

# Sympathomimétiques : pharmacologie et indications thérapeutiques en réanimation

M. Leone, F. Michel, C. Martin

Les agents sympathomimétiques sont de puissants médicaments vasopresseurs ou inotropes positifs. Certaines catécholamines sont d'origine naturelle (adrénaline, noradrénaline, dopamine), d'autres d'origine synthétique (dobutamine, dopexamine, isoprotérénol). D'autres agents n'ont pas la structure chimique des catécholamines mais agissent sur les mêmes récepteurs pour donner leurs effets pharmacologiques (phényléphrine, éphédrine...). Les agents sympathomimétiques sont la pierre angulaire, avec l'expansion volémique, du traitement des détresses cardiocirculatoires. Dans le choc hémorragique, l'adrénaline et la noradrénaline sont des adjuvants indispensables pour, dans les formes graves, éviter un décès par désamorçage de la pompe cardiaque. Dans le choc cardiogénique, dopamine, dobutamine et noradrénaline sont choisies en fonction du niveau de pression artérielle. Dans le choc septique, la noradrénaline associée ou non à la dobutamine est l'agent de choix. Il n'existe pas d'indications à prescrire de la dopamine à doses dopaminergiques ( $< 5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ) pour obtenir un effet d'augmentation des perfusions hépatosplanchnique ou rénale.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Sympathomimétiques ; Catécholamines ; Récepteurs adrénergiques ; États de choc ; Hypotension

## Plan

■ Introduction	1
■ Physiologie des catécholamines endogènes et autres sympathomimétiques	1
Noradrénaline et adrénaline	2
Dopamine	5
■ Médicaments sympathomimétiques	6
Adrénaline	6
Noradrénaline	6
Dopamine	6
Isoprénaline	8
Dobutamine	8
Dopexamine	8
Éphédrine	9
Phényléphrine	9
Catécholamines diverses non commercialisées en France	9
■ Utilisation clinique des agents sympathomimétiques	10
Sympathomimétiques et choc hémorragique	11
Sympathomimétiques et choc cardiogénique	11
Sympathomimétiques et choc septique	12
Place du monitoring hémodynamique pour l'emploi des sympathomimétiques	12
Dopamine à doses dopaminergiques	14
Sympathomimétiques et choc anaphylactique	14
■ Conclusion	15

## ■ Introduction

Les sympathomimétiques, agents inotropes positifs ou vasopresseurs, sont utilisés pour traiter les états de détresse

**Tableau 1.**

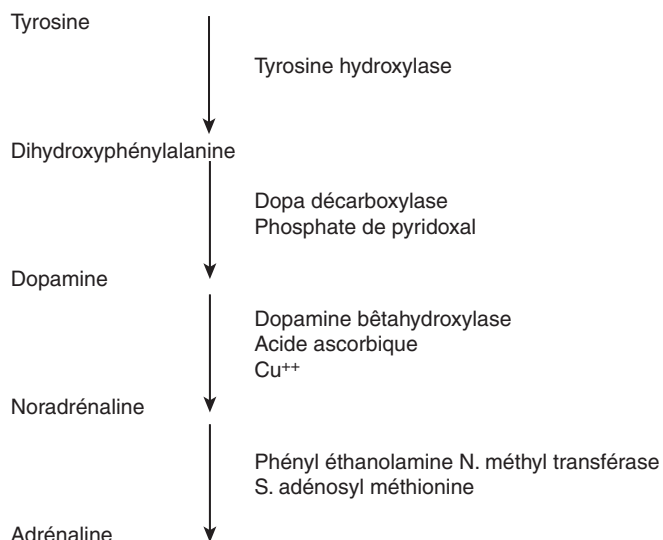
Amines sympathomimétiques.

Catécholamines (naturelles et synthétiques)	Agents non catécholaminergiques
Adrénaline (Adrénaline <sup>®</sup> )	Éphédrine (Éphédrine <sup>®</sup> )
Noradrénaline (Noradrénaline <sup>®</sup> , Levophed <sup>®</sup> )	Métaraminol (Aramine <sup>®</sup> )
Isoprotérénol (Isuprel <sup>®</sup> , Aleudrine <sup>®</sup> )	Phényléphrine (Néosynéphrine <sup>®</sup> )
Dopamine (Dopamine <sup>®</sup> )	Méthoxamine (Vasoxyl <sup>®</sup> ) (non commercialisé)
Dobutamine (Dobutrex <sup>®</sup> )	Méphentermine (Wyamine <sup>®</sup> ) (non commercialisé)
Dopexamine (Dopacard <sup>®</sup> )	

cardiocirculatoire parce qu'ils augmentent le volume d'éjection systolique ou la pression artérielle systémique. Les agents utilisés sont énumérés dans le [Tableau 1](#). Ces médicaments sont administrés aux patients en état de choc septique, allergique et cardiogénique. Dans les chocs par hypovolémie ou les surdosages médicamenteux, les agents sympathomimétiques sont utiles comme traitement adjuvant pour maintenir la pression artérielle, le temps de restaurer une volémie efficace ou que les médicaments s'éliminent.

## ■ Physiologie des catécholamines endogènes et autres sympathomimétiques

L'appellation catécholamines endogènes regroupe la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine ([Tableau 1](#)). Longtemps



**Figure 1.** Biosynthèse de la noradrénaline et de l'adrénaline.

considérée comme précurseur de la noradrénaline, la dopamine est actuellement présentée comme un neuromédiateur à part entière. D'autres catécholamines ont été synthétisées : isoprénaline, dobutamine, dopexamine. Les catécholamines ont une structure chimique commune caractérisée par un noyau pyrocatéchol sur lequel se fixe une chaîne latérale azotée variable selon la substance. D'autres substances ont une structure chimique dérivée de celle des catécholamines et possèdent des effets physiologiques similaires.

## Noradrénaline et adrénaline

La noradrénaline est le neuromédiateur des systèmes noradrénergiques centraux, des synapses périphériques du système nerveux orthosympathique où le second neurone est de type noradrénergique, et des interneurons noradrénergiques des synapses ganglionnaires végétatives. Les cellules chromaffines de la médullosurrénale partagent la même origine embryologique que le second neurone orthosympathique. À leur niveau, la voie métabolique de synthèse de la noradrénaline se poursuit avec la formation d'adrénaline. Les cellules chromaffines libèrent donc à la fois de la noradrénaline et de l'adrénaline dans la circulation sanguine [1].

## Biosynthèse de la noradrénaline et de l'adrénaline

Les enzymes de la biosynthèse de la noradrénaline sont localisées dans les neurones noradrénergiques [2, 3]. Le précurseur de la noradrénaline est la tyrosine, acide aminé véhiculé par le sang et concentré dans le tissu nerveux contre un gradient de concentration par un mécanisme de transport actif. Une succession de réactions chimiques dont le siège est le neurone noradrénergique aboutit à la synthèse de noradrénaline (Fig. 1).

### Hydroxylation de la tyrosine

La tyrosine est hydroxylée en dihydroxyphénylalanine (DOPA) grâce à l'action d'une enzyme spécifique, la tyrosine hydroxylase, et d'un cofacteur, la tétrahydrobioptérine. La tyrosine hydroxylase est une enzyme soluble, non associée aux membranes mais liée aux neurotubules qui contribuent à son transport depuis le corps cellulaire vers les terminaisons axoniques. Au cours de la réaction, l'atome d'oxygène du radical hydroxyl est fourni par l'oxygène circulant tandis que l'hydrogène est apporté par la tétrahydrobioptérine. Celle-ci est transformée en dihydrobioptérine. La réaction d'hydroxylation est couplée à une autre réaction enzymatique catalysée par la dihydrobioptérine réductase qui régénère en permanence la tétrahydrobioptérine. Le cofacteur de cette enzyme est le NADH<sub>2</sub>. L'hydroxylation de la tyrosine est une réaction lente, qui constitue l'étape limitant la biosynthèse de la noradrénaline.

### Décarboxylation de la DOPA

Dans une deuxième étape, la DOPA est décarboxylée en dopamine sous l'influence de la DOPA décarboxylase. Cette enzyme utilise le phosphate de pyridoxal ou vitamine B<sub>6</sub> comme cofacteur. La spécificité de la DOPA décarboxylase est très faible, celle-ci décarboxylant la plupart des acides aminés aromatiques. Contrairement à la tyrosine hydroxylase, enzyme spécifique du neurone catécholaminergique, la DOPA décarboxylase est largement répartie dans l'organisme. La vitesse de la réaction de décarboxylation est très grande, ce qui interdit toute accumulation de DOPA dans les neurones catécholaminergiques. Dans les neurones dopaminergiques, la biosynthèse s'arrête après cette étape. Dans les neurones noradrénergiques, elle se poursuit par l'hydroxylation de la dopamine.

### Hydroxylation de la dopamine

Cette troisième étape de la biosynthèse s'effectue dans des vésicules de stockage alors que les réactions précédentes ont lieu dans le cytoplasme. L'enzyme catalysant la réaction d'hydroxylation est la dopamine bêtahydroxylase. La réaction utilise l'oxygène circulant, un cofacteur, l'acide ascorbique, et des ions cuivriques indispensables pour l'activité enzymatique. Elle aboutit à la greffe d'un radical hydroxyl sur le carbone bêta de la chaîne latérale de la dopamine, formant ainsi la noradrénaline. Dans les cellules chromaffines de la médullosurrénale ou des neurones adrénérgiques, la noradrénaline est transformée en adrénaline par une réaction de méthylation. L'enzyme spécifique responsable est la phényléthanolamine N-méthyl transférase. Le cofacteur de la réaction est la S-adénosylméthionine qui fournit le groupement méthyl.

## Action sur les récepteurs noradrénergiques

Les récepteurs noradrénergiques comportent deux classes :  $\alpha$  et  $\beta$ . Chaque classe de récepteurs se subdivise en sous-groupes :  $\alpha$ -1 et  $\alpha$ -2 ;  $\beta$ -1,  $\beta$ -2 et  $\beta$ -3. Ces derniers ne sont pas envisagés dans cette revue étant donné leur absence d'implication thérapeutique [4-7].

Anciennement, les récepteurs  $\alpha$ -1 et  $\alpha$ -2 étaient différenciés selon leur localisation, présynaptique pour les  $\alpha$ -2 et postsynaptique pour les  $\alpha$ -1 [8-10]. L'existence de récepteurs  $\alpha$ -1 présynaptiques et  $\alpha$ -2 postsynaptiques rend cette classification désuète. La préférence est actuellement de classer ces récepteurs  $\alpha$  en fonction des substances agonistes et antagonistes (Tableau 2). Toute substance agoniste  $\alpha$  exerce à la fois un effet  $\alpha$ -1 et un effet  $\alpha$ -2, d'importance variable selon la substance considérée. Un coefficient est attribué à chaque agoniste. Il est égal au rapport entre le pouvoir agoniste  $\alpha$ -1 et le pouvoir agoniste  $\alpha$ -2. Ainsi, par exemple, la phényléphrine est affectée du nombre 31, signifiant un effet agoniste  $\alpha$ -1 31 fois plus puissant que son effet  $\alpha$ -2. Le même coefficient est attribué aux antagonistes, correspondant au rapport des pouvoirs antagonistes  $\alpha$ -1 et  $\alpha$ -2. Les chefs de file des agonistes  $\alpha$ -1 et  $\alpha$ -2 sont respectivement la phényléphrine et la clonidine. Les chefs de file des antagonistes  $\alpha$ -1 et  $\alpha$ -2 sont respectivement la prazosine et la yohimbine. Le Tableau 3 résume les effets pharmacologiques observés après stimulation des récepteurs adrénérgiques.

### Action sur les récepteurs $\alpha$ -adrénérgiques

Les mécanismes d'activation des récepteurs  $\alpha$ -1 et  $\alpha$ -2 ainsi que leurs conséquences biochimiques dans la cellule sont totalement différents. En effet, le récepteur  $\alpha$ -1 met en jeu la voie de l'inositol triphosphate (IP<sub>3</sub>), alors que le fonctionnement du récepteur  $\alpha$ -2 est étudié au travers de celui du récepteur  $\beta$ , ce dernier activant l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC).

**Structure du récepteur  $\alpha$ -1.** Il est composé d'un complexe plurimoléculaire comportant au moins le récepteur lui-même, une protéine G qui sert de liaison entre le récepteur et les effecteurs intracellulaires, représentés par les phospholipases membranaires C et A2. Ce récepteur  $\alpha$ -1 n'est pas isolé, mais entouré de nombreux autres récepteurs, certains agissant en

**Tableau 2.**Puissances comparées des substances agonistes et antagonistes sur les récepteurs  $\alpha$ -1 et 2.

Agonistes	Récepteurs $\alpha$ -1	Antagonistes
Méthoxamine (Vasoxyl <sup>®</sup> ) (32)	↑ ↓	Prazosine (Minipress <sup>®</sup> )
Phényléphrine (Néosynéphrine <sup>®</sup> ) (31)		Corynanthine (40)
		Nicergoline (Sermion <sup>®</sup> )
		Labétalol (Trandate <sup>®</sup> )
		Indoramine (Baratol <sup>®</sup> )
		Clozapine (24)
		Azapétrine (12)
		Phentolamine (Régitine <sup>®</sup> ) (2,7)
		Phénoxybenzamine
Noradrénaline (Noradrénaline <sup>®</sup> ) (1,5)		Miansérine (Athymil <sup>®</sup> ) (2,2)
Adrénaline (Adrénaline <sup>®</sup> ) (0,6)		Pipéroxane (0,7)
		Dihydroergocristine (Cervilane <sup>®</sup> ) (0,5)
Naphazoline (Frazoline <sup>®</sup> ) (0,4)		Tolazoline (0,2)
Fénoxazoline (Aturgyl <sup>®</sup> )		
Tétrazoline (Constrilia <sup>®</sup> )		
Alpha méthyl DOPA (Aldomet <sup>®</sup> )		Dihydroergotamine (Dergotamine <sup>®</sup> ) (0,15)
Guanoxabenz (Benzerial <sup>®</sup> )		Yohimbol (0,12)
Guanfacine (Estulic <sup>®</sup> )		Yohimbine (0,02)
Clonidine (Catapressan <sup>®</sup> ) (0,15)		
Tramazoline (0,07)		
		Rauwolscine (0,004)

(n) : rapport pouvoir  $\alpha$ -1/pouvoir  $\alpha$ -2. La méthoxamine a un rapport de 32 signifiant un effet agoniste  $\alpha$ -1 32 fois plus puissant que son effet agoniste  $\alpha$ -2.

synergie avec lui (récepteur au neuropeptide 1), d'autres en opposition (récepteurs à la prostaglandine PGI<sub>2</sub>, récepteur delta des opiacés endogènes et exogènes). Par ailleurs, le récepteur  $\alpha$ -1 est associé à un canal calcique dépendant d'un récepteur hormonal (ROC : *receptor operated channel*).

