

Catécholamines et autres sympathomimétiques directs

V. Chhor, B. Cholley

Les catécholamines sont des neurotransmetteurs ayant une action systémique par activation des récepteurs adrénergiques du système orthosympathique. Ces molécules agissent aussi bien sur le système cardiovasculaire, neurologique, pulmonaire, gastrique, urologique qu'endocrinien. Il existe trois catécholamines endogènes (adrénaline, noradrénaline et dopamine) et de nombreuses autres catécholamines de synthèse utilisées en thérapeutique humaine essentiellement pour leur action sur le système cardiovasculaire. Les principales indications des catécholamines sont l'état de choc, l'arrêt cardiaque ou l'hypotension artérielle peranesthésique. Comme chaque catécholamine possède des affinités plus ou moins importantes sur les récepteurs α -adrénergiques vasculaires ou β -adrénergiques cardiaques, leur utilisation dépend de l'importance de la dysfonction d'organe selon qu'elle touche davantage les vaisseaux (vasoplégie) ou le cœur. La posologie varie selon les indications, mais la titration de la dose adéquate selon un objectif de pression artérielle moyenne semble être la méthode la plus utilisée par les cliniciens au quotidien. Toutefois, ces médicaments sont à prescrire par des spécialistes rompus à leur maniement car ils peuvent engendrer des effets secondaires potentiellement létaux.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Système sympathique ; Catécholamines ; Inotropes ; Réanimation ; Choc ; Adrénaline ; Noradrénaline ; Dopamine

Plan

■ Introduction	1
■ Pharmacologie	1
Système nerveux autonome	1
Biosynthèse des catécholamines	1
Récepteurs adrénergiques	2
Effets des récepteurs adrénergiques sur les organes	2
Récepteurs dopaminergiques	3
Effets des récepteurs dopaminergiques	3
■ Thérapeutiques sympathomimétiques	4
Noradrénaline	4
Adrénaline	4
Éphédrine	4
Phényléphrine	5
Dopamine	5
Dopexamine	5
Dobutamine	5
Isoprénaline	6
Autres inotropes : milrinone, lévosimendan	6
Controverses	6
■ Indications des catécholamines	7
Hypotension dans le contexte péri-opératoire	7
Arrêt cardiaque	7
États de choc	7
■ Conclusion	7

rôle de neurotransmetteur ou de neurohormone du système nerveux autonome sympathique. Il existe trois catécholamines endogènes : adrénaline, noradrénaline et dopamine. Elles sont synthétisées dans le système nerveux central et dans les neurones postganglionnaires du système nerveux sympathique (dopamine, noradrénaline) ou de la médullosurrénale (adrénaline). Elles ont une action sympathomimétique directe en activant les récepteurs adrénergiques situés sur les différents organes du corps humain. En thérapeutique humaine, les catécholamines sont essentiellement utilisées pour leur action sur le système cardiovasculaire ou sur le système nerveux central.

■ Pharmacologie

Système nerveux autonome

Le système nerveux autonome se dichotomise en systèmes nerveux orthosympathique (encore appelé sympathique) et parasymphathique. Les voies nerveuses du système orthosympathique sont composées de deux neurones successifs : le premier cholinergique (neuromédiateur = acétylcholine) se terminant dans la corne antérieure de la moelle épinière, et le second adrénergique (neuromédiateurs = adrénaline/noradrénaline) dont la terminaison se situe dans les ganglions sympathiques. Celles du système parasymphathique sont composées de deux neurones cholinergiques successifs, le premier nicotinique dans le tronc cérébral, la moelle épinière ou les nerfs sacrés, et le second muscarinique dans les ganglions parasymphathiques souvent inclus dans l'organe innervé.

Biosynthèse des catécholamines

La synthèse des catécholamines nécessite deux acides aminés essentiels : phénylalanine et tyrosine provenant soit de

■ Introduction

Les catécholamines sont des composés organiques structurés avec un noyau catéchol et une fonction amine ayant un

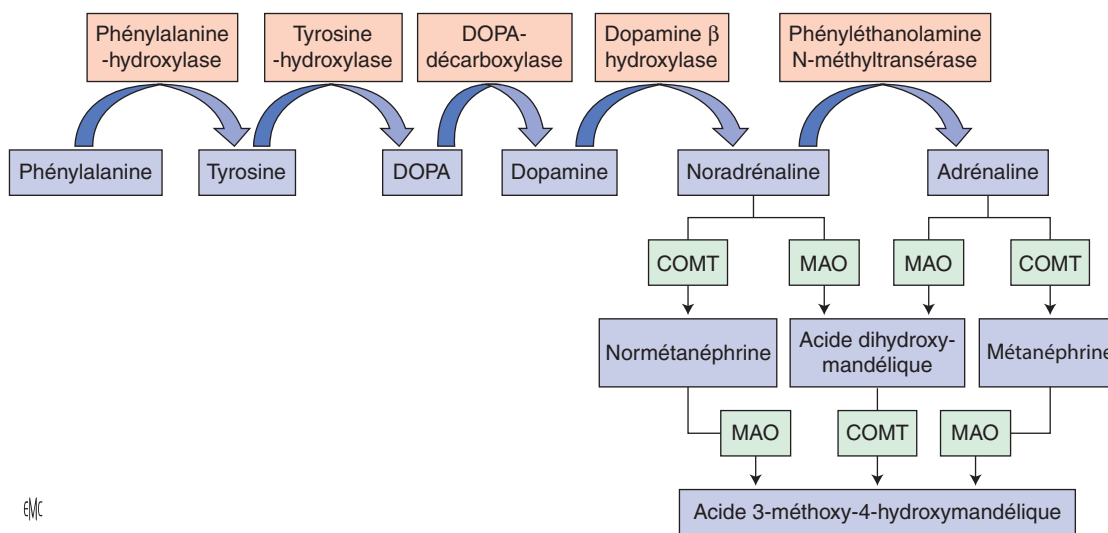


Figure 1. Schéma de synthèse et de dégradation des catécholamines endogènes. DOPA : 3,4-dihydroxyphénylalanine ; COMT : catéchol-O-méthyltransférase ; MAO : monoamine oxydase.

l'alimentation, soit de la transformation de la phénylalanine en tyrosine par la phénylalanine hydroxylase. La tyrosine est ensuite transformée en dopa par la L-tyrosine hydroxylase, puis en dopamine dans le cytosol par la dopadécarboxylase. La dopamine sert de substrat à la formation de noradrénaline à l'aide de la dopamine β-hydroxylase. La noradrénaline peut ensuite être transformée dans les cellules chromaffines de la médullosurrénale en adrénaline par la phényléthanolamine N-méthyltransférase (Fig. 1).

Récepteurs adrénériques

L'adrénaline et la noradrénaline vont se fixer sur les récepteurs adrénériques du système sympathique. Il existe neuf types de récepteurs : α1 (α1A, α1B, α1C), α2 (α2A, α2B, α2C) et β (β1, β2, β3). Ce sont tous des récepteurs dits « à protéine G » formés de sept domaines transmembranaires. Les protéines G lient la guanosine diphosphate (GDP) ou la guanosine triphosphate (GTP), sous forme inactive lorsqu'il s'agit de GDP et active lorsque la GDP est remplacée par la GTP grâce à des protéines d'échange. Ce sont des protéines avec trois sous-unités : α, β et γ qui, lorsqu'elles sont activées, vont être dissociées en deux parties (α et βγ) interagissant avec des effecteurs spécifiques.

