

Vasopresseurs et choc septique

Vasopressors and septic shock

G. Muller · T. Boulain

Reçu le 28 septembre 2013 ; accepté le 20 décembre 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2014

Résumé La dysfonction endothéliale est à l'origine de la vasodilatation et de l'hypotension qui caractérisent le choc septique. Elle est responsable par des mécanismes nombreux et complexes de perturbations majeures de la perfusion microcirculatoire qui devient hétérogène et insuffisante. Les molécules vasoconstrictrices capables de cibler les mécanismes de la vasoplégie septique sont en cours d'expérimentation animale et sont loin d'une utilisation possible en clinique. Les vasopresseurs utilisés actuellement en clinique, la vasopressine, son analogue la terlipressine, ainsi que les amines α -adrénergiques (noradrénaline, adrénaline) sont des vasoconstricteurs non sélectifs qui ne ciblent pas la vasoplégie septique là où elle est prépondérante. Leurs effets d'augmentation de la pression artérielle et de la pression de perfusion des organes sont très similaires. Leurs effets sur les circulations régionales et sur la microcirculation dépendent du rapport entre l'effet macro-hémodynamique obtenu (débit cardiaque, pression artérielle), facilement mesurable, et l'effet de vasoconstriction de la microcirculation, plus difficile à évaluer en clinique. Dans cette mini-revue, nous discutons des effets macro- et microcirculatoires des différents vasopresseurs au cours du choc septique et examinons les essais cliniques comparatifs pour tenter de répondre aux questions pratiques suivantes : quel vasopresseur utiliser, pour quel objectif tensionnel et comment surveiller ses effets ?

Mots clés Choc septique · Pression artérielle · Microcirculation · Adrénaline · Noradrénaline · Vasopressine · Terlipressine

Abstract Endothelial dysfunction causes vasodilation and hypotension that characterize septic shock. Many complex molecular pathways lead to major alterations and heterogeneity of the microcirculation. Molecules capable of targeting

the mechanisms of the septic vasoplegia are currently in development or under animal experimentation and are still far from a possible clinical use. The vasopressors currently used in clinical practice, vasopressin and its analogue terlipressin and α -adrenergic agonists (norepinephrine, epinephrine) are "blind" vasoconstrictors that do not target vasoplegia where it is dominant. Their effects on blood pressure and organ perfusion pressure are very similar. Their impact on the regional and microcirculation depends on the ratio between the obtained easily measurable macro-hemodynamic effects (cardiac output, blood pressure) and the effect of vasoconstriction on the microcirculation, more difficult to monitor clinically. In this mini-review we discuss the macro- and microcirculatory effects of the different vasopressors in septic shock and examine the published comparative clinical trials to address the following practical questions: what vasopressor should we use, which blood pressure level should we target, and how to monitor its effects?

Keywords Septic shock · Arterial pressure · Microcirculation · Epinephrine · Norepinephrine · Vasopressin · Terlipressin

Introduction

Le sepsis sévère reste une des premières causes de mortalité chez les patients de réanimation [1]. Le choc septique est l'aboutissement du processus pathologique que constitue le sepsis sévère et se caractérise par une hypotension artérielle persistante malgré l'augmentation du débit cardiaque supposée avoir été obtenue par le remplissage vasculaire. À ce stade, il y a nécessité d'utiliser un ou des médicaments vasopresseurs pour restaurer une pression artérielle (PA) permettant la perfusion des organes. C'est cette nécessité qui définit en toute logique le choc septique [2] : la défaillance vasculaire faite de vasodilatation inappropriée et hétérogène est telle que l'augmentation du débit cardiaque ne suffit plus à maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) compatible avec une

G. Muller · T. Boulain (✉)
Service de réanimation médicale polyvalente,
hôpital de La Source, centre hospitalier régional d'Orléans,
BP 6709, F-45067 Orléans cedex, France
e-mail : thierry.boulain@chr-orleans.fr

bonne perfusion organique. Le propos de cette mise au point est : 1) d'exposer les mécanismes qui concourent à l'hypotension artérielle au cours du choc septique et de faire l'inventaire des moyens thérapeutiques pour la combattre et augmenter la PA ; et 2) de discuter l'objectif thérapeutique.

Vasodilatation au cours du sepsis et du choc septique

La vasodilatation du sepsis touche tous les vaisseaux de la circulation systémique (artères, artérioles, veines). Ses mécanismes sont nombreux et complexes. La production en excès de monoxyde d'azote (NO) est le mécanisme le plus connu et prépondérant, mais un certain nombre d'autres voies physiopathologiques [3-12] (Tableau 1), intriquées, concourent également à la diminution du calcium intracytoplasmique des cellules musculaires lisses vasculaires, événement terminal provoquant myorelaxation et par conséquent vasodilatation.

Les principales voies physiopathologiques de la vasoplégie au cours du sepsis citées dans le Tableau 1 n'affectent pas le tonus vasculaire de la même façon dans tous les organes ni tous les types de vaisseaux. Surtout, la vasodilatation qu'elles entraînent n'est pas uniforme au sein des organes. La perturbation de la microcirculation est plus complexe et tous les mécanismes de régulation et d'autorégulation [13], qui normalement adaptent le diamètre des microvaisseaux et le flux sanguin dans les différents territoires intra-organiques en fonction des besoins, sont touchés [13,14]. En effet, la vasodilatation microvasculaire est certes accentuée de façon globale, mais les mécanismes de vasodilatation endothélium-dépendants jouant un rôle majeur dans l'autorégulation sont eux aussi perturbés.

L'orage cytokinique qui caractérise le sepsis sévère provoque l'apparition d'une activité enzymatique NO synthase (iNOS pour NO synthase inductible) [15] dans les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses, produisant une quantité très importante de NO, à une concentration mille fois supérieure à celle issue normalement de l'activité de la NOS constitutive (cNOS) produisant le NO dans les cellules endothéliales [16]. Cette surproduction de NO, dont l'apparition est différente dans le temps et en intensité dans et entre les organes chez l'animal, est pour une grande part responsable de la vasoplégie septique et de l'hypotension artérielle réfractaire au remplissage vasculaire [17] et semble corrélée à la gravité et au pronostic du sepsis. Le NO issu de l'expression de la iNOS, produit en excès dans la microcirculation, n'a pas une répartition homogène au sein des organes ni entre les organes [17]. L'hétérogénéité anormale de la perfusion microcirculatoire qui en résulte est peut-être encore accentuée par une vasoconstriction hétérogène par exemple en raison des effets plus prononcés dans certains territoires que d'autres des taux circulants élevés de catécholamines ou d'endothéline [18].

La dysfonction endothéliale et la perturbation de la microcirculation sont donc responsables, d'une incapacité des microvaisseaux à adapter leur diamètre à la pression endoluminale et au débit sanguin en fonction des besoins métaboliques cellulaires, d'une vasodilatation inappropriée et par conséquent de l'existence de shunts microvasculaires et d'une déviation du flux sanguin aux dépens d'autres territoires [14]. L'effet net « macroscopique » de l'existence de ces shunts microvasculaires est l'apparente altération de la capacité tissulaire à extraire l'oxygène. Ces anomalies microcirculatoires, constantes au cours du sepsis [19], sont en partie responsables de l'hypoxie tissulaire et des dysfonctions d'organes observées [20].

Hyporéactivité vasculaire aux vasopresseurs, en particulier aux catécholamines

Les animaux et les patients septiques présentent une vasodilatation diffuse malgré des taux circulants importants de catécholamines α 1-stimulantes (adrénaline, noradrénaline) [21]. Le sepsis diminue la sensibilité des cellules musculaires lisses vasculaires aux molécules vasopressives comme les catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine), d'autres substances α -stimulantes (phényléphrine), la vasopressine, l'angiotensine II, l'histamine et la sérotonine [19].

Cette faible réactivité vasculaire peut être expliquée par des modifications quantitatives des récepteurs α -1 adrénergiques (*down-regulation*) consécutives aux taux élevés de catécholamines circulantes, ainsi que par une désensibilisation des récepteurs par de nombreux mécanismes [21,22]. Elle oblige souvent à utiliser de très fortes doses de vasopresseurs pour tenter de normaliser la PA [23]. Les récepteurs de la vasopressine VIA semblent eux aussi subir une *down-regulation* au cours du sepsis, ce qui concourt là encore à diminuer l'effet presseur de la vasopressine circulante [24].

