

Pharmacologie des catécholamines chez l'enfant

Pharmacology of Catecholamines in Children

M. Oualha · S. Urien · O. Spreux-Varoquaux · J.-M. Tréluyer

Reçu le 28 octobre 2015 ; accepté le 16 juin 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé Le bon usage des catécholamines dans la prise en charge de la défaillance circulatoire peut influencer le pronostic. Outre le choix de la molécule, la posologie employée détermine l'effet. Une bonne connaissance des propriétés des quatre principales catécholamines (dopamine, dobutamine, adrénaline et noradrénaline) est indispensable au bon choix de la molécule et de sa posologie. Cependant, la relation posologie–effet n'est pas linéaire, elle est variable entre les individus. Cette variabilité est souvent plus marquée chez les enfants en raison des phénomènes biologiques liés à la croissance et à la maturation. Elle peut être expliquée par les études pharmacocinétiques–pharmacodynamiques de ces traitements. Ces dernières ont été plus nombreuses et aussi plus anciennes pour la dopamine et la dobutamine. Elles montrent cette variabilité sans pour autant pouvoir la prédire. Des études récentes sur l'adrénaline et la noradrénaline chez l'enfant ont permis de quantifier cette variabilité, de l'expliquer par l'effet du poids, de l'âge et de la gravité et de prédire l'effet en fonction des caractéristiques individuelles pouvant ainsi aider le praticien à un choix de posologie plus approprié. L'emploi des catécholamines chez l'enfant ne doit pas être une extrapolation linéaire des posologies recommandées chez l'adulte : les enfants de faible poids semblent nécessiter une posologie plus élevée que celle recommandée.

Mots clés Catécholamines · Enfants · Pharmacologie · Modélisation · Variabilité

Abstract A safe use of catecholamine drugs in children with shock could improve the prognosis. In addition to the specific molecule, dosing regimen determines the effect. A good knowledge of properties of the four main catecholamine drugs (dopamine, dobutamine, epinephrine, and norepinephrine) is essential for the right choice of drug and dosing regimen. However, dose–effect relationships are nonlinear and variable between subjects. Given growth and maturation phenomena, this variability is greater in children. Pharmacokinetic–pharmacodynamic studies may explain this variability. Numerous studies on dopamine and dobutamine reported between subject variabilities, but failed to estimate it. Recent population studies on epinephrine and norepinephrine in children were able to quantify between subject variabilities and explain it by identifying covariates, namely weight, age, and severity of illness, that influence some pharmacologic parameters. The smaller the child, the higher dosing regimen should be employed. Dosing of catecholamine drugs in children should not be a linear extrapolation from adult recommendations.

Keywords Catecholamines · Children · Pharmacology · Modelization · Variability

M. Oualha (✉) · J.-M. Tréluyer
Réanimation et soins continus pédiatriques,
hôpital Necker–Enfants-malades,
Assistance publique–Hôpitaux de Paris,
université Paris-Descartes, 149 rue de Sèvres,
F-75015 Paris, France
e-mail : mehdi.oualha@aphp.fr

M. Oualha · S. Urien · J.-M. Tréluyer
EA7323, évaluation des thérapeutiques et pharmacologie
périnatale et pédiatrique, université Paris-Descartes, France

O. Spreux-Varoquaux
Pharmacologie, centre hospitalier de Versailles,
université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines,
Le Chesnay, France

Introduction

Les principales catécholamines exogènes (dobutamine, dopamine, noradrénaline et adrénaline) sont d'usage fréquent chez l'enfant en détresse vitale. Les effets de ces molécules sont puissants, rapides et observables ; ils sont aussi non prédictibles. La variabilité de l'effet observé tient compte non seulement de la posologie employée, mais aussi des caractéristiques du patient.

Les recommandations internationales de l'administration de ces catécholamines en situation d'état de choc chez l'enfant existent, mais elles sont limitées au choc septique

et largement inspirées de celles des adultes. Ainsi, le choix de la molécule et surtout la posologie initiale recommandés sont discutables : l'enfant présente des particularités liées aux phénomènes de croissance et de maturation, et il n'existe pas d'études pédiatriques permettant d'argumenter ces propositions.

La pharmacologie des catécholamines apporte un éclairage utile à la compréhension des mécanismes des effets observés et aussi à l'optimisation du choix de molécule et de la posologie employée.

Propriétés et métabolisme

Chimiquement, les catécholamines sont des monoamines branchées sur un noyau benzène avec deux groupements hydroxyles, en position ortho, spécifiques du noyau catéchol. Ce sont le groupement hydroxyle et le branchement monoamine qui confèrent la propriété d'interagir avec une affinité et une spécificité différentes selon le type de catécholamines aux récepteurs adrénergiques (α et β) et dopaminergiques [1]. Les catécholamines sont des molécules hydrophiles de bas poids moléculaire qui ne diffusent pas au travers des membranes biologiques agissant ainsi par l'intermédiaire de récepteurs transmembranaires. La dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline sont naturellement synthétisées dans le système nerveux autonome orthosympathique à partir d'un acide aminé essentiel, la phénylalanine. La biosynthèse de ces trois molécules est variable d'un individu à l'autre et dépend principalement de l'état de stress de l'organisme [2,3]. On observe ainsi une augmentation sensible des taux circulants d'adrénaline et de noradrénaline dans les premières 48 heures de vie mais également dans les situations de choc et notamment hypovolémique [4]. Il existe une régulation du métabolisme des catécholamines expliquant ces variations telles que l'augmentation de la synthèse et des phénomènes de recapture [2]. La dégradation des catécholamines endogènes mais également exogènes se fait par l'intermédiaire de deux enzymes : catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et monoaminoxidase (MAO) ; elles sont ubiquitaires et redondantes, expliquant ainsi en partie la demi-vie très courte des catécholamines, de l'ordre de deux à dix minutes. Les produits de dégradation sont inactifs et éliminés dans les urines [2].

Chez l'enfant

Différentes études humaines et animales suggèrent une évolution de l'activité sympathique, en fonction de l'âge : elle est plus importante chez le nouveau-né et le nourrisson. En effet, l'analyse de tissus myocardiques issus d'enfants opérés du cœur montre une quantité plus importante de noradrénaline et de terminaisons sympathiques chez les plus jeunes.

Cela serait en rapport avec la moindre capacité à augmenter leur débit cardiaque en réponse aux catécholamines [5]. À la naissance, l'adrénaline comme la noradrénaline ont des concentrations plasmatiques très élevées pendant 24–48 heures ; les raisons sont multiples : retard à la maturation des systèmes enzymatiques, rôle du placenta dans la clairance des catécholamines non dégradées et état de stress physiologique de la période périnatale [6,7].

Mécanismes d'action

L'action des catécholamines peut être de mécanisme postsynaptique (noradrénaline, terminaisons orthosympathiques) ou bien de nature systémique (adrénaline, sécrétion exclusive par la médullosurrénale dans la circulation systémique).

Les effets observables des catécholamines dépendent de nombreux facteurs. Schématiquement à l'échelle élémentaire, l'effet cellulaire traduit l'interaction de la catécholamine avec son récepteur membranaire. Cette liaison dépend principalement de l'affinité du récepteur à son ligand et des conditions biologiques environnantes. L'effet qualitatif dépend du type de récepteur, du type cellulaire et des mécanismes enzymatiques de signalisation intracellulaire. À l'échelle organique, régionale ou systémique, l'effet clinique ou biologique observé dépend principalement de la quantité de catécholamines circulantes et présentes au site d'action, du type et du nombre de récepteurs stimulés, de l'organe cible et du milieu intérieur. La liaison est essentiellement de type saturable et réversible, les ligands peuvent être agonistes (catécholamines exogènes) ou antagonistes (β -bloquants). L'affinité du récepteur (constante de dissociation) et la concentration du ligand déterminent le degré de stimulation et par conséquent l'effet cellulaire [8].