La désensibilisation du récepteur à protéine G permet de mettre fin à la transduction du signal et est régulée par plusieurs mécanismes. D'abord, la concentration en agoniste peut être modulée par recapture présynaptique ou dégradation de l'agoniste par des enzymes spécifiques. De même, la concentration en récepteur à protéine G peut également faire l'objet d'une régulation de sa synthèse ou de sa dégradation. Enfin, le complexe ligand-récepteur à protéine G peut être internalisé dans la cellule et donc ne plus être accessible à une nouvelle stimulation par un agoniste.

Les récepteurs α1 étaient traditionnellement considérés comme postsynaptiques et les récepteurs α2 comme présynaptiques. Il a été démontré qu'il existait les deux types de récepteur sur les versants pré- et postsynaptiques. Les agonistes pour le récepteur α lient les deux types de récepteurs même si leur affinité est différente selon la nature α1 ou α2 du récepteur.

Les récepteurs adrénériques ont des protéines G effectrices différentes : α1 (G_q), α2 (G_i) et β (G_s). Les protéines G_s et G_i vont respectivement stimuler ou inhiber l'adénylate cyclase. Cette enzyme transforme l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPc). Par son action sur la sous-unité inhibitrice de la troponine, l'AMPc diminue l'affinité de la liaison actine-myosine pour le calcium et va donc favoriser la relaxation. L'AMPc active la protéine kinase A (PKA), capable de phosphoryler différentes protéines comme la calmoduline permettant une entrée intracellulaire de calcium. De plus, l'AMPc peut phosphoryler le phospholamban, protéine membranaire du réticulum sarcoplasmique, qui augmente le recaptage du calcium intracellulaire. Cette augmentation des flux calciques augmente la force contractile du myocarde mais également de sa relaxation par accé-

lération de la recapture calcique. L'AMPc est enfin hydrolysé par les phosphodiéstérases pour être transformée en AMP.

G_q va activer la phospholipase C qui catalyse la réaction d'hydrolyse du phosphatidylinositol bisphosphate (PIP2) en inositol-3-phosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG). L'IP3 va permettre le relargage à l'intérieur du cytosol de calcium contenu dans des vésicules préformées, tandis que le DAG va activer la protéine kinase C (PKC), ayant la capacité de phosphoryler différentes protéines rentrant en jeu dans le métabolisme du calcium. L'augmentation du calcium intracellulaire est à l'origine de l'interaction entre les filaments d'actine et de myosine permettant la contraction musculaire cardiaque. La contraction musculaire cardiaque est ainsi régulée par des protéines comme la tropomyosine située sur les filaments d'actine qui masque le site d'interaction actine-myosine, et la troponine avec trois sous-unités : C comprenant le site de fixation au calcium, I pour la sous-unité inhibitrice, et T pour le site de fixation de la troponine à la tropomyosine (Fig. 2).

“ Point fort

Il existe trois catécholamines naturelles : dopamine, noradrénaline et adrénaline. Les catécholamines sont synthétisées dans le système nerveux central et dans les neurones postganglionnaires du système nerveux sympathique ou de la médullosurrénale. Il existe deux grandes familles de récepteurs adrénériques : α et β qui sont des récepteurs à protéine G.

Effets des récepteurs adrénériques sur les organes

Récepteurs cardiaques

Il existe une majorité de récepteurs β (β1 et β2) sur le muscle cardiaque ayant une action positive inotrope (contractilité), chronotrope (fréquence cardiaque), dromotrope (vitesse de conduction des fibres nerveuses), lusitrope (relaxation cardiaque) et bathmotrope (excitabilité). Toutefois, il existe également des récepteurs α1 ayant une action positive sur l'inotropisme. Ces récepteurs peuvent être désensibilisés ou *down-régulés* dans certaines circonstances pathologiques comme l'insuffisance cardiaque chronique [1] ou un traitement sympathomimétique prolongé. Au contraire, une ischémie myocardique ou un traitement par bêtabloquant va être responsable d'une hypersensibilité des récepteurs adrénériques cardiaques [2].

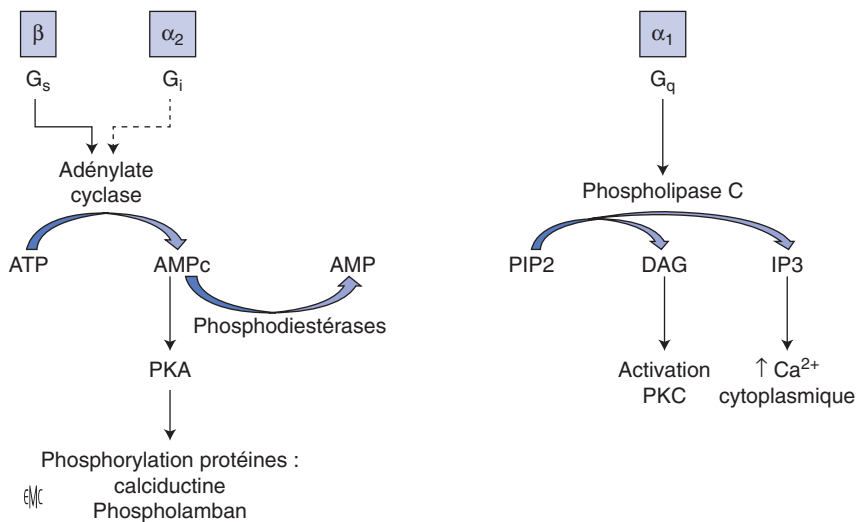


Figure 2. Mécanisme de transduction du signal des différents récepteurs adrénergiques. AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; ATP : adénosine triphosphate ; PKA : protéine kinase A ; PKC : protéine kinase C ; PIP2 : phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate ; DAG : diacylglycérol ; IP3 : inositol triphosphate.

Récepteurs vasculaires

Il existe des récepteurs α_1 majoritairement sur le système artériel systémique ou cérébral et α_2 essentiellement sur le système veineux ayant une action de contraction du muscle lisse et donc de vasoconstriction. Au contraire, les récepteurs β_2 ont l'effet inverse en provoquant une relaxation du muscle lisse et donc une vasodilatation.

La répartition des récepteurs est également variable d'un organe à l'autre. Alors que les récepteurs α et β sont présents sur les vaisseaux cérébraux, coronaires ou musculaires, les vaisseaux cutanés sont essentiellement composés de récepteurs α sensibles à la vasoconstriction uniquement. En revanche, les systèmes splanchnique et rénal sont plus sensibles à la vasoconstriction du fait d'une prédominance de récepteurs α , même si les deux types de récepteurs sont présents.

Récepteurs systémiques

Au niveau du tube digestif, tandis que les récepteurs α induisent une diminution de la motilité intestinale par relâchement du muscle lisse intestinal et une contraction des sphincters au niveau du tube digestif, les récepteurs β ont l'effet inverse.

L'œil possède des récepteurs α qui ont une action sur le muscle dilatateur de l'iris et peuvent ainsi provoquer une mydriase.

Dans le rein, les récepteurs adrénergiques ont une action qui diminue la sécrétion de l'hormone antidiurétique. En revanche, la sécrétion de rénine est augmentée par stimulation des récepteurs β ou diminuée lorsqu'il s'agit des récepteurs α .

Les récepteurs β_2 vont induire une relaxation du muscle lisse utérin et donc avoir une action tocolytique, tandis que la stimulation des récepteurs α_1 va favoriser sa contraction.

Au niveau vésical, les récepteurs α vont stimuler la contraction du sphincter vésical, tandis que les récepteurs β ont une action de relaxation du muscle lisse vésical et du sphincter vésical.

