

# QUELLES CATECHOLAMINES DANS LE CHOC SEPTIQUE ?

O. Huet, J. Duranteau, Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Gal Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France.

## INTRODUCTION

Le choc septique se caractérise par une interaction complexe entre une agression bactérienne, une réponse inflammatoire et un déficit tissulaire en oxygène. Ces trois facteurs, agissant en synergie, vont conduire aux défaillances d'organe, principales complications du choc septique [1]

Au cours d'un état de choc, afin de faire face à un transport artériel en  $O_2$  ( $TaO_2$ ) diminué, l'organisme peut répondre par trois stratégies :

- 1-Augmenter ce  $TaO_2$  diminué grâce à une élévation du débit cardiaque.
- 2-Redistribuer ce  $TaO_2$  diminué des circulations splanchnique et musculo-cutanée vers les circulations prioritaires (circulation coronaire et cérébrale) afin de satisfaire les demandes métaboliques des tissus correspondants ; cette redistribution est essentiellement sous le contrôle du système nerveux sympathique.
- 3-Diminuer les besoins métaboliques en  $O_2$ .

Cependant, ces mécanismes compensateurs sont perturbés au cours du choc septique. En effet, il a été clairement démontré que, même si un profil hémodynamique de type hyperdynamique est classique après expansion volémique, la contractilité myocardique est altérée au cours du sepsis [2]. De plus, la réponse inflammatoire induit une vasodilatation généralisée associée à une diminution de la réactivité vasculaire aux catécholamines [2].

Par conséquent, la capacité de l'organisme à maintenir un niveau de pression artérielle, une pression de perfusion pour les organes et à redistribuer un  $TaO_2$  est diminuée au cours du choc septique. L'altération des capacités de redistribution du  $TaO_2$  et les phénomènes microcirculatoires d'adhésion cellulaire et de microthrombose vont induire des troubles de l'extraction tissulaire d'oxygène. Enfin, les besoins cellulaires et tissulaires en  $O_2$  sont augmentés. Les risques de dysoxie apparaissent donc majeurs au cours du choc septique.

La grande sensibilité à l'hypoxie du territoire splanchnique, en particulier de la muqueuse gastro-intestinale, explique qu'un rôle central est attribué à la dysoxie gastro-intestinale dans le développement du syndrome de défaillance multiviscérale.

## 1. STRATEGIE THERAPEUTIQUE GENERALE DANS LE CHOC SEPTIQUE

La priorité initiale dans le traitement du choc septique est de maintenir une pression artérielle moyenne pour assurer une pression de perfusion suffisante afin d'éviter une dysoxie préjudiciable pour la fonction de l'organe. Etant donné la vasodilatation systémique et les troubles de la perméabilité capillaire, les patients septiques sont en hypovolémie tant absolue que relative. Ainsi, la première mesure à appliquer pour restaurer une pression artérielle moyenne consiste en une expansion volumique au mieux guidée par un monitoring cardiovasculaire (pression artérielle sanglante, cathéter artériel pulmonaire et échocardiographie).

Cette expansion volumique s'accompagnera d'une transfusion de culots globulaires pour maintenir un taux d'hémoglobine compris entre 8 et 10 g.dL<sup>-1</sup>. Le recours aux catécholamines n'est classiquement impératif que lorsque l'expansion volémique ne parvient pas à rétablir une pression artérielle moyenne suffisante (celle-ci ne doit pas excéder 1 000 mL de macro moléculaire si elle est inefficace). L'effet recherché est alors un effet vasopresseur. Dans cette optique, les différentes catécholamines utilisables par le praticien sont : la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline (Tableau I). Une fois la volémie et la pression artérielle moyenne restaurée, la plupart des patients sont dans un état hémodynamique hyperdynamique, mais comme nous l'avons souligné précédemment, cet état peut masquer une altération de la contractilité myocardique liée au sepsis. Cette dépression myocardique sera surtout évidente chez les patients ayant une dysfonction cardiaque préexistante. Un agent inotrope devra alors être administré. La dobutamine et l'adrénaline sont les catécholamines qui possèdent les effets  $\beta$ -adrénergiques les plus marqués.