**Récepteurs  $\alpha$ -1a et  $\alpha$ -1b.** Par action de réactifs pharmacologiques, les récepteurs  $\alpha$ -1 sont actuellement subdivisés en deux types : 1a et 1b. L'implication clinique de cette subdivision n'est pas encore connue. Toutefois, il existerait des mécanismes d'action différents pour ces deux types de récepteurs. Les récepteurs  $\alpha$ -1a favoriseraient l'entrée d'ion calcium (Ca<sup>++</sup>) intracellulaire en activant directement les canaux calciques ROC, alors que les récepteurs  $\alpha$ -1b agiraient par le biais de l'IP3.

**Activation du récepteur  $\alpha$ -1.** La stimulation du récepteur  $\alpha$ -1 par la noradrénaline provoque l'ouverture des canaux calciques ROC. Il résulte de cette action l'afflux d'ions Ca<sup>++</sup> à l'intérieur de la cellule. Ceci pourrait être en relation avec une action directe du récepteur  $\alpha$ -1 sur le canal calcique ou par l'activation de la phospholipase D, qui forme ensuite l'acide phosphatidique, facilitant lui-même l'entrée du Ca<sup>++</sup> [11]. La stimulation du récepteur  $\alpha$ -1 par la noradrénaline est également transmise à l'enzyme phospholipase C par l'intermédiaire de la protéine G et du GTP. La phospholipase C hydrolyse alors un phospholipide membranaire, le phosphatidyl inositol 4,5 diphosphate (PIP2) en IP3 et diacylglycérol (DAG). Après leurs actions respectives, le DAG et l'IP3 sont ensuite recyclés, le premier par une série de réactions appelées « cycle des lipides » et le deuxième par une autre voie dite « cycle de l'inositol phosphate ». Ces deux cycles se rejoignent et reconstituent le PIP2 [12].

L'IP3 stimule la libération de Ca<sup>++</sup> hors du réticulum sarcoplasmique. Cette libération est également stimulée par l'entrée

de Ca<sup>++</sup> par le canal ROC. Le DAG active directement la protéine kinase C en augmentant l'affinité de celle-ci pour le Ca<sup>++</sup>. La protéine kinase C est alors stimulée par de très faibles concentrations de Ca<sup>++</sup>. Ceci favorise les mécanismes précédents. L'augmentation du Ca<sup>++</sup> intracellulaire stimule également la protéine kinase C et la calmoduline. Par ailleurs, elle est à l'origine de l'interaction actine-myosine aboutissant à la contraction musculaire cardiaque. En effet, à l'état de repos, une protéine régulatrice appelée tropomyosine située sur le filament d'actine masque le site d'interaction actine-myosine. Une deuxième protéine régulatrice, la troponine, comprend trois sous-unités : la troponine T (site de fixation de la troponine à la tropomyosine), la troponine I (sous-unité inhibitrice) et la troponine C (site de fixation du Ca<sup>++</sup> intracellulaire). Le Ca<sup>++</sup> se fixe sur la troponine C. Le complexe formé agit sur la sous-unité inhibitrice qui libère la troponine I pour interagir avec la tropomyosine. Celle-ci effectue une rotation et démasque le site d'interaction actine-myosine. La contraction a lieu [13]. Dans la cellule musculaire lisse, la troponine C n'existe pas. La contraction est alors modulée par la calmoduline. Celle-ci, stimulée par l'augmentation du Ca<sup>++</sup> intracellulaire, active la *myosin light chain* kinase, qui phosphoryle les chaînes légères de myosine. Cette phosphorylation résulte en un changement de conformation permettant la contraction. La protéine kinase C, activée par le DAG, produit une phosphorylation identique des chaînes légères de myosine.

Au total, dans le muscle lisse, la contraction est modulée par la calmoduline, la *myosin light chain* kinase et la protéine kinase C. Dans le cœur, la contraction est essentiellement modulée par la troponine C et la tropomyosine, la calmoduline agissant surtout sur la régulation d'autres réactions métaboliques.

### Action sur les récepteurs $\beta$ -adrénergiques

**Structure du récepteur  $\beta$ .** Le récepteur  $\beta$  a sa partie réceptrice située sur la paroi membranaire externe [14]. Son fonctionnement met en jeu un canal ionophore calcique voltage dépendant (*voltage operated channel* [VOC]), un système adénylcyclasique situé sur la partie interne de la membrane, une protéine de couplage G, une protéine kinase A possédant deux sous-unités (catalytique et régulatrice), une phosphodiesterase et une phosphoprotéine phosphatase. Le canal calcique comporte une protéine membranaire phosphorylable : la calciductine.

**Activation du récepteur  $\beta$ .** La fixation agoniste sur le récepteur active l'adénylcyclase par l'intermédiaire de la protéine G qui utilise pour ce faire une molécule de GTP. L'adénylcyclase entraîne la formation d'AMPc. Cet AMPc agit sur la protéine kinase A et libère la sous-unité catalytique [15], qui phosphoryle la calciductine dans l'ionophore. Celle-ci change de configuration et augmente le flux entrant de Ca<sup>++</sup> vers le secteur intracellulaire. L'augmentation de Ca<sup>++</sup> intracellulaire aboutit alors à ses effets propres : libération de Ca<sup>++</sup> à partir du réticulum sarcoplasmique, activation de la calmoduline et de la protéine kinase C, fixation sur la troponine C. L'unité catalytique peut, dans d'autres tissus, phosphoryler d'autres protéines entraînant d'autres effets [14]. Outre l'activation de la protéine kinase A, l'AMPc a d'autres actions importantes sur le muscle cardiaque.

D'une part, il entraîne, via une protéine kinase, la phosphorylation d'une protéine membranaire du réticulum sarcoplasmique : la phospholamban. L'activation de cette protéine augmente le recaptage du Ca<sup>++</sup> intracellulaire par le réticulum sarcoplasmique, par le biais d'une augmentation de l'affinité de la pompe à Ca<sup>++</sup> pour le Ca<sup>++</sup> et de la vitesse du transport. Cette action, associée à l'augmentation du flux calcique par le VOC, aboutit à la constitution de grandes réserves sarcoplasmiques de Ca<sup>++</sup> disponibles pour être libérées lors des cycles cardiaques suivants. La force contractile du myocarde, étant proportionnelle à la concentration de Ca<sup>++</sup> intracellulaire, est ainsi augmentée [15]. La phosphorylation de la protéine phospholamban participe également à la relaxation du myocarde du fait de l'accélération du recaptage calcique par le réticulum sarcoplasmique. Dans la cellule musculaire contractile, la phospholamban joue également un rôle régulateur fondamental. Phosphorylée après activation de l'AMPc et stimulation secondaire d'une

**Tableau 3.**Effets physiologiques de la stimulation des récepteurs  $\alpha$ -1 et -2, et  $\beta$ -1 et -2.

Organes/Métabolismes	Récepteurs $\alpha$ -1 ou $\alpha$ -2	Récepteurs $\beta$ -1 ou $\beta$ -2
Cœur	Inotropisme + ( $\alpha$ -1) Bathmotropisme – ( $\alpha$ -1) (allongement période réfractaire)	Inotropisme + ( $\beta$ -1 et $\beta$ -2) Chronotropisme + ( $\beta$ -1 et $\beta$ -2) Dromotropisme + ( $\beta$ -1) Bathmotropisme + ( $\beta$ -1)
Vaisseaux <sup>a</sup>		
Coronaires	Vasoconstriction ( $\alpha$ -1)	Vasodilatation ( $\beta$ -2)
Cérébraux	Vasoconstriction ( $\alpha$ -1)	Vasodilatation ( $\beta$ -2)
Cutanés	Vasoconstriction ( $\alpha$ -1)	Vasodilatation ( $\beta$ -2)
Muqueux	Vasoconstriction ( $\alpha$ -1)	Vasodilatation ( $\beta$ -2)
Musculaires	Vasoconstriction ( $\alpha$ -1)	Vasodilatation ( $\beta$ -2)
Mésentériques	Vasoconstriction ( $\alpha$ -1)	Vasodilatation ( $\beta$ -2)
Rénaux	Vasoconstriction ( $\alpha$ -1)	Vasodilatation ( $\beta$ -1 et $\beta$ -2)
Pulmonaires	Vasoconstriction ( $\alpha$ -1)	Vasodilatation ( $\beta$ -2)
Veines	Vasoconstriction ( $\alpha$ -2)	Vasodilatation ( $\beta$ -2)
Bronches	Bronchoconstriction ( $\alpha$ -2)	Bronchodilatation ( $\beta$ -2)
Rate	Splénocontraction ( $\alpha$ -1)	Relaxation ( $\beta$ -2)
Membrane nictitante	Contraction ( $\alpha$ -1)	Relâchement ( $\beta$ -2)
Utérus	Contraction ( $\alpha$ -1)	Relaxation ( $\beta$ -2)
Muscle intestinal	Relâchement ( $\alpha$ -2)	Contraction ( $\beta$ -1)
Sphincters intestinaux	Contraction ( $\alpha$ -1)	Relâchement ( $\beta$ -1)
Muscle lisse vésical	Absence de réponse	Relâchement ( $\beta$ -1)
Sphincter vésical	Contraction ( $\alpha$ -1)	Relaxation ( $\beta$ -2)
Muscle dilatateur iris	Contraction = mydriase active ( $\alpha$ -1)	0
Muscles ciliaires	Absence de réponse	Relâchement pour la vision de loin
Glandes lacrymales	Sécrétion riche en enzymes ( $\alpha$ -1)	
Muscle horripilateur	Contraction ( $\alpha$ -1)	
Glandes sudoripares de la paume des mains et de la plante des pieds	Sécrétion ( $\alpha$ -1)	
Glandes salivaires	Augmentation de la composante aqueuse ( $\alpha$ -2) Augmentation de la composante enzymatique ( $\alpha$ -1)	
Cellules de Langerhans du pancréas	Diminution de la libération d'insuline ( $\alpha$ -2)	Augmentation de la libération d'insuline ( $\beta$ -1 et $\beta$ -2)
Vésicules séminales	Contraction ( $\alpha$ -1)	Éjaculation
Organes génitaux		Stimulation de la glycolyse musculaire ( $\beta$ -1)
Métabolisme glucidique	Stimulation de la glycolyse hépatique ( $\alpha$ -1)	Stimulation de la glycolyse hépatique ( $\beta$ -2)
Tissus adipeux	Lipolyse ( $\alpha$ -2)	Lipolyse ( $\beta$ -1)
Rein	Inhibition de l'action rénale de l'hormone antidiurétique	
Appareil juxtaglomérulaire	Diminution de la sécrétion de rénine ( $\alpha$ -2)	Augmentation de la sécrétion de rénine ( $\beta$ -2)
Sécrétion de parathormone		Augmentation de la sécrétion ( $\beta$ -2)
Agrégation plaquettaire	Facilitation ( $\alpha$ -2)	
Mastocytes	Libération des médiateurs ( $\alpha$ -2)	Inhibition de la libération de médiateurs
Kaliémie	Augmentation ( $\alpha$ -1)	Baisse (pompe Na/K dépendante des récepteurs $\beta$ -2)
Fibrinolyse	Absence de réponse	Augmentation ( $\beta$ -2)
Acinus du pancréas	Baisse de la sécrétion	
Glande pinéale		Synthèse de la mélatonine
Posthypophyse		Sécrétion de l'hormone antidiurétique ( $\beta$ -1)
Récepteurs préjonctionnels ( $\beta$ -2)	Inhibition de la libération de Na <sup>+</sup> ( $\alpha$ -1, $\alpha$ -2)	
Récepteurs présynaptiques du système cholinergique	Diminution de la libération d'acétylcholine ( $\alpha$ -2)	
Hypophyse	Libération de l'hormone de croissance Inhibition de la libération de l' <i>adrenocorticotrophic hormone</i>	

Lorsque le sous-type de récepteur n'est pas précisé, c'est que sa détermination précise est encore équivoque.

<sup>a</sup> Ces vaisseaux possèdent en position extrasynaptique des récepteurs  $\alpha$ -2 postjonctionnels sensibles uniquement aux catécholamines circulantes : vaisseaux rénaux :  $\alpha$ -1 >  $\alpha$ -2 ; vaisseaux pulmonaires et mésentériques :  $\alpha$ -1 =  $\alpha$ -2 ; cérébraux :  $\alpha$ -2 >  $\alpha$ -1.