Enfin, dans les poumons, il existe des récepteurs β_2 ayant une action bronchodilatatrice.

Récepteurs sur le système endocrinien

Les récepteurs α diminuent la sécrétion d'insuline au niveau pancréatique, alors que les récepteurs β font l'inverse. Les récepteurs adrénergiques agissent également sur d'autres mécanismes impliqués dans la régulation glycémique. En effet, les récepteurs α et β stimulent la glycogénolyse au niveau du foie et du muscle ainsi que la lipolyse, notamment régulée par l'intermédiaire des récepteurs β_3 [3].

Récepteurs dopaminergiques

La dopamine est la catécholamine prédominante dans le système nerveux central humain. Elle se fixe sur les récepteurs dits dopaminergiques qui sont aussi des récepteurs couplés à une

protéine G. Chez l'homme, cinq récepteurs ont été décrits [4] divisés en deux classes. La classe des récepteurs D1 comporte deux sous-types de récepteurs : D1A (ou D1) et D1B (ou D5). La classe des récepteurs D2 comporte trois sous-types de récepteurs : D2, D3 et D4. Alors que les récepteurs D1 stimulent l'adénylate cyclase (protéine G_s), les récepteurs D2 inhibent l'adénylate cyclase (protéine G_i).

Dans le système nerveux central, il existe trois voies principales impliquées dans le système dopaminergique :

- faisceau mésocorticolimbique (de l'aire tegmentale ventrale au cortex frontal ou limbique) ayant un rôle dans la mémorisation, l'attention et les émotions ;
- faisceau nigrostrié (de la substance noire au striatum) avec un rôle majeur dans la motricité ;
- faisceau tubéro-infundibulaire (entre l'hypothalamus et l'hypophyse) avec un rôle dans le contrôle hormonal, notamment de la prolactine.

Il existe des récepteurs D1 au niveau du muscle lisse des vaisseaux des reins, du système mésentérique et du cœur qui, lorsqu'ils sont activés, vont être responsables d'une vasodilatation. Au niveau rénal, les récepteurs D1 peuvent inhiber la sécrétion de rénine au niveau juxtaglomérulaire et la réabsorption hydrosodée au niveau tubulaire. Des récepteurs D2 présents au niveau de la surrénale inhibent la sécrétion d'aldostérone et donc limitent la réabsorption de l'eau et du sel au niveau du tube collecteur.

Alors que dans les tissus périphériques, les récepteurs D1 sont postsynaptiques, les récepteurs D2 de siège pré- ou postsynaptique inhibent la libération de noradrénaline des synapses dans le système nerveux central et l'action des récepteurs D1 au niveau du cœur et des ganglions prévertébraux.

Effets des récepteurs dopaminergiques

Ainsi, à faible dose, la dopamine est responsable d'une vasodilatation systémique (rénale, mésentérique, coronaire) et cérébrale, et donc d'une hypotension artérielle. De plus, son action est globalement diurétique puisqu'elle diminue la réabsorption d'eau et de sodium et qu'elle diminue la sécrétion de rénine et d'aldostérone. Par ailleurs, la dopamine peut entraîner des nausées-vomissements par atteinte de la zone chémoréceptrice responsable.

Au niveau du système nerveux central, le déficit en dopamine au niveau des noyaux gris centraux est responsable d'un syndrome extrapyramidal avec une triade de signes cliniques associant tremblements, akinésie et rigidité, caractéristiques de la maladie de Parkinson. Au contraire, l'excès de dopamine au niveau du système limbique est observé dans les psychoses comme la schizophrénie. Au niveau hypothalamohypophysaire, la dopamine augmente la sécrétion de l'hormone de croissance et inhibe la sécrétion de prolactine.

Tableau 1.

Affinité des catécholamines suivant les récepteurs adrénergiques et dopaminergiques.

	Récepteurs α	Récepteurs $\beta 1$	Récepteurs $\beta 2$	Récepteurs dopaminergiques
Éphédrine	+	+	+	0
Phényléphrine	++	0	0	0
Dopamine				
< 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute	0	0	0	++
> 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute	+	+	+	+++
Dopexamine	0	+	++	++
Noradrénaline	++++	+	+	0
Adrénaline	+++	+++	+++	0
Dobutamine	0	++	++	0
Isoprénaline	0	+++	+++	0

“ Point fort

Les catécholamines agissent sur les récepteurs adrénergiques et dopaminergiques. Ceux-ci sont répartis sur les différents organes, en particulier les systèmes cardiovasculaire et nerveux.

■ Thérapeutiques sympathomimétiques

L'action des catécholamines sur les récepteurs α et β adrénergiques est résumée dans le [Tableau 1](#).

Noradrénaline

La noradrénaline ou norépinéphrine est une catécholamine naturelle ayant une action principalement sur les récepteurs α -adrénergiques. Ainsi, le principal effet de la noradrénaline est une augmentation des résistances vasculaires périphériques, aussi bien veineuse qu'artérielle. La vasoconstriction peut induire une diminution du débit sanguin dans les territoires splanchnique, rénal, hépatique et musculocutané par augmentation préférentielle du tonus artériolaire de ces territoires par opposition aux territoires cérébral et cardiaque dont les débits sont préservés. Du fait du baroréflexe, une bradycardie réactionnelle peut survenir en cas de poussée hypertensive. La noradrénaline a également une action modérée sur les récepteurs cardiaques $\beta 1$ avec une action inotrope et chronotrope positive.

La demi-vie plasmatique est courte avec une dégradation rapide par les enzymes monoamine oxydase (MAO) et catéchol-O-méthyltransférase (COMT). Ainsi, l'effet disparaît rapidement, en 1–2 minutes à l'arrêt de l'administration du médicament.

La noradrénaline s'administre par voie intraveineuse continue, initiée à dose faible, par exemple 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute, puis titrée de façon régulière par palier de 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute pour aboutir à l'objectif de pression artérielle fixée. Son administration doit être prudente pour éviter toute extravasation dans le territoire sous-cutané pouvant être responsable d'une nécrose cutanée du fait de l'importante vasoconstriction induite.

La noradrénaline est donc la substance de choix en cas d'état de choc vasoplégique (hypovolémie relative) comme les états de choc septique après remplissage (débit élevé mais pression artérielle effondrée) en réduisant la capacité veineuse et en restaurant la résistance artériolaire. En cas de choc par hypovolémie absolue (exemple : choc hémorragique), le recours à la noradrénaline doit être précoce quand le remplissage ne suffit pas à restaurer une pression artérielle moyenne adéquate afin d'éviter des apports liquidiens trop importants et la surcharge extracellulaire qui en résulte.

Adrénaline

L'adrénaline ou épinéphrine est une catécholamine naturelle ayant une action sur les récepteurs α et β -adrénergiques. Cette catécholamine augmente les résistances vasculaires mais a une action inotrope, bathmotrope, lusitrope et chronotrope positive sur le myocarde. De plus, l'adrénaline induit une relaxation du muscle bronchique avec une bronchodilatation et lutte contre la cascade de médiateurs dans l'anaphylaxie.

Comme pour la noradrénaline, l'adrénaline a une demi-vie courte d'environ deux minutes car elle est rapidement dégradée par les enzymes hépatiques COMT et MAO.

