effets inotropes positifs, et d'autre part la vision moderne de la physiopathologie du choc cardiogénique, pouvant comporter une composante inflammatoire et vasoplégique, son utilisation semble logique dans ce contexte. Sur un collectif de 12 patients en état de choc cardiogénique, principalement à la phase aiguë de l'infarctus, Rokyta a pu montrer que la perfusion de doses croissantes de noradrénaline en titration pour des paliers de PAM entre 65 et 85 mmHg majorait significativement les pressions de remplissage, la PAP moyenne, sans toutefois augmenter la FC ou la lactatémie, ni altérer le DC et la  $\text{SvO}_2$  [7]. Si ces données semblent rassurantes, il faut souligner que les patients inclus ne nécessitaient pas de fortes doses de noradrénaline pour atteindre les objectifs tensionnels. Il conviendra donc de se méfier d'un effet postcharge excessif, pouvant faire baisser le DC et augmenter la  $\text{MVO}_2$ . En cas de bas débit persistant, son association à la dobutamine semble logique, afin de titrer au mieux les effets hémodynamiques recherchés. Dans une analyse de sous-groupe planifiée, de Backer a pu montrer que la noradrénaline semblait réduire la mortalité lors du choc cardiogénique, en comparaison à la dopamine [79]. Jusque-là utilisée en première intention, la dopamine est donc maintenant supplantée par la noradrénaline, comme pour le choc septique. Enfin, une étude randomisée récente comparant l'adrénaline à la noradrénaline montre qu'avec un index cardiaque amélioré de manière similaire, la tachycardie et l'accroissement du double produit observés avec l'adrénaline s'accompagnent d'un excédent significatif de chocs réfractaires et non significatif de la mortalité [52]. Si l'AHA ne mentionne pas son utilisation pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë, l'ESC lui attribue une recommandation de classe 2 b [49]. Une recommandation formalisée d'experts (RFE) française récente

la recommande en première intention avec un accord fort pour le maintien de la pression artérielle au cours du choc cardiogénique [51]. La noradrénaline, associée ou non à la dobutamine, est par ailleurs particulièrement indiquée dans le cadre de la réanimation de l'embolie pulmonaire massive, et plus largement de toutes les formes d'insuffisances cardiaques droites aiguës, pour améliorer la perfusion coronaire droite et améliorer la perfusion d'organes ischémiques principalement par congestion, en attendant les effets du traitement spécifique [80].

Il existe de nombreux arguments physiopathologiques et précliniques favorables à l'utilisation précoce de vasopresseurs en général, et de noradrénaline en particulier, pour la réanimation du choc hémorragique (phase « sympathico-inhibitrice » des hémorragies massives, composante inflammatoire secondaire, amélioration de la précharge par veinoconstriction, permettant une épargne d'un remplissage excessif pouvant participer à la coagulopathie) [81]. Les seules études disponibles ayant testé cette stratégie sont toutefois plutôt négatives, mais de méthodologie discutable [82, 83]. Les recommandations européennes de la prise en charge du saignement en cas de traumatisme suggèrent l'administration de vasopresseurs pour le maintien des objectifs hémodynamiques en l'absence de réponse au remplissage, sans se prononcer sur le type de molécule [84]. Des recommandations françaises récentes concernant la prise en charge du choc hémorragique retiennent la noradrénaline en première intention dans cette indication (grade 2+) [85].

Peu de données sont disponibles dans le cadre de l'arrêt cardiaque ou de l'anaphylaxie. La noradrénaline n'y semble toutefois pas inférieure à l'adrénaline.

### Dopamine

La dopamine est également une catécholamine naturelle, précurseur immédiat de la noradrénaline. Elle diffère de celle-ci par l'absence d'un groupe  $\beta$ -OH. C'est un neurotransmetteur physiologique du système nerveux central et périphérique. Ses effets sur les récepteurs adrénergiques sont directs [86] et indirects (par libération de noradrénaline), et elle est rapidement éliminée par recapture. Ses effets sont dose-dépendants, en trois plages approximatives.

À l'état physiologique, pour des doses faibles < 5 mcg/kg/min, son action prédominante sur les récepteurs dopaminergiques est à l'origine d'une augmentation des débits sanguins coronaire, cérébral, splanchnique, et surtout rénal par vasodilatation, avec augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG), de la diurèse et de la natriurèse [86, 87]. Au-dessus de 5 mcg/kg/min, apparaît un effet  $\beta$ , avec une augmentation du DC sans modification considérable de la FC, de la PA et des RVS [86]. Enfin, pour des doses > 10 mcg/kg/min, apparaît un effet  $\alpha$ , entraînant une augmentation plus importante du DC, de la PA et de la FC [88]. La dopamine peut par ailleurs diminuer l'activité gastro-intestinale et les sécrétions d'aldostérone, de thyrostimuline (TSH) et de prolactine. La dopamine possède de nombreux effets sur le système respiratoire, dont l'impact clinique reste toutefois incertain. Elle provoque une baisse de la ventilation-minute par dépression ventilatoire, une altération des rapports ventilation/perfusion, avec augmentation du shunt intrapulmonaire, mais une amélioration de la résorption de l'œdème pulmonaire [11].

Longtemps utilisée en routine à doses « rénales » dans la prise en charge de l'insuffisance rénale aiguë, il est désormais admis que la dopamine ne doit plus faire partie de l'arsenal thérapeutique dans ce cadre, en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé insuffisant [89–91]. Administrée avant l'agression, elle peut toutefois s'avérer protectrice dans le domaine de la transplantation rénale, réduisant le risque de dialyse chez les receveurs de greffons de patients en mort cérébrale traités par dopamine [92].

De même, la dopamine a longtemps été utilisée en première intention dans les états de choc, en particulier cardiogénique et septique. Elle est maintenant supplantée par la noradrénaline dans ces deux indications. Au cours du choc septique, des effets presseurs apparaissent pour des posologies voisines de 15 mcg/kg/min, et elle est clairement reconnue comme moins efficace et moins fiable que la noradrénaline pour restaurer l'état hémodynamique [70] (cf. tableau 180.3). Ses effets sur la circulation splanchnique sont controversés [93, 94]. Dans la grande étude randomisée comparant dopamine et noradrénaline chez 1 679 patients en état de choc, de Backer ne retrouve pas de différence de mortalité globale précoce ou tardive, mais le risque de troubles du rythme est doublé avec la dopamine. Il n'existe pas de différence de mortalité dans l'analyse en sous-groupe chez les patients septiques, ce qui est concordant avec l'étude de Patel [79, 95]. Toutefois, une méta-analyse récente et une revue réalisée dans le cadre de la SSC retrouvent une majoration du risque de mortalité à court terme dans cette population avec la dopamine, comme pressenti de longue date dans la SOAP study [66, 96, 97]. Encore recommandée en première intention en 2008, la SSC ne laisse finalement plus à cette molécule qu'une place anecdotique dans ce contexte dans sa dernière mise à jour [66].

Au cours du choc cardiogénique, dans une analyse en sous-groupe de l'étude précédemment citée, de Backer retrouve un excès de mortalité à J28 dans le groupe dopamine, utilisée à dose pressive [79]. Dans l'insuffisance cardiaque aiguë, la dopamine à dose « rénale », associée aux diurétiques, n'apporte pas de bénéfice par rapport au placebo ou au néfiritide pour améliorer la fonction rénale et la congestion. Son utilisation n'est plus retenue par la RFE française dans cette indication, même si l'AHA lui garde une place en association avec les diurétiques [99].

### Dobutamine

La dobutamine est une catécholamine synthétique. Il s'agit d'un mélange racémique de formes d'isomère dextrogyre D et L. La forme L est un agoniste  $\alpha_1$ , la forme D est essentiellement un agoniste des deux types de récepteurs  $\beta$  avec un effet antagoniste  $\alpha_1$ . Elle présente la particularité de ne pas être métabolisée par la MAO. Les effets hémodynamiques globaux de la dobutamine sont déterminés par son action directe sur ses récepteurs, associée à une diminution du tonus sympathique liée à l'accroissement du débit cardiaque.

À doses usuelles (2 à 20 mcg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>), la dobutamine agit comme un inotrope puissant, principalement par une augmentation du VES, observée dès les faibles doses, accompagnée d'un accroissement simultané généralement modeste de la FC, observé surtout aux doses les plus élevées [99]. Elle peut diminuer les RVS et RVP [100, 101],

probablement en raison de l'activité vasculaire antagoniste  $\alpha_1$  et agoniste  $\beta_2$ , permettant ainsi une baisse de la postcharge ventriculaire. Ses effets presseurs sont par conséquent modestes, voire absents, et la dobutamine ne doit pas être utilisée dans cet objectif. De plus, en cas de vasoplégie ou de précharge insuffisante, elle peut entraîner une baisse de la PA. La dobutamine n'est donc utilisable seule que chez les patients ayant bénéficié d'un remplissage vasculaire adéquat et normotendus. La dobutamine diminue habituellement la pression veineuse centrale (PVC) et la pression artérielle pulmonaire occluse (PAPO). Ses effets calorigéniques sont bien décrits [102]. Bien qu'elle n'ait pas d'effet spécifiquement rénal documenté, elle peut augmenter la diurèse par accroissement du DC et donc du débit sanguin rénal. Elle influence peu la circulation cérébrale [103].

Il s'agit de l'inotrope le plus utilisé dans l'insuffisance cardiaque aiguë et le choc cardiogénique pour ses propriétés inodilatatrices. Elle a longtemps été utilisée dans cette indication en association à la dopamine. C'est l'inotrope recommandé en première intention dans le choc cardiogénique en France [51]. Elle doit être utilisée à la dose la plus faible possible en débutant la perfusion à la posologie de 2 mcg/kg/min et en titrant sur l'index cardiaque et la SVO<sub>2</sub>. Elle ne peut s'envisager seule qu'en l'absence d'hypotension sévère et devant un profil cardiogénique franc. Il convient de noter que l'utilisation d'inotropes, et en particulier de dobutamine, dans l'insuffisance cardiaque chronique terminale a systématiquement été corrélée à une surmortalité à long terme, malgré une amélioration des paramètres hémodynamiques et de la qualité de vie [50, 104]. Ces données rappellent que la dobutamine ne s'envisage qu'en situation aiguë, à la dose la plus faible efficace et pour la durée la plus courte possible.

