

Vasopresseurs et inotropes

.... quelle(s) amine(s) pour quel patient ?

.... la noradrénaline



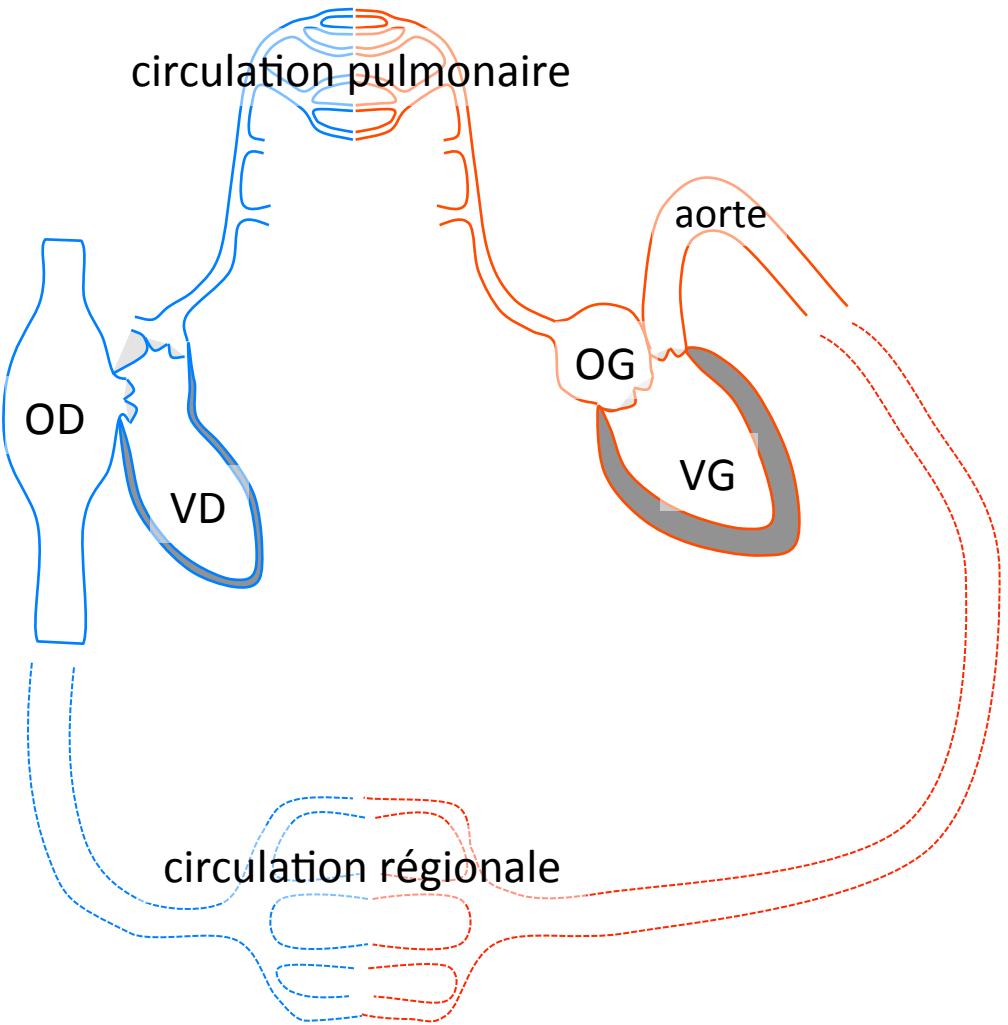
David Osman
Médecine Intensive Réanimation
Hôpital de Bicêtre

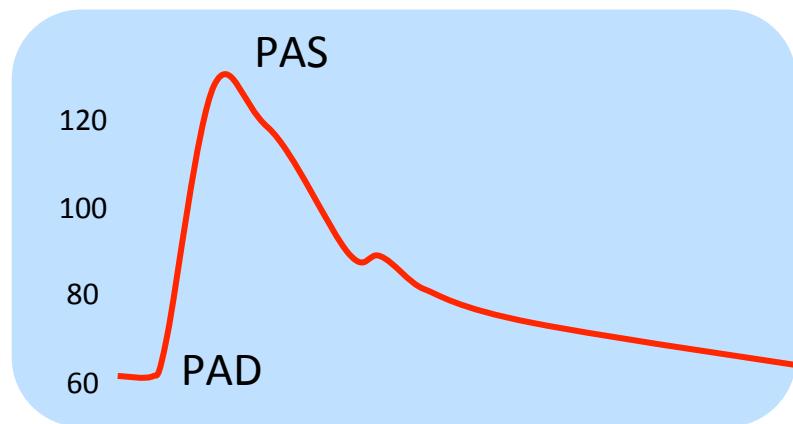
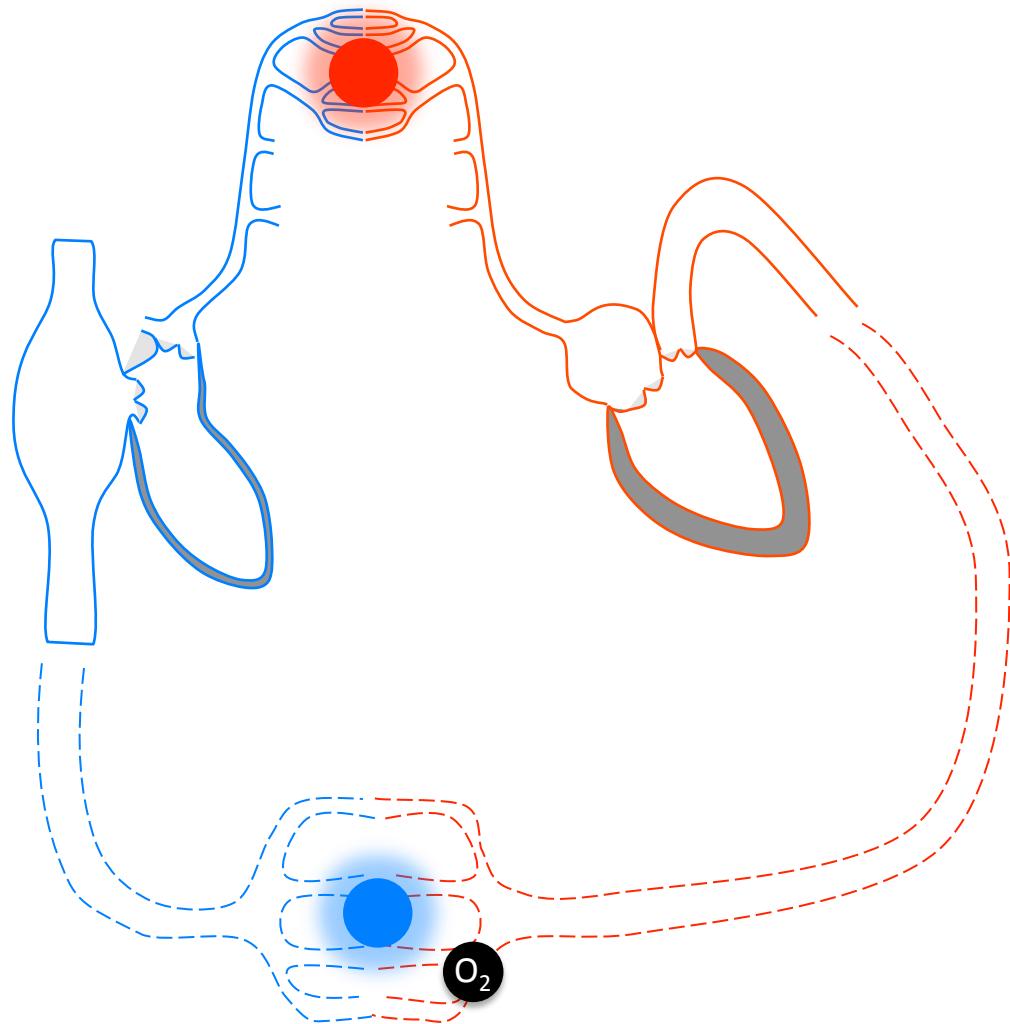


Mon intervention ne comporte
aucun conflit d'intérêt

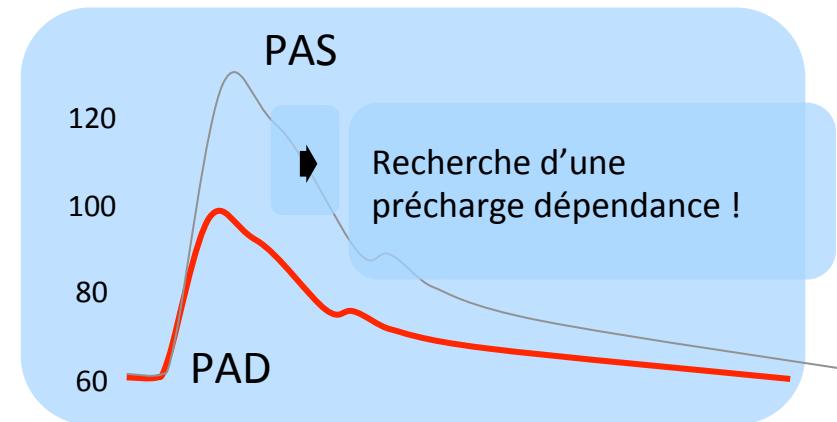
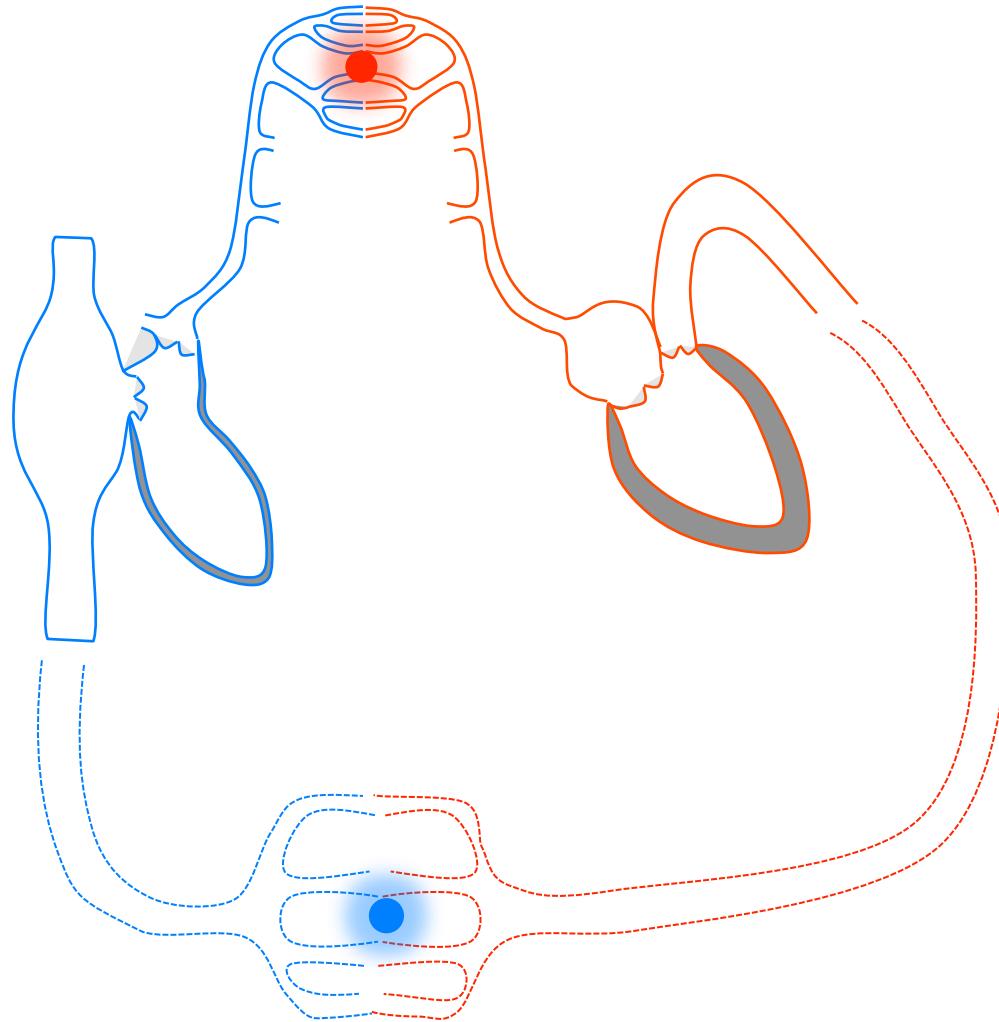
- le choix d'une amine au cours d'un état de choc se fait simplement par la connaissance des anomalies hémodynamiques présentes
- ... au nombre de trois:
 - l'hypovolémie
 - la vasoplsie
 - et la dépression myocardique
- choisir une amine, c'est déjà faire le diagnostic de la ou des anomalies hémodynamiques présentes

Schématisation des
anomalies hémodynamiques

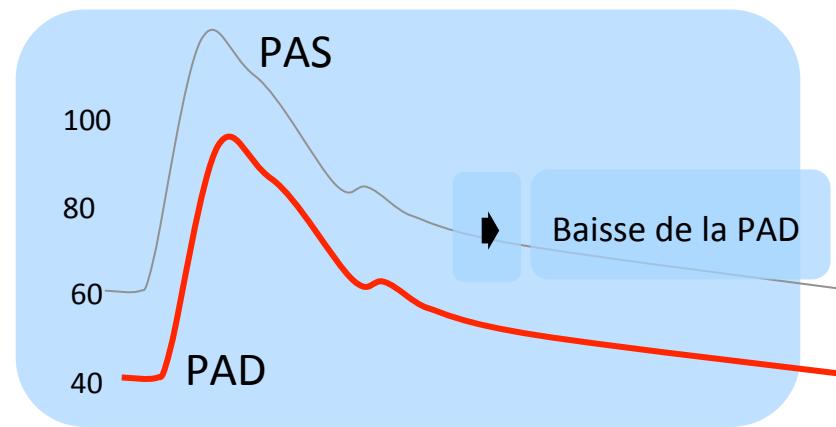
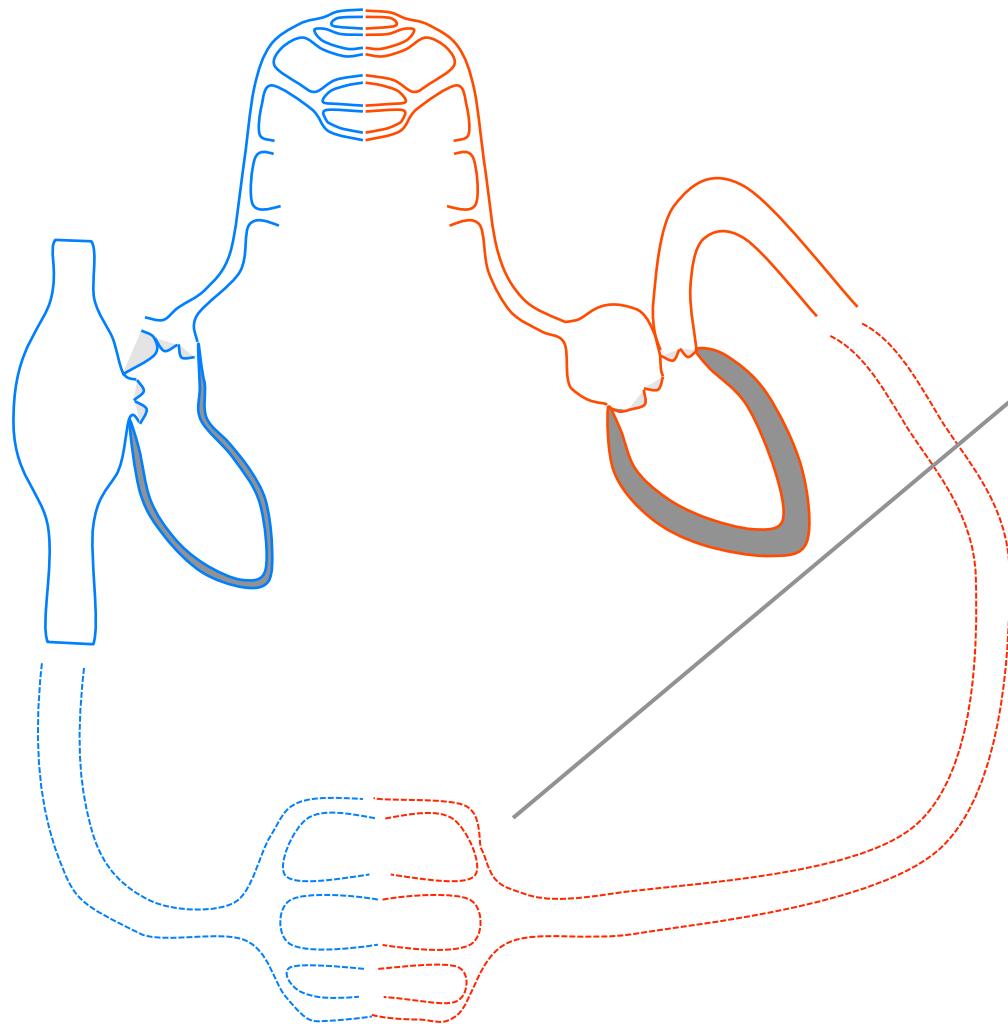