Elle peut être administrée soit par bolus dans certaines indications, soit par voie intraveineuse continue, initiée à une dose faible, par exemple 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute, puis titrée de façon régulière par palier de 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute pour aboutir à l'objectif de pression artérielle fixée. Les bolus sont réservés à certaines indications comme l'anaphylaxie (choc anaphylactique, œdème de Quincke) ou l'arrêt cardiaque. La perfusion intraveineuse est possible dans tous les états de choc (cardiogénique, anaphylactique), même si elle n'est pas recommandée en première intention notamment en cas de sepsis ou d'hypovolémie.

Lors de l'initiation d'une perfusion d'adrénaline, une hyperlactatémie transitoire peut survenir par probable suractivation de la Na-K-ATPase, qui est une pompe utilisant l'ATP de la glycolyse aérobie [5]. Plus encore que les autres catécholamines, l'adrénaline est particulièrement à risque de troubles du rythme cardiaque paroxystiques, voire d'ischémie myocardique du fait de son action inotrope associée à une vasoconstriction potentiellement délétère dans le contexte d'insuffisance cardiaque aiguë.

Éphédrine

L'éphédrine est un alcaloïde issu de plantes du genre *Ephedra* [6] et est connue depuis l'Antiquité des Grecs et des Chinois. L'éphédrine n'est pas une catécholamine mais une amine sympathomimétique ayant une action directe modérée sur les récepteurs adrénergiques mais surtout une action indirecte par induction du relargage de la noradrénaline endogène. Ainsi, la déplétion des stocks de catécholamines endogènes, par des situations de stress aigu (état de choc) ou chronique (insuffisance cardiaque congestive), rend inefficace ou du moins diminue l'efficacité de cette thérapeutique. De même, l'utilisation prolongée d'éphédrine n'est pas indiquée car une tachyphylaxie apparaît rapidement, surtout en cas d'hypotension réfractaire à cette thérapeutique.

Du fait de son action sympathomimétique globale, l'éphédrine a une action vasoconstrictrice et chronotrope positive. Elle a également une action sur le système nerveux central (excitation, agitation), les poumons (bronchodilatation), et les systèmes digestifs et urinaires (contraction des sphincters). Toutefois, cette action indirecte par relargage a un effet clinique modéré qui est dose-dépendant et limité. L'éphédrine a également une action inhibitrice sur la monoamine oxydase, responsable de la dégradation des catécholamines. L'utilisation de cette molécule en association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) doit être prudente du fait de la potentialisation de ces effets.

Cette molécule a une demi-vie longue de 3–6 heures dépendante du pH urinaire puisque son élimination est essentiellement rénale.

La posologie de l'éphédrine est de 3 à 9 mg en bolus titré par voie intraveineuse. Son utilisation en perfusion continue n'est pas recommandée.

L'éphédrine est souvent associée pour son action vasoconstrictrice dans des médicaments pris par voie locale (nasale, etc.) ou orale. Toutefois, des complications cardiaques [7, 8] et neurologiques (accident vasculaire cérébral ischémique) ont été largement décrites, obligeant les autorités sanitaires à prendre des précautions particulières [9, 10]. De plus, son association dans des mélanges pharmaceutiques pris par voie orale est à prendre avec précaution car des nécroses digestives ont été décrites par surdosage en éphédrine [11].

Ses principales indications restent le traitement des hypotensions artérielles survenant dans un contexte d'anesthésie générale ou périmédullaire [12, 13] mais également pour la prévention de l'hypotension artérielle secondaire à la sympatholyse induite par une anesthésie périmédullaire [14].

Phényléphrine

La néosynéphrine ou phényléphrine est un agent sympathomimétique direct de la famille des phényléthylamines dont la structure est proche de l'adrénaline bien que ce ne soit pas une catécholamine. Il s'agit d'un agoniste quasi exclusif des récepteurs $\alpha 1$ et qui a donc essentiellement une action vasoconstrictrice que ce soit sur le secteur artériel mais aussi veineux. Par cette action vasoconstrictrice, elle entraîne une élévation de la pression artérielle moyenne avec bradycardie réflexe et augmente la postcharge du cœur pouvant altérer le débit cardiaque, notamment en cas de dysfonction ventriculaire gauche préexistante [15]. Contrairement à l'éphédrine, cette molécule n'a presque pas d'effets directs sur le cœur et n'entraîne notamment pas de tachycardie potentiellement délétère en cas de cardiopathie ischémique [16, 17].

Sa durée d'action est d'environ 10 minutes avec une demi-vie de l'ordre de trois heures et une élimination essentiellement rénale.

La posologie est généralement de 25 à 100 μg en bolus titré par voie intraveineuse. Parfois, cette thérapeutique peut être administrée par voie intraveineuse continue à la posologie de 25–100 μg par minute.

Des complications cardiovasculaires liées à ses actions vasoconstrictrices ont déjà été décrites comme la survenue de syndrome coronaire aigu [18] ou d'arythmie cardiaque [19].

Ses principales indications sont, comme pour l'éphédrine, le traitement des hypotensions artérielles survenant dans un contexte d'anesthésie générale ou périmédullaire [12] mais également pour la prévention de l'hypotension artérielle secondaire à une anesthésie périmédullaire [13].

Dopamine

La dopamine est une catécholamine naturelle dont la durée de vie est brève, moins de deux minutes. La dopamine a une action directe sur les récepteurs dopaminergiques et une action directe et indirecte sur les récepteurs adrénergiques α et β . Elle est directement dégradée sous forme d'acide homovanillique ou indirectement en acide vanylmandélique après transformation en noradrénaline.

L'effet de la dopamine est dépendant de la dose administrée. En effet, à faibles doses (< 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute), la dopamine va essentiellement stimuler les récepteurs dopaminergiques DA1 et DA2 et entraîner un effet dit « dopaminergique ». Aussi, à ces doses, la dopamine a une action vasodilatatrice sur les circulations rénales, mésentériques et coronaires, une action inotrope positive, et est responsable d'une augmentation de la diurèse et de la natriurèse. À des doses intermédiaires (entre 5 et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute), la dopamine va avoir un effet sur les récepteurs β avec une action inotrope positive et une réduction des résistances périphériques totales par vasodilatation artériolaire. Le débit cardiaque sera augmenté sans effet sur la fréquence cardiaque. Enfin, à fortes doses (> 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute), la dopamine a un effet sur les récepteurs α avec augmentation des résistances vasculaires périphériques, tachycardie et hypertension artérielle.

La dopamine est exclusivement administrée par voie parentérale, du fait d'une inactivation rapide par voie entérale soit par dégradation intestinale, soit lors du premier passage hépatique. La dopamine est perfusée par voie intraveineuse continue à des doses variant entre 2 et 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute.

Elle est utilisée depuis plusieurs décennies dans le traitement des états de choc [20] notamment septique [21]. Toutefois, son utilisation semble de plus en plus désuète, notamment en France avec une utilisation privilégiée de la noradrénaline du fait d'une surmortalité [22] et d'une augmentation du risque d'arythmie cardiaque associée à la dopamine [23, 24].

Dopexamine

La dopexamine est une catécholamine de synthèse proche de la dopamine avec une action préférentielle sur les récepteurs adrénergiques $\beta 2$ et dopaminergiques DA1 et DA2. Cette molécule n'a pas d'activité sur les récepteurs α et donc pas d'action vasoconstrictrice. Elle inhibe également en partie la recapture neuronale de la noradrénaline. Chez l'animal, la dopexamine est responsable d'un effet moindre que la dopamine sur les récepteurs dopaminergiques mais a une action beaucoup plus importante sur les récepteurs $\beta 2$ [25].