**Tableau 3.**(Suite) Effets physiologiques de la stimulation des récepteurs  $\alpha$ -1 et -2, et  $\beta$ -1 et -2.

Organes/Métabolismes	Récepteurs $\alpha$ -1 ou $\alpha$ -2	Récepteurs $\beta$ -1 ou $\beta$ -2
Système sérotoninergique central	Inhibition de la libération de sérotonine ( $\alpha$ -2)	
Ganglion du système nerveux autonome	Hyperpolarisation ( $\alpha$ -2)	
Système nerveux central	Chute du tonus sympathique ( $\alpha$ -2) Augmentation du tonus vagal ( $\alpha$ -2) Diminution de l'activité de la rénine centrale ( $\alpha$ -2) Sédation ( $\alpha$ -2) Suppression du sommeil paradoxal ( $\alpha$ -2) Analgésie médullaire ( $\alpha$ -2) Diminution de la prise d'eau Diminution de la libération d'hormone antidiurétique	

Lorsque le sous-type de récepteur n'est pas précisé, c'est que sa détermination précise est encore équivoque.

protéine kinase, elle augmente le fonctionnement des pompes à  $\text{Ca}^{++}$  du réticulum sarcoplasmique. La baisse de concentration de  $\text{Ca}^{++}$  intracellulaire qui s'ensuit entraîne un arrêt de la contraction, voire un effet vasodilatateur. Ainsi s'expliquerait la dualité des effets inotropes positifs et vasodilatateurs de certains médicaments comme les inhibiteurs des phosphodiésterases. Dans le myocarde, l'élévation d'AMPc et l'activation secondaire de la protéine kinase A jouent surtout sur la phosphorylation du canal calcique, avec entrée de  $\text{Ca}^{++}$ , et peu ou pas sur la phosphorylation de la phospholamban. Il en résulte le maintien d'une concentration élevée de  $\text{Ca}^{++}$  intracellulaire et un effet inotrope positif [16-18]. Dans les cellules vasculaires, un effet prédominant de phosphorylation de la phospholamban existerait. Le  $\text{Ca}^{++}$  serait donc pompé vers les sites de stockage du réticulum endoplasmique. La baisse de concentration de  $\text{Ca}^{++}$  intracellulaire entraînerait donc l'effet vasodilatateur [19]. L'AMPc phosphoryle d'autre part la sous-unité I de la troponine (sous-unité inhibitrice) diminuant ainsi l'affinité du complexe actine-myosine pour le  $\text{Ca}^{++}$ . Cet effet aboutit à une augmentation de la vitesse de relaxation.

L'AMPc est hydrolysé par les phosphodiésterases, le transformant en AMP. Les phosphodiésterases comportent trois isoenzymes. Seule l'isoenzyme III est spécifique de l'AMPc. Les isoenzymes I et II hydrolysent, outre l'AMPc, le guanosine monophosphate cyclique (GMPc). La stimulation des récepteurs  $\alpha$ -2 inhibe la formation d'AMPc en bloquant l'action de l'adénylyl cyclase. Pour ce faire, ils agissent via une protéine Gi (inhibitrice). Ils pourraient également bloquer directement le fonctionnement des canaux calciques par un mécanisme indépendant de l'inhibition de l'AMPc. Leurs effets biologiques s'opposent à ceux de la stimulation des récepteurs  $\beta$ .

## Dopamine

### Métabolisme de la dopamine

La synthèse de la dopamine passe par les mêmes étapes que celles de la noradrénaline. La tyrosine est hydroxylée en DOPA par la tyrosine hydroxylase. La DOPA est ensuite décarboxylée en dopamine par la DOPA décarboxylase. La dopamine synthétisée est stockée dans les granules qui migrent le long des axones jusqu'aux terminaisons nerveuses formant les vésicules synaptiques. Le facteur limitant de la synthèse est la tyrosine hydroxylase. C'est sur elle qu'agissent certaines régulations dopaminergiques. L'administration d'un antagoniste des récepteurs dopaminergiques entraîne une activation de la tyrosine bêtahydroxylase par élévation de l'affinité pour la tétrahydrobioptérine, augmentant donc la synthèse de dopamine.

### Action sur les récepteurs dopaminergiques

Les récepteurs dopaminergiques sont répartis en deux catégories fonctionnelles : les récepteurs postsynaptiques dont l'activation par la dopamine transmet l'influx nerveux, et des autorécepteurs situés sur les corps cellulaires des dendrites ou les

terminaisons présynaptiques. Ces derniers contribuent à la régulation de la synthèse et de la libération de la dopamine. La nomenclature actuelle définit quatre types principaux de récepteurs [16, 20].

#### Type DA1

Leur stimulation active un système adénylyl cyclasique aboutissant à la synthèse d'AMPc. Ce type de récepteur a une localisation postsynaptique. Il est reconnu par les agonistes et les antagonistes dopaminergiques. Parmi ces derniers figurent les neuroleptiques, en particulier les phénothiazines. Les butyrophénones ont une action antagoniste moins importante, alors que les benzamides en sont dépourvus. Ces récepteurs sont également stimulés par la bromocriptine et l'apomorphine. Si un coefficient 1 est attribué à l'affinité de la dopamine pour le récepteur DA1, la bromocriptine possède un coefficient 2 et l'apomorphine un coefficient 25. Ces récepteurs sont largement distribués dans les zones du système nerveux central où se trouvent des synapses dopaminergiques : locus niger, striatum, amygdale, noyau caudé, putamen, tubercule olfactif, hypothalamus, ganglion cervical supérieur. On les trouve également en périphérie, dans les artères rénales, mésentériques, coronaires et cérébrales. Leur stimulation par la dopamine à faible dose entraîne une vasodilatation dans ces territoires.

#### Type DA2

Les récepteurs DA2 ont une activité indépendante du système adénylyl cyclase-3'-5' AMPc, mais font intervenir le guanosine triphosphate (GTP). Dans le système nerveux central, ils sont localisés sur les membranes postsynaptiques des neurones du striatum, du système mésolimbique, de l'area postrema (vomissements) et de l'adénohypophyse. Par ailleurs, on retrouve des récepteurs DA2 sur la membrane présynaptique des neurones noradrénergiques. Leur stimulation par la dopamine inhibe la libération de la noradrénaline. Les récepteurs DA2 sont également stimulés par la bromocriptine et l'apomorphine. Ils sont antagonisés par les phénothiazines, les butyrophénones et les benzamides à fortes doses.

#### Type DA3

Il s'agit d'autorécepteurs situés dans les dendrites ou la membrane présynaptique des neurones dopaminergiques. Leur activité dépend du GTP. Ils sont inhibés par les phénothiazines, les butyrophénones et les benzamides aux doses habituelles.

#### Type DA4

Ces récepteurs sont localisés dans le striatum, l'hypophyse, le système mésolimbique. Ce sont des récepteurs postsynaptiques, dont l'activité est GTP dépendante. Ici encore, bromocriptine et apomorphine sont des substances agonistes de ces récepteurs. Les phénothiazines, les butyrophénones et les benzamides les inhibent.

## ■ Médicaments sympathomimétiques

### Adrénaline

Ce produit est une catécholamine naturelle (Tableaux 3, 4). L'adrénaline est éliminée par voie rénale et métabolisée rapidement par la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT), ou recaptée dans les granules de stockage. Son utilisation en perfusion intraveineuse est donc recommandée. Avec l'augmentation des doses de 0,1 à 1  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ , la stimulation des récepteurs  $\alpha$  devient prédominante (Fig. 2) [17]. L'adrénaline a des effets directs sur les récepteurs, indépendants donc de la libération de noradrénaline endogène. Elle a des effets inotropes positifs puissants. Elle est également bronchodilatatrice et favorise la stabilisation des membranes des cellules mastocytaires. En raison d'effets balancés sur les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ , l'adrénaline peut être utilisée par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cette possibilité est mise à profit dans l'attente de la mise en place d'un abord veineux. L'instillation intratrachéale est utilisée dans la réanimation initiale de l'arrêt cardiocirculatoire, dans l'attente, là aussi, de la mise en place d'une voie veineuse.

Cette catécholamine est tachycardisante et peut entraîner la survenue d'arythmies de type auriculaire (fibrillation) ou ventriculaire (extrasystoles, parfois en salves). Par effet sur les récepteurs  $\alpha$ , il existe un risque de vasoconstriction avec ischémie dans différents territoires : hypertension artérielle pulmonaire, oligurie par vasoconstriction rénale, vasoconstriction des artères utérines [18]. Il existe également un risque d'ischémie myocardique. Cet effet, commun à tous les agents sympathomimétiques, résulte de l'augmentation des besoins en oxygène du myocarde en relation avec la tachycardie et l'effet inotrope positif. Une coronaropathie sous-jacente est un facteur aggravant majeur. Cependant, l'effet bénéfique d'augmentation de la pression artérielle diastolique peut limiter l'ischémie en améliorant la circulation coronaire. L'adrénaline est rarement l'objet d'un phénomène de tachyphylaxie.

L'adrénaline est indiquée pour le traitement des états de choc où un effet inotrope positif puissant est recherché, éventuellement associé à un effet d'élévation des résistances vasculaires systémiques [17]. Dans l'arrêt cardiaque, l'adrénaline est le médicament de choix [17]. Il en est de même dans les situations de dissociation électromécanique, l'anaphylaxie grave et le bronchospasme. Dans ce dernier cas, l'adrénaline peut être administrée par voie intraveineuse, par aérosols ou en instillation intratrachéale. L'adrénaline peut être associée avec les autres agents sympathomimétiques pour potentialiser les effets

inotropes. L'association avec un vasodilatateur peut être le traitement de choix de certains chocs cardiogéniques pour contre-balancer les effets vasoconstricteurs de l'adrénaline [21]. Celle-ci est titrée en fonction du débit cardiaque et le vasodilatateur en fonction des résistances vasculaires systémiques.

### Noradrénaline

Ce médicament est une catécholamine naturelle (Tableaux 2-4) qui est métabolisée par la MAO et le COMT, puis rapidement éliminée par recaptage [17]. Son utilisation en perfusion continue est recommandée. L'augmentation des doses de 0,1 à 5  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  s'accompagne d'une stimulation préférentielle des récepteurs  $\alpha$ . Cette catécholamine est le plus puissant stimulant des récepteurs  $\alpha$  (Tableau 5) [17].

La noradrénaline a des effets directs sur les récepteurs. Elle augmente le retour veineux via une veinoconstriction. Elle augmente durablement la pression artérielle et redistribue le débit cardiaque vers le cœur et le cerveau [22, 23]. En revanche, elle entraîne une tachycardie modérée chez les sujets en état de choc. Ceci contraste avec la bradycardie réflexe à l'hypertension artérielle observée chez le sujet normotendu. Les puissants effets vasoconstricteurs peuvent se compliquer d'effets ischémiques sur certaines circulations locales. Le phénomène de tachyphylaxie est très rare.

L'efficacité est remarquable dans tous les états de choc où la vasodilatation prédomine, comme le sepsis et l'anaphylaxie (après l'adrénaline) [22-24]. La noradrénaline est l'agent vasoconstricteur utilisé en première ligne chez les patients en choc septique [25]. Cette catécholamine vasoconstrictrice ne doit jamais être utilisée lorsque les résistances vasculaires systémiques sont élevées (supérieures à 1 200 dynes.cm<sup>-5</sup>) [26]. Elle restaure en revanche les circulations régionales dans les états septiques avec vasodilatation [27]. Du fait d'intenses propriétés vasoconstrictrices, l'association avec un inotrope puissant (dobutamine) peut être très utile, la noradrénaline étant titrée en fonction des résistances vasculaires et l'agent inotrope en fonction du débit cardiaque.

### Dopamine

Il s'agit d'une catécholamine naturelle (Tableaux 3, 4) [17]. Le produit est rapidement éliminé par recaptage. Son utilisation en perfusion continue est recommandée. Une courbe dose-réponse a été établie avec trois plages approximatives [28, 29]. De 1 à 3  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ , l'action est préférentielle sur les récepteurs dopaminergiques de type DA1. Cet effet est maximal à 3  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ . À ces faibles doses, les récepteurs de type

**Tableau 4.** Effets comparés cardiaques et vasculaires des principales catécholamines (0 à 6+ : puissance de l'effet).

Produits	Effet	Doses $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	Cœur			Vaisseaux		
			Contractilité ventricules oreillettes $\beta$ -1 et $\beta$ -2 $\alpha$ -1	Fréquence $\beta$ -1	Conduction Troubles du rythme $\beta$ -1	Dilatation $\beta$ -2	Constriction $\alpha$ -1 et 2	Diurèse Circulation splanchnique DA1
Adrénaline	Direct	0,1→5	5+	4+	4+	2+	2+ à 5+	0
Adrénaline®		$\beta \rightarrow \alpha$						
Noradrénaline	Direct	0,1 → 5	2+ à 3+	5+	4+	0 à +	6+	0
Noradrénaline®		$\beta \rightarrow \alpha$		Bradycardie (sujet normal)				
Dopamine	Direct	3 → 40	3+	3+	3+	2+	0 à 4+	3+ (effet direct)
Dopamine®	Indirect <sup>a</sup>	DA→ $\beta$ → $\alpha$						
Isoprénaline	Direct	0,01 → 1	6+	5+	6+	6+	0	0
Isuprel®								
Dobutamine	Direct	3 → 25	4+	2+	3+	+ à 2+	0 à +	0
Dobutrex®							> 15 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	
Dopexamine	Direct	0,5 → 6	0 à +	0 à +	0 à +	2+	0	2+
Dopacard®								

<sup>a</sup> Les effets indirects sont liés à une libération de noradrénaline endogène qui s'épuise en cas d'insuffisance cardiaque ou d'état de choc prolongé.