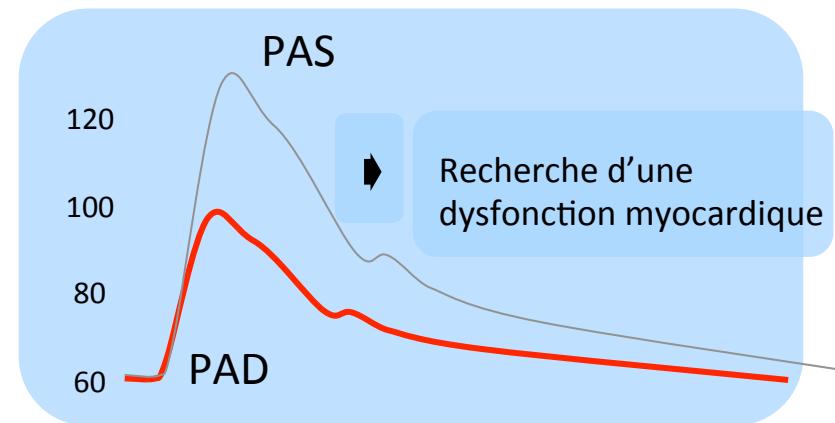
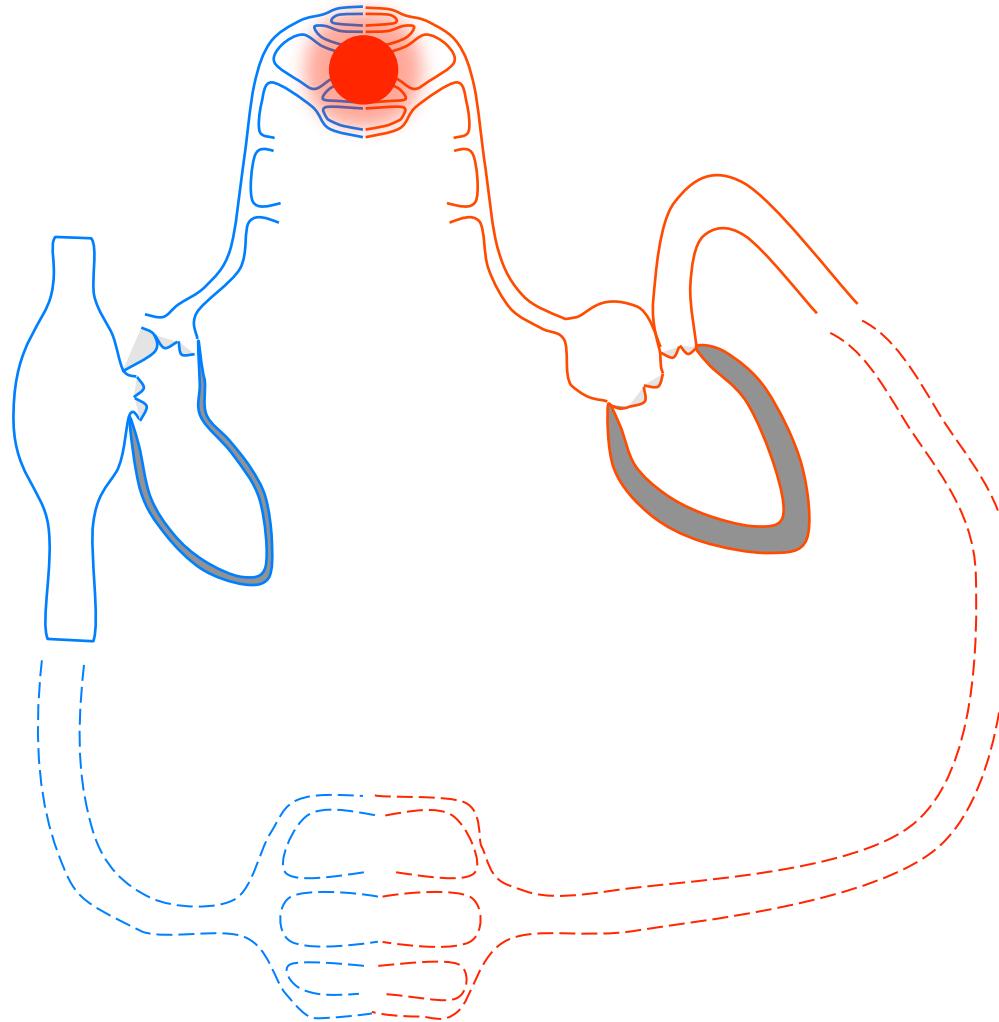
1 S'il existe
une hypovolémie

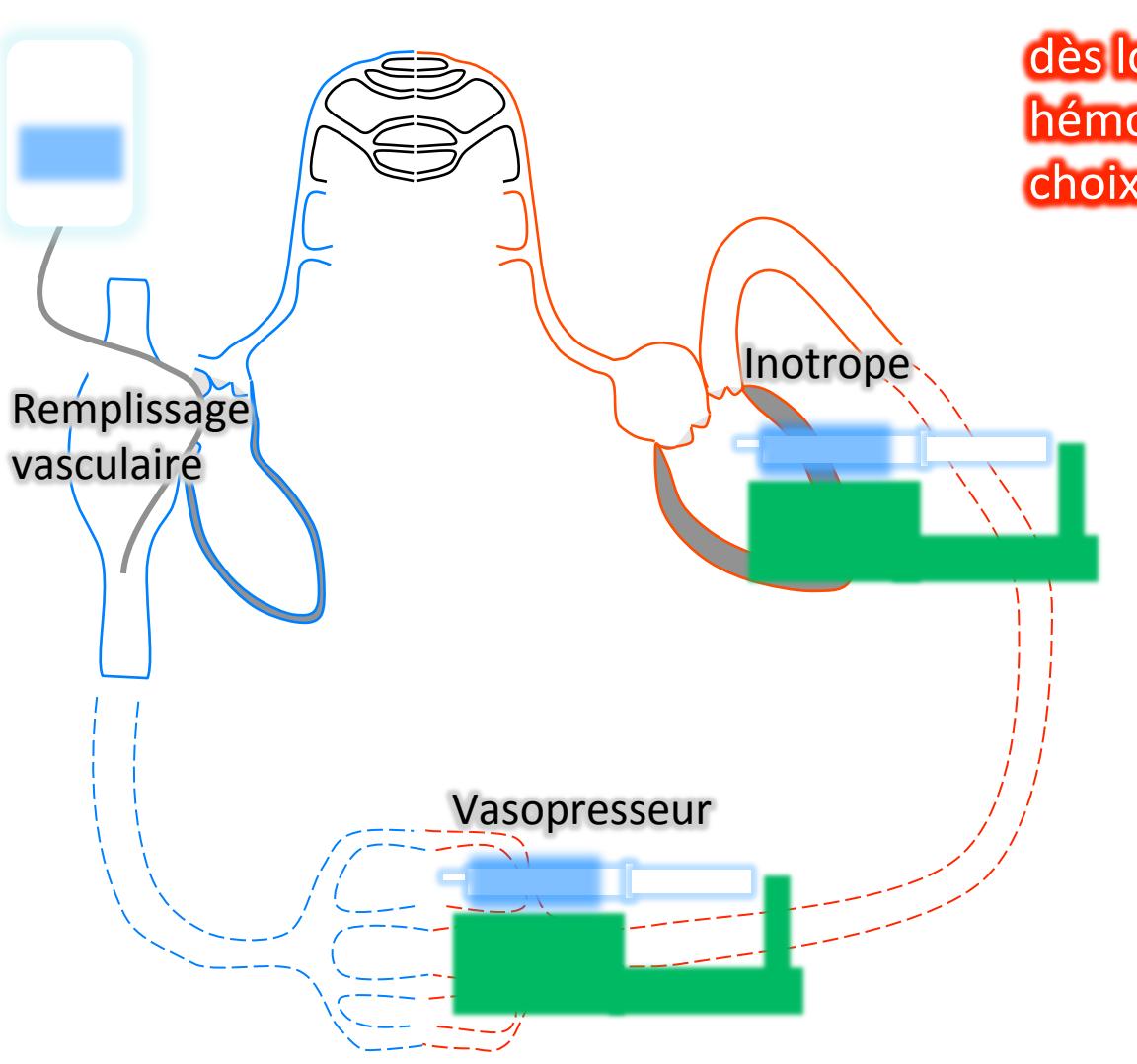


2 S'il existe
une vasoplégie



3 S'il existe
une dépression
myocardique





dès lors que chacune de ces anomalies hémodynamiques est identifiée, le choix paraît simple !

- d'autant plus simple que chaque type de choc présente des particularités hémodynamiques

	Choc hypovolémique	Choc septique	Choc cardiogénique	
Hypovolémie				
Vasoplégie				
Dépression myocardique				

- Cependant chaque type de choc présente des particularités hémodynamiques
- ...qui ne sont jamais aussi caricaturales

	Choc hypovolémique	Choc septique	Choc cardiogénique	
Hypovolémie				
Vasopégie				
Dépression myocardique				

- tandis que les catécholamines n'ont pas de propriétés univoques

	noradrénaline	dopamine	adrénaline	dobutamine
Vasoconstricteur <i>effet alpha</i>	+++	+	+++	+
Inotrope <i>effet bêta-1</i>	+	++	++	+++
Vasodilatateur <i>effet bêta-2</i>			+	+



Vasoconstricteur
effet alpha



Inotrope
effet bêta-1

Vasodilatateur
effet bêta-2

	noradrénaline	dopamine	adrénaline	dobutamine
Vasoconstricteur <i>effet alpha</i>	+++	+	+++	+
Inotrope <i>effet bêta-1</i>	+	++	++	+++
Vasodilatateur <i>effet bêta-2</i>			+	+



	noradrénaline	dopamine	adrénaline	dobutamine
Vasoconstricteur <i>effet alpha</i>	+++	+ $> 10 \text{ g/Kg/min}$	+++	+
Inotrope <i>effet bêta-1</i>	+	++ $5 \text{ à } 10 \text{ g/Kg/min}$	++	+++
Vasodilatateur <i>effet bêta-2</i>			++	+



Vasoconstricteur
effet alpha



Inotrope
effet bêta-1

Vasodilatateur
effet bêta-2

	noradrénaline	dopamine	adrénaline	dobutamine
Vasoconstricteur <i>effet alpha</i>	+++	+	+++	+
Inotrope <i>effet bêta-1</i>	+	++	++	+++
Vasodilatateur <i>effet bêta-2</i>			+	+



Vasoconstricteur
effet alpha



Inotrope
effet bêta-1

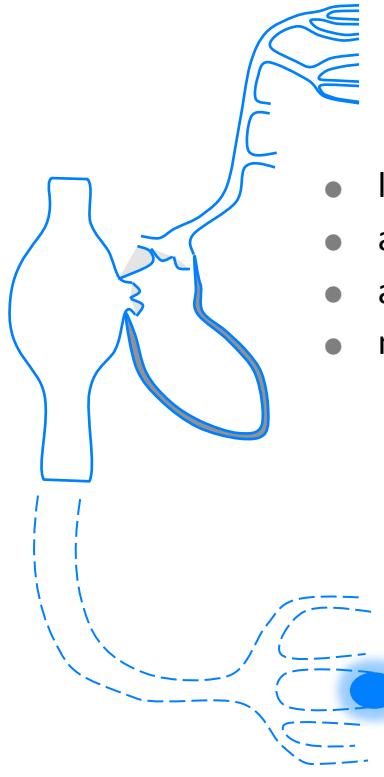
Vasodilatateur
effet bêta-2

	noradrénaline	dopamine	adrénaline	dobutamine
Vasoconstricteur <i>effet alpha</i>	+++	+	+++	+
Inotrope <i>effet bêta-1</i>	+	++	++	+++
Vasodilatateur <i>effet bêta-2</i>			+	++

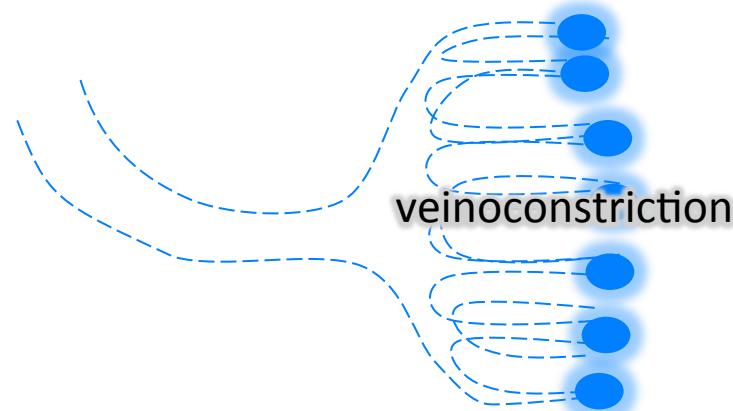
- tandis que les catécholamines n'ont pas de propriété univoque
- et des effets secondaires également différents

.... quelle(s) amine(s) pour quel patient ?

1 Il existe une hypovolémie



- le traitement ne repose pas sur une catécholamine mais sur le **remplissage vasculaire**
- associé au remplissage, l'administration d'un **vasopresseur** peut néanmoins être discutée
- afin de corriger **plus rapidement** une hypotension artérielle
- mais aussi pour **augmenter le retour veineux**



1 Il existe une hypovolémie

- le traitement ne repose pas sur une catécholamine mais sur le **remplissage vasculaire**
 - associé au remplissage, l'administration d'un **vasopresseur** peut néanmoins être discutée
 - afin de corriger plus rapidement une hypotension artérielle
 - mais aussi pour augmenter le **retour veineux**
- ? Quelle démonstration **au cours du choc hémorragique**

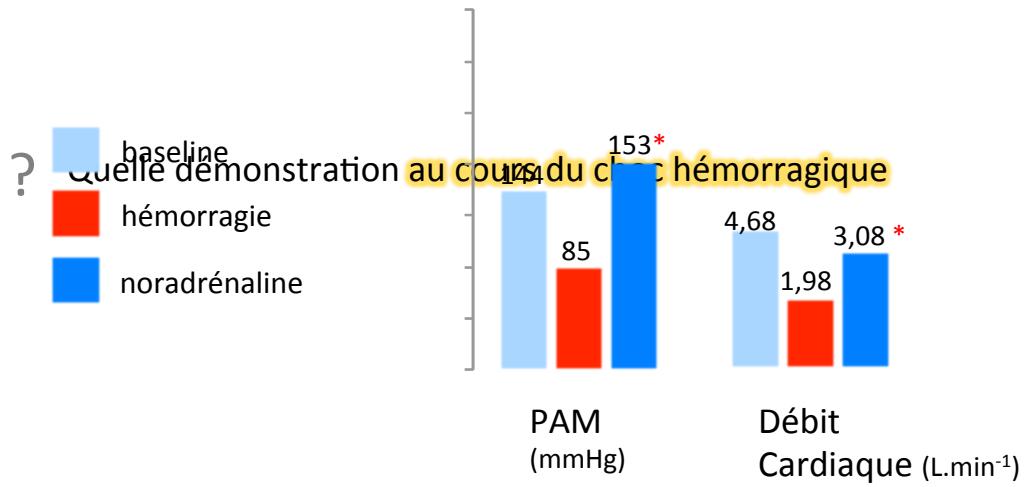
Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock*

Samir Nouria, MD; Seftail Elbatraa, MD; Saoussen Dimaissi, MD; Lamine Belaïd, MD; Radhi Boukaf, MD;
Bousseran Mohamed, MD; Fekri Abreug, MD

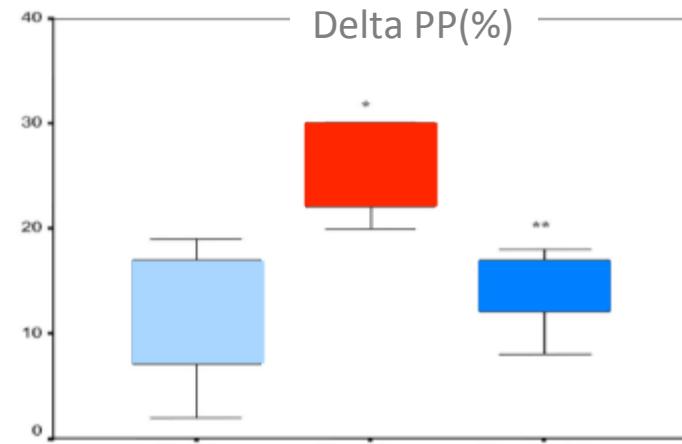
Crit Care Med 2005 Vol. 33, No. 10

Etude expérimentale

6 chiens sous ventilation mécanique
choc hémorragique expérimental ($35\text{ml}.\text{kg}^{-1}$)



- une diminution puis une augmentation significative de la PAM et du DC



- une augmentation puis une diminution significative de delta PP

Norepinephrine Decreases Fluid Requirements and Blood Loss While Preserving Intestinal Villi Microcirculation during Fluid Resuscitation of Uncontrolled Hemorrhagic Shock in Mice

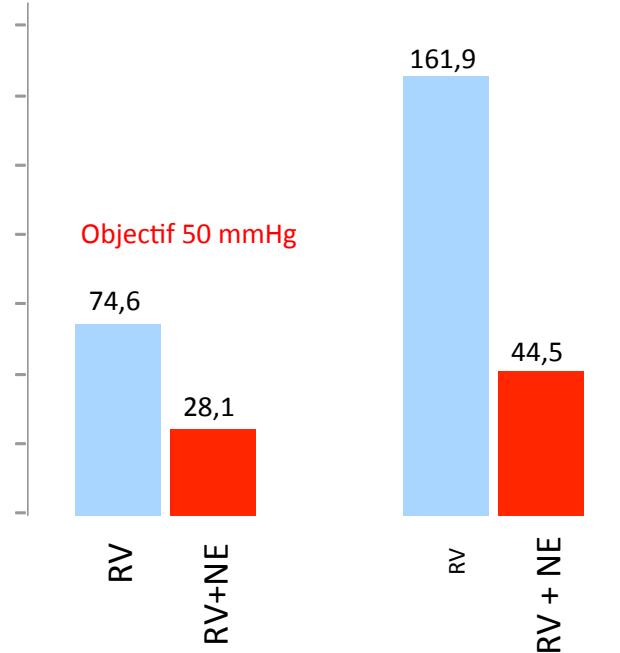
Anatole Harrois, M.D., Ph.D., Nathalie Baudry, Ph.D., Olivier Huet, M.D., Ph.D., Hiromi Kato, M.D., Laurent Dupic, M.D., Manuel Lohez, B.S., Marianne Zioli, M.D., Ph.D., Eric Vicaut, M.D., Ph.D., Jacques Duranteau, M.D., Ph.D.