La dopexamine est perfusée par voie intraveineuse continue avec une demi-vie brève d'environ six minutes. Elle est débutée à la posologie de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute, puis progressivement augmentée jusqu'à un maximum de 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute. Toutefois, la dose habituelle oscille entre 1 et 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute.

La dopexamine induit une vasodilatation des systèmes rénaux et mésentériques grâce à la stimulation des récepteurs DA1, tandis que son activité β a pour conséquence une vasodilatation avec diminution de la postcharge ainsi qu'un effet inotrope positif modéré. Ces effets conduisent globalement à une augmentation du débit cardiaque avec parfois une diminution des résistances vasculaires périphériques responsables d'une hypotension artérielle.

Dobutamine

La dobutamine est une catécholamine de synthèse ayant une action essentiellement sur les récepteurs adrénergiques β . La dobutamine est dégradée par la COMT, mais pas par la MAO, avec une demi-vie d'élimination plasmatique de l'ordre de trois minutes.

La dobutamine va être responsable d'effets inotrope, chronotrope, dromotrope, lusitrope et bathmotrope positifs. Ces effets augmentent le volume d'éjection systolique, la fréquence cardiaque et donc le débit cardiaque mais induisent aussi une diminution des résistances vasculaires périphériques et pulmonaires par stimulation des récepteurs $\beta 2$ vasculaires. Ces effets sont toutefois moins importants en comparaison avec l'isoprénaline à la même posologie.

L'utilisation de cette molécule doit rester prudente du fait du risque de diminution excessive des résistances vasculaires périphériques chez des patients dont l'hémodynamique est déjà compromise, et il faut recourir à un vasoconstricteur associé en cas d'hypotension. De même, le risque d'arythmie cardiaque et de tachycardie induite doit faire peser la balance bénéfique/risque de ce médicament. Enfin, l'administration de la dobutamine n'est pas recommandée chez les patients présentant une obstruction intraventriculaire ou ayant un obstacle à l'éjection ventriculaire (rétrécissement aortique, cardiomyopathie hypertrophique) en raison du risque d'obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche par un mouvement systolique antérieur de la grande valve mitrale (*systolic anterior motion* [SAM]).

La dobutamine s'administre en perfusion intraveineuse continue selon l'effet recherché, avec une titration des doses de 2,5 jusqu'à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute, si nécessaire.

La dobutamine est la substance de choix pour traiter un état de choc avec bas débit cardiaque, quelle qu'en soit l'étiologie, comme en postchirurgie cardiaque, pour un état de choc septique, un syndrome coronaire aigu ou la décompensation d'une insuffisance cardiaque préalable. La dobutamine est également utilisée lors des épreuves d'effort pour s'assurer de l'absence d'ischémie myocardique chez les patients incapables de réaliser un effort physique.

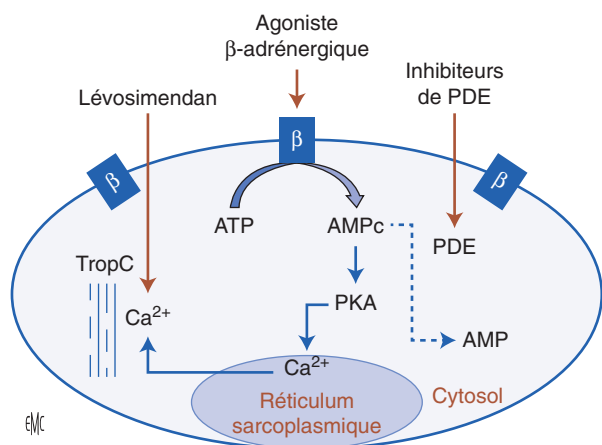


Figure 3. Mécanisme d'action des médicaments inotropes positifs au niveau du sarcolemme cardiaque. Seul le lévósímidan n'augmente pas la concentration de calcium cytoplasmique. AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; ATP : adénosine triphosphate ; PDE : phosphodiéstérase ; PKA : protéine kinase A ; TropC : troponine C.

Isoprénaline

L'isoprénaline est une catécholamine de synthèse ayant une action essentiellement sur les récepteurs β-adrénériques. Elle a une demi-vie courte de l'ordre d'une minute lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse. Elle est dégradée par la MAO ou la COMT ou métabolisée lors de son passage par le foie.

Cette molécule a une action sur les récepteurs β1 avec des effets chronotrope, dromotrope, inotrope, bathmotrope positifs, responsables d'une tachycardie avec augmentation du volume d'éjection systolique et donc du débit cardiaque. Elle a aussi une action sur les récepteurs β2 avec bronchodilatation [26] et vasodilatation systémique. Ses effets puissants sur le myocarde sont parfois responsables de lésions d'ischémie myocardique, même chez les patients les plus jeunes [27].

L'isoprénaline s'administre par voie intraveineuse continue, à l'abri de la lumière, à une posologie variant de 0,05 à 0,2 µg/kg par minute.

Bien que l'isoprénaline soit un puissant inotrope positif, sa principale indication actuelle est d'accélérer une bradycardie mal tolérée, c'est-à-dire en cas de survenue d'un bloc auriculoventriculaire de haut degré, d'un bloc sino-auriculaire de haut degré ou de torsades de pointe.

Autres inotropes : milrinone, lévósímidan

La milrinone et le lévósímidan ne sont pas des catécholamines mais sont utilisés comme agents inotropes (Fig. 3).

La milrinone est un inhibiteur de la phosphodiéstérase 3 qui dégrade l'AMP cyclique (AMPc) en AMP. L'AMPc est produit à la suite d'une stimulation β-adrénérique par le récepteur à protéine G_s qui va activer l'adénylate cyclase et transformer l'ATP en AMPc. Cette dernière va entraîner un relargage de calcium du réticulum sarcoplasmique grâce à la protéine kinase A. L'inhibition de la dégradation de l'AMPc va augmenter le flux de calcium intracellulaire et donc la contractilité myocardique. De plus, la milrinone va avoir une action myorelaxante directe sur le muscle lisse vasculaire et être responsable d'une vasodilatation systémique.

La milrinone intraveineuse est initiée avec une dose de charge de 50 µg/kg, puis une perfusion continue de 0,375 à 0,750 µg/kg par minute sans dépasser la dose de 1,13 mg/kg par jour.

Le lévósímidan est un agent à la fois inotrope, vasodilatateur et protecteur myocardique envers l'ischémie. L'effet inotrope résulte d'une augmentation de la sensibilité de la troponine C pour le calcium, ce qui prolonge la durée des ponts actine-myosine et augmente la force de contraction, sans modification du calcium intracytoplasmique et donc sans augmenter la consommation d'oxygène du myocarde [28]. L'effet vasodilatateur est dû à une ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants du muscle vasculaire lisse périphérique. L'effet protecteur myocardique résulte

de l'ouverture des mêmes canaux dans les mitochondries des myocytes.

Le lévósímidan a une demi-vie courte avec une élimination rapide en moins de trois heures à l'arrêt de la perfusion. En revanche, après métabolisme hépatique, son métabolite a une activité sur le myocarde de la même nature avec une demi-vie prolongée de plus de trois jours [29]. Cette thérapeutique est administrée après une dose de charge de 6 à 12 µg/kg, puis en continu pendant 24 heures (0,1 à 0,2 µg/kg par minute) afin d'avoir un effet prolongé direct ou via son métabolite jusqu'à neuf jours après la fin de sa perfusion. La dose de charge est associée à un risque accru d'hypotension secondaire à la vasodilatation ; elle a été abandonnée par beaucoup d'utilisateurs de ce fait.