Vasopresseurs disponibles en clinique

Actuellement, les vasopresseurs disponibles en thérapeutique (catécholamines, vasopressine ou dérivés) sont des vasopresseurs non sélectifs qui augmentent la PAM en vasoconstrictant les artères résistives, dont les effets sur la microcirculation sont atténués par le processus septique même (cf. supra). On conçoit bien que leur utilisation pour restaurer une PAM compatible avec la bonne perfusion de tous les organes n'a pas vocation à corriger les anomalies microcirculatoires, et, de fait, la perfusion microcirculatoire reste souvent perturbée même après restauration d'une hémodynamique systémique « normale » [25].

Le vasopresseur idéal serait un médicament qui vasoconstricte électivement les vaisseaux les plus touchés par la

vasoplégie septique, en contrecarrant spécifiquement les mécanismes de cette vasoplégie, et qui aurait très peu d'effets indésirables tant sur le fonctionnement cardiaque que sur le tonus des microvaisseaux épargnés par le processus septique [26]. Dans cette optique, de nombreuses équipes ont testé l'hypothèse que telle ou telle molécule, intervenant à des étapes diverses de la vasoplégie septique, pouvait être utilisée comme traitement vasopresseur (Tableau 1).

La plupart de ces molécules n'en sont qu'au stade de l'expérimentation animale, et certaines n'entreront peut-être même jamais dans la phase clinique. Seuls deux types de molécules ont à ce jour fait l'objet d'une vaste utilisation clinique : la vasopressine et ses analogues d'une part, et les agonistes α -adrénergiques d'autre part (Tableau 2).

Effet vasopresseur, préservation de la répartition des débits régionaux et de la microcirculation

Comme rappelé plus haut, les vasopresseurs utilisés en clinique entraînent une vasoconstriction non sélective, qui ne cible pas forcément la vasoplégie septique là où elle est présente et la plus intense. La vasoconstriction obtenue peut être différente en intensité mais aussi en termes de répartition du flux sanguin entre et au sein des différents organes [27], ainsi qu'en termes d'impact sur les microvaisseaux comme les plus petites artérioles (< 100 μ m de diamètre) (Fig. 1), dans lesquelles le nombre et la présence des récepteurs spécifiques aux α -agonistes [28,29] ou à la vasopressine [30] peuvent varier.

Concernant la répartition des débits sanguins régionaux, l'impact des différents vasopresseurs a surtout été examiné sur le débit hépatosplanchnique [27,31] puisque les perturbations de cette circulation régionale sont probablement à l'origine de l'entretien du sepsis et de l'aggravation des défaillances d'organe, ainsi que sur le débit rénal et la fonction rénale dans la mesure où l'insuffisance rénale est une complication fréquente du choc septique.

Vasopresseurs, macro- et microcirculation hépatosplanchnique

Chez l'animal, la noradrénaline et toutes les autres amines α -adrénergiques entraînent une vasoconstriction artérielle et artériolaire splanchnique. Cela explique que sous traitement par noradrénaline [31,32] ou par phényléphrine [33], le débit mésentérique soit le plus souvent inchangé chez l'animal endotoxémique ou septique malgré un effet presseur (augmentation de la PA) constant et souvent une augmentation du débit cardiaque.

La dopamine est censée augmenter le débit mésentérique par activation de ses récepteurs spécifiques dans cette

circulation. Au cours du sepsis, les données expérimentales apportent des informations contradictoires : à fortes doses, elle pourrait fortement diminuer le débit de la circulation gastrique [31] ; pour d'autres auteurs, la dopamine pourrait augmenter de 33 % de débit splanchnique [33,34].

L'adrénaline est réputée diminuer le débit hépatosplanchnique en comparaison avec la noradrénaline [35,36], bien qu'il existe là aussi des données expérimentales contradictoires [37].

Pour la vasopressine et la terlipressine, les données sont elles aussi contradictoires. La vasopressine semble vasoconstricter les artérioles intestinales de gros calibre, diminuer le débit mésentérique [38] et mettre en danger la circulation villositaire intestinale chez l'animal [39], alors que chez le rat endotoxémique un effet d'augmentation de la perfusion mésentérique a été observé avec la terlipressine [40].

Bien qu'il existe là encore des données contradictoires [41], la noradrénaline peut restaurer la perfusion capillaire des villosités intestinales chez le rongeur endotoxémique [42], lorsqu'elle est titrée pour maintenir une PA moyenne (PAM) de 70 mmHg chez des animaux dont le débit cardiaque est maintenu grâce au remplissage vasculaire itératif. À l'inverse, la noradrénaline, l'adrénaline et la phényléphrine diminuent très sensiblement la densité des capillaires intestinaux perfusés quand le débit cardiaque et la PAM sont augmentés par le vasopresseur sans remplissage vasculaire préalable [43].

Il est possible que la vasopressine et la terlipressine aient des effets différents sur la microcirculation intestinale. Chez le porc, la vasopressine à doses croissantes pour obtenir une PAM de 70 mmHg ne permet pas de restaurer une bonne oxygénation de la muqueuse iléale [44], voire aggrave le déficit microcirculaire [38], alors que la terlipressine titrée pour obtenir des niveaux élevés de PAM (jusqu'à 120 mmHg) chez le rat endotoxémique, semble à l'inverse augmenter la perfusion microcirculaire [40].

Chez l'homme en choc septique traité par noradrénaline, la perfusion continue de vasopressine semble diminuer le débit hépatosplanchnique [45] alors que la terlipressine l'augmenterait [46]. Ces résultats doivent être considérés avec prudence en raison des faibles effectifs étudiés (11 et 15 patients respectivement).

Dans des études cliniques de faibles effectifs et en comparaison avec la noradrénaline, la dopamine diminue la perfusion hépatosplanchnique [47]. Les données sont moins univoques pour l'adrénaline [48,49]. La noradrénaline, lorsqu'elle est titrée pour augmenter la PAM de 65 à 75 puis à 85 mmHg, ne permet pas d'augmenter le débit splanchnique évalué par tonométrie gastrique [50].

L'effet de la phényléphrine sur le débit hépatosplanchnique, en comparaison avec la noradrénaline, est difficile à apprécier car les études cliniques disponibles, issues de la même équipe, donnent des résultats opposés [51,52].