Récepteurs adrénergiques

Ce sont des glycoprotéines transmembranaires. Ils sont de deux types : α -adrénergiques et β -adrénergiques. Il existe de nombreux sous-types, les principaux sont les récepteurs α_1 , α_2 et β_1 et β_2 [9]. Leur localisation — principalement cardiovasculaire — et leur densité varient, schématiquement :

- au niveau cardiaque (cardiomyocyte et cellules du tissu nodal) : prédominance des récepteurs β_1 -adrénergiques ;
- au niveau vasculaire (cellule musculaire lisse artérielle) : cela dépend des vaisseaux et des organes, avec une prédominance des récepteurs α_1 -adrénergiques aux niveaux cutané, rénal ; et une prédominance des récepteurs β_2 -adrénergiques au niveau musculaire, coronaire, mésentérique, splénique et pulmonaire ;
- au niveau bronchique (cellule musculaire lisse) : prédominance des récepteurs β_2 -adrénergiques [9]. D'autres types

cellulaires ont aussi des récepteurs adrénergiques tels que les hépatocytes (récepteurs β_2) ou les cellules du système nerveux central [9].

La densité des récepteurs adrénergiques varie aussi en fonction de l'âge (davantage de récepteurs β_2 dans le myocarde chez l'enfant) et de l'état de l'individu [10] ; on observe ainsi une diminution de la densité des récepteurs adrénergiques lors du sepsis [11], de l'insuffisance cardiaque [12], de l'hypoxie chronique [13] et d'une stimulation catécholaminergique exogène prolongée [14].

Le pôle extracellulaire des récepteurs adrénergiques lie le ligand (catécholamine), et le pôle intracytosolique active les médiateurs intracellulaires au travers de la protéine G dont la conformation change lors de la stimulation du récepteur. Les médiateurs intracellulaires activés dépendent du type de récepteur stimulé : activation de la phospholipase C pour les récepteurs α et AMP cyclique pour les récepteurs β ; ils ont en point commun l'augmentation du calcium intracytosolique dont résulte l'activation des effecteurs tels que l'interaction myosine-actine qui produira une contraction ou une relaxation d'une cellule musculaire lisse [15].

L'activité intrinsèque des récepteurs adrénergiques est régulée et n'est pas constante, l'affinité peut diminuer lors d'exposition prolongée aux agonistes adrénergiques (phénomène de désensibilisation), et l'activation des médiateurs intracytosoliques diminue dans les états d'endotoxémie tels que le sepsis [11,16].

Récepteurs dopaminergiques

Ils sont centraux ou périphériques. Les récepteurs dopaminergiques périphériques sont classés en deux principaux sous-types appelés DA_1 et DA_2 . Les récepteurs DA_1 sont localisés au niveau du muscle lisse des vaisseaux rénaux, mésentériques et cardiaques. Leur stimulation engendre une vasodilatation. Aussi, présents dans les tubules proximaux et distaux rénaux, ils inhibent la réabsorption de l'eau et du sodium. Les récepteurs DA_2 sont abondants dans le cortex surrénalien, et leur stimulation inhibe la sécrétion d'aldostérone [17].

Effets observables

Ils sont essentiellement cardiovasculaires, ils peuvent être aussi métaboliques et rénaux. Ils dépendent de la catécholamine, du récepteur activé et de la cellule effectrice ; l'intensité de l'effet est la résultante de la concentration, de la densité de récepteurs et de l'affinité du récepteur à la catécholamine. Cette dernière dépend de la position de fonction amine ou hydroxyl dans la catécholamine, le pôle amine aurait plus d'affinité avec les récepteurs α -adrénergiques, alors que le pôle catéchol aurait davantage d'affinité avec

les récepteurs β -adrénergiques [18]. Cela explique la spécificité partielle de l'interaction du ligand à son récepteur et sa conséquence clinique majeure : une catécholamine stimule simultanément plusieurs récepteurs de types cellulaires différents, les effets observés peuvent donc être polymorphes. On comprend ainsi aisément l'hypothèse d'un possible impact de la concentration et donc de la posologie pour expliquer la variabilité de l'effet.

De nombreux travaux expérimentaux et dans une moindre mesure cliniques se sont intéressés aux effets observés en fonction du type de catécholamines et de la posologie employée. Le cas particulier des récepteurs α_2 est plus complexe et moins étudié ; et l'effet observable de l'activation des récepteurs α_2 est hasardeux. Activés, ils jouent un rôle régulateur présynaptique (noradrénaline), vasoconstricteur (les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire) ou potentialisateur de l'effet α_1 (cellules cérébrales) [9].

Adrénaline

Elle se lie aux récepteurs α - et β -adrénergiques. Elle produit donc un effet systémique touchant plusieurs organes [19]. Au niveau cardiaque, on observe une interaction préférentielle avec les récepteurs β_1 -adrénergiques, présents sur la surface des cardiomyocytes (effet inotrope), de cellules pacemaker et celles du tissu nodal (effet chronotrope, bathmotrope et dromotrope) [20].

Au niveau vasculaire, la majorité des effets concerne les artérioles et les sphincters précapillaires. Les veines et les artères de gros calibre ne sont pas pour autant insensibles. On observe une vasodilatation par l'intermédiaire des récepteurs β_2 -adrénergiques et une vasoconstriction via les récepteurs α_1 -adrénergiques [20,21].

Les deux effets peuvent être simultanés : l'effet observé sera dépendant du rapport de densité des récepteurs d'un organe donné. Il peut être aussi dépendant de la quantité d'adrénaline circulante, donc des posologies [22]. Expérimentalement, l'injection d'adrénaline produit une vasoconstriction cutanée (effet α_1) et une vasodilatation du territoire musculaire squelettique (effet β_2 prédominant) [23]. La circulation cérébrale ne semble pas affectée par les posologies usuelles, alors que la résistance des vaisseaux hépatiques est diminuée aux posologies de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute [24]. Dans le cas particulier de la circulation coronaire, les effets de l'adrénaline sont complexes : il y a l'effet de l'augmentation de la pression artérielle systémique qui augmente la perfusion coronaire, il y a aussi un effet métabolique local vasodilatateur produit par l'augmentation de la contraction myocardique, enfin l'effet vasoconstricteur médié par les récepteurs α -adrénergiques n'est pas nul [25].

Dans le choc septique, l'adrénaline (aux posologies modérées) augmente la délivrance de l' O_2 aux tissus par

l'augmentation du débit cardiaque, et ce avec peu d'effets vasoactifs. En revanche, cette augmentation d'apport en O_2 peut être contrariée (à des posologies plus élevées) par une altération de la circulation splanchnique en raison du phénomène de régulation inégale entre les récepteurs β_2 - et α_1 -adrénergiques [24]. Moran et al. ont rapporté une relation linéaire entre la posologie de l'adrénaline et la réponse cardiovasculaire, d'abord myocardique puis vasculaire [26]. Ce travail témoigne d'une continuité entre les réponses myocardique et vasculaire (effets β et α), mettant ainsi en cause le principe selon lequel il y aurait un effet seuil comme cela était suggéré dans l'étude de Clutter et al. [27].

D'une manière générale, certes approximative, mais qui a l'intérêt d'être claire, les faibles posologies d'adrénaline ($< 0,1 \mu\text{g/kg}$ par minute) produisent un effet vasodilatateur via les récepteurs β_2 -adrénergiques, alors que les fortes doses ($> 0,3 \mu\text{g/kg}$ par minute) produisent essentiellement un effet vasoconstricteur en stimulant les récepteurs α_1 -adrénergiques [20,21,25].

D'autres effets sont décrits, citons l'effet bronchodilatateur à la stimulation des récepteurs β_2 -adrénergiques [28] ou encore métabolique avec l'augmentation de la sécrétion du glucagon, la diminution de l'utilisation périphérique de glucose et la stimulation de la glycogénolyse par l'activation de la glycogène-phosphorylase [29]. La majorité de ces effets métaboliques est médiée par les récepteurs β_2 -adrénergiques à des posologies modérées ($0,1 \mu\text{g/kg}$ par minute).