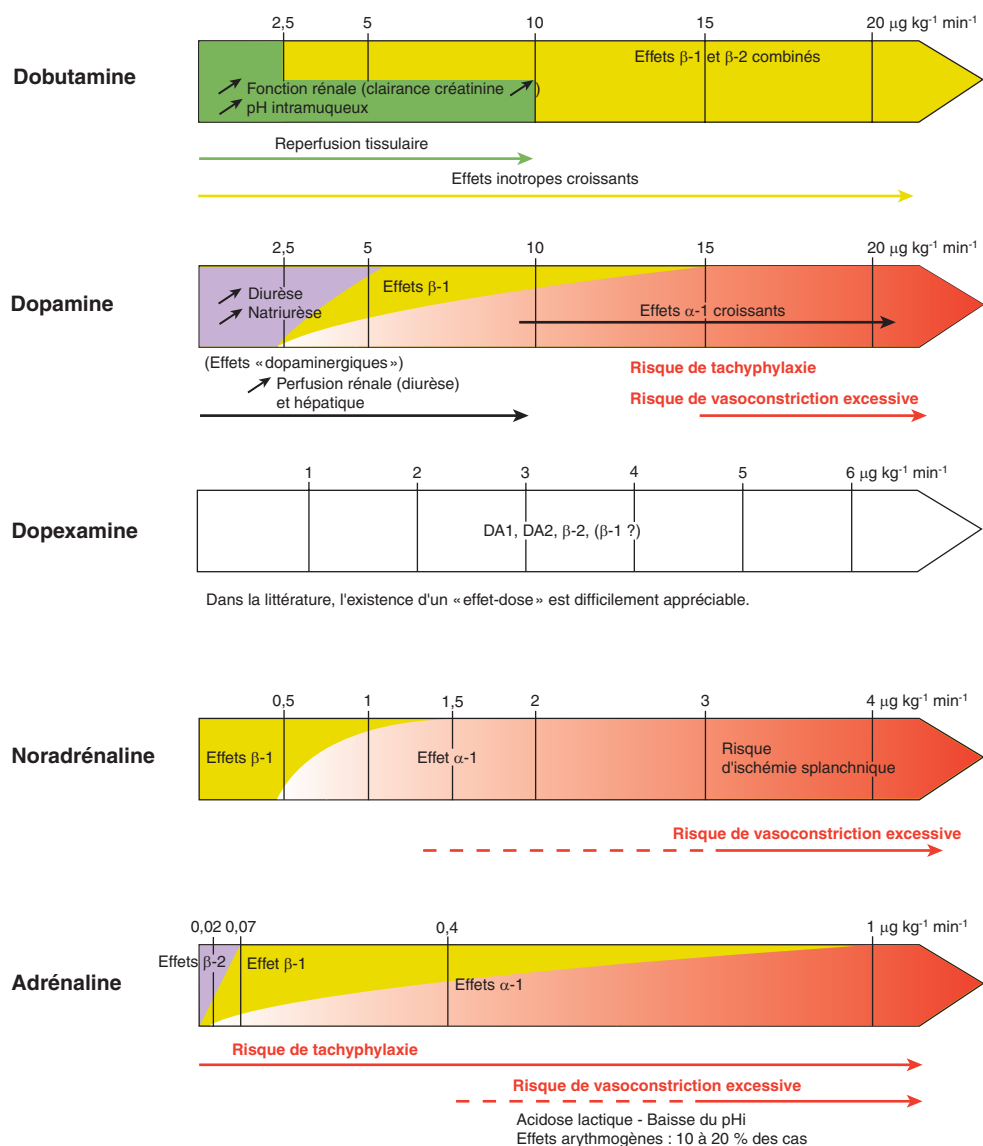


Figure 2. Principaux effets pharmacologiques des catécholamines.

Tableau 5.

Puissance relative de divers vasoconstricteurs sur les vaisseaux résistifs.

Noradrénaline (Noradrénaline <sup>®</sup> )	1
Métaraminol <sup>a</sup> (Aramine <sup>®</sup> )	0,09
Phényléphrine (Néosynéphrine <sup>®</sup> )	0,07
Tyramine <sup>a</sup>	0,01
Méphentermine <sup>a</sup> (Wyamine <sup>®</sup> )	0,005
Éphédrine (Éphédrine <sup>®</sup> )	0,002
Méthoxamine <sup>a</sup> (Vasoxy <sup>1</sup> <sup>®</sup> )	0,002

<sup>a</sup> Produits non commercialisés en France.

DA2 sont également stimulés, ce qui ajoute un effet vasodilatateur supplémentaire. La stimulation des récepteurs  $\alpha$  commence dès  $5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  et annule progressivement les effets de la stimulation des récepteurs DA2. La vasoconstriction devient nette dès la dose de  $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  (Fig. 2). De 3 à  $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ , l'action sur les récepteurs  $\beta$ -1 et  $\beta$ -2 est prédominante. Au-delà de  $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ , l'action est mixte, à la fois sur les récepteurs  $\beta$ -1 et  $\beta$ -2, et sur les récepteurs  $\alpha$ . La dopamine a des effets directs sur les récepteurs adrénergiques [28, 29]. Dans des modèles animaux, elle augmente les perfusions hépatosplanchnique et rénale [16, 28, 29]. À des doses allant de 2 à  $4 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ , elle stimule des récepteurs  $\alpha$ -2 veineux et augmente le retour veineux par vasoconstriction. Cette propriété est mise à profit dans les chocs avec baisse du retour

veineux (par exemple dans la phase initiale du choc hémorragique). À forte dose (supérieure à  $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ), la dopamine a des effets vasopresseurs marqués [30, 31].

L'action sur les récepteurs adrénergiques est également en partie indirecte [29, 30]. Dans les situations de détresse cardiocirculatoire, les stocks de noradrénaline endogène sont épuisés par l'intense stimulation adrénergique secondaire à l'hypotension artérielle. Les effets de la dopamine sont alors considérablement diminués. Quand le retour veineux des patients n'est pas optimisé, son administration peut résulter en une tachyarythmie avec hypotension artérielle. Les effets inotropes positifs de la dopamine sont inférieurs à ceux de la noradrénaline et de l'adrénaline. Les risques d'ischémie par vasoconstriction sont identiques à ceux de l'adrénaline. La dopamine est indiquée dans les chocs avec bas débit cardiaque et/ou résistances vasculaires systémiques abaissées [31, 32]. Elle est également employée comme traitement adjuvant à l'expansion volémique à la phase initiale des chocs hypovolémiques.

En cas de choc cardiogénique avec un bas débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques élevées, l'association de la dopamine avec un vasodilatateur est particulièrement adaptée. La dopamine est titrée en fonction du débit cardiaque (effet inotrope) et le vasodilatateur en fonction des résistances. Comme dans tout traitement de ce type, la vasodilatation contribue à diminuer le retour veineux et une baisse trop importante de la précharge ventriculaire doit être compensée par une expansion volémique adaptée.

## Isoprénaline

L'isoprénaline est une catécholamine synthétique (Tableaux 3 et 4) [17]. Elle est rapidement éliminée de l'organisme par métabolisation hépatique (conjugaison) ou par transformation par la MAO et la COMT. Son utilisation en perfusion continue est recommandée. La fourchette de doses va de 0,01 à 1  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ . L'effet est direct sur les récepteurs. L'isoprénaline possède l'activité inotrope positive la plus puissante de toutes les catécholamines. Elle a une puissante action bronchodilatatrice qui est observée par voie systémique ou trachéale. Elle améliore la conduction auriculoventriculaire. Elle représente le traitement d'urgence de première intention des blocs auriculoventriculaires complets en attendant la mise en place d'un entraînement électrosystolique.

L'isoprénaline n'est pas un agent vasopresseur. Lors de son administration, la pression artérielle peut diminuer en dépit de l'augmentation du débit cardiaque. De plus, il existe un risque de détournement du flux sanguin vers la peau et les muscles au détriment du rein, du cœur et du cerveau [32]. La tachycardie est fréquente et importante avec arythmies (souvent de type ventriculaire). Il a été rapporté des cas d'ischémie, voire de nécrose myocardique, par l'association de tachycardie, d'augmentation de l'inotropisme, de baisse de la pression artérielle et possible vol coronarien (par une vasodilatation coronaire directe qui annule l'autorégulation) [33]. La tachyphylaxie est très rare.

L'isoprénaline est utilisée dans les syndromes de bas débit cardiaque avec baisse modérée ou absente de la tension artérielle, lorsqu'un effet inotrope puissant est nécessaire et qu'une tachycardie n'est pas néfaste (choc septique, chirurgie des cardiopathies congénitales, transplantation cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire avec défaillance ventriculaire droite). Dans un modèle expérimental de cardiomyopathie dilatée, l'extraction myocardique de l'oxygène est préservée chez les chiens traités par isoprénaline, alors qu'elle diminue chez ceux traités avec la dobutamine. Un effet bénéfique de l'action sur les récepteurs  $\beta$ -2 est suggéré [34].

L'isoprénaline est indiquée dans l'état de mal asthmatique, en cas d'échec des  $\beta$ -2 mimétiques. L'intoxication par les  $\beta$ -bloquants est une indication de cette catécholamine après échec de l'emploi de dobutamine. L'isoprénaline peut s'associer à la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline pour obtenir un effet inotrope positif plus puissant en bénéficiant des effets  $\alpha$  de ces produits [35].

## Dobutamine

La dobutamine est une catécholamine synthétique (Tableaux 3, 4) (Fig. 2) [17]. Elle est rapidement éliminée de l'organisme par conjugaison hépatique et transformation par la COMT. Son absence de métabolisation par la MAO en fait un excellent choix (à faible dose) chez les sujets traités par un inhibiteur de la MAO. Son utilisation en perfusion continue est recommandée. La fourchette de doses va de 3 à 20  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ . L'effet est direct sur les récepteurs [36]. Les effets inotropes positifs sont puissants. La dobutamine entraîne des vasodilatations pulmonaire et systémique, bien que moins marquées que celles de l'isoprénaline. Celles-ci sont liées à une diminution de la postcharge des deux ventricules. Cette diminution est secondaire à une baisse de la pression et du volume télédiastolique ventriculaire consécutive à l'augmentation du volume d'éjection systolique. Il existe une baisse fréquente de la pression télédiastolique du ventricule gauche, ce qui peut améliorer la perfusion myocardique [33, 36]. L'effet de la dobutamine est modéré sur la fréquence cardiaque. Il est moins marqué que celui de l'isoprénaline, semblable à celui de la dopamine.

Tachycardie et arythmies sont possibles, notamment à fortes doses [36]. Une hypotension artérielle est également possible si la baisse des résistances vasculaires périphériques excède l'augmentation du débit cardiaque. La dobutamine est un pur agent inotrope positif [37, 38]. Un syndrome de vol coronarien est possible du fait de l'effet vasodilatateur. Un détournement du flux sanguin des reins et du système splanchnique vers la

peau et les muscles du fait de l'effet vasodilatateur est possible. La tachyphylaxie est rare avec cette catécholamine.

La dobutamine est parfaitement adaptée au traitement des syndromes de bas débit cardiaque avec résistances vasculaires systémiques élevées, comme le choc cardiogénique, surtout en cas de coronaropathie sous-jacente. Ceci est lié aux effets favorables, bien qu'inconstants, de ce produit sur la balance besoins-apports en oxygène de la circulation coronaire [36]. Cette catécholamine ne doit pas être utilisée seule en cas de résistances vasculaires systémiques basses. Les effets inotropes et vasodilatateurs de la dobutamine sont indissociables [36]. La dobutamine peut s'associer aux autres agents inotropes positifs pour potentialiser leurs effets. L'association avec un vasoconstricteur puissant comme la noradrénaline est particulièrement adaptée au traitement du choc septique [39]. La dobutamine est titrée en fonction du débit cardiaque et la noradrénaline en fonction des résistances vasculaires systémiques.

### “ Points essentiels

- L'adrénaline agit de façon à peu près équilibrée sur les récepteurs  $\alpha$ -1 et  $\beta$ -1 adrénergiques. Elle augmente la pression artérielle et le débit cardiaque.
- La noradrénaline agit essentiellement sur les récepteurs  $\alpha$ -1 adrénergiques et augmente la pression artérielle.
- À doses moyennes (de 3 à 10  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ), la dopamine agit sur les récepteurs  $\beta$ -1 adrénergiques. À doses élevées (> 10  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ), elle active les récepteurs  $\alpha$ -1 adrénergiques. Elle agit alors surtout sur la pression artérielle.
- L'isoprénaline (la plus puissante) et la dobutamine agissent sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. Il ne faut pas, en général, attendre une élévation de la pression artérielle avec ces deux médicaments.

## Dopexamine

La dopexamine est une catécholamine synthétique (Tableaux 3, 4) (Fig. 2) [17]. Elle agit sur les récepteurs DA1 (muscle lisse des artères rénales, mésentériques, coronaires et cérébrales) avec un tiers de la puissance de la dopamine [40, 41]. Sur les récepteurs DA2, la dopexamine a une action six fois moins puissante que celle de la dopamine. Sur les récepteurs  $\beta$ -1, l'effet est modeste. Sur les récepteurs  $\beta$ -2, la dopexamine est 60 fois plus puissante que la dopamine [41]. La dopexamine n'a pas d'effet sur les récepteurs  $\alpha$ -1. Ce n'est pas un agent vasoconstricteur. Elle s'emploie à des doses allant de 0,5 à 3  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ . Au-delà de cette dose, il existe un risque d'hypotension et de tachycardie (Tableau 4).