## 2. CATECHOLAMINES UTILISABLES DANS LE CHOC SEPTIQUE

### 2.1. DOPAMINE

Les effets pharmacologiques de la dopamine sont complexes : classiquement on lui reconnaît un effet dopaminergique à faibles doses, puis un effet  $\beta$ -adrénergique à doses plus importantes et enfin un effet  $\alpha$ -adrénergique (Tableau I). Les effets  $\alpha$ - et  $\beta$ -adrénergiques sont largement liés à la libération de noradrénaline par les terminaisons sympathiques présynaptiques.

A des concentrations  $< 5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  l'effet prédominant de la dopamine est la stimulation des récepteurs dopaminergiques DA1 et DA2 au niveau de la circulation rénale, splanchnique et coronarienne. Au niveau de la circulation rénale, ces faibles doses induisent une augmentation du débit sanguin rénal, de la filtration glomérulaire et de l'excrétion sodée [3]. Cependant cet effet protecteur demeure discuté. En effet, il n'existe pas actuellement d'études ayant démontré une amélioration de la clairance de la créatinine et une diminution du recours à l'épuration extra-rénale après administration de dopamine chez les malades présentant une insuffisance rénale lors du sepsis. Au niveau de la circulation splanchnique, les effets de la dopamine demeurent discutés.

Roukonen et al. [4] et Meier-Hellmann et al. [5] ont montré que la dopamine induisait une augmentation du débit splanchnique chez des patients septiques. Roukonen et al. [4] rapportaient une augmentation du TaO<sub>2</sub> splanchnique sans augmentation de la consommation d'O<sub>2</sub> splanchnique. Cette augmentation du TaO<sub>2</sub> splanchnique n'était observée que quand la fraction du débit cardiaque dédiée à la circulation splanchnique était  $< 0,30$  avant l'administration de dopamine [5]. De plus, cette augmentation du TaO<sub>2</sub> splanchnique ne s'accompagnait d'aucun effet sur le pH intramuqueux ou sur le lactate splanchnique [5].

Tableau I

Effets comparés des catécholamines utilisées dans le traitement du choc septique

	Effets	Doses $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	Contractilité myocardique ( $\beta 1 - \alpha 1$ )	Fréquence ( $\beta 1$ )	Effet arythmogène ( $\beta 1$ )	Vasoconstriction ( $\alpha 1$ )	Vasodilatation ( $\beta 2$ )
Dopamine Dopamine®	Direct et indirect	0,5-5 = DA 5-10 = $\beta$ > 10 = $\alpha 1$	3	3	4	2-3	2-3
Noradrénaline Levophed®	direct	0,1-0,4 = $\beta 1$ > 0,4 = $\beta 1 \Rightarrow \alpha 1$	2-3	1-2	4	6	0
Adrénaline Adrénaline®	direct	0,02-0,1 = $\beta 1 + \beta 2$ > 0,1 = $\beta 1 \Rightarrow \alpha 1$	5	4	4	2-4	2
Dobutamine Dobutrex®	Direct	$\beta 1 + \beta 2$	4	2	3	0	2

Intensité croissante des effets : 1  $\Rightarrow$  6

Pour une concentration de  $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , Maynard et al. [6] n'ont retrouvé aucun effet sur le débit sanguin splanchnique et le pH intramuqueux et le métabolisme. A l'opposé, Marik et Mohedin [7] ont observé une réduction du pH intramuqueux après administration de dopamine. Ces auteurs ont suggéré que la dopamine pouvait induire une augmentation de la consommation splanchnique d' $\text{O}_2$  non compensée par l'augmentation du  $\text{TaO}_2$  splanchnique et une aggravation de la dette splanchnique en  $\text{O}_2$ . Nevière et al. [8] ont également rapporté, lors de l'administration de  $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  de dopamine, une diminution du pH intramuqueux et une augmentation du gradient de  $\text{PCO}_2$  gastro-artériel associées à une diminution de la perfusion de la muqueuse gastrique, pouvant témoigner d'une dégradation de la perfusion splanchnique.