Au final, l'adrénaline provoque des effets systémiques, dont les plus importants sont hémodynamiques : augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité, modulation du tonus vasculaire qui est dépendante de la posologie mais aussi de l'organe, et métaboliques : hyperglycémie par stimulation de la glycogénolyse.

Noradrénaline

Elle se lie aussi aux récepteurs α - et β -adrénergiques ; avec davantage d'effets α_1 que β_1 ou β_2 qui sont décrits comme mineurs [19,25]. Au niveau cardiaque, les effets chronotropes sont discrets (augmentation de la fréquence cardiaque de 10 à 15 %) et inotropes modérés (effet β_1). L'amélioration de la contractilité s'explique aussi par une meilleure perfusion coronaire (augmentation de la pression artérielle) sans augmentation de la consommation myocardique en O_2 [30,31]. C'est au niveau vasculaire que les effets sont les plus importants, ils concernent les artères comme les veines et sont quasi ubiquitaires. Ils sont médiés par les récepteurs α_1 -adrénergiques dont la stimulation engendre une vasoconstriction [32]. D'autres effets peuvent être observés tels qu'une diminution des résistances des vaisseaux pulmonaires ou une vasodilatation modérée des artères coronaires (effet β_2) [9].

Dopamine

La dopamine exogène peut avoir des effets cardiovasculaires et rénaux de nature variable selon la posologie et d'ampleur diverse selon les patients [33]. Elle agit au niveau des récepteurs α - et β -adrénergiques et des récepteurs DA_1 et DA_2 . À faible posologie ($0,5$ à $3 \mu\text{g/kg}$ par minute), la stimulation dopaminergique, en particulier DA_1 , est prédominante. Il existe une vasodilatation rénale et mésentérique avec augmentation du débit sanguin rénal, du débit de filtration glomérulaire et de la natriurèse [34].

À posologie plus élevée (3 à $10 \mu\text{g/kg}$ par minute), les récepteurs β -adrénergiques, en particulier β_1 , sont stimulés, produisant un effet inotrope et chronotrope positifs. L'augmentation de débit cardiaque est nette à cette posologie [35]. À la plus forte posologie (10 à $20 \mu\text{g/kg}$ par minute), la dopamine stimule les récepteurs α_1 - et α_2 -adrénergiques directement et par l'intermédiaire d'une augmentation de la libération de noradrénaline au niveau de l'effecteur [21].

Dobutamine

Elle n'a pas d'équivalent endogène. Elle stimule théoriquement les récepteurs β_1 -, β_2 -, α_1 - et α_2 -adrénergiques. Le mélange racémique d'énantiomères explique la relative complexité des effets. Si les deux énantiomères produisent un effet β_1 , la D-dobutamine a aussi une action nette sur les récepteurs β_2 induisant ainsi une vasodilatation artérielle, alors que la L-dobutamine induit un effet α_1 moins net, mais qui modère la vasodilatation induite par l'énantiomère L [36]. De fait, l'effet β_1 est le plus prégnant. Chez l'animal, entre $2,5$ et $15 \mu\text{g/kg}$ par minute, la dobutamine augmente le débit cardiaque. La fréquence cardiaque augmente sensiblement pour des doses supérieures à $20 \mu\text{g/kg}$ par minute, et la consommation myocardique en O_2 augmente [37].

Chez l'enfant

L'effet de l'âge sur la structure, la fonction du récepteur adrénergique ainsi que sur son interaction avec son ligand est différemment décrit selon le type et le tissu. Ainsi, ce sont davantage les récepteurs β -adrénergiques myocardiques qui ont été étudiés. De plus, les études expérimentales chez l'enfant sont relativement rares.

Pour les récepteurs α -adrénergiques, il y a un certain nombre de différences avec l'adulte : selon des études expérimentales effectuées sur tissus isolés chez l'animal, on observe une augmentation progressive du degré avec l'âge de vasoconstriction aux agonistes adrénergiques avant qu'elle ne diminue à la sénescence ; l'hypothèse avancée est celle d'une augmentation des sous-types α_1A et α_1D davantage vasoconstricteurs. Cette constatation est retrouvée dans d'autres études chez l'humain adulte où la réponse aux agonistes α_1 diminue avec l'âge [9,38].

Pour les récepteurs β -adrénergiques, selon le même procédé, on observe une augmentation de la réponse β_2 -adrénergique au niveau vasculaire ou bronchique jusqu'à l'âge d'un mois, alors que la réponse β_1 -adrénergique au niveau du muscle cardiaque est d'emblée totale. Le rapport de densité β_1/β_2 est de 4 chez l'enfant, il semble être le même chez l'adulte, mais un autre travail souligne une proportion plus importante des récepteurs β_2 [10].

Par ailleurs, la réponse myocardique aux catécholamines exogènes est différente chez l'enfant. Il est constaté une nécessité de posologie plus importante chez l'enfant afin d'observer le même effet sans que l'on puisse déterminer le rôle exact de l'interaction agoniste-récepteur [16].

Les Tableaux 1–3 résument les mécanismes d'action et les effets observés en fonction du type des catécholamines, des récepteurs stimulés et des cellules effectrices.

Pharmacologie quantitative des catécholamines

Principe méthodologique

La pharmacologie clinique est une discipline qui a pour objectifs la compréhension, la description et la prédiction

des effets observables liés à l'administration d'un médicament à l'échelle individuelle et populationnelle. Elle repose sur l'observation de données au cours du temps, cinétiques et dynamiques. La pharmacocinétique étudie l'action de l'organisme sur le médicament au cours du temps et lie la concentration à la posologie ; la pharmacodynamie étudie l'action du médicament sur l'organisme au cours du temps et lie l'effet à la concentration, donc à la posologie.

La majorité des modèles sont compartimentaux : l'organisme est artificiellement représenté par plusieurs compartiments (sang, milieu intracellulaire, secteur interstitiel, graisse, etc.) dans lesquels le médicament peut transiter et/ou exercer son effet. L'intérêt majeur de la pharmacologie clinique est de prédire l'effet du traitement. Cela est possible par la modélisation dont le principe est de traduire la relation entre les observations et la posologie en termes mathématiques.

La modélisation a aussi l'intérêt d'estimer la variabilité entre les individus et ainsi d'affiner la prédiction non seulement en fonction de la posologie, mais aussi de l'individu.

L'approche de population (modélisation non linéaire à effets mixtes) est la méthode la plus récente et la plus efficace, le principe en est le suivant : collecter un nombre d'observations (concentration et/ou effet clinique et biologique) qui peut être faible, rapporté au nombre d'individus

	Effet α_1	Effet β_1	Effet β_2
Cellules cardiaques			
Cardiomyocyte	Inotrope (+/-)	Inotrope (++)	?
Cellule de tissu nodal	Chronotrope (+/-)	Chronotrope (++)	Chronotrope (+)
Cellule musculaire lisse vasculaire	Contraction (+++)	Pas d'effet	Relaxation (+)
Cellule musculaire lisse bronchique	Peu d'effets	Pas d'effet	Relaxation (++)
Hépatocyte	Pas d'effet ?	Pas d'effet	Glycogénolyse (++)

	Effet α	Effet β_1	Effet β_2	Effet DOPA
Adrénaline				
< 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute	(+)	(++)	(++)	(-)
> 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute	(++)	(++)	(-)	(-)
Noradrénaline				
0,01–3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute	(+++)	(+)	(+/-)	(-)
Dopamine				
< 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute	(-)	(-/+)	(-)	(++)
5–10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute	(-/+)	(++)	(-)	(+/-)
> 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute	(++)	(++)	(+)	(-)
Dobutamine				
2–20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute	(-)	(+++)	(++)	(-)

(+) : présent ; (-) : absent.