Tableau 1 Voies métaboliques de la vasodilatation septique, cibles thérapeutiques et vasopresseurs potentiels. PA : pression artérielle	
Voies métaboliques induisant une vasodilatation au cours du sepsis	Essais chez l'homme
Monoxyde d'azote (NO)	
NO synthase	L-monométhyl-L-arginine (L-NMMA), inhibiteur non sélectif : surmortalité Oui [3] observée vs placebo dans un grand essai clinique (vasoconstrictive la microcirculation, même là où l'activité de la cNOS endothéliale est appropriée)
	Bleu de méthylène : bloque une des voies aboutissant à la myorelaxation ; augmente la PA dans 3 études randomisées de petite taille chez l'homme Oui [4]
NO synthase inductible (iNOS)	Inhibiteurs sélectifs de la iNOS : préservation de l'autorégulation, augmentation de PA Non
	Le BYK191023, inhibiteur hautement sélectif, en association avec la noradrénaline, peut augmenter la PA, les débits rénal et mésentérique et améliorer la microcirculation (examinée en région sublinguale) [5]
	Pas d'inhibiteur ou antagoniste testé -
Prostacycline	
Canaux potassiques membranaires	
Calcium-dépendants	Acide 20-hydroxyicosatetraénoïque (20-HETE) et analogues synthétiques : Non augmente la PA [6] (mais multiples effets métaboliques non encore totalement identifiés)
ATP-dépendants	Glibenclamide et autres Inhibiteurs : augmentent la PA (effet variable d'une espèce à l'autre ou en fonction du degré d'avancement du sepsis) ; effet du glibenclamide sur la PA non retrouvé chez l'homme (doses limitées du fait de l'effet hypoglycémiant) Oui [7,8]
Radicaux libres	
Anion superoxyde réduit en H ₂ O ₂ en grande quantité au cours du sepsis	Gallate d'éthyle, chélateur de H₂O₂ : augmente la PA dans le choc septique Non du chien, sans pour autant altérer le débit cardiaque ni la fonction rénale [9]
Voie du tryptophane	Inhibiteurs de l'IDO : protection contre l'hypotension, amélioration de la survie chez l'animal [10]. Essais chez l'homme en attente Non
Le sepsis induit une surexpression de l'enzyme indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO) qui convertit le tryptophane en kynurénine et aboutit à l'hypotension.	
Vasopressine	
Vasoconstrictive en activant ses récepteurs V1a-R, vasodilate via ses récepteurs V2-R, principalement localisés dans le tube collecteur rénal mais aussi à la surface des cellules endothéliales et musculaires lisses vasculaires.	Inhibiteurs des récepteurs V2-R : augmentent le débit cardiaque, la clairance de la créatinine, diminuent le lactate, augmentent la survie des animaux [11]. Aucun essai chez l'homme n'a encore été publié Non
Peptides natriurétiques	
Agissent sur la cellule endothéliale via activation de leurs récepteurs spécifiques. Au cours du sepsis, leurs taux circulants sont augmentés.	Inhibition des peptides natriurétiques Chez la souris génétiquement dépourvue du principal récepteur des peptides natriurétiques (le NPR-A), la dysfonction vasculaire, l'activité de la iNOS, l'hypotension artérielle et les taux de cytokines pro-inflammatoires sont atténués [12]. Le blocage du récepteur NPR-A induit augmentation de PA, vasoconstriction et augmentation de la contractilité myocardique. Non

Tableau 2 Propriétés pharmacologiques des différents vasopresseurs

Vasopressine et analogues	Action sur les récepteurs V1a-R (membrane des cellules musculaires lisses) Améliore la réponse aux amines α -stimulantes (diminue les besoins en noradrénaline) [109] À fortes doses, diminution des débits (cardiaque, hépatosplanchnique) par vasoconstriction extrême [68]
Terlipressine	Action principale sur les récepteurs V1(>>V2) [110,111]
Amines sympathomimétiques	
Noradrénaline	Stimulation α -adrénergique Vasoconstriction artérielle puissante et augmentation de la précharge (et donc du débit cardiaque si celui-ci est dépendant de la précharge) [27,112-114]
Dopamine	Vasodilatation à faibles doses (< 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$) [115] Inotrope positif (5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$) Effet α -adrénergique prédominant d'où vasoconstriction artérielle (> 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$)
Adrénaline	Effets chronotrope, bathmotrope et inotrope positifs, vasoconstriction puissante
Phényléphrine	α 1-agoniste pur, augmente la PAM sans modifier le débit ni les pressions de remplissage cardiaques [28,78]

Les drogues adrénériques ont en parallèle de leur effet vasoconstricteur sur les artères et artérioles (Fig. 1), une action au moins aussi importante de vasoconstriction veineuse. Le système veineux splanchnique étant le réservoir veineux capacitif le plus important de l'organisme, cette vasoconstriction veineuse résulte le plus souvent en une augmentation du retour veineux au cœur et donc en une augmentation du volume d'éjection systolique susceptible d'élever la PA, à son tour à même d'augmenter la perfusion splanchnique [27]. Cet effet est cependant dépendant de l'état de réplétion du système veineux et du diamètre des veines. Ainsi plus le patient est hypovolémique plus cette augmentation du retour veineux et de la perfusion splanchnique induite par les drogues adrénériques sera atténuée. Rien d'étonnant donc à ce que les différentes études animales ou humaines apportent parfois des données contradictoires (en raison de conditions volémiques possiblement différentes entre les études). En effet l'impact des vasopresseurs dépend à la fois : 1) du rapport entre effet macro-hémodynamique (PA et débit cardiaque) et effet de vasoconstriction de la microcirculation ; et 2) de l'état de réplétion (la volémie) des systèmes artériel et veineux. Si l'état macro-hémodynamique est aisé à surveiller et à modifier par des interventions pharmacologiques, les autres paramètres sont difficilement contrôlables, en particulier en clinique quotidienne.

Vasopresseurs et circulation rénale au cours du sepsis

Chez le rat septique, l'effet propre de la noradrénaline sur le rein, indépendant de ses effets hémodynamiques systémiques, est une diminution du débit sanguin rénal par vasoconstriction [53]. Chez la brebis, la noradrénaline augmente le débit sanguin rénal, ce qui résulte probablement d'un effet macro-hémodynamique (augmentation de PAM et du débit car-

diaque) prépondérant sur la vasoconstriction rénale [33]. C'est cet effet macro-hémodynamique prédominant qui explique que chez l'homme en choc septique la noradrénaline puisse augmenter le débit sanguin rénal et préserver la fonction rénale [54]. Ce rapport entre effet presseur systémique et vasoconstriction rénale, difficilement prévisible, explique en partie les résultats divergents des études cliniques contrôlées. Ainsi, lorsqu'on titre la noradrénaline pour augmenter la PAM de 65 à 85 mmHg dans l'espoir d'augmenter la perfusion rénale, cela n'entraîne dans certains cas ni augmentation significative de la diurèse [55,56] ni amélioration de la clairance de la créatinine [56], et ce malgré une augmentation significative du débit cardiaque, ou au contraire entraîne une amélioration de ces deux paramètres [57].

La dopamine, malgré ses effets vasodilatateurs rénaux n'a pas d'effet de préservation de la fonction rénale chez l'homme en choc septique [54].

Si les données chez l'animal sont assez concordantes pour dire que la vasopressine préserve la circulation rénale au cours du choc septique [58], seules de rares données indirectes, et concernant la terlipressine, sont disponibles chez l'homme. Ainsi, chez l'homme traité par noradrénaline, l'ajout de terlipressine augmente la PAM, la diurèse et la clairance de la créatinine [46].

Autres microcirculations

Les techniques de spectroscopie du proche infrarouge (NIRS) permettant de mesurer la saturation tissulaire en O_2 dans les muscles de l'éminence thénar (StO_2) ou de vidéomicroscopie permettant de visualiser les capillaires de la région sublinguale, apparues en clinique depuis plus de dix ans, permettent d'étudier la microcirculation de certains territoires au lit du patient [58].