Au cours du choc septique, la dobutamine utilisée à des posologies variant entre 5 et 25 mcg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> augmente significativement l'index cardiaque, tout en diminuant les résistances vasculaires systémiques de façon un peu plus faible [105, 106] (cf. tableau 180.3). Elle ne doit pas être utilisée seule dans cette indication, mais en association avec un vasopresseur, afin de titrer de manière optimale l'effet de chaque produit. La dobutamine améliore le débit sanguin cérébral chez les patients en choc septique [107], mais le bénéfice réel de ses effets sur les autres circulations régionales, en particulier splanchnique, est controversé [108]. Cet effet bénéfique, quand il existe, n'est en tout cas pas corrélié aux paramètres hémodynamiques systémiques [109], et son impact clinique est débattu. Son utilisation à fortes doses dans le but de maximiser le transport en oxygène s'est révélée délétère [110, 111]. La réponse métabolique à la perfusion de 10 mcg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> de dobutamine pendant une heure s'est révélée fortement corrélée au pronostic lors du sepsis et a pu être proposée comme test [112]. La dobutamine est recommandée en cas de dysfonction myocardique ou de signes d'hypoperfusion persistants, malgré un remplissage et une PAM adéquats [66]. Sauf cas sévère et caricatural de dysfonction systolique, ceci est au mieux guidé par des paramètres d'oxygénation tissulaire, et pas uniquement par une valeur isolée de débit cardiaque [77]. Notons que dans ce cadre, la SSC suggère la réalisation d'un test à la dobutamine à la dose de 20 mcg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, dose à laquelle l'effet alpha est réputé présent [66].

### Dopexamine

Comme la dobutamine, la dopexamine est une catécholamine synthétique formée par la substitution d'une chaîne importante sur la fonction amine terminale. Son effet s'exerce sur les récepteurs  $DA_1$ ,  $DA_2$ , de manière moins puissante que la dopamine, ainsi que sur les récepteurs  $\beta_2$ , de manière par contre beaucoup plus puissante que la dopamine. Ses effets  $\beta_1$  sont modestes, et  $\alpha_1$  absents. Malgré la faible affinité  $\beta_1$ , la dopexamine a des effets hémodynamiques marqués par une augmentation dose-dépendante du DC, en rapport avec un effet inotrope positif modeste, et une diminution notable des RVS. La PA reste inchangée ou s'abaisse modérément, tandis que la FC augmente modérément, surtout à fortes doses ( $> 3 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ). Compte tenu de ses effets sur les récepteurs dopaminergiques et  $\beta_2$ , il s'agit d'une catécholamine dont l'intérêt théorique majeur est d'améliorer les circulations régionales rénale et hépatosplanchnique. En pratique, elle augmente la diurèse et la natriurèse.

La dopexamine a particulièrement été étudiée dans le contexte périopératoire. Dans l'insuffisance cardiaque aiguë et chez les patients de post-chirurgie cardiaque, la dopexamine administrée à des doses variant entre 0,5 et 10  $\text{mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  entraîne une augmentation dose-dépendante du DC et de la FC, sans modification nette de la PA. On observe une diminution des RVS. Comme avec la dobutamine, on observe une tachyphylaxie dans la réponse à la dopexamine chez l'insuffisant cardiaque en utilisation de plus de 24 heures [113]. Une méta-analyse regroupant 5 études et 833 patients soumis à une chirurgie lourde ne retrouve pas de bénéfice sur la mortalité lié à la perfusion de dopexamine [114].

L'expérience de la dopexamine au cours du choc septique reste limitée. Son intérêt résiderait dans ses capacités à optimiser les perfusions régionales rénales et splanchniques et ses propriétés immunomodulatrices [115]. En utilisation isolée avec des posologies de 1 à 6  $\text{mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , on observe un accroissement du DC et du transport artériel en  $O_2$  ( $TaO_2$ ), une réduction des RVS et une augmentation modérée de la FC [116, 117]. L'utilisation isolée de la dopexamine chez des patients ayant une PA basse ne semble donc pas recommandée au cours du choc septique. En revanche, l'association dopexamine-noradrénaline permet d'obtenir des effets macrocirculatoires proches de l'association noradrénaline-dobutamine. Les effets de la dopexamine sur la circulation splanchnique ont été bien explorés. La dopexamine semble améliorer les paramètres tonométriques [118], bien que la réponse individuelle soit difficilement prévisible, ainsi que le flux muqueux gastrique exploré par laser-Doppler [119]. La fonction et le débit hépatiques explorés par la clairance du monoéthylglycinexylidide (MEGX) sont aussi améliorés [120]. Son utilisation ne fait l'objet d'aucune recommandation par les sociétés savantes.

### Isoprénaline

L'isoprénaline est également une catécholamine synthétique. Il s'agit de l'agoniste  $\beta$  le plus puissant, n'ayant pas d'action sur les récepteurs  $\alpha$ . Elle est stable à température ambiante, mais est dégradée par la lumière et doit donc en être protégée lors de son stockage et de sa perfusion.

L'isoprénaline augmente la contractilité cardiaque et la FC, et ce de manière souvent considérable. La stimulation des récepteurs  $\beta_2$  explique la réduction des RVS et l'hypotension

possible malgré l'augmentation du DC, en particulier en cas d'hypovolémie. Compte tenu de l'ensemble de ces propriétés, son utilisation doit être prudente chez le patient coronarien. Il s'agit par ailleurs d'un bronchodilatateur puissant.

Elle peut être indiquée dans toutes les situations de bas DC avec PA conservée ou modérément abaissée, lorsqu'un effet chronotrope n'est pas néfaste, voire recherché (sepsis, intoxications aux cardiotropes, transplantation cardiaque).

Ses effets chronotropes et dromotropes puissants en font la molécule de choix dans la prise en charge des bradycardies sévères symptomatiques [45] (troubles sévères de la conduction sino-auriculaire ou atrioventriculaire), mais également des intoxications aux bêtabloquants, et dans certaines circonstances des torsades de pointe en attente du traitement spécifique.

Son utilisation est anecdotique, mais semble intéressante dans le choc septique [121, 122].

### Phényléphrine

La phényléphrine est un agoniste  $\alpha$ , pur synthétique. Sa structure chimique proche de l'éphédrine ne diffère de celle de l'adrénaline que par l'absence d'une fonction OH en position 4 du cycle aromatique. Il ne s'agit donc pas strictement d'une catécholamine, mais plutôt d'une molécule apparentée. Son administration conduit à une augmentation de la PA, habituellement sans modification importante du DC. En revanche, la FC peut s'abaisser par réflexe vagal consécutif à l'accroissement de la PA, surtout en cas de doses cumulées élevées.

La phényléphrine est utilisée au bloc opératoire pour le traitement des hypotensions compliquant une anesthésie générale ou rachidienne, en particulier en obstétrique. Compte tenu de sa demi-vie longue, elle peut alors être utilisée en bolus [123].

La phényléphrine a été utilisée chez des patients en choc septique à des posologies variant entre 0,5 et 9  $\text{mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  en association ou non avec de la dobutamine pour la plupart des patients évalués [124, 125]. Les effets observés concernant l'hémodynamique systémique restent très proches du comparateur, avec possiblement toutefois une supériorité de la noradrénaline concernant les circulations régionales hépatosplanchnique et rénale [126]. Chez les patients sévèrement hypoxémiques, la phényléphrine peut améliorer la  $PaO_2$ , probablement en renforçant la vasoconstriction pulmonaire hypoxique [127].

### Bêtabloquants

La stimulation  $\beta$ , et en particulier  $\beta_1$ , si nécessaire soit-elle à la phase aiguë pour la modulation de l'inotropisme cardiaque, présente de nombreux inconvénients. L'hyperstimulation adrénergique, telle que rencontrée dans les états de stress comme le choc, est en effet reconnue de longue date comme délétère, en particulier pour le myocarde. La stimulation  $\beta_1$  est ainsi à l'origine d'une augmentation de la consommation myocardique en oxygène, possiblement responsable d'ischémie, de troubles du rythme, d'une sidération et de phénomènes d'apoptose myocardique. Au cours du sepsis, elle participe à la physiopathologie de la dysfonction myocardique, mais est également corrélée à des phénomènes d'insulino-résistance, d'immunosuppression, de thrombogénicité [7],



voire de croissance bactérienne [128]. En pratique, des taux de catécholamines endogènes circulantes élevés, comme rencontrés à la phase aiguë du choc, sont réputés être corrélés à la mortalité dans l'insuffisance cardiaque chronique [129], à la survenue de la défaillance multiviscérale du sepsis [130], et sont considérés comme le *primum movens* du syndrome de Takotsubo [131]. L'échec global des essais cliniques basés sur les inotropes dans l'insuffisance cardiaque chronique, à l'opposé du succès des bêtabloquants dans ce même contexte [104], constitue une preuve supplémentaire de cette toxicité. De même, la perte d'efficacité de la stimulation adrénergique lors du choc, en raison d'altérations survenant à plusieurs niveaux, pourrait éventuellement être vue comme un mécanisme adaptatif protecteur.

Considérant l'ensemble de ces observations, des voies alternatives ont été étudiées. La voie la plus explorée est probablement celle du développement de médicaments vasoactifs non catécholaminergiques, qui seront explicités plus loin (*cf.* paragraphe « Médicaments non catécholaminergiques »). Une autre voie plus récente réside dans l'emploi de bêtabloquants.

Les bêtabloquants représentent une des plus anciennes classes thérapeutiques en cardiologie. Ils sont classés selon des paramètres pharmacodynamiques en bêtabloquants cardiosélectifs (plutôt  $\beta_1$  sélectif) ou non cardiosélectifs, et leur éventuelle activité sympathomimétique intrinsèque. Ils sont également classés selon des propriétés pharmacocinétiques de liposolubilité (élimination hépatique principale) ou hydrosolubilité (élimination principalement rénale). Il n'existe que quatre formes injectables disponibles, dont deux de demi-vies très courtes, et donc particulièrement adaptées au contexte de la réanimation, l'esmolol et le landiolol (non disponible en France).