“ Point fort

L'éphédrine et la phényléphrine sont essentiellement utilisées pour prévenir ou traiter l'hypotension péri-anesthésique. La dopamine et la dopexamine sont des médicaments agonistes du système dopaminergique. La dobutamine et l'isoprénaline ont une action chronotrope et inotrope positive cardiaque, tandis que la noradrénaline a une action principale vasoconstrictrice. L'adrénaline a une action aussi bien sur le cœur que sur les vaisseaux.

Controverses

Dopamine à dose rénale

La dopamine à des doses dites « rénales » c'est-à-dire entre 1 et 5 µg/kg par minute a été utilisée dans les insuffisances rénales aiguës de différentes étiologies comme le sepsis ou l'ischémie. En effet, la dopamine augmente le débit sanguin rénal, l'excrétion urinaire de sodium et le débit de filtration glomérulaire [30]. La dopamine possède également des propriétés protectrices rénales, notamment d'un point de vue énergétique en limitant l'utilisation de l'ATP et la consommation d'oxygène [31]. Toutefois, ces effets observés chez l'adulte sain ou dans des modèles expérimentaux de pathologie rénale ne semblent pas être bénéfiques dans des situations pathologiques chez l'homme. En effet, aucune étude n'a réussi à démontrer un bénéfice à l'utilisation de la dopamine dans l'insuffisance rénale aiguë [32, 33] et certaines ont même observé un effet délétère sur la fonction rénale [34].

Comparaison des catécholamines dans les états de choc

Une méta-analyse n'a pas retrouvé de bénéfice à l'utilisation d'une catécholamine par rapport à une autre, hormis pour la dopamine qui semblait délétère en comparaison de la noradrénaline [24].

Noradrénaline versus dopamine

La noradrénaline semblait apporter un bénéfice sur la mortalité en comparaison aux autres catécholamines, notamment la dopamine, dans le traitement de première ligne du choc septique [22, 35-37]. Toutefois, une étude a retrouvé un résultat contraire avec un effet délétère sur la mortalité en utilisant la noradrénaline plutôt que la dopamine dans le choc septique [38]. Bien que ce bénéfice sur la mortalité ne soit parfois observé que dans les sous-groupes de patients avec un choc cardiogénique [23], une méta-analyse a confirmé que la dopamine engendrait davantage d'effets secondaires notables comme des arythmies cardiaques [24]. Il semble donc raisonnable de préférer la noradrénaline plutôt que la dopamine dans les états de choc que ce soit septique ou cardiogénique.

Adrénaline versus noradrénaline et dobutamine

Plusieurs études ont comparé des régimes associant noradrénaline et dobutamine à de l'adrénaline seule. En s'intéressant à la

590 perfusion de la muqueuse gastrique, les études relèvent des résultats
591 contradictoires, certaines semblant retrouver un bénéfice à
592 l'adrénaline sur la perfusion gastrique [39] et d'autres un bénéfice de
593 l'association de la noradrénaline avec la dobutamine [40-42]. Dans
594 le choc cardiogénique, l'utilisation de la combinaison des deux
595 catécholamines semblait meilleure que l'adrénaline en termes
596 de perfusion gastrique, de survenue d'arythmies cardiaques ou
597 d'augmentation des marqueurs d'hypoperfusion tissulaire (lac-
598 tate) [43]. En revanche, aucune différence n'a été retrouvée dans
599 le choc septique entre ces deux régimes de traitement [44].

■ Indications des catécholamines

Hypotension dans le contexte péri-opératoire

600 Les médicaments utilisés pour l'anesthésie générale sont
601 majoritairement responsables d'une vasoplégie. C'est pourquoi
602 l'éphédrine ou la néosynéphrine en bolus sont particulièrement
603 adaptées dans le contexte du fait de leurs effets α -adrénergiques
604 modérés et le temps d'ajuster les posologies des médicaments
605 anesthésiques pour retrouver une stabilité hémodynamique.
606
607

Arrêt cardiaque

608 Le médicament de choix est l'adrénaline. La posologie recom-
609 mandée est un bolus intraveineux direct de 1 mg toutes les
610 3-5 minutes [45]. Des études ont comparé l'adrénaline à un autre
611 vasopresseur comme la vasopressine sans retrouver de bénéfice à
612 cette dernière qu'elle soit utilisée seule [46] ou en association [47].

613 L'adrénaline a un effet sur les récepteurs α -adrénergiques
614 avec une vasoconstriction systémique permettant une meilleure
615 pression de perfusion cérébrale et coronaire. Grâce à ses effets β -
616 adrénérgiques, l'adrénaline augmente le débit cardiaque au niveau
617 cérébral et coronaire mais augmente également la consommation
618 myocardique d'oxygène, induit des arythmies ventriculaires
619 et altère la microcirculation [48]. C'est pourquoi les méta-analyses
620 comparant l'adrénaline à un placebo ont retrouvé un bénéfice en
621 termes de retour à une activité cardiaque spontanée mais un pro-
622 nostic neurologique à long terme identique, voire moins bon avec
623 l'adrénaline [49, 50].
624

États de choc

Choc septique

625 Les dernières recommandations de la Surviving Sepsis Cam-
626 paign mettent en avant la noradrénaline comme vasopresseur de
627 première ligne dans le choc septique et ne suggèrent la dopamine
628 que chez des patients sélectionnés avec un faible niveau de recom-
629 mandation [51]. Si l'hypotension artérielle persiste, l'adjonction de
630 vasopressine ou d'adrénaline peut être envisagée. En revanche,
631 en cas de défaillance cardiaque associée à une inadéquation entre
632 le débit cardiaque et les besoins de l'organisme, l'adjonction de
633 dobutamine à visée inotrope positive peut être envisagée.
634
635

Choc cardiogénique

636 Une conférence d'experts nationale [52] recommande
637 l'utilisation de la noradrénaline en première intention pour
638 restaurer une pression de perfusion satisfaisante en cas
639 d'hypotension artérielle [53]. Toutefois, l'adjonction de dobuta-
640 mine est nécessaire en cas de bas débit cardiaque. D'après les
641 experts, l'utilisation de l'adrénaline plutôt que l'association de
642 noradrénaline-dobutamine est également possible.
643

644 Si l'étiologie du choc cardiogénique est une bradycardie liée
645 à un trouble de la conduction, l'utilisation de l'isoprénaline est
646 particulièrement adaptée.

647 En cas de choc cardiogénique réfractaire aux catécholamines,
648 l'adjonction d'autres inotropes comme le lévosimendan ou les
649 inhibiteurs de phosphodiesterase est possible avec une préférence
650 pour le lévosimendan qui aurait peut-être un bénéfice sur la mor-
651 talité [54].