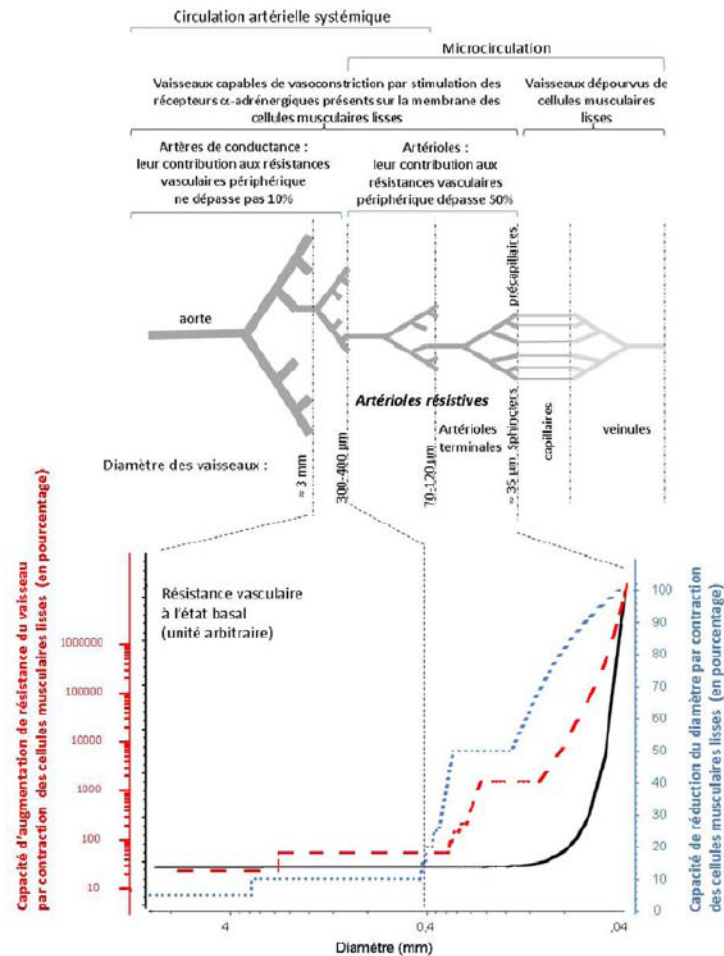


Fig. 1 Arbre artériel et contribution des artères et artéioles aux résistances vasculaires. L'arbre artériel est composé de vaisseaux dont le diamètre diminue de l'aorte vers la distalité et dont le nombre de couches de cellules musculaires lisses présentes dans la media diminue. Cependant, la proportion du diamètre représentée par l'épaisseur des cellules musculaires lisses augmente vers la distalité, même si les artéioles terminales ne comportent qu'une seule couche de cellules musculaires lisses [101]. Ces caractéristiques structurelles font que, lorsqu'elle est considérée isolément, une artère voit sa contribution aux résistances artérielles augmenter de façon brutale à l'entrée dans la microcirculation, c'est-à-dire lorsqu'elle atteint un diamètre égal ou inférieur à 300–400 µm [102,103]. Toujours en raison de ces caractéristiques structurelles, la contraction des cellules musculaires lisses pariétales, comme par exemple par stimulation α -adrénergique induite par la noradrénaline, a un effet de réduction du diamètre du vaisseau beaucoup plus prononcé pour les artéioles d'un diamètre inférieur à 400 µm que pour les autres [104]. Dans la partie inférieure de la figure, la courbe noire représente la résistance qu'oppose chaque artère ou artéiole au flux sanguin à l'état basal. La courbe en pointillés représente le potentiel de réduction du diamètre vasculaire par contraction des cellules musculaires lisses (valeurs approximatives, non ou mal connues chez l'homme, extrapolées essentiellement de données issues d'études animales [104]). Compte tenu d'une part du diamètre à l'état basal et d'autre part du fait que la résistance d'un vaisseau est inversement proportionnelle à son rayon élevé à la puissance 4 [105], l'augmentation (en pourcentage) de la résistance de chaque artéiole sous l'effet de la stimulation α -adrénergique est *en théorie* considérable (courbe en tirets). Il convient toutefois de rappeler que le réseau artériolaire se compose d'un grand nombre d'artéioles branchées en parallèle et que dans cette configuration, l'augmentation de résistance de chaque vaisseau pris isolément contribue de façon moins spectaculaire aux résistances artérielles totales [104] que ce qui est représenté sur la courbe en tirets, et n'est pas aisément modélisable dans la mesure où la longueur et le nombre de bifurcation des artéioles branchées en parallèle sont très variables au sein d'un organe et entre les organes [106-108]. Par ailleurs, au cours du choc septique, l'effet de stimulation α -adrénergique des catécholamines circulantes et de la noradrénaline utilisée en thérapeutique est atténué. Ainsi la réduction du diamètre artériel et artériolaire sous l'effet de la noradrénaline n'atteint pas les valeurs maximales représentées sur la courbe en pointillés

Un certain nombre de travaux se sont intéressés à la microcirculation évaluée par l'une ou l'autre de ces techniques dans le choc septique humain et ont étudié l'effet des vasopresseurs. Brièvement, en résumant les études les plus récentes, on peut dire que la noradrénaline a peu d'effet sur la perfusion sublinguale [50,59], alors qu'elle tend à améliorer la perfusion et la vasoréactivité à l'ischémie de l'éminence thénar [59,60], mais avec une très grande variabilité interindividuelle [59].

La vasopressine et la terlipressine semblent quant à elles n'avoir que peu ou pas d'effet sur la microcirculation sublinguale [50,61-63].

Il est important de préciser que si l'altération de ces microcirculations a de façon constante été retrouvée comme plus marquée chez les patients le plus gravement atteints et/ou les non survivants [58,64], rien n'indique que leur observation soit pertinente pour juger de la microcirculation dans des régions de plus grand intérêt comme l'intestin, le foie ou le rein. En effet, comme rappelé plus haut la circulation et la microcirculation sont hétérogènes au cours du choc septique et les effets des vasopresseurs très variables d'un territoire à l'autre et d'un individu à l'autre. Dans une étude effectuée sur un petit nombre ($n=7$) d'animaux septiques, la perfusion de la microcirculation sublinguale semblait refléter assez fidèlement la microcirculation intestinale [65]. À notre connaissance les résultats de cette étude n'ont pas encore été reproduits et il est difficile d'en conclure que les microcirculations sublinguale et intestinale évoluent toujours de façon parallèle [66]. Chez l'homme en choc septique, la seule étude qui à notre connaissance se soit intéressée de façon simultanée à la fois à une microcirculation (sublinguale) et une circulation régionale d'intérêt (débit hépatosplanchnique) n'a montré aucune modification ni de l'une ni de l'autre lors de l'administration de doses croissantes de noradrénaline [50]. Il est donc encore une fois difficile de savoir s'il existe ou non un parallélisme entre ces deux territoires circulatoires. Plus important encore, aucun travail clinique publié n'a pour l'instant étudié la microcirculation de façon simultanée dans une région d'intérêt (foie, intestin, rein) et dans une région périphérique (éminence thénar, région sublinguale), plus accessible, censée refléter la microcirculation profonde. En l'absence de plus de données il est pour l'instant prématuré de proposer de surveiller les effets et de titrer l'administration des vasopresseurs par l'étude de ces microcirculations périphériques.

Essais cliniques comparant les différents vasopresseurs

Vasopressine et analogues vs noradrénaline

L'étude randomisée en double aveugle de grande envergure de l'équipe de Russel [67] comparant vasopressine et nora-

drénaline n'a pas permis de montrer de différence significative sur la survie des patients en choc septique. Cependant, dans une analyse du sous-groupe de patients en choc septique peu sévère traités par vasopressine, la mortalité à J28 était diminuée d'un quart, les auteurs soulignant le fait que les effets indésirables de la vasopressine (arythmies, ischémie digestive, cutanée et cardiaque) étaient majorés à forte dose. Une méta-analyse récente [68], analysant neuf études comparant la vasopressine (ou terlipressine) à la noradrénaline apporte des informations supplémentaires. Il existe une diminution significative de la fréquence cardiaque chez les patients traités par vasopressine ou terlipressine sans impact négatif sur le débit cardiaque ou le transport en oxygène. La vasopressine diminue la mortalité (risque relatif : 0,87 ; intervalle de confiance : 0,76-1,00 ; $p = 0,05$) et diminue les doses nécessaires de noradrénaline sans différence sur les effets indésirables. Ainsi, malgré l'étude négative de Russel et al [67], la vasopressine pourrait être examinée comme potentiellement le vasopresseur de première ligne au cours du choc septique [69].

Noradrénaline vs dopamine

Un certain nombre d'études observationnelles ont permis de suspecter que la dopamine, en comparaison avec la noradrénaline ou l'adrénaline, pouvait avoir un effet délétère sur le devenir des patients en choc septique [70-72]. Les essais randomisés récents comparant dopamine et noradrénaline dans le choc septique [73], ou tous types de choc mais avec une large proportion de chocs septiques [74], n'ont pas pu mettre en évidence de différence de mortalité mais rapportent un risque accru d'arythmies cardiaques avec la dopamine. Enfin, une méta-analyse récente semble clore le débat en montrant une surmortalité accrue avec la dopamine [75].

Adrénaline vs noradrénaline

Des études animales suggèrent que l'adrénaline pourrait accroître la mortalité en comparaison avec la noradrénaline [76]. Dans l'étude randomisée d'Annane et al. [77], en comparaison avec la noradrénaline, l'adrénaline était associée avec une acidose lactique pendant les 48 premières heures, et à J28 il n'y avait pas de différence sur la mortalité (résultats à pondérer en raison d'un manque de puissance de l'étude).