Tableau 3 Effets cardiovasculaires des catécholamines				
	FC	VES	RVS	RVP
Adrénaline				
< 0,2 µg/kg par minute	(+++), accélération	(++), augmentation	(+), variable	?
> 0,2 µg/kg par minute	(+++), accélération	(++), augmentation	(++), augmentation	(+), augmentation ?
Noradrénaline				
0,01–5 µg/kg par minute	(+/-), variable	(+), augmentation	(+++), augmentation	(+), diminution
Dopamine				
< 5 µg/kg par minute	(-/+), accélération	(-)	(-/+), augmentation (nouveau-né)	
5–10 µg/kg par minute	(++), accélération	(++), augmentation	(+/-), augmentation	(+), augmentation
10–20 µg/kg par minute	(+), accélération	(+), augmentation	(++), augmentation	(+), augmentation
Dobutamine				
2–20 µg/kg par minute	(++), accélération	(+++), augmentation	(+), diminution	(+), diminution

(+) : présent ; (-) : absent ; FC : fréquence cardiaque ; RVP : résistances vasculaires pulmonaires ; RVS : résistances vasculaires systémiques ; VES : volume d'éjection systolique.

(2/patient) dans une population hétérogène d'au moins 30 individus. Des logiciels permettent ainsi :

- d'estimer les paramètres pharmacocinétiques (clairance et volume de distribution) et pharmacodynamiques (effet maximal dit E_{max} et concentration produisant 50 % de l'effet maximal), leur variabilité et de déterminer les covariables expliquant cette dernière ;
- de prédire la concentration et/ou l'effet en fonction de la posologie et de l'individu à partir du modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique précédemment construit [39]. Cette méthode permet d'ajuster la posologie recommandée du médicament lors de la mise sur le marché à des individus et/ou des populations particulières comme l'enfant et de surcroît en situation de défaillance d'organe [40].

Cette approche est de plus en plus utilisée, mais nécessite de poser le problème clinique, une collection précise des données au cours du temps, un usage expérimenté de logiciels de modélisation, et enfin d'évaluer la pertinence clinique du modèle.

Particularités pharmacologiques de l'enfant

Le débat autour de l'adage « l'enfant est un adulte en miniature » prend aussi son sens en pharmacologie clinique.

On prescrit communément les traitements en pédiatrie en rapportant la dose au poids, et ce quel que soit l'âge et le poids, faisant ainsi l'hypothèse que les paramètres pharmacocinétiques suivent une évolution linéaire avec ces deux variables. Cette hypothèse est fautive, et cela a été démontré à travers de nombreux travaux. En effet, les phénomènes de maturation et de croissance des organes ne sont pas linéaires [41].

Les phénomènes de maturation liés à l'âge sont importants de la naissance jusqu'à l'âge de deux ans et suivent une évolution de type hyperbolique ; ces phénomènes de maturation se répercutent ainsi sur la clairance rénale d'un médicament qui suit la même tendance. Aussi, l'augmentation de la taille des organes et les phénomènes métaboliques qui lui sont associés sont dépendants du poids, mais non proportionnels. Ils suivent une évolution de type allométrique. Ce phénomène est majeur à partir de l'âge de deux ans [41].

Particularités pharmacologiques en réanimation

Elles posent le problème de la prescription en réanimation. L'altération des fonctions d'organes dont ceux impliqués dans le métabolisme et l'élimination du médicament, les perturbations du milieu intérieur, l'inflation du secteur interstitiel sont autant de facteurs qui modifient la pharmacocinétique et donc la pharmacodynamie. De plus, la variabilité intra-individuelle est d'autant plus marquée que le patient est instable, rendant la pérennisation de la même posologie potentiellement inadéquate [42].

Pour les catécholamines, l'observation clinique ainsi que les connaissances biologiques et de pharmacologie moléculaire posent aisément le problème de la variabilité de l'effet non seulement en fonction de la posologie (effet non linéaire), mais également de l'individu (âge, fonction d'organe...). Les enfants en situation de choc sont un exemple où la variabilité est supposée être importante.

Nous allons ainsi détailler les principales données pharmacométriques des quatre catécholamines les plus utilisées : dopamine, dobutamine, adrénaline et noradrénaline.

Dopamine

Cette catécholamine est théoriquement la molécule « à tout faire ». Possédant des propriétés dopaminergiques, α - et β -adrénergiques selon la posologie employée, elle a vu son champ d'action concerner quasiment tous les états de choc ainsi que toutes les populations.

De fait, elle a beaucoup intéressé les cliniciens et pharmaciens, et de nombreuses études, le plus souvent pharmacocinétiques, ont été réalisées.

Chez l'adulte, les études chez le sujet sain suggèrent une forte variabilité interindividuelle de l'effet [43], celle-ci est retrouvée chez le sujet adulte malade ; les modèles pharmacocinétiques publiés sont variables, monocompartimentaux avec une élimination linéaire d'ordre 1 (la clairance est constante) ou multicompartimentaux avec une élimination non linéaire (la clairance diminue avec la posologie), et suggèrent un effet du sexe, de la fonction rénale et hépatique [44]. Du fait de leur relative ancienneté, elles ont en commun une méthodologie discutable où la variabilité était mal quantifiée.

Chez l'enfant, du fait des contraintes éthiques, il n'y a pas d'études chez le sujet sain. En revanche, les travaux chez l'enfant malade y compris le nouveau-né sont nombreux. À la différence des études adultes, la pharmacocinétique était monocompartimentale, avec une élimination d'ordre 1 [5]. Aussi, les chiffres moyens de clairance étaient peu différents entre les études, même si une variabilité interindividuelle était observée. Néanmoins, le travail de Notterman et al. a montré que la clairance était inversement proportionnelle à l'âge, suggérant, comme cela était observé dans la pratique courante, l'emploi de posologies plus élevées chez le nourrisson [45].

Une autre hypothèse a été soulevée par d'autres auteurs : celle d'une immaturité myocardique (avec un défaut de compliance réduisant ainsi l'augmentation du volume d'éjection systolique) limitant ainsi la réponse hémodynamique à la dopamine [46]. Les effets hémodynamiques étaient mieux décrits à l'aide de seuils. Ainsi, Padbury et al. ont observé, dans l'utilisation de posologies croissantes, une augmentation de la pression artérielle moyenne avant celle de la fréquence cardiaque, remettant ainsi en cause l'observation d'un effet β -adrénergique aux posologies modérées et d'un effet α -adrénergique aux posologies élevées, avec l'hypothèse d'une immaturité myocardique davantage que vasculaire [47]. En conclusion, il existe comme chez l'adulte une grande variabilité interindividuelle avec un possible rôle de l'âge, des fonctions rénale et hépatique. L'enfant, et davantage le nouveau-né, semble avoir une réponse hémodynamique moindre que l'adulte, l'explication étant variable selon les travaux. Enfin, aucune étude n'employait une approche de population, pourtant la plus adaptée chez ce

type de patients, où l'âge et le poids sont par définition différents, rendant toute méthodologie classique limitée.

Dobutamine

Molécule de l'insuffisance cardiaque en plein essor dans les années 1970 et 1980, elle tend à être supplantée par les inhibiteurs des phosphodiésterases (milrinone) et les sensibilisateurs calciques (lévosimendan). De nombreuses études pharmacocinétiques et dans une moindre mesure pharmacodynamiques ont été réalisées.

Chez l'adulte, les études décrivent une cinétique mono-compartimentale linéaire avec une élimination d'ordre 1. La variabilité interindividuelle était importante sans facteurs explicatifs probants [48]. La réponse hémodynamique étudiée dans un seul des trois travaux était une fonction linéaire de la posologie [49]. Pour toutes ces études, la demi-vie moyenne était courte (deux-trois minutes).