Anesthesiology 2015; 122:1093-102

Etude expérimentale
42 souris
choc hémorragique expérimental
deux objectifs de PAM : 50 et 60 mmHg
Remplissage vasculaire (RV)
RV et noradrénaline (RV+NE)



Besoins volémiques
pour atteindre ces objectifs
(μ l/g)



- Démonstration au cours du choc hémorragique
- ? Quelle démonstration au cours du choc septique

Interaction Between Fluids and Vasoactive Agents on Mortality in Septic Shock: A Multicenter, Observational Study*

Jason Waechter, MD¹; Anand Kumar, MD²; Stephen E. Lapinsky, MB, MSc³;
John Marshall, MD⁴; Peter Dodek, MD, MHSc⁴; Yaseen Arabi, MD⁵; Joseph E. Parrillo, MD⁶;
R. Phillip Dellinger, MD⁷; Allan Garland, MD, MA⁸; for the Cooperative Antimicrobial
Therapy of Septic Shock Database Research Group

Critical Care Medicine October 2014 • Volume 42 • Number 10

Large étude rétrospective sur 28 centres
large période: 1989 à 2007
2849 patients
recevant dans les 24 h un vasopresseur et un RV

Les prises en charge sont variables
et classées selon :

- le moment d'initiation du vasopresseur

précoce	0 – 1 hr
intermédiaire	1 – 6 hr
tardif	6 – 24 hr

septique

?



81 combinaisons
possibles

- le volume total reçu dans chaque période

	< 1h	1 – 6 h	6 – 24 h
faible	0 – 0,5 l	0 – 1 l	0 – 1,62 l
moyen	0,51 – 1 l	1,01 – 2,4 l	1,63 – 3,5 l
important	1,01 – 9 l	2,41 – 13,6 l	3,51 – 16,8 l



- ✓ d'autres paramètres

TABLE 3. Predicted Cohort Hospital Mortality by Timing and Amount of Total Equivalent Volume of Fluids and Timing of Starting Vasoactive Agents, Sorted by Predicted Hospital Mortality, for the 10 Best and 10 Worst Combinations

.... noradrénaline, adrénaline,
phenylephrine, dopamine

TEV0-1 ^a	TEV1-6 ^b	TEV6-24 ^c	Vasoactive Drug Timing ^d	Predicted Hospital Mortality (95% CI)
10 combinaisons avec la plus faible mortalité				
Important	Important	Moyen	Intermédiaire	24.7 (9.6, 39.7)
High	Medium	High	Intermediate	32.2 (13.4, 51.0)
Low	High	Low	Intermediate	33.3 (21.7, 44.9)
High	Medium	Low	Intermediate ^e	33.6 (21.0, 46.1)
Medium	High	Medium	Late c'est-à-dire entre 1 et 6 heures
Medium	Low	Medium	Early	37.8 (22.7, 52.9)
Medium	Medium	High	Late	37.9 (28.1, 47.8)
Medium	High	Medium	Intermediate	38.2 (25.3, 51.2)
High	High	High	Late	38.4 (29.3, 47.5)
Medium	High	Medium	Early	39.9 (25.8, 53.9)
10 combinaisons avec la plus haute mortalité				
Medium	Medium	Low	Early	58.6 (43.1, 74.1)
Medium	Low	Low	Late	59.3 (45.8, 72.7)
High	Medium	Low	Early	62.1 (46.9, 77.3)
High	High	Low	Early	62.3 (48.4, 76.2)
Medium	Low	High	Early	63.2 (42.6, 83.8)
Medium	Medium	Low	Late	63.6 (45.6, 81.7)
High	High	Medium	Late	63.7 (49.2, 78.2)
Medium	High	Low	Late	64.9 (45.6, 84.2)
Low	Low	High	Intermediate	67.6 (56.9, 78.2)
Important	Faible	Moyen	Tardif	71.1 (52.5, 89.6)

TEV = total equivalent volume.

^aLow: 0–0.50L, medium: 0.51–1.00L, high: 1.01–9L.

^bLow: 0–1.00L, medium: 1.01–2.40L, high: 2.41–13.6L.

^cLow: 0–1.62L, medium: 1.63–3.50L, high: 3.51–16.8L.

^dEarly: 0–1 hr; intermediate: 1–6 hr; late: 6–24 hr.

.... c'est-à-dire après 6 heures

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition

Rolf Rossaint¹, René Bouallaga², Madeline Cerny^{3,4}, Timothy J. Cook⁵, Jacques Duranteau⁶, Enrique Fernández-Mondéjar⁷, Daniela Filippone⁸, Bevanley J. Hunt⁹, Radio Konradsen¹⁰, Giuseppe Nardi¹¹, Edmund A. M. Heugens¹², Yves Ozier¹³, Louis Redding¹⁴, Peter Schultz¹⁵, Jean-Louis Vincent¹⁶ and Daniel R. Spahn¹⁷

Vasopressors and inotropic agents

Recommendation 15 In the presence of life-threatening hypotension, we recommend administration of vasopressors in addition to fluids to maintain target arterial pressure. (Grade 1C)

We recommend infusion of an inotropic agent in the presence of myocardial dysfunction. (Grade 1C)

Vasopressors may also be required transiently to sustain life and maintain tissue perfusion in the presence of life-threatening hypotension, even when fluid expansion is in progress and hypovolaemia has not yet been corrected. Norepinephrine (NE) is often used to restore arterial pressure in septic and haemorrhagic shock and is now recommended as the agent of choice for this purpose during septic shock [231]. Although NE has some β -adrenergic effects, it acts predominantly as a vasoconstrictor. Arterial α -adrenergic stimulation increases arterial resistance and may increase cardiac afterload; NE exerts both arterial and venous α -adrenergic stimulation [232]. Indeed, in addition to its arterial vasoconstrictor effect, NE induces venoconstriction at the level



Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique*

Anesth Réanim. 2015; 1: 62-74

Jacques Duranteau¹, Karim Asehnoune², Sébastien Pierre³, Yves Ozier⁴, Marc Leone⁵, Jean-Yves Lefrant⁶, le groupe de travail de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar), de la Société de réanimation en langue française (SRLF), de la Société française de médecine d'urgence (SFMU), du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT)

Recommandation

Après avoir débuté un remplissage vasculaire, il faut probablement administrer un vasopresseur en cas de persistance d'une hypotension artérielle (PAS < 80 mmHg) (GRADE 2 +).

Recommandation 10

Libellé de la question

Quel vasopresseur doit être administré en première intention dans la prise en charge du choc hémorragique ?

Argumentaire

Les études expérimentales suggèrent un bénéfice théorique des agents ayant le minimum d'effet inotope positif [26]. Un essai clinique a randomisé des patients en choc en deux groupes. Les patients du premier groupe recevaient de la noradrénaline et ceux du second groupe de la dopamine [31]. Une hémorragie était présente chez 15 % de la cohorte. Les résultats montrent une équivalence entre les deux agents. Sur l'ensemble de la population, les arythmies cardiaques étant plus nombreuses chez les patients traités par dopamine, suggérant que la noradrénaline est le vasopresseur à utiliser en première intention.

Recommandation

Il faut probablement administrer la noradrénaline en première intention (GRADE 2 +).

organisée conjointement par
la Sfar et la SRLF

Prise en charge hémodynamique du

sepsis sévère Diagnostic et monitorage du déficit volémique

A la phase initiale, l'urgence est au remplissage vasculaire systématique, l'hypovolémie étant constante. Aucun indice prédictif de la réponse au remplissage n'est nécessaire pour sa mise en oeuvre. L'objectif recommandé est une PAM > 65 mmHg (grade C). Lorsque l'hypotension engage le pronostic vital (par exemple lorsque la PAD est <40 mmHg), le recours aux agents vasopresseurs doit être immédiat quelle que soit la volémie (grade E).

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL

**Surviving Sepsis Campaign:
International Guidelines for Management
of Sepsis and Septic Shock: 2016**



SPECIAL EDITORIAL

**The Surviving Sepsis Campaign Bundle:
2018 update**



Mitchell M. Levy¹, Laura E. Evans² and Andrew Rhodes³

A. INITIAL RESUSCITATION

1. **Sepsis and septic shock are medical emergencies, and we recommend that treatment and resuscitation begin immediately (BPS).**
2. **We recommend that, in the resuscitation from sepsis-induced hypoperfusion, at least 30 mL/kg of IV crystalloid fluid be given within the first 3 h (strong recommendation, low quality of evidence).**

6. **We recommend an initial target mean arterial pressure (MAP) of 65 mm Hg in patients with septic shock requiring vasopressors (strong recommendation, moderate quality of evidence).**

Table 1 Bundle elements with strength of recommendations and under-pinning quality of evidence

Bundle element	Grade of recommendation
Measure lactate level. Re-measure if initial lactate is > 2 mmol/L.	Weak recommendation
Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics	Best practice
Administer broad-spectrum antibiotics	Strong recommendation
Rapidly administer 30 mL/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L	Strong recommendation
Apply vasopressors if patient is hypotensive during or after fluid resuscitation to maintain MAP ≥ 65 mm Hg	Strong recommendation

- en 2012

fluid resuscitation is a fundamental aspect of the hemodynamic management of patients with septic shock and should ideally be achieved before vasopressors and inotropes are used; however, using vasopressors early as an emergency measure in patients with severe shock is frequently necessary, as when diastolic blood pressure is too low. When that occurs, great effort should be directed to weaning vasopressors with continuing fluid resuscitation.

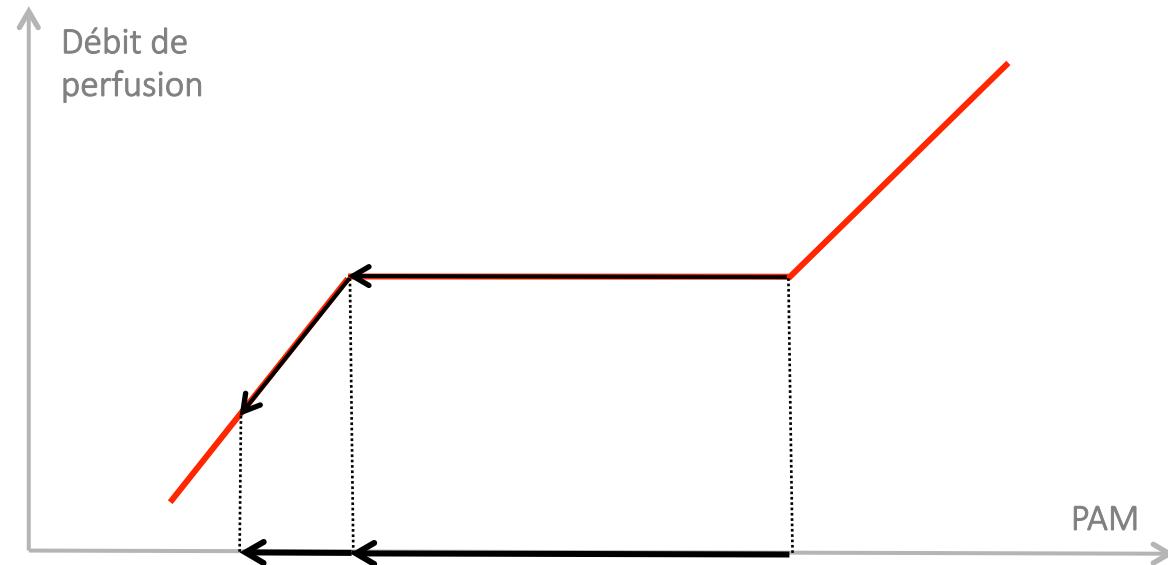
1 Il existe une hypovolémie

- le traitement repose sur le remplissage vasculaire
- mais rapidement aussi sur un traitement vasopresseur
- notamment lorsque la PAD est basse
- c'est la noradrénaline qui est recommandé

2 Il existe une vasoplégie

- le traitement repose sur l'administration d'un vasopresseur
- dont le premier objectif est d'améliorer le débit de perfusion des organes

courbe **d'autorégulation** de la perfusion des organes



2 Il existe une vasoplégie

- le traitement repose sur l'administration d'un vasopresseur
- dont le premier objectif est d'améliorer le débit de perfusion des organes
- en ciblant le plus souvent une PAM à 65 mmHg

Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock

David LeDoux, MD; Mark E. Astiz, MD, FCCM; Charles M. Carapetis, MD; Eric C. Rackow, MD, FCCM

Crit Care Med 2000 Vol. 28, No. 8



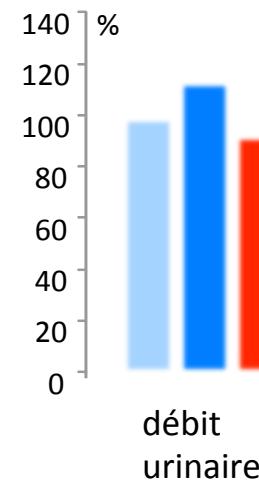
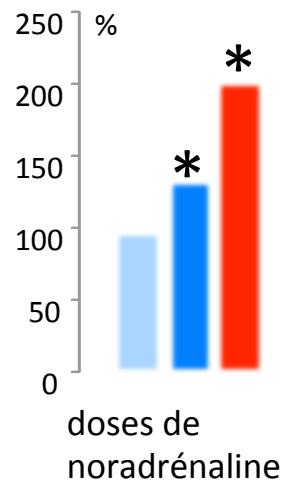
PAM 65 mmHg



PAM 75 mmHg



PAM 85 mmHg



2 Il existe une vasoplégie

- le traitement repose sur l'administration d'un vasopresseur
- dont le premier objectif est d'améliorer le débit de perfusion des organes
- en ciblant le plus souvent une PAM à 65 mmHg

→ en utilisant la noradrénaline

organisée conjointement par
la Sfar et la SRLF

Prise en charge hémodynamique du sepsis sévère (nouveau-né exclu)

Annexe Cons Mar 2014-304-377
DOI 10.1837/ann.2014-4863-6

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL

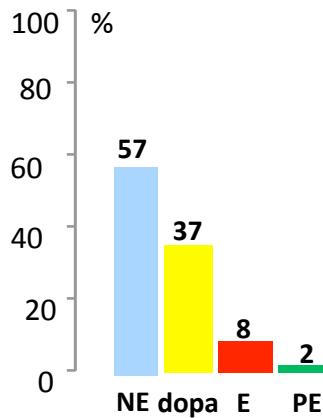
Surviving Sepsis Campaign:
International Guidelines for Management
of Sepsis and Septic Shock: 2016



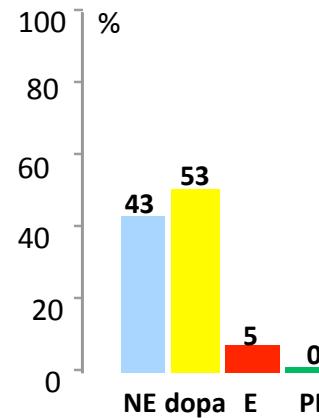
C'est ce qui est recommandé !

? Quel est votre **vasopresseur** de première intention **au cours du choc septique**

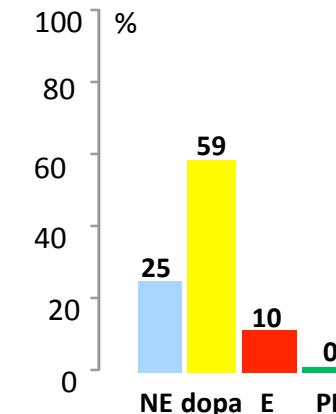
Réanimation (n= 277)



Urgences (n=28)



Pré-hospitalier (n=21)



C'est ce qui est fait ?