Phényléphrine vs noradrénaline

La phényléphrine, $\alpha 1$ -agoniste pur, est censée avoir peu d'effet sur les artéioles résistives terminales de diamètre $< 110 \mu\text{m}$, déterminantes pour la répartition du flux microcirculatoire et plus sensibles aux drogues possédant un effet $\alpha 2$ -agoniste [28]. Elle pourrait ainsi, tout en ayant des effets presseurs

similaires à la noradrénaline [78], avoir des effets bénéfiques de préservation de la perfusion microcirculatoire. Il est cependant trop tôt pour confirmer ou infirmer cette hypothèse dans la mesure où une seule étude randomisée de petite taille (32 patients) a à ce jour été effectuée chez l'homme en choc septique [52]. Les informations cliniques sur le court terme qu'elle apporte sont que lorsque les deux drogues sont titrées pour obtenir une PAM de 70 ± 5 mmHg, l'augmentation de PAM est facilement obtenue quel que soit le bras de traitement et que les modifications de débit et de pressions de remplissage cardiaques sont similaires dans les deux groupes. Un doute quant à un effet délétère de la phényléphrine sur la fonction rénale, déjà suspecté dans une étude non comparative [51], est permis puisque 7 patients sur 16 ont dû être dialysés dans le groupe phényléphrine vs 2 dans le groupe noradrénaline.

En pratique

Quel niveau de pression artérielle, avec quel vasopresseur ?

L'intérêt qu'il y a à augmenter la PAM par l'utilisation d'un vasopresseur comme la noradrénaline est difficile à évaluer du fait de ses actions multiples théoriques, qui peuvent être soit bénéfiques, soit délétères. La vasoconstriction qu'elle provoque peut permettre une meilleure perfusion globale en recrutant des microvaisseaux jusqu'alors « dé-recrutés » du fait d'une pression de perfusion trop basse. À l'inverse une vasoconstriction trop importante qui toucherait les artères et artéioles résistives intraorganiques (Fig. 1) est susceptible de gravement diminuer le flux sanguin. L'augmentation de PAM obtenue peut restaurer la capacité de l'organe à répartir le débit sanguin en son sein. À l'inverse, si le vasopresseur utilisé n'a pas d'effet direct sur la dysfonction microvasculaire, voire possède la capacité de vasoconstricter les microvaisseaux déjà mal perfusés, l'augmentation de pression d'entrée dans l'organe peut accentuer la répartition inappropriée du débit sanguin et aggraver le shunt microvasculaire. La part prise par chacun de ces mécanismes est difficilement appréciable en clinique.

Les études de la microcirculation dans le choc septique tendent à montrer qu'il existe bien un seuil minimal de PAM (difficile à définir avec précision) en dessous duquel la microcirculation est sévèrement compromise voire interrompue [79]. Les études épidémiologiques indiquent toutes que le maintien d'un certain niveau de PAM est nécessaire pour espérer augmenter la survie [80,81], en raison de son effet bénéfique sur la perfusion des organes et potentiellement sur la préservation de l'autorégulation du débit sanguin à l'intérieur des organes. Des niveaux de PAM < 60-65 mmHg sont constamment associés à un mauvais pronostic,

mais à l'inverse une PAM supérieure à 70 mmHg ne semble pas apporter de gain sur la survie [80,81].

Une PAM de 60 mmHg semble être une valeur minimale [82] puisqu'en dehors du sepsis ce niveau de PAM est celui en-dessous duquel la pression de perfusion organique n'est pas suffisante pour que la « réserve » d'autorégulation (la capacité de répartition) du débit inter et intra organique soit préservée et que les organes puissent faire face à une diminution même minime de la PAM. Cette notion classique de « seuil d'autorégulation » est ancienne, et repose essentiellement sur des études animales. Le rein et le cerveau sont les organes qui ont été le plus étudiés et c'est plus la capacité de ces organes à augmenter leur résistance au flux sanguin en cas d'élévation de la pression artérielle qui a été examinée, notamment chez l'animal hypertendu chronique, plutôt que la question du seuil minimal de PAM préservant l'autorégulation au cours du sepsis. Des données « solides » permettant de définir ce seuil minimal n'existent pas. De même, la notion classique issue de la constatation d'un réajustement du seuil minimal d'autorégulation du flux sanguin rénal au cours de l'hypertension chronique, qui incite parfois à recommander d'élever le niveau de PAM exigé au cours du choc chez l'hypertendu, ne repose sur aucune étude expérimentale ou clinique.

En attendant la publication des résultats de l'étude multicentrique française SEPSISPAM coordonnée par P. Asfar (NCT01149278) comparant deux niveaux de PAM dans le choc septique, le niveau optimal de PAM recommandé [2,83] se situe donc aux alentours de 65-70 mmHg.

Cependant, d'autres études observationnelles rapportent que des niveaux de PAM plus élevés (75-85 mmHg) pourraient être nécessaires pour préserver la fonction rénale [81,84]. Cela reste débattu car seules trois études prospectives de petites tailles ont évalué l'impact de l'augmentation de PAM (65, 75 puis 85 mmHg) par noradrénaline et apportent des résultats non concordants [55-57]. Par ailleurs, l'étude simultanée des microperfusions sublinguale et musculaire (à l'éminence thénar) montre qu'une augmentation des doses de noradrénaline pour obtenir une PAM à 65, 75 puis 85 mmHg peut, mais cela est variable d'un individu à l'autre, améliorer sensiblement la microcirculation [59]. Comme il existe là-encore des données contradictoires [50,61] et que le parallèle entre microcirculation périphérique et microcirculation « profonde » (intestin par exemple) reste à prouver, il est trop tôt pour proposer de titrer la noradrénaline pour des niveaux de PAM supérieurs à 70 mmHg.

Takala [85] a publié une analyse détaillée des niveaux de PAM observés dans les études épidémiologiques ou obtenus dans les grands essais multicentriques comparant l'impact des vasopresseurs sur la survie au cours du choc septique. Cette analyse montre que les praticiens tendent pour des raisons multiples à maintenir des niveaux élevés de PAM, parfois bien supérieurs à 90 mmHg, que ce soit en clinique ou

au cours des essais cliniques. Ces niveaux élevés de PAM sont obtenus au prix de doses élevées de vasoconstricteurs et sont peut-être à l'origine d'une mortalité induite au cours des essais cliniques examinés, touchant à la fois les groupes recevant le traitement à l'étude et les groupes avec comparateur et minimisant les chances d'observer une différence entre les groupes [85]. Comme explicité plus haut, les doses élevées de vasopresseurs augmentent la PAM par vasoconstriction et leur impact sur la perfusion et la fonction des organes dépend du rapport entre effet presseur systémique (augmentation de PA) et vasoconstriction de la microcirculation. La valeur de ce rapport dépend de nombreux facteurs comme probablement l'organe considéré, l'ancienneté du sepsis, l'intensité de la dysfonction endothéliale, le tonus préalable des vaisseaux et bien sûr de leur diamètre. Il est intéressant de noter que dans les études expérimentales le type de vasopresseur et leur posologie apparaissent comme secondaires mais que le remplissage vasculaire des animaux est déterminant : les vasoconstricteurs font chuter le débit cardiaque et les débits régionaux ainsi que la densité des capillaires perfusés lorsque que les animaux ne reçoivent pas de remplissage préalable et en cours d'expérimentation [41,43]. Ainsi, comme noté par Morelli et al. [62] chez l'homme en choc septique, la microcirculation semble plus dépendante du statut volémique que du type de vasopresseur utilisé.

Au vu des essais comparatifs publiés, le choix du vasopresseur doit pour l'instant s'orienter vers la noradrénaline. On dispose en effet d'un recul important dans l'utilisation de cette molécule. La dopamine a un effet délétère par le biais des troubles du rythme qu'elle favorise et peut-être aussi par ses effets hormonaux et immunomodulateurs [86], et doit être abandonnée. Il existe un doute, issu des études animales, sur l'effet délétère de l'adrénaline mais les données cliniques sont insuffisantes pour en juger chez l'homme. S'ajoute à ces données insuffisantes le fait que l'adrénaline augmente la concentration du lactate sanguin, ce qui complique la surveillance des patients en insuffisance circulatoire. La vasopressine, moins populaire en France, mérite probablement une attention particulière. Elle permet indéniablement de réduire les doses de noradrénaline lorsque celle-ci lui est associée et la méta-analyse des essais contrôlés rapporte un gain sur la survie en comparaison avec la noradrénaline [68]. La terlipressine, moins étudiée chez l'homme, a récemment donné des résultats prometteurs qui restent à confirmer.