Les données concernant l'utilisation des bêtabloquants dans le contexte d'insuffisance cardiaque aiguë sont principalement basées sur l'analyse de registres. Reprenant 398 patients inclus dans l'étude TRIUMPH, van Diepen a pu montrer que la reprise de bêtabloquants avant la résolution du choc cardiogénique était une pratique curieusement fréquente et était corrélée à une surmortalité nette à 30 jours, sans toutefois modifier la durée du choc [132]. Les RFE françaises récentes retiennent avec un accord fort qu'il ne faut pas utiliser les bêtabloquants au cours du choc cardiogénique [51]. Dans les autres formes d'insuffisance cardiaque aiguë sans choc, les données issues également des registres OPTIME-CHF, SURVIVE ou de l'étude randomisée B-CONVINCED concordent pour dire que le maintien d'un traitement bêtabloquant préalable ou son instauration après stabilisation avant la sortie de réanimation ou soins intensifs étaient corrélés à une amélioration de la symptomatologie à court terme, et surtout de la mortalité à moyen et long terme [133–135]. Les modalités pratiques du traitement (molécule, dose de maintien ou d'instauration) restent à définir. Enfin, dans ce contexte, notons une place particulière des bêtabloquants dans le syndrome de Takotsubo.

L'intérêt des bêtabloquants a également été évoqué dans le choc septique. Leur justification dans ce contexte repose sur le fait qu'il s'agit d'un état d'hyperadrénergie, à l'origine de phénomènes tant cardiaques qu'extracardiaques délétères, comme explicité plus haut. Dans une étude randomisée ouverte, Morelli a évalué les effets de la perfusion d'esmolol titrée sur des objectifs de fréquence cardiaque chez

77 patients en état de choc septique. Au cours des 96 heures de traitement, les patients du groupe esmolol voient leur PAM maintenue et une baisse des besoins en noradrénaline, une baisse du DC rapportée à l'effet fréquence, compte tenu de l'augmentation du VES [136]. Si la perfusion d'esmolol semble possible et sans effet néfaste bruyant au cours du choc septique, toute conclusion concernant une modification du pronostic nécessite de plus amples investigations.

Signalons enfin que les bêtabloquants ont pu être utilisés dans d'autres états d'hyperadrénergie, comme le grand brûlé, la thyrotoxicose ou l'orage adrénergique du passage en mort cérébrale.

## Médicaments « non catécholaminergiques »

### Inotropes

#### Inhibiteurs des phosphodiesterases

Les inhibiteurs des phosphodiesterases agissent en inhibant la phosphodiesterase de type III (PDE III), présente en concentrations élevées dans le cœur et le muscle vasculaire. Il en résulte un accroissement de la quantité d'AMPc intracellulaire, conduisant en dehors de toute stimulation par un récepteur de surface, à l'activation d'une protéine kinase qui accroît la concentration de calcium sarcoplasmique. Bien que les catécholamines  $\beta$ -stimulantes agissent aussi en augmentant les concentrations de l'AMPc intracellulaire, les inhibiteurs des phosphodiesterases (IPDE) ont des effets inotropes aussi liés à la réduction du recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique [137]. Enfin, la sensibilité des éléments contractiles vis-à-vis du calcium pourrait être stimulée par ces médicaments.

On dispose sur le marché français de deux molécules différentes dans cette classe, la milrinone (dérivée de la bipyridine) et l'énoximone (dérivé de l'imidazolone). Leur pharmacocinétique et leur demi-vie d'élimination diffèrent radicalement de celles des catécholamines (*cf.* tableau 180.2). Ils s'administrent classiquement en une perfusion continue précédée d'une dose de charge. Cette pharmacocinétique particulière explique un risque d'accumulation en administration continue, notamment chez les malades de réanimation et en cas d'insuffisance rénale.

Chez l'homme sain, les IPDE augmentent la contractilité cardiaque et dans une moindre mesure la FC. L'effet de vasodilatation systémique et pulmonaire est net, mais la PA est habituellement peu modifiée, en raison de l'augmentation concomitante du DC. Ces effets sont doses-dépendants. De plus, les IPDE améliorent la relaxation ventriculaire, donc la fonction diastolique [138].

Chez l'insuffisant cardiaque chronique ou dans le cas de syndrome de bas débit après chirurgie cardiaque, les IPDE augmentent le DC et diminuent les RVS sans modification significative de la PA. Le risque d'hypotension artérielle doit être particulièrement considéré chez les patients en insuffisance cardiaque terminale, et il apparaît prudent de ne pas effectuer de dose de charge chez les patients les plus fragiles. De plus, c'est dans cette situation que les effets inotropes obtenus avec les IPDE sont les plus modestes. L'utilisation



combinée d'un sympathomimétique vasopresseur permet l'utilisation des IPDE dans le choc cardiogénique [139, 140]. L'association avec la dobutamine a montré des effets additifs ou synergiques [141]. Les RFE françaises proposent avec un accord faible l'utilisation des IPDE en deuxième intention, en cas de choc cardiogénique réfractaire aux catécholamines ou de traitement bêtabloquant [51]. Administrée par voie IV dans l'étude OPTIME-CHF chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique en décompensation aiguë, la milrinone ne s'est pas révélée supérieure au placebo en termes de mortalité [133]. Administrée par voie orale chez des patients insuffisants cardiaques chroniques sévères dans l'étude PROMISE, la milrinone s'est en revanche montrée inférieure au placebo avec une surmortalité importante à 6 mois [142]. Ces données sont peu surprenantes, considérant le fait que, comme les bêtabloquants, ces médicaments augmentent le calcium intracellulaire et exposent donc aux risques déjà décrits.

Au cours du choc septique, l'utilisation des IPDE a été proposée en association avec un vasoconstricteur. La littérature reste encore très limitée, empêchant toute recommandation d'utilisation dans ce contexte.

### Lévosimendan

Le lévosimendan, énantiomère actif du simendan (dérivé pyridazinone-dinitrile), est un nouvel agent inodilatateur appartenant à la classe des sensibilisateurs des myofilaments au calcium [143]. En se liant à la troponine C (TnC), le lévosimendan permet une stabilisation du complexe TnC-calcium, à l'origine d'un renforcement et d'une prolongation de la contraction. Ceci est réalisé d'une part de manière calcium-dépendante (ce qui explique l'absence d'effets délétères de classe du lévosimendan sur la relaxation), et d'autre part sans surcharge calcique intracellulaire [144]. L'existence d'une inhibition très spécifique et compartimentée de la PDE III pourrait expliquer ses effets diastoliques bénéfiques [145]. Le lévosimendan est par ailleurs capable d'ouvrir les canaux potassiques ATP-dépendants sarcolemmaux et mitochondriaux, ce qui confère à la molécule des propriétés vasodilatatrices veineuses et artérielles (dont coronaires), mais aussi des propriétés intéressantes de modulation de phénomènes d'ischémie-reperfusion, d'apoptose et de préconditionnement [146]. De manière intéressante, le lévosimendan améliore le fonctionnement diaphragmatique et possède des propriétés de modulation du remodelage artériel pulmonaire, de l'immunité et du stress oxydant. Les propriétés pharmacocinétiques du lévosimendan sont regroupées dans le tableau 180.2. Comme les IPDE, la perfusion consiste en un bolus initial puis une perfusion continue au PSE. D'un point de vue pharmacocinétique, notons l'existence d'un métabolite actif, l'OR-1896, de demi-vie très longue, permettant la persistance d'effets cliniques pendant plusieurs jours, même pour une perfusion de la molécule mère pendant seulement 24 heures [147], ainsi que d'une forme orale disponible.

Les propriétés inotropes positives dose-dépendantes du lévosimendan, sans surcharge calcique intracellulaire, ainsi que les effets cardioprotecteurs présumés ont pu être mis à profit dans plusieurs situations cliniques, comme l'insuffisance cardiaque aiguë (en particulier dans le post-infarctus) et chronique, le choc cardiogénique, la période périopératoire de

chirurgie cardiaque, le choc septique, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou encore la réanimation post-arrêt cardiaque. Ses effets hémodynamiques dans ces indications sont résumés dans le tableau 180.4. Ce médicament est disponible et couramment utilisé dans plusieurs pays européens, mais n'est pas disponible aux États-Unis, et seulement en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France.

L'étude SURVIVE a comparé le lévosimendan à la dobutamine dans l'insuffisance cardiaque aiguë sévère nécessitant un traitement inotrope [148]. Incluant 1 327 patients, il s'agit de la plus grande étude randomisée en double aveugle réalisée dans ce contexte. Celle-ci n'a pas pu confirmer les résultats encourageants des études préliminaires [149, 150]. L'utilisation de lévosimendan ne permet pas d'améliorer le pronostic, tant en termes de mortalité précoce que tardive, et s'accompagne de plus de troubles du rythme supraventriculaires et d'hypokaliémie. Son utilisation semble logique chez les patients bêtabloqués en insuffisance cardiaque aiguë (ICA) et, même si cette stratégie nécessite un meilleur niveau de preuve, c'est la place que lui réserve actuellement les recommandations de la Société européenne de cardiologie [49]. Il y a peu de temps, les résultats de trois importantes études randomisées concernant l'utilisation du lévosimendan à des posologies entre 0,1 et 0,2 mcg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> dans les suites immédiates (24–48 h) de chirurgie cardiaque ont été publiés [150–152]. Conduites dans trois continents différents, ces études ont inclus au total plus de 1 700 patients. Aucune n'a montré de bénéfice sur des critères de mortalité ou des critères composites, associant des marqueurs de défaillance cardiaque. Il n'a pas été mis en évidence d'effets adverses à mettre sur le compte du lévosimendan.