A des concentrations comprises entre 5 et  $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  la dopamine a des effets  $\beta$ -adrénergiques prédominants. Une augmentation de la contractilité myocardique et de la fréquence cardiaque est observée à ces concentrations.

La dopamine devra être administrée à des doses  $> 10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  afin d'obtenir des effets  $\alpha$ -adrénergiques prédominants. Il est important de remarquer que dans le cas d'un état vasoplégique, comme celui existant lors d'un choc septique, les effets de la dopamine sur la pression artérielle, même à des doses élevées, sont plus le fait d'une augmentation du débit cardiaque que d'un effet vasopresseur [9]. Ceci explique sans doute pourquoi la dopamine n'est que partiellement efficace pour restaurer la pression artérielle dans les états de choc septiques sévères.

Par ailleurs, l'augmentation prédominante du débit cardiaque induit une augmentation du débit sanguin pulmonaire associée à une élévation du shunt intrapulmonaire, une augmentation de la  $\text{SVO}_2$  avec une  $\text{PaO}_2$  diminuée ou inchangée [5, 10]. Son administration est préconisée en première intention en cas de choc septique réfractaire à une expansion volémique par la conférence de consensus sur l'utilisation des catécholamines au cours du choc septique [11]. Son efficacité doit être remise en question quand des posologies  $\geq 20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  sont incapables de maintenir une pression artérielle moyenne.

## 2.2. ADRENALINE

L'adrénaline permet une restauration rapide de la pression artérielle. Son efficacité et sa facilité d'utilisation en font souvent la catécholamine de premier choix dans les états de choc septiques survenant lors d'une anesthésie ou en réanimation. L'adrénaline est une catécholamine qui pour les faibles doses a des effets inotropes puissants et des effets vaso-constricteurs limités (Tableau I). A doses plus importantes, les effets vaso-constricteurs deviennent plus important (Tableau I).

Chez des patients présentant une défaillance ventriculaire droite, l'administration d'adrénaline aura un effet favorable sur la contraction ventriculaire [12]. L'adrénaline possède des effets thermogéniques marqués, comme en témoigne souvent une augmentation du lactate sanguin [13]. Un effet défavorable sur la circulation splanchnique est actuellement discuté. En effet, il apparaît que l'adrénaline peut diminuer le débit sanguin splanchnique, élever le lactate artériel, splanchnique et veineux hépatique, diminuer le pH intra-muqueux et augmenter le gradient gastro-artériel en  $\text{CO}_2$  [5, 14]. Cependant, Levy et al. [14] ont montré une normalisation du taux de lactate et du gradient gastro-artériel en  $\text{CO}_2$  après 24 h de traitement sans majoration de la mortalité en comparaison d'un groupe de patients traités par l'association noradrénaline et dobutamine. Dans l'interprétation de ces résultats, il est difficile actuellement de faire la part de ce qui revient aux effets thermogéniques de l'adrénaline et à de potentiels effets délétères

secondaires à une dysoxie due à une réduction du débit sanguin splanchnique et gastrique muqueux. Cependant, une correction du lactate, du pH intramuqueux et du gradient gastro-artériel en  $\text{CO}_2$  a été observée après adjonction de dobutamine à un traitement par adrénaline [15]. Etant donné les effets thermogéniques de la dobutamine, ce résultat suggère un effet négatif de l'adrénaline sur l'oxygénation du territoire gastro-intestinal. De nouvelles études sont bien évidemment indispensables pour affirmer cet effet délétère de l'adrénaline. Les effets tachy-arythmisants de l'adrénaline apparaissent limités chez les patients septiques [16].

### 2.3. NORADRENALINE

La noradrénaline est principalement un  $\alpha$ -agoniste avec des effets  $\beta$ -adrénergiques moindres. C'est un agent vasopresseur extrêmement puissant qui induit une restauration rapide et efficace de la pression artérielle moyenne. Martin et al. [17] ont montré que la noradrénaline était très nettement supérieure à la dopamine (même à des doses de dopamine supérieures à  $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) pour améliorer la pression artérielle moyenne chez des patients en choc septique. Dans cette étude, une restauration de la pression artérielle moyenne était observée dans seulement 31 % des patients sous dopamine, alors que chez les 11 patients réfractaires à la dopamine, 10 ont répondu favorablement à la noradrénaline.

