



Agents cardio vaso-actifs

Système nerveux autonome

Régulation du fonctionnement des différents organes (cœur, tube digestif, respiration...)

Double innervation « contradictoire » assure le tonus de base

Système adrénergique ou orthosympathique ou sympathique

Médiateurs = *catécholamines*

Noradrénaline (norepinephrine)

Adrénaline (epinephrine)

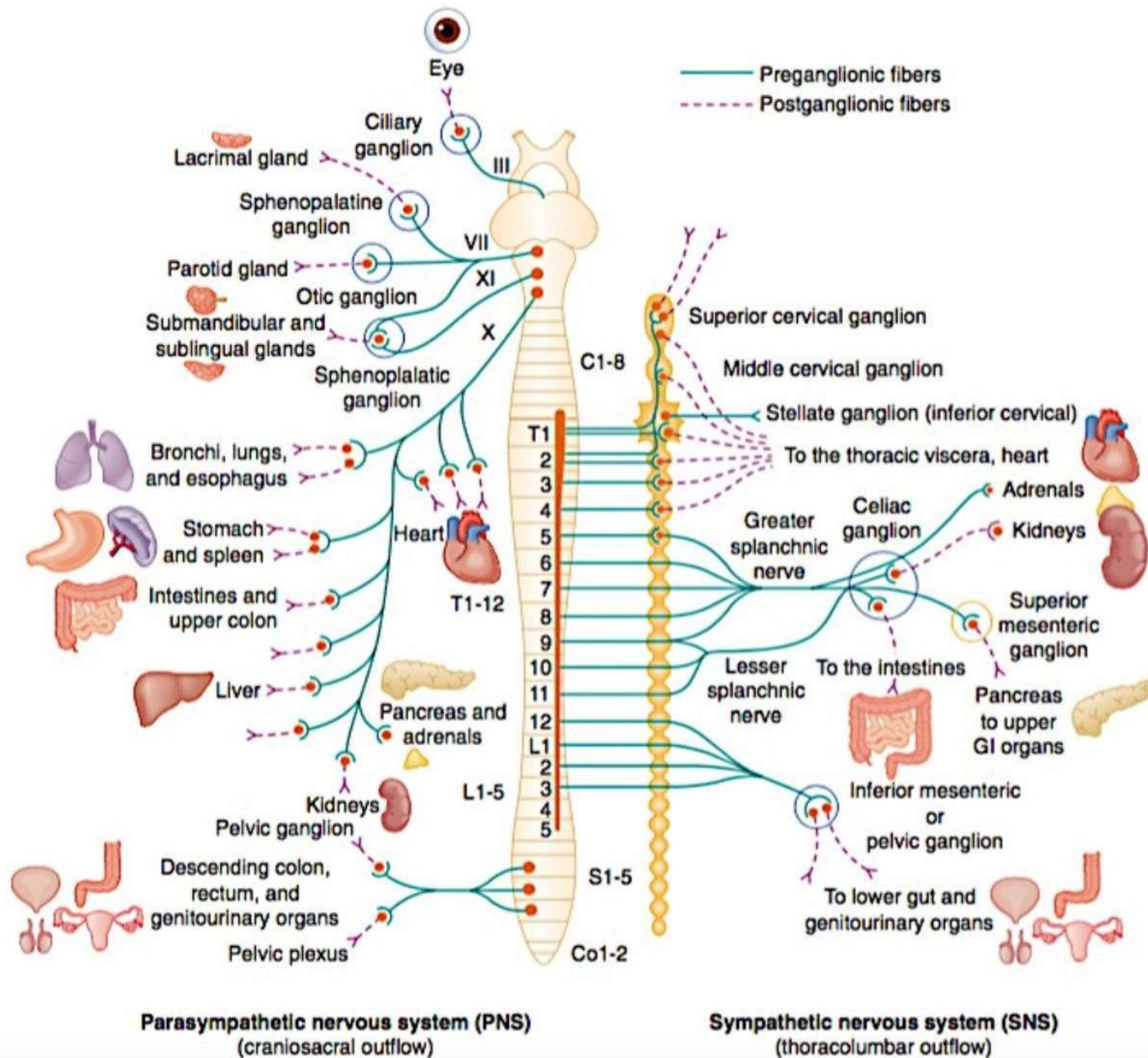
Dopamine

Système cholinergique ou parasympathique

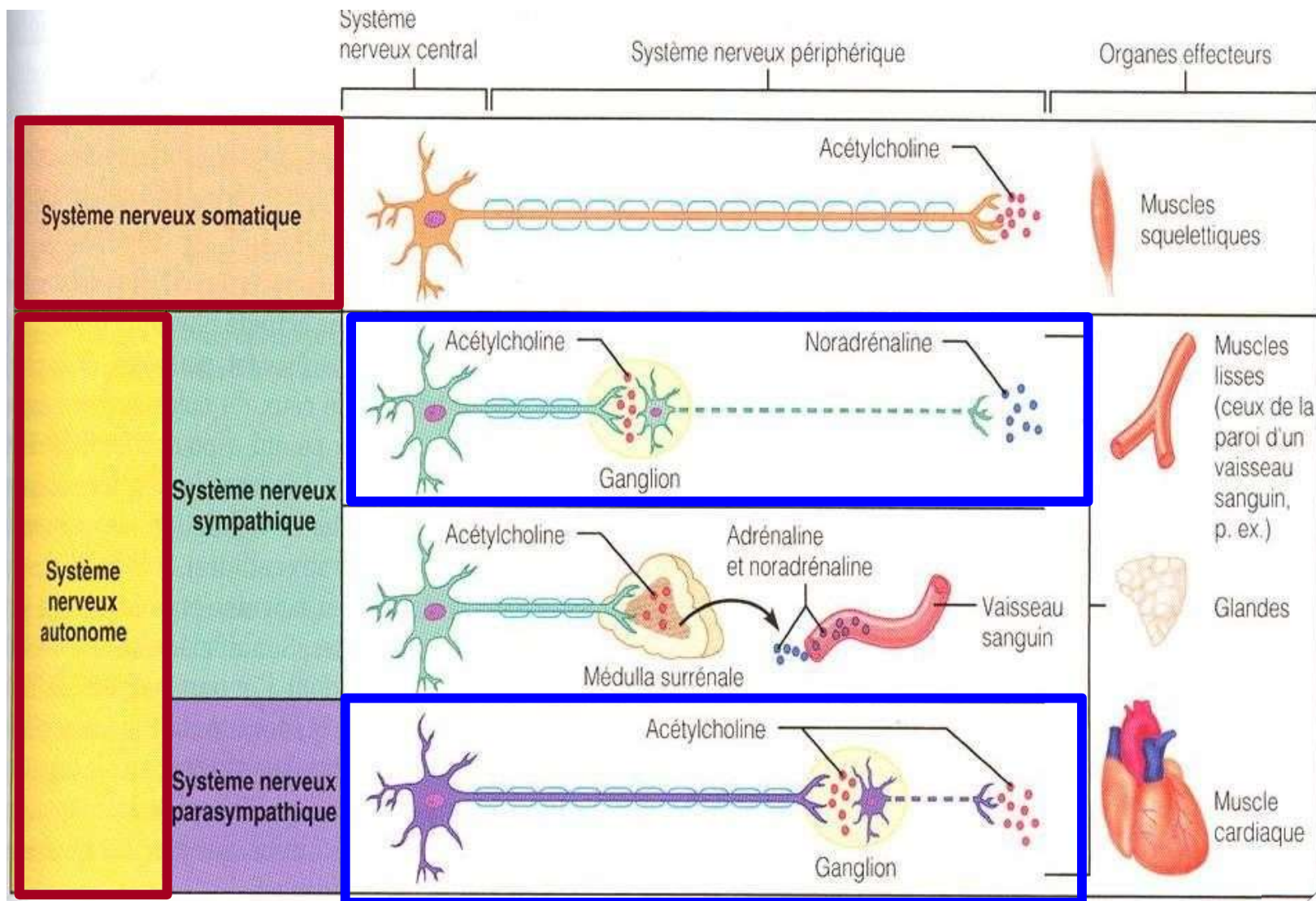
Médiateur = *acetylcholine*



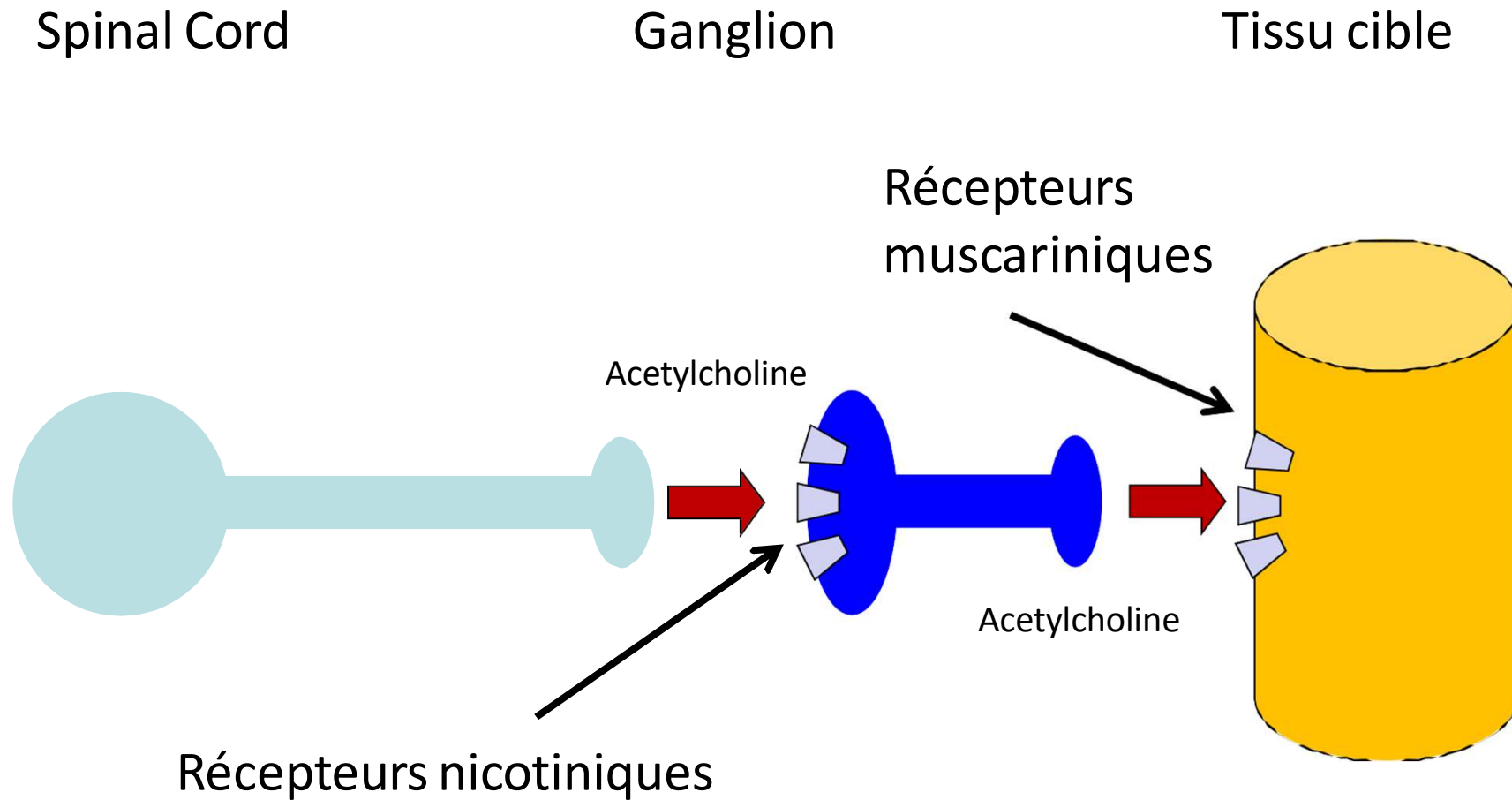
Anatomie du SNA



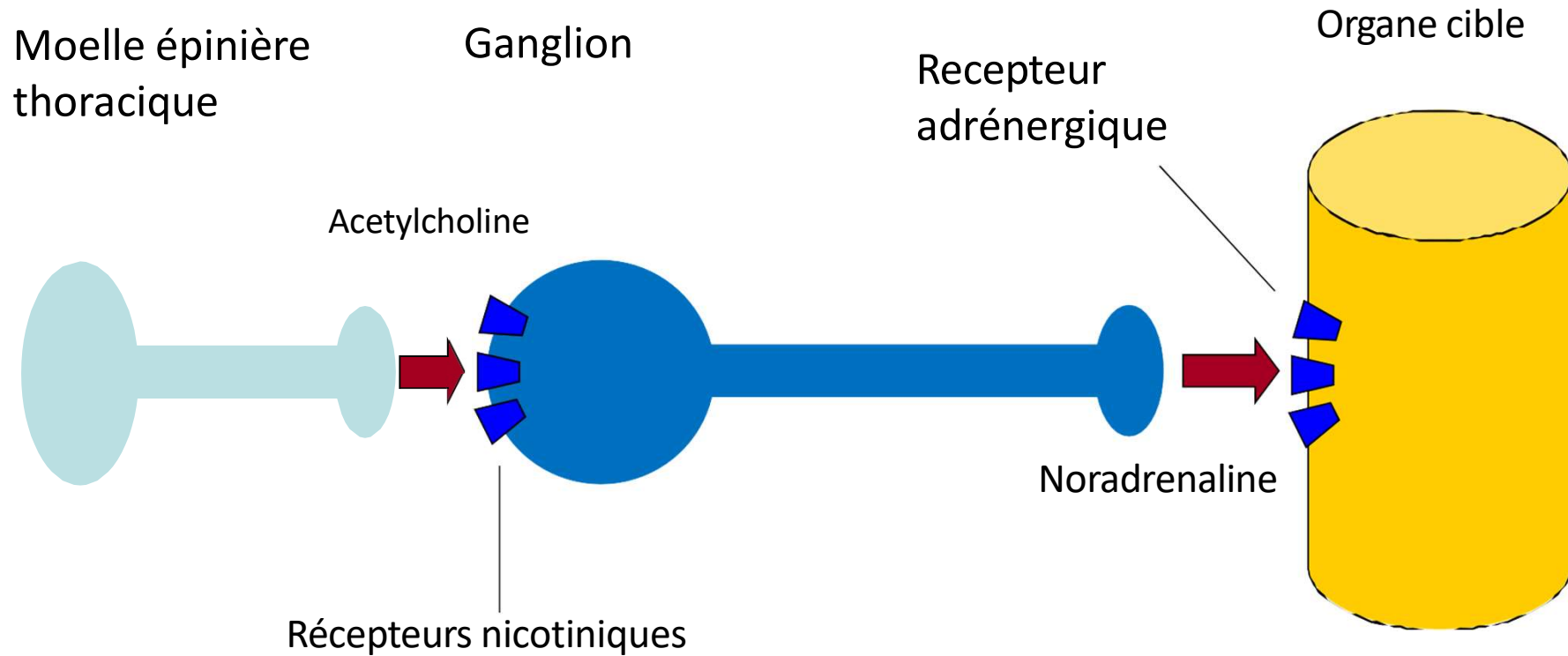
Centres nerveux
Ganglions
Nerfs végétatifs