La désensibilisation des myofilaments au calcium joue un rôle important dans la physiopathologie de la dysfonction myocardique septique. Le lévosimendan pourrait donc être intéressant dans ce contexte. Morelli a pu montrer que la perfusion de 0,2 mcg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> de lévosimendan chez 28 patients en choc septique traités par noradrénaline pour maintenir une PAM entre 70 et 80 mmHg permettait une augmentation de l'index cardiaque (IC), du VES, et une baisse des pressions pulmonaires et des pressions de remplissage, sans tachycardie associée [154]. Dans le SDRA septique, Morelli montre également que le lévosimendan utilisé à la même dose améliore les performances du ventricule droit [155]. Enfin, le lévosimendan semble exercer des effets favorables sur les circulations régionales et la microcirculation [156]. Dans un essai randomisé en double aveugle, il a été observé que l'adjonction de lévosimendan à des posologies de 0,05 à 2 mcg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> ne permettait pas d'évolution plus favorable des différentes défaillances viscérales ni de réduction de mortalité par comparaison à un placebo [157]. On observait dans le groupe traité une tendance à un sevrage respiratoire plus difficile et des épisodes arythmiques par fibrillation atriale plus nombreux. Les données actuelles ne suggèrent donc guère de bénéfice à l'utilisation du lévosimendan dans le sepsis.

### Autres

Les glucosides cardiotoniques ont aujourd'hui une place limitée en tant qu'inotropes en réanimation, de par la relative modestie de leurs effets hémodynamiques et leur

Tableau 180.4 Principaux effets pharmacodynamiques du lévosimendan en clinique humaine (variables exprimées en % de variation).

	Posologies	PAM	RVS	FC	VES	DC	PAPO	PVC	PAP	RVP
<b>Insuffisance cardiaque aiguë</b>										
<b>Nieminen [195]</b>	95 patients DDC 6 à 24 mcg.kg <sup>-1</sup> Entretien 0,05 à 0,6 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> pdt 24 h	- 1 à - 10	ND	+ 9 à + 27	+ 1 à + 12	+ 8 à + 35	- 25 à - 47	- 17 à - 45	- 17 à - 27	ND
<b>Slawsky [196]</b>	98 patients DDC 6 mcg.kg <sup>-1</sup> Entretien 0,1 à 0,4 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> pdt 4 h	- 1 à - 6	- 12 à - 33	+ 1 à + 7,5	+ 15 à + 26	+ 17 à + 39	- 8 à - 22	- 27	- 5 à - 15	ND
<b>Follath [149]</b>	103 patients DDC 24 mcg.kg <sup>-1</sup> Entretien 0,1 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> pdt 24 h	ND	- 24	+ 5	+ 21 NS	+ 29	- 28	ND	ND	ND
<b>Kivikko [197], 2003</b>	98 patients DDC 6 mcg.kg <sup>-1</sup> Entretien 0,1 à 0,4 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> pdt 24 à 48 h	- 5	- 29	+ 7	+ 28	+ 39	- 24	- 29	- 15	- 27
<b>Lilleberg [147], 2007</b>	11 patients DDC 12 mcg.kg <sup>-1</sup> Entretien 0,2 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> pdt 24 h	ND	ND	+ 11	+ 22	+ 25	- 25	- 24	- 20	ND
<b>Bergh [198]</b>	29 patients bêtabloqués DDC 12 mcg.kg <sup>-1</sup> Entretien 0,1 à 0,2 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> pdt 24 h	ND	- 38	+ 9	+ 32	+ 44	- 24	- 25	ND	- 32
<b>Choc cardiogénique</b>										
<b>Delle Karth [199]</b>	10 patients Entretien 0,1 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> pdt 24 h	- 5	≈ - 39	≈ + 5	ND	≈ + 25	- 12	- 12	- 2	- 15
<b>Garcia-Gonzalez [200]</b>	11 patients DDC 24 mcg.kg <sup>-1</sup> Entretien 0,1 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> pdt 24 h	ND	ND	+ 8	ND	+ 60	- 25	ND	ND	ND
<b>Fuhrmann [201], 2008</b>	16 patients DDC 12 mcg.kg <sup>-1</sup> Entretien 0,1 à 0,2 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> pdt 24 h	+ 1	- 29	+ 5	ND	+ 39	- 14	ND	- 10	- 41
<b>Insuffisance cardiaque droite</b>										
<b>Poelzi [202]</b>	18 patients DDC 6 à 12 mcg.kg <sup>-1</sup> Entretien 0,075 à 0,2 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> pdt 24 h	- 10	- 36	+ 2 NS	ND	+ 18	- 16	- 33	- 6 NS	- 21 NS
<b>Choc septique, SDRA</b>										
<b>Morelli [154]</b>	28 patients sous nor Entretien 0,2 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> pdt 24 h	- 2 NS	- 5 NS	+ 1 NS	+ 7	+ 10	- 28	- 9	- 12	- 11 NS
<b>Morelli [155]</b>	18 patients sous nor Entretien 0,2 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> pdt 24 h	- 2,5 NS	- 21	+ 6 NS	+ 10	+ 10	+ 8 NS	- 8	- 14	- 26
<b>Morelli [156]</b>	20 patients sous nor Entretien 0,2 mcg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> pdt 24 h	+ 3 NS	ND	+ 2 NS	ND	+ 12	- 11 NS	ND	ND	ND

ND : données non disponibles; NS : non significatif; nor : noradrénaline.

maniabilité médiocre. Le glucagon, activant l'AdC *via* des récepteurs membranaires différents des récepteurs adrénérgiques, peut être utilisé dans les intoxications aux bêtabloquants. Plusieurs autres molécules sont en cours de développement et d'exploration (mécarbil, nitroxy, istaroxime, apeline, stabilisateurs du RyR).

### Vasoconstricteurs : vasopressine et analogues, angiotensine II

L'arginine-vasopressine (AVP), ou hormone antidiurétique (ADH), connaît un regain d'intérêt depuis une dizaine d'années.

L'AVP est une hormone nonapeptidique posthypophysaire dont la sécrétion est en physiologie principalement modulée par l'état hémodynamique et l'osmolalité plasmatique. Son action est médiée par l'intermédiaire de cinq récepteurs transmembranaires couplés à une protéine G (tableau 180.5).

Ses propriétés vasoconstrictrices faibles, voire absentes, chez le sujet sain normotendu, mais puissantes et dose-dépendantes chez le sujet hypotendu, sont liées à la stimulation des récepteurs V1, mais également à la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants des cellules musculaires lisses vasculaires, à une action d'inhibition de la synthèse de NO et à une potentialisation de l'action des catécholamines. À l'inverse, la stimulation des récepteurs V2 et OT est à l'origine d'une vasodilatation dans certains territoires, comme la circulation cérébrale, l'artère pulmonaire ou encore l'artériole glomérulaire afférente. Les effets myocardiques et coronaires sont discutés [158–160].

Le rationnel d'utilisation de l'AVP dans le choc septique repose d'une part sur la constatation, dès 1997 par Landry, de l'existence d'une baisse des taux plasmatiques de vasopressine après quelques heures d'évolution du choc septique (par opposition au choc cardiogénique), et d'autre part sur l'existence d'une hypersensibilité à l'AVP [161]. Le déficit relatif et tardif en vasopressine circulante serait lié en grande partie à une déplétion des stocks hypophysaires [162, 163], mais également à une diminution de la synthèse par inhibition directe NO-médiée, ou indirecte par altération du baroréflexe.

Notons enfin les propriétés, discutées, de stimulation de l'axe corticotrope et d'augmentation de la libération d'adrénocorticotrophine (ACTH) de la vasopressine, potentiellement intéressantes dans le contexte.

Les effets de la perfusion de vasopressine au cours du choc septique sont reportés dans le tableau 180.6. Outre son action pressive permettant une augmentation de la PAM et une épargne en catécholamines, la vasopressine semble avoir des effets bénéfiques sur la fonction rénale. L'étude randomisée VASST a comparé les effets de la noradrénaline seule ou en association avec une dose fixe de vasopressine à 0,03 unités. min<sup>-1</sup>. D'un point de vue hémodynamique, la vasopressine permettait une diminution des besoins en noradrénaline et s'accompagnait d'une baisse plus importante de la FC et d'un recours plus fréquent aux inotropes. En intention de traiter, il n'existait pas de différence de mortalité à J28 et J90 entre les deux groupes [164]. Dans une étude ancillaire, les mêmes auteurs montrent que, comparée à la noradrénaline, la vasopressine permet une baisse plus rapide de cytokines circulantes [165]. L'étude VANISH n'a pu montrer que l'introduction précoce de vasopressine chez des patients en choc septique permettait d'augmenter le nombre de jours en vie sans insuffisance rénale, par comparaison à une population traitée par noradrénaline seule [166]. Enfin, une étude randomisée chez des patients ayant un choc vasoplégique après chirurgie cardiaque montre que le maintien hémodynamique à une PAM ≥ 65 mmHg avec de la vasopressine est mieux toléré qu'avec de la noradrénaline, en ce qui concerne un critère de jugement composite incluant mortalité et complications sévères [167]. La SSC ne recommande pas la vasopressine en première intention, mais plutôt en association à la noradrénaline à la posologie employée dans l'étude VASST [66]. Elle est couramment utilisée de cette façon en Amérique du Nord, plutôt finalement comme une opothérapie substitutive du déficit relatif en vasopressine. Si la tolérance myocardique de faibles doses est excellente dans l'étude VASST, l'utilisation de posologies plus élevées, > 0,04 à 0,06 unités.min<sup>-1</sup>, expose en effet à des accidents ischémiques splanchniques, périphériques ou cardiaques et ne se discute qu'en situation de sauvetage [160, 168].

**Tableau 180.5 Propriétés pharmacologiques de la vasopressine.**

	Siège	Signalisation	Effets
V1a	CMLV, médullaire rénale, vessie, testicule, adipocytes, rate, cerveau, plaquettes	PLC-IP3 / DAG-Ca / PKC	Vasoconstriction
V1b	Antéhypophyse, médullosurrénale, pancréas		Régulation vasopressine, stimulation catécholamines endogènes
V2	Tube collecteur rénal	Augmentation AMPc Aquaporines	Antidiurèse (augmentation de la perméabilité de l'eau)
	Endothélium	NO	Vasodilatation Relargage FVIII Willebrand
V3	Hypophyse	PKC	Neurotransmission Relargage ACTH
OT	Utérus, glande mammaire	PLC-IP3 / DAG-Ca / PKC	Contraction
	Endothélium	NO	Vasodilatation
P2	Cœur	PLC	Vasoconstriction coronaire ? Inotropisme négatif ?

V1 : récepteurs V1; V2 : récepteurs V2; V3 : récepteurs V3; OT : récepteurs à l'ocytocine; P2 : récepteurs purinergiques; CMLV : cellules musculaires lisses vasculaires.

Tableau 180.6 Principaux effets pharmacodynamiques de la vasopressine et de la terlipressine au cours du choc septique humain (variables exprimées en % de variation).

	Posologies	PAM	RVS	FC	VES	DC	PAPO	PVC	PAP	RVP	Autres	
<b>Vasopressine</b>												
Malay [203]	5 patients 0,04 U/minute	+ 23	+ 35,5	- 2	ND	- 4,5	ND	ND	ND	ND	/	
Holmes [204]	50 patients 0,01 à 0,06 U/minute	+ 18	ND	ND	ND	- 11	ND	ND	ND	ND	↓ 33 % besoins en nor à H4	
Tsuneyoshi [205]	16 patients sous nor 0,04 U/minute	+ 28	+ 36	NS	ND	NS	NS	NS	NS	NS	/	
Dünser [206]	35 patients sous nor 4 à 6 U/heure ≈ 0,07 à 0,1 U/minute	+ 30	+ 26	- 11	+ 2	- 12,5	= NS	ND	- 3	ND	↓ 40 % besoins en nor à H4	
Patel [207]	13 patients sous nor 0,01 à 0,08 U/minute	Switch pour PAM =	+ 5 NS	- 9 NS	ND	- 8 NS	+ 33 NS	ND	ND	+ 4	↓ 79 % besoins en nor à H4 ↑ 100 % diurèse et clairance créat.	
Klinzing [208]	12 patients sous nor 0,06 à 0,18 U/minute	Switch pour PAM =	ND	- 17	ND	- 21	ND	ND	ND	ND	↑ PCO <sub>2</sub> gap gastrique	
Dünser [209]	24 patients sous nor 4 U/heure ≈ 0,07 U/minute	+ 30	+ 46	- 10	- 3 NS	- 10 NS	- 6 NS	ND	- 6 NS	ND	↓ 35 % besoins en nor à H1	
Hall [187]	50 patients 0,04 U/minute	+ 17	+ 32	- 5	ND	- 15	- 2 NS	ND	ND	ND	/	
Lauzier [210]	13 patients 0,04 à 0,2 U/minute	+ 4	+ 43	- 15	- 4,5	- 19,5	+ 23	+ 20	- 13	- 24	AVP seule insuffisante dans 85 % des cas	
Luckner [211]	39 patients sous nor 0,033 U/minute	+ 36	+ 28	- 6 NS	+ 3 NS	=	+ 6 NS	+ 8	+ 10	- 9 NS	↑ 21 % besoins en nor à H1	
	39 patients sous nor 0,067 U/minute	+ 53	+ 39	- 7 NS	- 8 NS	- 17 NS	+ 6 NS	- 8	+ 3,5	+ 15	↓ 26 % besoins en nor à H1	
Morelli [171]	15 patients 0,03 U/minute ± nor titrée	+ 32	+ 34	- 2 NS	+ 5 NS	+ 5 NS	+ 13	+ 25	+ 17	+ 21,5 NS	/	
Torgensen [212]	25 patients sous nor 0,033 U/minute	+ 9 NS	+ 29	- 2 NS	- 13 NS	- 13 NS	- 11	=	- 3 NS	ND	↓ 5 % besoins en nor à H1	
	25 patients sous nor 0,067 U/minute	+ 20 NS	+ 25	- 6 NS	+ 2 NS	- 2 NS	=	=	+ 3 NS	ND	↓ 25 % besoins en nor à H1	

(Suite)

Tableau 180.6 Suite.

	Posologies	PAM	RVS	FC	VES	DC	PAPO	PVC	PAP	RVP	Autres
<b>Terlipressine</b>											
<b>O'Brien [213]</b>	8 patients sous nor Bolus 1 à 2 mg	+ 26	ND	- 5,5 NS	ND	- 21	ND	ND	ND	ND	↓ 51 % besoins en nor à H2
<b>Morelli ICM [214]</b>	15 patients sous nor Bolus 1 mg	+ 55	+ 128	- 23	ND	- 27	=	=	+ 18	+ 95	↓ 81 % besoins en nor à H2 ↑ diurèse ↑ DSMG
<b>Leone [169]</b>	17 patients sous nor Bolus 1 mg renouvelable	+ 28	+ 76	- 8	- 2 NS	- 12	+ 7 NS	ND	+ 12,5	+ 16	↑ diurèse et clairance créat.
<b>Albanese [170]</b>	10 patients Bolus 1 mg renouvelable	+ 31	+ 6,5	- 21	+ 2 NS	- 18	=	ND	+ 22	+ 20	↑ diurèse et clairance créat.
<b>Morelli [214]</b>	19 patients sous nor Bolus unique 1 mg	+ 5	≈ + 40	≈ - 10	ND	≈ - 20	+ 7 NS	=	- 4 NS	+ 17	↓ SVO <sub>2</sub> ↑ diurèse ↓ besoins en nor
<b>Morelli [171]</b>	15 patients 1,3 mcg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> ± nor titrée	+ 32	+ 43	- 10	=	- 2,5 NS	+ 13 NS	+ 9 NS	+ 8	+ 16	/

ND : données non disponibles; NS : non significatif; nor : noradrénaline; DSMG : débit sanguin muqueux gastrique.



La vasopressine, autrefois recommandée dans l'arrêt cardiorespiratoire (ACR) à la dose de 40 U renouvelable une fois, en association ou en alternative de l'adrénaline, notamment en cas d'asystole, ne fait désormais plus partie des recommandations internationales.

La terlipressine, ou triglycyl-lysine vasopressine, est un analogue synthétique et précurseur de la vasopressine, utilisé de longue date dans le traitement curatif des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes ou de l'hémoptysie sévère, indications dans lesquelles elle est classiquement administrée en bolus. Elle est disponible en France, contrairement à la vasopressine.

Sur le plan pharmacocinétique, la demi-vie d'élimination de la terlipressine est d'environ 1 heure, ses effets pouvant se prolonger pendant 5 à 6 heures, ce qui la rend moins maniable que la vasopressine, dont la demi-vie est inférieure à 30 minutes. Il existe à ce jour 8 études humaines adultes et pédiatriques ayant évalué son utilisation lors du choc septique (cf. tableau 180.6). La SSC n'émet toutefois pas de recommandation quant à son utilisation dans ce contexte. La terlipressine semble pouvoir remplacer la vasopressine en cas de choc septique hyperkinétique réfractaire à la noradrénaline [169–171]. Si elle devait être prescrite, le plus souvent dans un contexte de sauvetage, une perfusion continue à faible dose (0,1 mg/h) serait prudente.

Enfin, la terlipressine est également utilisée dans le traitement du syndrome hépatorénal (à des doses comprises entre 0,5 et 2 mg toutes les 4 à 6 heures), dans le traitement des accidents hypotensifs peranesthésiques réfractaires chez les patients traités par des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), et a été testée dans l'arrêt cardiaque.

La sélépressine, agoniste des récepteurs V1a, a fait l'objet chez des patients en choc septique précoce d'une étude randomisée de phase IIa avec des résultats prometteurs en termes d'économie d'utilisation de noradrénaline et de bonne tolérance [172]. Ce profil V1a sélectif pourrait apporter des effets pharmacodynamiques mieux adaptés au traitement du choc que ceux de la vasopressine.

Précédemment, il a été montré que le traitement symptomatique du choc reposait sur les molécules directement mises en jeu par le système adrénergique, et la vasopressine ou ses dérivés. Le troisième axe physiologique de défense est le système rénine-angiotensine-aldostérone. Dans une étude internationale de phase III d'administration d'angiotensine II humaine, des patients en choc vasoplégique traités par des doses de noradrénaline > 0,2 µg/kg/min recevaient de l'angiotensine II ou du placebo. Les patients traités par angiotensine II atteignaient significativement plus souvent les objectifs tensionnels prévus (différence de PAM > 10 mmHg ou PAM > 75 mmHg sans modifier la posologie du vasopresseur) que ceux traités par placebo. La tolérance était équivalente au placebo [173]. Cette étude encourageante nécessite confirmation en termes de bénéfice clinique.

## Vasodilatateurs – Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés constituent des sources exogènes de monoxyde d'azote, à l'origine d'une vasodilatation dépendante de l'endothélium. Les molécules les plus couramment utilisées sont la trinitrine et le dinitrate d'isosorbide. À faibles doses, ils provoquent principalement une veinodilatation, à

l'origine d'une baisse du retour veineux, et des pressions de remplissage bénéfiques en cas de congestion. Ils ont également à ces doses faibles une action sur les grosses artères, dont les coronaires, avec une majoration de la compliance artérielle, une baisse de l'impédance. Ceci est à l'origine d'une baisse de la postcharge ventriculaire, qui peut déjà être bénéfique pour un VG défaillant, alors même que les effets sur la pression artérielle mesurée en distalité ne sont pas encore apparents. À plus fortes doses, ils deviennent des vasodilatateurs artériels francs, avec baisse des résistances vasculaires systémiques et de la pression artérielle [174]. Il existe une tachyphylaxie notable après 4 à 5 jours de traitement.

Ils constituent le traitement de choix de l'insuffisance cardiaque aiguë et de l'insuffisance coronarienne, et peuvent s'administrer selon différentes voies dans ces indications : en spray, sublinguale, et évidemment intraveineuse. Les données pharmacocinétiques sont colligées dans le tableau 180.2.