Choc hémorragique

652 La Société française d'anesthésie-réanimation a édité des recom-
653 mandations en privilégiant l'utilisation de la noradrénaline en
654 première intention en cas d'hypotension persistant malgré le rem-
655 plissage dans le choc hémorragique [55]. En effet, il semblerait que
656 l'utilisation de vasopresseurs ayant peu d'action inotrope posi-
657 tive soit bénéfique dans ces situations [56]. Là encore, la dopamine
658 n'est pas recommandée compte tenu de ses effets secondaires à
659 type d'arythmies cardiaques.
660

Choc anaphylactique

661 Une conférence de consensus internationale rappelle
662 que l'adrénaline est la catécholamine de choix en cas
663 d'anaphylaxie [57]. En effet, l'adrénaline va bloquer la cas-
664 cade des médiateurs et l'activation mastocytaire conduisant aux
665 phénomènes anaphylactiques. L'adrénaline va lutter contre la
666 vasoplégie du fait de son action sur les récepteurs α -adrénergiques
667 et diminuer la perméabilité vasculaire responsable de l'angio-
668 œdème, à risque vital lorsqu'il touche les voies aériennes
669 supérieures. De plus, cette catécholamine a aussi une action bron-
670 chodilatatrice et inotrope positive en cas d'atteinte pulmonaire
671 ou cardiaque associée à la réaction anaphylactique.
672

673 D'après les dernières recommandations françaises d'experts
674 publiées en 2016, les posologies d'adrénaline recommandées en
675 urgence sont de 0,01 mg/kg par voie intramusculaire (0,5 mg
676 maximum) ou par bolus de 50 μ g par voie intraveineuse directe
677 ou de 2 à 5 mg en aérosol [58].

Posologie dans les états de choc

678 Les catécholamines sont administrées par voie intraveineuse
679 continue dans la majorité des états de choc. La noradrénaline
680 et l'adrénaline sont souvent débutées à la dose de 0,1 μ g/kg par
681 minute, puis titrées selon l'objectif recherché. La dopamine est
682 débutée à 3-5 μ g/kg par minute jusqu'à 20 μ g/kg par minute, tan-
683 dis que la dobutamine est débutée à 5 μ g/kg par minute jusqu'à
684 20 μ g/kg par minute.
685

686 L'administration de ces molécules repose sur le principe de la
687 titration selon un objectif, qui est le plus souvent la pression
688 artérielle moyenne, principal déterminant de la perfusion tissui-
689 laire. Ainsi, dans le choc hémorragique, l'objectif est d'aboutir
690 à une pression artérielle moyenne entre 60 et 65 mmHg (ou
691 80 à 90 mmHg de pression artérielle systolique) pour limiter
692 le risque hémorragique [55], tandis que dans le choc septique
693 l'objectif est de garantir une pression artérielle moyenne supé-
694 rieure à 65 mmHg [51].

“ Point fort

694 La dopamine présente plus d'effets secondaires et pas plus
de bénéfices que les autres catécholamines. L'adrénaline
est la catécholamine de choix de l'arrêt cardiaque et du
choc anaphylactique. Dans le choc septique et hémor-
ragique, la noradrénaline est la catécholamine à utiliser
en première intention. Dans le choc cardiogénique, il
faut envisager rapidement un médicament inotrope positif
comme la dobutamine ou l'adrénaline.

■ Conclusion

695 Les catécholamines sont essentiellement utilisées en thérapeu-
696 tique humaine pour leur action sur le système cardiovasculaire,
697 notamment dans les états de choc. Leur utilisation doit donc être
698 réservée à des spécialistes rompus à leur prescription. En effet,
699 les modalités de perfusion et les effets secondaires de ces médi-
700 caments doivent être parfaitement connus afin d'éviter toute erreur
701 de manipulation potentiellement létale. Pour ce faire, une appré-
702 ciation de la fonction cardiaque, des résistances vasculaires et de
703

la volémie est essentielle. Il est indispensable d'appréhender la nature de l'état de choc pour pouvoir choisir la catécholamine permettant de restaurer un état hémodynamique satisfaisant.

“ Points essentiels

- Les catécholamines sont des neurotransmetteurs qui agissent sur le système sympathique.
- Les catécholamines ont des affinités diverses pour leurs récepteurs (α , β et dopaminergiques) avec des effets systémiques différents sur les organes cibles.
- Les principales indications thérapeutiques des catécholamines sont des désordres cardiovasculaires (état de choc, arrêt cardiaque).
- Il n'existe pas de supériorité d'une catécholamine par rapport à une autre dans les états de choc, hormis pour la dopamine qui semble avoir plus d'effets secondaires.
- La prescription des catécholamines repose sur une titration selon un objectif de pression artérielle moyenne.
- Les effets secondaires des catécholamines sont potentiellement mortels, ce qui rend obligatoire leur prescription par des spécialistes.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;**362**:7–13.
- Glaubiger G, Lefkowitz RJ. Elevated beta-adrenergic receptor number after chronic propranolol treatment. *Biochem Biophys Res Commun* 1977;**78**:720–5.
- Hoffstedt J, Shimizu M, Sjostedt S, Lonnqvist F. Determination of beta 3-adrenoceptor mediated lipolysis in human fat cells. *Obes Res* 1995;**3**:447–57.
- Callier S, Snappyan M, Le Crom S, Prou D, Vincent JD, Vernier P. Evolution and cell biology of dopamine receptors in vertebrates. *Biol Cell* 2003;**95**:489–502.
- James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999;**354**:505–8.
- Gurley BJ, Wang P, Gardner SF. Ephedrine-type alkaloid content of nutritional supplements containing *Ephedra sinica* (Ma-huang) as determined by high performance liquid chromatography. *J Pharm Sci* 1998;**87**:1547–53.
- Rezkalla SH, Mesa J, Sharma P, Kloner RA. Myocardial infarction temporally related to ephedra—a possible role for the coronary microcirculation. *Wisconsin Med J* 2002;**101**:64–6.
- Samenuk D, Link MS, Homoud MK, Contreras R, Theoharides TC, Wang PJ, et al. Adverse cardiovascular events temporally associated with ma huang, an herbal source of ephedrine. *Mayo Clin Proc* 2002;**77**:12–6.
- Bouchard NC, Howland MA, Greller HA, Hoffman RS, Nelson LS. Ischemic stroke associated with use of an ephedra-free dietary supplement containing synephrine. *Mayo Clin Proc* 2005;**80**:541–5.
- Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000;**343**:1833–8.
- Lillegard JB, Porterfield Jr JR. Ephedra-induced gastric mucosal injury. *Case Rep Gastroenterol* 2010;**4**:79–83.
- Gunda CP, Malinowski J, Tegginmath A, Suryanarayana VG, Chandra SB. Vasopressor choice for hypotension in elective cesarean section: ephedrine or phenylephrine? *Arch Med Sci* 2010;**6**:257–63.
- Ngan Kee WD, Khaw KS. Low-dose spinal anesthesia with low-dose phenylephrine infusions for cesarean delivery: better but not necessarily best. *Anesthesiology* 2009;**111**:210–1, author reply 3–6.
- Gunasekaran P, Elakkumanan LB, Balachander H, Satyaprakash MV. Comparing slow and rapid bolus of ephedrine in pregnant patients undergoing planned cesarean section under spinal anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017;**33**:92–6.
- Stewart A, Fernando R, McDonald S, Hignett R, Jones T, Columb M. The dose-dependent effects of phenylephrine for elective cesarean delivery under spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2010;**111**:1230–7.
- Antonopoulos A, Nikolopoulos D, Georgiou EK, Kyriakidis M, Proukakis C. Blood pressure elevation after phenylephrine infusion may adversely affect myocardial perfusion in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2002;**84**:201–9.
- Goertz AW, Lindner KH, Schutz W, Schirmer U, Beyer M, Georgieff M. Influence of phenylephrine bolus administration on left ventricular filling dynamics in patients with coronary artery disease and patients with valvular aortic stenosis. *Anesthesiology* 1994;**81**:49–58.
- Kademani D, Voiner JL, Quinn PD. Acute hypertensive crisis resulting in pulmonary edema and myocardial ischemia during orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;**62**:240–3.
- Salaria V, Mehta NJ, Abdul-Aziz S, Mohiuddin SM, Khan IA. Role of postoperative vasopressor use in occurrence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2005;**95**:247–9.
- MacCannell KL, McNay JL, Meyer MB, Goldberg LI. Dopamine in the treatment of hypotension and shock. *N Engl J Med* 1966;**275**:1389–98.
- 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.
- 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.
- De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;**362**:779–89.
- Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Mullner M, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(2). CD003709.
- Brown RA, Farmer JB, Hall JC, Humphries RG, O'Connor SE, Smith GW. The effects of doxamine on the cardiovascular system of the dog. *Br J Pharmacol* 1985;**85**:609–19.
- Choo-Kang YF, Simpson WT, Grant IW. Controlled comparison of the bronchodilator effects of three beta-adrenergic stimulant drugs administered by inhalation to patients with asthma. *Br Med J* 1969;**2**:287–9.
- Maguire JF, Geha RS, Umetsu DT. Myocardial specific creatine phosphokinase isoenzyme elevation in children with asthma treated with intravenous isoproterenol. *J Allergy Clin Immunol* 1986;**78**(4Pt1):631–6.
- Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001;**61**:613–27, discussion 28–9.
- Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003;**107**:81–6.
- Olsen NV, Lund J, Jensen PF, Espersen K, Kanstrup IL, Plum I, et al. Dopamine, dobutamine, and doxamine. A comparison of renal effects in unanesthetized human volunteers. *Anesthesiology* 1993;**79**:685–94.
- Denton MD, Chertow GM, Brady HR. “Renal-dose” dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1996;**50**:4–14.
- Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000;**356**:2139–43.
- Kellum JA. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001;**29**:1526–31.
- Lauschke A, Teichgraber UK, Frei U, Eckardt KU. ‘Low-dose’ dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;**69**:1669–74.
- Belletti A, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Leggieri C, Silvani P, Angelini GD, et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care* 2017;**37**:91–8.
- Boulain T, Runge I, Bercault N, Benzekri-Lefevre D, Wolf M, Fleury C. Dopamine therapy in septic shock: detrimental effect on survival? *J Crit Care* 2009;**24**:575–82.