La dopexamine augmente les perfusions hépatique, rénale et mésentérique. En cas de défaillance cardiaque prolongée, la densité des récepteurs  $\beta$  myocardiques diminue (phénomène de désensibilisation). Cet effet affecte principalement les récepteurs  $\beta$ -1. Les récepteurs  $\beta$ -2 restent fonctionnels. La dopexamine, agoniste des récepteurs  $\beta$ -2, pourrait donc trouver une indication de choix dans ces situations en remplacement des agonistes  $\beta$ -1 type adrénaline ou dopamine [40, 41]. Avec la dopexamine, il existe un risque de baisse de la pression artérielle. L'effet inotrope positif est faible.

On peut utiliser la dopexamine dans les syndromes de bas débit cardiaque avec des résistances vasculaires systémiques élevées sous réserve d'une pression artérielle maintenue [41]. La prévention de l'insuffisance rénale aiguë par la dopexamine n'a pas été démontrée chez l'homme. La dopexamine pourrait théoriquement s'associer avec la noradrénaline et la dopamine pour potentialiser ses effets inotropes et combattre une intense vasoconstriction.



**Tableau 6.**

Effets comparés cardiaques et vasculaires (catécholamines et sympathomimétiques non catécholaminergiques) (0 à 2+ : puissance de l'effet).

Produits	Effet	Doses	Cœur			Vaisseaux	
			Contractilité ventricules oreillettes $\beta$ -1 et $\beta$ -2 ? $\alpha$ -1	Fréquence $\beta$ -1	Conduction Troubles du rythme $\beta$ -1	Vasodilatation $\beta$ -2	Vasoconstriction $\alpha$ -1 et 2
Éphédrine	Direct+	De 5 à 30 mg IVD	+	+	+	?	2+
Éphédrine®	Indirect++	Pas de perfusion					
Métaraminol	Direct+	De 1 à 10 mg IVD	+		+	?	2+
Aramine®	Indirect++ <sup>a</sup>	Pas de perfusion					
Phényléphrine	Direct	De 0,1 à 1 mg IVD	0 à +	0	0	0	2+
Néosynéphrine®		De 0,1 à 0,3 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$	(récepteurs $\alpha$ )				
Méthoxamine	Direct	De 2 à 10 mg IVD	0	0	0	0	2+
Vasoxyl®		Pas de perfusion					
Méphentermine	Direct++	De 10 à 30 mg IVD	+	+	+	0	2+
Wyamine®	Indirect+++	De 5 à 10 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$					

IVD : intraveineuse directe.

<sup>a</sup> Les effets indirects sont liés à une libération de noradrénaline endogène qui s'épuise en cas d'insuffisance cardiaque ou d'état de choc prolongé.

## Éphédrine

L'éphédrine est un sympathomimétique non catécholaminergique d'origine végétale (Tableau 6) [17]. Cet agent n'est pas métabolisé par la MAO et la COMT. Il est éliminé par voie rénale. En raison de l'action indirecte par libération de noradrénaline endogène, il n'est pas indiqué en cas de traitement par les inhibiteurs de la MAO. Ce produit n'est pas recommandé pour une utilisation en perfusion continue. L'utilisation est possible par voie intraveineuse en bolus pour une courte durée, mais également par voie intramusculaire, sous-cutanée et orale.

L'éphédrine associe des effets vasopresseurs et inotrope positif (Tableau 6). La durée d'action est cinq à six fois celle de l'adrénaline. Elle est peu tachycardisante. Parce qu'elle n'entraîne pas de vasoconstriction utérine, elle a longtemps été un traitement de choix en obstétrique. Les effets sont indirects sur les récepteurs adrénergiques. Les effets hémodynamiques sont modérés par comparaison avec ceux des vasopresseurs vus précédemment. L'éphédrine est inefficace si les stocks de noradrénaline sont épuisés, comme dans l'insuffisance cardiaque évoluée ou les états de choc prolongés. La tachyphylaxie est constante et contre-indique toute utilisation prolongée. L'éphédrine est dangereuse en cas de traitement par les inhibiteurs de la MAO du fait de la libération de noradrénaline.

Elle est indiquée dans le traitement temporaire d'une hypotension par baisse du débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques. C'est le cas lors d'anesthésies locorégionales ou de surdosage en anesthésiques généraux. On peut également utiliser cet agent pour le traitement temporaire d'une hypovolémie en association à l'expansion volémique.

## Phényléphrine

C'est un agent adrénergique synthétique non catécholaminergique (Tableau 6) [17]. L'effet inotrope positif serait dû à la stimulation des récepteurs  $\alpha$ -1 myocardiques, et non à la stimulation des récepteurs  $\beta$ . L'élimination est rapide et ne dépend que de la MAO. Ce produit s'utilise en perfusion continue ou en injection intraveineuse directe, à la dose de 100  $\mu\text{g}$ , avec un effet en 30 à 40 secondes. Il ne faut surtout pas réinjecter avant la fin de ce délai.

L'effet est direct sur les récepteurs. La phényléphrine a un effet antiarythmique sur les troubles rythmiques auriculaires par action quinidine-like. Elle s'administre par voie intraveineuse mais les voies intramusculaire et sous-cutanée sont possibles. Il n'y a pas d'effet inotrope positif. La phényléphrine augmente le travail cardiaque par augmentation de la postcharge. Elle diminue possiblement la perfusion du rein et du système splanchnique. Une tachyphylaxie modérée est fréquente. La phényléphrine est utilisée pour traiter les hypotensions avec

baisse des résistances vasculaires systémiques. Ceci est observé lors du choc septique, d'anesthésies locorégionale ou générale, de surdosage en agents vasodilatateurs. C'est le produit de choix chez les coronariens et les sujets présentant une sténose aortique.

### “ Points forts

- L'éphédrine et la phényléphrine sont des agents qu'il n'est pas recommandé d'utiliser en perfusion prolongée. Ces médicaments sont principalement utilisés sur une courte période, par bolus, éventuellement répétés. Leurs indications de choix sont les perturbations hémodynamiques qui sont rapidement évolutives.
- On préfère l'éphédrine lorsque la fréquence cardiaque est basse (produit tachycardisant par libération de noradrénaline endogène) et la phényléphrine lorsque la fréquence cardiaque est élevée (supérieure à 90 battements par minute).

## Catécholamines diverses non commercialisées en France

Le métaraminol est un agent synthétique non catécholaminergique (Tableau 5) [17]. Ses effets vasopresseurs sont comparés dans les Tableaux 5 et 6 à ceux des autres agents adrénergiques. Les effets sur le débit cardiaque sont modestes. Son effet dans le choc septique est comparable à celui de la noradrénaline [42]. L'utilisation est possible par voie intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée. Les indications et les inconvénients sont ceux de l'éphédrine. Un phénomène de tachyphylaxie est fréquent.

La méthoxamine est un agent synthétique non catécholaminergique (Tableau 6) [17]. Les effets durent de 60 à 90 minutes. L'utilisation en perfusion continue n'est pas recommandée. Les effets sont directs sur les récepteurs. Les voies intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée sont possibles. La méthoxamine est indiquée dans les détresses cardiocirculatoires avec baisse des résistances vasculaires systémiques. Comme tous les agents avec une action vasoconstrictrice prédominante, cet agent ne doit pas être utilisé si une élévation des résistances vasculaires systémiques est suspectée, notamment chez les sujets ayant une réserve de contractilité cardiaque limitée.

La méphentermine est un agent adrénérgique non catécholaminérgique (Tableau 6) [17]. L'utilisation se fait par voie intraveineuse directe ou en perfusion. L'utilisation par voie intramusculaire ou sous-cutanée est possible. Le produit a des effets vasopresseurs et inotropes positifs, mais ses effets sur les récepteurs adrénérgiques sont indirects. Les inconvénients et les indications sont ceux de l'éphédrine.

## ■ Utilisation clinique des agents sympathomimétiques

Le préalable indispensable est l'obtention d'une précharge ventriculaire optimale par une expansion volémique. En cas d'hypovolémie ou de sepsis, un objectif de pression veineuse centrale supérieure à 8 mmHg ou de pression de l'artère pulmonaire occluse (PAPO) supérieure à 15 mmHg est habituellement retenu. En cas de troubles de la complaisance ventriculaire (coronariens, hypertendus), une PAPO de 18 mmHg est recommandée. On utilise chez les patients recevant des agents sédatifs dont les poumons sont ventilés mécaniquement les variations de la pression pulsée ( $\Delta$ PP) ou du volume systolique (SVV). L'objectif est alors d'obtenir un  $\Delta$ PP inférieur à 12 % ou un SVV inférieur à 10 % [43]. Des données échocardiographiques peuvent également prédire avec acuité la réserve de précharge. Après obtention d'une précharge optimale, si les signes de défaillance circulatoire persistent, l'utilisation des agents cardiovasoactifs est licite [44, 45].

Les Tableaux 7 et 8 exposent un choix raisonné des agents adrénérgiques en fonction des paramètres hémodynamiques. De façon générale, tous ces agents nécessitent une voie de perfusion séparée (cathéter multilumière ou cathéter à part) pour

## “ Points essentiels

- Chez certains patients, une hypotension majeure (pression artérielle moyenne inférieure à 50 mmHg) met en jeu la survie en raison d'un risque de désamorçage de la pompe cardiaque ou de baisse des perfusions cérébrale et coronaire. Dans cette situation, un traitement vaso-presseur (donc jamais la dobutamine, ni l'isoprénaline, ni la dopexamine) doit être prescrit en même temps que l'expansion volémique, sans attendre que des valeurs maximales de précharge soient obtenues.
- On utilise :
  - l'adrénaline : de 50 à 100  $\mu$ g par voie intraveineuse en bolus ;
  - la noradrénaline : de 0,1 à 0,2  $\mu$ g  $\text{kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  ;
  - la dopamine : plus de 15  $\mu$ g  $\text{kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  ;
  - l'éphédrine : de 5 à 30 mg en bolus intraveineux ;
  - la phényléphrine : 100  $\mu$ g en bolus intraveineux.

éviter les à-coups de perfusion (injections, prélèvements, prises de pression veineuse centrale) et les mélanges avec les solutés incompatibles (alcalins). Pour la noradrénaline et la dopamine, une voie veineuse centrale est préférable pour éviter tout risque de diffusion avec nécrose cutanée à partir d'une voie périphérique.

L'utilisation des vasoconstricteurs puissants (dopamine à dose  $\alpha$ , noradrénaline) est réservée aux cas où existent une baisse de

**Tableau 7.**

Choix d'un traitement cardiovasoactif (+ : puissance de l'effet ; - : pas d'effet).

	Adrénaline	Noradrénaline	Dopamine	Dobutamine	Isoprénaline
Index cardiaque inadéquat <sup>a</sup> ( $\text{SvcO}_2 > 70\%$ )	±	+++	±	-	-
Index cardiaque inadéquat ( $\text{SvcO}_2 \leq 70\%$ ) <sup>a</sup>	+++	-	++	+++	+++
Résistances vasculaires systémiques basses $\leq 600\text{-}800 \text{ dynes}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$	++	++++	+++	-	-
Résistances vasculaires systémiques élevées $\geq 1\ 200\text{-}1\ 500 \text{ dynes}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$	-	-	-	+++	++
PVC $> 12 \text{ mmHg}$	+++	±	±	+++	+++
PVC $< 8 \text{ mmHg}$	±	±	±	-	-

$\text{SvcO}_2$  : saturation de l'hémoglobine du sang veineux central en oxygène ; PVC : pression veineuse centrale.

<sup>a</sup> sous réserve que le patient ne soit pas anémique (taux d'hémoglobine supérieur à 9 g.dl<sup>-1</sup>), hypoxémique ( $\text{SpO}_2 > 90\%$ ), ni agité, ni algique.

**Tableau 8.**

Traitement d'une défaillance cardiocirculatoire.

IC	PAPO	PA	Traitement
Inadéquat ( $\text{SvcO}_2 < 70\%$ )	Basse : - choc cardiogénique $< 18 \text{ mmHg}$ - sepsis et hypovolémie $< 8 \text{ mmHg}$	Basse (choc avec diminution du retour veineux)	Expansion volémique
Inadéquat ( $\text{SvcO}_2 < 70\%$ )	Élevée	Basse (choc cardiogénique)	Inotrope + (± vasodilatateur si $\text{RVS} > 1\ 200 \text{ dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ )
Adéquat ( $\text{SvcO}_2 \geq 70\%$ )	Normale ou ± élevée	Basse (choc hyperkinétique)	Vasoconstricteur (noradrénaline)
Inadéquat ( $\text{SvcO}_2 < 70\%$ )	Élevée	Normale (choc cardiogénique à PA conservée)	Inodilateurs <sup>a</sup> ou inotrope + (dobutamine, adrénaline) ou les deux
Adéquat ( $\text{SvcO}_2 \geq 70\%$ )	Élevée	Normale (insuffisance cardiaque aiguë)	Inodilateurs <sup>a</sup> ± diurétique

IC : index cardiaque ; PAPO : pression de l'artère pulmonaire occluse ; PA : pression artérielle ; RVS : résistances vasculaires systémiques ;  $\text{SvcO}_2$  : saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang veineux central.

<sup>a</sup> inodilateurs : amrinone, milrinone, énoximone, dopexamine, lévosimendan.

la pression artérielle associée à un débit cardiaque normal ou élevé, comme dans le choc septique. Ils sont utilisés pour restaurer des valeurs normales de pression artérielle moyenne, c'est-à-dire au-delà de 65 mmHg [46, 47]. Ceci est fondamental puisque des valeurs trop élevées induisent une diminution du débit cardiaque par augmentation de post-charge ventriculaire. Ces agents sont formellement contre-indiqués lorsque les résistances dépassent 1 200 à 1 400 dynes.sec.cm<sup>-5</sup> [40, 41]. Lors de leur utilisation, il faut surveiller régulièrement les valeurs de pression artérielle moyenne et les signes de vasoconstriction cutanée pour titrer les doses en fonction des effets. Chez les sujets atteints d'une cardiopathie, le choix entre un agent inotrope et un agent vasodilatateur pour traiter une défaillance cardiaque dépend de la pression artérielle et de la cardiopathie sous-jacente. Les vasodilatateurs peuvent être utilisés avec prudence si la pression artérielle est normale et si le sujet a une cardiopathie ischémique dilatée ou une insuffisance valvulaire. Les pressions de remplissage ventriculaire sont surveillées.