Chez l'enfant, une récente revue de la littérature souligne que l'observation des effets hémodynamiques tels que l'augmentation de la fréquence cardiaque, la pression artérielle moyenne et le débit cardiaque est commune, et ce quel que soit l'âge, mais la variabilité n'était pas recherchée ; la pharmacocinétique était en revanche étudiée avec plus de détails, mettant ainsi en évidence une forte variabilité et la difficulté de s'accorder sur un modèle estimant correctement les paramètres pharmacocinétiques. Différents modèles étaient décrits, monocompartimentaux avec une élimination linéaire ou non (ordre 1 ou 0) [50].

Adrénaline

Alors que son emploi est historique et universel entre autres pour des raisons économiques, peu d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques y ont été consacrées. Les raisons sont peut-être liées aux indications préférentielles, à savoir, l'urgence absolue, ce qui peut contraindre l'étude, mais également à sa place mal définie dans le traitement du choc septique ou cardiogénique. Ses effets adrénérgiques sont du type α et β , inotrope, chronotrope et vasoactif, dépendant de la posologie employée.

Chez l'adulte sain, c'est surtout l'étude de Clutter et al. qui a le mieux décrit la pharmacocinétique et estimé la clairance du médicament (entre 50 et 90 ml/kg par minute) et la demi-vie moyenne à deux minutes, par ailleurs variables d'un individu à un autre. Cette dernière étude avait également mis en évidence des seuils de concentration à partir desquels des effets de stimulation étaient observés : 50–100 pg/ml pour la fréquence cardiaque, 75–125 pg/ml pour la pression artérielle systolique, 150–200 pg/ml pour la glycémie, de la lactatémie et de la pression artérielle moyenne [27]. Ces effets métaboliques ont été également observés pour une posologie de 0,01 à 0,2 μ g/kg par minute [51].

Chez l'individu malade, une étude récente a pu modéliser la pharmacocinétique de population de l'adrénaline dans le choc septique : la cinétique était linéaire, avec une grande variabilité interindividuelle explicable par la gravité du patient et son poids. C'est la première étude qui permettait d'identifier des facteurs de variabilité interindividuelle [52].

Chez l'enfant, l'intérêt pour cette molécule est croissant, comme en témoigne la récente étude comparant l'effet de l'adrénaline à faible posologie (0,01 à 0,03 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute) à celui de la dopamine dans le choc septique de l'enfant [53]. Quelques études néonatales se sont intéressées aux effets hémodynamiques ou métaboliques. Citons celle de Valverde et al. qui a évalué les effets systémiques de la perfusion de l'adrénaline à dose modérée (0,125–0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute) chez 32 nouveau-nés hypotrophes et prématurés, montrant ainsi une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle moyenne, du chiffre de lactatémie et de glycémie. La description de ces observations souffrait

d'une méthodologie ne permettant pas de relier l'effet à la posologie [54]. Mais seules deux études pharmacologiques quantitatives ont été réalisées : la première, celle de Fisher et al., qui avait inclus seulement six enfants en défaillance hémodynamique d'âge variable (de 7 mois à 19 ans) recevant une posologie allant de 0,04 à 0,23 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute. Les principaux résultats de ce travail sont la description d'une cinétique linéaire, avec une forte variabilité de la valeur de clairance (rapport de 6 entre la valeur la plus faible et la plus élevée). Les chiffres moyens de la clairance rapportés au poids étaient plus faibles que pour la population adulte saine, ce qui ne permettait pas de conclure au seul effet de l'âge. Les effets hémodynamiques ainsi que la recherche de facteurs de variabilité pharmacocinétique n'avaient pas été décrits [55].

La seconde, plus récente, a proposé un modèle de prédiction d'effets en fonction de la posologie et de l'individu chez des enfants en postopératoire de chirurgie cardiaque [56].

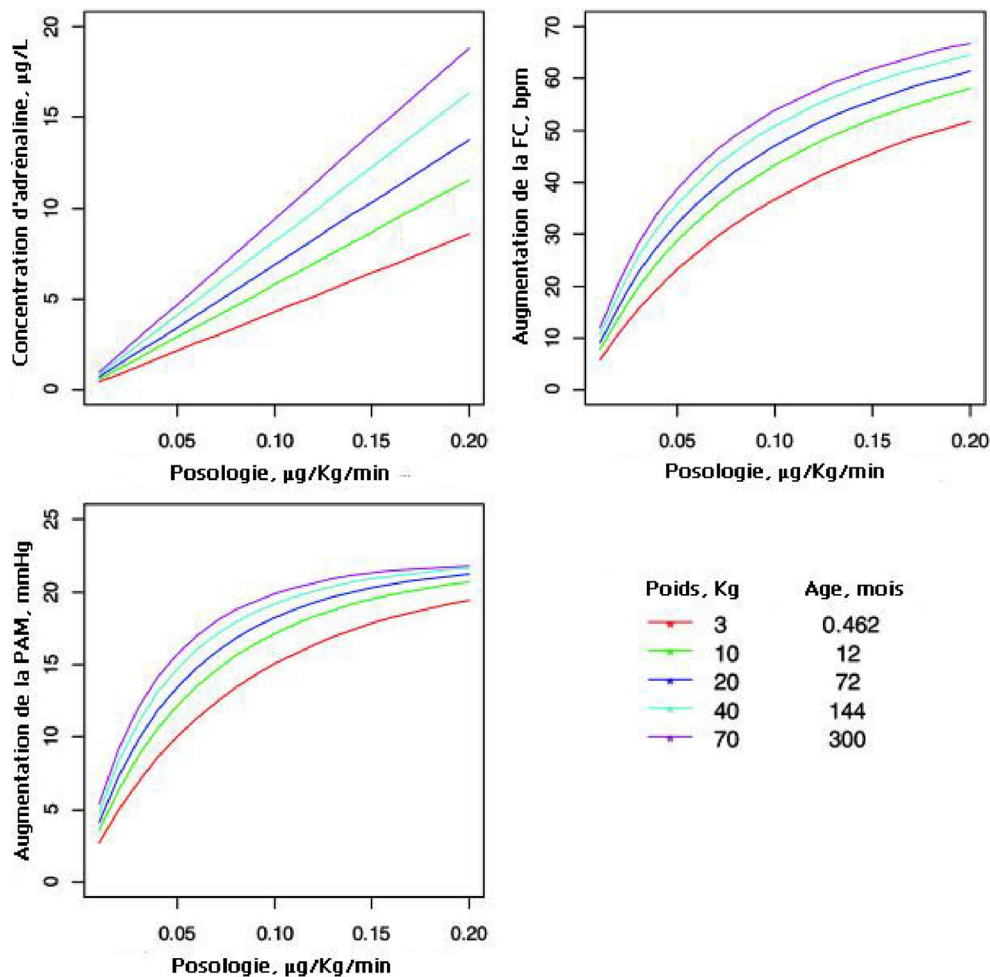


Fig. 1 Simulation des concentrations et des effets de l'adrénaline en fonction de la posologie et des caractéristiques individuelles. La clairance de l'adrénaline est d'autant plus élevée que l'enfant est petit. L'amplitude d'augmentation de la fréquence cardiaque est d'autant plus importante que l'enfant est grand (d'après Oualha et al.)

Les auteurs ont utilisé une approche de population. Ce travail a permis de quantifier les effets de l'adrénaline sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle moyenne et aussi sur le taux du glucose et du lactate (augmentation). Aussi, les auteurs soulignaient :

- la très forte variabilité interindividuelle pharmacocinétique et pharmacodynamique ;
- l'influence du poids, de l'âge et de la gravité sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Ainsi, le modèle obtenu a permis d'effectuer des simulations d'effets sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle moyenne, la glycémie et la lactatémie. De plus, ces résultats font appel à des mécanismes physiologiques. Comme le suggère cette étude, l'adrénaline a des effets hémodynamiques immédiats (10–20 minutes) et métaboliques décalés (de trois à six heures) ; à faible posologie, elle possède un effet chronotrope (effet β_1) et hyperglycémiant

(effet β_2), alors qu'à la posologie de 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute, l'effet sur les résistances vasculaires systémiques est quantifiable (effet α). Ce modèle suggère une gamme de posologies à utiliser en fonction des objectifs et des caractéristiques de chaque individu, avec une marge d'incertitude moindre (Figs 1, 2).

Noradrénaline

Cette molécule présente un intérêt croissant dans le traitement du choc septique ou de l'hypotension artérielle d'autres causes. Elle tend à supplanter la dopamine. Néanmoins, le nombre d'études est plutôt faible, contrastant ainsi avec son usage clinique.

Chez l'adulte, les études sont rares. Un travail chez le sujet sain par Ensinger et al. a montré que la pharmacocinétique était linéaire, avec une élimination d'ordre 1 tout comme chez les patients victimes de traumatismes crâniens

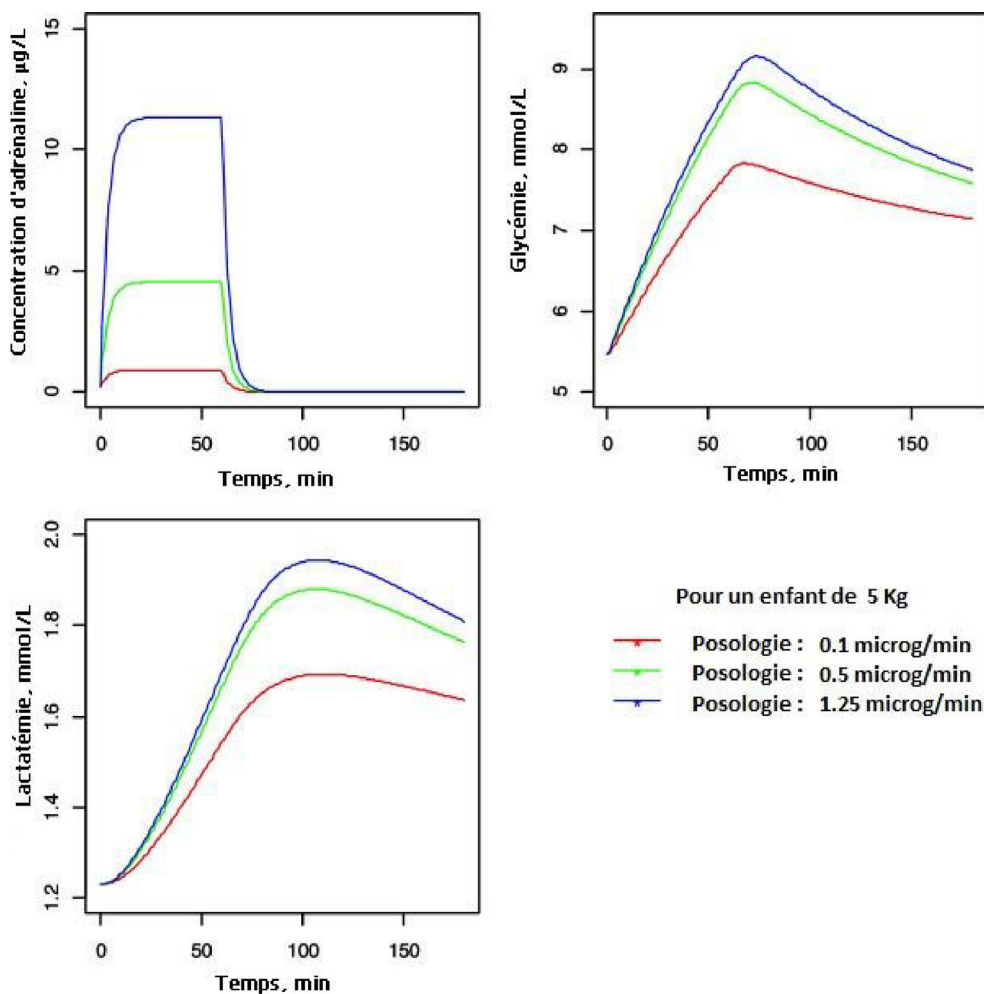


Fig. 2 Simulation des concentrations d'adrénaline et de ses effets métaboliques en fonction du temps. Exemple d'un enfant de 5 kg avec la simulation de trois posologies, avec une durée de perfusion d'une heure. L'augmentation des concentrations d'adrénaline est instantanée, celle de la glycémie et de la lactatémie décalée. L'effet sur la glycémie et le lactate est observé à faible posologie (d'après Oualha et al.)

[57,58]. Dans cette dernière étude, la pharmacodynamie n'a pu être correctement décrite en raison, selon les auteurs, d'une trop forte variabilité interindividuelle d'origine multifactorielle. L'étude d'Ensinger et al. avait aussi l'intérêt de décrire les effets hémodynamiques et métaboliques : il n'y avait pas d'effet de seuil, les auteurs observaient une augmentation de la pression artérielle moyenne et une diminution de la fréquence cardiaque à des doses de 0,01 à 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ par minute. De plus, une hyperglycémie était constatée, contrastant avec le très faible effet β_2 attendu. Un travail plus récent chez les patients en choc septique ou souffrant d'un traumatisme crânien utilisant une approche de population a permis non seulement de confirmer une pharmacocinétique linéaire, mais également de décrire l'augmentation de la pression artérielle moyenne selon un modèle E_{max} . Les covariables expliquant la variabilité interindividuelle ont été identifiées pour la pharmacocinétique où la gravité des patients influençait la clairance : plus graves étaient les

patients, plus basse était la clairance. En revanche, aucune covariable ne pouvait expliquer la variabilité de la réponse hémodynamique en raison d'un trop faible nombre de patients. La demi-vie était courte, de l'ordre de deux-trois minutes.

Chez l'enfant, malgré un usage de plus en plus fréquent, peu d'études pharmacologiques, voire cliniques de l'usage de la noradrénaline sont publiées. Une étude française récente observationnelle soulignait une utilisation de posologies plus élevées que celles relevées chez l'adulte, alors que les recommandations pédiatriques de la Surviving Sepsis Campaign ne soulignent pas cette éventuelle différence [59].

Avec une méthodologie comparable à celle employée pour l'adrénaline, une étude récente française a décrit un modèle pharmacologique de la noradrénaline chez l'enfant en choc hypotensif, qu'elle qu'en soit l'étiologie [60]. Ce modèle, par approche de population, a mis en évidence l'influence