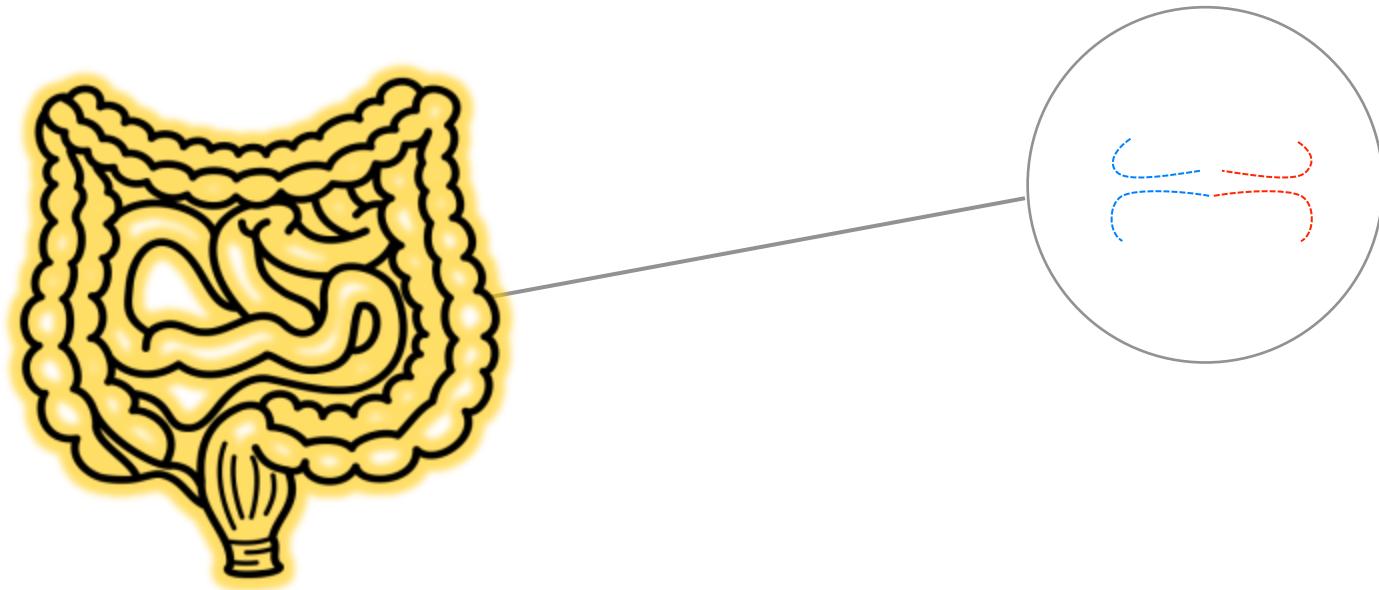
**Practice Patterns and Outcomes Associated
With Choice of Initial Vasopressor Therapy
for Septic Shock*** Critical Care Medicine October 2015

Ashraf Fawzy, MD, MPH¹; Stephen R. Evans, MPH²; Allan J. Walkey, MD, MSc^{1,3}

Variable	Full Cohort (N=61122)		
	Norepinephrine N=47436	Dopamine N=13686	SD ^f
Age [median (IQR)]	69 (23)	71 (22)	0.14
18-34	1643 (3.5)	327 (2.4)	
35-44	2100 (4.4)	416 (3)	
45-54	5556 (11.7)	1368 (10)	
55-64	9626 (20.3)	2584 (18.9)	
65-74	10705 (22.6)	3128 (22.9)	
75+	17806 (37.5)	5863 (42.8)	
Sex (female)	24309 (51.3)	7069 (51.7)	0.008
Race			0.09
White	33518 (70.7)	9909 (72.4)	
Black	5451 (11.5)	1679 (12.3)	
Hispanic	742 (1.6)	266 (1.9)	
Other/unknown	7725 (16.3)	1832 (13.4)	
Geographic location			0.22
Northeast	7365 (15.5)	1840 (13.4)	
Midwest	8726 (18.4)	2604 (19)	
South	19964 (42.1)	6968 (50.9)	
West	11381 (24)	2274 (16.6)	
Teaching hospital status	18307 (38.6)	4490 (32.8)	0.12
Specialty of ordering physician			0.14
Pulmonary/Critical Care Medicine	5303 (11.2)	1081 (7.9)	
Cardiology	526 (1.1)	270 (2)	
Other Medical Specialty	40161 (84.7)	12018 (87.8)	
Surgery	1446 (3.1)	317 (2.3)	

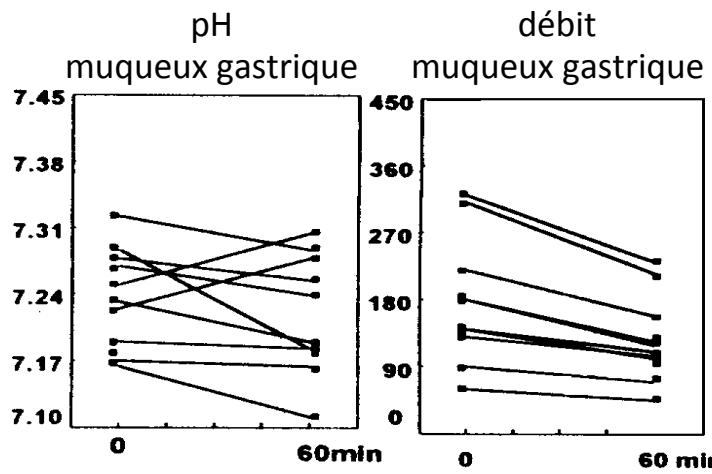
Noradrénaline
77%

- en utilisant la noradrénaline
 - car la dopamine est peut-être délétère sur la circulation mésentérique

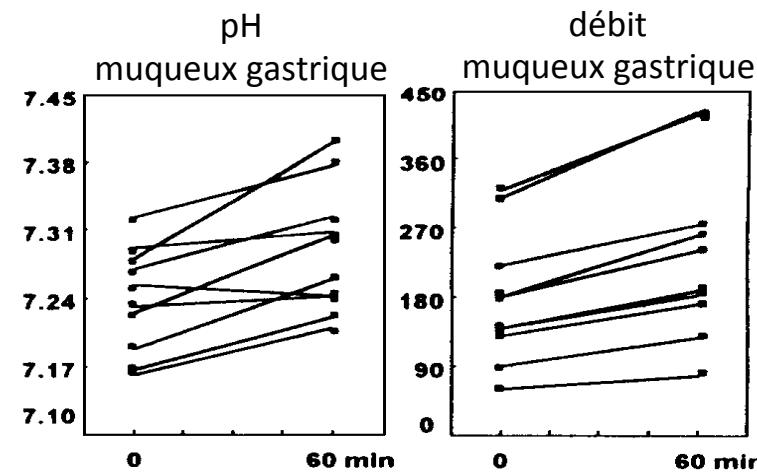


The Contrasting Effects of Dobutamine and Dopamine on Gastric Mucosal Perfusion in Septic Patients

RÉMI NEVIÈRE, DANIEL MATHIEU, JEAN-LUC CHAGNON, NATHALIE LEBLÉ, and FRANÇOIS WATTEL
Service de Réanimation Médicale et Vénico-
AM J RESPIR CRIT CARE MED 1996;154:1684-1688. France



Dopamine (5 µg/kg/min)

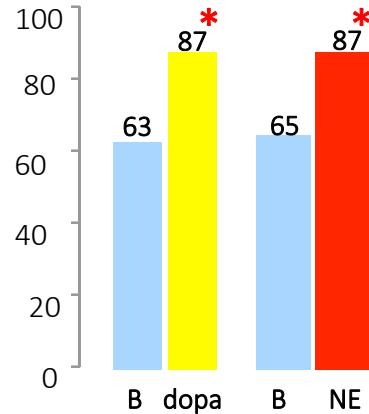


Dobutamine (5 µg/kg/min)

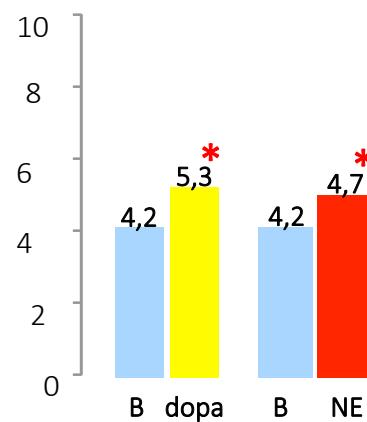
Contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis.

MARIK PE, MOHEDIN M.
JAMA 1994; 272:1354-7

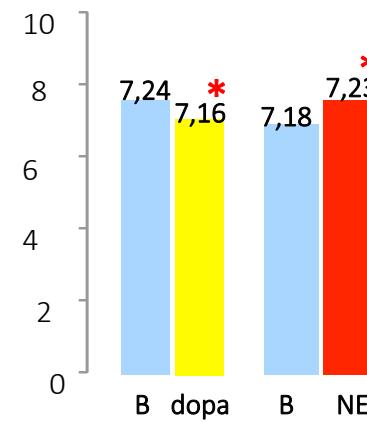
PAM (mmHg)



IC (ml/min/m²)



pHi



Does dopamine administration in shock influence outcome?
 Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study^a

Yasser Saku, MB, BCh, MSc; Konrad Reinhart, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCP; Charles L. Sprung, MD; Rui Moreira, MD, PhD; V. Marco Ranieri, MD; Daniel De Backer, MD, PhD; Didier Payen, MD
Crit Care Med 2006; 34:589–597

Etude de cohorte
 Plus de 1000 patients choqués
 Analyse des déterminants pronostiques

	Shock Due to Any Cause ^a (n = 1058)	p Value	Septic Shock ^b (n = 462)	p Value
Mean SOFA score	1.53 (1.44–1.62) ^c	<.001	1.52 (1.39–1.67) ^c	<.001
Mean fluid balance	1.42 (1.26–1.59) ^d	<.001	1.39 (1.19–1.63) ^d	<.001
Medical admission	2.36 (1.7–3.27)	<.001	1.83 (1.12–2.99)	.016
Age	1.02 (1.01–1.03) ^e	.001	1.03 (1.01–1.04) ^e	.001
Dopamine administration	1.67 (1.19–2.35)	.003	2.05 (1.25–3.37)	.005
Cancer	2.05 (1.27–3.3)	.003	3.54 (1.72–7.3)	.001

en utilisant la **noradrénaline**

- car la **dopamine** est peut-être **délétère sur la circulation mésentérique**
- car la **noradrénaline** est peut-être plus **puissante**



clinical investigations in critical care

Norepinephrine or Dopamine for the Treatment of Hyperdynamic Septic Shock?

Claude Martin, M.D., Pierre-Emile Payen, M.D.,
Gilles Bernier, M.D., Pierre Saumon, M.D., and François Guerin, M.D.

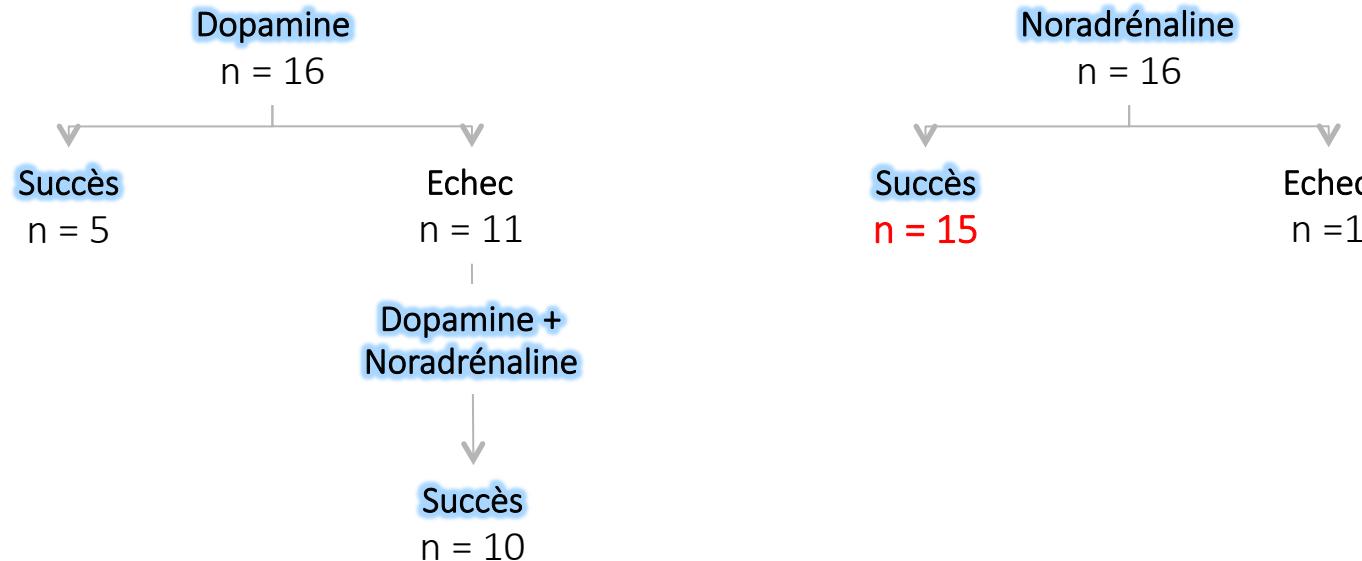
Chest 1993; 103:1826-31

32 patients en choc septique randomisés

dopamine (max 25 µg/kg/min)

ou noradrénaline (max 5 µg/kg/min)

objectifs : PAM > 80 mmHg pdt 6 h, ↑ du débit urinaire et ↓ lactatémie



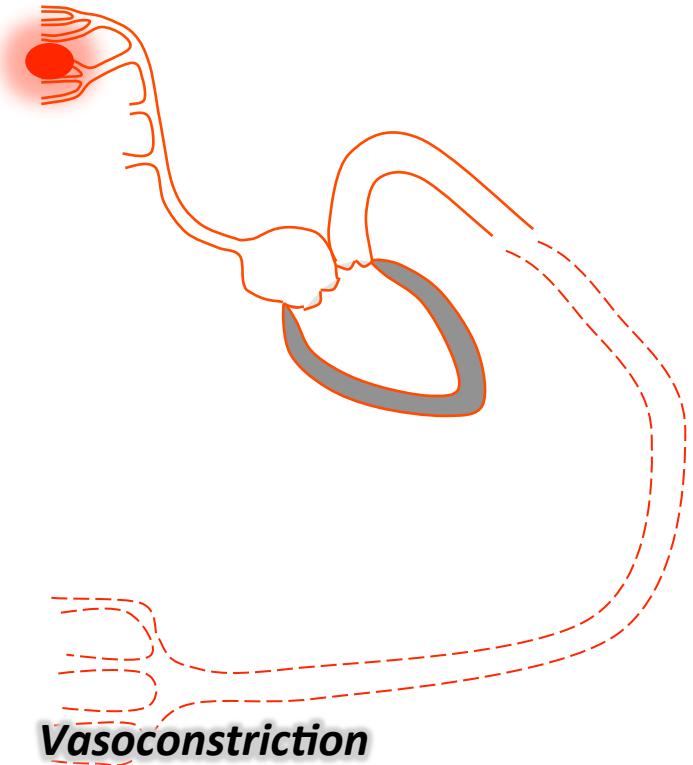


en utilisant la noradrénaline

qui reste critiqué du fait de ces propriétés essentiellement vasoconstrictrices

2 risques étant cités :

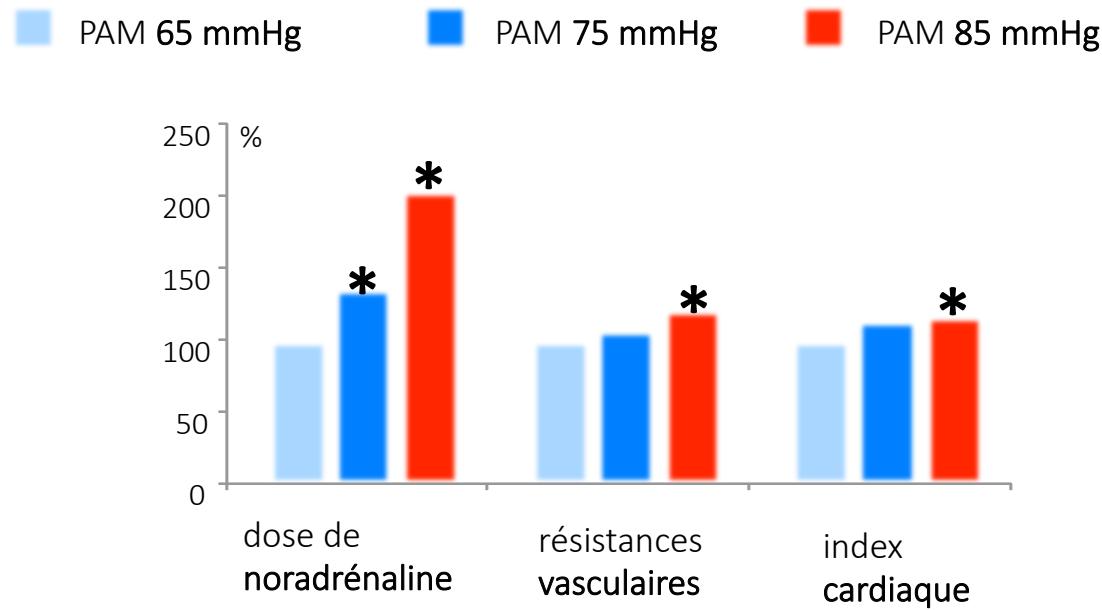
- risque de compromettre le fonctionnement cardiaque



Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock

David LeDoux, MD; Mark E. Astiz, MD, FCCM; Charles M. Carpati, MD; Eric C. Rackow, MD, FCCM

Crit Care Med 2000 Vol. 28, No. 8



Plusieurs études montrent **un débit cardiaque unchangé sous noradrénaline**

- Desjars et al Crit Care Med 1987
- Martin et al Chest 1993
- Martin et al Crit Care Med 1999
- Albanese et al Chest 2004
- Albanese et al Crit Care Med 2005

Index cardiaque (L/min/m²)
avant noradrénaline

5.2
5.3
5.7
4.7
5.1



5.2

Plusieurs études montrent **une augmentation du débit cardiaque sous noradrénaline**

- Martin et al Crit Care Med 1999
- Ledoux et al Crit Care Med 2000
- Jhanji et al Crit Care Med 2009
- Deruddre et al Intensive Care Med 2007
- Dubin et al Crit Care 2009
- Georger et al Intensive Care Med 2010
- Hamzaoui et al Crit Care 2010
- Monnet et al Crit Care Med 2011
- Thofoft et al Crit Care 2011

4.3
4.7
3.9
3.4
2.9
3.1
3.2
2.7
3.5



3.5



Vasoconstricteur
effet alpha



Inotrope
effet bêta-1

Vasodilatateur
effet bêta-2

	noradrénaline	dopamine	adrénaline	dobutamine
Vasoconstricteur <i>effet alpha</i>	+++	+	+++	+
Inotrope <i>effet bêta-1</i>	+	++	++	+++
Vasodilatateur <i>effet bêta-2</i>			++	+

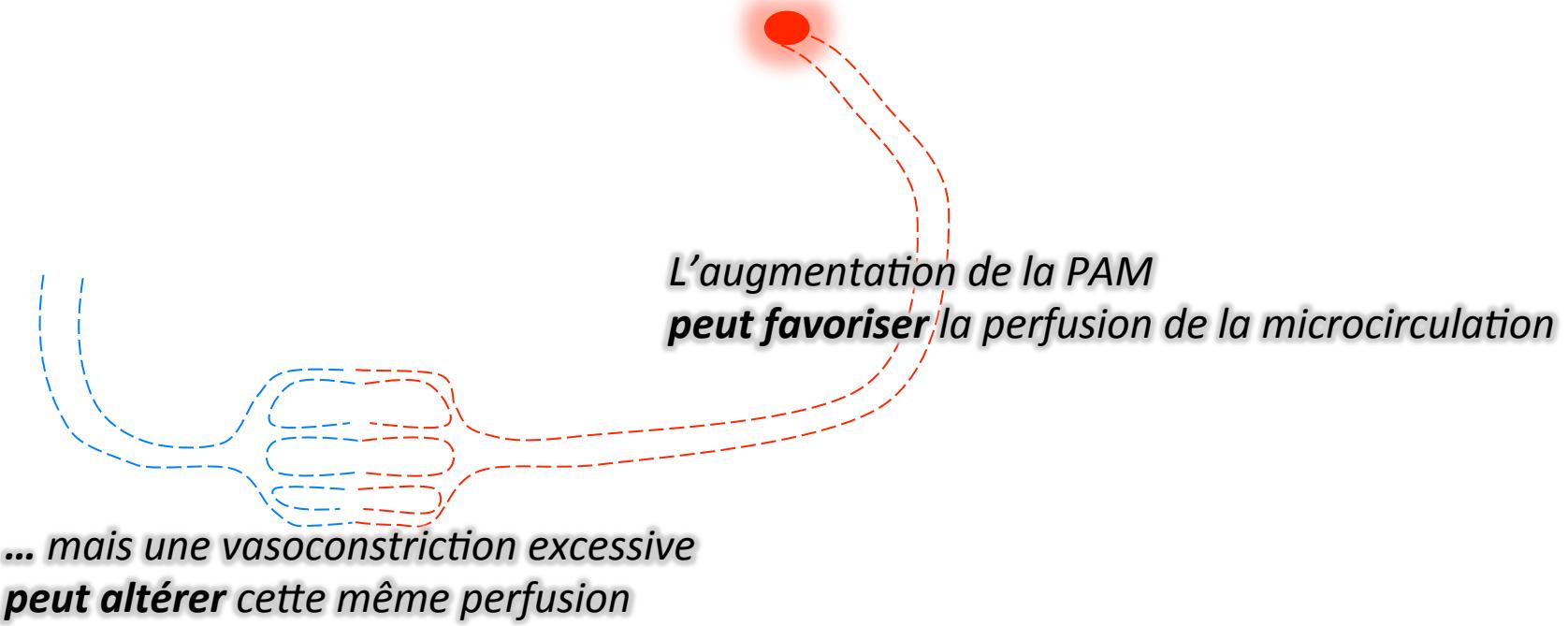


en utilisant la noradrénaline

qui reste critiqué du fait de ces propriétés essentiellement vasoconstrictrices

2 risques étant cités :

- risque de compromettre le fonctionnement cardiaque
- risque de compromettre la perfusion des tissus

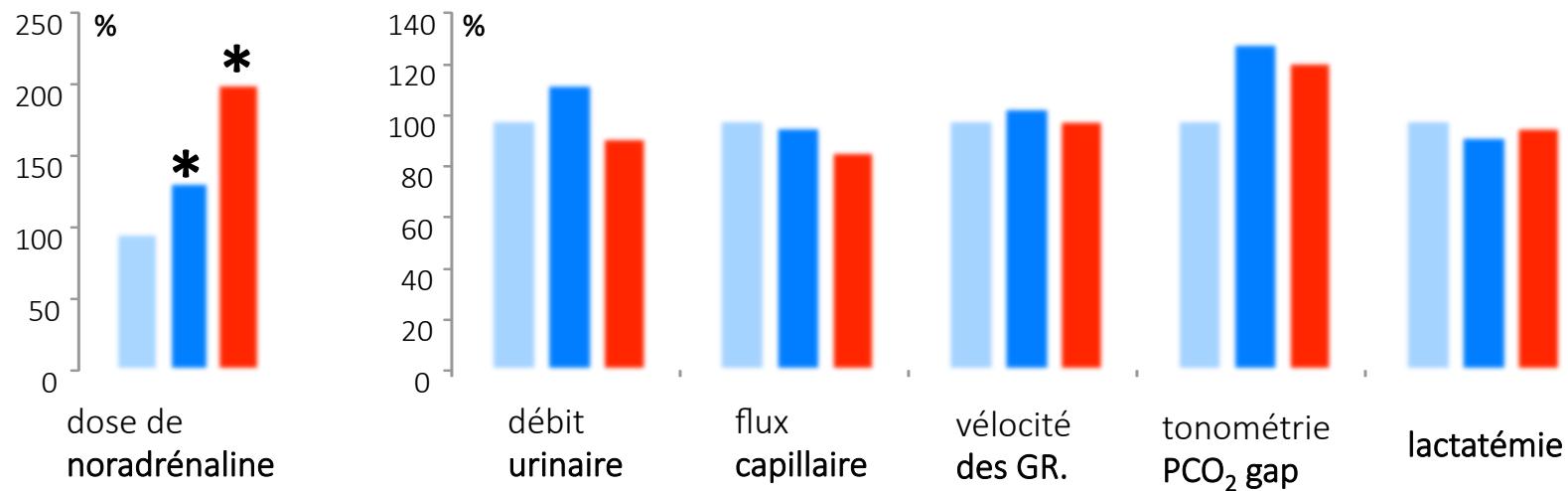


Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock

David LeDoux, MD; Mark E. Astiz, MD, FCCM; Charles M. Carpati, MD; Eric C. Rackow, MD, FCCM

Crit Care Med 2000 Vol. 28, No. 8

■ PAM 65 mmHg ■ PAM 75 mmHg ■ PAM 85 mmHg





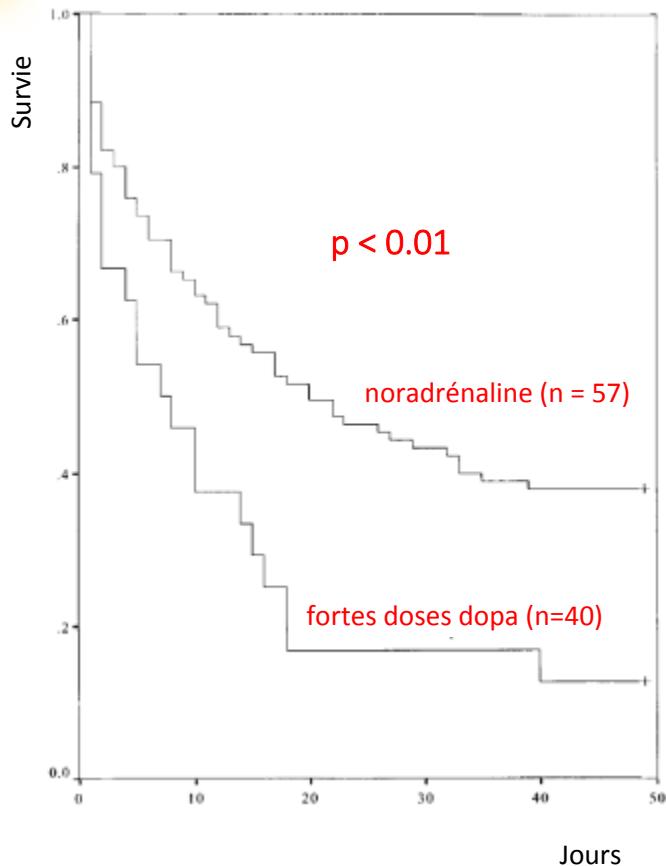
en utilisant la noradrénaline

- quels résultats en terme pronostic ?

Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock

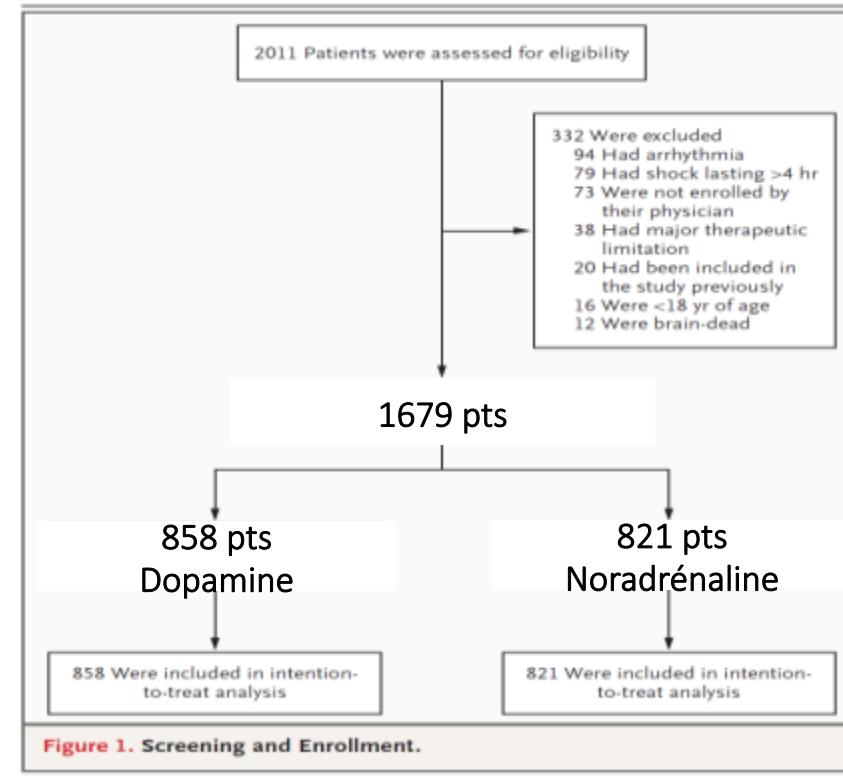
Claude Martin, MD, FCCM; Xavier Vivien, MD; Marc Leone, MD; Xavier Thirion, MD, PhD

97 pts en choc septique
réfractaires à dopa jusqu'à 15 µg/kg/min
randomisés pour recevoir
fortes doses de dopa (jusqu'à 25 µg/kg/min)
ou noradrénaline jusqu'à 5 µg/kg/min



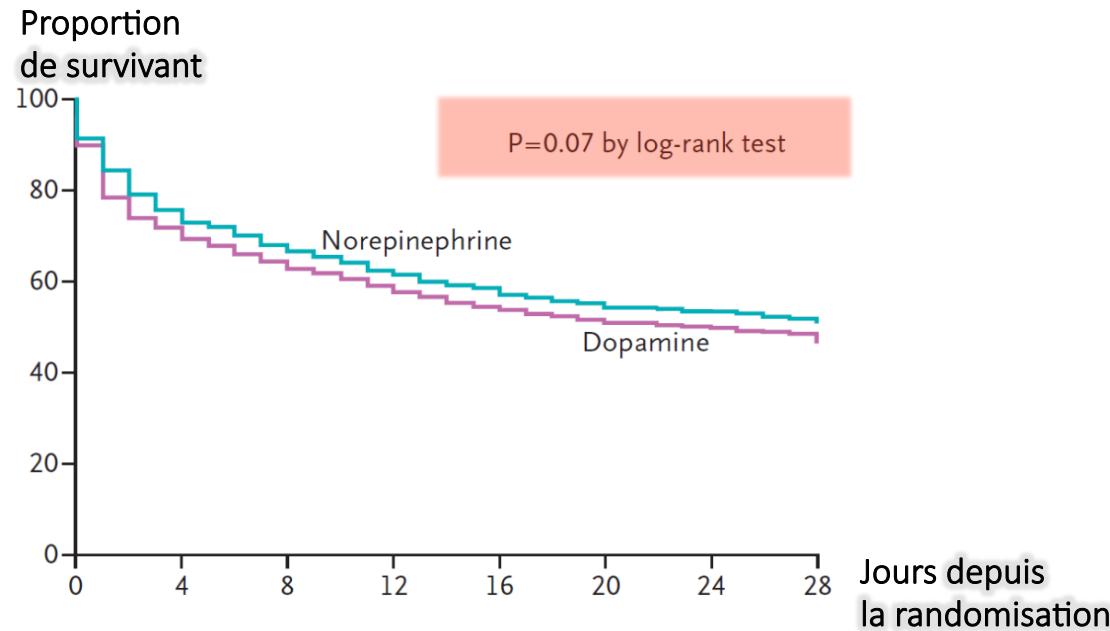
Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock

Daniel De Backer, M.D., Ph.D., Patrick Biston, M.D., Jacques Devriendt, M.D., Christian Madl, M.D., Didier Chochrad, M.D., Cesar Aldecoa, M.D., Alexandre Brasseur, M.D., Pierre Defrance, M.D., Philippe Gottignies, M.D., and Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D., for the SOAP II Investigators*



Comparison of Dopamine and Norepinephrine
in the Treatment of Shock

Daniel De Backer, M.D., Ph.D., Patrick Biston, M.D., Jacques Devriendt, M.D., Christian Madl, M.D.,
Didier Chochrad, M.D., Cesar Aldecoa, M.D., Alexandre Brasseur, M.D., Pierre Defrance, M.D.,
Philippe Gottignies, M.D., and Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D., for the SOAP II Investigators*



Variable	Dopamine (N=858)	Norepinephrine (N=821)	P Value
Support-free days through day 28			
Vasopressors not needed			
Trial drug	11.0±12.1	12.5±12.1	0.01
Open-label vasopressors	12.6±12.5	14.2±12.3	0.007
Mechanical ventilation not needed	8.5±11.2	9.5±11.4	0.13
Renal support not needed	12.8±12.4	14.0±12.3	0.07
Intensive care not needed	8.1±10.3	8.5±10.3	0.43
Length of stay — no. of days			
Intensive care unit			0.12
Median	5	5	
Interquartile range	1–11	2–12	
Hospital			0.22
Median	11	12	
Interquartile range	2–28	3–28	
Cause of death in hospital — no./total no. (%)			0.31
Refractory shock	196/426 (46)	155/381 (41)	
Withdrawal or withholding of therapy	193/426 (45)	190/381 (50)	
Brain death or severe postanoxic lesions	37/426 (9)	36/381 (9)	
Adverse events			
Arrhythmias — no. (%)	207 (24.1)	102 (12.4)	<0.001
Atrial fibrillation	176 (20.5)	90 (11.0)	
Ventricular tachycardia	21 (2.4)	8 (1.0)	
Ventricular fibrillation	10 (1.2)	4 (0.5)	
Myocardial infarction — no. (%)	19 (2.2)	25 (3.0)	0.29
New infectious episode			0.69
	1	0–1	
	519 (75.4)	0.35	
Severe:‡	10 (1.2)	6 (0.7)	
Arterial occlusion — no. (%)§	23 (2.7)	20 (2.4)	0.12
Arms or fingers	5 (0.6)	1 (0.1)	
Legs	7 (0.8)	13 (1.6)	
Bowel	11 (1.3)	6 (0.7)	

→ beaucoup de patients randomisés dans le groupe « dopamine » ont du voir leur traitement changé pour de la noradrénaline

→ résultats plaidant pour l'utilisation de la noradrénaline plutôt que la « dopamine »

August 3, 2015

RESEARCH ARTICLE

Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis

Tsvi Avani¹, Adi Lasker², Shaiel Levi², Leonard Leiberman³, Michael Pissis², Alon Grossman^{2*}

¹ Macclesie E. Raanana Medical Center, Beilinson Hospital, Petach-Tikva, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel; ² Meir Medical Center, Petach-Tikva, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel; ³ Infection Division Unit, Rambam Medical Center and Rappaport Faculty of Medicine, Technion—Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

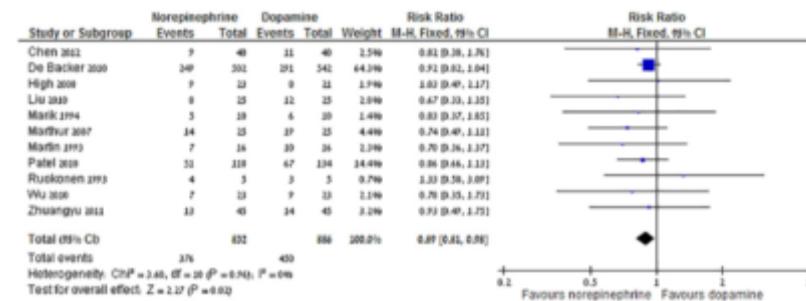


Fig 3. Norepinephrine versus dopamine, 28 days all-cause mortality.

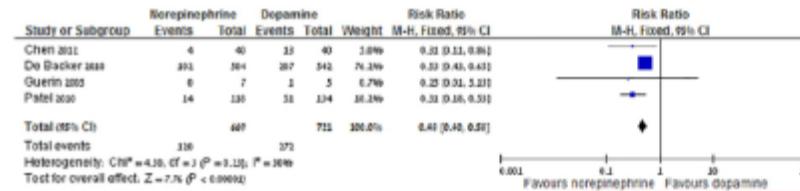
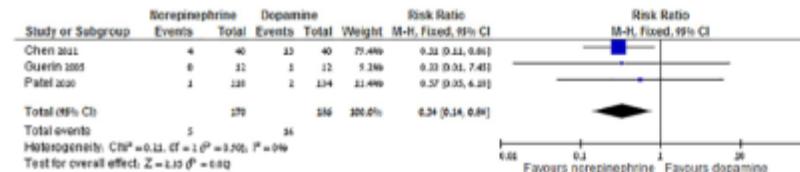


Fig 4. a. Norepinephrine versus dopamine, major adverse events. b. Norepinephrine versus dopamine, cardiac arrhythmias.

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL



Surviving Sepsis Campaign:
International Guidelines for Management
of Sepsis and Septic Shock: 2016

G. VASOACTIVE MEDICATIONS

- Quelles recommandations dans le choc septique ?
1. We recommend norepinephrine as the first-choice vasopressor (strong recommendation, moderate quality of evidence).
 2. We suggest adding either vasopressin (up to 0.03 U/min) (weak recommendation, low quality of evidence) or epinephrine with the intent of raising MAP to target, or adding vasopressin (up to 0.03 U/min) (weak recommendation, moderate quality of evidence) to decrease norepinephrine dosage.
 3. We suggest using dopamine as an alternative vasopressor agent to norepinephrine only in highly selected patients (e.g., patients with low risk of tachyarrhythmias and absolute or relative bradycardia) (weak recommendation, low quality of evidence).
- et pourquoi pas en utilisant l'adrénaline ?

	noradrénaline	dopamine	adrénaline	dobutamine
Vasoconstricteur <i>effet alpha</i>	+++	+	+++	+
Inotrope <i>effet bêta-1</i>	+	++	++	+++
Vasodilatateur <i>effet bêta-2</i>			++	+



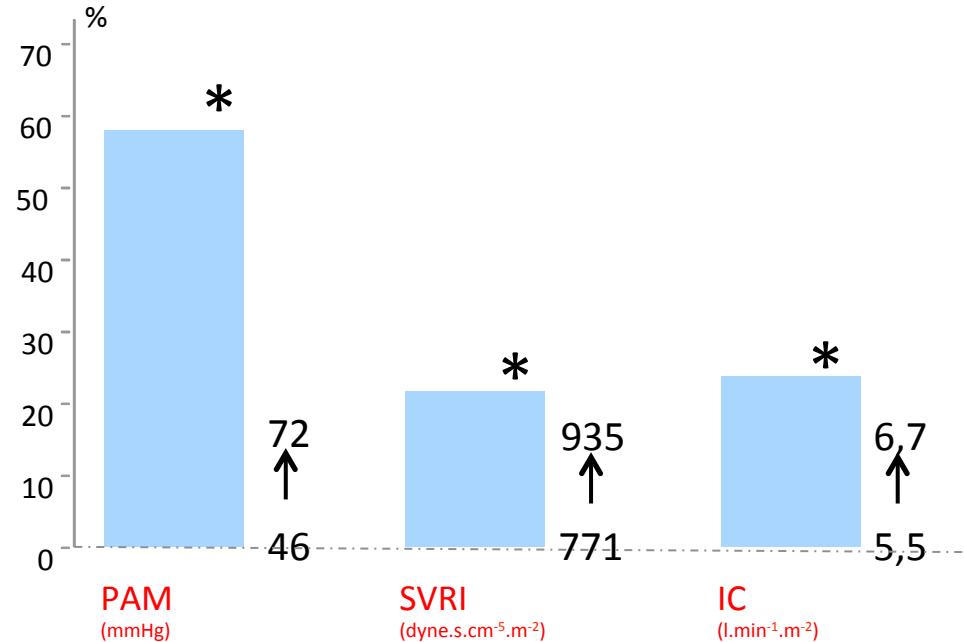
et pourquoi pas en utilisant l'adrénaline ?

- adrénaline serait plutôt un inotrope (β_1) qu'un vasopresseur

Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism
in dopamine-resistant septic shock.

Bollaert et al.

Chest 1990; 98 : 949-53



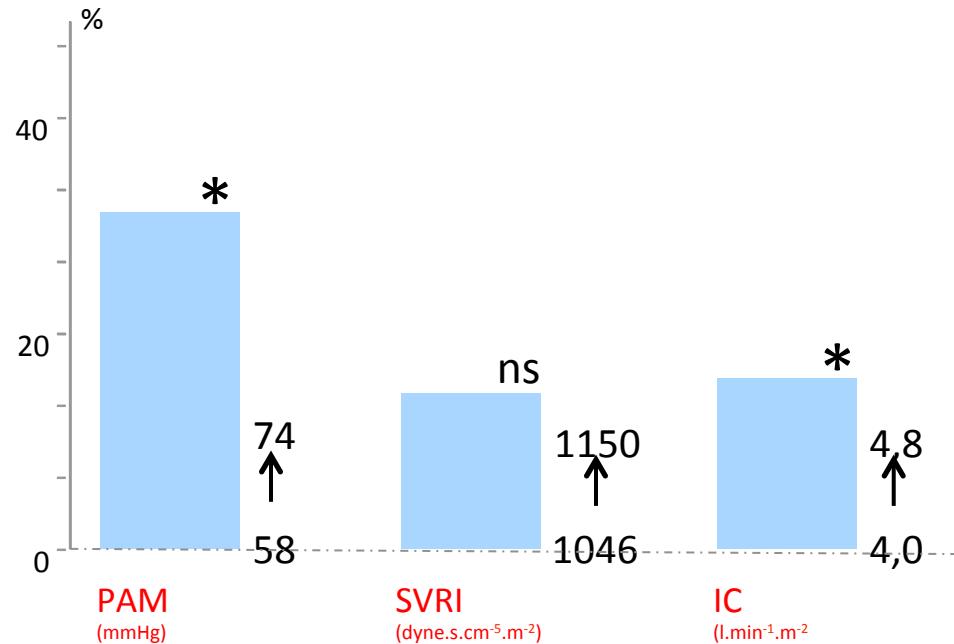
adrénaline : 0.5-1 µg. kg⁻¹.min⁻¹

Effects of epinephrine on right ventricular function in patients

with severe septic shock and right ventricular failure.

Le Tulzo et al.

Intensive Care Med 1997; 26:334-370

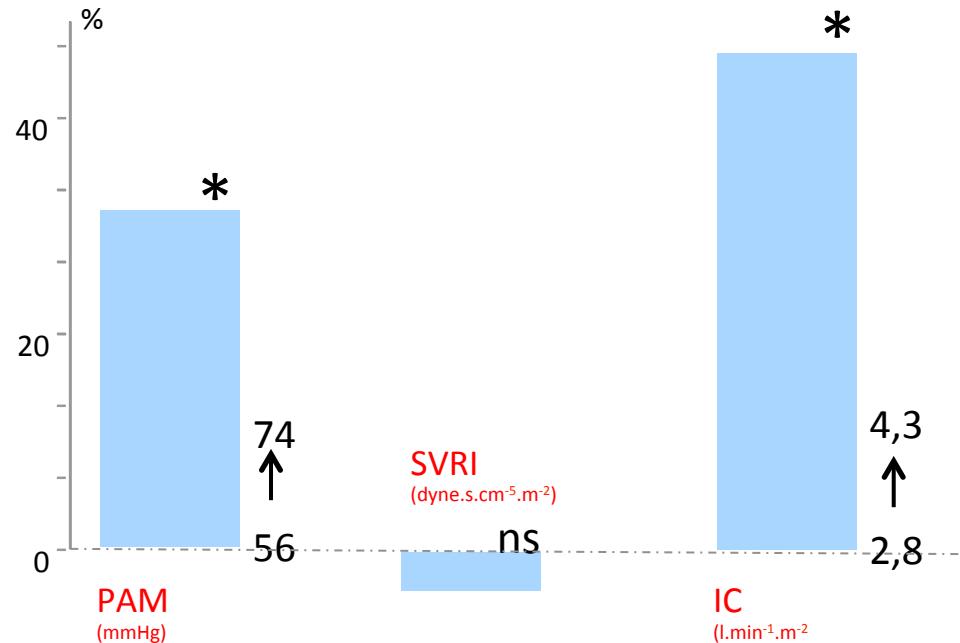


adrénaline : 0.1-1 µg. kg⁻¹.min⁻¹

Adrenaline in treatment of septic shock : effects on haemodynamics
and oxygen transport.

Mackenzie et al.

Intensive Care Med 1991 ; 17 : 36-9



adrénaline : 0.05-04 µg. kg⁻¹.min⁻¹



et pourquoi pas en utilisant l'adrénaline ?

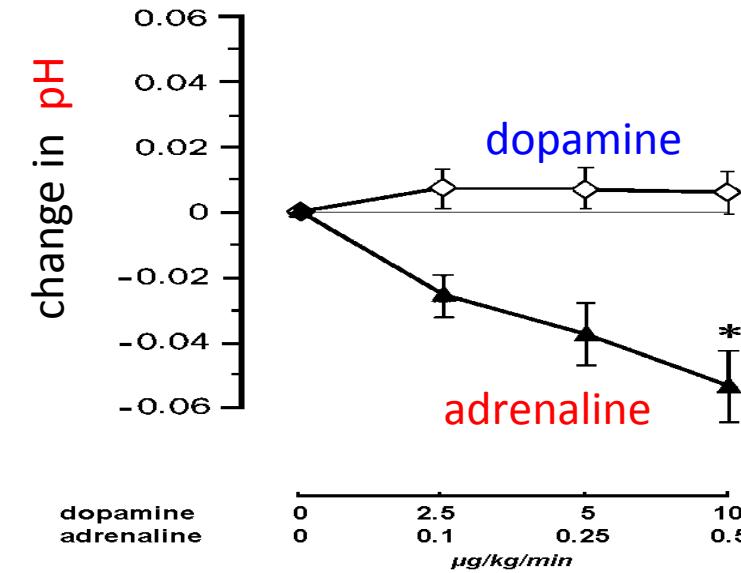
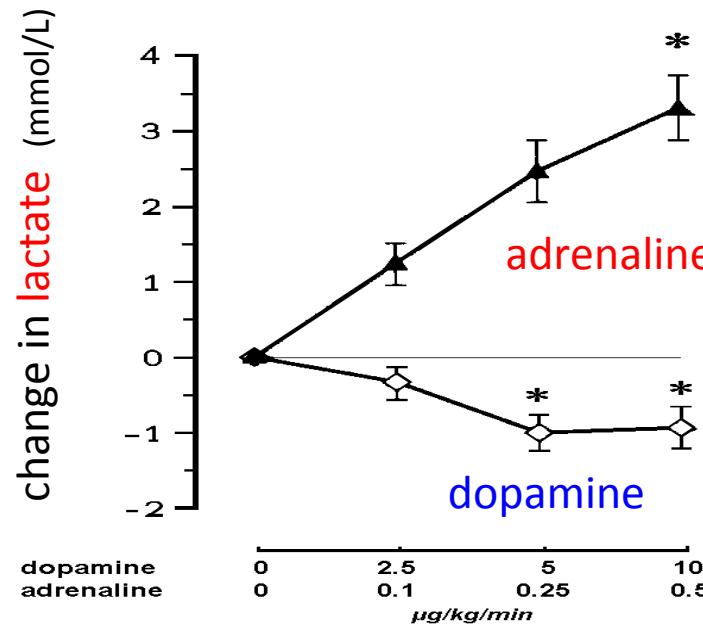
- adrénaline serait plutôt un inotrope (β_1) qu'un vasopresseur
- adrénaline accroît l'activité métabolique et la demande en O_2

The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base

balance and systemic haemodynamics in severe infection.

Day et al.

Lancet 1996; 348: 219-23





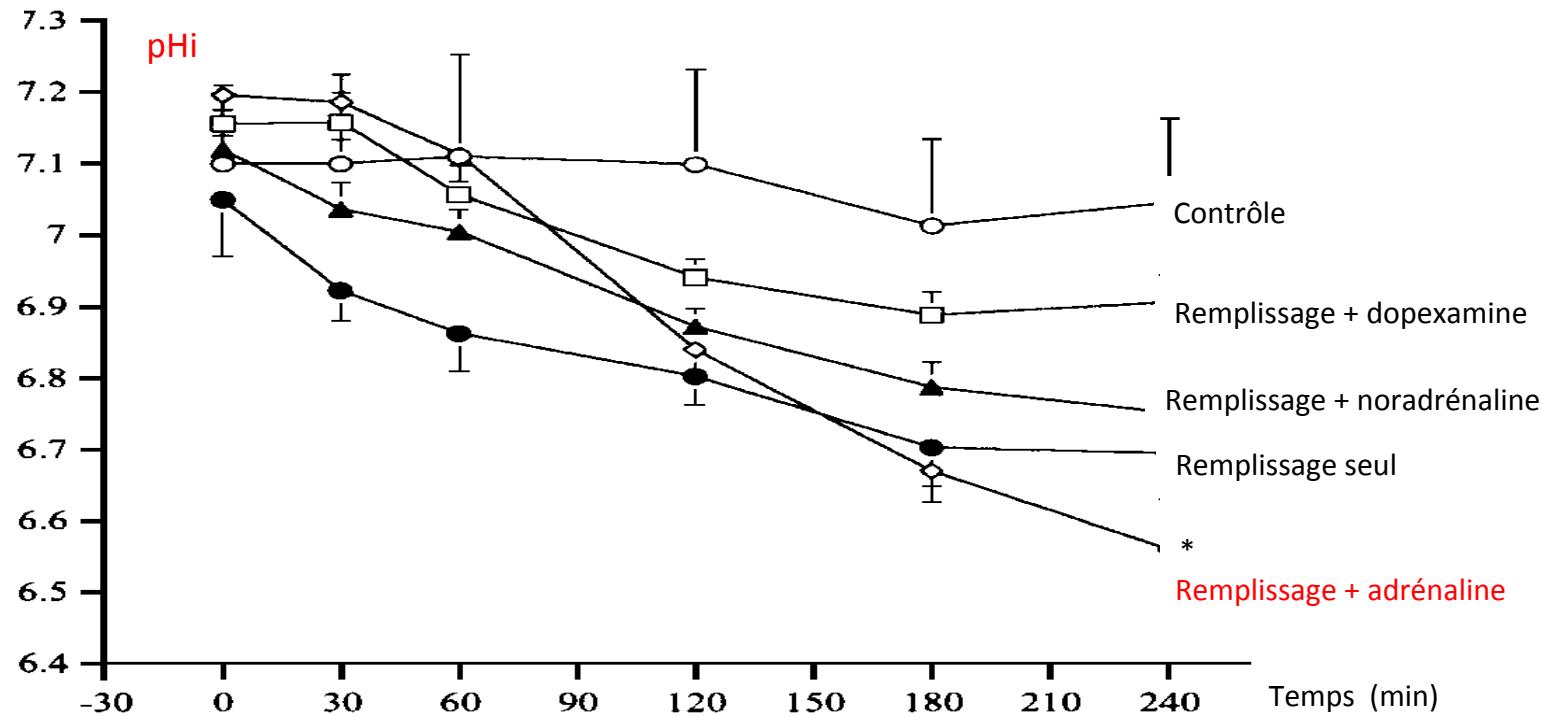
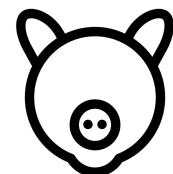
et pourquoi pas en utilisant l'adrénaline ?

- adrénaline serait plutôt un inotrope (β_1) qu'un vasopresseur
- adrénaline accroît l'activité métabolique et la demande en O_2
- adrénaline semble altérer les perfusions locorégionales

Early effects of catecholamine therapy on mucosal integrity, intestinal blood flow,
and oxygen metabolism in porcine endotoxin shock.

Sautner et al.

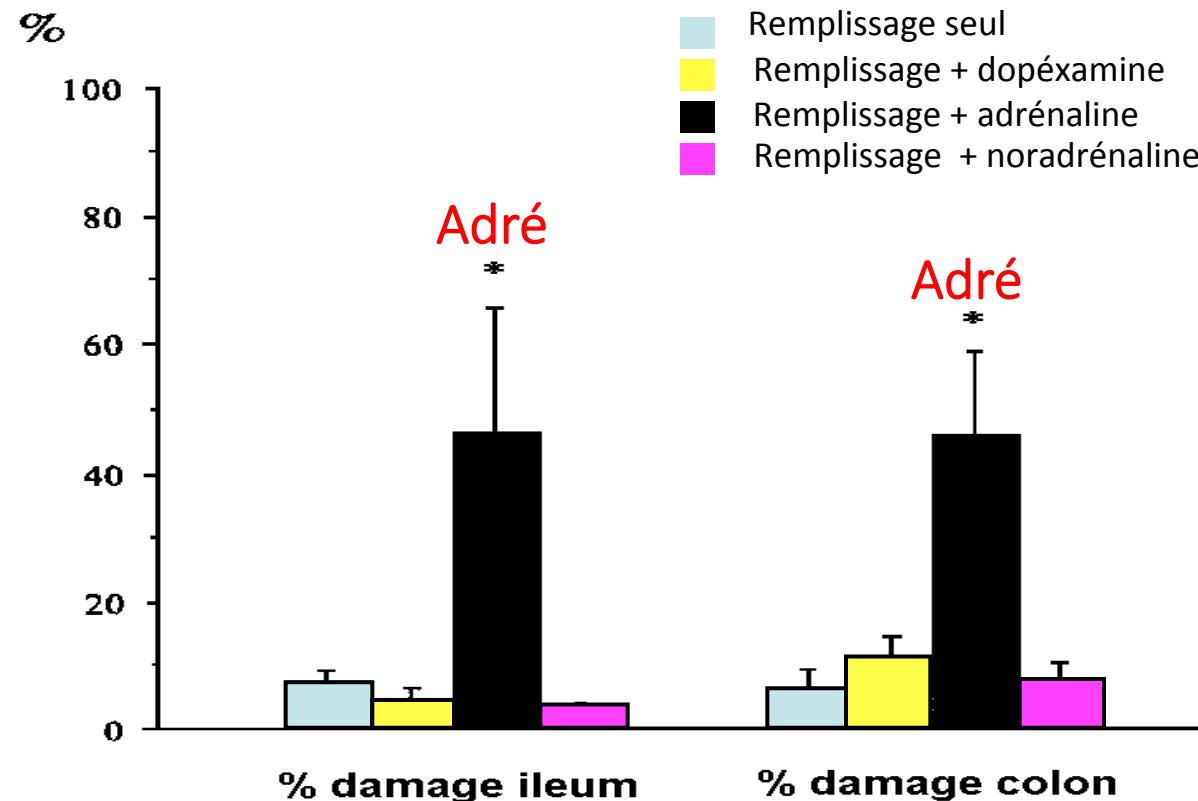
Ann Surg 1998; 228 : 239-248



Early effects of catecholamine therapy on mucosal integrity, intestinal blood flow,
and oxygen metabolism in porcine endotoxin shock.

Sautner et al.

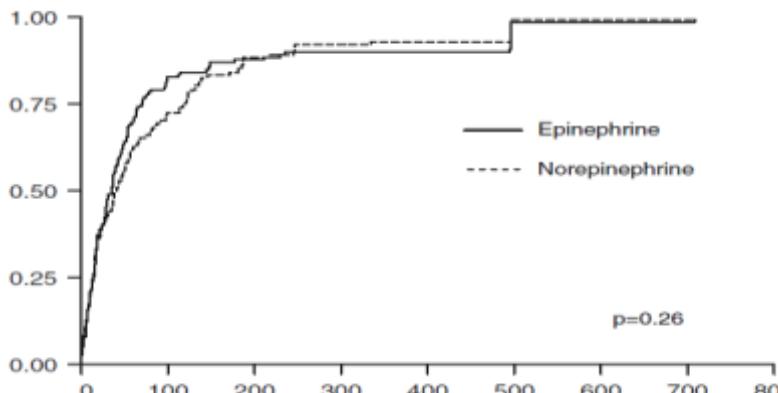
Ann Surg 1998; 228 : 239-248



John A. Myburgh
Alisa Higgins
Alina Jovanovska
Jeffrey Lipman
Naresh Ramakrishnan
John Santamaria
the CAT Study Investigators

A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients

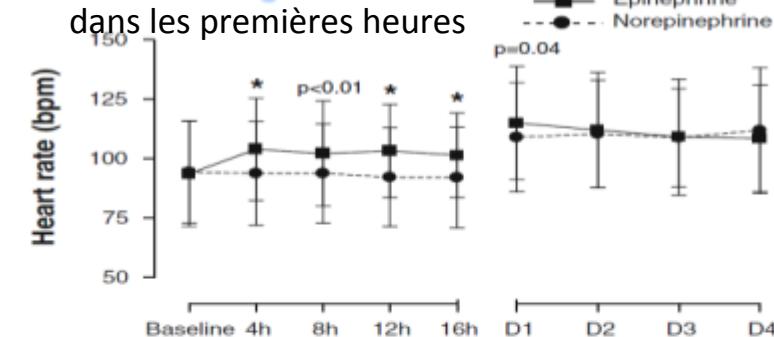
- objectif de PAM atteint **dans les mêmes délais**



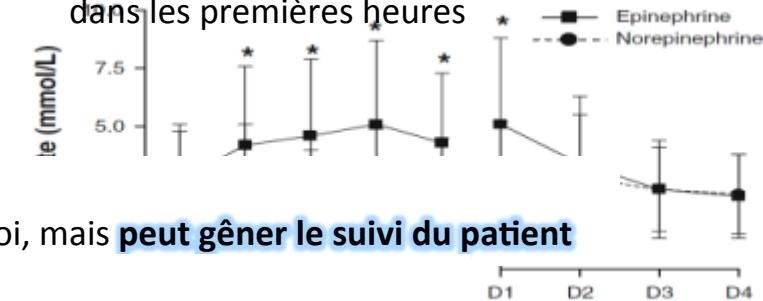
- **hyperlactatémie sous adrénaline** retrouvée dans de nombreuses études, peut-être pas délétère en soi, mais **peut gêner le suivi du patient**
- résultats « modestes » plaidant plutôt pour l'utilisation de la **noradrénaline plutôt que de l'adrénaline**

280 patients en choc septique randomisés
adrénaline ou noradrénaline
objectif PAM > 70 mmHg

- plus de **tachycardie sous adrénaline** notamment dans les premières heures



- plus **d'hyperlactatémie sous adrénaline** notamment dans les premières heures



	noradrénaline	dopamine	adrénaline	dobutamine
Vasoconstricteur <i>effet alpha</i>	+++	-	-	-
Inotrope <i>effet bêta-1</i>	+			
Vasodilatateur <i>effet bêta-2</i>				

vs vasopressine ?

- n'est pas une catécholamine
- mais une hormone hypophysaire
- substance à effet vasoconstricteur direct (V1 receptors) – c'est un vasopresseur pur
- choc septique : taux de vasopressine élevé au début, puis réduit après

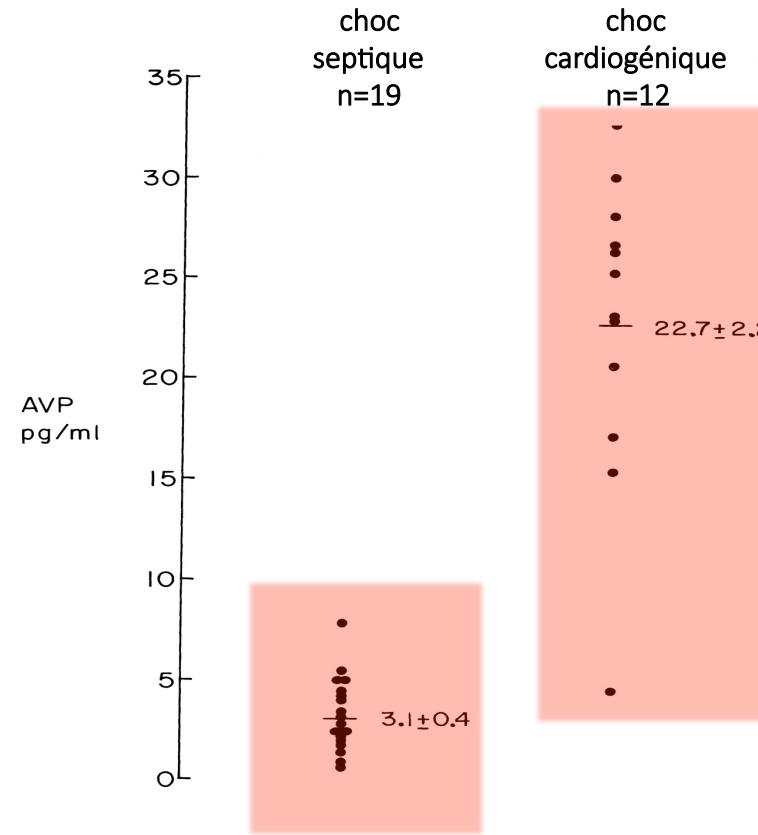
vs vasopressine ?

Vasopressin Deficiency Contributes to the Vasodilation of Septic Shock

Donald W. Landry, Howard R. Levin, Ellen M. Gallant, Robert C. Ashton, Susan Seo,

David D'Alessandro, Mehmet C. Oz, and Juan A. Oliver

Circulation 1997; 95:1122-1125



Vasopressin—Not only good news!*

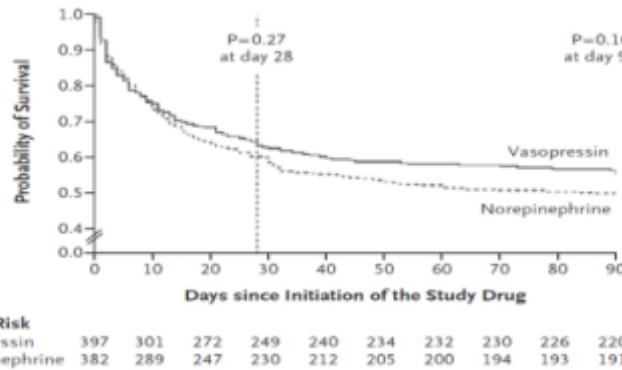
Hans G. Bone, Martin Westphal, Hugo C. Van Aken
Crit Care Med 2002; 30:2604-2605

- Réduction de la contractilité cardiaque et vasoconstriction artérielle pulmonaire
 - Scharte et al. Crit Care Med 2001
 - Leather et al. Crit Care Med 2002
- Réduction de la perfusion muqueuse digestive
 - Westphal et al. Crit Care Med 2002
- Démasquage d'une ischémie myocardique
 - Medel et al. Anaesth Analg 2001

Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock

James A. Russell, M.D., Keith R. Wally, M.D., Joel Singer, Ph.D., Anthony C. Gordon, M.B., B.S., M.D., Paul C. Hibbert, M.D., D. James Cooper, B.M., B.S., M.D., Cheryl L. Holmes, M.D., Sangeeta Mehta, M.D., John T. Granton, M.D., Michelle M. Stevens, B.Sc.N., Deborah J. Cook, M.D., Jeffrey J. Russell, M.B., B.S., Ph.D., and Dieter Ayers, M.Sc., for the VASST Investigators*

- pas de différence en terme de mortalité



- pas de différence en terme d'effets secondaires

Table 3. Serious Adverse Events in Patients Who Had Septic Shock.

Variable	Norepinephrine Group (N = 382)	Vasopressin Group (N = 396)	P Value*
no. (%)			
At least one serious adverse event	40 (10.5)	41 (10.3)	1.00
Acute myocardial infarction or ischemia	7 (1.8)	8 (2.0)	1.00
Cardiac arrest	8 (2.1)	3 (0.8)	0.14
Life-threatening arrhythmia	6 (1.6)	8 (2.0)	0.79
Acute mesenteric ischemia	13 (3.4)	9 (2.3)	0.39
Hyponatremia†	1 (0.3)	1 (0.3)	1.00
Digital ischemia	2 (0.5)	8 (2.0)	0.11
Cerebrovascular accident	1 (0.3)	1 (0.3)	1.00
Other‡	2 (0.5)	5 (1.3)	0.45

- peut-être un bénéfice chez les pts les moins sévères

Table 4. Rates and Risks of Death from Any Cause According to the Severity of Shock.†

Stratum	Norepinephrine Group	Vasopressin Group	P Value‡
	no./total no. (%)		
More severe septic shock			
28-day mortality	85/200 (42.5)	88/200 (44.0)	0.76
90-day mortality	105/199 (52.8)	103/199 (51.8)	0.84
Less severe septic shock			
28-day mortality	65/182 (35.7)	52/196 (26.5)	0.05
90-day mortality	83/180 (46.1)	69/193 (35.8)	0.04

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL



Surviving Sepsis Campaign:
International Guidelines for Management
of Sepsis and Septic Shock: 2016

G. VASOACTIVE MEDICATIONS

1. We recommend norepinephrine as the first-choice vasopressor (strong recommendation, moderate quality of evidence).
2. We suggest adding either vasopressin (up to 0.03 U/min) (weak recommendation, moderate quality of evidence) or epinephrine (weak recommendation, low quality of evidence) to norepinephrine with the intent of raising MAP to target, or adding vasopressin (up to 0.03 U/min) (weak recommendation, moderate quality of evidence) to decrease norepinephrine dosage.
3. We suggest using dopamine as an alternative vasopressor agent to norepinephrine only in highly selected patients (e.g., patients with low risk of tachyarrhythmias and absolute or relative bradycardia) (weak recommendation, low quality of evidence).

Quelles recommandations dans
le choc septique ?

2 Il existe
une **vasoplégie**

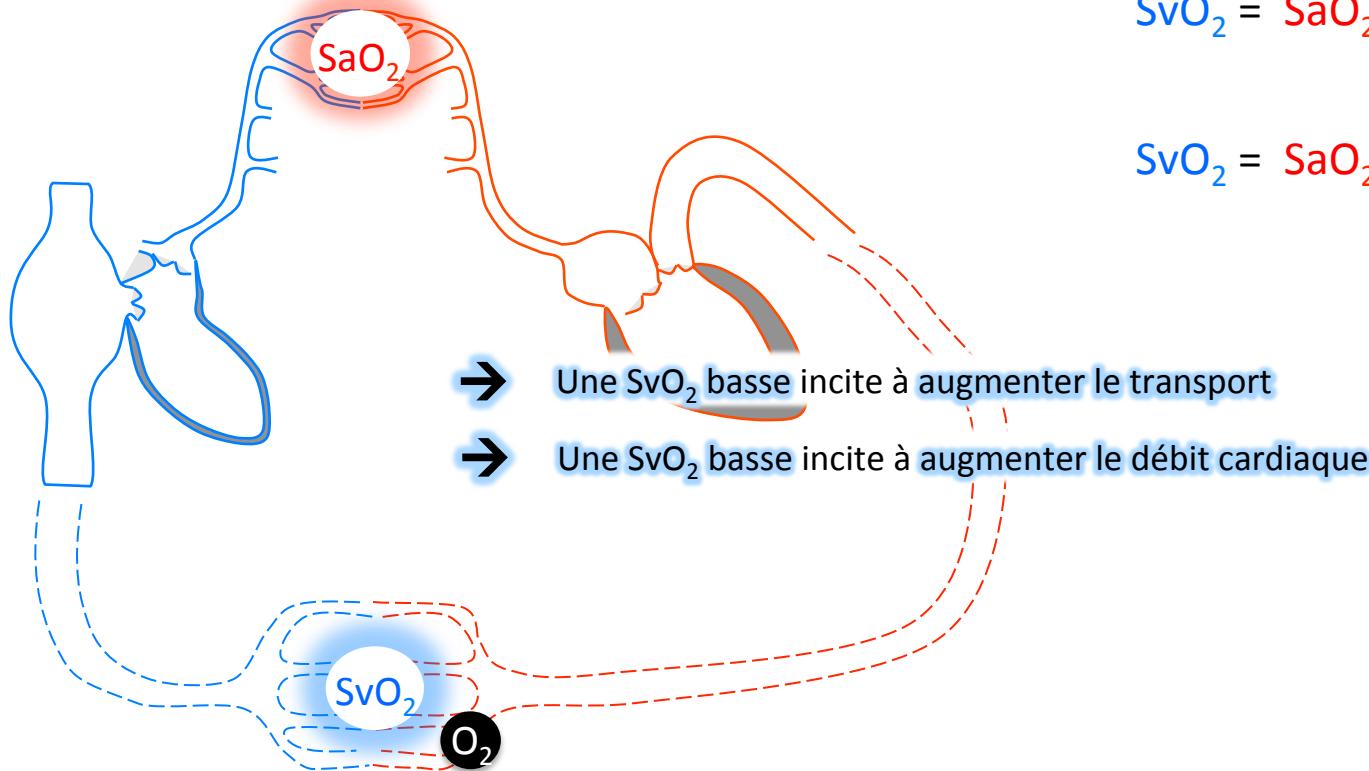
3 Il existe une dépression myocardique

- elle peut justifier un traitement inotrope
- lorsqu'est mis en évidence un trouble de la contractilité cardiaque
- À condition que cette dysfonction cardiaque doit associée :
 - à des signes d'insuffisance circulatoire
 - à une basse SvO_2 (cathéter artériel pulmonaire) ou $ScVO_2$ (cathéter veineux central)

$$SvO_2 = SaO_2 - EO_2$$

$$SvO_2 = SaO_2 - \frac{\text{consommation } O_2}{\text{transport } O_2}$$

$$SvO_2 = SaO_2 - \frac{\text{consommation } O_2}{DC \times Hb \times 13.4}$$



3 Il existe

une dépression myocardique , des signes d'insuffisance circulatoire, une basse SvO_2

- Le traitement repose sur un inotrope

	noradrénaline	dopamine	adrénaline	dobutamine
Vasoconstricteur <i>effet alpha</i>	+++	+	+++	+
Inotrope <i>effet bêta-1</i>	+	++	++	+++
Vasodilatateur <i>effet bêta-2</i>				+

- la question est alors : dobutamine ou adrénaline ?
- la question a plus souvent été traité sous la forme dobu + noradrénaline vs adrénaline

Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock.

Meier-Hellmann et al.

Crit Care Med 1997, 25 : 399-404

pHi

7.45

7.40

7.35

7.30

7.25

7.20

7.15

7.10

5

4

3

2

1

8

4

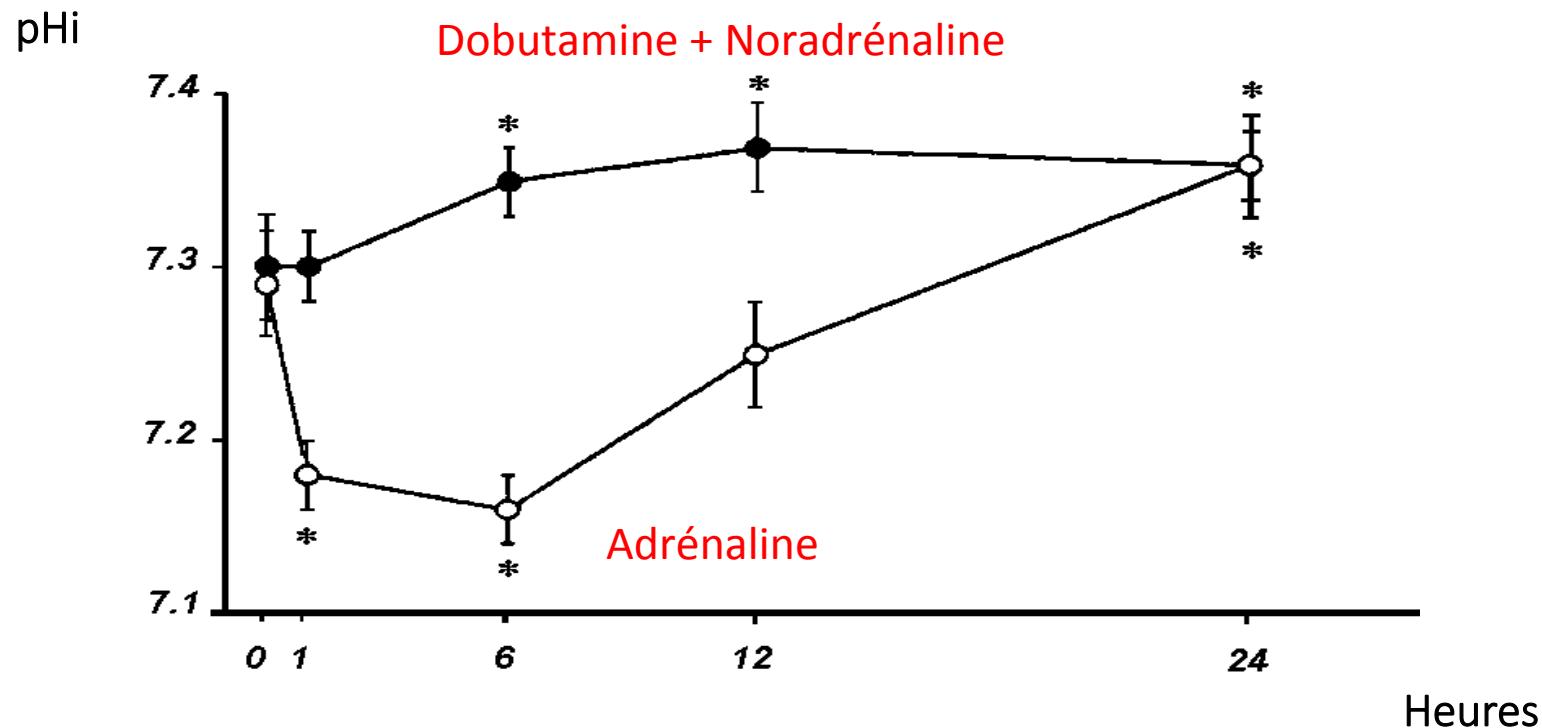
3

2

1

Dobutamine + Noradrénaline

Adrénaline



Il existe

3 une dépression myocardique , des signes d'insuffisance circulatoire, une basse SvO_2

- Le traitement repose sur un inotrope

	noradrénaline	dopamine	adrénaline	dobutamine
Vasoconstricteur <i>effet alpha</i>	+	-	+	+
Inotrope <i>effet bêta-1</i>		vs levosimandane ?		+++
Vasodilatateur <i>effet bêta-2</i>				+

- n'est pas une catécholamine
- mais un sensibilisateur calcique
- effet inotrope mais aussi vasodilatateur

vs levosimandan ?

Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure

The SURVIVE Randomized Trial

JAMA. 2007;297:1883-1891

Alexandre Meluzau, MD, PhD

Markku S. Nieminen, MD, PhD

Milton Packer, MD

Alain Cohen-Solal, MD, PhD

Franz X. Kleber, MD

Stuart J. Pocock, PhD

Bernard Touboul, MD

Robert J. Packer, MD

Prauti Pruden, MD, PhD

Matti Kivikko, MD, PhD

for the SURVIVE Investigators

Context. Because acute decompensated heart failure causes substantial morbidity and mortality, there is a need for agents that at least improve hemodynamics and relieve symptoms without adversely affecting survival.

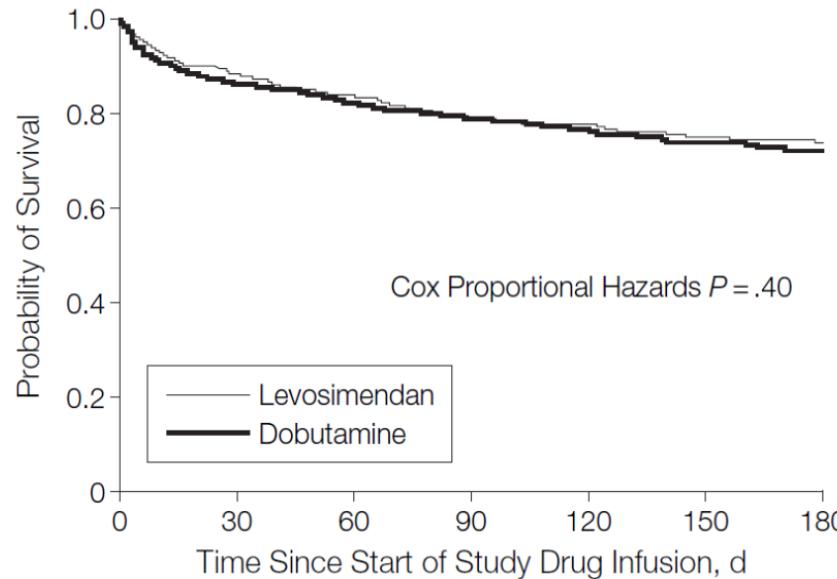
Objective. To compare the effect of a short-term intravenous infusion of levosimendan with dobutamine on long-term survival.

Design, Setting, and Patients. The Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support (SURVIVE) study was a randomized, double-blind, controlled trial comparing levosimendan with dobutamine as an intravenous infusion in 1327 patients hospitalized with acute decompensated heart failure who required inotropic support. The trial was conducted at 75 centers in 9 countries and patients were recruited between March 2003 and December 2004.

Interventions. Intravenous levosimendan ($n=664$) or intravenous dobutamine ($n=663$).

Main Outcome Measure. All-cause mortality at 180 days.

- 132 pts en insuffisance cardiaque aiguë
- peu sévère (pas d'hypotension)
 - dobutamine
 - vs. levosimendan



3 Il existe
une dépression myocardique , des signes d'insuffisance circulatoire, une basse SvO_2

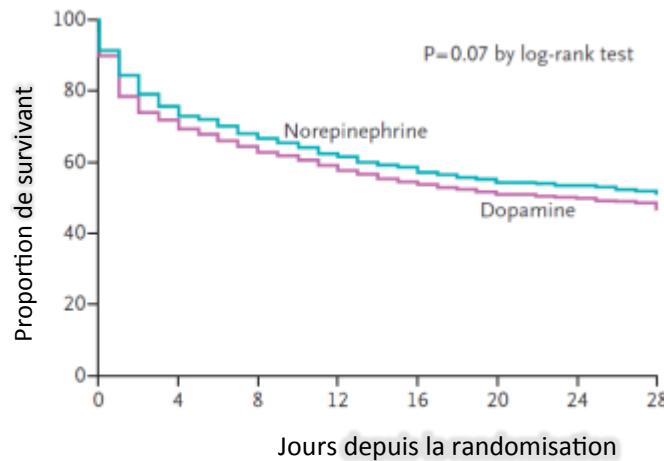
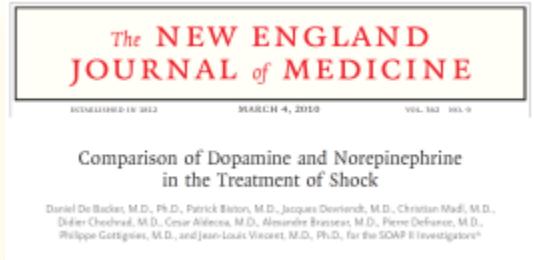
- Le traitement repose sur un inotrope
- mais la dépression myocardique est rarement isolée

	Choc hypovolémique	Choc septique	Choc cardiogénique
Hypovolémie			
Vasopégie			
Dépression myocardique			

	noradrénaline	dopamine	adrénaline	dobutamine
Vasoconstricteur <i>effet alpha</i>	+++	+	+++	+
Inotrope <i>effet bêta-1</i>	+	++	++	+++
Vasodilatateur <i>effet bêta-2</i>			++	+

	noradrénaline	dopamine
Vasoconstricteur <i>effet alpha</i>	+++	+
Inotrope <i>effet bêta-1</i>	+	++
Vasodilatateur <i>effet bêta-2</i>		

- Au cours du choc cardiogénique



No. at Risk	Day 0	Day 4	Day 8	Day 12	Day 16	Day 20	Day 24	Day 28
Norepinephrine	821	617	553	504	467	432	412	394
Dopamine	858	611	546	494	452	426	407	386

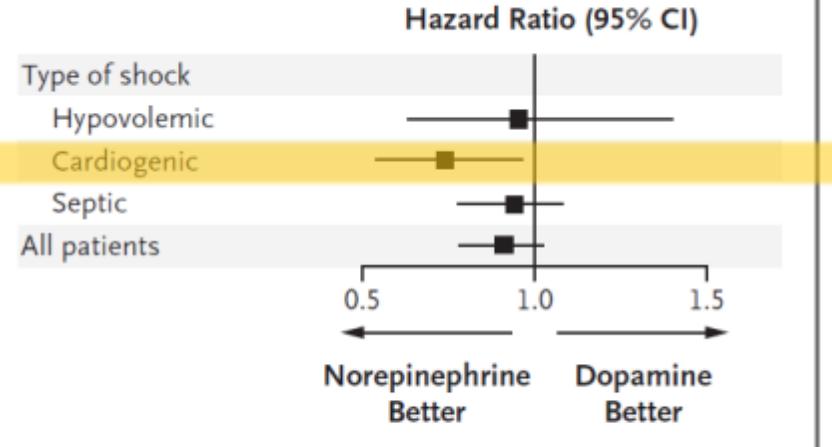


Figure 3. Forest Plot for Predefined Subgroup Analysis According to Type of Shock.

A total of 1044 patients were in septic shock (542 in the dopamine group and 502 in the norepinephrine group), 280 were in cardiogenic shock (135 in the dopamine group and 145 in the norepinephrine group), and 263 were in hypovolemic shock (138 in the dopamine group and 125 in the norepinephrine group). The P value for interaction was 0.87.

Vasoconstrictors. Norepinephrine is recommended alone or in combination with an inotrope or cardiac enhancer in CS3 and CS6 in order to increase SBP in the situation of persistent organ hypoperfusion (e.g., low urine output clearly related to low blood pressure). The recom-

→ Mais il faut admettre que la noradrénaline n'a pas été comparé directement avec la dobutamine dans cette indication

but a central catheter should be placed for its infusion as soon as feasible. Epinephrine is not recommended as first-line therapy, even in CS3. It is used as rescue therapy in cardiac arrest. There is no evidence of a renal benefit with low-dose dopamine.

Prise en charge du choc cardiogénique chez l'adulte

Management of Cardiogenic Shock in Adults — Guidelines and Expert Panel Reports

Recommendations formalisées d'experts

B. Lévy · O. Bastien · K. Bendjellid · A. Carion · T. Chouibed · A. Combès · A. Melara · B. Migarbane · P. Plaisance · A. Ouadri · C. Spaulding · J.-L. Teboul · F. Vanhaeve · T. Boulain · K. Kotefian

Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française (SRLF) avec la participation de la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR), de la Société française de cardiolgie (SFC), de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) et de la Société française de chirurgie cardiaque et thoracique (SFCTCV)

Coordinateur d'experts : Bruno Lévy (Nancy)

3- Il faut utiliser la dobutamine pour traiter le bas débit cardiaque survenant lors du choc cardiogénique. (Accord fort)

Sur des critères de jugements hémodynamiques et/ou métaboliques, la dobutamine comparée à l'adrénaline est pourvoyeuse de moins d'arythmie, d'une moindre consommation myo- tension de lactate [] traiter le bas débit cardiaque du débit cardiaque est plus marquée avec la dobutamine mais au prix d'une diminution plus importante de la pression artérielle [15]. La dobutamine doit s'utiliser à la dose la plus faible possible, en commençant à 2 µg/kg par minute. Sa titration se fera sur l'index cardiaque et la SvO₂. La dopamine ne doit jamais être utilisée.

4- Il ne faut pas utiliser les inhibiteurs des phosphodiesterases ou le lévosimendan en première intention. Toutefois, ces classes thérapeutiques et en particulier le lévosimendan pourraient améliorer l'hémodynamique des patients souffrant d'un choc cardiogénique réfractaire aux catécholamines. Il existe un rationnel pharmacologique à utiliser cette stratégie chez le patient traité de façon chronique par bêtabloquants. (Accord faible)

Le CC réfractaire aux inotropes catécholaminergiques peut

- Au cours du **choc septique**
l'association **noradrénaline + dobutamine** a aussi été comparé à **l'adrénaline**



Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial

Djilali Annane, Philippe Arfossé, Alain Rovelli, Pierre-Edouard Bellone, Diane Charpentier, Claude-Martin, Gilles Doctolé, Jean-Daniel Gérard, Gérard Mirouung, Laurent Pernot, Élie Azoulay, Eric Bellissant, for the CATS Study Group*

330 pts en choc septique

- adrénaline
- vs. noradrénaline + dobutamine
- PAM \geq 70 mmHg

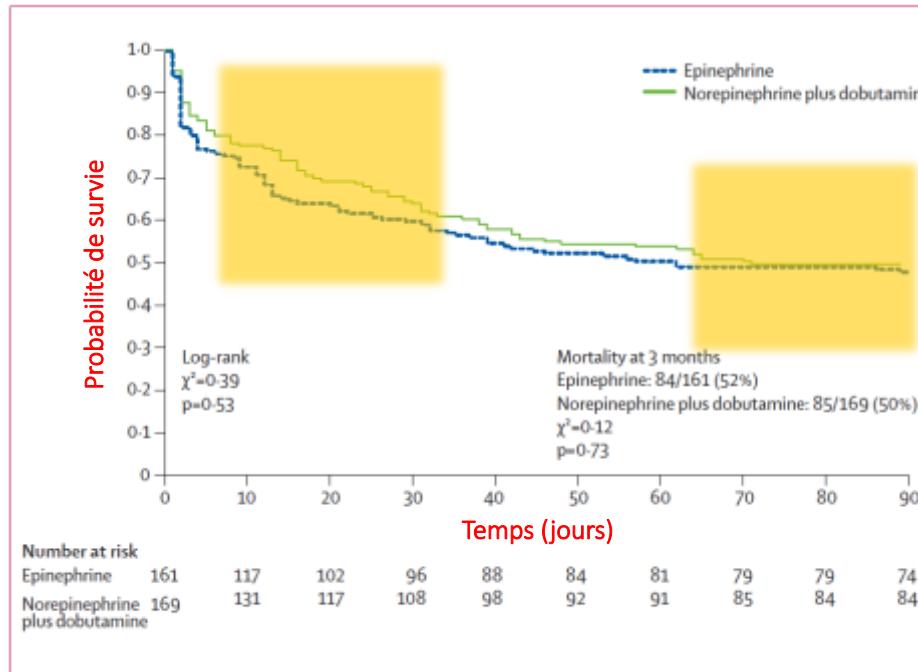
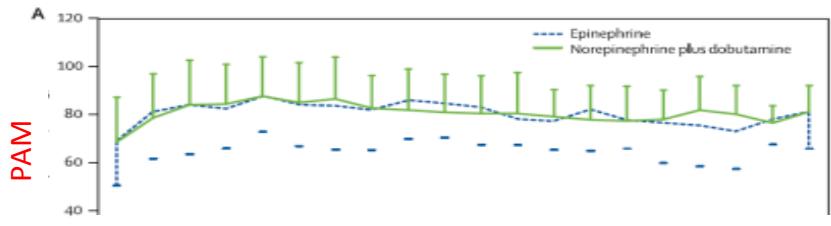
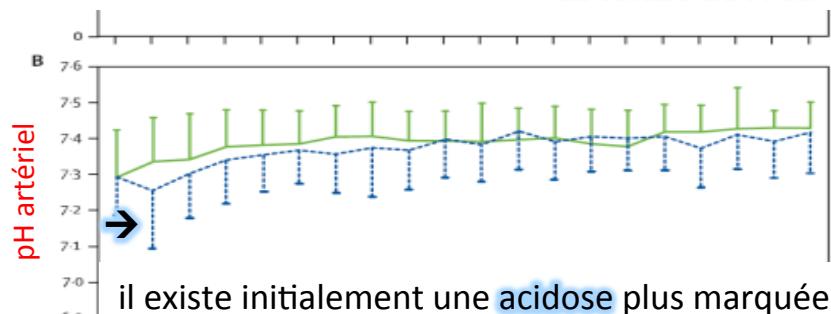


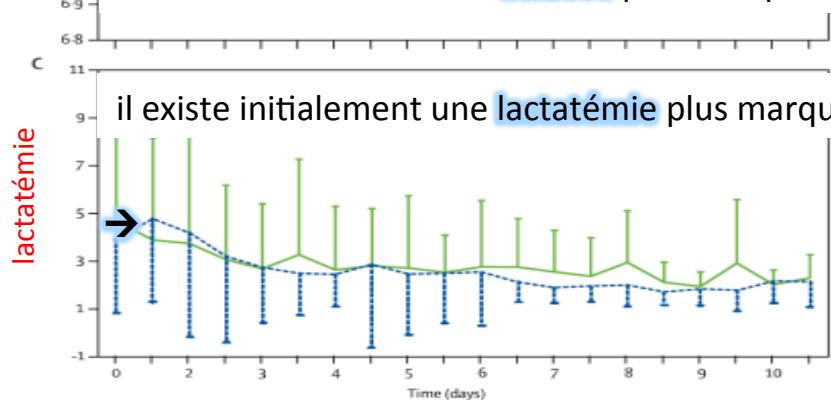
Figure 3: Survival from randomisation to day 90



pour des résultats similaires en terme de PAM



il existe initialement une acidose plus marquée avec l'adrénaline



il existe initialement une lactatémie plus marquée avec l'adrénaline

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL

**Surviving Sepsis Campaign:
International Guidelines for Management
of Sepsis and Septic Shock: 2016**



R. P. Dellinger
Michael M. Levy
Andrew Rhodes
Djillali Annane
Hans G. Gerlach
Steven M. Opal
Jonathan E. Seymour

**Surviving Sepsis Campaign: International
Guidelines for Management of Severe Sepsis
and Septic Shock, 2012**

G. VASOACTIVE MEDICATIONS

1. We recommend norepinephrine as the first-choice vasopressor (strong recommendation, moderate quality of evidence).
2. We suggest adding either vasopressin (up to 0.03 U/min) (weak recommendation, moderate quality of evidence) or epinephrine (weak recommendation, low quality of evidence) to norepinephrine with the intent of raising MAP to target, or adding vasopressin (up to 0.03 U/min) (weak recommendation, moderate quality of evidence) to decrease norepinephrine dosage.
3. We suggest using dopamine as an alternative vasopressor agent to norepinephrine only in highly selected patients (e.g., patients with low risk of tachyarrhythmias and absolute or relative bradycardia) (weak recommendation, low quality of evidence).
4. We recommend against using low-dose dopamine for renal protection (strong recommendation, high quality of evidence).
5. We suggest using dobutamine in patients who show evidence of persistent hypoperfusion despite adequate fluid loading and the use of vasopressor agents (weak recommendation, low quality of evidence).

I. Inotropic therapy

1. We recommend that a trial of dobutamine infusion up to $20 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ be administered or added to vasopressor (if in use) in the presence of: (a) myocardial dysfunction, as suggested by elevated cardiac filling pressures and low cardiac output, or (b) ongoing signs of hypoperfusion, despite achieving adequate intravascular volume and adequate MAP (grade 1C).
2. We recommend against the use of a strategy to increase cardiac index to predetermined supranormal levels (grade 1B).

Quelle catécholamine choisir ?

1 Hypovolémie

- . choc hypovolémique
- . choc septique

- . pas de catécholamine, mais RV
- . parfois : vasopresseur

débuté

Hypotension sévère
Hypotension diastolique

2 Vasoplégie

- . choc septique
- . choc cardiogénique
- . choc hypovolémique

- . vasopresseur

débuté

molécule
PAD < 40 mmHg
Objectif PAM 65mmHg

Noradrénaline

3 Dépression myocardique

- . choc cardiogénique
- . choc septique

- . inotrope

débuté

molécule

Trouble contractilité
Hyperlactatémie
 $S_{(c)}vO_2$ basse

Dobutamine

Merci