Système nerveux parasympathique: récepteurs muscariniques



Système nerveux sympathique: récepteurs adrénergiques



4 principaux types de récepteurs

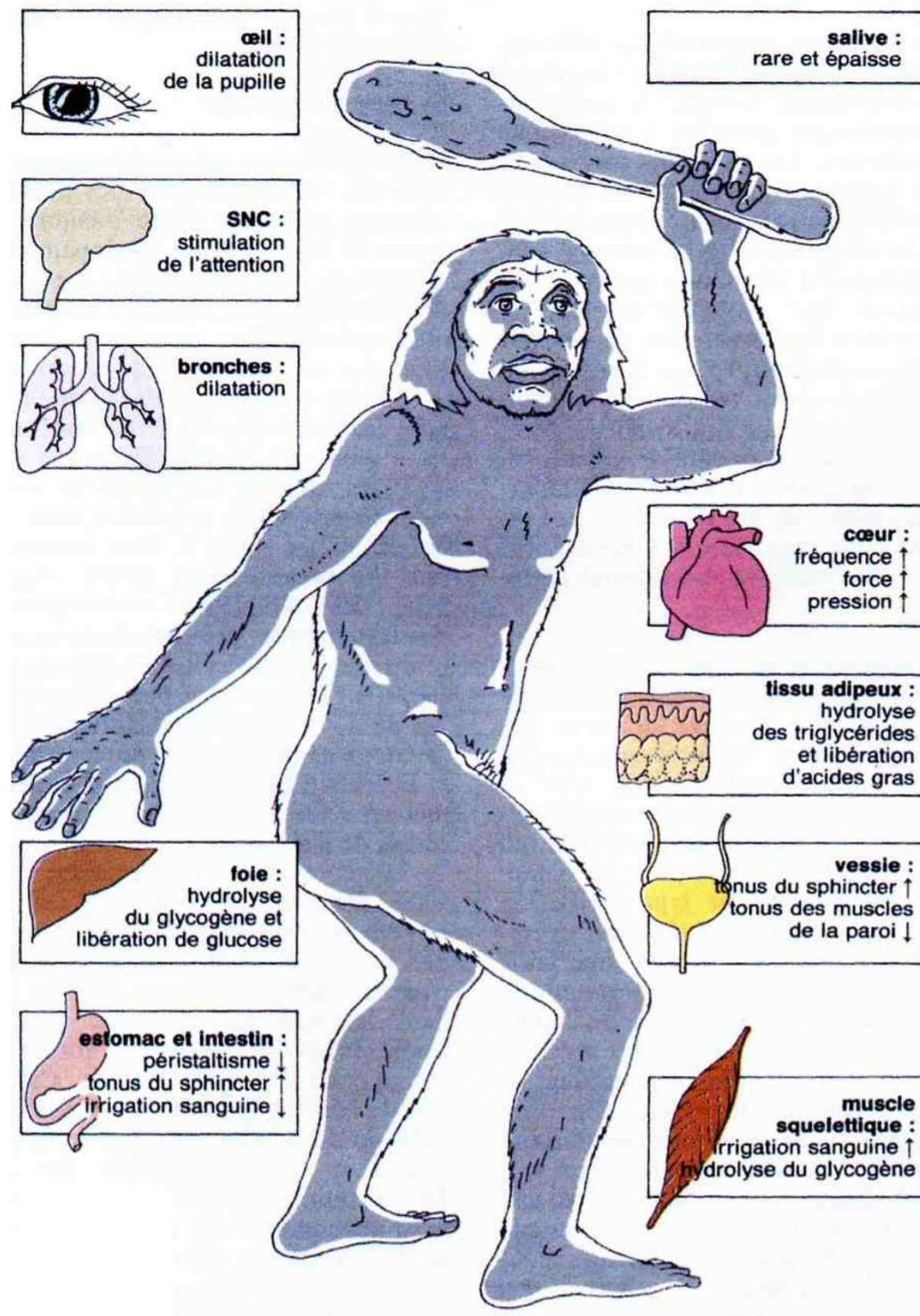
$\alpha 1$: vaisseaux – vasoconstriction

$\alpha 2$: présynaptique – rétrocontrôle – vasodilatation

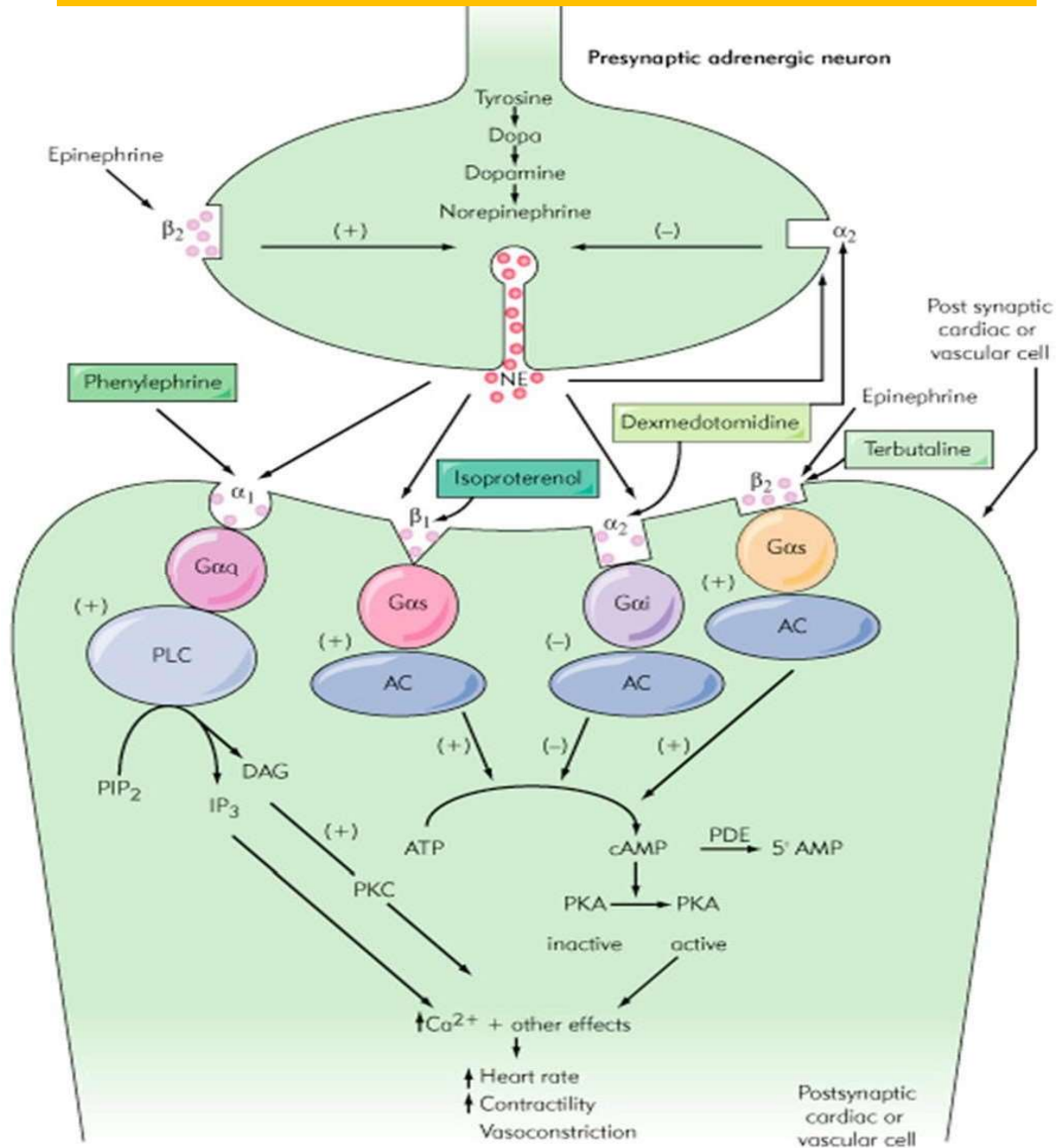
$\beta 1$: Cœur

$\beta 2$: Muscles – Bronches

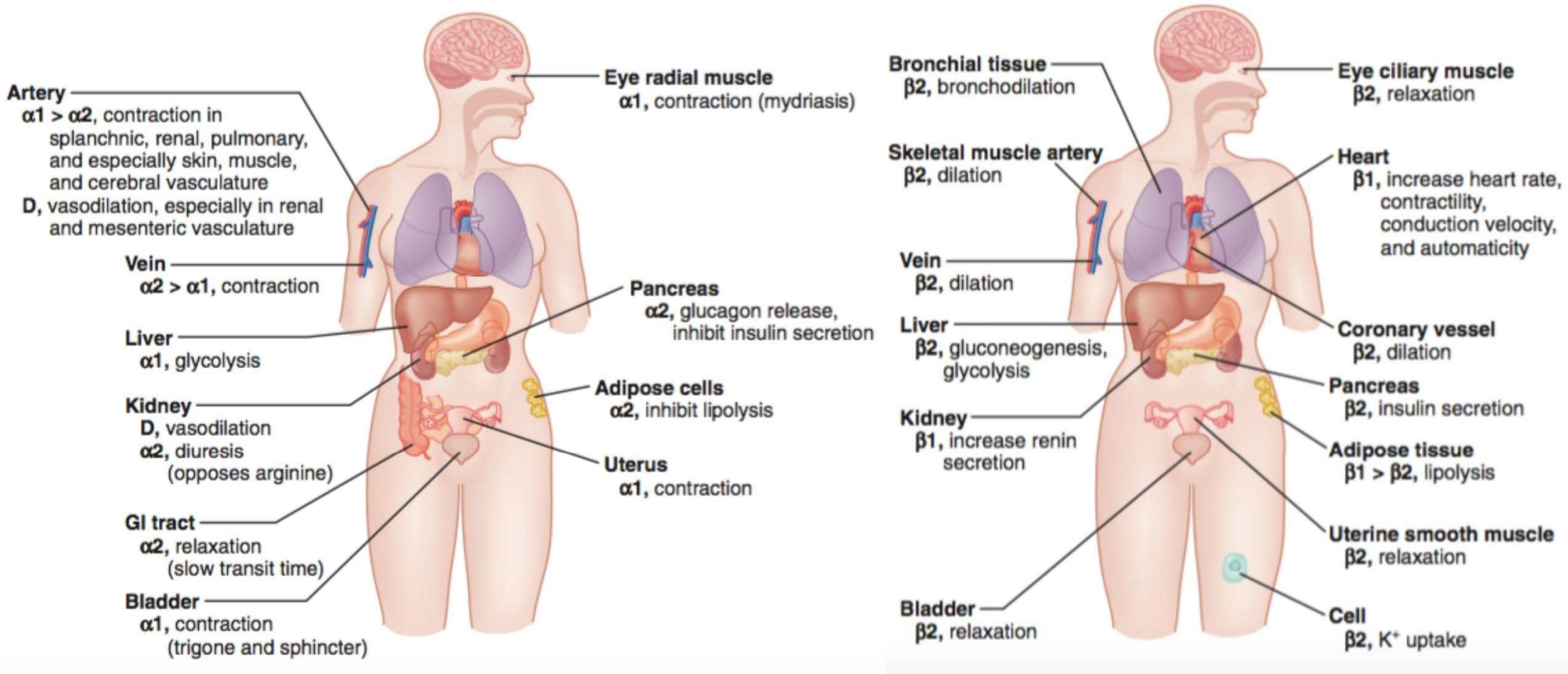
Mise en jeu du système adrénergique



4 principaux types de récepteurs



4 principaux types de récepteurs

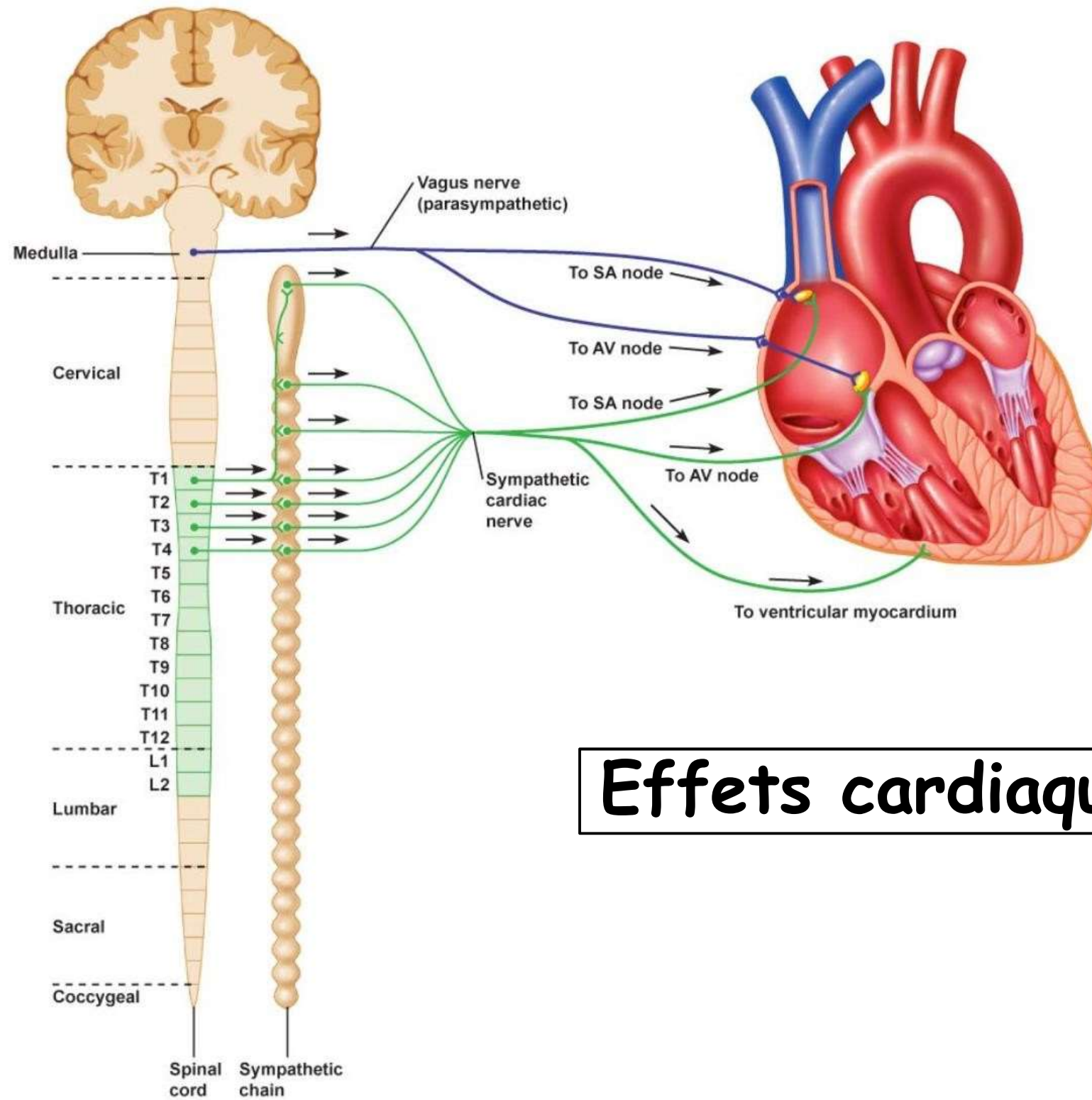


Les récepteurs ne sont pas localisés uniformément
Les médicaments n'ont pas la même affinité pour tous les récepteurs
➔ **Sélectivité de l'effet**

Système parasympathique « Repos du guerrier »

Organe effecteur	Effet parasympathique
Pupille	Constriction
Glandes salivaires	Sécrétion aqueuse
Coeur	Baisse de la fréquence
Artérioles et veines	-----
Poumons	Bronchoconstriction
Système digestif	Motilité et sécrétion augmentées
Pancréas endocrine	Augmente la sécrétion d'insuline
Pancréas exocrine	Augmente la sécrétion enzymatique
Rein	-----
Vessie	Favorise la miction
Organes sexuels	Erection
Utérus	Variable selon la phase du cycle
Tissu adipeux	-----
Glandes sudoripares	-----

Bradycardisant

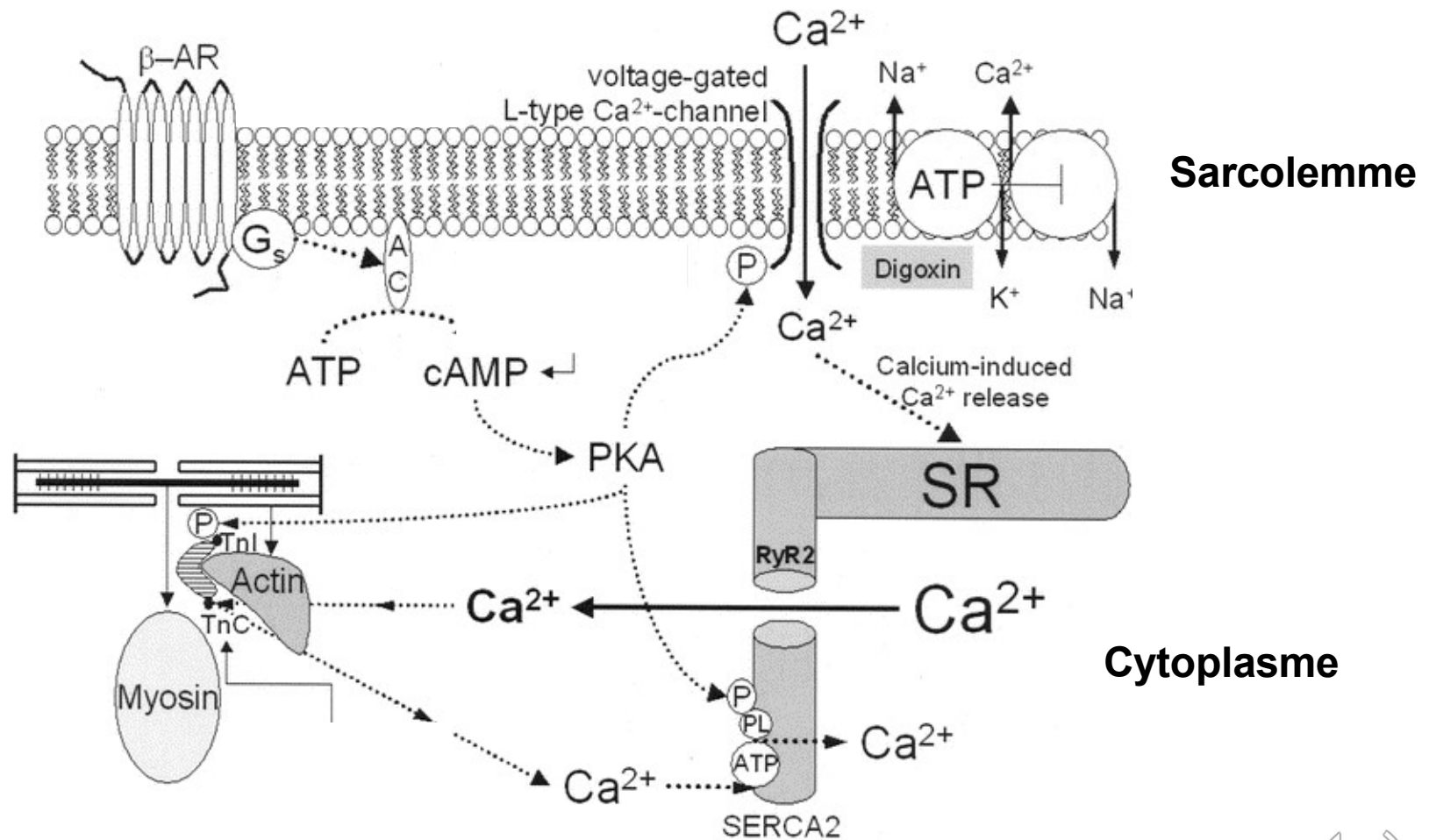


Effets cardiaques

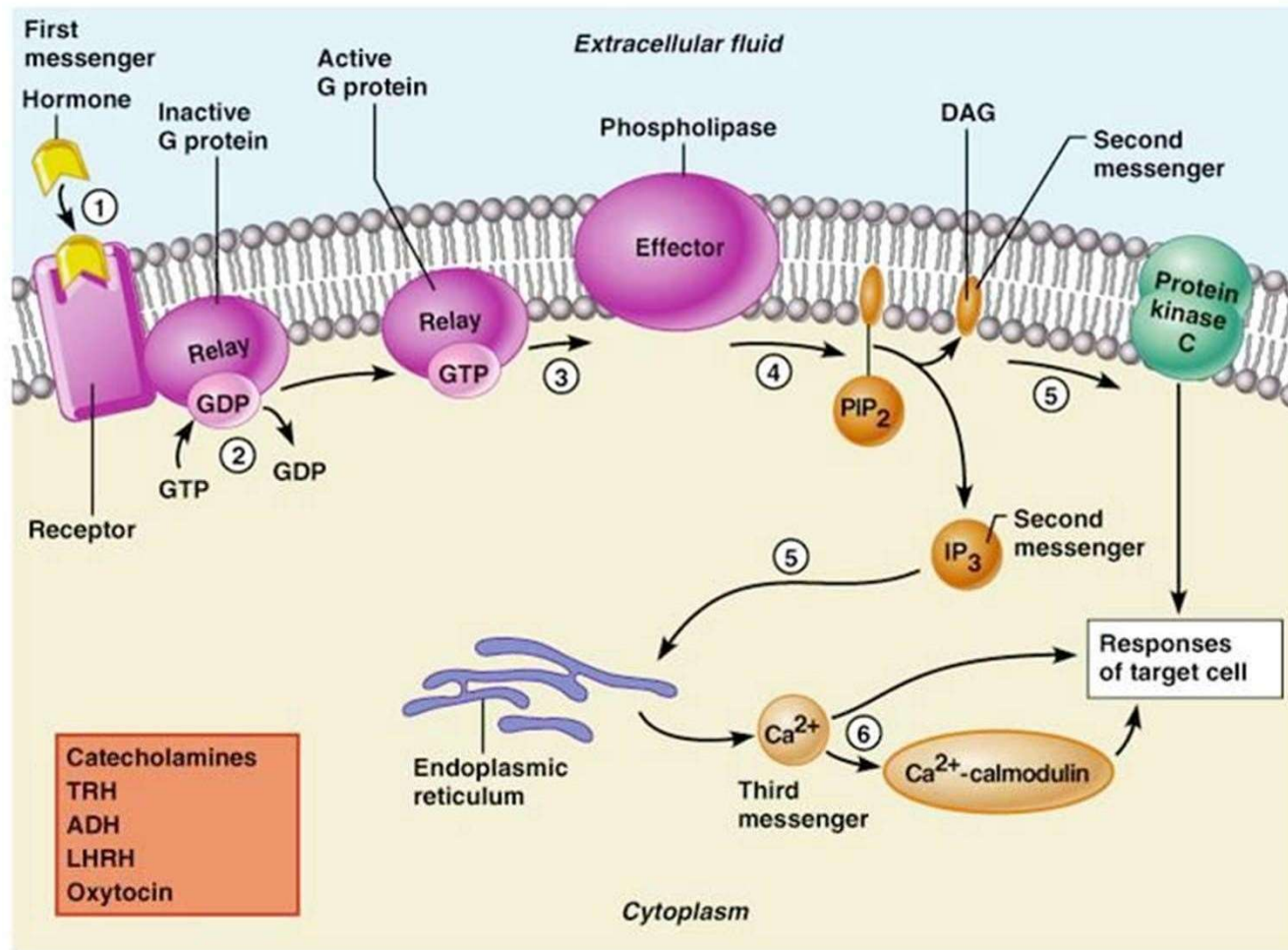
Activation des récepteurs β_1

- Effet inotrope + (contractilité)
- Effet chronotrope + (fréquence)
- Effet lusitrope + (relaxation)
- Effet dromotrope + (conductivité)
- Effet bathmotrope + (excitabilité)

Effet inotrope positif= calcium



Effet vasopresseur= calcium



Système sympathique (ou orthosympathique)

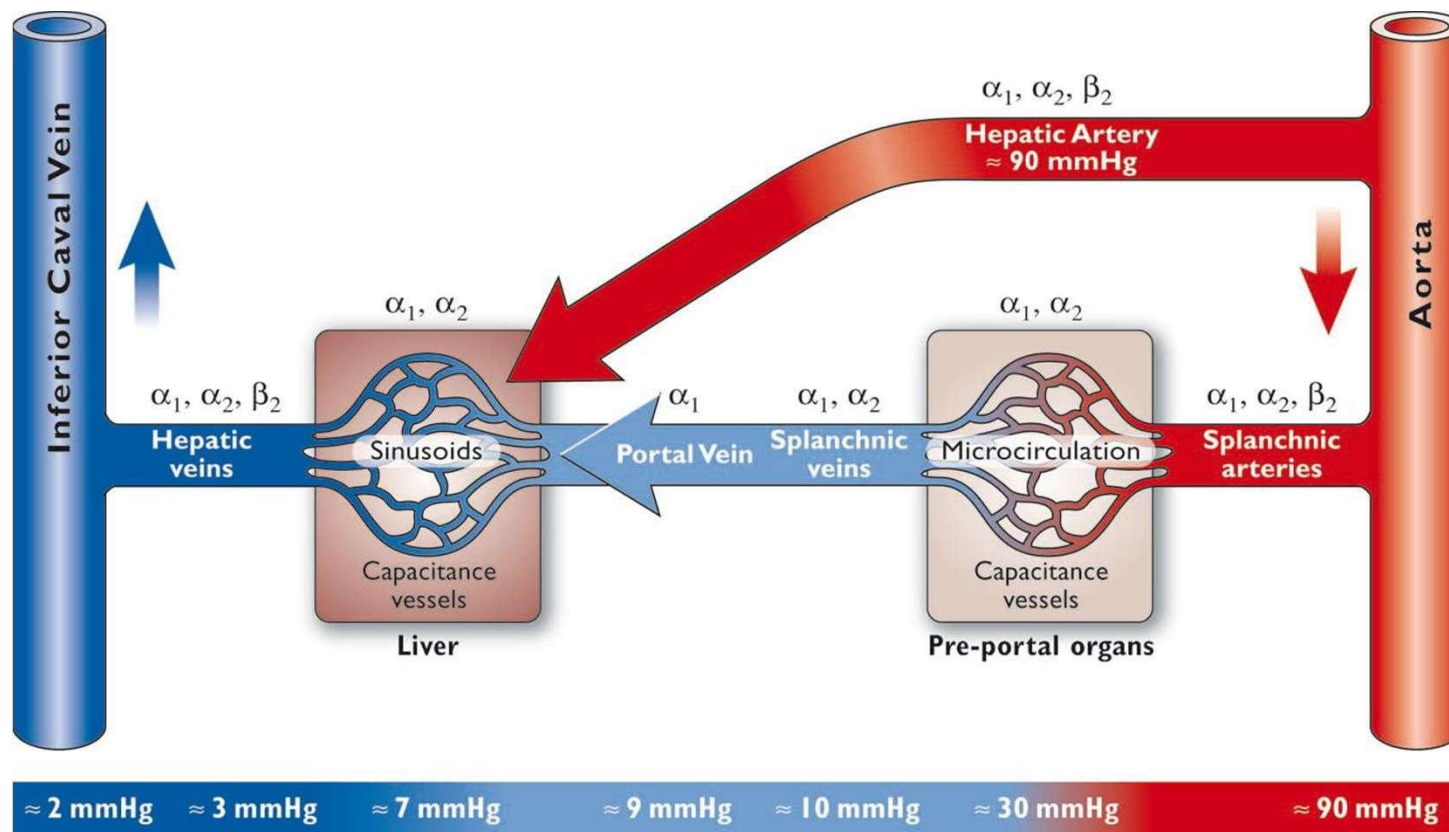
Effets de la stimulation des récepteurs adrénergiques				
	$\alpha 1$ Activation de la phospholipase C	$\alpha 2$ Inhibition de l'adénylcyclase	$\beta 1$ Activation de l'adénylcyclase	$\beta 2$ Activation de l'adénylcyclase
Coeur	Inotrope + Chronotrope + ↑ risque arythmies	Présynaptique: libération de NA ↓	Inotrope + Chronotrope + Dromotrope + Bathmotrope +	Chronotrope + Présynaptique: libération de NA ↑
Vaisseaux	Vasoconstriction	Vasoconstriction (effet plus lent) Présynaptique: libération de NA ↓		Vasodilatation
Bronches	Bronchoconstriction (en pathologie)	Présynaptique: libération de NA ↓		Bronchodilatation
Tube digestif	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions		
Utérus	Contractions			Relâchement (↓ contractions)
Plaquettes	Agrégation	Agrégation		
Oeil	Mydriase			



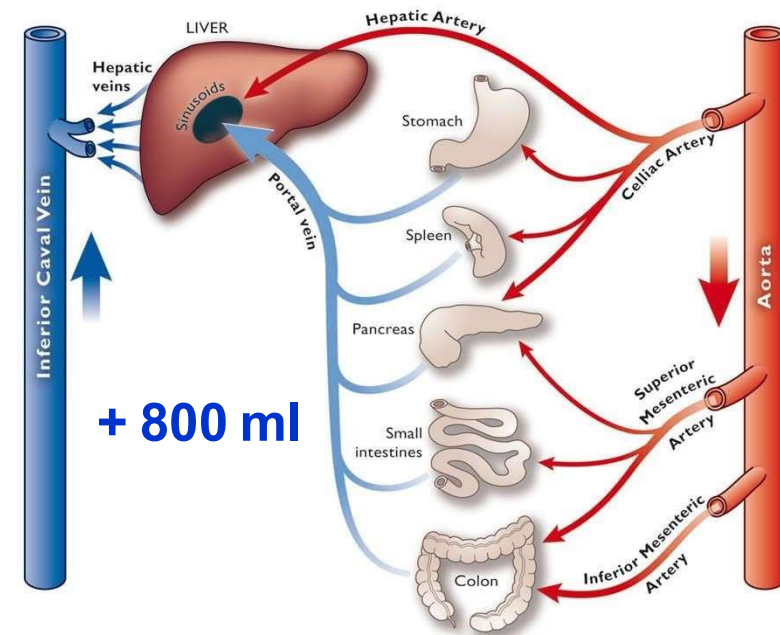
Catecholamine-induced Changes in the Splanchnic Circulation Affecting Systemic Hemodynamics

Systeme Veineux Capacitif
70% VSC

Systeme Arteriel
Resistif



Catecholamine-induced Changes in the Splanchnic Circulation Affecting Systemic Hemodynamics



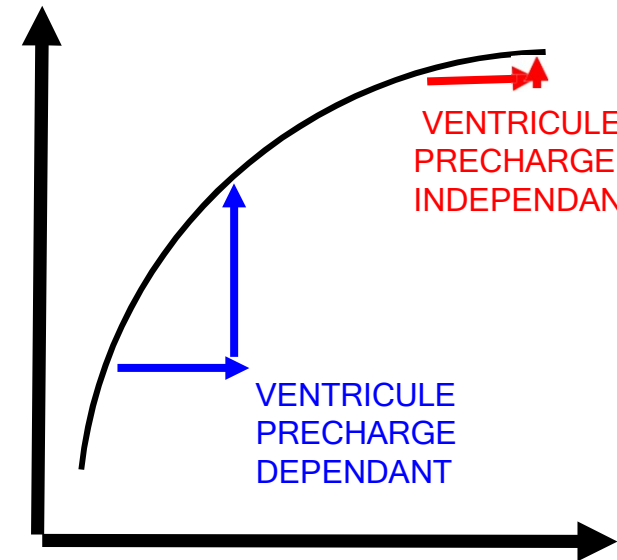
+ 800 ml

Augmentation du
retour veineux



VES

Courbe de Starling



Précharge

Etat de choc

- ✓ Défaillance du système cardiovasculaire
- ✓ Inadéquation besoins et apports en O_2
- ✓ Altération perfusion tissulaire
- ✓ Défaillance cellulaire puis d'organe
- ✓ Spontanément irréversible

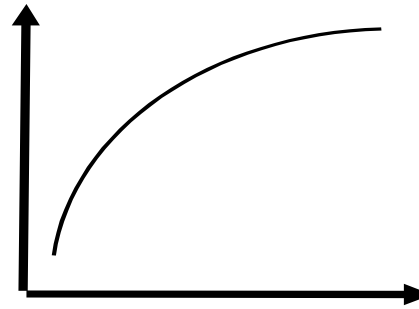
Etat de choc

- Choc cardiogénique
- Choc hémorragique
- Choc septique
- Choc anaphylactique

} Chocs distributifs

Bases de la réanimation circulatoire

$$DC = VES \times FC$$

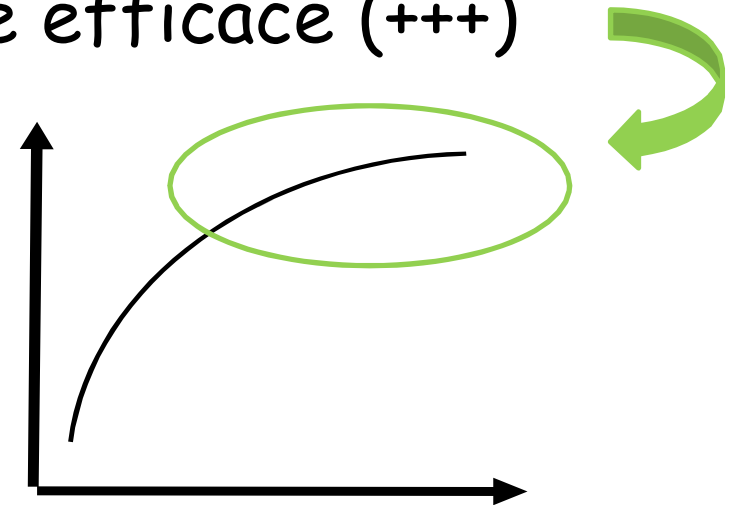


- ✓ Objectif : rétablir le débit cardiaque suffisant
- ✓ Augmenter le DC revient à augmenter le VES
- ✓ Déterminant du VES
 - Précharge
 - Postcharge
 - Inotropisme
- ✓ Expansion volémique est une des thérapeutiques

En pratique

✓ Optimisation préalable volémie efficace (+++)

- Paramètres statiques
 - $PVC, PAPO, \Delta VCI$
- Paramètres dynamiques
 - ΔPP
 - Variations du VES
 - *LJP, fluid-challenge...*



✓ Traitement médicamenteux cardiovasoactif @ Patient préalablement rempli ou...presque

Cristalloïdes

- Ringer-lactate
- NaCl 0,9%
- Isofundine
- Plasmalyte

Colloïdes

- Naturel
 - Albumine 4%, 5%, 20% et 25%
- Synthèse
 - Gélatines
 - ~~Hydroxy-éthylamidons (HEA)~~
AMM suspendue 10/2022



Cristalloïdes

Balancés

	Plasma	Isofundine®	Ringer Lactate	Plasma-Lyte A®	NaCl 0,9 %
Na ⁺ (mmol/l)	142	145	131	140	154
Cl ⁻ (mmol/l)	103	127	111	97	154
K ⁺ (mmol/l)	4,5	4	5	5	0
Ca ²⁺ (mmol/l)	2,5	2,5	2,0	0	0
Mg ²⁺ (mmol/l)	1,25	1	0	1,5	0
Lactate (mmol/l)	0	0	29	0	0
Acétate (mmol/l)	0	24	0	27	0
Gluconate	0	0	0	23	0
Malate (mmol/l)	0	5	0	0	0
Bicarbonate (HCO ₃ ⁻) (mmol/l)	24	0	0	0	0
Osmolarité (mOsm/l)	291	304	278	295	290



Solutés glucosé 5 ou 10%



**Eau libre avec diffusion dans tous les compartiments de l'organisme
(hyponatrémie et intoxication à l'eau)**

Ne sont pas des solutés de remplissage et ne peuvent se substituer au plasma

Objectifs hémodynamiques

Quelque peu variables selon les états de chocs

PAM > 65 mmHg (80 mmHg si traumatisme crânien)

Index cardiaque > 2,8 l/min/m² (pas valeur idéale mais plutôt SvO₂)

Diurèse > 0,5 ml/kg/h

Acide lactique < 2 mmol/L



Saturation veineuse en O2

Mesurée soit dans l'oreillette droite soit dans l'artère pulmonaire

$$SvO_2 = \cancel{SaO_2} - \frac{\cancel{VO_2}}{\cancel{Hb} \times DC \times 1,34}$$



EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

EMANUEL RIVERS, M.D., M.P.H., BRYANT NGUYEN, M.D., SUZANNE HAVSTAD, M.A., JULIE RESSLER, B.S.,
ALEXANDRIA MUZZIN, B.S., BERNHARD KNOBLICH, M.D., EDWARD PETERSON, PH.D., AND MICHAEL TOMLANOVICH, M.D.,
FOR THE EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY COLLABORATIVE GROUP*

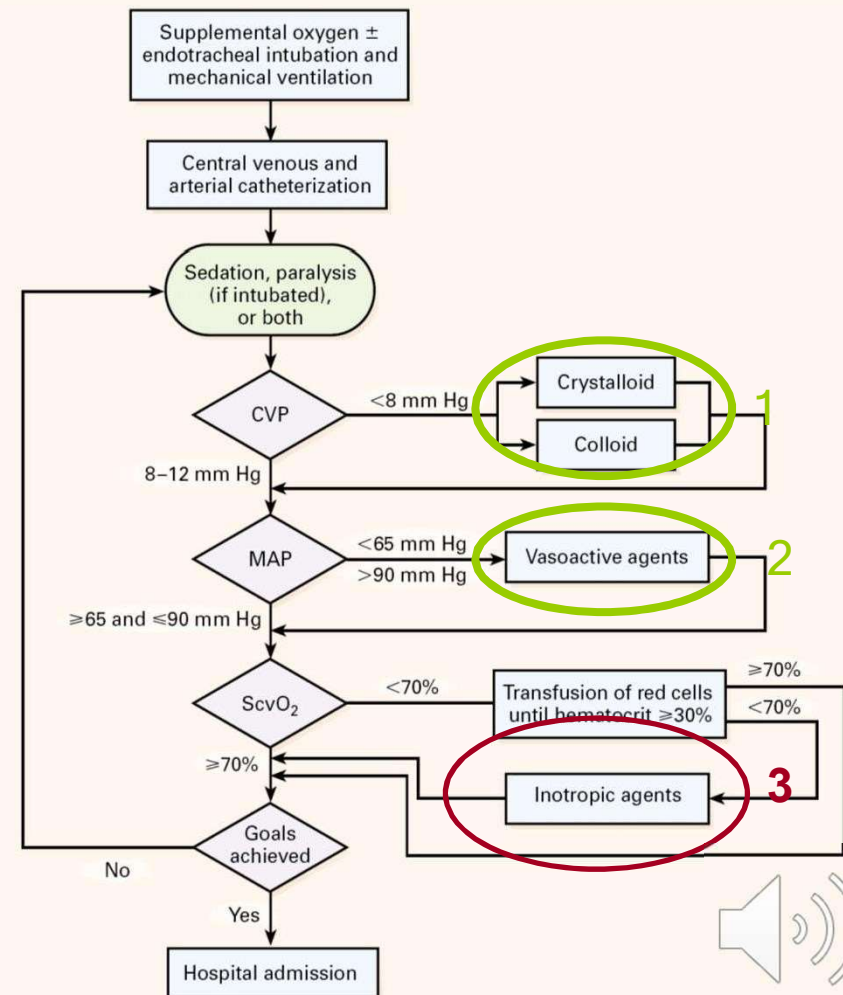
N Engl J Med 2001;345:1368-77.

Place déterminante des inotropes à la phase initiale du choc septique

Etude prospective, randomisée

« Early goal-directed therapy » versus
« standard therapy » avant l'admission
en réanimation

Primary outcome: mortalité intra-hospitalière



Pharmacopée

- Sympathomimétiques directs
- Sympathomimétiques indirects
- Parasympatholytiques
- Inhibiteurs des phospho-diestérase
- Sensibilisateur au calcium

Pharmacopée

Sympathomimétiques indirects

- Ephédrine

Sympathomimétiques directs

- Ino-constricteurs
 - Adrénaline
 - Noradrénaline
- Ino-dilatateurs
 - Dobutamine
 - Isoprénaline

Inhibiteurs des phosphodiesterases

- Milrinone

Sensibilisateurs au calcium

- Levosimendan

Agonistes du système vasopressinergique

- Arginine vasopressine
- Terlipressine

Expression de la dose (si perfusion SE)

ml/h = **NON JAMAIS**

mg/h = **NON JAMAIS**

µg/kg/min = **OUI TOUJOURS**



Expression de la dose (si perfusion SE)

ml/h =

mg/h =

µg/kg/min =

x concentration

/ 60 min
/ Poids
x 1000

Exemple

3ml/h

x 0,5mg/ml
= 1,5 mg/h

/60min
/70kg
x 1000

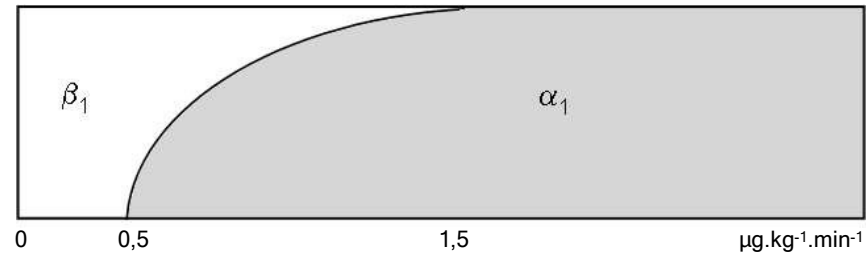
= 0,36µg/kg/min



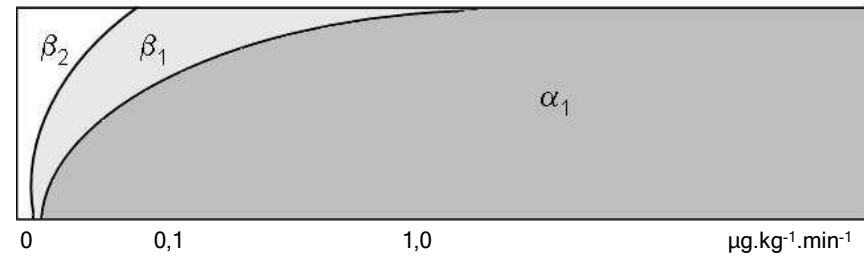


L'affinité varie selon la dose...

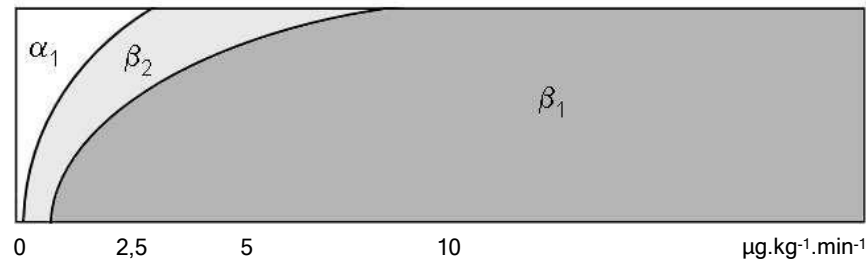
Noradrénaline



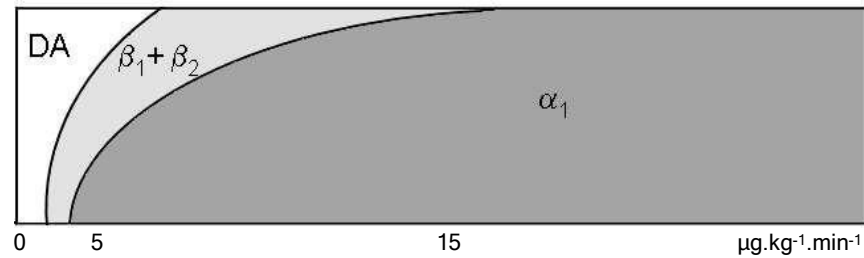
Adrénaline



Dobutamine

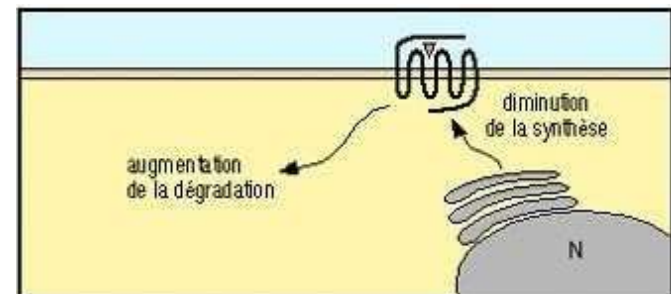
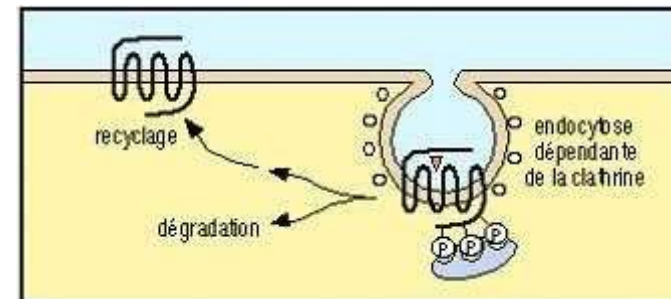
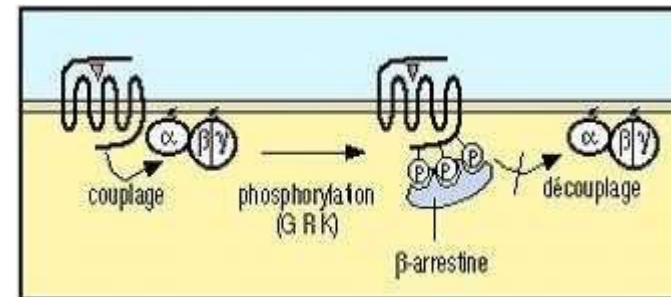


Dopamine



Désensibilisation des récepteurs adrénergiques ($\beta 1$ +++)

- Découplage R-PG par phosphorylation de la partie interne (β adrenoreceptor kinase) et inactivation par une liaison à une protéine β arrestine
- Internalisation des récepteurs phosphorylé couplés à la β arrestine
- Down-regulation des récepteurs β
- **Tachyphylaxie** lors d'expositions prolongées



Ephédrine : « petite adrénaline »

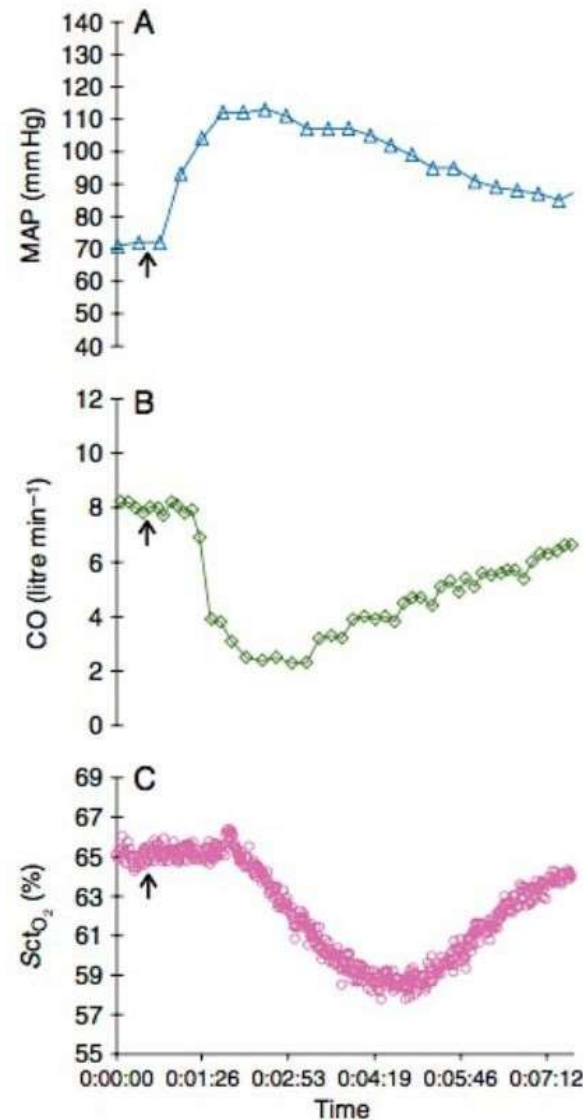
- ✓ Mécanisme d'action principalement indirect : libération de noradrénaline et d'adrénaline endogènes (surrénale).
- ✓ ↑DC, ↑FC, ↑RVS, 0 RVP
- ✓ Phénomènes de tachyphylaxie (épuisement des stocks)
- ✓ Moins puissant que l'adrénaline mais durée d'action plus longue
- ✓ Effets principalement via les récepteurs α veineux (augmentation de la précharge)
- ✓ Effet indésirables : tachycardie par action β
- ✓ Indications : correction des hypotensions périopératoires
- ✓ Seringue 30 ml/10ml (bolus de 3 à 6 mg) en IVD

Phényléphrine : vasopresseur pur

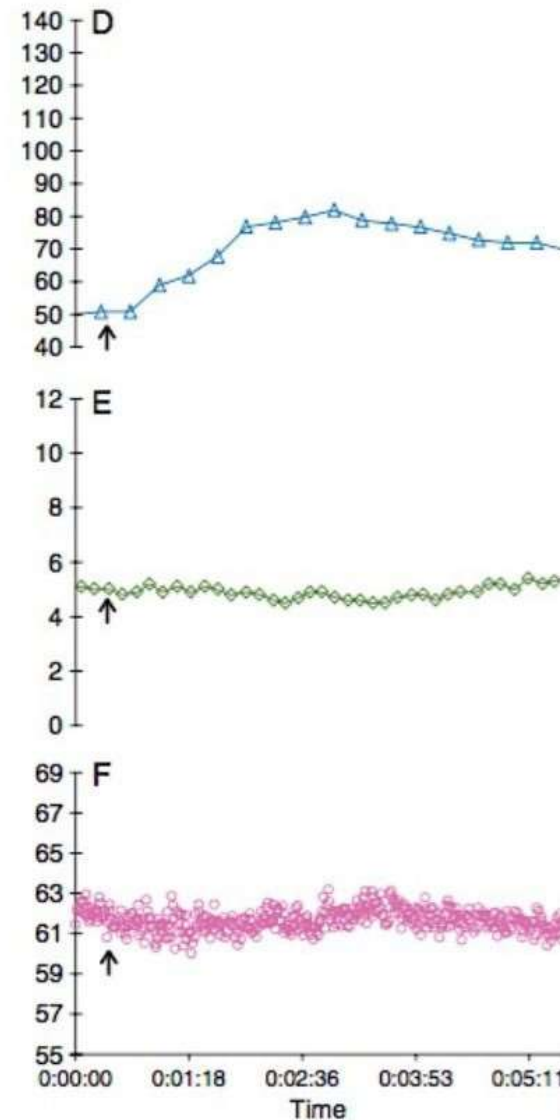
- ✓ Sympathomimétique de synthèse
- ✓ Agoniste quasiment pur des récepteurs α
- ✓ Vasoconstriction du territoire résistif et capacitif
- ✓ $DC = 0$ ou $\downarrow$, $\downarrow FC$ (bradycardie réflexe), $\uparrow RVS$, $\uparrow RVP$.
- ✓ Effet indésirable possible : bas débit cardiaque à PA normale
- ✓ Indications: de moins en moins... Correction de l'hypotension artérielle périopéra
- ✓ Bolus de 50 à 200 μg en IVD (amp de 10 mL = 0,5 mg)
- ✓ Possibilité de PSE

Effect of phenylephrine and ephedrine bolus treatment on cerebral oxygenation in anaesthetized patients

Phenylephrine



Ephedrine



Atropine : parasymphatholytique

- ✓ Alcaloïde naturel
- ✓ Anticholinergique (bloque l'effet de l'acétylcholine)
- ✓ Antagonisme compétitif des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine (pas nicotiques à doses cliniques)



Atropine : pharmacodynamie

- ✓ **Tachycardie** (effet dromotrope +)
- ✓ Bradycardie paradoxale (inhibition des récepteurs nicotiniques)
- ✓ Effet bronchodilatateur
- ✓ Sécheresse salivaire (effet précoce)
- ✓ Possible hallucinations, désorientation, irritabilité
- ✓ **Mydriase (CI si glaucome)**
- ✓ Effet relaxant sur le système génito-urinaire (rétention)

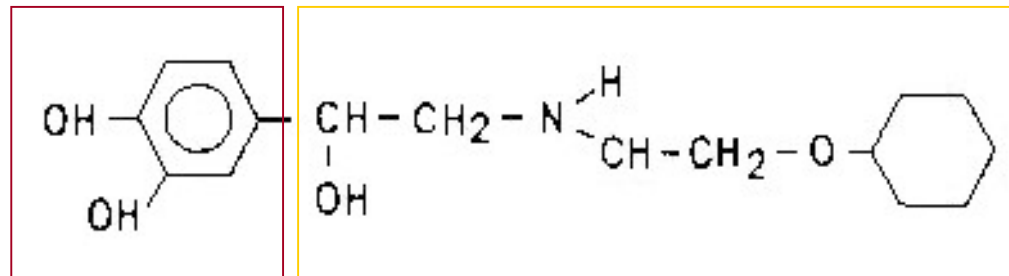
Atropine : indications

- ✓ Bradycardie périopératoire
- ✓ Prévention des réactions vagales
- ✓ Décurarisation périopératoire (association avec néostigmine anticholinestérasique = parasymphomimétique indirect)
- ✓ Dose= 10-20 $\mu\text{g/kg}$

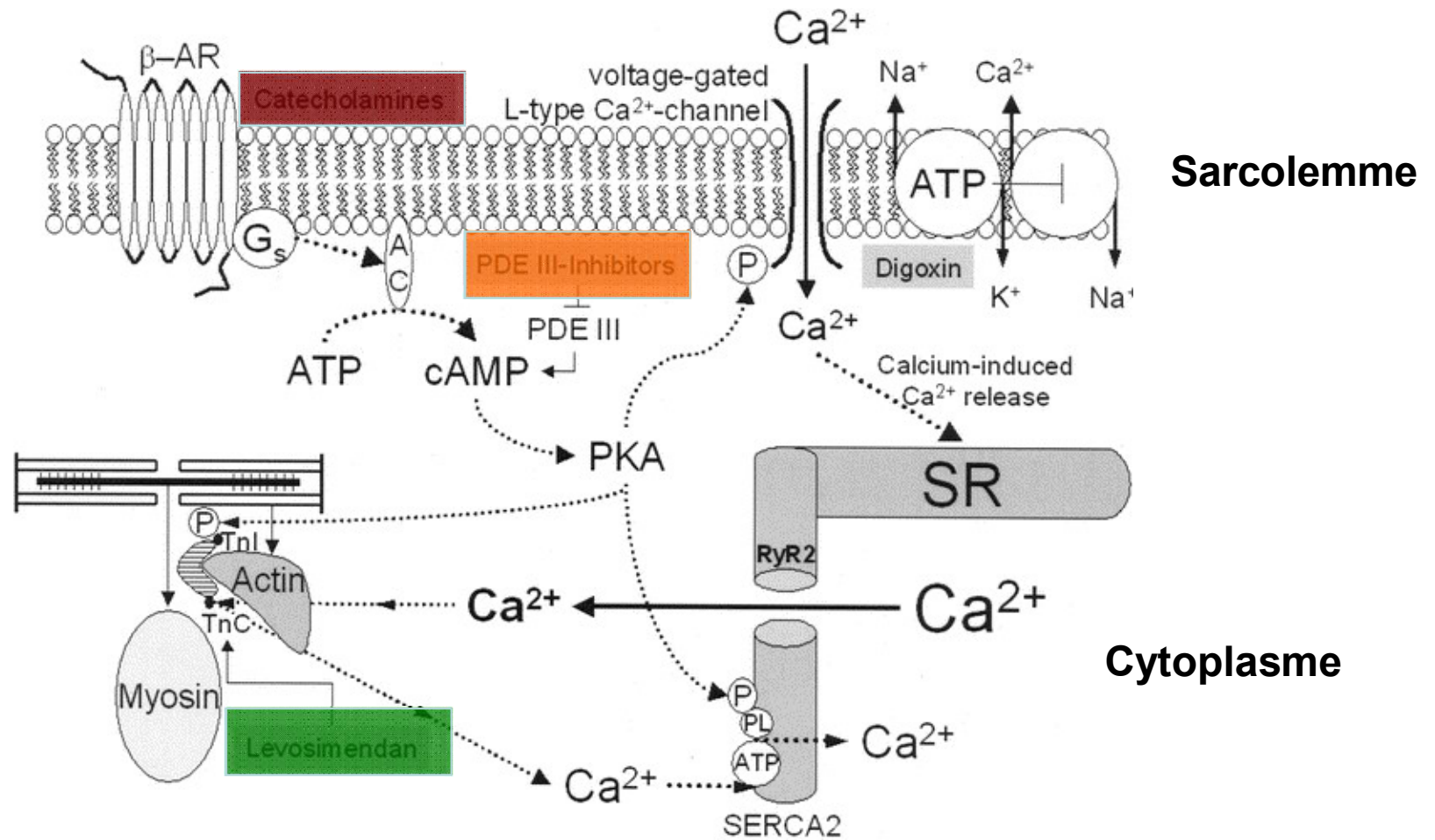
Dobutamine

- ✓ Sympathomimétique de synthèse de référence (1978)
- ✓ Inotrope positif β_1 et vasodilatation β_2 : **INODILATATEUR**.
- ✓ **↑DC, ↑FC ↓RVS, ↓RVP.**
- ✓ Doses thérapeutiques 2,5 - 10 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$
- ✓ Demi-vie courte = 2min
- ✓ Métabolisme inactif (3-O-méthyldobutamine)

Noyau pyrocatechol



Chaine azotée



Toller WG. et al. Anesthesiology 2006

β_1 

Inotrope +++
Dromotrope ++ (AV)
Chronotrope ++
Bathmotrope ++

 β_2 

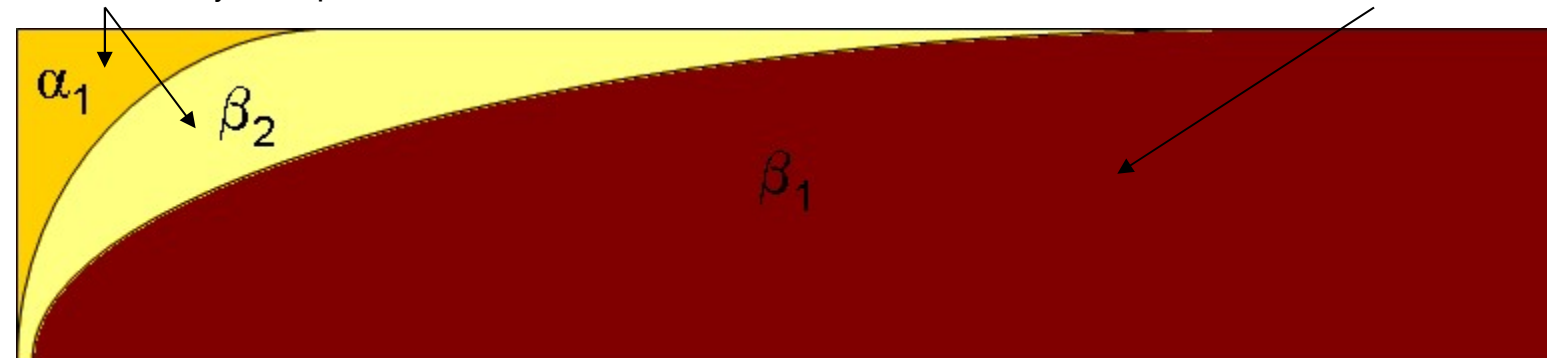
Vasodilatation +
Inotrope +

 α_1 

Vasoconstriction +
Inotrope +

Effets « équilibrés » sur les
résistances vasculaires systémiques

Effet inotrope positif
dose dépendant



0 2,5 5 10 $(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$

Effets hémodynamiques systémiques

- ✓ $\nearrow$ IC (VES $\triangleright$ FC)
 - ✓ Peu d'effets sur la PA (β_1 versus β_2)
 - en dehors hypovolémie
 - PAS $\nearrow$, $\searrow$ PAD
 - ✓ Diminution pressions de remplissage (lusitrope +)
 - ✓ Efficience myocardique (PVA/MVO₂) diminue
- Vanoverschelde JL et al. Am J Physiol 1993; 265:H1884-92
- ✓ Vasodilatation coronaire
 - via récepteurs β + indirecte par $\nearrow$ MVO₂

Circulation rénale

- ✓ Pas d'effet spécifique
- ✓ ↗ DFG par augmentation du DC

Circulation pulmonaire

- ✓ Diminution PAP et PAPO
- ✓ Augmentation du shunt intra-pulmonaire (20-40%)

Effets indésirables

- ✓ Tachycardie (hypovolémie)
- ✓ Hypotension artérielle (hypovolémie)
- ✓ Troubles du rythme (FA, extrasystoles, TV...)
- ✓ Tachyphylaxie (désensibilisation des récepteurs β adrénergiques)

Indications

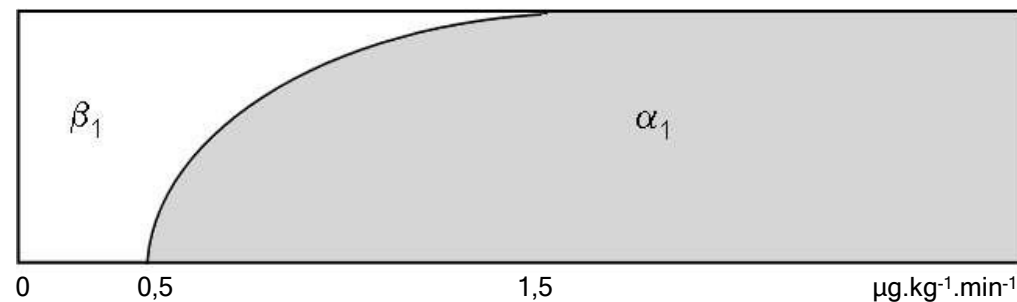
choc cardiogénique

Noradrénaline

- ✓ Catécholamine naturelle ino-constrictrice
- ✓ Précurseur de l'adrénaline
- ✓ Efficacité > dopamine

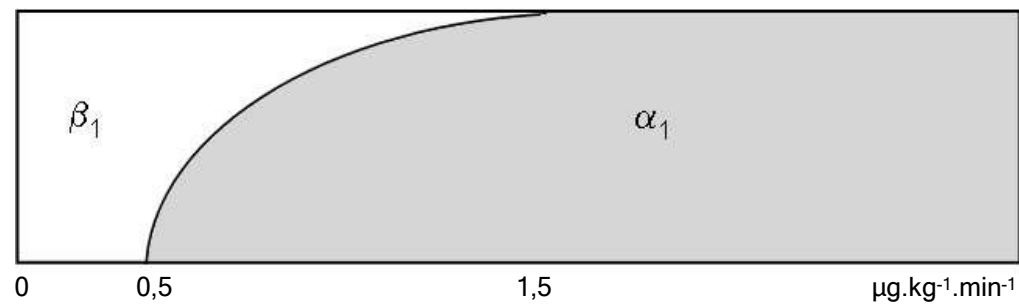
Martin C et al. Chest 1993; 103:1826-31

- ✓ Effet modeste sur IC et VES ($\nearrow$ 10-20%) via β_1
- ✓ Peu d'effets délétères sur la perfusion splanchnique si DC maintenu



Indications

- ✓ Vasoplégie : choc septique, SIRS (post CEC...)
- ✓ Maintien d'une pression de perfusion : choc hémorragique, perfusion cérébrale.
- ✓ Choc cardiogénique (effet B1 à faible dose)



Dans le choc hémorragique

Rationnel

Vasoplégie induite par le choc prolongé
Diminuer la dilution des facteurs de coagulation
Vasoplégie induite par la sédation

Données cliniques

Moins de remplissage pour le même niveau de PAM
Moins de transfusion pour le même niveau de PAM

Recommandation

SFAR 2014

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+).

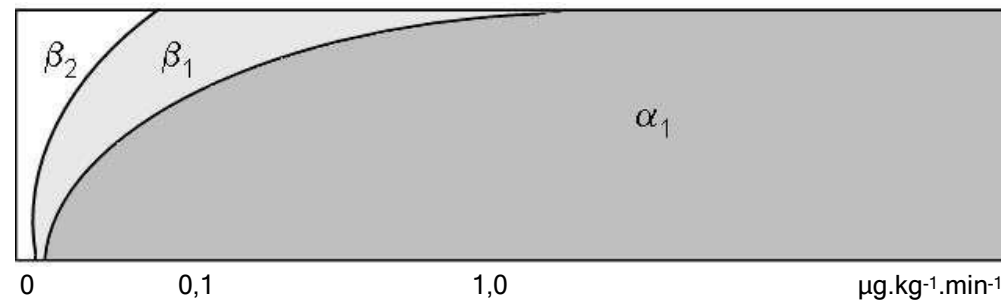
Il faut probablement administrer la noradrénaline en première intention (GRADE 2+).

Adrénaline

- ✓ Catécholamine naturelle (ino-constricteur)
- ✓ $\uparrow DC$, $\uparrow FC$, $\uparrow RVS$, $RVP=0$

Nombreux effets indésirables

- ✓ Arythmogène +++
- ✓ Altération de la perfusion splanchnique
- ✓ Risque ischémie myocardique
- ✓ Hyperlactatémie (dysoxie tissulaire?)
- ✓ Hyperglycémie



Indications

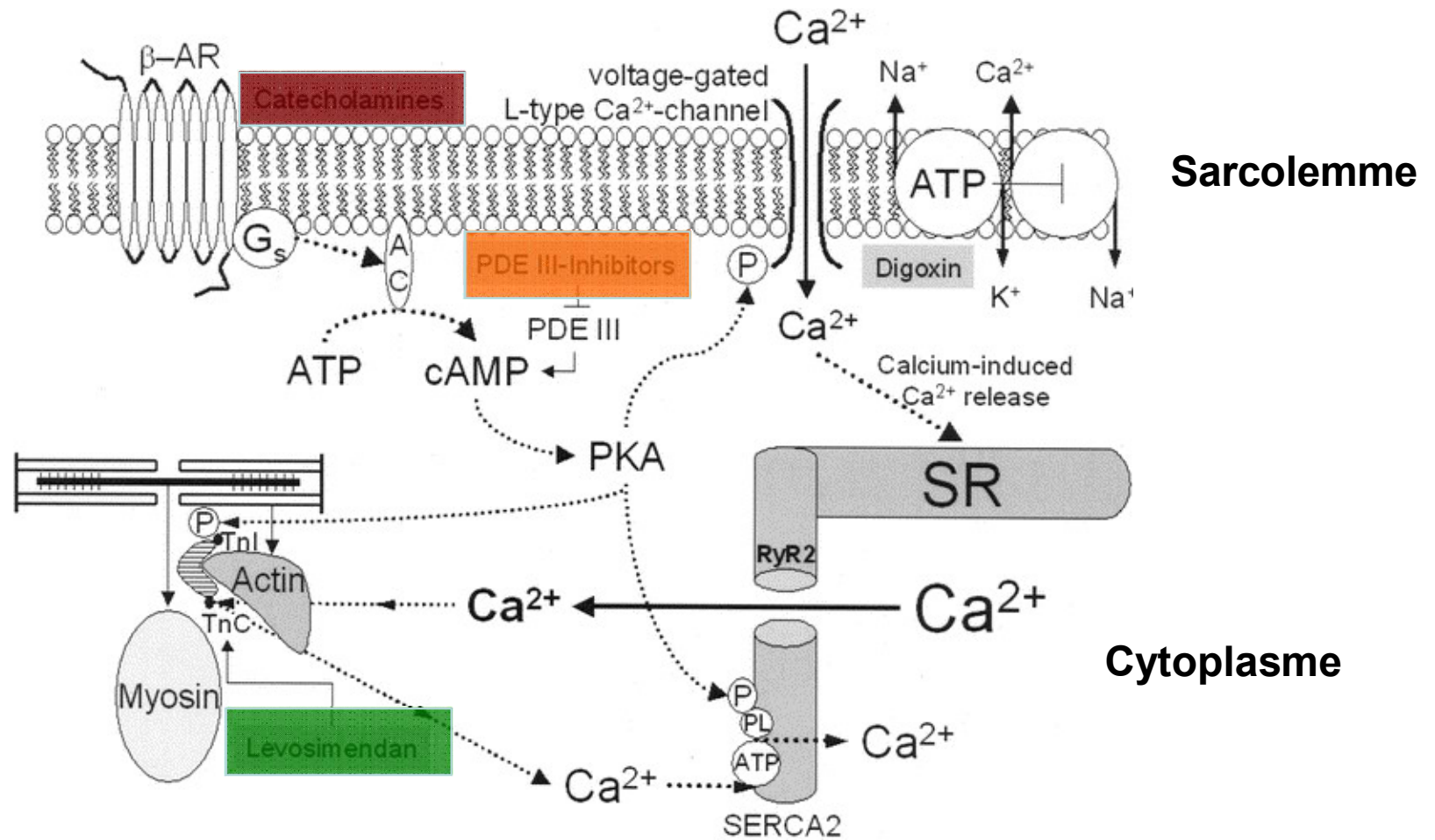
- Choc anaphylactique (+++)
- Arrêt cardiaque (+++)
- Choc cardiogénique sévère
- Choc septique avec défaillance cardiaque sévère associée

Isoprénaline

- ✓ Catécholamine de synthèse (inodilatateur)
- ✓ Agoniste β_1 et β_2 , par rapport à dobutamine, +chronotrope, +dromotrope
- ✓ Augmentation FC +++
- ✓ Diminution RVS et RVP - vasoplégie
- ✓ Effet indésirables : idem dobutamine
 - ✓ Troubles du rythme
 - ✓ Augmentation de la MVO_2 (diminution perfusion coronaire)
- ✓ Indications
 - ✓ Troubles de conduction de haut grade (type BAV3)
 - ✓ Transplantation cardiaque (dénervation du cœur)

Milrinone

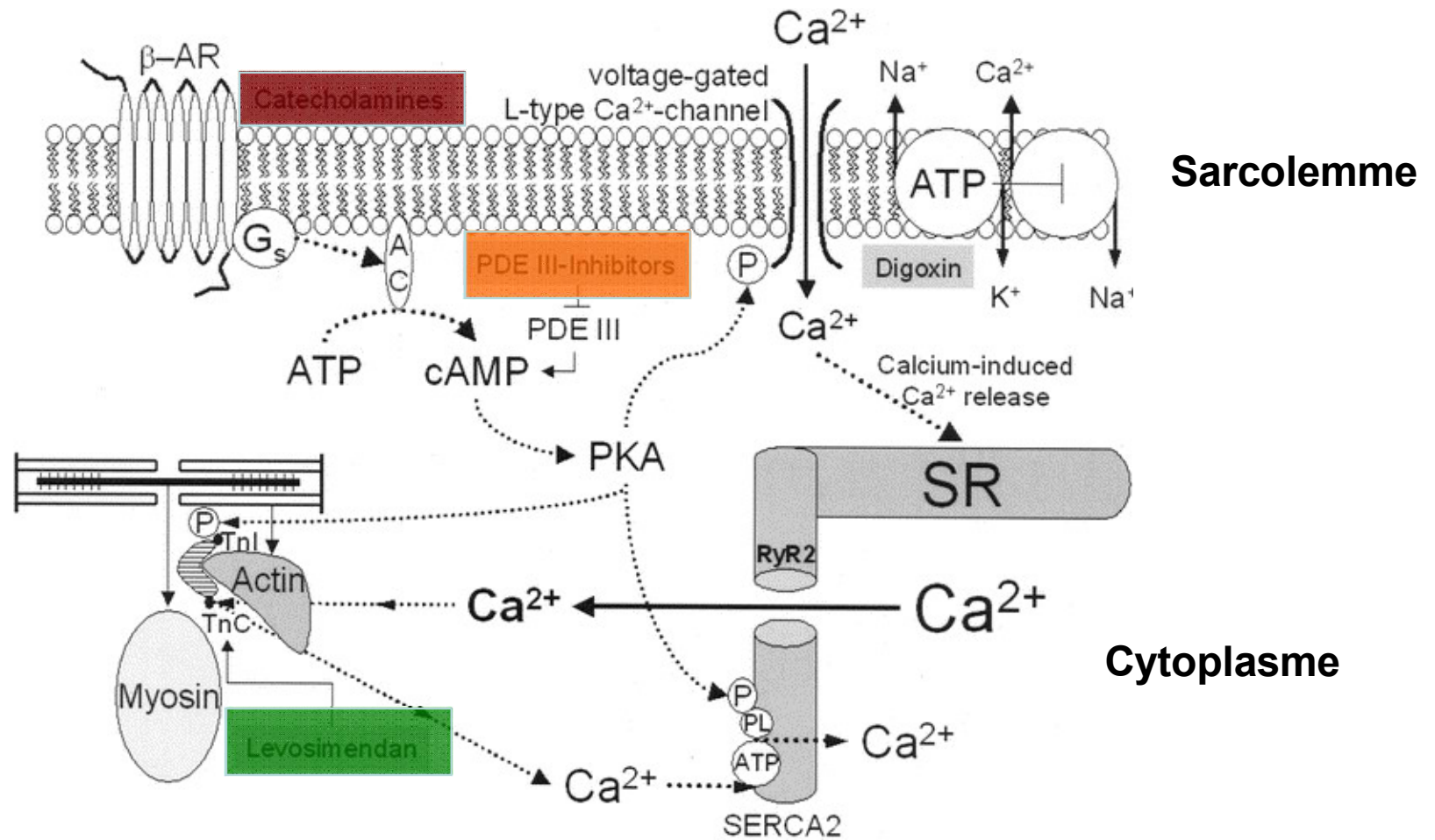
- ✓ Inodilatateur (inotrope + vasodilatation)
- ✓ Inhibiteur de l'AMPc phosphodiesterase
- ✓ Pas d'effet sur les récepteurs catécholaminergiques : intérêt si prise de bêta bloquants
- ✓ Pharmacocinétique handicapante (demi-vie longue d'environ 2 h)
- ✓ Couplage ventriculo-artériel pulmonaire (↓ RVP)
- ✓ Posologie 0,25-0,75 µg/kg/min
- ✓ Effets indésirables
 - ✓ Arythmies
 - ✓ Vasoplégie ++ (association à un vasoconstricteur souvent nécessaire)
- ✓ Indication: défaillance VD avec HTAP, contexte de prise de bêta-bloquants, sortie de CEC



Levosimendan : sensibilisateur au calcium

Rognoni et al. Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery, 2011, Vol. 6, No. 1

- Effets sur la fonction myocardique:
 - Augmente la sensibilité de la troponine C pour le calcium (effet inotrope +)
 - Sans augmenter le flux calcique intracellulaire (effet lusitrope +)
 - Pas d'augmentation de consommation d'oxygène
- Effets vasodilatateurs : Ouverture canaux K⁺
 - Vasodilatation Coronaire, pulmonaire et systémique
- Combinaison des deux effets:
 - Amélioration du couplage ventriculo-artériel
- Effet protecteur myocardique anti-ischémique
 - Stimulation des canaux K-ATP mitochondriaux
 - Stabilise le potentiel membranaire et préserve la fonction des mitochondries
 - Economise les phosphates de haute énergie et limite l'apoptose



Pharmacocinétique

- Levosimendan: 0,2 µg/kg/min pendant 24h sans bolus
- Métabolites actifs pendant 7 à 14 jours

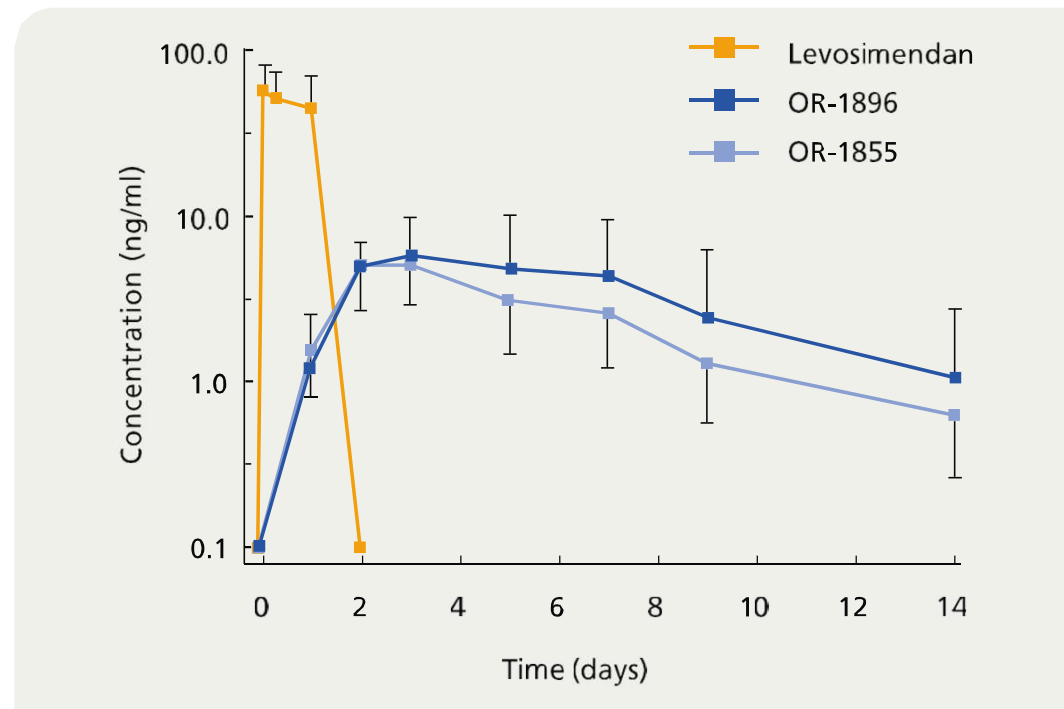
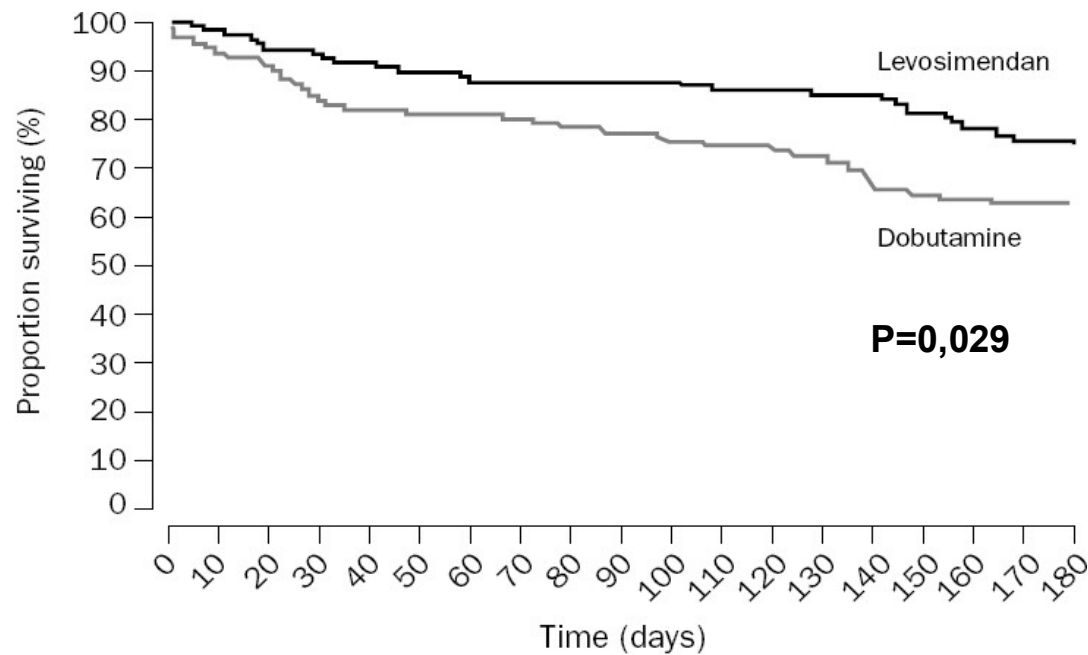


Figure 5. Mean plasma concentration-time curves of levosimendan, OR-1855 and OR-1896 after 24-hour infusion of 0.2 µg/kg/min in patients with NYHA III-IV heart failure.⁸

Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial

F Follath, J G F Cleland, H Just, J G Y Papp, H Scholz, K Peuhkurinen, V P Harjola, V Mitrovic, M Abdalla, E-P Sandell, L Lehtonen, for the Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study*

Lancet 2002; **360**: 196–202



Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure

The SURVIVE Randomized Trial

JAMA. 2007;297:1883-1891

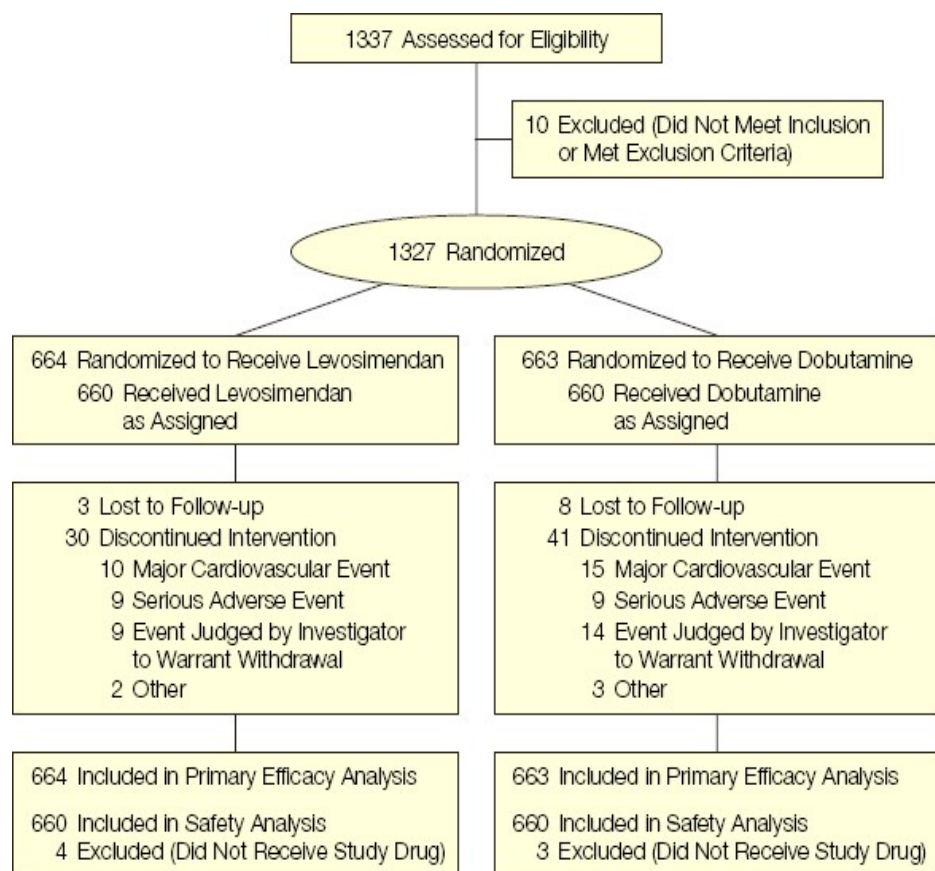
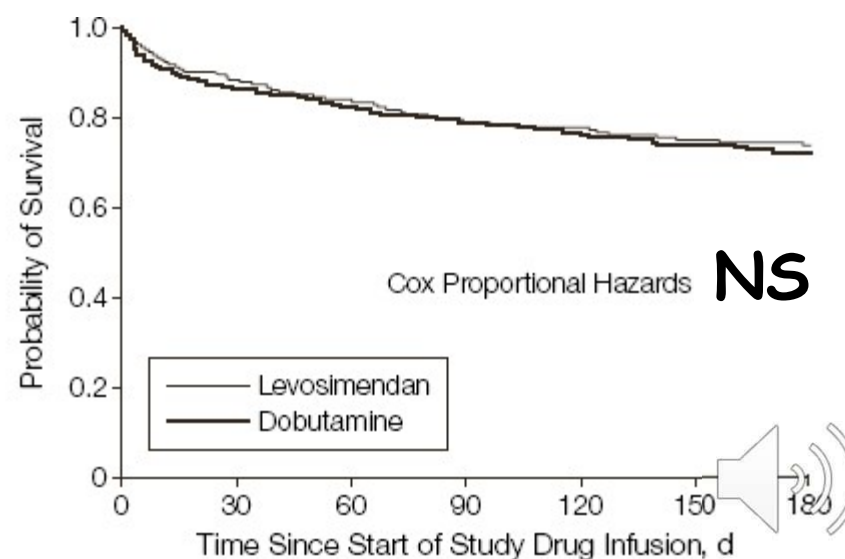
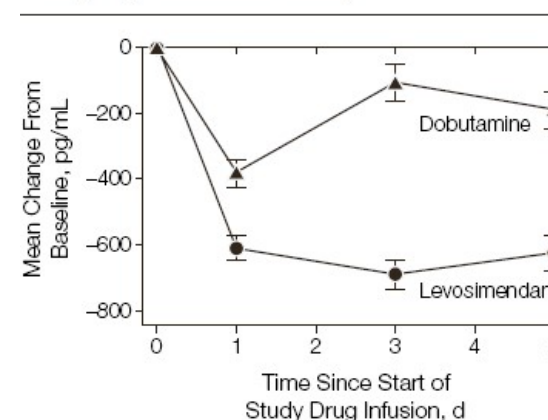


Figure 3. Mean Change From Baseline in B-Type Natriuretic Peptide Levels at 1, 3, and 5 Days by Treatment Group

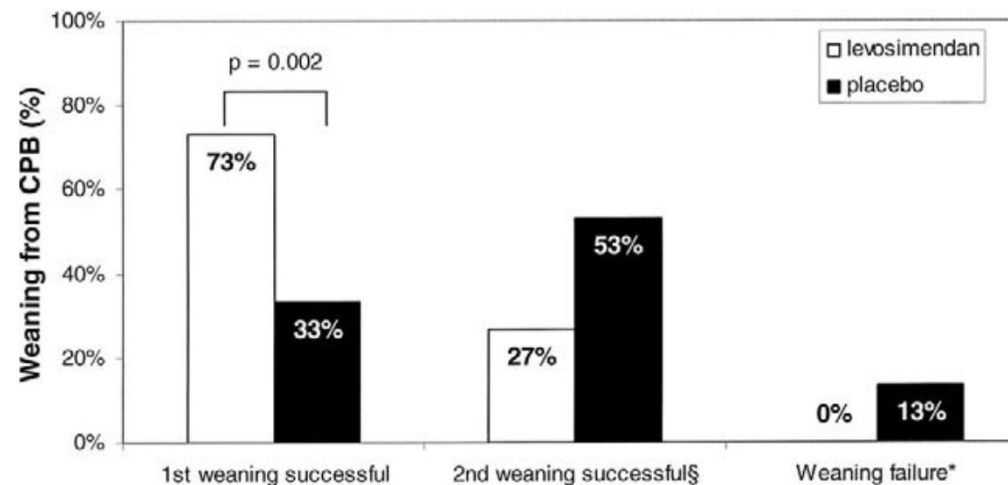


Levosimendan Facilitates Weaning From Cardiopulmonary Bypass in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Impaired Left Ventricular Function

ERIKSSON ET AL

Ann Thorac Surg
2009;87:448–54

- Patients bénéficiant d'une chirurgie de revascularisation coronaire avec FEVG altérée
- Levosimendan à l'induction anesthésique
- Diminution des échecs de sevrage de CEC
- Evite le recours à l'assistance postopératoire





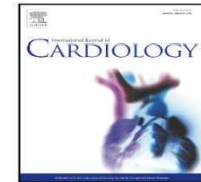
Attente de transplantation



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



Letter to the Editor

Levosimendan reverted severe pulmonary hypertension in one patient on waiting list for heart transplantation

Enrico Ammirati ^{a,b,*}, Francesco Musca ^a, Fabrizio Oliva ^a, Andrea Garascia ^a, Valentina Pacher ^a,
Alessandro Verde ^a, Manlio Cipriani ^a, Antonella Moreo ^a, Luigi Martinelli ^a, Maria Frigerio ^{a,**}

Femme 23 ans cardiomyopathie dilatée en attente de transplantation
Amélioration après une première cure de LEVOSIMENDAN
Maintien pendant 6 mois avec une cure mensuelle de
LEVOSIMENDAN
Transplantée après 7 mois avec succès

Levosimendan : indications

Attente de transplantation
Echec sevrage dobutamine
Prise de bêta-bloquants

Levosimendan : effets indésirables

Arythmogène
Hypotension

Agonistes du système vasopressinergique

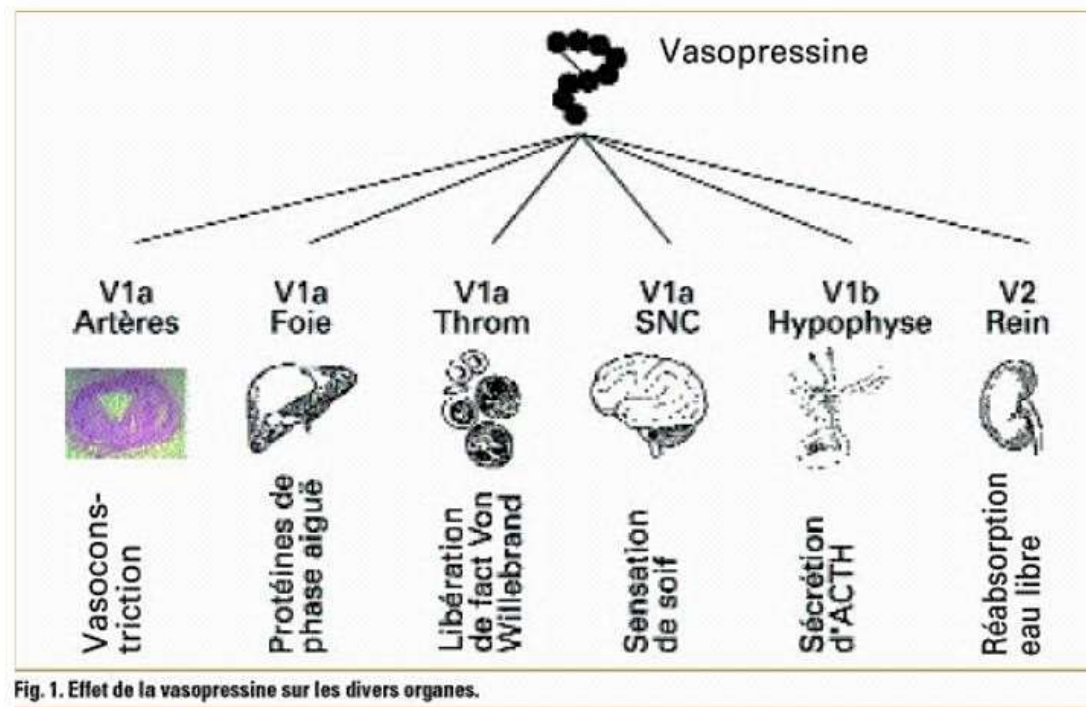
Vasopressine

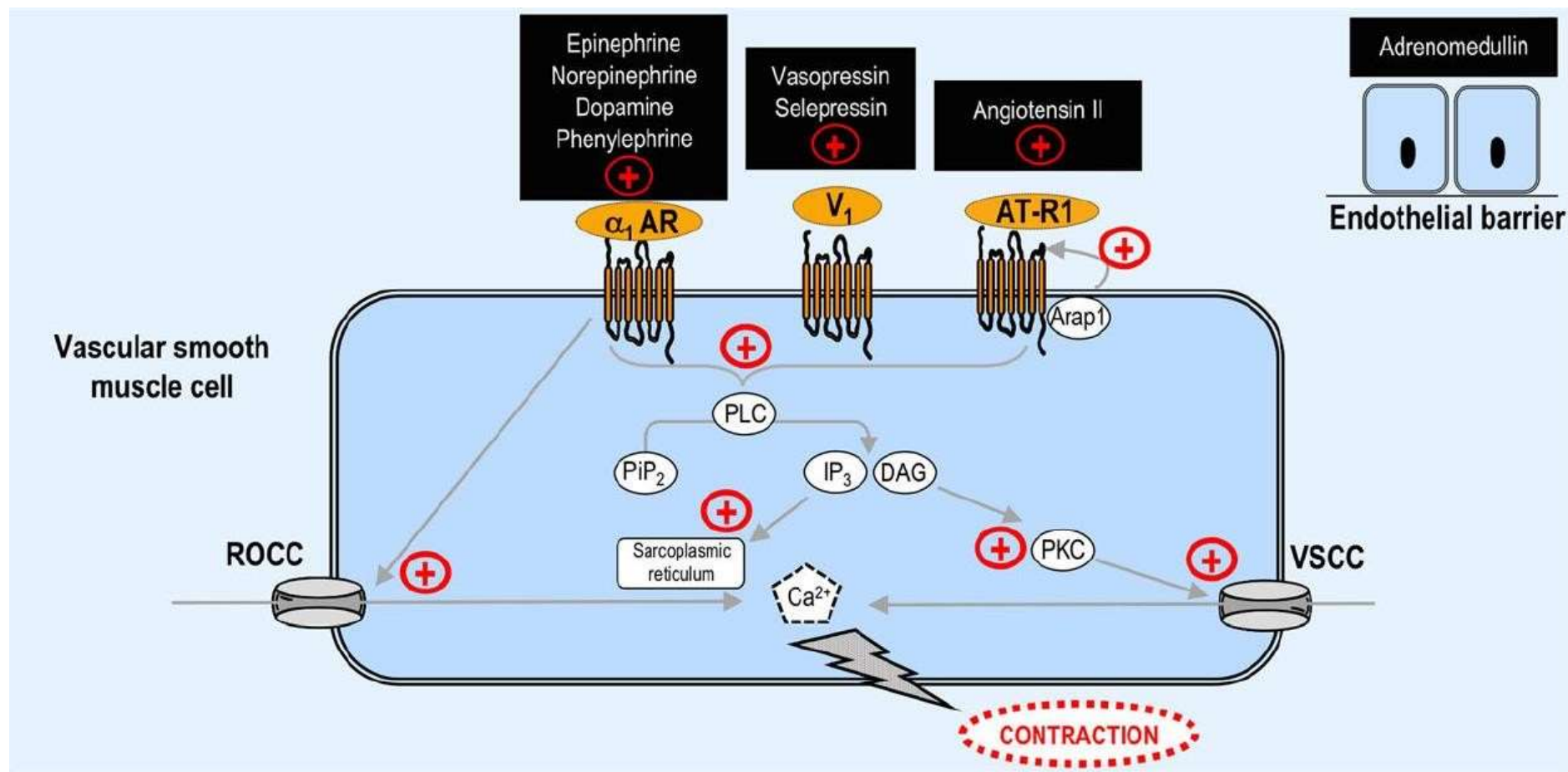
Protéine naturelle synthétisée par l'axe hypothalamo-hypophysaire

Réponse physiologique au stress

Effet pléiotrope

Effet principal = **VASOCONSTRICTEUR**, voie indépendante du système adrénergique





Vasopressine en pratique

- ✓ Puissant vasoconstricteur
- ✓ Demi-vie courte (10 min)
- ✓ Perfusion continue 0,01 à 0,06 UI/min
- ✓ Choc septique/vasoplégique résistant aux catécholamines
- ✓ Rationnel : déficit en vasopressine dans le choc septique
- ✓ Études cliniques : efficace pour $\uparrow$ PAM mais pas de bénéfice sur la mortalité

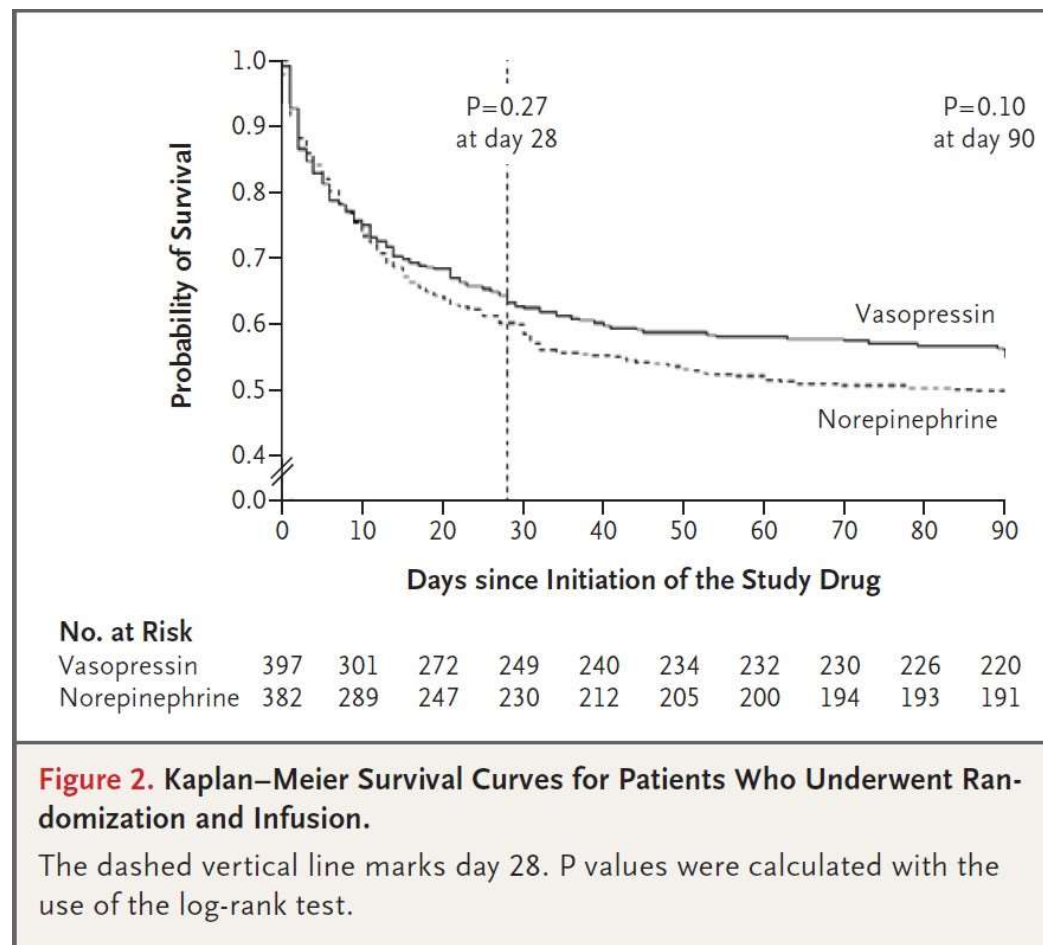
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 28, 2008

VOL. 358 NO. 9

Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock



Terlipressine

- ✓ Prodrogue : libère lentement de la vasopressine bioactive
- ✓ Vasoconstricteur puissant via récepteur V1
- ✓ Demi-vie longue : 4 à 6 heures
- ✓ Utilisation en bolus ou IVSE débattue
- ✓ Traitement de **sauvetage** : Etat de choc vasoplegique **réfractaire**, syndrome hépatorenal, HD par rupture de VO.
- ✓ Effets indésirables : Ischémie myocardique, splanchnique, renale

Conclusion

- Agents cardio-vaso-actifs
- Restauration d' une perfusion d' organe
- Hypotension artérielle périopératoire et/ou bradycardie (atropine, éphédrine et/ou néosynéphrine en bolus)
- Etat de choc (sympathomimétiques, IPDE, levosimendan, agonistes du système vasopressinergique)
- Traitement symptomatique nécessitant un traitement étiologique (antibiothérapie, chirurgie, revascularisation myocardique...)
- Optimisation du remplissage vasculaire
- Moyens de monitoring (Swan-Ganz, PiCCO, DO, ETO, SvO2, lactates)
- Tolérance ? efficacité?
- Objectif macro-circulatoires et microcirculatoires (PAM, IC, SvO2, lactates...)