- 827 [37] Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, 869
 828 et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? 870
 829 Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. 871
 830 *Crit Care Med* 2006;**34**:589–97. 872
 831 [38] Povoia PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, Pereira AC. Influence of vaso- 873
 832 pressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese 874
 833 Community-Acquired Sepsis Study (SACiUCI study). *Crit Care Med* 875
 834 2009;**37**:410–6. 876
 835 [39] Seguin P, Bellissant E, Le Tulzo Y, Laviolle B, Lessard Y, Thomas 877
 836 R, et al. Effects of epinephrine compared with the combination of 878
 837 dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. 879
 838 *Clin Pharmacol Ther* 2002;**71**:381–8. 880
 839 [40] Duranteau J, Sitbon P, Teboul JL, Vicaut E, Anguel N, Richard C, 881
 840 et al. Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of 882
 841 norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. 883
 842 *Crit Care Med* 1999;**27**:893–900. 884
 843 [41] Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, 885
 844 et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for 886
 845 hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables 887
 846 in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 888
 847 1997;**23**:282–7. 889
 848 [42] Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, Yang Y, Zheng RQ. Effects of nore- 890
 849 pinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic 891
 850 and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 892
 851 2002;**23**:654–8. 893
 852 [43] Levy B, Perez P, Perny J, Thivillier C, Gerard A. Comparison of 894
 853 norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lac- 895
 854 tate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. 896
 855 A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med* 2011;**39**:450–5. 897
 856 [44] Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Mar- 898
 857 tin C, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine 899
 858 alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 900
 859 2007;**370**:676–84. 901
 860 [45] Soar J, Nolan JP, Bottiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. Euro- 902
 861 pean Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015: section 903
 862 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015;**95**:100–47. 904
 863 [46] Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, Sitter H, Stadlbauer KH, Lindner 905
 864 KH. A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital 906
 865 cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2004;**350**:105–13. 907
 866 [47] Gueugniaud PY, David JS, Chanzy E, Hubert H, Dubien PY, Mau- 908
 867 riaucourt P, et al. Vasopressin and epinephrine vs epinephrine alone in 909
 868 cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 2008;**359**:21–30. 910
- [48] Fries M, Tang W, Chang YT, Wang J, Castillo C, Weil MH. Microvas- 869
 ular blood flow during cardiopulmonary resuscitation is predictive of 870
 outcome. *Resuscitation* 2006;**71**:248–53. 871
 [49] Lin S, Callaway CW, Shah PS, Wagner JD, Beyene J, Ziegler CP, et al. 872
 Adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation: a systematic 873
 review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscita- 874
 tion* 2014;**85**:732–40. 875
 [50] Patanwala AE, Slack MK, Martin JR, Basken RL, Nolan PE. Effect of 876
 epinephrine on survival after cardiac arrest: a systematic review and 877
 meta-analysis. *Minerva Anesthesiol* 2014;**80**:831–43. 878
 [51] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Fer- 879
 rier R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for 880
 management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 881
 2017;**43**:304–77. 882
 [52] Levy B, Bastien O, Karim B, Cariou A, Chouihed T, Combes A, et al. 883
 Experts' recommendations for the management of adult patients with 884
 cardiogenic shock. *Ann Intensive Care* 2015;**5**:52. 885
 [53] Perez P, Kimmoun A, Blime V, Levy B. Increasing mean arterial 886
 pressure in cardiogenic shock secondary to myocardial infarction: 887
 effects on hemodynamics and tissue oxygenation. *Shock* 2014;**41**: 888
 269–74. 889
 [54] Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, 890
 Rauwolf T, et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory 891
 cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care 892
 Med* 2008;**36**:2257–66. 893
 [55] Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J, et al. 894
 Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth 895
 Reanim* 2015;**1**:62–74. 896
 [56] Stadlbauer KH, Wagner-Berger HG, Raedler C, Voelckel WG, Wenzel 897
 V, Krismer AC, et al. Vasopressin, but not fluid resuscitation, enhances 898
 survival in a liver trauma model with uncontrolled and otherwise lethal 899
 hemorrhagic shock in pigs. *Anesthesiology* 2003;**98**:699–704. 900
 [57] Simons FE, Arduoso LR, Bilo MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal 901
 YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World 902
 Allergy Organiz J* 2014;**7**:9. 903
 [58] Gloaguen A, Cesareo E, Vaux J, Valdenaire G, Ganansia O, Renol- 904
 leau S, et al. Prise en charge de l'anaphylaxie en médecine d'urgence. 905
 Recommandations de la Société française de médecine d'urgence 906
 (SFMU) en partenariat avec la Société française d'allergologie (SFA) 907
 et le Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques 908
 (GFRUP) et le soutien de la Société pédiatrique de pneumologie et 909
 d'allergologie (SP²A). *Ann Fr Med Urg* 2016;**6**:342–64. 910

911 V. Chhor, Praticien hospitalier (vchhor@invivo.edu).
 912 Département d'anesthésie-réanimation, Hôpital européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France.
 913 B. Cholley, Professeur des Universités, praticien hospitalier.
 914 Département d'anesthésie-réanimation, Hôpital européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France.
 915 Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, 12, rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France.

916 Toute référence à cet article doit porter la mention : Chhor V, Cholley B. Catécholamines et autres sympathomimétiques directs. EMC - Cardiologie
 917 2017;0(0):1-9 [Article 11-902-A-10].
 918
 919

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique