



**HAL**  
open science

## Les vasopresseurs adrénrgiques : physiologie et pharmacologie

Jean-Étienne Bazin

### ► To cite this version:

Jean-Étienne Bazin. Les vasopresseurs adrénrgiques : physiologie et pharmacologie. Oxymag, 2020, 33, pp.10 - 14. <10.1016/j.oxy.2020.06.004>. <hal-03492324>

**HAL Id: hal-03492324**

**<https://hal.science/hal-03492324v1>**

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

## Dochead dossier

Sous-dochead Les agents vasopresseurs  
pharmacothérapie

# Les vasopresseurs adrénergiques : physiologie et pharmacologie

## Jean-Étienne Bazin

PU-PH, anesthésie-réanimation

Pôle médecine peropératoire, CHU Clermont-Ferrand, 1 place Lucie-et-Raymond-Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, France

Adresse e-mail : jebazin@chu-clermontferrand.fr (J.-É. Bazin).

## Résumé

Les agents sympathomimétiques sont de puissants vasopresseurs ou inotropes positifs. Nous n'envisagerons ici que leurs effets vasopresseurs. Certaines catécholamines sont d'origine naturelle (adrénaline, noradrénaline, dopamine), d'autres d'origine synthétique (dobutamine, dopexamine, isoprotérénol). D'autres agents n'ont pas la structure chimique des catécholamines mais agissent sur les mêmes récepteurs pour donner leurs effets pharmacologiques (phényléphrine, éphédrine, etc.). Les agents sympathomimétiques sont la pierre angulaire, avec l'expansion volémique, du traitement des détresses cardiocirculatoires. La noradrénaline paraît être l'agent vasopresseur de choix en période peropératoire.

© 2020

**Mots clés** – catécholamine ; hypotension ; noradrénaline ; récepteur adrénergique ; sympathomimétique

## Summary à venir

© 2020

## Keywords – à venir

Les sympathomimétiques, agents inotropes positifs ou vasopresseurs, sont utilisés pour traiter les états de détresse cardiocirculatoire car ils augmentent le volume d'éjection systolique ou la pression artérielle systémique. Ces médicaments sont administrés aux patients en état de choc (septique, allergique et cardiogénique), dans les chocs hypovolémiques (où ils sont utiles comme traitement adjuvant pour maintenir la pression artérielle, le temps de restaurer une volémie efficace) et enfin, dans les hypotensions générées par la sympatholyse médicamenteuse, que ce soit en anesthésie ou en réanimation [1].

## T1 Physiologie des catécholamines endogènes et autres sympathomimétiques

L'appellation "catécholamines endogènes" regroupe la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine. Longtemps considérée comme précurseur de la noradrénaline, la dopamine est actuellement reconnue comme un neuromédiateur à part entière. D'autres catécholamines ont été synthétisées : isoprénaline (Isuprel<sup>®</sup>), dobutamine (Dobutrex<sup>®</sup>), dopexamine. Les catécholamines

© 2020 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

ont une structure chimique commune. D'autres substances ont une structure dérivée de celle des catécholamines et possèdent des effets physiologiques similaires.

## T2 Noradrénaline et adrénaline

La noradrénaline est le neuromédiateur des systèmes noradrénergiques centraux, des synapses périphériques du système nerveux orthosympathique où le second neurone est de type noradrénergique, et des interneurons noradrénergiques des synapses ganglionnaires végétatives. La médullosurrénale partage pour une part la même origine embryologique que le second neurone orthosympathique, mais il existe à son niveau la possibilité de poursuivre la voie métabolique jusqu'à la formation d'adrénaline. Les médullosurrénales libèrent donc à la fois de la noradrénaline et de l'adrénaline dans la circulation sanguine.

## T3 Biosynthèse

Le précurseur de la noradrénaline est la tyrosine, un acide aminé véhiculé par le sang. Une succession de réactions chimiques (hydroxylations, décarboxylation, etc.) au sein du neurone noradrénergique aboutit à la synthèse de noradrénaline, en passant par celle de dopamine. Dans la médullosurrénale ou certains neurones adrénérgiques, la noradrénaline est transformée en adrénaline par une réaction de méthylation.

## T3 Action sur les récepteurs noradrénergiques

Les récepteurs noradrénergiques comportent deux classes :  $\alpha$  et  $\beta$ . Chaque classe de récepteurs se subdivise en sous-groupes :  $\alpha$ -1 et  $\alpha$ -2 ;  $\beta$ -1,  $\beta$ -2 et  $\beta$ -3. Les récepteurs  $\beta$ -3 n'ont pas d'implication thérapeutique.

Toute substance agoniste  $\alpha$  exerce à la fois un effet  $\alpha$ -1 et un effet  $\alpha$ -2, d'importance variable selon la substance considérée. On attribue à chaque agoniste un coefficient qui est le rapport entre le pouvoir agoniste  $\alpha$ -1 et le pouvoir agoniste  $\alpha$ -2. Le même coefficient est attribué aux antagonistes, correspondant au rapport des pouvoirs antagonistes sur chacun des récepteurs. Le plus puissant des agonistes  $\alpha$ -1 est la phényléphrine, qui a un coefficient de 31 (effet  $\alpha$ -1 31 fois plus puissant que l'effet  $\alpha$ -2), et le plus puissant des agonistes  $\alpha$ -2 est la clonidine. Les chefs de file des antagonistes  $\alpha$ -1 et  $\alpha$ -2 sont respectivement la prazosine (Minipress<sup>®</sup>, Alpress<sup>®</sup>) et la yohimbine.

**TEG1 S'agissant des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques**, la stimulation du récepteur  $\alpha$ -1 par la noradrénaline provoque l'ouverture des canaux calciques aboutissant à l'afflux d'ions  $\text{Ca}^{++}$  à l'intérieur de la cellule. L'augmentation du  $\text{Ca}^{++}$  intracellulaire stimule la protéine kinase C et la calmoduline à l'origine de l'interaction actine-myosine aboutissant à la contraction musculaire cardiaque ou vasculaire.

**TEG1 S'agissant des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques**, le récepteur  $\beta$  a sa partie réceptrice située sur la paroi membranaire externe. Son fonctionnement met en jeu un canal ionophore calcique voltage-dépendant. La fixation agoniste sur le récepteur active l'adénylcyclase qui entraîne la formation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Ceci augmente le flux entrant de  $Ca^{++}$  vers le secteur intracellulaire. La force contractile du myocarde, étant proportionnelle à la concentration de  $Ca^{++}$  intracellulaire, est ainsi augmentée. Dans les cellules vasculaires, le  $Ca^{++}$  serait pompé vers les sites de stockage du réticulum endoplasmique. La baisse de concentration de  $Ca^{++}$  intracellulaire entraînerait une vasodilatation.

Les effets de stimulation des récepteurs noradrénergiques sont synthétisés dans le tableau 1.

## T2 Dopamine

La synthèse de la dopamine passe par les mêmes étapes que celles de la noradrénaline.

## T3 Métabolisme de la dopamine

La tyrosine est hydroxylée en dioxyphénylalanine (DOPA) par la tyrosine hydroxylase. La DOPA est ensuite décarboxylée en dopamine par la DOPA décarboxylase. La dopamine synthétisée est stockée dans les granules qui migrent le long des axones jusqu'aux terminaisons nerveuses formant les vésicules synaptiques. Il existe un rétrocontrôle de la production de dopamine.

## T3 Action sur les récepteurs dopaminergiques

Les récepteurs dopaminergiques sont répartis en deux catégories fonctionnelles : les récepteurs postsynaptiques, dont l'activation par la dopamine transmet l'influx nerveux, et des autorécepteurs présynaptiques, qui contribuent à la régulation de la synthèse et de la libération de la dopamine.

Il existe quatre types de récepteurs dopaminergiques.

**TEG1 La stimulation des récepteurs DA1** active un système adénylcyclasique aboutissant à la synthèse d'AMPC. Ce type de récepteur a une localisation postsynaptique. Il est reconnu par les agonistes et les antagonistes dopaminergiques. Parmi ces derniers figurent les neuroleptiques, en particulier les phénothiazines. Les butyrophénones ont une action antagoniste moins importante. Ces récepteurs sont également stimulés par la bromocriptine et l'apomorphine. Ils sont largement distribués dans les zones du système nerveux central où se trouvent des synapses dopaminergiques : *locus niger*, *striatum*, amygdale, noyau caudé, putamen, tubercule olfactif, hypothalamus, ganglion cervical supérieur. On les trouve également en périphérie, dans les artères rénales, mésentériques, coronaires et cérébrales. Leur stimulation par la dopamine à faible dose entraîne une vasodilatation dans ces territoires.

**TEG1 Dans le système nerveux central, les récepteurs DA2** sont localisés sur les membranes postsynaptiques des neurones du striatum, du système mésolimbique, de l'*area postrema* (vomissements) et de l'adénohypophyse. Par ailleurs, on en retrouve sur la membrane présynaptique des neurones noradrénergiques. Leur stimulation par la dopamine inhibe la libération de la noradrénaline.

**TEG1 Les récepteurs DA3 et DA4** sont essentiellement présents au niveau du système nerveux central. Ils sont inhibés par les phénothiazines, les butyrophénones et les benzamides aux doses habituelles.

## T1 Les médicaments sympathomimétiques

Quatre types de médicaments sympathomimétiques sont utilisés pour leurs effets vasopresseurs.

### T2 Adrénaline (épinéphrine)

L'adrénaline est donc une catécholamine naturelle éliminée par voie rénale et métabolisée rapidement par la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol O-méthyltransférase (COMT), ou recaptée dans les granules de stockage. Son utilisation en perfusion intraveineuse continue est donc recommandée. À la posologie de  $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , la stimulation des récepteurs  $\alpha$  devient prédominante. L'adrénaline a des effets directs sur les récepteurs, indépendants de la libération de noradrénaline endogène. Elle a des effets inotropes positifs puissants. Elle est également bronchodilatatrice et favorise la stabilisation des membranes des cellules mastocytaires, ce qui en fait le médicament idéal du choc anaphylactique.

Cette catécholamine est tachycardisante et peut entraîner la survenue d'arythmies de type auriculaire (fibrillation) ou ventriculaire (extrasystoles, parfois en salves). Par effet sur les récepteurs  $\alpha$ , il existe un risque de vasoconstriction avec ischémie dans différents territoires : hypertension artérielle pulmonaire, oligurie par vasoconstriction rénale, vasoconstriction des artères utérines. Il existe également un risque d'ischémie myocardique. L'adrénaline est en revanche rarement l'objet d'un phénomène de tachyphylaxie.

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

### T2 Noradrénaline (norépinéphrine, Levophed®)

Tout comme l'adrénaline, cette catécholamine naturelle est métabolisée par la MAO et le COMT, puis rapidement éliminée par recapture. L'utilisation de la noradrénaline en perfusion continue est donc recommandée. L'augmentation des doses de  $0,1$  à  $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  s'accompagne d'une stimulation préférentielle des récepteurs  $\alpha$ . Cette catécholamine en est le plus puissant stimulant.

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

L'efficacité est remarquable dans tous les états de choc où la vasodilatation prédomine, comme le sepsis et l'anaphylaxie (après l'adrénaline). La noradrénaline est l'agent vasoconstricteur utilisé en première ligne chez les patients en choc septique. Elle restaure en revanche les circulations régionales dans les états septiques avec vasodilatation. Du fait d'intenses propriétés vasoconstrictrices, l'association avec un inotrope puissant (dobutamine) peut être très utile, la noradrénaline étant titrée en fonction des résistances vasculaires et l'agent inotrope en fonction du débit cardiaque.

## T2 Dopamine

La dopamine est rapidement éliminée par recaptage. Son utilisation en perfusion continue est recommandée. Une courbe dose-réponse a été établie avec trois plages approximatives. De 1 à 3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , l'action est préférentielle sur les récepteurs dopaminergiques de type DA1 et DA2 (vasodilatation). La stimulation des récepteurs  $\alpha$  commence dès 5  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  et annule progressivement les effets de la stimulation des récepteurs DA2. La vasoconstriction devient nette dès la dose de 10  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ .

La dopamine a des effets directs sur les récepteurs adrénergiques. Quand le retour veineux des patients n'est pas optimisé, son administration peut résulter en une tachyarythmie avec hypotension artérielle. Les effets inotropes positifs de la dopamine sont inférieurs à ceux de la noradrénaline et de l'adrénaline. Les risques d'ischémie par vasoconstriction sont identiques à ceux de l'adrénaline. La dopamine est indiquée dans les chocs avec bas débit cardiaque et/ou résistances vasculaires systémiques abaissées. Elle peut aussi être employée comme traitement adjuvant à l'expansion volémique à la phase initiale des chocs hypovolémiques.

## T2 Éphédrine

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

L'éphédrine associe des effets vasopresseurs et inotropes positifs. Sa durée d'action est cinq à six fois celle de l'adrénaline. Elle est peu tachycardisante. Parce qu'elle n'entraîne pas de vasoconstriction utérine, l'éphédrine a longtemps été un traitement de choix en obstétrique. Ses effets sont indirects sur les récepteurs adrénergiques. Les effets hémodynamiques sont modérés par comparaison avec ceux des vasopresseurs précédemment évoqués. L'éphédrine est inefficace si les stocks de noradrénaline sont épuisés, comme dans l'insuffisance cardiaque évoluée ou les états de choc prolongés. La tachyphylaxie est constante et contre-indique toute utilisation prolongée.

L'éphédrine est utilisée dans le traitement temporaire d'une hypotension par baisse du débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques. Tel est le cas lors d'anesthésies locorégionales ou de surdosage en anesthésiques généraux.

## T2 Phényléphrine (Néosynéphrine®)

La phényléphrine est un agent adrénergique synthétique non catécholaminergique. Son élimination est rapide et ne dépend que de la MAO. Ce produit s'utilise en perfusion continue ou en injection intraveineuse directe, à la dose de 100 µg, avec un effet en trente à quarante secondes. Il ne faut surtout pas réinjecter avant la fin de ce délai.

L'effet de la phényléphrine est direct sur les récepteurs. Elle s'administre par voie intraveineuse, mais les voies intramusculaire et sous-cutanée sont également possibles. Il n'existe pas d'effet inotrope positif. La phényléphrine augmente le travail cardiaque par augmentation de la postcharge. Elle diminue possiblement la perfusion du rein et du système splanchnique. Une tachyphylaxie modérée est fréquente.

La phényléphrine est utilisée pour traiter les hypotensions avec baisse des résistances vasculaires systémiques. Ceci est observé lors du choc septique, d'anesthésies locorégionale ou générale, de surdosage en agents vasodilatateurs. Elle est le produit de choix chez les patients coronariens et les sujets présentant une sténose aortique.

## T2 Catécholamines de synthèse non vasopressives

**TEG1 La dobutamine (Dobutrex®)** a des effets inotropes positifs puissants. Elle entraîne des vasodilatations pulmonaire et systémique. Tachycardie et arythmies sont possibles, notamment à fortes doses. Une hypotension artérielle peut se produire si la baisse des résistances vasculaires périphériques excède l'augmentation du débit cardiaque. La dobutamine est parfaitement adaptée au traitement des syndromes de bas débit cardiaque avec résistances vasculaires systémiques élevées, comme le choc cardiogénique.

**TEG1 L'isoprénaline (Isuprel®, Aleudrine®)** possède l'activité inotrope positive la plus puissante de toutes les catécholamines. Ce n'est pas un agent vasopresseur. Elle a une puissante action bronchodilatatrice qui est observée par voie systémique ou trachéale. L'isoprénaline améliore la conduction auriculoventriculaire. Elle représente le traitement d'urgence de première intention des blocs auriculoventriculaires complets en attendant la mise en place d'un entraînement électrosystolique.

**TEG1 La dopexamine (Dopacard®)** est essentiellement un agoniste  $\beta$ -1.

## T2 Modalités pratiques d'utilisation des vasopresseurs adrénergiques

**TEG1 L'éphédrine** est fréquemment utilisée dans le traitement de l'hypotension artérielle peropératoire. Elle est un agoniste indirect des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques qui augmente les résistances vasculaires systémiques, la fréquence cardiaque et le débit cardiaque. Son admission répétée est responsable d'un phénomène de tachyphylaxie. Au-delà de 30 mg, il ne semble pas utile de continuer le traitement de l'hypotension artérielle avec ce médicament. Son utilisation peut être associée à une diminution du débit cardiaque et de la perfusion tissulaire, lorsque le patient n'est pas précharge-dépendant. L'augmentation importante de postcharge avec l'administration de phényléphrine altère le couplage ventriculo-artériel, donc la fonction cardiaque (baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG]). Son utilisation doit être réalisée avec un monitoring hémodynamique avancé afin de mesurer ses effets.

**TEG1 La noradrénaline** combine une action  $\alpha$  et  $\beta$ . Son action prédominante est une vasoconstriction artérielle et veineuse, avec augmentation de la précharge, du débit cardiaque et de la pression artérielle. Bien que

l'augmentation du débit cardiaque ne soit pas constante (car elle dépend du couplage ventriculo-artériel), le traitement par noradrénaline permet une meilleure conservation de ce dernier par rapport à la phényléphrine. La noradrénaline, du fait de ses actions  $\alpha$  et  $\beta$  combinées, permet une correction de l'hypotension artérielle avec une conservation du débit cardiaque, malgré l'augmentation de la charge artérielle. Elle paraît donc être la molécule de choix en peropératoire.

Du fait de leurs pharmacocinétiques (demi-vies courtes), l'utilisation des vasopresseurs en débit continu est à privilégier, sauf pour l'éphédrine pour laquelle le phénomène de tachyphylaxie est difficilement compatible avec ce mode d'administration. Les agents vasopresseurs doivent être administrés sur une voie veineuse périphérique isolée avec une sécurité suffisante, en portant une attention particulière au risque d'extravasation.

## T1 Conclusion

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

### Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Accroche possible

Du fait de ses actions  $\alpha$  et  $\beta$  combinées, la noradrénaline permet une correction de l'hypotension artérielle avec une conservation du débit cardiaque.

### Référence

[1] Leone M, Michel F, Martin C. Sympathomimétiques : pharmacologie et indications thérapeutiques en réanimation. EMC – Anesthésie-Réanimation 2008 [Article 36-365-A-10].

**Tableau 1. Effets de la stimulation des récepteurs adrénergiques.**

	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$
Cœur	Inotrope + Chronotrope + Arythmie	Diminution de la libération de NA	Inotrope + Chronotrope + Dromotrope + Bathmotrope +	Chronotrope + Augmentation de la libération de NA
Vaisseaux	Vasoconstriction	Diminution de la libération de NA		Vasodilatation
Bronches	Bronchoconstriction	Diminution de la libération de NA		Bronchodilatation
Tube digestif	Diminution péristaltisme et sécrétions	Diminution péristaltisme et sécrétions		
Utérus	Contraction			Relâchement
Œil	Mydriase			

NA : noradrénaline.

## Illus1-Bazin2

Crédit : Pasiaka/SPL/Phanie

Légende : L'appellation "catécholamines endogènes" regroupe la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine. Ils ont une structure chimique commune.