L'association d'un agent inotrope positif, en pratique la dobutamine, et d'un agent vasodilatateur (nitroglycérine) est intéressante chez les sujets hypertendus. Cette association est supérieure à l'utilisation de chaque médicament pris individuellement [44, 45]. L'agent inotrope augmente le volume systolique en renforçant la contraction cardiaque et l'agent vasodilatateur en réduisant la postcharge. L'association diminue les pressions de remplissage ventriculaire. Une expansion volémique secondaire peut d'ailleurs être nécessaire. Les résistances vasculaires systémiques sont surveillées. Dans ce contexte, elles peuvent diminuer sans altérer le niveau de pression artérielle, voire en l'améliorant par augmentation du volume systolique [44, 45].

## Sympathomimétiques et choc hémorragique

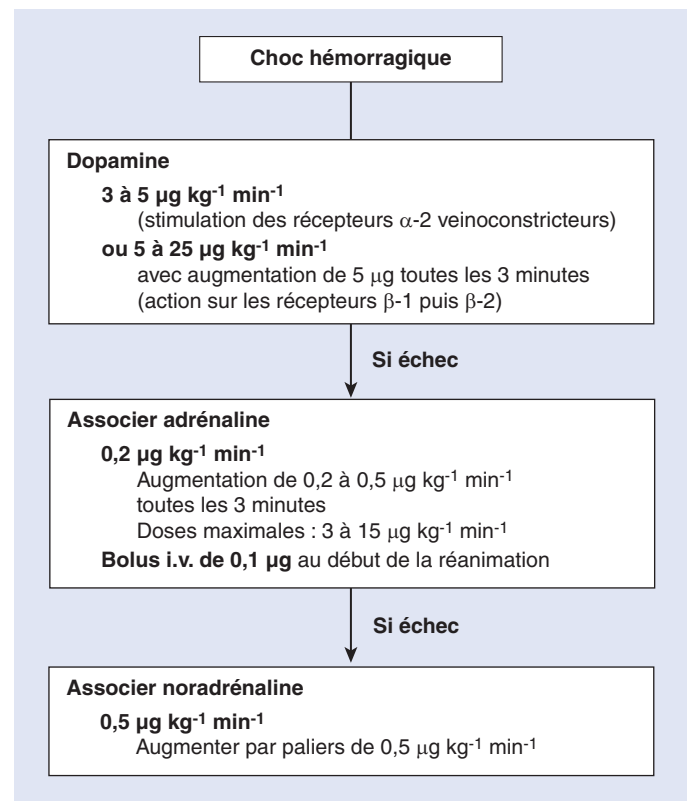
Seul l'arrêt du saignement permet au patient de recouvrer un statut hémodynamique stable. L'objectif thérapeutique principal consiste à appliquer un traitement d'hémostase de la ou des lésions hémorragiques, chirurgie ou endoscopie dans la grande majorité des cas, embolisation plus rarement, traitement médical parfois. Les catécholamines sympathomimétiques sont utilisées en cas d'inefficacité de l'expansion volémique pour éviter le désamorçage cardiaque. Elles sont indispensables quand une pression artérielle moyenne supérieure à 80 mmHg est nécessaire. Ceci s'applique notamment chez le traumatisé crânien ou rachidien, afin de maintenir une pression de perfusion cérébrale ou médullaire suffisante.

Il n'existe aucun consensus sur la catécholamine à utiliser en priorité dans le choc hémorragique (Fig. 3) [44, 45]. La dopamine a longtemps été utilisée en première intention. La noradrénaline tend actuellement à être préférée. Elle a un effet inotrope positif qui a peu de traduction en termes d'augmentation du débit cardiaque, du fait de l'augmentation rapide des résistances vasculaires. L'effet chronotrope négatif avec une bradycardie réflexe est observé si une hypertension artérielle marquée survient. Ceci n'est généralement pas le cas lors d'un choc hémorragique. Bien que la noradrénaline soit une arme efficace pour restaurer la pression artérielle en cas de choc hémorragique, cet effet est obtenu au détriment du débit cardiaque. La dose à utiliser est de 0,5 à 5 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>.

L'adrénaline a un effet direct sur les récepteurs β et α. C'est un puissant agent inotrope positif, dose-dépendant. L'effet chronotrope est plus marqué à faible dose que pour des doses élevées. L'adrénaline est chronotrope et bathmotrope positive (troubles du rythme), et vasoconstrictrice au-delà de certaines doses. Son utilisation est possible dans les chocs hémodynamiques réfractaires aux autres catécholamines [17, 25]. La dobutamine n'a aucune place à ce stade de la réanimation.

## Sympathomimétiques et choc cardiogénique

Le profil hémodynamique du choc cardiogénique est caractérisé par une baisse de la pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg non corrigée par l'expansion volémique, un index cardiaque inférieur à 2,2 l.min<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup>, des pressions de remplissage ventriculaire élevées (PAPO supérieure à 18 mmHg) et des



**Figure 3.** Arbre décisionnel. Emploi des catécholamines dans le choc hémorragique. i.v. : intraveineux.

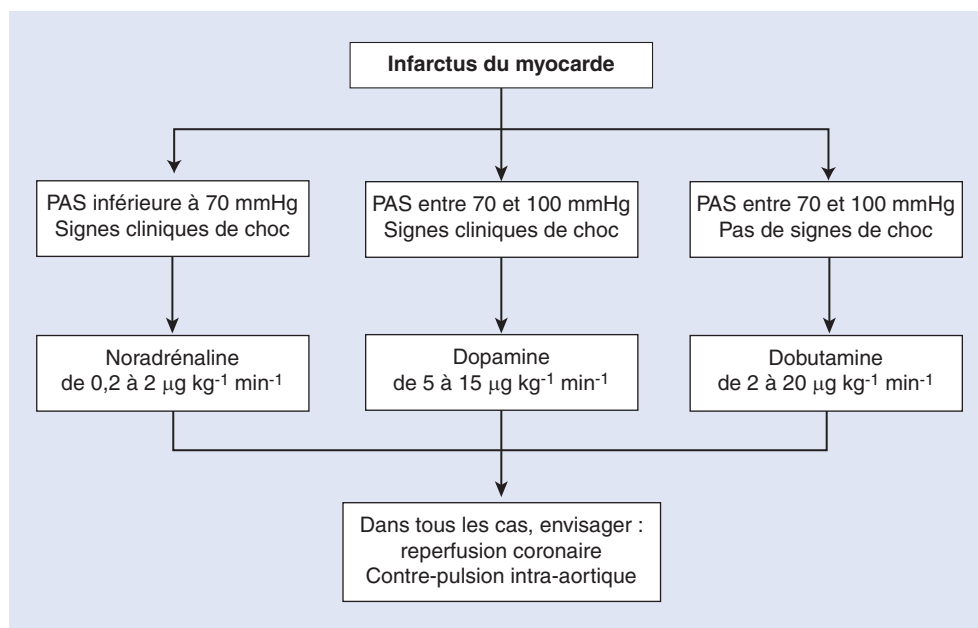
résistances vasculaires périphériques fortement augmentées [48]. Plus rarement, le choc cardiogénique est lié à une défaillance élective ou prédominante du ventricule droit : la pression auriculaire droite devient égale ou supérieure à la pression de l'oreillette gauche [49].

Le choc cardiogénique est le plus souvent secondaire à un infarctus du myocarde aigu. Il peut également être lié à l'évolution terminale des cardiopathies dilatées, à une myocardite aiguë, à une valvulopathie, à une tamponnade, à une embolie pulmonaire massive, à des lésions traumatiques cardiaques ou des gros vaisseaux, à une intoxication, à des troubles du rythme ou à une cardiomyopathie. Des cas surviennent après circulation extracorporelle.

Le traitement prioritaire est étiologique : réduction d'un trouble du rythme, ponction-évacuation d'une tamponnade, thrombolyse (infarctus du myocarde, embolie pulmonaire), angioplastie coronaire [49]. La place des catécholamines est résumée dans la Figure 4. L'effet à long terme de la dobutamine pourrait être néfaste, ce qui incite à l'utiliser de façon rationnelle [50]. En cas d'échec de la réanimation hémodynamique, la mise en place d'une contre-pulsion intra-aortique est discutée.

### “ Points forts

- Dans les recommandations pour le traitement du choc cardiogénique de l'infarctus du myocarde, la noradrénaline a une place de choix au stade initial en dépit de son effet modéré ou nul sur le débit cardiaque.
- Le but est d'éviter un décès par hypotension marquée. L'élévation de pression artérielle maintient, voire améliore, les circulations cérébrales et coronaires.
- Secondairement, un effet sur le débit cardiaque est obtenu avec la dopamine ou la dobutamine. Cette séquence thérapeutique s'impose lorsque la pression artérielle systolique est inférieure à 70 mmHg (Fig. 4).



**Figure 4.** Arbre décisionnel. Emploi des catécholamines dans le choc cardiogénique de l'infarctus du myocarde (d'après [48]). PAS : pression artérielle systolique.

## Sympathomimétiques et choc septique

Les catécholamines sont indispensables pour le traitement de l'hypotension artérielle et de la défaillance cardiaque, principales causes de mortalité précoce du choc septique [38, 51].

Les anomalies hémodynamiques habituellement observées sont :

- une augmentation de la fréquence cardiaque ;
- une augmentation du débit cardiaque après correction des anomalies du retour veineux malgré une dysfonction myocardique sous-jacente, expliquée par la tachycardie conjuguée à la vasodilatation ;
- une diminution des résistances vasculaires périphériques, due au faible tonus artériolaire ;
- une élévation des résistances vasculaires pulmonaires, avec pour conséquence une hypertension artérielle pulmonaire.

La réanimation hémodynamique des patients présentant une hypotension ou une augmentation de la lactatémie est une urgence [38, 51]. Ses objectifs sont [37] :

- une pression veineuse centrale (PVC) de 8 à 12 mmHg, sachant que la pertinence de la PVC pour évaluer la précharge est contestée [52] ;
- une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg ;
- un débit urinaire supérieur à 0,5 ml kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> ;
- une saturation veineuse centrale en oxygène (SvcO<sub>2</sub>) supérieure à 70 %.

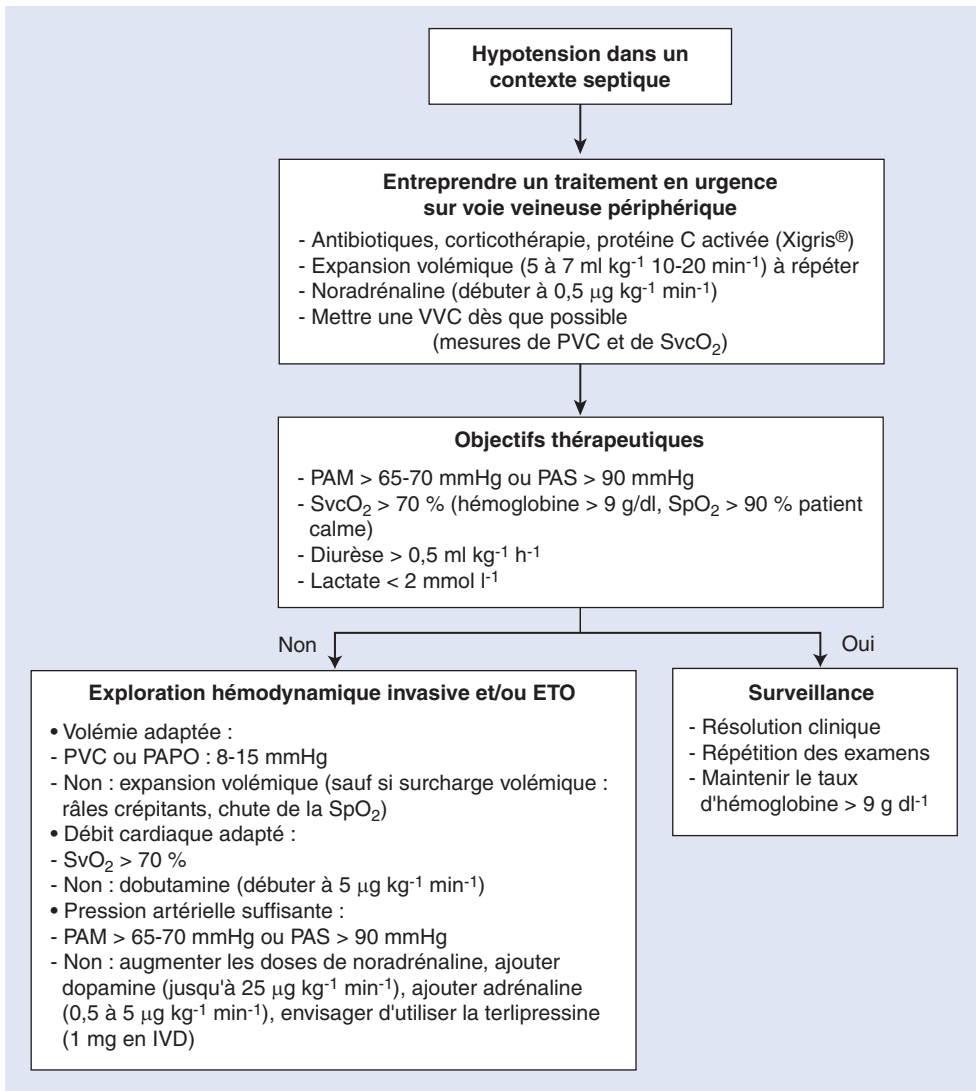
Le traitement vasopresseur est débuté lorsque l'expansion volémique n'a pas restauré une pression artérielle et une perfusion d'organe adéquate. Il est parfois nécessaire transitoirement en attendant que l'expansion volémique soit complétée. En pratique, il permet de maintenir une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg. La noradrénaline ou la dopamine peuvent être utilisées dans cette indication [53]. Leur administration est réalisée par un cathéter introduit dans une voie veineuse profonde [52]. Un traitement par vasopressine est possible chez les patients qui ont un choc réfractaire à l'expansion volémique et aux fortes doses de vasopresseur (noradrénaline, adrénaline, dopamine) [38, 51]. Toutefois, son indication actuelle reste une thérapeutique de dernier recours [38]. Un débit cardiaque élevé est un préalable indispensable à son utilisation. Elle s'emploie à des doses allant de 0,01 à 0,04 unité par minute [54]. En raison de la non-disponibilité de la vasopressine en France, la terlipressine est utilisée en remplacement, en injectant de 0,5 à 1 mg en bolus intraveineux direct pour les sujets de 50 à 70 kg, de 1 à 1,5 mg pour les sujets de 70 à 90 kg, et de 1,5 à 2 mg pour les sujets de plus de 90 kg. A priori, la dose peut être répétée après 4 à 6 heures [37].

Il faut envisager l'utilisation de dobutamine chez les patients qui présentent un débit cardiaque inadapté malgré l'expansion volémique. Il ne faut pas augmenter artificiellement l'index cardiaque afin de maintenir un niveau supranormal de transport en oxygène [55]. En général, on admet qu'une SvcO<sub>2</sub> inférieure à 70 % reflète un débit cardiaque inadapté, après correction d'une anémie aiguë (taux d'hémoglobine supérieur à 8-9 g.dl<sup>-1</sup>), une hypoxémie (SpO<sub>2</sub> supérieure à 90 %) et une consommation excessive d'oxygène (agitation, douleur, hyperthermie...) [52]. Cette situation est présente dès l'admission chez environ 15 % des patients en choc septique. Dans ce cas, la dobutamine est titrée pour restaurer une SvcO<sub>2</sub> supérieure ou égale à 70 % [56]. La Figure 5 résume la stratégie thérapeutique des 6 premières heures de traitement [37, 38, 56].

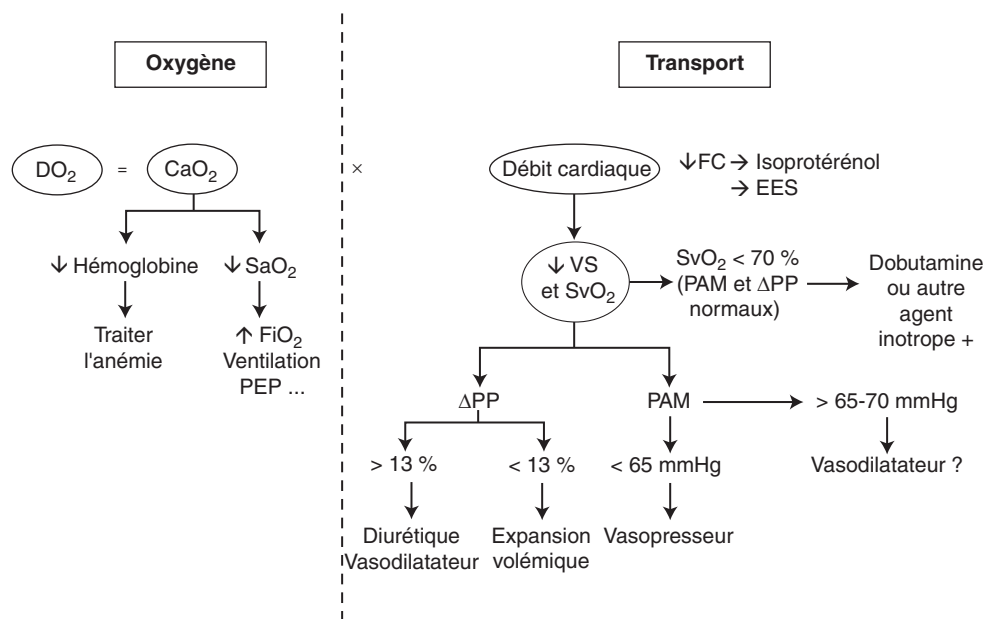
## Place du monitoring hémodynamique pour l'emploi des sympathomimétiques

Le but du traitement des états de choc est de restaurer l'apport, et si possible l'utilisation, d'oxygène aux tissus (Fig. 6) (cf. supra). Dans une première étape, comme illustré sur la partie gauche de la Figure 6, les anomalies éventuelles de l'hémoglobine et de la saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang artériel sont corrigées. Dans une seconde étape, quelle que soit la cause de l'état de choc, il faut rectifier les anomalies du transport de l'oxygène (Fig. 6). Les outils de surveillance sont un cathéter artériel, un cathéter veineux central (mesure de la SvcO<sub>2</sub>), un système de double dilution de type PiCCO™, notamment pour la mesure des variations de ΔPP, et éventuellement un cathéter en artère pulmonaire (mesure de la SvO<sub>2</sub>).

Si le débit cardiaque est inadapté aux besoins de l'organisme, quelle que soit sa valeur absolue, la SvO<sub>2</sub> (centrale ou sang veineux mêlé) est abaissée en dessous de 65 à 70 %. Si le paramètre d'évaluation de la précharge (ΔPP) est abaissé, l'expansion volémique s'impose. S'il est élevé, on envisage avec prudence l'emploi d'un diurétique ou d'un vasodilatateur. Ensuite, si la pression artérielle moyenne est inférieure à 65 mmHg chez un sujet normotendu, ou abaissée de 40 mmHg ou plus chez un sujet hypertendu non ou mal traité, l'emploi d'un vasopresseur s'impose. Si la pression artérielle moyenne est élevée, un vasodilatateur peut être introduit avec prudence. Dans une dernière étape, après optimisation du retour veineux et de la pression artérielle moyenne, si le débit cardiaque reste inadapté et la SvcO<sub>2</sub> basse, l'emploi d'un agent inotrope positif devient nécessaire. Toutes ces mesures thérapeutiques sont titrées pour restaurer les différents paramètres de surveillance dans les fourchettes de valeurs normales.



**Figure 5.** Arbre décisionnel. Traitement du choc septique (d'après [49-51, 57]).  
 VVC : voie veineuse centrale ; PVC : pression veineuse centrale ; SvcO<sub>2</sub> : saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang cave supérieur ; PAM : pression artérielle moyenne ; PAS : pression artérielle systolique ; SpO<sub>2</sub> : saturation en oxygène de l'hémoglobine déterminée par oxymétrie de pouls ; ETO : échographie transœsophagienne ; PAPO : pression de l'artère pulmonaire occluse ; IVD : intraveineuse directe.



**Figure 6.** États de choc : principes généraux du traitement et implications de l'étude hémodynamique.  
 CaO<sub>2</sub> : contenu en oxygène du sang artériel ; DO<sub>2</sub> : transport de l'oxygène ; EES : entraînement électrosystolique ; FC : fréquence cardiaque ; FiO<sub>2</sub> : fraction d'oxygène dans le mélange initial ; SaO<sub>2</sub> : saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang artériel ; PAM : pression artérielle moyenne ; PEP : pression expiratoire positive ; VS : volume d'éjection systolique ; ΔPP : variation de la pression pulsée.

## “ Point fort

### Conduite à tenir dans les 6 premières heures du traitement du choc septique [37, 56].

- Mesurer le taux de lactate sérique.
- Prélever des hémocultures avant l'administration des antibiotiques.
- Prescrire dans les 3 heures une antibiothérapie probabiliste à large spectre.
- En cas d'hypotension (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou pression artérielle moyenne inférieure à 70 mmHg) ou de taux de lactate supérieur à 4 mmol.l<sup>-1</sup>, débiter une expansion volémique avec de 20 à 40 ml de cristalloïde (ou l'équivalent de colloïde) par kilo de poids corporel estimé.
- Utiliser des vasopresseurs pour traiter l'hypotension pendant et après l'expansion volémique initiale.
- En cas de choc septique ou de taux de lactate supérieur à 4 mmol.l<sup>-1</sup>, mesurer la PVC et la SvcO<sub>2</sub> ou la SvO<sub>2</sub>.
- En cas de choc septique ou de taux de lactate supérieur à 4 mmol.l<sup>-1</sup>, maintenir la PVC entre 8 et 12 mmHg.
- Envisager un traitement inotrope positif (ou une transfusion par concentrés globulaires si l'hématocrite est inférieur ou égal à 30 %) si la SvcO<sub>2</sub> est inférieure à 70 %, ou la SvO<sub>2</sub> inférieure à 65 %, et la PVC supérieure ou égale à 8 mmHg.



## Dopamine à doses dopaminergiques

L'insuffisance rénale aiguë complique souvent l'évolution des patients hospitalisés [57]. Cet événement est significativement associé à un moins bon pronostic [57]. Il n'est donc pas surprenant que les cliniciens aient cherché à mettre à profit un médicament « miracle » pour lutter contre cette entité. Tout a été basé sur la découverte des effets natriurétiques de la dopamine dans l'insuffisance cardiaque congestive réfractaire [58]. Ensuite, une succession d'études a suggéré que les doses dopaminergiques de dopamine préviendraient ou corrigeraient l'insuffisance rénale aiguë de diverses origines [59]. Une première méta-analyse [59] a évalué 17 études de puissance insuffisante. La conclusion est que la dopamine n'apporte aucun avantage en termes de survie, d'insuffisance rénale aiguë ou de recours à l'hémodialyse. L'étude du ANZICS Clinical Trials Group apporte une réponse claire. Une étude prospective et randomisée sur 318 patients, dont la puissance est de 90 %, montre que l'administration de faibles doses de dopamine à des patients de réanimation à risque élevé d'insuffisance rénale aiguë n'apporte aucune protection significative contre l'apparition d'une dysfonction rénale [54]. À cette absence d'effet sur l'insuffisance rénale aiguë, il faut ajouter la mise en évidence dans deux revues générales d'effets adverses de la dopamine [60, 61] : aggravation de l'ischémie splanchnique, hypopituitarisme, baisse de la tri-iodothyronine et de la thyroxine, diminution de la sécrétion d'hormone de croissance, baisse de la *luteinizing hormone*, anomalies des lymphocytes T, altérations de la commande ventilatoire [60].

Par ailleurs, il a été démontré que la dopamine induit un risque élevé de fibrillation auriculaire après chirurgie cardiaque [62]. Ceci est important puisque cette complication est la cause majeure d'augmentation de la durée d'hospitalisation après cette chirurgie. Enfin, une méta-analyse regroupant 61 études et 3 359 patients ne montre aucun effet sur la mortalité (risque relatif [RR] : 0,96 ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,78-1,19) et le recours à l'hémodialyse (RR : 0,93 ; IC 95 % : 0,76-1,15) [63].

Au total, il n'y a aucune justification à l'emploi de doses dopaminergiques de dopamine (< 5 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>) chez les patients de réanimation. Des conclusions similaires s'appliquent

à la pédiatrie et la néonatalogie. Une méta-analyse regroupant 19 études conclut à l'absence de preuve scientifique de l'utilité de cette technique de soin [64].

## “ Point fort

Il n'existe aucune indication et aucun bénéfice à prescrire de la dopamine à doses « dopaminergiques » (inférieures à 5 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>). À ces doses, des effets néfastes sont fréquents et ils aggravent le pronostic des patients.

## Sympathomimétiques et choc anaphylactique

La réaction anaphylactique est une réaction immunoallergique qui est le plus souvent modulée par les immunoglobulines E, responsables d'une dégranulation massive des mastocytes et des polynucléaires basophiles, de 5 à 30 minutes après le contact avec un allergène. Cette dégranulation libère alors massivement des médiateurs et des facteurs chimiotactiques tels que l'histamine, la tryptase, des cytokines, des prostaglandines, des leucotriènes ou le *platelet-activating factor*. La coagulation et les systèmes du complément et kallikréine-kinine sont également impliqués [65].

Cette réaction anaphylactique conduit dans les cas les plus graves à un tableau de choc associant une vasoplégie intense et un trouble de la perméabilité capillaire. Ce dernier provoque la fuite importante de liquide intravasculaire vers le secteur interstitiel [66]. La réaction de l'organisme face à cette chute de la volémie efficace se traduit par la mise en jeu du système rénine-angiotensine-aldostérone et une sécrétion accrue de catécholamines endogènes [65]. Sur le plan cardiaque, il existe une tachycardie, une augmentation de la contractilité cardiaque et une vasoconstriction coronaire. Des cas d'ischémie myocardique ont été décrits. Sur le plan respiratoire, la réaction anaphylactique provoque un œdème laryngé et bronchique responsable d'une détresse respiratoire aiguë. Les causes les plus fréquentes sont les allergies aux aliments, aux venins d'hyménoptères et aux médicaments [67]. La gravité des réactions anaphylactiques est établie selon quatre grades [68]. Le risque d'évolution vers le choc est d'autant plus important que la réaction est précoce après le contact avec l'allergène [69].