Quand administrer le vasopresseur ?

Comme dans les autres types de choc, au cours du choc septique, en parallèle du traitement de l'infection, il y a urgence à rétablir une pression artérielle et un débit cardiaque permettant la perfusion des organes et ainsi stopper le processus qui aggrave la dette en oxygène [87-89]. Les recommanda-

tions actuelles sont de tenter de restaurer à la fois le débit cardiaque et la PA par le remplissage vasculaire [2]. Ce n'est qu'une fois constaté l'échec de ce traitement bien conduit que les vasopresseurs doivent être utilisés. Ça n'est d'ailleurs qu'à partir de cet instant que l'on doit parler de choc septique. Comme le caractère adéquat ou non du remplissage vasculaire est bien difficile à juger en pratique (et cela sort du cadre de cette mise au point), et qu'une PAM trop basse, inférieure à 60 mmHg par exemple, surtout si elle s'accompagne d'une PA diastolique inférieure à 40 mmHg, peut faire courir un danger imminent, beaucoup de praticiens commencent le vasopresseur avant obtention d'une volémie « correcte ». Cette attitude met en danger la microcirculation, en particulier des extrémités si l'hypovolémie est encore profonde. Cependant, une étude sur un modèle murin de choc septique a montré que l'administration précoce de noradrénaline, accompagnant le remplissage vasculaire, n'avait pas d'effet délétère, améliorerait la perfusion splanchnique, diminuait le taux de lactate tout en diminuant le volume de remplissage nécessaire, par rapport à l'attitude classique faisant se succéder remplissage « adéquat » puis vasopresseur [90]. Une étude récente chez l'homme [60] a montré que même en débutant la noradrénaline avant complétion du remplissage, on observait une amélioration de la microcirculation musculaire à l'éminence thénar, sans effet secondaire notable. Avec les réserves nécessaires liées au caractère indirect des données issues d'études de la microcirculation périphérique, ce travail conforte dans l'idée que la noradrénaline peut être débutée tôt. Cela peut avoir un effet épidémiologique « collatéral » en faisant porter par excès le diagnostic de choc septique plutôt que de sepsis sévère. Cela ne porte probablement pas atteinte aux patients mais pourrait expliquer pourquoi il semble exister deux types bien distincts de choc septique, aux pronostics bien différents : ceux avec lactate élevé et les autres (peut être des sepsis sévères traités tôt par vasopresseurs ?) [91].

Que surveiller ?

La surveillance au cours du choc septique englobe bien sûr la surveillance des effets des vasopresseurs. Les paramètres macro-hémodynamiques, de perfusion régionale, métaboliques, et de microperfusion périphérique, chacun pris isolément, ne permettent pas d'appréhender tous les effets des vasopresseurs. Il est ainsi préférable pour certains d'adopter une forme de surveillance « multimodale » [92]. Pour l'instant les moyens de surveiller les perfusions régionales sont limités. L'application clinique de la mesure du débit splanchnique par la tonométrie gastrique se heurte encore à des problèmes techniques et des difficultés d'interprétation [93]. La seule perfusion régionale accessible mais de façon très indirecte est la perfusion rénale par la mesure de la

diurèse horaire. Elle n'est fiable cependant que si l'insuffisance rénale n'est pas encore installée [94].

Les paramètres cliniques macro-hémodynamiques accessibles en routine se limitent à la PA, la fréquence cardiaque ainsi que le débit cardiaque dont l'intérêt de la mesure reste débattu [95]. La saturation du sang veineux mêlé ou cave supérieure (ScvO₂), dans la phase initiale de traitement, rend compte de l'insuffisance du transport en O₂, en général due au bas débit par hypovolémie et/ou à une consommation en O₂ trop élevée. Une fois passées les premières heures de traitement la ScvO₂ est en général élevée et suivre son évolution n'a pas fait la preuve de son utilité. Le lactate est un paramètre métabolique de première importance et son élévation rend compte de la souffrance tissulaire, en général liée à l'hypoperfusion. Il a l'inconvénient de se modifier avec une certaine inertie sous l'effet des traitements.

La surveillance de la microcirculation périphérique (StO₂ musculaire, perfusion capillaire sublinguale), très en vogue, apporte des informations partielles. Au début du traitement, dans la phase précoce, lorsqu'il existe à l'évidence un bas débit et/ou une hypotension marquée, l'évolution de ces deux paramètres est parallèle à celle des paramètres macro-hémodynamiques [96-98]. Il est donc à notre avis bien plus simple de surveiller la PA.

Récemment, Ait-Oufella et al. [64,99] ont publié deux études évaluant l'intérêt d'observer et quantifier les marbrures cutanées. Un score de marbrures allant de 0 à 5 était fortement corrélé à la mortalité [99]. Les auteurs ont mis en évidence une étroite corrélation entre le score de marbrures d'une part, et la StO₂ musculaire périphérique, le lactate sanguin et un score de défaillances d'organes d'autre part [64]. Dans l'attente d'études complémentaires, ces résultats incitent à préférer surveiller les marbrures cutanées plutôt que d'autres indices plus sophistiqués de microperfusion périphérique. Notons toutefois que rien n'indique que le score de marbrures, comme pour la StO₂ et la microperfusion sub-linguale, pourrait être un moyen fiable, pris isolément, pour titrer les vasopresseurs. Pour notre part, dans notre pratique quotidienne, la persistance de marbrures cutanées intenses ou étendues nous incite à suspecter un surdosage en vasopresseur et à tenter d'en diminuer la posologie par le remplissage vasculaire itératif.

Une fois passées les premières heures, macro et microcirculation deviennent dans une certaine mesure indépendantes, surtout si le patient reçoit des vasopresseurs. Même en l'absence de marbrures cutanées, la microperfusion périphérique sublinguale ou la StO₂ à l'éminence thénar peuvent être encore très perturbées. Certains proposent alors d'associer aux paramètres cliniques et biologiques classiques (PA, diurèse, lactate) la surveillance d'une microperfusion périphérique. Il est cependant pour l'instant impossible de dire si l'évolution de cette microcirculation rend compte de façon fiable de celle de microcirculations plus profondes et plus

importantes pour la préservation des fonctions d'organes comme le foie, le rein ou l'intestin. De surcroît, la manipulation de cette microcirculation avec nos vasopresseurs non sélectifs disponibles n'est pas possible sans perturber l'équilibre macro-hémodynamique obtenu (et vice versa). Pour cela il faudra attendre que des molécules ciblant plus spécifiquement les perturbations microcirculatoires du sepsis (Tableau 1) soient disponibles en clinique, ou que l'utilisation de vasodilatateurs comme les donneurs de NO aient fait la preuve de leur efficacité [100].

Dans l'attente de nouvelles données, les maîtres-mots de la surveillance des effets des vasopresseurs, mais aussi de toutes les interventions à visée hémodynamique au cours du choc septique, restent donc pour nous très classiques : PA, diurèse, lactate, coloration/marbrures cutanées et réévaluation aussi fréquente que possible des besoins en remplissage vasculaire.

Conclusion

En conclusion, l'utilisation des vasopresseurs actuels dans le traitement du choc septique fait appel à des molécules non sélectives dont l'action sur la macrocirculation est appréciable facilement en clinique mais dont les effets sur la microcirculation (modifiée de façon hétérogène dans les organes et entre les organes), restant inégaux et parfois délétères, ne sont pas appréciables en globalité par les techniques actuelles de surveillance. La noradrénaline est actuellement le vasopresseur à préférer, même si certaines molécules semblent prometteuses (vasopressine, terlipressine). Quant à choisir un niveau de PAM à atteindre, il est admis qu'un niveau de PAM < 60 mmHg est associé à un mauvais pronostic, et qu'un niveau supérieur à 70 mmHg aurait peu d'intérêt, ce qui fixe actuellement l'objectif d'adaptation thérapeutique à 65-70 mmHg.