Il existe un risque théorique de diminution du débit cardiaque par élévation de la post-charge lors de l'administration de noradrénaline. Cependant, chez les patients en choc septique, la noradrénaline modifie peu la fréquence cardiaque et le débit cardiaque. Selon les études, le débit cardiaque est inchangé ou augmenté de 10 à 20 % [18, 19]. La pression artérielle pulmonaire et la pression artérielle pulmonaire d'occlusion sont inchangées ou discrètement augmentées. Pendant longtemps, son emploi dans le traitement du choc septique a été limité par la crainte d'effets presseurs excessifs provoquant des ischémies localisées au niveau des organes. Mais, chez les patients septiques, les effets de la noradrénaline sur la circulation splanchnique apparaissent dénués d'effets délétères avec un débit splanchnique adapté à la consommation en oxygène de ce territoire [4, 5].

Au niveau de la circulation rénale, dans les états vasoplégiques septiques, l'administration de noradrénaline améliore significativement la pression de perfusion rénale et la fraction filtrée (effet prédominant sur l'artéiole afférente) [20, 21]. Ainsi, chez les patients en choc septique, il apparaît que la noradrénaline peut restaurer la pression artérielle sans induire de détérioration du débit cardiaque et de la fonction splanchnique et rénale. Une évaluation régulière de la volémie et de la fonction cardiaque permettra de prévenir au mieux les éventuelles complications liées à l'administration de noradrénaline.

### 2.4. DOBUTAMINE

La dobutamine est une catécholamine aux propriétés  $\beta_1$ -adrénergiques puissantes. La dobutamine est intéressante pour traiter les états de choc septique où une dysfonction cardiaque est manifeste. Ce traitement ne sera débuté qu'après correction de la volémie. L'association d'un traitement vasopresseur, telle la noradrénaline, à la dobutamine apparaît d'utilisation très souple pour adapter le traitement selon l'évolution de la dysfonction cardiaque et de la vasoplégie. Initialement proposée dans les situations de bas débit cardiaque, la dobutamine a vu ses indications s'élargir dans le but d'améliorer le transport artériel en oxygène aux tissus.

En particulier, l'addition de dobutamine a un effet bénéfique sur la perfusion muqueuse gastrique [22]. Cet effet sur la perfusion de la muqueuse intestinale pourrait

s'expliquer par une redistribution du débit sanguin intestinal vers la muqueuse intestinale induite par la stimulation  $\beta$ -adrénergique. Maynard et al. proposent que les récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques soient responsables de cette vasodilatation sélective de la muqueuse intestinale [6]. En effet, ces auteurs ont rapporté que la dopexamine, un agoniste des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques et dopaminergiques, pouvait augmenter le pH intra-muqueux chez les patients de soins intensifs sans élévation de l'index cardiaque alors que la dopamine n'avait pas d'effet sur l'acidose intramuqueuse gastrique.

### 2.5. DOPEXAMINE

La dopexamine est une catécholamine de synthèse dont l'activité adrénergique principale est de type  $\beta_2$ -agoniste. Etant donné ces propriétés vasodilatatrices, son utilisation en première intention dans le choc septique paraît délicate. Cependant la logique d'une association noradrénaline-dopexamine peut être défendue, mais doit faire la preuve de son intérêt chez le patient en choc septique.

## 3. QUELLES CATECHOLAMINES DANS LE CHOC SEPTIQUE ?

Comme nous l'avons précédemment vu, le recours aux catécholamines n'est indiqué que lorsque l'expansion volémique ne parvient pas à rétablir une pression artérielle moyenne suffisante (70 à 80 mmHg). L'effet recherché est alors un effet vasopresseur. Par conséquent, il faudra administrer une catécholamine à effet  $\alpha$ -adrénergique : la dopamine ( $> 7 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ), la noradrénaline ou l'adrénaline.