Au cours de l'œdème pulmonaire cardiogénique, avec pression artérielle élevée (classiquement sur un IC à fonction systolique conservée), on sait depuis Cotter que leur mode d'administration préférentiel est le bolus répété (de 1 à 3 mg/h toutes les 5 minutes) jusqu'à maîtrise tensionnelle, en association avec de faibles doses de diurétiques. Un relais continu IVSE (intraveineuse seringue électrique) pour éviter un rebond, et dans l'attente de l'adaptation d'un traitement cardiotrope de fond, peut éventuellement être envisagé. En cas de décompensation aiguë d'insuffisance cardiaque chronique, avec syndrome congestif franc, mais souvent avec une pression artérielle non élevée et un œdème pulmonaire modeste (classiquement sur une insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée), les dérivés nitrés gardent une place importante, compte tenu des effets observés sur la postcharge dès l'administration de faibles doses. Ils s'administrent alors plutôt en IVSE, associés cette fois-ci à de plus fortes doses de diurétiques. La Société européenne de cardiologie recommande leur emploi en cas de pression artérielle systolique > 110 mmHg [49], et l'AHA les place au même niveau que le nitroprussiate ou le nésiritide [98]. De manière intéressante, le registre ALARM-HF d'insuffisance cardiaque aiguë nous apprend que l'emploi de vasodilatateurs est corrélé à une amélioration du pronostic global des patients, que ceci est surtout vrai pour les patients avec PAS initiale < 120 mmHg, et que ce bénéfice existe aussi pour les patients se présentant avec une PAS < 100 mmHg [48]. Hors choc évident, il semble donc possible et utile d'abaisser les seuils communément admis d'utilisation des nitrés, en utilisant alors évidemment de faibles doses. Pour les patients avec pression artérielle très basse ou en choc franc, les dérivés nitrés sont clairement contre-indiqués.

L'intérêt de l'emploi des dérivés nitrés dans le choc septique ne repose évidemment pas sur ses effets cardiaques ou macrocirculatoires, mais plutôt sur ses bénéfices potentiels sur les désordres microcirculatoires décrits dans les états septiques sévères. En 2002, dans une lettre au *Lancet*, Spronk a testé l'injection de trinitrine en bolus de 0,5 mg suivis d'une administration continue à 2 mg/h chez 8 patients atteints de choc septique avec signes de vasoconstriction périphérique persistants sous dopamine. Il a pu montrer que, malgré une baisse tensionnelle constante mais facilement réversible, les paramètres de microcirculation sublinguale étudiée en OPS

s'amélioreraient tous de manière importante [175]. Boerma a lui aussi testé les effets de la trinitrine chez 70 patients en choc septique réanimés, également principalement sous dopamine. Le protocole était peu différent, avec une dose de charge de 2 mg en 30 minutes, puis une dose d'entretien de 2 mg/h pendant 24 heures. Les effets macrocirculatoires étaient moins spectaculaires. Une hypotension significative survenait chez environ un quart des patients dans les 30 premières minutes, mais les doses totales de remplissage et de vasopresseurs à 24 heures étaient semblables. L'injection de trinitrine ne s'accompagnait en revanche pas de modifications microcirculatoires significatives, mais les perturbations basales très modestes laissaient probablement peu de place à une marge d'amélioration [176]. Les stratégies de réanimation basées sur des concepts d'ouverture de la microcirculation dans le choc septique ne restent à l'heure actuelle que du domaine de la recherche et ne font l'objet d'aucune recommandation dans la SSC.

## Références

- [1] Hoffman B, Lefkowitz R. Catecholamines and sympathomimetics drugs. In : Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan; 1990. p. 187–220.
- [2] Lefkowitz RJ, Hoffman B, Taylor P. Neurohumoral transmission ? : the autonomic and somatic motor nervous systems. In : Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan; 1990. p. 84–121.
- [3] Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 : 838–60.
- [4] Brueckner F, Piscitelli CL, Tsai CJ, et al. Structure of  $\beta$ -adrenergic receptors. *Methods Enzymol* 2013; 520 : 117–51.
- [5] O'Connell TD, Jensen BC, Baker AJ, et al. Cardiac  $\alpha$ 1-adrenergic receptors : novel aspects of expression, signaling mechanisms, physiologic function, and clinical importance. *Pharmacol Rev* 2014; 66 : 308–33.
- [6] Rump LC, Riera-Knorrenschild G, Schwertfeger E, et al. Dopaminergic and  $\alpha$ -adrenergic control of neurotransmission in human right atrium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 : 462–70.
- [7] Von Kanel R, Dimsdale JE. Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *Eur J Haematol* 2000; 65 : 357–69.
- [8] Gauthier C, Lezoualc'h F, Vassort G. Régulations adrénergiques et purinergiques du myocarde. In : *Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux*. John Libbey Eurotext; 2007. p. 140–50.
- [9] Rozec B, Gauthier C. Beta3-adrenoceptors in the cardiovascular system : putative roles in human pathologies. *Pharmacol Ther* 2006; 111 : 652–73.
- [10] Sokoloff P, Martres MP, Schwartz JC. La famille des récepteurs de la dopamine. *Med Sci* 1993; 9 : 12–20.
- [11] Ciarka A, Vincent J-L, van de Borne P. The effects of dopamine on the respiratory system : friend or foe? *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20 : 607–15.
- [12] Annane D, Trabold F, Sharshar T, et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock : a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 : 458–65.
- [13] Spink WW, Reddin J, Zak SJ, et al. Correlation of plasma catecholamine levels with hemodynamic changes in canine endotoxin shock. *J Clin Invest* 1966; 45 : 78–85.
- [14] Benedict CR, Grahame-Smith DG. Plasma adrenaline and noradrenaline concentrations and dopamine-beta-hydroxylase activity in myocardial infarction with and without cardiogenic shock. *Br Heart J* 1979; 42 : 214–20.
- [15] Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365 : 63–78.
- [16] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369 : 2063.
- [17] Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35 : 1599–608.
- [18] Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000; 117 : 260–7.
- [19] Vidal C, Grassin-Delyle S, Devillier P, et al. Effect of severe acidosis on vasoactive effects of epinephrine and norepinephrine in human distal mammary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147 : 1698–705.
- [20] Walker BR, Williams BC. Corticosteroids and vascular tone : mapping the messenger maze. *Clin Sci Lond Engl* 1992; 82 : 597–605.
- [21] Davies AO, Lefkowitz RJ. Regulation of beta-adrenergic receptors by steroid hormones. *Annu Rev Physiol* 1984; 46 : 119–30.
- [22] Motulsky HJ, Insel PA. Adrenergic receptors in man : direct identification, physiologic regulation, and clinical alterations. *N Engl J Med* 1982; 307 : 18–29.
- [23] Silva JE, Bianco SDC. Thyroid-adrenergic interactions : physiological and clinical implications. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc* 2008; 18 : 157–65.
- [24] Calzia E, Georgieff M, Huber-Lang M, et al. Epinephrine kinetics in septic shock – a means to understand variable catecholamine efficiency? *Crit Care Lond Engl* 2009; 13 : 177.
- [25] Breslow MJ, Ligier B. Hyperadrenergic states. *Crit Care Med* 1991; 19 : 1566–79.
- [26] Clutter WE, Cryer PE. Plasma dose-response studies with noradrenaline and adrenaline in man. *Prog Biochem Pharmacol* 1980; 17 : 84–9.
- [27] Ensinger H, Stein B, Jager O, et al. Relationship between infusion rates, plasma concentrations, and cardiovascular and metabolic effects during the infusion of norepinephrine in healthy volunteers. *Crit Care Med* 1992; 20 : 1250–6.
- [28] Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism : a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* 2004; 56 : 331–49.
- [29] Bellomo R, McGrath B, Boyce N. In vivo catecholamine extraction during continuous hemodiafiltration in inotrope-dependent patients. *ASAIO Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1991; 37 : M324–5.
- [30] Abboud I, Lerolle N, Urien S, et al. Pharmacokinetics of epinephrine in patients with septic shock : modelization and interaction with endogenous neurohormonal status. *Crit Care Lond Engl* 2009; 13 : R120.
- [31] Belœil H, Mazoit JX, Benhamou D, et al. Norepinephrine kinetics and dynamics in septic shock and trauma patients. *Br J Anaesth* 2005; 95 : 782–8.
- [32] Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 17th edition. Bethesda, Md : Amer Soc of Health System; 2012.
- [33] Genay S, Decaudin B, Ethgen S, et al. Impact of noradrenaline infusion set on mean arterial pressure : a retrospective clinical study. *Ann Fr Anesthésie Réanimation* 2013; 32 : e159–62.
- [34] Argaud L, Cour M, Martin O, et al. Changeovers of vasoactive drug infusion pumps : impact of a quality improvement program. *Crit Care Lond Engl* 2007; 11 : R133.
- [35] Merouani M, Guignard B, Vincent F, et al. Norepinephrine weaning in septic shock patients by closed loop control based on fuzzy logic. *Crit Care Lond Engl* 2008; 12 : R155.
- [36] Stratton JR, Pfeifer MA, Ritchie JL, et al. Hemodynamic effects of epinephrine : concentration-effect study in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1985; 1199–206. 58.
- [37] Ensinger H, Lindner KH, Dirks B, et al. Adrenaline : relationship between infusion rate, plasma concentration, metabolic and haemodynamic effects in volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 9 : 435–46.
- [38] Galster AD, Clutter WE, Cryer PE, et al. Epinephrine plasma thresholds for lipolytic effects in man : measurements of fatty acid transport with [1-13C]palmitic acid. *J Clin Invest* 1981; 67 : 1729–38.
- [39] Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 1983; 309 : 1414–9.
- [40] Ensinger H, Geisser W, Brinkmann A, et al. Metabolic effects of norepinephrine and dobutamine in healthy volunteers. *Shock Augusta Ga* 2002; 18 : 495–500.