Conflit d'intérêt : G. Muller et T. Boulain déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Angus DC, van der Poll T (2013) Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 369:840-51
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39:165-228
3. López A, Lorente JA, Steingrub J, et al (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:21-30
4. Juffemans NP, Vervloet MG, Daemen-Gubbels CR, et al (2010) A dose-finding study of methylene blue to inhibit nitric oxide

- actions in the hemodynamics of human septic shock. *Nitric Oxide* 22:275–80
5. Su F, Huang H, Akieda K, et al (2010) Effects of a selective iNOS inhibitor vs norepinephrine in the treatment of septic shock. *Shock* 34:243–9
 6. Tunctan B, Korkmaz B, Sari AN, et al (2012) A novel treatment strategy for sepsis and septic shock based on the interactions between prostanoids, nitric oxide, and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 11:121–50
 7. Warrillow S, Egi M, Bellomo R (2006) Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study of a potassium channel blocker in patients with septic shock. *Crit Care Med* 34:980–5
 8. Morelli A, Lange M, Ertmer C, et al (2007) Glibenclamide dose response in patients with septic shock: Effects on norepinephrine requirements, cardiopulmonary performance, and global oxygen transport. *Shock* 28:530–5
 9. Gotes J, Kasian K, Jacobs H, et al (2012) Benefits of ethyl gallate vs norepinephrine in the treatment of cardiovascular collapse in *Pseudomonas aeruginosa* septic shock in dogs. *Crit Care Med* 40:560–72
 10. Changsirivathanathamrong D, Wang Y, Rajbhandari D, et al (2011) Tryptophan metabolism to kynurenine is a potential novel contributor to hypotension in human sepsis. *Crit Care Med* 39:2678–83
 11. Rehberg S, Yamamoto Y, Sousse L, et al (2012) Selective V(1a) agonism attenuates vascular dysfunction and fluid accumulation in ovine severe sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 303: H1245–1254
 12. Panayiotou CM, Baliga R, Stidwill R, et al (2010) Resistance to endotoxin shock in mice lacking natriuretic peptide receptor-A. *Br J Pharmacol* 160:2045–54
 13. Carlson BE, Arciero JC, Secomb TW (2008) Theoretical model of blood flow autoregulation: roles of myogenic, shear-dependent, and metabolic responses. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H1572–1579
 14. Matsuda N, Hattori Y (2007) Vascular biology in sepsis: pathophysiological and therapeutic significance of vascular dysfunction. *J Smooth Muscle Res* 43:117–37
 15. Feihl F, Waeber B, Liaudet L (2001) Is nitric oxide overproduction the target of choice for the management of septic shock? *Pharmacol Ther* 91:179–213
 16. Titheradge MA (1999) Nitric oxide in septic shock. *Biochim Biophys Acta* 1141:437–55
 17. De Cruz SJ, Kenyon NJ, Sandrock CE (2009) Bench-to bedside review: the role of nitric oxide in sepsis. *Expert Rev Respir Med* 3:511–21
 18. Wanecek M, Weitzberg E, Rudehill A, Oldner A (2000) The endothelin system in septic and endotoxin shock. *Eur J Pharmacol* 407:1–15
 19. Levy B, Collin S, Sennoun N, et al (2010) Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med* 36:2019–29
 20. Ince C (2005) The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 9(Suppl 4):S13–9
 21. Pichot C, Gélouën A, Ghignone M, Quintin L (2010) Alpha-2 agonists to reduce vasopressor requirements in septic shock? *Med Hypotheses* 75:652–6
 22. Collin S, Levy B (2008) Pathophysiological mechanisms of vascular hyporesponsiveness in shock states. *Reanimation* 17:101–10
 23. Brown SM, Lanspa MJ, Jones JP, et al (2013) Survival after Shock Requiring High-Dose Vasopressor Therapy. *Chest* 143:664–71
 24. Schmidt C, Höcherl K, Kurt B, Bucher M (2008) Role of nuclear factor-kappaB-dependent induction of cytokines in the regulation of vasopressin V1A-receptors during cecal ligation and puncture-induced circulatory failure. *Crit Care Med* 36:2363–72
 25. Vincent JL (2001) Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med* 27(Suppl 1):S80–S92
 26. Dünser MW, Brunauer A (2012) One step back for adenosine triphosphate-sensitive potassium channel inhibition in sepsis but progress in the quest for the optimum vasopressor. *Crit Care Med* 40:1377–8
 27. Gelman S, Mushlin PS (2004) Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. *Anesthesiology* 100:434–9
 28. Kakizoe E, Kobayashi Y, Shimoura K, et al (1993) Spectrophotometric study of alpha-adrenoceptors affecting microcirculation of rat skin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 20:421–7
 29. Kwan DC (1999) Heterogeneity of vascular smooth muscle alpha-adrenoceptors in canine blood vessels. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 26:822–3
 30. Suzuki Y, Satoh S, Oyama H, et al (1993) Regional differences in the vasodilator response to vasopressin in canine cerebral arteries in vivo. *Stroke* 24:1049–53
 31. Woolsey CA, Coopersmith CM (2006) Vasoactive drugs and the gut: is there anything new? *Curr Opin Crit Care* 12:155–9
 32. Andersson A, Rundgren M, Kalman S, et al (2012) Gut microcirculatory and mitochondrial effects of hyperdynamic endotoxaemic shock and norepinephrine treatment. *Br J Anaesth* 108:254–61
 33. Morimatsu H, Ishikawa K, May CN, et al (2012) The systemic and regional hemodynamic effects of phenylephrine in sheep under normal conditions and during early hyperdynamic sepsis. *Anesth Analg* 115:330–42
 34. Hildebrand LB, Krejci V, Sigurdsson GH (2004) Effects of dopamine, dobutamine, and dexmedetomidine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract during sepsis and anesthesia. *Anesthesiology* 100:1188–97
 35. Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Giovannini I, et al (2005) Epinephrine induces tissue perfusion deficit in porcine endotoxin shock: evaluation by regional CO(2) content gradients and lactate-to-pyruvate ratios. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288:G586–G592
 36. Di Giandomasso D, Bellomo R, May CN (2005) The haemodynamic and metabolic effects of epinephrine in experimental hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 31:454–62
 37. Krejci V, Hildebrand LB, Sigurdsson GH (2006) Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med* 34:1456–63
 38. Hildebrand LB, Krejci V, Jakob SM, et al (2007) Effects of vasopressin on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in anesthetized pigs in septic shock. *Anesthesiology* 106:1156–67
 39. Westphal M, Freise H, Kehrel BE, et al (2004) Arginine vasopressin compromises gut mucosal microcirculation in septic rats. *Crit Care Med* 32:194–200
 40. Asfar P, Pierrot M, Veal N, et al (2003) Low-dose terlipressin improves systemic and splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats. *Crit Care Med* 31:215–20
 41. Pullamsetti SS, Maring D, Ghofrani HA, et al (2006) Effect of nitric oxide synthase (NOS) inhibition on macro- and microcirculation in a model of rat endotoxic shock. *Thromb Haemost* 95:720–7
 42. Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J, Vicaut E (2006) Effects of vasopressin, norepinephrine, and L-arginine on intestinal microcirculation in endotoxemia. *Crit Care Med* 34:1752–7
 43. Nacul FE, Guia IL, Lessa MA, Tibiriçá E (2010) The effects of vasoactive drugs on intestinal functional capillary density in endotoxemic rats: intravital video-microscopy analysis. *Anesth Analg* 110:547–54
 44. Knotzer H, Maier S, Dünser MW, et al (2006) Arginine vasopressin does not alter mucosal tissue oxygen tension and oxygen supply in an acute endotoxemic pig model. *Intensive Care Med* 32:170–4