La dopamine est recommandée en première intention jusqu'à une concentration de  $20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . Cependant, trop souvent la dopamine n'est que partiellement efficace pour restaurer la pression artérielle et il faut savoir passer rapidement à une catécholamine aux effets presseurs plus puissants pour éviter de demeurer dans une situation hémodynamique précaire où le maintien de la pression artérielle est obtenu au prix d'une expansion volémique associée à de fortes doses de dopamine.

L'absence de traitement efficace de la vasoplégie conduit trop souvent à une expansion volémique excessive avec des effets potentiellement délétères en termes d'oxygénation tissulaire. La noradrénaline et l'adrénaline sont toutes deux efficaces pour restaurer rapidement la pression artérielle. La dose de ces deux catécholamines doit être titrée afin d'obtenir une pression artérielle moyenne comprise entre 70 et 80 mmHg. Cependant, concernant l'adrénaline, les travaux préliminaires suggérant un potentiel effet délétère sur la circulation splanchnique et ses propriétés thermogéniques lui font actuellement préférer de manière empirique la noradrénaline plus ou moins associée à la dobutamine. La dobutamine doit être utilisée en premier choix si après restauration de la volémie et d'une pression artérielle moyenne  $\geq 70$  mmHg, on constate un index cardiaque bas ( $< 2,5 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$ ). On cherchera à obtenir un index cardiaque compris entre 3,5 et  $4 \text{ L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$  et une saturation veineuse en  $\text{O}_2 \geq 65$  à 70 %.

L'association de dobutamine à la noradrénaline ou à l'adrénaline apparaît bénéfique pour augmenter les débits régionaux, en particulier au niveau de la circulation muqueuse gastro-intestinale. Cependant des études supplémentaires sont nécessaires pour établir une recommandation formelle.

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

[1] Parrillo JE, Parker MM, Natanson C et al. Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Inter Med* 1990;113:227-242

[2] Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, Parrillo JE. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989;321:280-287

[3] Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O et al. Comparison of dopamine to dobutamine and norépinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1962-1970

[4] Ruokonen E, Takala J, Kari A et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1296-1303

[5] Meier-Hellmann A, Bredle DL, Sprechtl M et al. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen utilization in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997;23:31-37

[6] Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN et al. Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 1995;108:1648-1654

[7] Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norépinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994;272:1354-1357

[8] Nevriere R, Mathieu D, Chagnon JL et al. The contrasting effects of dobutamine and dopamine on mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1684-1688

[9] Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, Meier-Hellmann A, Bredele DL. Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1962-70

[10] Regnier B, Rapin M, Gory G et al. Hemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977;3:47-53

[11] Richard C, Teboul JL. Stratégie de l'utilisation des catécholamines au cours du choc septique. XV<sup>ème</sup> conférence de consensus réanimation et médecine d'urgence. *Réan Urg* 1996;5:525-532

[12] Le Tulzo Y, Seguin P, Cacouin A et al. Effects of epinephrine on right ventricular function in patient with severe septic shock and right ventricular failure. A preliminary study. *Intensive care Med* 1997;23:667-670

[13] Ensinger H, Lindner KH, Dirks B et al. Adrenaline: relationship between infusion rate, plasma concentration, metabolic and haemodynamic effects in volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 1992;9:435-446

[14] Levy B, Bollaraert PE, Charpentier C et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock. A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997;23:282-287

[15] Levy B, Bollaert PE, Lucchelli JP et al. Dobutamine improves the adequacy of gastric mucosal perfusion in epinephrine-treated septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:1649-1654

[16] Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR et al. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock. A dose profile analysis. *Crit Care Med* 1993;21:70-77

[17] Martin C, Papazian L, Perrin G et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 1993;103:1826-1831

[18] Hesselvik JF, Brodin B. Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria. Effects on afterload, urine flow, and oxygen transport. *Crit Care Med* 1989;17:179-180

[19] Meadows D, Edward JD, Wilkins RC et al. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med* 1988;16:663-667

[20] Desjars P, Pinaud M, Bugnon D et al. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 1989;17:426-429

[21] Martin C, Eon B, Saux P et al. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 1990;18:282-285

[22] Duranteau J, Sitbon P, Téoul JL, Anguel N, Richard C, Samii K. Effects of epinephrine, norepinephrine or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. *Crit Care Med* (in press)