- [41] Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock : a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23 : 282–7.
- [42] Levy B, Gibot S, Franck P, et al. Relation between muscle Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock : a prospective study. *Lancet* 2005; 365 : 871–5.
- [43] Longrois D, Lejus C, Constant I, et al. Treatment of hypersensitivity reactions and anaphylactic shock occurring during anaesthesia. *Ann Fr Anesthésie Réanimation* 2011; 30 : 312–22.
- [44] Truhlar A., Deakin C.D., Soar J., et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 : Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015; 95:148–201.
- [45] Soar J., Nolan J.P., Böttiger B.W., et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 : Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015; 95:100–147.
- [46] Reardon PM, Magee K. Epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest : A critical review. *World J Emerg Med* 2013; 4 : 85–91.
- [47] Hagihara A, Hasegawa M, Abe T, et al. Prehospital epinephrine use and survival among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2012; 307 : 1161–8.
- [48] Follath F, Yilmaz MB, Delgado JF, et al. Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med* 2011; 37 : 619–26.
- [49] Ponikowski P, Voors AA, Ankers D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016; 18 : 891–975.
- [50] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 : e147–239.
- [51] Levy B, Bastien O, Bendjelid K, et al. Prise en charge du choc cardiogénique chez l'adulte. *Reanimation* 2014; 23 : 548–57.
- [52] Lévy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Epinephrine versus norepinephrine in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72 : 175–82.
- [53] Leopold V, Gayat E, Pirrachio R, et al. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock : an individual datameta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med* 2018; 44 : 847–56.
- [54] Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock : a randomised trial. *Lancet* 2007; 370 : 676–84.
- [55] Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska, et al. CAT Study investigators. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34 : 2226–34.
- [56] Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, et al. Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 1990; 98 : 949–53.
- [57] Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, et al. Adrenaline in treatment of septic shock : effects on haemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med* 1991; 17 : 36–9.
- [58] Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, et al. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock : a dose-profile analysis. *Crit Care Med* 1993; 21 : 70–7.
- [59] Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, et al. Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure : a preliminary descriptive study. *Intensive Care Med* 1997; 23 : 664–70.
- [60] Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, et al. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25 : 399–404.
- [61] Levy B, Bollaert PE, Lucchelli JP, et al. Dobutamine improves the adequacy of gastric mucosal perfusion in epinephrine-treated septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25 : 1649–54.
- [62] Seguin P, Bellissant E, Le Tulzo Y, et al. Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71 : 381–8.
- [63] Duranteau J, Sitbon P, Teboul JL, et al. Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27 : 893–900.
- [64] De Backer D, Creteur J, Silva E, et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock : which is best? *Crit Care Med* 2003; 31 : 1659–67.
- [65] Wutrich Y, Barraud D, Conrad M, et al. Early increase in arterial lactate concentration under epinephrine infusion is associated with a better prognosis during shock. *Shock Augusta Ga* 2010; 34 : 4–9.
- [66] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Intensive Care Med* 2017; 43 : 304–77.
- [67] Baud FJ, Megarbane B, Deye N, et al. Clinical review : aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. *Crit Care Lond Engl* 2007; 11 : 207.
- [68] Chang PC, Kriek E, van der Krogt JA, et al. Haemodynamic effects of physiological concentrations of circulating noradrenaline in man. *Clin Sci Lond Engl* 1979 1988; 75 : 469–75.
- [69] Ensinger H, Weichel T, Lindner KH, et al. Effects of norepinephrine, epinephrine, and dopamine infusions on oxygen consumption in volunteers. *Crit Care Med* 1993; 21 : 1502–8.
- [70] Martin C, Viviand X, Arnaud S, et al. Effects of norepinephrine plus dobutamine or norepinephrine alone on left ventricular performance of septic shock patients. *Crit Care Med* 1999; 27 : 1708–13.
- [71] Martin C, Papazian L, Perrin G, et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103 : 1826–31.
- [72] Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, et al. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med* 1988; 16 : 663–6.
- [73] Desjars P, Pinaud M, Potel G, et al. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 1987; 15 : 134–7.
- [74] Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care Lond Engl* 2010; 14 : R142.
- [75] Georger JF, Hamzaoui O, Chaari A, et al. Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive Care Med* 2010; 36 : 1882–9.
- [76] Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow : a prospective study. *Crit Care Lond Engl* 2009; 13 : R92.
- [77] Pottecher T, Calvat S, Dupont H, et al. Haemodynamic management of severe sepsis : recommendations of the French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF) Consensus Conference, 13 October 2005, Paris. France. *Crit Care* 2006; 10 : 311.
- [78] Rokyta R, Tesarova J, Pechman V, et al. The effects of short-term norepinephrine up-titration on hemodynamics in cardiogenic shock. *Physiol Res Acad Sci Bohemoslov* 2010; 59 : 373–8.
- [79] De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362 : 779–89.
- [80] Mebazaa A, Karpati P, Renaud E, et al. Acute right ventricular failure – from pathophysiology to new treatments. *Intensive Care Med* 2004; 30 : 185–96.
- [81] Beloncle F, Meziani F, Lerolle N, et al. Does vasopressor therapy have an indication in hemorrhagic shock? *Ann Intensive Care* 2013; 3 : 13.
- [82] Sperry JL, Minei JP, Frankel HL, et al. Early use of vasopressors after injury : caution before constriction. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 2008; 64 : 9–14.
- [83] Plurad DS, Talving P, Lam L, et al. Early vasopressor use in critical injury is associated with mortality independent from volume status. *J Trauma* 2011; 71 : 565–70. discussion 570–572.



- [84] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma : an updated European guideline. *Crit Care Lond Engl* 2013; 17 : R76.
- [85] Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, et al. RFE : recommandations sur la réanimation du choc hémorragique; 2014.
- [86] Goldberg LI. Cardiovascular and renal actions of dopamine : potential clinical applications. *Pharmacol Rev* 1972; 24 : 1–29.
- [87] Dasta JF, Kirby MG. Pharmacology and therapeutic use of low-dose dopamine. *Pharmacotherapy* 1986; 6 : 304–10.
- [88] Robie NW, Goldberg LI. Comparative systemic and regional hemodynamic effects of dopamine and dobutamine. *Am Heart J* 1975; 90 : 340–5.
- [89] Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction : a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356 : 2139–43.
- [90] Lauschke A, Teichgraber UKM, Frei U, et al. “Low-dose” dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 69 : 1669–74.
- [91] Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al. ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Ad Hoc Committee on Acute Renal Failure. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement : Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient : an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181 : 1128–55.
- [92] Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, et al. Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation : a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302 : 1067–75.
- [93] Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, et al. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23 : 31–7.
- [94] Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272 : 1354–7.
- [95] Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock Augusta Ga* 2010; 33 : 375–80.
- [96] De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock : a meta-analysis\*. *Crit Care Med* 2012; 40 : 725–30.
- [97] Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006; 34 : 589–97.
- [98] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 : e147–239.
- [99] Ahonen J, Aranko K, Iivanainen A, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of dobutamine and heart rate, stroke volume and cardiac output in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 2008; 28 : 121–7.
- [100] Leier CV, Unverferth DV. Drugs five years later. Dobutamine. *Ann Intern Med* 1983; 99 : 490–6.
- [101] Vanoverschelde JL, Wijns W, Essamri B, et al. Hemodynamic and mechanical determinants of myocardial O<sub>2</sub> consumption in normal human heart : effects of dobutamine. *Am J Physiol* 1993; 265 : H1884–92.
- [102] De Backer D, Berre J, Moraine JJ, et al. Effects of dobutamine on the relationship between oxygen consumption and delivery in healthy volunteers : comparison with sodium nitroprusside. *Clin Sci Lond Engl* 1979 1996; 90 : 105–11.
- [103] Moppett IK, Wild MJ, Sherman RW, et al. Effects of ephedrine, dobutamine and dopexamine on cerebral haemodynamics : transcranial Doppler studies in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2004; 92 : 39–44.
- [104] Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1 : 1–20.
- [105] Regnier B, Safran D, Carlet J, et al. Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1979; 5 : 115–20.
- [106] Jardin F, Sportiche M, Bazin M, et al. Dobutamine : a hemodynamic evaluation in human septic shock. *Crit Care Med* 1981; 9 : 329–32.
- [107] De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006; 34 : 403–8.
- [108] Boerma EC, Ince C. The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2010; 36 : 2004–18.
- [109] De Backer D, Donadello K, Taccone F, et al. Microcirculatory alterations : potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care* 2011; 1 : 27.
- [110] Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330 : 1717–22.
- [111] Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333 : 1025–32.
- [112] Rhodes A, Lamb FJ, Malagon I, et al. A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27 : 2361–6.
- [113] Fitton A, Benfield P. Dopexamine hydrochloride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute cardiac insufficiency. *Drugs* 1990; 39 : 308–30.
- [114] Pearce RM, Belsey JD, Cole JN, et al. Effect of dopexamine infusion on mortality following major surgery : individual patient data meta-regression analysis of published clinical trials. *Crit Care Med* 2008; 36 : 1323–9.
- [115] Bangash MN, Patel NSA, Benetti E, et al. Dopexamine can attenuate the inflammatory response and protect against organ injury in the absence of significant effects on hemodynamics or regional microvascular flow. *Crit Care Lond Engl* 2013; 17 : R57.
- [116] Colardyn FC, Vandenberghe JF, Vogelaers DP, et al. Use of dopexamine hydrochloride in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1989; 17 : 999–1003.
- [117] Hannemann L, Reinhart K, Meier-Hellmann A, et al. Dopexamine hydrochloride in septic shock. *Chest* 1996; 109 : 756–60.
- [118] Levy B, Nace L, Bollaert PE, et al. Comparison of systemic and regional effects of dobutamine and dopexamine in norepinephrine-treated septic shock. *Intensive Care Med* 1999; 25 : 942–8.
- [119] Seguin P, Laviolle B, Guinet P, et al. Dopexamine and norepinephrine versus epinephrine on gastric perfusion in patients with septic shock : a randomized study. *Crit Care Lond Engl* 2006; 10 : R32.
- [120] Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, et al. Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. *Chest* 1997; 111 : 180–7.
- [121] Leone M, Boyadjiev I, Boulos E, et al. A reappraisal of isoproterenol in goal-directed therapy of septic shock. *Shock Augusta Ga* 2006; 26 : 353–7.
- [122] Wiramus S, Textoris J, Bardin R, et al. Isoproterenol infusion and microcirculation in septic shock. *Heart Lung Vessels*. 2014; 6 : 274–9.
- [123] Habib AS. A review of the impact of phenylephrine administration on maternal hemodynamics and maternal and neonatal outcomes in women undergoing cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2012; 114 : 377–90.
- [124] Gregory JS, Bonfiglio MF, Dasta JF, et al. Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19 : 1395–400.
- [125] Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock : a randomized, controlled trial. *Crit Care Lond Engl* 2008; 12 : R143.
- [126] Morelli A, Lange M, Ertmer C, et al. Short-term effects of phenylephrine on systemic and regional hemodynamics in patients with septic shock : a crossover pilot study. *Shock Augusta Ga* 2008; 29 : 446–51.
- [127] Doering EB, Hanson CW, Reily DJ, et al. Improvement in oxygenation by phenylephrine and nitric oxide in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1997; 87 : 18–25.

- [128] Lyte M, Ernst S. Catecholamine induced growth of gram negative bacteria. *Life Sci* 1992; 50 : 203–12.
- [129] Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311 : 819–23.
- [130] Pontet J, Contreras P, Curbelo A, et al. Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *J Crit Care* 2003; 18 : 156–63.
- [131] Nef HM, Mollmann H, Akashi YJ, et al. Mechanisms of stress (Takotsubo) cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7 : 187–93.
- [132] Van Diepen S, Reynolds HR, Stebbins A, et al. Incidence and outcomes associated with early heart failure pharmacotherapy in patients with ongoing cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2014; 42 : 281–8.
- [133] Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, et al. Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure : a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287 : 1541–7.
- [134] Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine : outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009; 11 : 304–11.
- [135] Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, et al. B-CONVINCED Investigators. B-CONVINCED : Betablocker CONTinuation Vs. INterruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009; 30 : 2186–92.
- [136] Morelli A, Ertmer C, Westphal M, 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.
- [137] Morgan JP, Gwathmey JK, DeFeo TT, et al. The effects of amrinone and related drugs on intracellular calcium in isolated mammalian cardiac and vascular smooth muscle. *Circulation* 1986; 73 : III65–77.
- [138] Arbogast R. Effects of phosphodiesterase inhibitors on diastolic function. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1993; 86 : 65–9. Spec No 2.
- [139] Vincent JL, Carlier E, Berre J, et al. Administration of enoximone in cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 1988; 62 : 419–23.
- [140] Robinson RJ, Tchervenkov C. Treatment of low cardiac output after aortocoronary artery bypass surgery using a combination of norepinephrine and amrinone. *J Cardiothorac Anesth* 1987; 1 : 229–33.
- [141] Vincent JL, Madhoun P, Primo G, et al. Potentiation of the effects of enoximone by a dobutamine infusion. *Intensive Care Med* 1989; 15 : 530–1.
- [142] Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325 : 1468–75.
- [143] Barraud D, Farhat I, Mebazaa A. Les sensibilisateurs calciques. In : Vincent JL, Martin C, editors. *L'insuffisance cardiaque aiguë*. 2006. p. 217–23.
- [144] Endoh M. Mechanism of action of Ca<sup>2+</sup> sensitizers – update 2001. *Cardiovasc Drugs Ther Spons Int Soc Cardiovasc Pharmacother*. 2001; 15 : 397–403.
- [145] MacGowan GA. What is the in vivo mechanism of action of levosimendan? *J Card Fail* 2005; 11 : 482. author reply 482–483.
- [146] Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, et al. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000; 90 : 5–11.
- [147] Lilleberg J, Laine M, Palkama T, et al. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9 : 75–82.
- [148] Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure : the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297 : 1883–91.
- [149] Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. 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.
- [150] Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al. RUSSLAN Study Investigators. 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.
- [151] Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, et al. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med* 2017; 376 : 2032–42.
- [152] Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2017; 376 : 2021–31.
- [153] Cholley B, Caruba T, Grosjean S, et al. Effect of levosimendan on low cardiac output syndrome in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass : the LICORN randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318 : 548–56.
- [154] Morelli A, de Castro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005; 31 : 638–44.
- [155] Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome : a pilot study. *Crit Care Med* 2006; 34 : 2287–93.
- [156] Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock : a randomized controlled study. *Crit Care Lond Engl* 2010; 14 : R232.
- [157] Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med* 2016; 375 : 1638–48.
- [158] Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120 : 989–1002.
- [159] Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review : Vasopressin and the cardiovascular system part 1 – receptor physiology. *Crit Care Lond Engl* 2003; 7 : 427–34.
- [160] Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science Review : Vasopressin and the cardiovascular system part 2 – clinical physiology. *Crit Care Lond Engl* 2004; 8 : 15–23.
- [161] Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25 : 1279–82.
- [162] Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31 : 1752–8.
- [163] Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, et al. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30 : 497–500.
- [164] Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358 : 877–87.
- [165] Russell JA, Fjell C, Hsu JL, et al. Vasopressin compared with norepinephrine augments the decline of plasma cytokine levels in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188 : 356–64.
- [166] Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, 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.
- [167] Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery : the VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2017; 126 : 85–93.
- [168] Mehta S, Granton J, Gordon AC, et al. Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST) Investigators. Cardiac ischemia in patients with septic shock randomized to vasopressin or norepinephrine. *Crit Care Lond Engl* 2013; 17 : R117.
- [169] Leone M, Albanese J, Delmas A, et al. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock Augusta Ga* 2004; 22 : 314–9.
- [170] Albanese J, Leone M, Delmas A, et al. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock : a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2005; 33 : 1897–902.



- [171] Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP) : a randomized, controlled pilot study. *Crit Care Lond Engl* 2009; 13 : R130.
- [172] Russell JA, Vincent JL, Kjølbbye AL, et al. Selepressin, a novel selective vasopressin V1A agonist, is an effective substitute for norepinephrine in a phase IIa randomized, placebo-controlled trial in septic shock patients. *Crit Care* 2017; 21 : 213.
- [173] Khanna A, English SW, Wang XS, et al. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2017; 377 : 419–30.
- [174] Logeart D. Diurétiques et vasodilatateurs. In : *L'insuffisance cardiaque aiguë*. Springer Verlag; 2006. p. 185–98.
- [175] Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, et al. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 2002; 360 : 1395–6.
- [176] Boerma EC, Koopmans M, Konijn A, et al. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol : A double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med* 2010; 38 : 93–100.
- [177] Lipman J, Roux A, Kraus P. Vasoconstrictor effects of adrenaline in human septic shock. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19 : 61–5.
- [178] Wilson W, Lipman J, Scribante J, et al. Septic shock : does adrenaline have a role as a first-line inotropic agent? *Anaesth Intensive Care* 1992; 20 : 470–4.
- [179] Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH, et al. Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med* 1973; 54 : 421–32.
- [180] Martin C, Eon B, Saux P, et al. Use of norepinephrine in the treatment of septic shock. *Ann Fr Anesthésie Réanimation* 1989; 8 : 19–25.
- [181] Hesselvik JF, Brodin B. Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria : effects on afterload, urine flow, and oxygen transport. *Crit Care Med* 1989; 17 : 179–80.
- [182] Schreuder WO, Schneider AJ, Groeneveld AB, et al. Effect of dopamine vs norepinephrine on hemodynamics in septic shock. Emphasis on right ventricular performance. *Chest* 1989; 95 : 1282–8.
- [183] Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, et al. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 1989; 17 : 426–9.
- [184] Martin C, Saux P, Eon B, et al. Septic shock : a goal-directed therapy using volume loading, dobutamine and/or norepinephrine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34 : 413–7.
- [185] Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 1993; 19 : 151–4.
- [186] Martin C, Perrin G, Saux P, et al. Effects of norepinephrine on right ventricular function in septic shock patients. *Intensive Care Med* 1994; 20 : 444–7.
- [187] Hall LG, Oyen LJ, Taner CB, et al. Fixed-dose vasopressin compared with titrated dopamine and norepinephrine as initial vasopressor therapy for septic shock. *Pharmacotherapy* 2004; 24 : 1002–12.
- [188] Loeb HS, Winslow EB, Rahimtoola SH, et al. Acute hemodynamic effects of dopamine in patients with shock. *Circulation* 1971; 44 : 163–73.
- [189] Jardin F, Eveleigh MC, Gurdjian F, et al. Venous admixture in human septic shock : comparative effects of blood volume expansion, dopamine infusion and isoproterenol infusion on mismatching of ventilation and pulmonary blood flow in peritonitis. *Circulation* 1979; 60 : 155–9.
- [190] Vincent JL, Roman A, Kahn RJ. Dobutamine administration in septic shock : addition to a standard protocol. *Crit Care Med* 1990; 18 : 689–93.
- [191] Lejus C, Blanloeil Y, Francois T, et al. Hemodynamic effects of dobutamine in hyperkinetic septic shock treated with norepinephrine. *Ann Fr Anesthésie Réanimation* 1991; 10 : 31–7.
- [192] Enrico C, Kanoore Edul VS, Vazquez AR, et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care* 2012; 27 : 630–8.
- [193] Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, et al. Dopexamine increases splanchnic blood flow but decreases gastric mucosal pH in severe septic patients treated with dobutamine. *Crit Care Med* 1999; 27 : 2166–71.
- [194] Kiefer P, Tugtekin I, Wiedeck H, et al. Effect of a dopexamine-induced increase in cardiac index on splanchnic hemodynamics in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 : 775–9.
- [195] 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.
- [196] 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.
- [197] Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107 : 81–6.
- [198] Bergh CH, Andersson B, Dahlstrom U, et al. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. *Eur J Heart Fail* 2010; 12 : 404–10.
- [199] Delle Karth G, Buberl A, Geppert A, et al. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47 : 1251–6.
- [200] Garcia-Gonzalez MJ, Dominguez-Rodriguez A, Ferrer-Hita JJ, et al. Cardiogenic shock after primary percutaneous coronary intervention : Effects of levosimendan compared with dobutamine on haemodynamics. *Eur J Heart Fail* 2006; 8 : 723–8.
- [201] Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2008; 36 : 2257–66.
- [202] Poelzl G, Zwick RH, Grander W, et al. Safety and effectiveness of levosimendan in patients with predominant right heart failure. *Herz* 2008; 33 : 368–73.
- [203] Malay MB, Ashton RC, Landry DW, et al. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47 : 699–703. discussion 703–705.
- [204] Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, et al. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock : a case series. *Intensive Care Med* 2001; 27 : 1416–21.
- [205] Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, et al. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29 : 487–93.
- [206] Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al. The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and post-cardiotomy shock : a retrospective analysis. *Anesth Analg* 2001; 93 : 7–13.
- [207] Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002; 96 : 576–82.
- [208] Klinzing S, Simon M, Reinhart K, et al. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31 : 2646–50.
- [209] Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock : a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003; 107 : 2313–9.
- [210] Lauzier F, Levy B, Lamarre P, et al. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock : a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32 : 1782–9.
- [211] Luckner G, Mayr VD, Jochberger S, et al. Comparison of two dose regimens of arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* 2007; 35 : 2280–5.
- [212] Torgersen C, Dunser MW, Wenzel V, et al. Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock : a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med* 2010; 36 : 57–65.
- [213] O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359 : 1209–10.
- [214] Morelli A, Ertmer C, Lange M, et al. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock : the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth* 2008; 100 : 494–503.