45. van Haren FM, Rozendaal FW, van der Hoeven JG (2003) The effect of vasopressin on gastric perfusion in catecholamine-dependent patients in septic shock. *Chest* 124:2256–60
46. Morelli A, Rocco M, Conti G, et al (2004) Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med* 30:597–604
47. Guerin JP, Levraut J, Samat-Long C, et al (2005) Effects of dopamine and norepinephrine on systemic and hepatosplanchnic hemodynamics, oxygen exchange, and energy balance in vasoplegic septic patients. *Shock* 23:18–24
48. 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
49. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL (2003) Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 31:1659–67
50. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al (2009) Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care* 13:R92
51. Morelli A, Lange M, Ertmer C, et al (2008) Short-term effects of phenylephrine on systemic and regional hemodynamics in patients with septic shock: a crossover pilot study. *Shock* 29:446–51
52. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al (2008) Phenylephrine vs norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 12:R143
53. Burban M, Hamel JF, Tabka M, et al (2013) Renal macro- and microcirculation autoregulatory capacity during early sepsis and norepinephrine infusion in rats. *Crit Care* 17:R139
54. Holmes CL (2005) Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 11:413–7
55. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28:2729–32
56. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al (2005) Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33:780–6
57. Derudder S, Cheisson G, Mazoit JX, et al (2007) Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med* 33:1557–62
58. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, et al (2010) Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med* 36:1813–25
59. Thooft A, Favory R, Salgado DR, et al (2011) Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care* 15:R222
60. Georger JF, Hamzaoui O, Chaari A, et al (2010) Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive Care Med* 36:1882–9
61. Jhanji S, Stirling S, Patel N, et al (2009) The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med* 37:1961–6
62. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al (2011) Effects of vasopressinergic receptor agonists on sublingual microcirculation in norepinephrine-dependent septic shock. *Crit Care* 15:R217
63. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al (2011) Short-term effects of terlipressin bolus infusion on sublingual microcirculatory blood flow during septic shock. *Intensive Care Med* 37:963–9
64. Ait-Oufella H, Joffre J, Boelle PY, et al (2012) Knee area tissue oxygen saturation is predictive of 14-day mortality in septic shock. *Intensive Care Med* 38:976–83
65. Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, et al (2009) Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Crit Care Med* 37:2875–81
66. Boerman EC (2010) Heterogeneity in microcirculatory blood flow and heterogeneity in observations. *Crit Care Med* 38:1227–8
67. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al (2008) Vasopressin vs norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:877–87
68. Serpa Neto A, Nassar AP Junior, Cardoso SO, et al (2012) Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Crit Care* 16:R154
69. Daley MJ, Lat I, Mieure KD, et al (2013) A comparison of initial monotherapy with norepinephrine vs vasopressin for resuscitation in septic shock. *Ann Pharmacother* 47:301–10
70. Martin C, Viviand X, Leone M, Thirion X (2000) Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 28:2758–65
71. Sakr Y, Reinhart K, Vincent J-L, et al (2006) Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 34:589–97
72. Boulain T, Runge I, Bercault N, et al (2009) Dopamine therapy in septic shock: detrimental effect on survival? *J Crit Care* 24:575–82
73. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al (2010) Efficacy and safety of dopamine vs norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 33:375–80
74. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 362:779–89
75. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL (2012) Dopamine vs norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*. *Crit Care Med* 40:725–30
76. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM (2004) Differing effects of epinephrine, norepinephrine, and vasopressin on survival in a canine model of septic shock. *Am J Physiol* 287:H2545–2554
77. Annane D, Vignon P, Renault A, et al (2007) Norepinephrine plus dobutamine vs epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 370:676–84
78. Flancbaum L, Dick M, Dasta J, et al (1997) A dose response study of phenylephrine in critically ill, septic surgical patients. *Eur J Clin Pharmacol* 51:461–5
79. De Backer D (2013) Interactions macro- et microcirculatoires dans le choc. *Réanimation* 22:191–5
80. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al (2005) Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 31:1066–71
81. Dünser MW, Ruokonen E, Pettilä V, et al (2009) Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care* 13:R181
82. Johnson PC (1986) Autoregulation of blood flow. *Circ Res* 59:483–95
83. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, et al (2007) Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27–28 April 2006. *Intensive Care Med* 33: 575–90
84. Badin J, Boulain T, Ehrmann S, et al (2011) Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Crit Care* 15:R135
85. Takala J (2010) Should we target blood pressure in sepsis? *Crit Care Med* 38(10 Suppl):S613–9
86. Beck GCh, Brinkkoetter P, Hanusch C, et al (2004) Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care* 8:485–91
87. Dunham CM, Siegel JH, Weireter L, et al (1991) Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 19:231–43

88. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–77
89. Corrêa TD, Vuda M, Blaser AR, et al (2012) Effect of treatment delay on disease severity and need for resuscitation in porcine fecal peritonitis. *Crit Care Med* 40:2841–9
90. Sennoun N, Montemont C, Gibot S, et al (2007) Comparative effects of early vs delayed use of norepinephrine in resuscitated endotoxic shock. *Crit Care Med* 35:1736–40
91. Hernandez G, Bruhn A, Castro R, et al (2012) Persistent Sepsis-Induced Hypotension without Hyperlactatemia: A Distinct Clinical and Physiological Profile within the Spectrum of Septic Shock. *Crit Care Res Pract* 2012:536852
92. Hernandez G, Bruhn A, Castro R, Regueira T (2012) The holistic view on perfusion monitoring in septic shock. *Curr Opin Crit Care* 18:280–6
93. Palizas F, Dubin A, Regueira T, et al (2009) Gastric tonometry vs cardiac index as resuscitation goals in septic shock: a multicenter, randomized, controlled trial. *Crit Care* 13:R44
94. Benes J, Chvojka J, Sykora R, et al (2011) Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: an experimental study. *Crit Care* 15:R256
95. Morris CG, Pearse RM (2009) Pro-con debate: We should not measure cardiac output in critical care. *The Journal of the Intensive Care Society (London)* 10:8–12
96. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al (2006) The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 34:403–8
97. Pottecher J, Derudder S, Teboul JL, et al (2010) Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med* 36:1867–74
98. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, et al (2010) Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 36:949–55
99. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, et al (2011) Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med* 37:801–7
100. Lupp C, Baasner S, Ince C, et al (2013) Differentiated control of deranged nitric oxide metabolism: a therapeutic option in sepsis? *Crit Care* 17:311
101. Hirst GDS, Edwards FR (1989) Sympathetic neuroeffector transmission in arteries and arterioles. *Physiol Rev* 69:546–604
102. Davis MJ, Ferrer PN, Gore RW (1986) Vascular anatomy and hydrostatic pressure profile in the hamster cheek pouch. *Am J Physiol* 250:H291–H303
103. Welsh DG, Segal SS (1996) Muscle length directs sympathetic nerve activity and vasomotor tone in resistance vessels of hamster retractor. *Circ Res* 79:551–9
104. Holtz J (1996) Peripheral Circulation: Fundamental Concepts, Comparative Aspects of Control in Specific Vascular Sections, and Lymph Flow. In: *Comprehensive human physiology*, vol 2, Greger R, Windhorst U (Eds), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp 1865-915
105. Fung Y C (1984) Biomechanics. In: *Circulation*, Springer-Verlag, New York, p. 11
106. Pries AR, Secomb TW (2009) Origins of heterogeneity in tissue perfusion and metabolism. *Cardiovasc Res* 81:328–35
107. Bevan JA (1979) Some bases of differences in vascular response to sympathetic activity. *Circ Res* 45:161–71
108. Pries AR, Secomb TW (2008) Blood Flow in Microvascular Networks. In: *Microcirculation (Second Edition)*, Tuma RF, Durán WN, Ley K (Eds), Elsevier, pp 3-36
109. Holmes CL, Walley KR (2004) Vasopressin in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 10:442–8
110. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al (2009) Continuous terlipressin vs vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 13:R130
111. Rodríguez-Núñez A, Oulego-Erroz I, Gil-Antón J, et al (2010) Continuous terlipressin infusion as rescue treatment in a case series of children with refractory septic shock. *Ann Pharmacother* 44:1545–53
112. Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, et al (2010) Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care* 14:R142
113. Monnet X, Jabot J, Maizel J, et al (2011) Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. *Crit Care* 39:689–94
114. Persichini R, Silva S, Teboul JL, et al (2012) Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Crit Care Med* 40:3146–53
115. Jakob SM, Ruokonen E, Takala J (2002) Effects of dopamine on systemic and regional blood flow and metabolism in septic and cardiac surgery patients. *Shock* 18:8–13