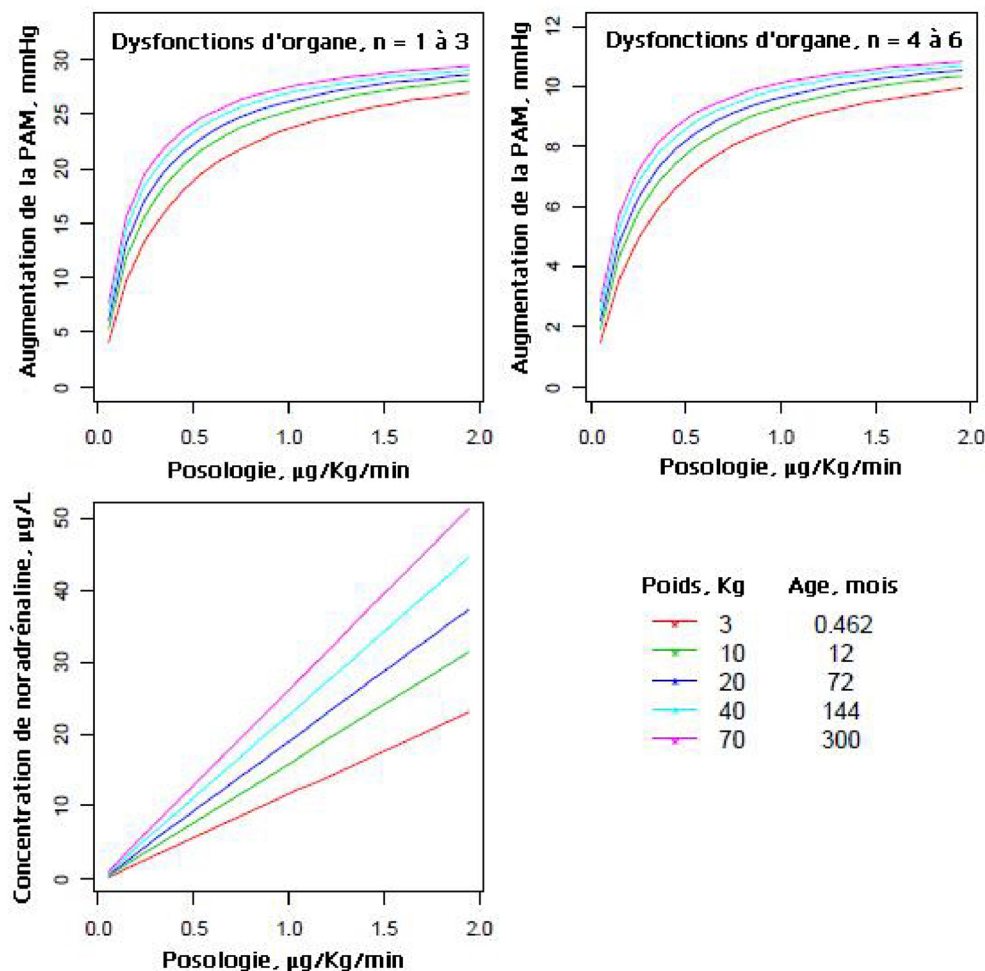


Fig. 3 Simulation des concentrations et des effets de la noradrénaline en fonction de la posologie et des caractéristiques individuelles. La clairance de la noradrénaline est d'autant plus élevée que l'enfant est petit. L'amplitude d'augmentation de la pression artérielle moyenne est d'autant plus faible que l'enfant est petit et que le nombre de dysfonctions d'organe est important (d'après Oualha et al.)

du poids, de l'âge et de la gravité des patients sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la noradrénaline : plus jeune et plus grave était l'enfant, plus forte devait être la posologie initiale, dépassant ainsi les recommandations usuelles (0,3 µg/kg par minute). De plus, ce travail a permis de quantifier les effets hémodynamiques et métaboliques de la noradrénaline, confirmant ainsi un effet α prédominant : seule

une augmentation de la pression artérielle moyenne avait été observée sans modification de la fréquence cardiaque ni du niveau de glycémie. Enfin, grâce aux simulations générées par le modèle, le praticien peut avoir une idée plus précise sur la posologie à employer en fonction de l'effet souhaité, du poids, de l'âge, de la pression artérielle moyenne de base et de la gravité de l'enfant (Fig. 3).

	Dopamine	Dobutamine	Adrénaline	Noradrénaline
Pharmacocinétique				
Modèle	Élimination non linéaire	Variable	Élimination ordre 1	Élimination ordre 1
Clairance (l/kg par heure)	2,4–7	3,1–3,2	1,8–5,34	0,07–4,17
Volume de distribution (l/kg)	0,03–35	0,1–0,3	0,13	0,01–0,3
Demi-vie d'élimination (min)	8–37	1,3–3,4	3,5	0,2–36
Pharmacodynamie				
Modèle	Effet seuil	Linéaire	Effet seuil/linéaire	Modèle E_{max}
FC	Augmentation	Augmentation	Augmentation	Peu d'effets
PAM	Augmentation	Peu d'effets	Augmentation	Augmentation
RVS	Augmentation	Diminution	Variable, Augmentation	Augmentation
Index de VES	Augmentation	Augmentation	Augmentation	Peu d'effets
Débit cardiaque	Augmentation	Augmentation	Augmentation	Peu d'effets
Glycémie	Non décrit	Non décrit	Augmentation	Augmentation

FC : fréquence cardiaque ; PAM : pression artérielle moyenne ; RVS : résistances vasculaires systémiques ; VES : volume d'éjection systolique.

	Dopamine	Dobutamine	Adrénaline	Noradrénaline
Pharmacocinétique				
Modèle	Élimination ordre 1	Élimination ordre 1	Élimination ordre 1	Élimination ordre 1
Clairance (l/kg par heure)	0,72–27	1,92–37,5	0,93–4,7	6,6
Volume de distribution (l/kg)	1,8–2,9	0,09–5,6 ^a	0,08	0,08
Demi-vie d'élimination (min)	6,9–26	4–68 ^a	Variable, 3 (pour un poids de 10 kgs)	Variable, 1 (pour un poids de 10 kgs)
Pharmacodynamie				
Modèle	Effet seuil/linéaire	Effet seuil/linéaire	E_{max}	E_{max}
FC	Augmentation	Augmentation	Augmentation	Pas d'effet
PAM	Augmentation	Augmentation	Augmentation	Augmentation
RVS	Variables	Variables	Non mesurées	Non mesurées
Index de VES	Augmentation	Augmentation	Non mesuré	Non mesuré
Débit cardiaque	Augmentation	Augmentation	Non mesuré	Non mesuré
Glycémie	Non décrit	Non décrit	Augmentation	Pas d'effet

FC : fréquence cardiaque ; PAM : pression artérielle moyenne ; RVS : résistances vasculaires systémiques ; VES : volume d'éjection systolique.

^a Mesurés dans un modèle non linéaire à deux compartiments.

L'ensemble de ces études suggère chez l'enfant :

- une plus forte variabilité interindividuelle, notamment pharmacocinétique (car davantage étudiée) ;
- une tendance à une clairance (ramenée au poids) plus élevée pouvant expliquer la nécessité de posologies plus importantes (Tableaux 4, 5).

Si davantage d'études sont rapportées pour la dopamine et la dobutamine, il y a un intérêt croissant pour l'adrénaline et la noradrénaline en raison d'une utilisation de plus en plus fréquente. Enfin, la modélisation par approche de population est un outil performant qui permet la quantification et la prédiction des effets ainsi que leur variabilité.