Le pronostic dépend de la précocité du traitement. Celui-ci repose sur l'injection d'adrénaline par voie intraveineuse lorsqu'une voie veineuse est disponible rapidement ou par voie intramusculaire dans les autres cas. Cette dernière solution est discutée par certains auteurs dans les cas de chocs distributifs graves [70]. En cas de bronchospasme intense et d'intubation orotrachéale, l'instillation intratrachéale d'adrénaline peut être proposée. L'injection sous-cutanée ne doit pas être utilisée [71]. Des formes orales à délitement rapide sont actuellement à l'étude [72]. L'adrénaline par voie parentérale doit être titrée en fonction des effets obtenus sur la pression artérielle et la fonction respiratoire [73]. Chez l'adulte, l'adrénaline est titrée par voie intraveineuse, de 0,1 à 0,3 mg à répéter toutes les 1 à 2 minutes jusqu'à correction des troubles hémodynamiques. Par voie intramusculaire ou intratrachéale, les doses vont de 0,5 à 1 mg. Chez l'enfant, des injections par voie intraveineuse de 5 µg kg<sup>-1</sup> sont répétées toutes les 1 à 2 minutes jusqu'à correction des troubles hémodynamiques. Par voie intramusculaire, les injections sont de 0,01 mg kg<sup>-1</sup> toutes les 3 à 5 minutes jusqu'à correction des troubles hémodynamiques. Par voie intratrachéale, on utilise 0,1 mg kg<sup>-1</sup>. La répétition des injections peut être remplacée par une perfusion continue de 0,05 à 0,2 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>. Les sujets présentant des réactions anaphylactiques doivent s'équiper de kits d'auto-injection intramusculaire d'adrénaline (1 mg.ml<sup>-1</sup>) qui permettent de délivrer quatre doses de 0,25 mg d'adrénaline de préférence dans la cuisse.

## ■ Conclusion

Il existe de nombreux sympathomimétiques que le clinicien peut utiliser pour le traitement des perturbations hémodynamiques. En fonction de leur puissance d'action sur les récepteurs adrénergiques, du type de récepteurs stimulés, de la durée du traitement envisagée, la variété des médicaments disponibles permet de traiter depuis un simple collapsus par vasoplégie jusqu'au choc cardiogénique le plus grave.



## ■ Références

- [1] Langer SZ, Hicks PE. Physiology of the sympathetic nerve ending. *Br J Anaesth* 1984;**56**:689-700.
- [2] Santelli D, Martin C. Fonction surrénalienne. In: Martin C, Riou B, Vallet B, editors. *Physiologie humaine appliquée*. Paris: Arnette; 2006. p. 485-98.
- [3] Wiel E, Lebuffe G, Vallet B. Physiologie vasculaire et microcirculatoire. In: Martin C, Riou B, Vallet B, editors. *Physiologie humaine appliquée*. Paris: Arnette; 2006. p. 95-109.
- [4] Martin C, Martin A, Varnet B. Pharmacologie comparée de l'adrénaline et de la noradrénaline. *Ann Anesthesiol Fr* 1981;**22**:85-95.
- [5] Varghese P, Harrison RW, Lofthouse RA, Georgakopoulos D, Berkowitz DE, Hare JM. Beta 3-adrenoceptor deficiency blocks nitric oxide-dependent inhibition of myocardial contractility. *J Clin Invest* 2000;**106**:693-703.
- [6] McNeel RL, Mersmann HJ. Distribution and qualification of beta 1-, beta 2-, and beta 3-adrenergic receptor subtypes in porcine tissues. *J Anim Sci* 1999;**77**:611-21.
- [7] Moniotte S, Kobzik L, Feron O, Trochu JN, Gauthier C, Balligand JL. Upregulation of beta 3-adrenoreceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation* 2001;**103**:1649-55.
- [8] Taube HD, Strarke K, Borowski E. Presynaptic receptor systems of the noradrenergic neurons of rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1977;**299**:123-41.
- [9] Langer SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev* 1980;**32**:338-62.
- [10] Massingham R, Dubocovich ML, Langer SZ. The role of presynaptic receptors in the cardiovascular action of N.N. di-n-propyldopamine in the cat and dog. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1980;**314**:17-28.
- [11] Marks AR. Cardiac intracellular calcium release channels: role in heart failure. *Circ Res* 2000;**78**:8-11.
- [12] Longrois D, Devaux Y. Physiopathologie de la défaillance cardio-circulatoire du choc septique. In: Martin C, Riou B, Vallet B, editors. *Physiologie humaine appliquée*. Paris: Arnette; 2006. p. 255-67.
- [13] Lefkowitz R, Caron MG, Stiles GL. Mechanisms of membrane-receptor regulation. Biochemical, physiological and clinical insights derived from studies of the adrenergic receptors. *N Engl J Med* 1984;**310**:1570-9.
- [14] Zaugg M, Schaub MC, Pasch T, Spahn DR, Schaub MC. Modulation of beta-adrenergic receptor subtypes activities in perioperative medicine: mechanisms and sites of action. *Br J Anaesth* 2002;**88**:101-23.
- [15] Leone M, Albanèse J, Martin C. Positive inotropic stimulation. *Curr Opin Crit Care* 2002;**8**:395-403.
- [16] Keibarian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979;**277**:93-6.
- [17] Smith LD, Oldershaw PJ. Inotropic and vasopressor agents. *Br J Anaesth* 1984;**56**:767-80.
- [18] Rosenfeld CR, Barton MD, Meschia G. Effects of epinephrine on distribution of blood flow in the pregnant ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1976;**124**:156-63.
- [19] Dzimir N. Regulation of beta-adrenoceptor signaling in cardiac function and disease. *Pharmacol Rev* 1999;**51**:465-501.
- [20] Sokoloff P, Martres MP, Schwartz JC. Three classes of dopamine receptor (D2, D3, D4) identified by binding studies with 3H-Apomorphine and 3H-Domperidone. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1980;**315**:89-102.
- [21] Young JB. New therapeutic choices in the management of acute congestive heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2001;**2**(suppl2): S19-S24.
- [22] Martin C, Eon B, Saux P, Albanèse J, Akin P, Gouin F. Utilisation de la noradrénaline dans le traitement du choc septique. *Ann Fr Anesth Reanim* 1989;**8**:19-25.
- [23] Martin C, Eon B, Saux P, Arknin P, Gouin F. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 1990;**18**:282-5.
- [24] Desjars P, Pinaud M, Potel G, Tasseau F, Touze MD. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 1987;**15**:134-7.
- [25] Leone M, Vallet B, Teboul JL, Mateo J, Bastien O, Martin C. Survey of the use of catecholamines by French physicians. *Intensive Care Med* 2004;**30**:984-8.
- [26] Schaefer GL, Fink MP, Parrillo JE. Norepinephrine alone versus norepinephrine plus low-dose dopamine: enhanced renal blood flow with combination pressor therapy. *Crit Care Med* 1985;**13**:492-6.
- [27] Bellomo R, Kellum JA, Wisniewski SR, Pinsky MR. Effects of norepinephrine on the renal vasculature in normal and endotoxemic dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;**159**(4Pt1):1186-92.
- [28] Estanove S, Du Gres B, Gressier M. Pharmacologie de la dopamine. *Ann Anesthesiol Fr* 1981;**22**:75-83.
- [29] Goldberg LI. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev* 1972;**24**:1-29.
- [30] Mac Cannel KL, Mc Nay JL, Meyer MB, Goldberg LI. Dopamine in the treatment of hypotension and shock. *N Engl J Med* 1966;**275**:1389-98.
- [31] Regnier B, Safran D, Carlet J, Teisseire B. Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1979;**5**:115-20.
- [32] Vasu MA, O'Keefe DD, Kapellakis GZ, Vezeridis MP, Jacobs ML, Daggett WM, et al. Myocardial oxygen consumption: effects of epinephrine, isoproterenol, dopamine, norepinephrine and dobutamine. *Am J Physiol* 1978;**235**:237-41.
- [33] Martin C, Martin A, Saux P, Chevalier A. Pharmacologie de la dobutamine. *Ann Anesthesiol Fr* 1981;**22**:623-30.
- [34] Nikolaidis L, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Stolarski C, Shen YT, et al. Catecholamine stimulation is associated with impaired myocardial O(2) utilization in heart failure. *Cardiovasc Res* 2002;**53**:392-404.
- [35] Leone M, Boyadjiev I, Boulos E, Antonini F, Visintini P, Albanèse J, et al. A reappraisal of isoproterenol in goal-directed therapy of septic shock. *Shock* 2006;**26**:353-7.
- [36] Holloway GA, Frederickson EL. Dobutamine, a new beta agonist. *Anesth Analg* 1974;**53**:615-23.
- [37] Leone M, Vallet B, Martin C. « Survivre au sepsis » : où en sommes-nous? *Presse Med* 2006;**35**:541-6.
- [38] Anonyme. Prise en charge hémodynamique du sepsis grave (nouveau-né exclu). *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;**25**:1096-7.
- [39] Martin C, Viviani X, Arnaud S, Viale R, Rougnon T. Effects of norepinephrine plus dobutamine or norepinephrine alone on left ventricular performance of septic shock patients. *Crit Care Med* 1999;**27**:1708-13.
- [40] Smith GW, O'Connor SE. An introduction to the pharmacologic properties of Dopacard (dopexamine hydrochloride). *Am J Cardiol* 1988;**62**:9c-17c.
- [41] Brown RA, Dixon J, Farmer JB, Hall JC, Humphries RG, Ince F, et al. Dopexamine: a novel agonist at peripheral dopamine receptors and beta 2 adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1985;**85**:599-608.
- [42] Natalini G, Schivalocchi V, Rosano A, Taranto M, Pletti C, Bernardini A. Norepinephrine and metaraminol in septic shock: a comparison of the hemodynamic effects. *Intensive Care Med* 2005;**31**:634-7.
- [43] Pinsky MR, Teboul JL. Assessment of indices of preload and volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2005;**11**:235-9.
- [44] Steel A, Bihari D. Choice of catecholamine: does it matter? *Curr Opin Crit Care* 2000;**6**:347-53.
- [45] Kellum JA, Pinsky MR. Use of vasopressor agents in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2002;**8**:236-41.
- [46] Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005;**33**:780-6.
- [47] LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;**28**:2729-32.
- [48] Chatterjee K. Myocardial infarction shock. *Crit Care Clin* 1985;**1**:563-90.
- [49] Ande DT. ACC/AHA. Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction 2004. www.acc.org.
- [50] O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams Jr. KF, McNulty SE, Grossman SH, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999;**138**(1Pt1):78-86.

- [51] Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chafin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 Update. *Crit Care Med* 2004;**32**:1928-48.
- [52] Leone M, Garnier F, Wirasmus S, Martin C. Le cathétérisme veineux central en réanimation : pression veineuse centrale et saturation veineuse en oxygène. In: Teboul JL, De Backer D, editors. *Les techniques de monitoring hémodynamique en réanimation*. Paris: Springer; 2007. p. 100-19.
- [53] Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993;**103**:1826-31.
- [54] ANZICS Clinical Trials Group. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomized trial. *Lancet* 2000;**356**:2139-43.
- [55] Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;**330**:1717-22.
- [56] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;**345**:1368-77.
- [57] Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. The multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital utilization. *Ann Intern Med* 1998;**128**:194-203.
- [58] Goldberg LI, Mc Donald RH, Zimmerman AM. Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1963;**269**:1060-4.
- [59] Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001;**29**:1526-30.
- [60] Homes CL, Walley KR. Bad medicine: low dose dopamine in the ICU. *Chest* 2003;**123**:1266-75.
- [61] Debaveye YA, Van den Berghe GH. Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 2004;**98**:461-8.
- [62] Argalious M, Mota P, Khandwala F, Samuel S, Koch CG, Gillinov AM, et al. "Renal dose" dopamine is associated with the risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2005;**33**:1327-32.
- [63] Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005;**142**:510-24.
- [64] Prins I, Plötz FB, Uiterwaal CS, van Vught HJ. Low-dose dopamine in neonatal and pediatric intensive care: a systematic review. *Intensive Care Med* 2001;**27**:206-10.
- [65] Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002;**110**:341-8.
- [66] Dewachter P, Jouan-Hureau V, Franck P, Menu P, de Talancé N, Zannad F. Anaphylactic shock: a form of distributive shock without inhibition of oxygen consumption. *Anesthesiology* 2005;**103**:40-9.
- [67] Moneret-Vautrin D, Morisset M, Flabbee J, Beaudoin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005;**60**:443-51.
- [68] Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;**1**:466-9.
- [69] Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**(3suppl2):S483-S523.
- [70] Sadana A, O'Donnell C, Hunt MT, Gavalas M. Managing acute anaphylaxis. Intravenous adrenaline should be considered because of the urgency of the condition. *BMJ* 2000;**320**:937-8.
- [71] Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;**108**:871-3.
- [72] Rawas-Qalaji MM, Simons FE, Simons KJ. Sublingual epinephrine tablets versus intramuscular injection of epinephrine: dose equivalence for potential treatment of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:398-403.
- [73] Dewachter P, Mouton-Faivre C, Naceb L, Longrois D, Mertes PM. Prise en charge d'une réaction anaphylactique en extrahospitalier et aux urgences : revue de la littérature. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;**26**:218-28.

M. Leone, Praticien hospitalier.

F. Michel, Chef de clinique de réanimation pédiatrique.

C. Martin, Professeur (claude.martin@ap-hm.fr).

Département d'anesthésie et de réanimation et Centre de traumatologie, Hôpital Nord, boulevard Pierre Dramard, 13915 Marseille cedex 20, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Leone M., Michel F., Martin C. Sympathomimétiques : pharmacologie et indications thérapeutiques en réanimation. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-365-A-10, 2008.

Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur [em-consulte.com](http://em-consulte.com) et [em-premium.com](http://em-premium.com) :

### **1 autoévaluation**

*[Cliquez ici](#)*

### **1 information supplémentaire**

*[Cliquez ici](#)*