Conclusion

L'utilisation des catécholamines chez l'enfant doit prendre en compte les spécificités pédiatriques, notamment celles liées aux phénomènes de maturation et de croissance. La variabilité des effets est plus importante chez l'enfant. La modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique peut prédire cette variabilité et aider le praticien dans le choix de posologie à employer en fonction de l'effet souhaité et des caractéristiques individuelles. En raison d'une clairance (ramenée au poids) plus élevée et d'une réponse hémodynamique moindre, l'extrapolation linéaire des posologies de l'adulte à l'enfant est discutable. Pour un effet comparable, et ce d'autant qu'il est petit et de faible poids, l'enfant devrait bénéficier de posologies plus fortes.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Molinoff PB, Axelrod J (1971) Biochemistry of catecholamines. *Annu Rev Biochem* 40:465–500
2. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS (2004) Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* 56:331–49
3. Schulz C, Eisenhofer G, Lehnert H (2004) Principles of catecholamine biosynthesis, metabolism and release. *Front Horm Res* 31:1–25
4. Chernow B, Rainey TG, Lake CR (1982) Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. *Crit Care Med* 10:409–16
5. Steinberg C, Notterman DA (1994) Pharmacokinetics of cardiovascular drugs in children. Inotropes and vasopressors. *Clin Pharmacokinet* 27:345–67
6. Candito M, Albertini M, Politano S, et al (1993) Plasma catecholamine levels in children. *J Chromatogr* 617:304–7
7. Eliot RJ, Lam R, Leake RD, et al (1980) Plasma catecholamine concentrations in infants at birth and during the first 48 hours of life. *J Pediatr* 96:311–5
8. Humphrey PP, Barnard EA (1998) International Union of Pharmacology. XIX. The IUPHAR receptor code: a proposal for an alphanumeric classification system. *Pharmacol Rev* 50:271–7
9. Guimaraes S, Moura D (2001) Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev* 53:319–56
10. Kozlik R, Kramer HH, Wicht H, et al (1991) Myocardial beta-adrenoceptor density and the distribution of beta 1- and beta 2-adrenoceptor subpopulations in children with congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 150:388–94
11. Boillot A, Massol J, Maupoil V, et al (1997) Myocardial and vascular adrenergic alterations in a rat model of endotoxin shock: reversal by an anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody. *Crit Care Med* 25:504–11
12. Kozlik-Feldmann R, Kramer HH, Wicht H, et al (1993) Distribution of myocardial beta-adrenoceptor subtypes and coupling to the adenylate cyclase in children with congenital heart disease and implications for treatment. *J Clin Pharmacol* 33:588–95
13. Bernstein D, Doshi R, Huang S, et al (1992) Transcriptional regulation of left ventricular beta-adrenergic receptors during chronic hypoxia. *Circ Res* 71:1465–71
14. Sato N, Vatner SF, Shen YT, et al (1997) Effects of cardiac denervation on development of heart failure and catecholamine desensitization. *Circulation* 95:2130–40
15. Garcia-Sainz JA, Vazquez-Prado J, del Carmen Medina L (2000) Alpha 1-adrenoceptors: function and phosphorylation. *Eur J Pharmacol* 389:1–12
16. Booker PD (2002) Pharmacological support for children with myocardial dysfunction. *Paediatr Anaesth* 12:5–25
17. Goldberg LI, Kohli JD, Glock D (1986) Conclusive evidence for two subtypes of dopamine receptors. In: Woodruff GN, Poat JA, Roberts PJ (eds) Dopaminergic systems and their regulation, pp 195–212
18. Henkel JG, Sikand N, Makriyannis A, Gianutsos G (1981) Synthesis and adrenoceptor affinity of some highly polar beta-substituted catecholamines. *J Med Chem* 24:1258–60
19. Bangash MN, Kong ML, Pearse RM (2012) Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol* 165:2015–33
20. Leone M, Martin C (2008) Vasopressor use in septic shock: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 21:141–7
21. Hollenberg SM (2011) Vasoactive drugs in circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med* 183:847–55
22. Stratton JR, Pfeifer MA, Ritchie JL, Halter JB (1985) Hemodynamic effects of epinephrine: concentration-effect study in humans. *J Appl Physiol* 58:1199–206
23. Ensinger H, Weichel T, Lindner KH, et al (1993) Effects of norepinephrine, epinephrine, and dopamine infusions on oxygen consumption in volunteers. *Crit Care Med* 21:1502–8
24. Duranteau J, Sitbon P, Teboul JL, et al (1999) Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. *Crit Care Med* 27:893–900
25. Hoffman BB, Lefkowitz RJ (1996) Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Goodman and Gillman's (eds) The pharmacological basis of therapeutics the McGraw-Hill Companies, Inc, pp 232–42
26. Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, et al (1993) Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis. *Crit Care Med* 21:70–7
27. Clutter WE, Bier DM, Shah SD, Cryer PE (1980) Epinephrine plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man. *J Clin Invest* 66:94–101
28. Aviado DM Jr., Schmidt CF (1957) Effects of sympathomimetic drugs on pulmonary circulation: with special reference to a new pulmonary vasodilator. *J Pharmacol Exp Ther* 120:512–27

29. Bearn AG, Billing B, Sherlock S (1951) The effect of adrenaline and noradrenaline on hepatic blood flow and splanchnic carbohydrate metabolism in man. *J Physiol* 115:430–41
30. Barcroft H, Konzett H (1949) Action of noradrenaline and adrenaline on human heart-rate. *Lancet* 1:147
31. Martin C, Perrin G, Saux P, et al (1994) Effects of norepinephrine on right ventricular function in septic shock patients. *Intensive Care Med* 20:444–7
32. Barcroft H, Konzett H (1949) A comparison of the actions of noradrenaline and adrenaline on the blood vessels of human skeletal muscle. *J Physiol* 110:1–2
33. Frishman WH, Hotchkiss H (1996) Selective and nonselective dopamine receptor agonists: an innovative approach to cardiovascular disease treatment. *Am Heart J* 132:861–70
34. Hoogenberg K, Smit AJ, Girbes AR (1998) Effects of low-dose dopamine on renal and systemic hemodynamics during incremental norepinephrine infusion in healthy volunteers. *Crit Care Med* 26:260–5
35. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al (1993) Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 103:1826–31
36. Ruffolo RR Jr, Yaden EL (1983) Vascular effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther* 224:46–50
37. Gutierrez G, Clark C, Brown SD, et al (1994) Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 150:324–9
38. Nielsen H, Hasenkam JM, Pilegaard HK, et al (1992) Age-dependent changes in alpha-adrenoceptor-mediated contractility of isolated human resistance arteries. *Am J Physiol* 263:H1190–H6
39. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV (1977) Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinetic Biopharm* 5:445–79
40. Urien S (2002) Approches de population et modélisation en pharmacologie. *La lettre du Pharmacologue* 16:79–81
41. Anderson BJ, Holford NH (2008) Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48:303–32
42. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM (2006) Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin* 22:255–71, vi
43. MacGregor DA, Smith TE, Prielipp RC, et al (2000) Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects. *Anesthesiology* 92:338–46
44. Johnston AJ, Steiner LA, O'Connell M, et al (2004) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dopamine and norepinephrine in critically ill head-injured patients. *Intensive Care Med* 30:45–50
45. Notterman DA, Greenwald BM, Moran F, et al (1990) Dopamine clearance in critically ill infants and children: effect of age and organ system dysfunction. *Clin Pharmacol Ther* 48:138–47
46. Romero TE, Friedman WF (1979) Limited left ventricular response to volume overload in the neonatal period: a comparative study with the adult animal. *Pediatr Res* 13:910–5
47. Padbury JF, Agata Y, Baylen BG, et al (1987) Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *J Pediatr* 110:293–8
48. Klem C, Dasta JF, Reilley TE, Flancbaum LJ (1994) Variability in dobutamine pharmacokinetics in unstable critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 22:1926–32
49. Ahonen J, Aranko K, Iivanainen A, et al (2008) Pharmacokinetic–pharmacodynamic relationship of dobutamine and heart rate, stroke volume and cardiac output in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 28:121–7
50. Mahoney L, Shah G, Crook D, et al (2016) A literature review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dobutamine in neonates. *Pediatr Cardiol* 37:14–23
51. Ensinger H, Lindner KH, Dirks B, et al (1992) Adrenaline: relationship between infusion rate, plasma concentration, metabolic and haemodynamic effects in volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 9:435–46
52. Abboud I, Lerolle N, Urien S, et al (2009) Pharmacokinetics of epinephrine in patients with septic shock: modelization and interaction with endogenous neurohormonal status. *Crit Care* 13:R120
53. Ventura AM, Shieh HH, Bouso A, et al (2015) Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 43:2292–302
54. Valverde E, Pellicer A, Madero R, et al (2006) Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes. *Pediatrics* 117:e1213–e22
55. Fisher DG, Schwartz PH, Davis AL (1993) Pharmacokinetics of exogenous epinephrine in critically ill children. *Crit Care Med* 21:111–7
56. Oualha M, Urien S, Spreux-Varoquaux O, et al (2014) Pharmacokinetics, hemodynamic and metabolic effects of epinephrine to prevent post-operative low cardiac output syndrome in children. *Crit Care* 18:R23
57. Beloeil H, Mazoit JX, Benhamou D, Duranteau J (2005) Norepinephrine kinetics and dynamics in septic shock and trauma patients. *Br J Anaesth* 95:782–8
58. Ensinger H, Stein B, Jager O, et al (1992) Relationship between infusion rates, plasma concentrations, and cardiovascular and metabolic effects during the infusion of norepinephrine in healthy volunteers. *Crit Care Med* 20:1250–6
59. Lampin ME, Rousseaux J, Botte A, et al (2012) Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications. *Acta Paediatr* 101:e426–e30
60. Oualha M, Treluyer JM, Lesage F, et al (2014) Population pharmacokinetics and haemodynamic effects of norepinephrine in hypotensive critically ill children. *Br J Clin Pharmacol* 78:886–97