



**HAL**  
open science

# Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'adrénaline et de la noradrénaline chez l'enfant

Mehdi Oualha

► **To cite this version:**

Mehdi Oualha. Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'adrénaline et de la noradrénaline chez l'enfant. Médecine humaine et pathologie. Université René Descartes - Paris V, 2013. Français. NNT : 2013PA05P621 . tel-00955862

**HAL Id: tel-00955862**

**<https://theses.hal.science/tel-00955862>**

Submitted on 5 Mar 2014

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

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

**UNIVERSITE PARIS DESCARTES**

**FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES**

ECOLE DOCTORALE MEDICAMENT, TOXICOLOGIE, CHIMIE ET  
ENVIRONNEMENT

*Année 2013*

*N°*

**THESE**

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS DESCARTES

Présentée et soutenue publiquement par

**Mehdi OUALHA**

Le 25 Novembre 2013

**MODELISATION PHARMACOCINETIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE DE  
L'ADRENALINE ET DE LA NORADRENALINE CHEZ L'ENFANT**

Jury :

Professeur Jacques DURANTEAU

Professeur Nicolas SIMON

Professeur Jean-Marc TRELUYER

Docteur Odile SPREUX-VAROQUAUX

Docteur Saïk URIEN

## TABLE DES MATIERES :

<b>REMERCIEMENTS :</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS :</b> .....	<b>10</b>
<b>RESUME :</b> .....	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>16</b>
<b>LES CATECHOLAMINES :</b> .....	<b>17</b>
<b>I. Métabolisme des catécholamines :</b> .....	<b>17</b>
A. Catécholamines endogènes :.....	17
B. Catécholamines exogènes :.....	30
<b>II. Effets des catécholamines :</b> .....	<b>31</b>
A. Interaction catécholamine-récepteur :.....	32
B. Effets régionaux et systémiques de l'interaction agoniste-récepteur adrénergique :.....	43
C. Effets de l'âge :.....	52
<b>III. Utilisation des catécholamines exogènes en pratique clinique :</b> .....	<b>55</b>
A. La défaillance hémodynamique :.....	55
B. Catécholamines et défaillance hémodynamique :.....	58
<b>IV. Etudes pharmacologiques des catécholamines exogènes :</b> .....	<b>71</b>
A. Dopamine :.....	71
B. Dobutamine :.....	75
C. Adrénaline :.....	76
D. Noradrénaline :.....	79
<b>PRINCIPES DE LA MODELISATION PHARMACOLOGIQUE :</b> .....	<b>82</b>
<b>I. Rappels pharmacologiques :</b> .....	<b>82</b>
A. La pharmacocinétique :.....	83
B. La pharmacodynamie :.....	85
<b>II. Principe général de la modélisation :</b> .....	<b>88</b>
A. La modélisation pharmacocinétique :.....	89
B. La modélisation pharmacodynamique :.....	89
C. Modélisation en pharmacologie classique :.....	92
<b>III. Modélisation par l'approche de population :</b> .....	<b>94</b>
A. Approche de population - Principe général :.....	94
B. Méthodologie de la modélisation par approche de population :.....	95
C. Particularités pédiatriques de la modélisation par approche de population : 106	
D. Application aux perfusions de catécholamines chez l'enfant :.....	108
<b>PROBLEMATIQUE :</b> .....	<b>113</b>
<b>HYPOTHESE DE TRAVAIL :</b> .....	<b>114</b>
<b>OBJECTIFS :</b> .....	<b>115</b>
<b>L'ETUDE « INOPED » :</b> .....	<b>116</b>
<b>I. Principe général :</b> .....	<b>116</b>
A. Centres participants :.....	117
B. Période d'étude :.....	117
C. Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion :.....	117
<b>II. Protocole de l'étude.....</b>	<b>118</b>
A. Les temps de prélèvements :.....	118

B. Technique, stockage et acheminement de prélèvement :.....	119
C. Technique de dosages : .....	120
D. Organisation des données : .....	122
<b>TRAVAUX REALISES : .....</b>	<b>124</b>
<b>I. L'administration intraveineuse continue des catecholamines : délai et stabilité .....</b>	<b>124</b>
A. Problématique et objectifs :.....	124
B. Article :.....	126
C. Discussion : .....	140
<b>II. Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'adrénaline : Prévention du syndrome de bas débit cardiaque post opératoire chez l'enfant.....</b>	<b>141</b>
A. Problématique et objectifs :.....	141
B. Article :.....	143
C. Résultats complémentaires:.....	186
D. Discussion: .....	189
<b>III. Pharmacocinétique et pharmacodynamique de population de la noradrénaline dans le traitement de l'hypotension artérielle chez l'enfant.</b>	<b>203</b>
A. Problématique et objectifs :.....	203
B. Article :.....	205
C. Résultats complémentaires : .....	238
D. Discussion : .....	240
<b>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES : .....</b>	<b>250</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :.....</b>	<b>251</b>
<b>PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS.....</b>	<b>274</b>

## **REMERCIEMENTS :**

Je remercie tout d'abord le Pr Jean-Marc Tréluyer, mon directeur de thèse : Il a été celui qui m'a donné le goût de la recherche clinique, le sens du travail scientifique et la conviction que la pharmacologie était un réel atout à la prise en charge quotidienne des patients. Je voudrais aussi le remercier pour son esprit positif, constructif et enthousiaste qui est une aide précieuse et essentielle à la réalisation d'un travail de recherche.

Je remercie tout particulièrement le Dr Saïk Urien, mon enseignant de la modélisation. Sa disponibilité, sa gentillesse, son acuité et son expérience ont accompagné tous ces moments d'échanges particulièrement enrichissants. Il a su me donner les clefs de la compréhension de ce domaine nouveau pour moi et le goût pour cette méthode.

Je remercie le Dr Odile Spreux-Varoquaux, qui a précocement et activement participé à l'élaboration du projet, et également grandement contribué à l'aboutissement de ce travail. Je garderai enfin le souvenir de son accueil chaleureux et enthousiaste dans son laboratoire ainsi que celui de sa disponibilité.

Je remercie le Pr Jacques Duranteau et le Pr Nicolas Simon qui m'ont fait l'honneur d'être les rapporteurs de ce travail.

Je remercie Sandra Colas, qui m'a particulièrement aidé à mener à bien l'élaboration du projet, qui a été un moteur incontournable des inclusions des patients. Je garderai en bon souvenir ses doux rappels à l'ordre, aussi adroits qu'efficaces.

Je remercie Marie Godard, Coralie Sanchez, Saphia Faked et Agnès Cimerman, les quatre assistantes de recherche clinique qui se sont succédées et ont veillé au bon respect du protocole. Je garderai en souvenir votre professionnalisme, votre bonne humeur et votre compréhension.

Je remercie Mme Diagne et toute l'équipe du centre d'investigation clinique qui ont permis la validité des prélèvements grâce à une rigueur indiscutable. Elle a su mettre de l'ordre là où je faillis et tenir à jour le déroulement de l'étude là où je m'égarais.

Je remercie Isabelle Drouet et Brigitte Hubert pour leur disponibilité et réactivité à réaliser les dosages en un temps record. Je garderai en souvenir votre chaleureux accueil les rares fois où j'ai pu assister aux techniques de dosage des catécholamines.

Je remercie Astrid Ichaï pour son accueil, sa bonne humeur, sa générosité. Elle a été d'une précieuse aide dans mon parcours administratif de thésard de la première année jusqu'au jour de la soutenance. Je garderai aussi en souvenir sa « positive attitude ».

Je remercie l'ensemble de mes collègues de l'unité de recherche clinique Paris Centre, Frantz, Elodie, Floris, Naïm, Déborah, Lydia, Sihem, Nontiya et Patumrat ; pour leur bonne humeur, leur complicité, leur aide ainsi que leur accueil.

Je remercie le Dr Philippe Pouard, responsable de la réanimation chirurgicale cardiaque pédiatrique pour avoir non seulement accepté de participer à l'étude mais aussi pour m'avoir encouragé et pour avoir sensibilisé l'ensemble de son équipe à la bonne réalisation des inclusions. Je remercie particulièrement Alice Bordessoule ; elle a été d'une efficacité redoutable, je garderai aussi en souvenir les moments partagés, à la cafétéria mais aussi en réanimation. Un mot particulier pour Irène D'Agostino ma collègue de bureau, qui a aussi participé à l'inclusion des patients qui manquaient et à Simone Gioani. Enfin, un merci à toute l'équipe de ce service.

Je remercie le Pr Philippe Hubert, mon maître en réanimation pédiatrique. Son exigence du juste, du vrai, du sens ; sa rigueur intellectuelle et humaine et son humilité forcent le respect et suscitent mon admiration.

Je remercie Laurent Dupic. Il est le premier à m'avoir encouragé à initier ce travail. Il a été aussi celui qui m'a particulièrement épaulé tout au long de mes débuts difficiles, je ne l'oublierai pas.

Je remercie Fabrice Lesage. Sa rigueur, son exigence, et surtout son aide ont aussi permis le bon déroulement de l'étude. Par sa justesse, Il a été celui qui a su me donner la dimension de mon parcours professionnel.

Je remercie Laure deSaintblanquat. Son support indéfectible, son écoute, son bon sens, sa maturité et sa gentillesse ont su me donner confiance. Je te dois beaucoup !

Je remercie tous mes collègues de réanimation : Sandrine Jean, Jérôme Rambaud, Olivier Bustarret, Christelle Joffre, Anne Crucis, Mathilde Planchon, Agnès Giuseppi, Jean Bergounioux, Martin Castelle, Elsa Kermorvant et tous les internes de pédiatrie qui ont participé aux inclusions.

Je remercie l'ensemble de l'équipe paramédicale des deux services ayant participé à l'étude, la qualité des prélèvements prouve leur implication, leur professionnalisme et ce malgré les conditions de menace vitale. Un grand Merci !!

Je renouvelle mon remerciement à tous mes collègues médecins qui m'ont libéré du temps, indispensable, à la finalisation de ce travail.

Je remercie le Pr Jamil Hamza pour son accueil dans son service, son soutien à mon projet professionnel. Je remercie aussi Florence Moulin pour son écoute, je suis ravi d'être ton collègue pour j'espère, longtemps.

Je tiens à remercier spécialement Elisabeth Richard, Corrine Legall, Marie-Christine Garcia et Aurore Agogue pour leur aide précieuse dans le recueil de données.

Je ne voudrais pas oublier Serge, grâce à qui j'ai pu obtenir la quasi totalité des documents bibliographiques. Un grand merci !

Je veux aussi remercier ceux qui m'ont marqué et aidé tout au long de mon parcours professionnel : Le Dr Patrick Daoud, il a été le premier à m'encourager à choisir la réanimation pédiatrique comme métier ; Loïc de Pontual pour qui j'ai de l'amitié ; le Pr Dominique Gendrel pour ses encouragements et son témoignage inoubliable le jour la soutenance de ma thèse d'exercice ; le Pr Guy Leverger pour son soutien, le Pr Judith Landman pour ses conseils, le Pr Gérard Chéron pour son aide, le Pr Albert Bensman pour ses encouragements et son amitié ; le Pr Christophe Faisy pour son esprit enthousiaste, Jean-Marc Tadié pour des souvenirs de complicité bien amusants et enfin tout particulièrement le Pr Christophe Delclaux, mon directeur de Master 2, pour son état d'esprit d'encadrement, de soutien et d'amitié ; il a été celui qui m'a introduit dans le circuit de la recherche et encouragé à le poursuivre.

Je voudrais aussi saluer mes amis les plus proches, Arsène, Fadi et Vassil (les copains d'ailleurs devenus d'ici), Pierre-Louis, Xavier et Marilynne (le Bondy club).

Une pensée toute particulière et intime pour Gérard Istria, pour qui le bien est partout et le mal nulle part, pour qui le soleil est toujours radieux, pour qui l'idéal est nécessaire, enfin pour qui les noces de l'été étaient, sont et seront à Tipasa.

Je garde le meilleur pour la fin, ma famille. A mon frère que j'ai que trop peu et mal connu, tu me manques. A mon père, forçat du travail, du mérite et de la ténacité, par ton exemple, j'ai pu atteindre ce qui me paraissait irréalisable. A ma mère, femme de devoir et de dévouement pour ses enfants, nous sommes j'espère ta fierté. A ma sœur pour qui j'ai de l'admiration, la condition n'est ni le début, ni la fin mais la volonté.

A Inès, ma moitié, mon refuge, ma boussole, mon épouse, mon premier et dernier amour : elle a été à mes côtés sans relâche tout au long de mon parcours et davantage dans les moments de doute; admirable elle associe vie professionnelle brillante et vie familiale équilibrée, chapeau !! Je lui dédie ce travail.

A mes fistons adorés : Adel, mon aîné ; Elias, mon second, vous m'avez manqué et j'ai hâte de vous retrouver, vous taquiner, vous poursuivre, vous gronder, vous gâter, vous chérir : vivre avec vous !!

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

ADME : absorption, distribution, métabolisme, élimination

AMP : adénosine monophosphate

ARN : acide ribonucléique

ATP : adénosine triphosphate

C : concentration

Ca<sub>2</sub><sup>+</sup> : ion calcium

CL: clairance

CYP : cytochrome P450

COMT : Catéchol-O- Méthyl Transférase

DA : dopaminergique

FC: fréquence cardiaque

FOCE: First Order Conditionnal Estimates

GDP: guanosine diphosphate

GTP: guanosine triphosphate

K<sub>10</sub> : constante de temps d'élimination

MAO: monoamine oxydase

NONMEM: NON Linear Mixed Effects Model.

NPDE: normalized prediction distribution errors

O<sub>2</sub>: oxygène

PA : pression artérielle

PAM : pression artérielle moyenne

PELOD: Pediatric Logistic Organ Dysfunction

PM : poids moléculaire

PCA: post conceptional age

PNA: post antal age

PVC : pression veineuse centrale

$Q_c$  : débit cardiaque

RACHS-1: Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery 1

RVS : résistances vasculaires systémiques

RVP : résistances vasculaires pulmonaires

SAEM: Stochastic Approximation Expectation Maximization

SAPS II: New Simplified Acute Physiology Score

$T_{1/2}$ : demi-vie d'élimination

V : volume de distribution

VPC: Visual Predictive Checks

VES : volume d'éjection systolique

## RESUME :

Les effets des catécholamines en réanimation sont peu prédictibles. La variabilité interindividuelle des observations est d'origine multifactorielle dont des facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, dépendant de caractéristiques constitutionnelles et acquises de chaque individu. Les posologies de l'adrénaline et de la noradrénaline chez l'enfant sont extrapolées des données adultes. Pourtant l'âge est une source de grande variabilité liée au développement. Un modèle pharmaco-statistique de l'adrénaline et de la noradrénaline a été établi chez l'enfant en insuffisance circulatoire aigüe. Il a permis d'identifier des facteurs de variabilité entre les individus ainsi que de proposer des schémas de prescription des deux molécules en fonction de l'effet souhaité et des caractéristiques de l'enfant. La pharmacocinétique de l'adrénaline chez 39 enfants en prévention du syndrome de bas débit cardiaque postopératoire suivait un modèle monocompartimental. La clairance augmentait avec le poids selon le principe de l'allométrie. Les augmentations résultantes de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle moyenne suivaient un modèle d'effet direct E<sub>max</sub>. Elles étaient influencées par l'âge et la gravité des patients. Les augmentations de glycémie et lactatémie suivaient un modèle d'effet indirect. Pour la noradrénaline, chez 38 enfants atteints d'hypotension artérielle systémique, la pharmacocinétique était monocompartimentale. La clairance était influencée par le poids (allométrie). L'augmentation induite de la pression artérielle moyenne suivait un modèle direct E<sub>max</sub>. Elle était fonction de l'âge et de la gravité des patients. Les posologies de l'adrénaline et de la noradrénaline chez l'enfant devraient tenir compte du poids, de l'âge et de la gravité du patient : plus jeune est l'enfant et plus grave est son état, plus la posologie doit être élevée pour satisfaire les objectifs hémodynamiques

## **Pharmacokinetics and pharmacodynamic modelling of epinephrine and norepinephrine in children**

### **SUMMARY:**

The effects of catecholamines are difficult to predict. The between-subject variability observed in clinical setting is multifactorial including constitutional and acquired characteristics of each individual. Epinephrine and norepinephrine dosages are usually extrapolated from adult data. Yet, age is a source of high variability due to development-related phenomena. A population model of epinephrine or norepinephrine was developed in haemodynamically critically ill children. This allowed to identify between-subject variability factors as well as to propose individualized dosage regimens of these two catecholamines according to the desired effect and child characteristics. Epinephrine pharmacokinetics in 39 children at high risk of postoperative low cardiac output syndrome followed a one-compartment model. Clearance increased with bodyweight according to the allometric rule. The resulting increases in heart rate and mean arterial pressure followed a direct Emax model. These were related to age and illness severity. A turnover model described the increases in blood glucose and lactate. Norepinephrine pharmacokinetics in 38 hypotensive critically ill children followed a one compartment model. Clearance increased with bodyweight (allometry). The resulting increase in mean arterial pressure followed a direct Emax model. This was a function of age and illness severity. The dosage of epinephrine and norepinephrine in children should take into account the bodyweight, age and illness severity of the patient: the younger the child and the more serious the condition, the higher the dosage in order to meet the haemodynamic goals.

## LISTE DES FIGURES :

<b>Figure I</b> : Structure chimique de la dopamine .....	18
<b>Figure II</b> : Structure chimique de la noradrénaline .....	18
<b>Figure III</b> : Structure chimique de l'adrénaline .....	19
<b>Figure IV</b> : Organisation du système nerveux végétatif .....	20
<b>Figure V</b> : Étapes de la biosynthèse des catécholamines .....	21
<b>Figure VI</b> : Schématisation des voies de dégradation de l'adrénaline et de noradrénaline.....	26
<b>Figure VII</b> : Structure chimique de la dobutamine.....	30
<b>Figure VIII</b> : Structure d'un récepteur adrénergique.....	34
<b>Figure IX</b> : Stimulation des récepteurs $\alpha$ et $\beta$ -adrénergiques.....	35
<b>Figure X</b> : Proportion des effets $\alpha$ et $\beta$ selon les différentes molécules employées dans l'état de choc. ....	37
<b>Figure XI</b> : Relation dose-concentration-effet .....	82
<b>Figure XII</b> : Modèle à un compartiment avec une élimination d'ordre 1, exemple d'un traitement intraveineux continu.....	84
<b>Figure XIII</b> : Évolution de l'effet en fonction de la concentration lors de l'interaction agoniste-récepteur.....	86
<b>Figure XIV</b> : Modèle d'effet Emax .....	91
<b>Figure XV</b> : Modèle d'effet indirect.....	91
<b>Figure XVI</b> : Évolution de la quantité d'une catécholamine, administrée par voie intraveineuse, dans l'organisme en fonction du temps .....	110
<b>Figure XVII</b> : Déterminants de la concentration de la catécholamine en administration veineuse continue, à l'état d'équilibre.....	110
<b>Figure XVIII</b> : Schématisation des temps de prélèvement pour le dosage des catécholamines.....	119
<b>Figure XIX</b> : Exemple de chromatogramme d'un enfant sous noradrénaline.....	122

## LISTE DES TABLEAUX :

<b>Tableau 1</b> : Effets adrénurgiques selon le type cellulaire :.....	54
<b>Tableau 2</b> : Effets adrénurgiques et dopaminergiques en fonction de l'agonsite : ...	54
<b>Tableau 3</b> : Effets cardiovasculaires des catécholamines : .....	55
<b>Tableau 4</b> : Utilisation des catécholamines (et de la milrinone) selon le type d'état de choc : .....	70
<b>Tableau 5</b> : Études pharmacologiques des catécholamines chez l'adulte : .....	81
<b>Tableau 6</b> : Études pharmacologiques des catécholamines chez l'enfant : .....	81
<b>Tableau 7</b> : Comparaison de notre étude aux principales études de pharmacocinétique-pharmacodynamie de l'adrénaline : .....	202
<b>Tableau 8</b> : Comparaison de notre étude aux principales études de pharmacocinétique-pharmacodynamie de la noradrénaline : .....	249

## **INTRODUCTION :**

Les catécholamines sont d'utilisation courante dans la prise en charge des situations de menace vitale. Leur administration intraveineuse continue doit satisfaire des objectifs hémodynamiques dans un étroit intervalle de temps. En fonction de l'intensité de la détresse hémodynamique, la posologie est variable. Elle est ajustée en temps réel alors qu'elle est par moment excessive ou insuffisante.

La réponse hémodynamique à posologie identique est peu prédictible car variable selon les caractéristiques de l'individu. Cette variabilité, d'observation clinique, peut être due à des facteurs pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques. Plus souvent décrits pour la dobutamine et la dopamine, ils ne sont que peu étudiés pour la noradrénaline et l'adrénaline, d'utilisation pourtant croissante.

L'enfant et a fortiori le nouveau-né présentent des caractéristiques inhérentes à la maturation de l'organisme. Celles-ci peuvent influencer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie. Or, les modalités d'administration de l'adrénaline et de la noradrénaline sont extrapolées des schémas de l'adulte, ne prenant pas ainsi en compte ces particularités.

L'étude des facteurs de variabilité pharmacocinétiques et pharmacodynamiques par une approche de population pourrait permettre une modélisation de la prescription et l'ajustement des posologies à l'enfant.

# LES CATECHOLAMINES :

## I. Métabolisme des catécholamines :

### A. Catécholamines endogènes :

Les catécholamines endogènes sont au nombre de 3 : la dopamine, la noradrénaline (latin) ou norepinephrine (grec) et l'adrénaline (latin) ou epinephrine (grec). Elles ont en commun une fonction amine et un noyau catéchol. Ce sont des neurotransmetteurs ou neurohormones du système nerveux autonome sympathique. Historiquement, l'isolement de la médullosurrénale en 1895 par Oliver et Schafer a permis de mettre en évidence une substance vasopressive [1], identifiée comme une catécholamine en 1897 et enfin dénommée adrénaline par Takamine et epinephrine par Aldrich en 1901 [2,3]. Il faut attendre 1946 et 1949 pour connaître la structure chimique exacte des catécholamines et identifier la noradrénaline comme principal neurotransmetteur du système nerveux sympathique [4, 5].

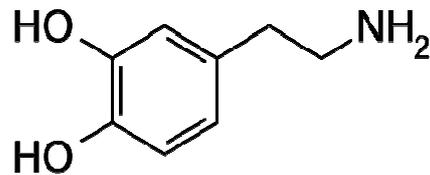
Chimiquement, les catécholamines sont des monoamines branchées sur un noyau benzène avec deux groupements hydroxyles, en position ortho, spécifiques du noyau catéchol.

Ces 3 molécules occupent un rôle important dans la physiologie de processus neurologiques, psychiatriques, métaboliques et cardiovasculaires. Nous nous limiterons tout au long du propos aux rôles des catécholamines endogènes mais également exogènes dans la régulation du statut cardiovasculaire et dans une moindre mesure métabolique. La littérature, abondante, traitant des processus neurologiques et comportementaux sera volontairement non abordée.

L'étude du métabolisme des catécholamines a progressé grâce aux méthodes de marquage isotopique de molécules administrées et plus récemment avec l'appui des techniques de biologie moléculaire et particulièrement le Knock Out chez l'animal. A la différence des résultats de ces études, la réalité est supposée plus complexe : le métabolisme ne serait pas le même selon les tissus, les types cellulaires et les caractéristiques du milieu intérieur ainsi que celles de l'individu. De plus, le polymorphisme génétique semble prendre une place de plus en plus prépondérante dans l'explication de la variation d'observation des phénomènes décrivant le métabolisme des catécholamines.

### 1. Structure moléculaire [6] :

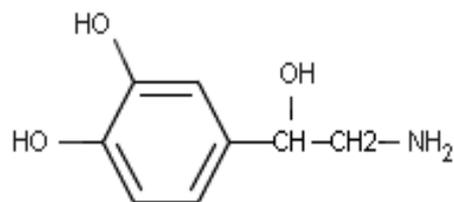
- **Dopamine** ( $C_8H_{11}NO_2$ ),  $PM = 153,2 \text{ g.mol}^{-1}$



**Figure I** : Structure chimique de la dopamine

Elle est nommée « dopamine » car c'est une monoamine dont le précurseur direct est le 3,4-dihydroxyphénylalanine (dit L-DOPA).

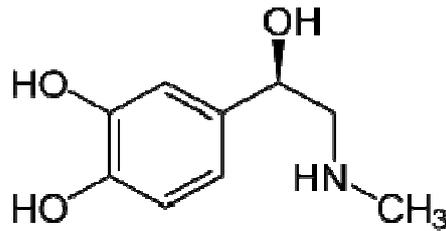
- **Noradrénaline** ( $C_8H_{11}NO_3$ ),  $PM = 169,2 \text{ g.mol}^{-1}$



**Figure II** : Structure chimique de la noradrénaline

NOR signifiant *Nitrogen Ohne Radikal*, littéralement *azote sans radical*, *azote libre*. Ce qui veut dire que la nor est une monoamine non substituée (par un radical méthyl par exemple comme l'adrénaline).

- **Adrénaline** (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>), PM = 183,2 g.mol<sup>-1</sup>



**Figure III** : Structure chimique de l'adrénaline

Le mot vient du latin : *ad renes* (« près du rein »). Les Américains utilisent un autre nom, issu du grec, *epinephrine* (« au-dessus du rein »).

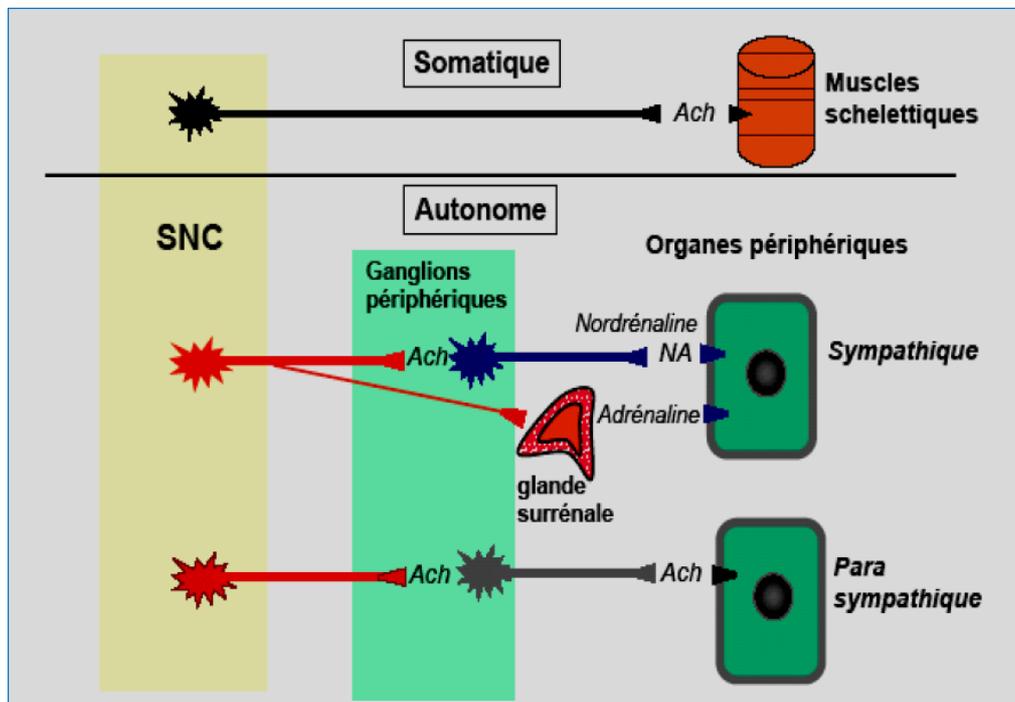
## 2. Propriétés physicochimiques :

Ces 3 catécholamines sont des neurotransmetteurs ou neurohormones de petit poids moléculaire et ont un caractère hydrophile. Elles ne diffusent pas à travers les membranes cellulaires mais les traversent par exocytose ou par des transporteurs transmembranaires spécifiques. Elles interagissent avec des récepteurs membranaires qui activent une cascade enzymatique intracellulaire à l'origine d'effets cellulaires, organiques et systémiques.

## 3. Biosynthèse :

En préalable à la description de la biosynthèse des catécholamines endogènes, un rappel succinct de l'organisation du système nerveux végétatif est nécessaire. En effet, la synthèse des 3 catécholamines est sous le contrôle du système nerveux sympathique. Ce dernier est (i) sous la commande de groupes neuronaux du

système nerveux central et (ii) véhicule l'information à travers des relais ganglionnaires et la sécrétion d'acétylcholine pour (iii) induire l'effet souhaité aux organes effecteurs par la sécrétion de noradrénaline (terminaisons nerveuses post ganglionnaires) ou d'adrénaline (médullosurrénale) [7].



Ach, Acétylcholine ; NA, noradrénaline

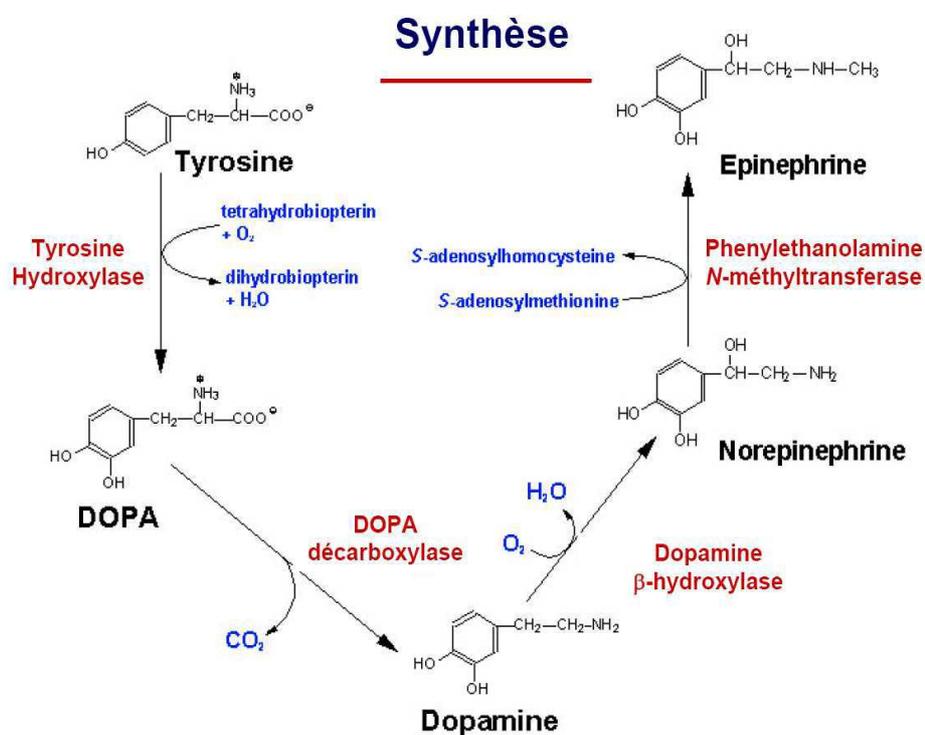
**Figure IV** : Organisation du système nerveux végétatif  
*Avec l'autorisation de C.Faisy*

Le lieu de la biosynthèse des catécholamines se fait dans le système nerveux central ou dans les neurones post-ganglionnaires du système nerveux sympathique (dopamine, noradrénaline) et la médullosurrénale (adrénaline). Les voies métaboliques conduisant à la synthèse des catécholamines partent de deux acides aminés essentiels qui sont la phénylalanine et la tyrosine. La L-tyrosine provient soit de l'alimentation soit de la transformation de la phénylalanine par la phénylalanine hydroxylase. La tyrosine est présente dans le sang, passe la barrière hémato-encéphalique et est captée par les neurones catécholaminergiques par un transport actif.

L'étape limitante est celle qui transforme la tyrosine en DOPA par la L-tyrosine hydroxylase. Elle est régulée par un phénomène de phosphorylation et/ou un mécanisme transcriptionnel avec par exemple un retrocontrôle négatif par la noradrénaline.

Ces étapes de biosynthèse se déroulent dans différents compartiments : le cytosol et les vésicules d'exocytose des terminaisons nerveuses post-ganglionnaires du système neurovégétatif sympathique mais également la médullosurrénale pour ce qui concerne la transformation de la noradrénaline en adrénaline.

La transformation de la tyrosine en DOPA puis en dopamine se fait dans le cytosol alors que la synthèse de la noradrénaline à partir de la dopamine se fait dans des vésicules d'exocytose. Enfin la synthèse de l'adrénaline se fait dans les cellules chromaffines de la médullosurrénale à partir de la noradrénaline. Ces cellules contiennent in fine 80 % d'adrénaline versus 20 % de noradrénaline [8-16].



**Figure V** : Étapes de la biosynthèse des catécholamines

## **4. Libération :**

### **4.1. Noradrénaline :**

Elle se fait par exocytose sous l'effet de l'influx nerveux du système sympathique. La noradrénaline elle-même et d'autres neurotransmetteurs modulent sa libération par les terminaisons noradrénergiques en stimulant des récepteurs pré-synaptiques. Certains de ces récepteurs vont stimuler la libération (récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques), d'autres au contraire vont l'inhiber (récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques, muscariniques..). La noradrénaline qui n'est ni capturée ni fixée sur les récepteurs post-synaptiques rejoint la circulation sanguine [9,10, 13].

### **4.2. Adrénaline :**

Sous l'effet de la stimulation sympathique, l'adrénaline est libérée des cellules chromaffines de la médullosurrénale, dans la circulation sanguine. Il n'y a pas de phénomène de recapture [9,10, 13].

### **4.3. Dopamine :**

Après avoir été produite dans le cytoplasme des terminaisons présynaptiques, la dopamine est chargée dans des vésicules synaptiques par un transporteur VMAT-2. À l'arrivée d'un potentiel d'action, les vésicules libèrent leur contenu dans la fente synaptique par exocytose. La dopamine libérée dans la fente est en partie captée par des récepteurs dopaminergiques se trouvant sur la cellule postsynaptique et transmet ainsi le signal neuronal par transduction [16].

## **5. Devenir :**

Le devenir d'une catécholamine outre la stimulation de la cellule cible qui est la finalité physiologique, est soit la dégradation, soit le recyclage.

Les voies de dégradation des catécholamines endogènes sont multiples et redondantes pour les 3 molécules, expliquant en partie leur très courte demi-vie. Schématiquement le devenir de la catécholamine est dépendant de son lieu de circulation. On peut décrire deux principaux compartiments différents dégradant les catécholamines [10, 17] :

- Le lieu de synthèse c'est-à-dire (i) les terminaisons nerveuses du système sympathique pour la noradrénaline et la dopamine ; (ii) la médullosurrénale pour essentiellement l'adrénaline. Ce premier « compartiment » correspond à 75 % de l'ensemble de la dégradation des catécholamines endogènes.

- Les cellules extraneuronales (non neuronales), qu'elles soient effectrices ou non, pour les 3 types de catécholamines.

Pour ces deux compartiments, le lieu précis de la dégradation enzymatique est quasi exclusivement intracellulaire [18].

Récemment l'identification d'une enzyme soluble (la renalase) permet de supposer la dégradation des catécholamines dans le secteur extracellulaire plasmatique [19]. Cette hypothèse ne permet pas à ce jour de remettre en cause les principales voies de dégradation que nous allons décrire ci après.

### **5.1. Dégradation sur le lieu de synthèse :**

Pour ce qui concerne la noradrénaline et la dopamine, dans l'espace inter-synaptique, on observe outre (i) l'interaction catécholamine-récepteur qui est fugace, (ii) la recapture neuronale présynaptique (uptake 1) par des transporteurs spécifiques ainsi (iii) qu'un passage dans la circulation systémique pour approximativement 10 % des catécholamines ; hydrophiles elles ne lient que peu aux protéines (11 %) [20, 21].

Les catécholamines « capturées » par le neurone présynaptique sont soit dégradées par la Monoamine oxydase (MAO) soit de nouveau excrétées dans l'espace intersynaptique.

Deux transporteurs transmembranaires de recapture neuronale sont décrits chez l'homme, NET: « norepinephrine transporter », et DAT : « dopamine transporter ». Ceux-ci sont certes spécifiques à l'une et à l'autre catécholamine, mais il est décrit une interaction présente et moindre avec l'adrénaline [22, 23].

### **5.2. Dégradation extraneuronale :**

Les catécholamines “capturées” par des transporteurs transmembranaires des cellules post-synaptiques (uptake 2) sont dégradés par la MAO et/ou la catechol-O-methyl transferase (COMT). Pour les catécholamines circulantes dont l'adrénaline, un phénomène de capture non neuronale par différents types cellulaires (uptake 2) existe, il aboutit à la dégradation par les mêmes enzymes (MAO/COMT).

Aussi, 3 transporteurs transmembranaires non neuronaux sont également décrit OCT<sub>1</sub>, OCT<sub>2</sub>, OCT<sub>3</sub> (EMT) dont les spécificités pour la dopamine, noradrénaline et adrénaline sont inégales [24].

### **5.3. Les deux principales enzymes de dégradation :**

Les MAO et la COMT, principales enzymes de dégradation des catécholamines, sont ubiquitaires [25]. Elles sont intracellulaires. La MAO, dont l'action est une désamination oxydative, se situe sur la membrane externe des mitochondries ; définie par leurs substrats, elle existe sous deux formes MAO-A et MAO-B. Elles sont toutes deux présentes dans les terminaisons présynaptiques et astrocytaires, mais également dans le foie, le tube digestif, la paroi vasculaire et le placenta pour la MAO-A ou les plaquettes, et les cellules chromaffines pour la MAO-B [26, 27].

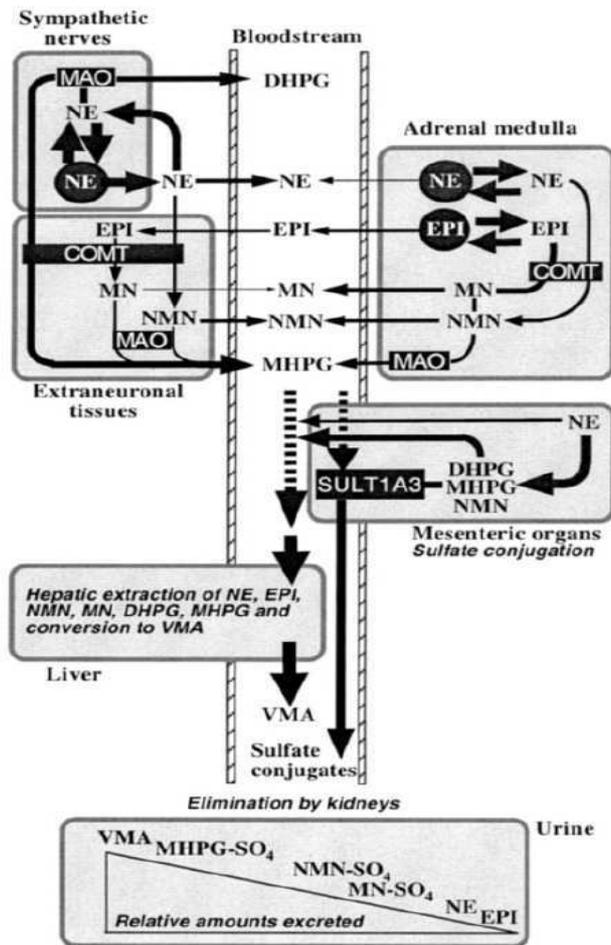
La COMT dont l'action est une O-méthylation s'observe dans le cytosol [28]. Certains types cellulaires sont davantage pourvus de ces deux enzymes que d'autres. Notons l'abondance de ces deux enzymes dans le foie et les adipocytes [18] ou celle de la MAO-A dans le tissu cardiaque pouvant ainsi moduler l'action des catécholamines [29]. Au-delà de leur redondance, leur activité n'est pas constante et invariable entre les individus : ce sont essentiellement, le sexe (activité MAO plus importante chez la femme) et les polymorphismes génétiques qui sont décrits dans des travaux cliniques ou expérimentaux étudiant les troubles du comportement [29-32].

#### **5.4. L'excrétion :**

Approximativement, 90 % des 3 catécholamines sont éliminés dans les urines sous forme inactive [10].

L'excrétion des métabolites inactifs se fait par les reins. Par ailleurs, des observations expérimentales font état d'une élimination pulmonaire de la noradrénaline, de l'adrénaline et de la dopamine sans dégradation préalable [33, 34].

Aussi des mécanismes notables de sulfoconjugaison et glucuroconjugaison, notamment pour la dopamine et la noradrénaline ont été décrits (phenolsulfotransferase) [10, 35, 36].



**COMT**, Catéchol-O-méthyl transférase; **DHPG**, 3, 4-dihydroxyphényléthylène glycol; **EPI**, Epinephrine; **MAO**, Monoamine oxydase; **MHPG**, 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol; **MHPG-SO<sub>4</sub>**, 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol sulfate; **MN**, Metanéphrine; **MN-SO<sub>4</sub>**, Metanéphrine sulfate; **NE**, Norepinephrine; **NMN**, Normetanéphrine; **NMN-SO<sub>4</sub>**, Normetanéphrine sulfate; **SULT1A3**, Sulfotransférase 1A3; **VMA**, Vanillyl mandélique acide

**Figure VI** : Schématisation des voies de dégradation de l'adrénaline et de noradrénaline. D'après Eisenhofer G et al. [10].

## 6. Effets de situations particulières sur le métabolisme des catécholamines endogènes :

### 6.1. L'âge et le sexe :

Les différentes voies métaboliques peuvent être influencées par l'âge, le sexe et les phénomènes maturatifs.

Différentes études humaines et animales suggèrent une évolution de l'activité sympathique, (laquelle peut-être évaluée par les concentrations endogènes en noradrénaline) 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, de tyrosine hydroxylase et de terminaisons sympathiques chez les plus jeunes. Cela serait en rapport avec la moindre capacité de ces très jeunes enfants à augmenter leur débit cardiaque en réponse aux catécholamines. A 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 [37-41]. Enfin, en raison de la localisation chromosomique du gène de la MAO-A (chromosome X), l'activité est plus forte pour le sexe féminin [29].

## **6.2. L'effort :**

Cette situation qui implique une augmentation du débit cardiaque afin de satisfaire un surcroît de consommation en  $O_2$  est associée à une augmentation de la stimulation noradrénergique [10]. A titre d'exemple, à 50 % d'un effort maximal, la libération de la noradrénaline au niveau des terminaisons sympathiques cardiaques est augmentée de 10 fois alors que l'activité de la tyrosine hydroxylase n'augmente que de 3 fois [42, 43]. D'autres travaux ont également mis en évidence que l'activité des transporteurs transmembranaires régule le taux de noradrénaline circulante [44]. Ces exemples soulignent les deux principaux mécanismes rapides de régulation noradrénergique qui sont ceux d'une libération accrue et d'une recapture plus faible.

### **6.3. L'insuffisance cardiaque chronique :**

Des études expérimentales ont montré la nette diminution des transporteurs neuronaux limitant ainsi le phénomène d'uptake 1, l'augmentation de l'activité sympathique et de la libération de la noradrénaline ainsi que la diminution de la quantité de vésicules présynaptiques [45, 46].

### **6.4. L'état de choc :**

L'adrénaline semble être la catécholamine dont la variation est la plus significative lors d'un état de choc, ce d'autant qu'il est de nature hypovolémique. On observe une augmentation rapide de la libération d'adrénaline par la médullosurrénale qui atteint le myocarde où elle exerce ses effets inotrope et chronotrope. Dans le modèle du choc hémorragique, c'est l'association de l'hypovolémie à l'acidose qui stimule l'augmentation de la concentration plasmatique de l'adrénaline. La stimulation de la synthèse et de la libération de l'adrénaline est entre autres sous le contrôle de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dont l'adrénocorticotrophine (ACTH) et le cortisol.

D'autres travaux ont montré l'augmentation de 50 % de la concentration de noradrénaline lors d'hypovolémie induite voire davantage lors d'hémorragies digestives massives.

L'élévation des concentrations d'adrénaline et de noradrénaline s'observe également dans les autres types de choc, tels que l'anaphylaxie, la dysfonction myocardique ou le sepsis [47-54].

## **7. Production endogène et concentrations plasmatiques chez le sujet sain :**

Elles sont variables, selon l'âge et l'état de l'individu. Chez le sujet en bonne santé, ces variations sont aussi dépendantes du nycthémère et de l'activité physique : plus élevée en période diurne et lors d'un effort musculaire, c'est le cas également dans les situations de stress avec le concept du « Fight or Flight » bien connu dans le monde animal.

Aussi, l'évaluation de la production endogène est rendue difficile par les faibles concentrations de catécholamines circulantes. Elle sous-estime donc la synthèse endogène réelle.

### **7.1. Noradrénaline :**

La production endogène est estimée chez l'adulte à  $0.3-0.5 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$  ( $1.7-3.0 \text{ nmol}\cdot\text{min}^{-1}$ ) [55].

Les concentrations varient de 150 à 800  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ . Celles mesurées chez le nouveau-né sont plus élevées jusqu'à 5000  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$  les 3 premières heures de vie avant de retrouver les valeurs adultes au bout de seulement 48 heures de vie [37, 41, 55-57].

### **7.2. Adrénaline :**

La production endogène est estimée chez l'adulte à  $0.5 \text{ nmol}\cdot\text{min}^{-1}$  [55]. Les concentrations sont physiologiquement plus basses que celles de la noradrénaline. Elles varient de 10 à 50  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ . Elles sont 10 fois plus élevées chez le nouveau-né pour diminuer à 80  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$  après 3 heures de vie puis aux valeurs adultes à la 48<sup>ème</sup> heure de vie [37, 41, 55-57].

### 7.3. *Dopamine* :

Les données sont plus rares et font état de concentrations autour de  $50 \text{ ng.L}^{-1}$  et une production endogène de  $1.3 \text{ nmol.min}^{-1}$  [41, 57].

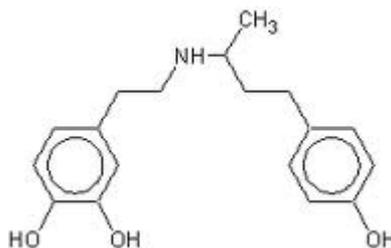
### B. Catécholamines exogènes :

Appelées aussi molécules sympathomimétiques car elles se lient aux récepteurs du système nerveux sympathique et ont un effet agoniste.

On retrouve les 3 catécholamines endogènes sous forme exogène : l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine et d'autres molécules de synthèse : la dobutamine, l'isoprénaline, la dopexamine.

- ***Dobutamine*** :

Elle est constituée d'un mélange racémique de deux énantiomères : la D et L-dobutamine. Sa demi vie est courte (2-3 minutes). Elle est hydrophile. Son catabolisme se fait par une méthylation (COMT) puis glucuronoconjugaison hépatique et son élimination sous forme inactive s'effectue dans la bile ou l'urine [58].



**Figure VII** : Structure chimique de la dobutamine

L'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine exogènes possèdent les mêmes propriétés que leurs équivalents endogènes. En revanche, leur catabolisme n'est pas identique, il est certes aussi intracellulaire mais exclusivement extraneuronal impliquant ainsi les MAO et la COMT.

### **En synthèse de ce chapitre :**

Le métabolisme des catécholamines endogènes, abondamment étudié et particulièrement dans la modulation de l'activité comportementale humaine, est complexe. Son exploration se heurte à la grande variabilité de l'activité sympathique entre les individus et leurs états, à la difficulté de la quantifier ainsi qu'aux nombreuses voies de régulation intrinsèques souvent multifactorielles.

Des différences existent entre (i) d'une part l'âge adulte et l'enfant ce d'autant qu'il est plus jeune et (ii) d'autre part entre l'individu sain et celui dont l'état cardiovasculaire est altéré. La production endogène des catécholamines et notamment l'adrénaline et la noradrénaline semble d'autant plus importante que l'individu est jeune et que son état cardiovasculaire est précaire.

## **II. Effets des catécholamines :**

L'effet observable ou mesurable des catécholamines dépend 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. A l'échelle organique, régionale ou systémique, l'effet clinique ou biologique observé dépend principalement de la quantité de catécholamines produites ou administrées, du type et du nombre de récepteurs stimulés, de l'organe cible et du milieu intérieur.

L'étude expérimentale des effets des catécholamines comporte principalement l'analyse de(s) :

- (i) l'interaction du complexe catécholamine-récepteur qui est à la base de tous les effets observés. Cette relation est la source de très nombreuses études expérimentales visant à décrire l'effet au niveau cellulaire mais aussi fonctionnel ;
- (ii) effets systémiques ou régionaux, hémodynamiques ou métaboliques des principales catécholamines exogènes et ce dans l'objectif ultime d'améliorer leur emploi dans la pratique courante. Ces études, lorsqu'elles sont réalisées chez l'humain nécessitaient souvent des protocoles assez rigides et des techniques d'explorations parfois invasives. Ces éléments rendaient parfois l'extrapolation des résultats à la pratique « la vraie vie en réanimation » sujette à débat.

### **A. Interaction catécholamine-récepteur :**

Pour des raisons de clarté, le cas des récepteurs dopaminergiques sera abordé dans un paragraphe séparé.

#### **1. Histoire de la classification des récepteurs :**

La compréhension des effets des catécholamines a largement bénéficié des études animales. Deux travaux historiques ont permis d'immenses progrès : celui de H.H Dale en 1906 [59] qui a identifié l'effet antagoniste intermittent de l'ergot de seigle sur celui de l'adrénaline et la stimulation du système nerveux sympathique chez le chat. Il suggéra la présence de deux types de récepteur à l'adrénaline produisant des effets contraires : excitateurs (lorsqu'ils étaient bloqués par l'ergot de seigle) ou inhibiteurs (en l'absence d'effet de l'ergot de seigle).

Le principal et 2<sup>ème</sup> tournant fait suite aux travaux de R.P Alquist en 1948 sur plusieurs animaux (rats, chiens, chats, lapins) mais également sur différents organes isolés où il a utilisé plusieurs molécules dont la noradrénaline et l'adrénaline et en a observé l'effet. Il en a conclu du fait d'effets contraires, qu'il existait deux grandes classes de récepteurs :  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques, présents à la surface de nombreux tissus [60]. Depuis on décrit l'effet d'une molécule selon un effet  $\alpha$  ou  $\beta$  quelle que soit la cellule cible ou la catécholamine qui le stimule. Cette classification davantage fournie ce jour est toujours valable [61].

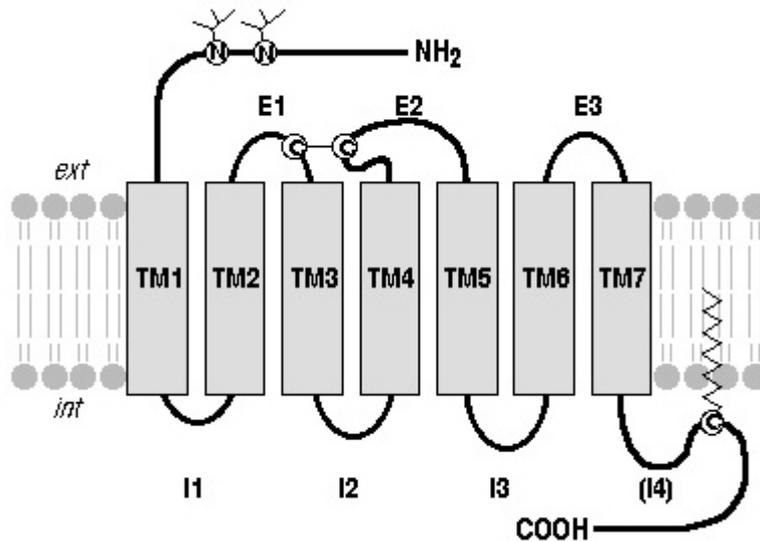
D'autres travaux qui ont suivi la même approche expérimentale ont permis de préciser les différents effets  $\beta$ -adrénergiques : Lands et al en 1967 pour la distinction des effets  $\beta_1$  et  $\beta_2$ -adrénergiques [62]. De même Langer et al en 1974 pour la distinction effets  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ -adrénergiques [63]. On observe actuellement une recrudescence des sous types et pour ne citer que des exemples :  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$ ,  $\alpha_{1L}$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ ,  $\alpha_{2D}$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ,  $\beta_4$  [64, 65].

Outre le type, c'est la localisation et la densité des récepteurs qui vont aussi déterminer l'effet observé.

## **2. Structure des récepteurs adrénérergiques :**

Ce sont des glycoprotéines à 7 passages transmembranaires. Ils sont donc classés en récepteurs  $\alpha$ ,  $\beta$ -adrénergiques et dopaminergiques. Ils possèdent un domaine extracellulaire ( $\text{NH}_2$ ) et un 2<sup>ème</sup> intracytosolique ( $\text{COOH}$ ) [66]. L'ensemble des gènes des récepteurs adrénérergiques a été identifié [65].

La configuration de ces glycoprotéines confère la fonction essentielle : traduire l'interaction ligand (catécholamine) - récepteur (adrénérergique) en un effet (contraction, relaxation, activation enzymatique....).



**Figure VIII** : Structure d'un récepteur adrénérgique

La structure est différente selon le type de récepteur :

- Récepteurs  $\alpha_1$ -adrénérgiques : couplage cytosolique à la protéine  $G_q$  [67].
- Récepteurs  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  et  $\alpha_2$ ,  $\beta_3$ -adrénérgiques couplés respectivement à la protéine  $G_s$  et  $G_i$  [65, 68-71].

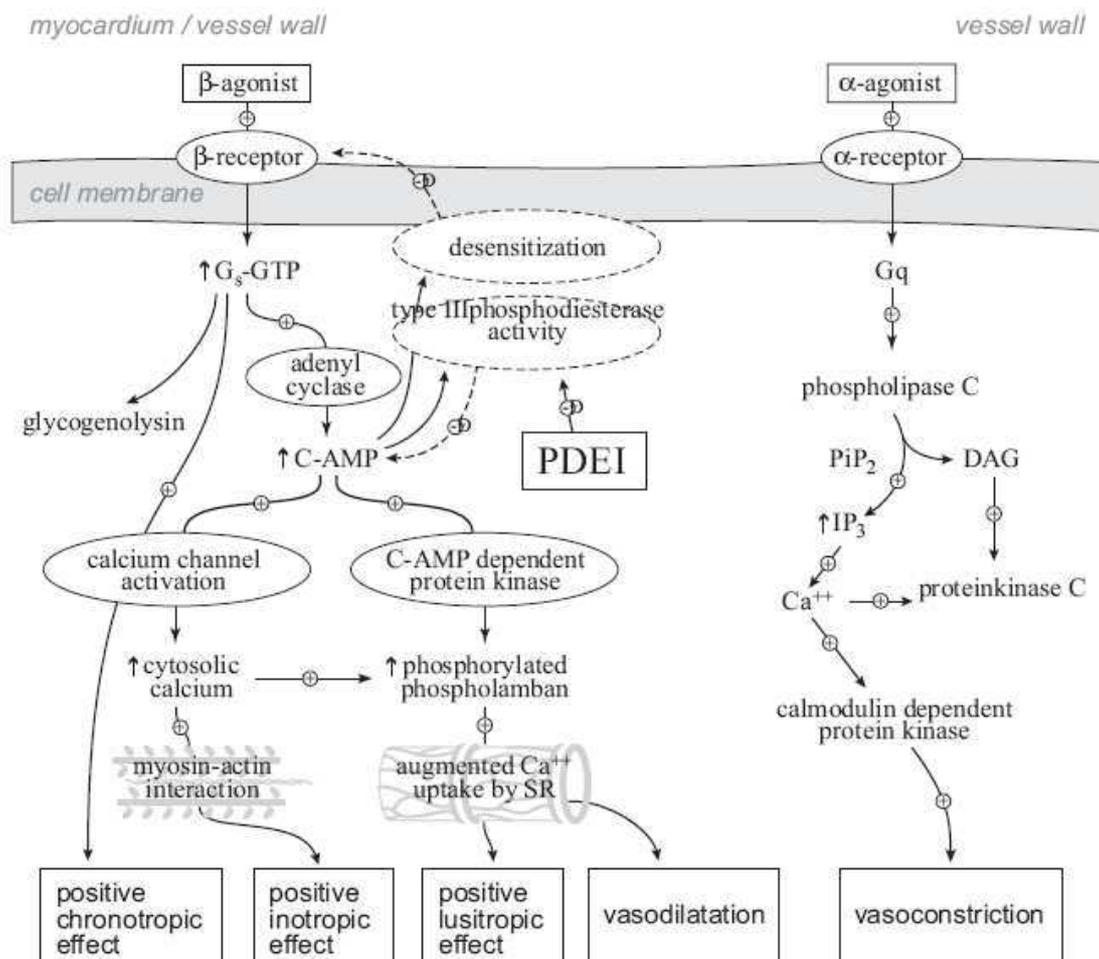
Les protéines G sont des hétérodimères composés de sous unités capables de modification de conformation lors de l'interaction avec le récepteur adrénérgique [66].

### 3. Stimulation des récepteurs adrénérgiques :

Elle suit un ordre bien précis : de la liaison catécholamine-récepteur jusqu'à l'effet cellulaire. On peut schématiquement décrire la cellule cible dans 2 états distincts : à l'état de repos et à l'état de stimulation. Prenons l'exemple d'une cellule portant un récepteur  $\beta_1$ -adrénérgique [72].

A l'état de repos : la protéine  $G_s$  est couplée à la guanosine diphosphate (GDP), l'adénylcyclase est couplée à l'adénosine triphosphate (ATP) et la protéine kinase A est inactive.

A l'état de stimulation : le couplage catécholamine-récepteur va induire un changement de conformation du récepteur et notamment de son domaine intracytosolique qui va se coupler à la protéine  $G_s$  laquelle par le biais de la sous unité  $\alpha$  va engendrer la transformation du GDP en GTP. S'en suit un déplacement d'un composé GDP-sous unité  $\alpha$  qui va activer l'adénylcyclase. Cette enzyme va transformer l'ATP en AMP<sub>cyclique</sub> dont l'augmentation de la concentration va stimuler la protéine-kinase A. Cette molécule va entraîner une cascade d'activation enzymatique dont la conséquence est l'effet biologique, par exemple contraction d'un cardiomyocyte par la stimulation des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques.



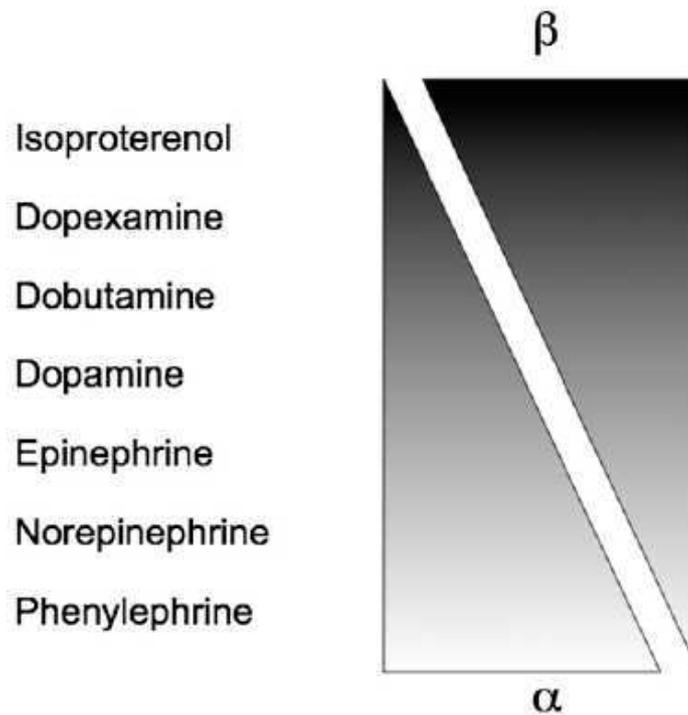
**C-AMP**, Adenosine monophosphate cyclique; **DAG**, Diacylglycerol; **G**, Protéine G ; **GTP**, Guanosine triphosphate; **IP<sub>3</sub>**, Inositol triphosphate, **PiP<sub>2</sub>**, Phosphatidylinositol-4,5-diphosphate; **PDEI**, inhibiteur des phosphodiesterases.

**Figure IX** : Stimulation des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques. D'après Gillies M et al. [192].

### **3.1. Déterminants de l'interaction catécholamine-récepteur :**

Elle dépend de l'affinité du récepteur à la catécholamine. Cette dernière est définie par l'inverse de la constante de dissociation (concentration réalisant une occupation de 50 % des récepteurs). Sur un plan moléculaire, elle dépend de la position de fonction amine ou hydroxyl dans la catécholamine, ainsi le remplacement d'une fonction amine ( $\text{NH}_2$ ) diminue l'affinité pour un récepteur  $\alpha$ -adrénergique alors qu'il l'augmente pour un récepteur  $\beta$ -adrénergique. D'une façon plus schématique, le pôle amine aurait plus d'affinité avec les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, alors que le pôle catéchol aurait davantage d'affinité pour les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques [73]. De même, la variabilité de structure de chaque type de récepteur adrénérgique est la conséquence de polymorphisme génétique [74]. De plus l'adrénaline comme la noradrénaline endogène ou exogène peut interagir avec les différents types de récepteurs adrénérgiques [48]. Ces exemples illustrent la complexité de l'interaction de la catécholamine et son récepteur, sujette à de nombreux déterminants.

L'ordre d'affinité a été défini expérimentalement (tissus isolés dans des chambres à organe) en utilisant une série d'agonistes. Pour les récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques : isoprénaline > adrénaline ~ noradrénaline ; pour les récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques : isoprénaline > adrénaline > noradrénaline. Pour les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, phényléphrine > noradrénaline ~ adrénaline. La réalité est plus complexe et les résultats expérimentaux ne sont pas aussi homogènes que cela [75].



**Figure X :** Proportion des effets  $\alpha$  et  $\beta$  selon les différentes molécules employées dans l'état de choc. D'après Vincent JL et al. [76]

### 3.2. Les effets cellulaires :

- *Les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques* : ces effets ont été étudiés in vitro chez le mammifère et moins fréquemment chez l'humain.

Leur interaction avec un agoniste va activer la phospholipase C qui, à travers une cascade enzymatique que l'on ne détaille pas, va augmenter la concentration intracytosolique en  $\text{Ca}_2^+$ . Cette augmentation va produire des effets biologiques qui dépendent du type de la cellule cible. Citons par exemple : une cellule musculaire lisse d'un vaisseau artériel où l'on observerait une contraction musculaire (vasoconstriction à l'échelle systémique) [65, 77-79] ou un cardiomyocyte où l'on observerait une prolongation du plateau du potentiel d'action (augmentation de la contractilité à l'échelle organique) [80].

- Les récepteurs  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -adrénergiques : ces effets ont aussi été étudiés in vitro chez le mammifère et moins fréquemment chez l'humain.

Leur interaction avec un agoniste va induire une cascade enzymatique qui va aboutir -selon le type cellulaire- à l'augmentation de la concentration intracytosolique en  $\text{Ca}_2^+$  ou à l'activation de la phosphatase de la chaîne légère de la myosine dite MLCP ou encore à l'activation des canaux HCN (*Hyperpolarisation-activated Cyclic-Nucleotide modulated Cation Non-selective Channel*). L'effet biologique dépend aussi de la cellule effectrice. Citons pour l'exemple : un cardiomyocyte où l'on observerait une prolongation du plateau du potentiel d'action (augmentation de la contractilité à l'échelle organique), une cellule du tissu nodal où l'on constaterait une activation de la dépolarisation diastolique (augmentation de la fréquence cardiaque à l'échelle organique) [65, 81], une cellule musculaire lisse bronchique ou artérielle où l'on observerait une activation de la MLCP (relaxation bronchique et vasculaire à l'échelle systémique) ou enfin un hépatocyte où l'on observerait une activation de l'enzyme glycogène phosphorylase (glycogénolyse et éventuelle hyperglycémie) [82, 83].

#### **4. Régulation cellulaire de l'interaction catécholamine-récepteur :**

Il existe au niveau cellulaire, une régulation de l'effet adrénergique. Elle est quantitative et qualitative.

- Quantitative : elle concerne le nombre de récepteurs. Lors d'une exposition prolongée à un agoniste, des mécanismes plus ou moins rapides sont stimulés afin de réduire le nombre de récepteurs : internalisation et diminution de synthèse (diminution d'ARN messagers) [40, 67, 84, 85].

- Qualitative : elle touche à l'affinité du récepteur à son agoniste, appelé communément le phénomène de désensibilisation, il est bien décrit pour les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques et particulièrement dans les expositions prolongées aux  $\beta$ -agonistes dans l'insuffisance cardiaque chronique [40, 86, 87].

Il existe aussi d'autres mécanismes de régulation : diminution de l'activité de l'adényl cyclase et de la transduction du signal (augmentation relative du GDP) dans les états d'endotoxémie [72, 88], ou encore l'augmentation de l'interaction récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques- protéine  $G_i$  au dépend de la protéine  $G_s$  ce qui comme conséquence la diminution de la concentration de l'AMP<sub>c</sub> : ceci est observé par exemple dans les expositions prolongées aux bronchodilatateurs [89].

## **5. Influence de situations pathologiques sur l'interaction catécholamine-récepteur :**

Théoriquement cette interaction dépend de l'environnement direct : température, pH, taux d'oxygène, radicaux libres, autres catécholamines, substances naturellement antagonistes. Cet environnement varie avec l'état de l'individu et notamment lors d'atteintes pathologiques de l'organisme. Nous allons citer les principaux états où une modification de l'effet de la stimulation d'un récepteur adrénergique a été observée.

### **5.1. Sepsis :**

L'endotoxine stimule la synthèse des cytokines et du monoxyde d'azote. L'excès de monoxyde d'azote provoque une vasodilatation excessive avec une certaine résistance aux vasoconstricteurs. Les endotoxines sont aussi responsables - et ce en l'absence de production de monoxyde d'azote - de diminution de la contractilité myocardique par phénomène de « down-régulation » (diminution de synthèse des récepteurs) [90-92].

### **5.2. *Insuffisance cardiaque :***

Il existe une synthèse accrue des catécholamines, une diminution de la densité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques essentiellement le type  $\beta_1$  (diminution des ARN messagers). Par ailleurs, il a été également observé une altération de l'interaction de la protéine  $G_s$  avec l'adényl cyclase dont le taux était aussi diminué. L'ensemble de ces phénomènes sont à l'origine de la diminution de réponse aux agonistes adrénergiques exogènes [93-95].

### **5.3. *Hypoxie :***

L'hypoxie chronique est un activateur du système sympathique. Elle est associée à une augmentation de la synthèse de la noradrénaline et à la désensibilisation des récepteurs adrénergiques avec aussi, une diminution d'activité de l'adényl cyclase. Les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques sont eux aussi affectés par l'hypoxie chronique, leur nombre diminue [40, 96].

### **5.4. *Exposition prolongée et/ou à de fortes doses aux (de) catécholamines :***

L'exposition prolongée ou à forte dose aux (de) catécholamines provoque des phénomènes de désensibilisation, de diminution de l'interaction du récepteur avec les complexes intracytosoliques, de degré de phosphorylation, de diminution de synthèse de récepteurs. Des phénomènes d'apoptose des cellules cibles ont été expérimentalement observés [40, 67, 97, 98].

## **6. Distribution des récepteurs adrénergiques :**

Tous les récepteurs adrénergiques ne sont pas uniformément répartis dans l'organisme. Avec l'apport des techniques d'immunohistochimie, l'utilisation de radioligands et les techniques de biologie moléculaire, plusieurs travaux ont étudié leur localisation cellulaire (membranaire) et organique [64].

## **6.1. Les récepteurs $\alpha$ -adrénergiques :**

Ils sont :

- (i) Présynaptiques : présents au niveau des terminaisons nerveuses du système sympathique en regard des cellules cibles effectrices ou plus rarement dans le système nerveux central. Seuls les récepteurs de type  $\alpha_2$  ont été observés.
  
- (ii) Post-synaptiques : les membranes post synaptiques sont celles des cellules cibles qui sont essentiellement les cellules musculaires lisses vasculaires : Les récepteurs  $\alpha_1$  présents sur la paroi des vaisseaux artériels comme veineux sont plus nombreux que les récepteurs  $\alpha_2$  qui ne sont observés que sur la paroi des artérioles. D'autres types de cellules contractiles possèdent des récepteurs  $\alpha$ -adrénergique ; citons les cardiomyocytes ( $\alpha_1$ ), les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire ( $\alpha_2$ ), les cellules musculaires bronchiques ( $\alpha_1$ ), ou encore le muscle irien. En plus de ces cibles dites périphériques, il existe des récepteurs dans le système nerveux central (récepteurs centraux) dont l'effet le plus souvent décrit est une régulation de l'humeur et du sommeil ( $\alpha_1$ ).
  
- (iii) Autres : c'est notamment le cas des cellules endothéliales possédant des récepteurs  $\alpha_2$ .

La densité des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques dans le système cardiovasculaire n'est pas homogène : peu présents sur la surface des cardiomyocytes ( $\alpha_1$ ), ils sont très nombreux à la surface des vaisseaux artériels et veineux.

Là aussi, leur densité est variable selon le type de vaisseau : à titre d'exemple le nombre de récepteurs  $\alpha_2$  est décroissant tout au long de la longueur d'un vaisseau artériel d'un membre, ce qui n'est pas le cas des vaisseaux artériels cérébraux, pour des raisons de régulation de débit régional (récepteur  $\alpha_2$  connu pour augmenter le degré de vasoconstriction médié par les récepteurs  $\alpha_1$ ). De même, la répartition sur la paroi vasculaire selon les organes n'est pas uniforme : les vaisseaux des organes dits nobles tels que les coronaires et les artères cérébrales sont moins pourvus en récepteurs  $\alpha$  que le système musculocutané et ce pour des raisons physiologiques compréhensibles : préservation du débit sanguin des organes nobles et thermorégulation par le système musculocutané. Aussi, les tubules rénaux comme l'appareil juxtaglomérulaire sont très richement innervés par des terminaisons nerveuses sympathiques, bien que les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques prédominent au niveau des vaisseaux (vasoconstriction) ; ce sont les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques qui sont les plus abondants (glomérules, tubes proximaux et collecteurs) [64, 99, 100].

## **6.2. Les récepteurs $\beta$ -adrénergiques :**

Ils sont quasi exclusivement observés sur la membrane des cellules postsynaptiques à l'exception du type  $\beta_2$  présent sur certaines terminaisons nerveuses [64].

C'est au niveau des cardiomyocytes que leur présence est la plus décrite où il coexiste deux populations : les sous-types  $\beta_1$  et  $\beta_2$ -adrénergiques. L'analyse des liaisons entre un radioligand spécifique et ces récepteurs montre qu'il y a environ 14 à 40 % de récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques au niveau du ventricule et 20 à 55 % au niveau du tissu auriculaire [101].

D'autres membranes cellulaires contiennent ces récepteurs, citons les cellules du tissu nodal ( $\beta_1$ ), les cellules musculaires vasculaires ( $\beta_2$ ), les cellules musculaires bronchiques ou utérines ( $\beta_2$ ), les cellules hépatiques ( $\beta_2$ ) et adipeuses ( $\beta_3$ ) [64,102]. L'inégalité observée de la répartition des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, est également décrite pour les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. Essentiellement présents dans le cœur avec une supériorité des sous type  $\beta_1$ , ce sont des récepteurs  $\beta_2$  que l'on observe à la surface de cellules musculaires lisses des petits vaisseaux (splénique, mésentérique, musculaire, pulmonaire) bien que les vaisseaux coronaires soient davantage pourvus en récepteurs  $\beta_1$  [64].

### **6.3. Rapport entre les récepteurs $\alpha$ et $\beta$ -adrénergiques :**

Ce rapport est variable selon les organes et le type des vaisseaux sanguins. Schématiquement et d'une manière synthétique [64] :

- ➔ Au niveau cardiaque : prédominance des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques,
- ➔ Au niveau vasculaire : cela dépend des vaisseaux et des organes avec une prédominance des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques aux niveaux cutané, rénal ; et une prédominance des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques au niveau musculaire, coronaire, mésentérique, splénique et pulmonaire,
- ➔ Au niveau bronchique : prédominance des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques.

### **B. Effets régionaux et systémiques de l'interaction agoniste-récepteur adrénergique :**

Ce sont les effets observés par l'approche clinique ou mesurables par l'approche expérimentale.

## 1. Adrénaline :

Elle se lie aux récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques. Elle produit donc un effet systémique touchant plusieurs organes [72, 83].

### 1.1. *Système cardiovasculaire : [103-106]*

#### 1.1.1 Cœur :

Interaction préférentielle avec les récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques, présents sur la surface des cardiomyocytes, de cellules pacemaker et celles du tissu nodal [84, 108].

- Effet chronotrope : augmentation de la fréquence cardiaque par raccourcissement de la systole (accélération de la dépolarisation du potentiel d'action du tissu nodal)
- Effet inotrope : augmentation de la contractilité et aussi de la consommation myocardique en  $O_2$  [83, 108-110].
- Effet dromotrope : augmentation de l'excitabilité (systoles ventricules prématurées avec un risque d'arythmies) [83].
- Effet bathmotrope : augmentation de la conduction par raccourcissement des potentiels d'action [83].

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  $\alpha$ -adrénergiques n'est pas nul [83].

#### 1.1.2 Vaisseaux :

La majorité des effets concerne les artérioles et les sphincters précapillaires. Les veines et les artères de gros calibres ne sont pas pour autant insensibles. Vasodilatation par l'intermédiaire des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques et vasoconstriction via les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques.

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 [83, 111].

Expérimentalement, l'injection d'adrénaline produit une vasoconstriction cutanée (effet  $\alpha_1$ ), une vasodilatation du territoire musculaire squelettique (effet  $\beta_2$  prédominant). La circulation cérébrale ne semble pas affectée par les posologies usuelles alors que la résistance des vaisseaux hépatiques est diminuée aux posologies de  $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ .

Ainsi dans le choc septique, l'adrénaline (aux posologies modérées) augmente la délivrance de l' $\text{O}_2$  aux tissus par l'augmentation du débit cardiaque et ce avec peu effets vasoactifs. En revanche, cette augmentation d'apport en  $\text{O}_2$  peut être contrastée (à des posologies plus élevées) par une altération de la circulation splanchnique en raison de phénomène de régulation inégale entre les récepteurs  $\beta_2$  et  $\alpha_1$  adrénérgiques [108, 112, 113].

Moran et al. a rapporté une relation linéaire entre la posologie de l'adrénaline et la réponse cardiovasculaire, d'abord myocardique puis vasculaire. Ce travail témoigne d'une continuité entre la réponse myocardique et vasculaire (effets  $\beta$  et  $\alpha$ ) 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. Aussi, Ensinger et al a observé chez 8 volontaires sains que des doses d'adrénaline de  $0.01-0.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  pouvaient entraîner des effets cardiaques comme vasculaires.

D'une manière générale, certes approximative, mais qui a l'intérêt d'être claire, les faibles posologies d'adrénaline ( $< 0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) produisent un effet vasodilatateur via les récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques, alors que les fortes doses ( $> 0.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) produisent essentiellement un effet vasoconstricteur en stimulant les récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques [114-118].

### **1.2. *Système respiratoire :***

Elle peut avoir un effet bronchodilatateur à travers la liaison avec les récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques à la surface des cellules musculaires lisses bronchiques. Aussi son effet sur la circulation pulmonaire a été étudié. Il a été montré une augmentation des résistances des vaisseaux pulmonaires [119].

### **1.3. *Système nerveux :***

Les effets sont modestes en raison du non passage de l'adrénaline à travers la barrière hémato-encéphalique [83].

### **1.4. *Système métabolique :***

Les effets métaboliques sont fréquents. On observe une augmentation de la sécrétion du glucagon, la diminution de l'utilisation périphérique de glucose, la stimulation de la glycogénolyse par l'activation de la glycogène phosphorylase. La majorité de ces effets est médiée par les récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques à des posologies modérées ( $0.1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Aussi, la lipolyse est stimulée par l'intermédiaires des récepteurs  $\beta_3$ -adrénergiques [72, 83, 116, 118, 120].

### **1.5. *Système gastro-intestinal :***

Il est décrit des effets myorelaxants sur la motricité intestinale [83].

## **1.6. Système génito-urinaire :**

Les effets sur l'utérus sont variables selon l'espèce, le moment du cycle menstruel. Par ailleurs, on observe une relaxation du detrusor (effet  $\beta$ ) et une contraction du trigone (effet  $\alpha$ ) [83].

## **1.7. Autres :**

A titre d'exemples nous pouvons citer : hyperleucocytose, éosinopénie, hypercoagulabilité, hyperlacrimation, mydriase, augmentation de la force musculaire, dyskaliémie [83].

En synthèse, l'adrénaline provoque des effets systémiques dont les plus importants sont hémodynamiques et métaboliques :

- ➔ 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,
- ➔ Métaboliques : hyperglycémie par stimulation de la glycogénolyse.

## **2. Noradrénaline :**

Elle se lie aussi aux récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques ; avec davantage d'effets  $\alpha_1$  et  $\beta_1$  que d'effets  $\beta_2$  qui sont décrits comme mineurs [72, 83].

### **2.1. Système cardiovasculaire [104-107] :**

#### 2.1.1 Cœur :

Les effets sur la fréquence cardiaque sont discrets (+10 -15 %). Car malgré un effet  $\beta_1$ , l'augmentation de la pression artérielle provoque un réflexe vagal dit baroreflexe qui ralentit le rythme cardiaque.

On peut donc observer une diminution de la fréquence cardiaque. Dans le même temps, l'effet  $\beta_1$  inotrope conduit à une augmentation de la contractilité myocardique (augmentation du volume d'éjection systolique) [121-125]. Ces effets cardiaques ne seraient pas responsables du surcroît de la consommation myocardiques en  $O_2$  [126].

### 2.1.2 Vaisseaux :

Les effets concernent les artères comme les veines. Il y a incontestablement une augmentation de la résistance (phénomène de contraction des cellules musculaires lisses des vaisseaux en question). Celle-ci aboutit à la vasoconstriction (diminution de calibre vasculaire) et donc à débit constant, à une augmentation de la pression de perfusion locale [127-130]. Cet effet est quasi ubiquitaire, n'épargnant que la vascularisation cérébrale (à posologie modérée) [72]. De fait, l'effet clinique observé est non seulement un état cutané vasconstricté mais aussi une augmentation de la pression artérielle moyenne [72, 83]. Aussi, cette vasoconstriction généralisée peut avoir des effets sur la perfusion hépatique, splanchnique ou rénale pour laquelle on peut observer une réduction du débit de filtration glomérulaire notamment en cas d'hypovolémie non corrigée [131]. Dans les situations pathologiques de vasodilatation excessive, on observe au contraire un effet  $\alpha_1$  bénéfique qui restaure la filtration glomérulaire [123, 132-134]. L'effet sur la circulation coronaire (il s'agit de gros vaisseaux) est différent : on observe une augmentation du débit coronaire dans les suites d'une augmentation de la pression artérielle diastolique (effet  $\alpha_1$ ) mais aussi d'une vasodilatation modérée, par ailleurs discutable, médiée par les récepteurs  $\beta_2$  [64]. Toutefois, on n'observe pas de vasodilatation clinique à faibles posologies comme c'est le cas pour l'adrénaline [83].

## **2.2. Système respiratoire :**

Elle peut avoir un effet sur la circulation pulmonaire. Il a été observé une diminution des résistances des vaisseaux pulmonaires [135, 136].

## **2.3. Système nerveux :**

Les effets sont modestes en raison du non passage de la noradrénaline à travers la barrière hémato-encéphalique lorsqu'elle est intacte [137].

## **2.4. Système métabolique :**

Les effets métaboliques sont plus rares. L'hyperglycémie peut être observée [120, 138].

## **2.5. Autres :**

Ils sont à la marge. Citons pour l'exemple : contraction utérine, sueurs, fuite protéique.

En synthèse, la noradrénaline provoque des effets systémiques essentiellement hémodynamiques : augmentation nette des résistances vasculaires systémiques expliquant à elles seules l'augmentation de la pression artérielle systémique. Les effets sont modérés sur l'augmentation du débit cardiaque et la diminution des débits de perfusion régionale.

### 3. Cas particuliers :

#### 3.1. *Dopamine* :

Les récepteurs dopaminergiques périphériques sont classés en deux principaux sous-types appelés DA<sub>1</sub> et DA<sub>2</sub>. Les récepteurs DA<sub>1</sub> 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. La stimulation des récepteurs DA<sub>2</sub> diminue la transmission sympathique périphérique au prorata du tonus de base de ces fibres, et ceci peut conduire à une hypotension artérielle et surtout à une bradycardie importante. Les récepteurs DA<sub>2</sub> sont abondants dans le cortex surrénalien et leur stimulation inhibe la sécrétion d'aldostérone. L'administration chronique d'agonistes dopaminergiques présentant une forte affinité pour ces récepteurs inhibe la réabsorption du sodium [139, 140].

La dopamine exogène peut avoir des effets cardiovasculaires et rénaux, de nature variable selon la posologie et d'ampleur diverse selon les patients [141]. La dopamine agit au niveau des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques et des récepteurs DA<sub>1</sub> et DA<sub>2</sub>. A faible posologie (0,5 à 3  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), la stimulation dopaminergique, en particulier DA<sub>1</sub>, est prédominante. Il existe une vasodilatation rénale et mésentérique avec augmentation du débit sanguin rénal, du débit de filtration glomérulaire et de la natriurèse. Ces effets sont débattus [142, 143].

A posologie plus élevée (3 à 10  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, en particulier  $\beta_1$ , sont stimulés, produisant un effet inotrope et chronotrope positifs.

L'augmentation de débit cardiaque est nette à cette posologie ; elle existe toutefois à plus faibles doses chez certains patients [144]. A la plus forte posologie (10 à 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ), la dopamine stimule les récepteurs  $\alpha_1$ - et  $\alpha_2$ -adrénergiques directement et par l'intermédiaire d'une augmentation de la libération de noradrénaline au niveau de l'effecteur. On observe alors une élévation de la pression artérielle par vasoconstriction périphérique surajoutée aux effets cardiaques. Une arythmie ventriculaire et la perte des effets bénéfiques rénaux sont possibles à cette posologie [104].

De plus, la dopamine inhibe la synthèse de prolactine, provoque l'apoptose des lymphocytes circulants, avec des conséquences sur la compétence immunitaire de l'individu [145].

### **3.2. Dobutamine :**

Elle stimule théoriquement les récepteurs  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$ , et  $\alpha_2$ -adrénergiques. Elle n'a pas d'action sur les récepteurs DA ne provoquant pas de relargage de noradrénaline. Le mélange racémique d'énantiomères explique la relative complexité des effets. Si les deux énantiomères produisent un effet  $\beta_1$ , la D-dobutamine a aussi une action nette sur les récepteurs  $\beta_2$  induisant ainsi une vasodilatation artérielle par baisse des résistances vasculaires systémiques alors que la L-dobutamine induit un effet  $\alpha_1$  moins net mais qui modère la vasodilatation induite par l'énantiomère L. De fait, l'effet  $\beta_1$  est le plus prégnant [146, 147]. Plus inotrope que chronotrope (en comparaison avec l'isoprénaline), peut-être en raison d'effet  $\alpha_1$  dont les récepteurs sont aussi localisés dans le myocarde. Chez l'animal, entre 2.5 et 15  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , la dobutamine augmente le débit cardiaque. La fréquence cardiaque augmente sensiblement pour des doses supérieures à 20  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . La consommation myocardique en  $\text{O}_2$  augmente [148, 149].

### **C. Effets de l'âge :**

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  $\beta$ -adrénergiques myocardiques qui ont été étudiés. De plus les études expérimentales chez l'enfant sont relativement rares.

#### **1. Récepteurs $\alpha$ -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 de la réponse de vasoconstriction aux agonistes adrénergiques avant qu'elle ne diminue à la sénescence, l'hypothèse avancée est celle d'une augmentation des sous types  $\alpha_{1A}$  et  $\alpha_{1D}$  davantage vasoconstricteurs. Cette constatation est retrouvée dans d'autres études chez l'humain adulte où la réponse aux agonistes  $\alpha_1$  diminue avec l'âge [64].

#### **2. Récepteurs $\beta$ -adrénergiques :**

Selon le même procédé, on observe une augmentation de la réponse  $\beta_2$ -adrénergique au niveau vasculaire ou bronchique jusqu'à l'âge de 1 mois alors que la réponse  $\beta_1$ -adrénergique au niveau du muscle cardiaque était d'emblée totale. Le rapport de densité  $\beta_1/\beta_2$  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  $\beta_2$  [150,151]. En revanche, il a été observé chez le raton un effet inotrope des récepteurs  $\beta_2$  couplés à la protéine  $G_s$  [152].

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 [40, 153, 154].

En somme, il semble y avoir, selon ces données animales et humaines, une évolution de la réponse adrénergique qui n'est pas univoque. Tantôt l'hypothèse quantitative est avancée, tantôt c'est l'évolution de la fonction du récepteur qui semble modifier l'effet observé [155].

#### **En synthèse de ce chapitre :**

Malgré de nombreux travaux et de publications tentant de « normaliser », l'interaction entre un récepteur adrénergique et son ligand et de l'effet observé, celle-ci est complexe. Au-delà d'une spécificité toute relative de la liaison, la réponse biologique n'est pas prédictible, car elle dépend d'un nombre important de paramètres constitutionnels et environnementaux variables d'un individu à l'autre. L'effet cellulaire, régional ou systémique observé prend ainsi toute son importance. Ils ont été davantage décrits chez l'adulte que chez l'enfant. L'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine ou la dobutamine, principales catécholamines exogènes dont les effets dépassent le système cardiovasculaire, peuvent agir différemment selon le type de récepteur adrénergique mais aussi selon la posologie. Leur action est aussi différente selon l'état cardiovasculaire du patient et son âge. Ainsi, on observe une diminution de la réponse cellulaire et tissulaire (i) en cas d'altération myocardique et/ou d'atteinte septique (cytokinique) et (ii), ce d'autant plus que le sujet est jeune.

**Tableau 1** : Effets adrénérurgiques selon le type cellulaire :

	Effet $\alpha_1$	Effet $\beta_1$	Effet $\beta_2$
<b>Cellules cardiaques</b>			
- Cardiomyocyte	Inotrope (+/-)	Inotrope (++)	?
- Cellule de tissu nodal	Chronotrope (+/-)	Chronotrope (++)	Rythme cardiaque (+)
<b>Cellule musculaire lisse vasculaire</b>	Contraction (+++)	Pas d'effet	Relaxation (+)
<b>Cellule musculaire lisse bronchique</b>	Peu d'effets	Pas d'effet	Relaxation (++)
<b>Hépatocyte</b>	Pas d'effet ?	Pas d'effet	Glycogénolyse (++)

(+), effet présent ; (-), effet absent ; **effet DOPA**, effet dopaminergique

**Tableau 2** : Effets adrénérurgiques et dopaminergiques en fonction de l'agoniste :

	Effet $\alpha$	Effet $\beta_1$	Effet $\beta_2$	Effet DOPA
<b>Adrénaline :</b>				
< 0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	(+)	(++)	(++)	(-)
>0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	(++)	(++)	(-)	(-)
<b>Noradrénaline</b>				
0.01-3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	(+++)	(+)	(+/-)	(-)
<b>Dopamine</b>				
< 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	(-)	(-/+)	(-)	(++)
5-10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	(-/+)	(++)	(-)	(+/-)
>10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	(++)	(++)	(+)	(-)
<b>Dobutamine</b>				
2-20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	(-)	(+++)	(++)	(-)

(+), présent ; (-), absent ; **effet DOPA**, effet dopaminergique

**Tableau 3 : Effets cardiovasculaires des catécholamines :**

	<b>FC</b>	<b>VES</b>	<b>RVS</b>	<b>RVP</b>
<b>Adrénaline :</b>				
<b>&lt; 0.2 <math>\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}</math></b>	(+++), accélération	(++), augmentation	(+), variable	?
<b>&gt;0.2 <math>\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}</math></b>	(+++), accélération	(++), augmentation	(++), augmentation	(+), augmentation ?
<b>Noradrénaline</b>				
<b>0.01-0.5 <math>\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}</math></b>	(+/-), variable	(+), augmentation	(+++), augmentation	(+), diminution
<b>Dopamine</b>				
<b>&lt; 5 <math>\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}</math></b>	(-/+), accélération	(-)	(-/+), augmentation (Nv-né)	
<b>5-10 <math>\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}</math></b>	(++), accélération	(++), augmentation	(+/-), augmentation	(+), augmentation
<b>10-20 <math>\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}</math></b>	(+), accélération	(+), augmentation	(++), augmentation	(+), augmentation
<b>Dobutamine</b>				
<b>2-20 <math>\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}</math></b>	(++), accélération	(+++), augmentation	(+), diminution	(+), diminution

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

### III. Utilisation des catécholamines exogènes en pratique clinique :

#### A. La défaillance hémodynamique :

Dans la grande majorité des cas, les catécholamines exogènes sont utilisées associées à d'autres traitements, dans la prise en charge de l'insuffisance circulatoire. Celle-ci peut être liée à un bas débit cardiaque, ou une vasodilatation excessive ou aux deux phénomènes.

On définit schématiquement l'insuffisance circulatoire autrement nommée état de choc de deux manières [105, 106, 156-163] :

- ➔ Cellulaire, tel un déficit d'apport cellulaire en oxygène par rapport à sa consommation. Ce déséquilibre entraîne un état d'hypoxie et donc de déficit énergétique cellulaire : la glycolyse aérobie, principal fournisseur d'ATP, n'étant plus fonctionnelle. Il y aura deux conséquences : une production accrue de lactate, une dysfonction cellulaire. Ces deux phénomènes vont engendrer une acidose métabolique ainsi qu'une dysfonction organique plus ou moins diffuse.
- ➔ Circulatoire, telle une hypoperfusion plus ou moins étendue des organes qui se traduit par des anomalies cliniques qui affectent la fréquence cardiaque, la pression artérielle systémique, la diurèse, l'amplitude du pouls, la couleur et chaleur de la peau et plus particulièrement aux extrémités, la conscience. L'atteinte des organes n'est pas égale, le cœur et le cerveau dits organes nobles sont les derniers à être atteints.

(i) Dans les états de choc avec bas débit cardiaque (à l'exception de troubles graves de conduction ou de certaines situations de rythme cardiaque lent post chirurgie cardiaque), on observe une tachycardie, un état de vasoconstriction importante (augmentation des résistances vasculaires systémiques) avec des extrémités pâles et froides, des pouls filants, une oligurie et une pression artérielle systémique conservée ou basse selon que le choc est compensé ou décompensé. S'il est décompensé des troubles de la conscience apparaissent.

Les causes les plus fréquentes de bas débit cardiaque sont : (a) les dysfonctions myocardiques aiguës : gauches (syndrome coronarien aigu), droites (embolie pulmonaire, tamponnade) ou globales (myocardites virales, cardiopathie septique, troubles de rythme persistants), (b) les situations d'hypovolémie par perte de sang total (choc hémorragique) ou par perte plasmatique, hydriques (déshydratations sévères) [164, 165].

(ii) Dans les états de choc avec vasodilatation excessive (chute des résistances vasculaires systémiques), on observe une tachycardie, une chute de la pression artérielle systémique, une oligurie, des troubles de la conscience et des signes périphériques de vasodilatation : pouls bondissants, extrémités rouges et chaudes. Les causes les plus fréquentes de choc vasoplégique sont l'anaphylaxie et le sepsis. [166-168].

(iii) Les états de choc mixtes, associant les deux mécanismes, sont caractéristiques des chocs septiques ou apparentés (inflammatoires) [169].

Sur un plan mécanistique, tous ces signes macrocirculatoires peuvent être expliqués par les relations mathématiques suivantes [163, 170-173] :

On admet que la PAM =  $[(Q_c \times RVS) + PVC]/80$  (apparentée à la loi d'Ohm)

Où

\* PAM = pression artérielle moyenne (mmHg)

\* RVS = résistances vasculaires systémiques (dynes.s.cm<sup>-5</sup>)

\* PVC = pression veineuse centrale (mmHg)

\*  $Q_c = \text{débit cardiaque (L.min}^{-1}) = FC \times VES$ ,  $FC = \text{fréquence cardiaque (b.min}^{-1})$ ,  $VES = \text{volume d'éjection systolique (L)}$ . Le  $VES = VTD - VTS$  (volume télédiastolique – volume télésystolique), est donc dépendant de la précharge (retour veineux), de la fonction myocardique systolique et diastolique, ainsi que de la post charge

\*  $RVS = l \times \mu / r^4$ ,

Où,

$l = \text{longueur du vaisseau (cm)}$ ,  $\mu = \text{viscosité du sang (m}^2 \cdot \text{s}^{-1})$ ,  $r = \text{rayon du vaisseau (cm)}$

En somme, l'objectif physiologique est celui de maintenir une perfusion des organes qui n'est possible que si un débit existe, ce dernier étant en rapport direct avec la pression et la volémie. On comprend aisément que le maintien de la pression de perfusion est une finalité. La PAM n'est qu'un signe grossier mais facile à mesurer de la pression de perfusion organique.

Dans les états de choc vasoplégiques, les RVS sont effondrées, la réaction de l'organisme pour normaliser la pression artérielle est une augmentation du débit cardiaque (FC, hypercinésie myocardique).

Dans les états de choc avec bas débit cardiaque, on observe (en l'absence de trouble de rythme ou de conduction) une augmentation sinusale de la FC et des RVS, et donc un état de vasoconstriction.

## **B. Catécholamines et défaillance hémodynamique :**

Quel que soit le type d'état de choc, le traitement entrepris doit s'évertuer à corriger les paramètres suivants : la précharge par l'optimisation de la volémie (expansion volémique ou diurétiques), la contractilité myocardique (inotropes, régulation de la post charge) et les RVS (vasopresseurs).

On peut citer comme inotropes : l'adrénaline, la dobutamine, la dopamine, la milrinone, le lévosimendan ; et comme vasopresseurs : la noradrénaline, la vasopressine, l'adrénaline, la phényléphrine, la dopamine. Il est important de préciser que la milrinone, le lévosimendan et la vasopressine ne sont pas des catécholamines (au sens biochimique) en dépit de leur effet cardiovasculaire.

Le choix de la bonne molécule est essentiel car il permettra de corriger une et/ou l'autre composante de la défaillance circulatoire du patient. Comme décrit précédemment, la défaillance circulatoire peut être (i) la conséquence d'une dysfonction myocardique, dans ce cas un traitement augmentant la contractilité ou la FC est approprié (inotropes), ou bien (ii) la conséquence d'une vasodilatation excessive du lit vasculaire artériel, dans ce cas un traitement réduisant le calibre vasculaire, augmentant donc la résistance, serait adéquat (vasopresseurs). Aussi, il n'est pas rare que les deux composantes soient simultanément défaillantes (exemple du choc septique) dans ce cas l'association de catécholamines ou l'utilisation d'une seule molécule combinant les deux principales propriétés est appropriée. Un mauvais choix pourrait se traduire par une inefficacité circulatoire, pis encore, l'apparition d'effets indésirables compliquant ainsi la prise en charge.

Le rationnel de ce choix est naturellement conditionné par une analyse rigoureuse de la nature de l'état mais doit aussi tenir compte des nombreux travaux décrivant l'utilisation de différents traitements dans des contextes différents.

Nous allons décrire l'utilisation des catécholamines dans deux situations distinctes : l'état de choc septique et l'état de choc cardiogénique.

## **1. L'état de choc septique :**

Du fait d'un certain nombre de différences entre l'adulte et l'enfant, nous faisons le choix de traiter cette question pour chaque population.

### **1.1. Chez l'adulte :**

Grevé d'une mortalité importante, entre 20 et 30 %, le choc septique est encore de nos jours une pathologie fréquemment rencontrée [174, 175]. Sa prise en charge dans les services d'urgences et de réanimation est sujette à de nombreux débats et controverses. Schématiquement le traitement du choc septique associe le traitement anti-infectieux, le support hémodynamique et les traitements adjuvants [176]. Si toute la communauté médicale s'accorde sur l'importance d'une antibiothérapie et d'un support hémodynamique précoces, les moyens utilisés ne sont pas pour autant tous consensuels. Le traitement de la défaillance hémodynamique (notre sujet d'intérêt) comporte la normalisation de la volémie et la correction d'une dysfonction myocardique et vasculaire.

L'évaluation clinique et paraclinique de l'état hémodynamique est indispensable quant au choix éventuel des catécholamines. Idéalement les paramètres cliniques tels que la FC, la pression artérielle systémique, l'état cutané, la diurèse ou l'état de conscience, associés à des paramètres paracliniques tels que la fraction d'éjection ou de raccourcissement du ventricule gauche, le débit cardiaque, la ScVO<sub>2</sub> ou le lactate, orientent le clinicien vers le type de défaillance hémodynamique, mais la pratique montre que les phénomènes sont parfois intriqués rendant ainsi la stratégie du support hémodynamique moins solide ou davantage sujette à variation.

Nous n'allons pas détailler les points d'accord et de désaccord sur la politique d'optimisation de la volémie, néanmoins, il est admis que ce traitement doit être, si l'état du patient le permet, au mieux un préalable, sinon simultané, à l'initiation d'un traitement par catécholamines [176].

Si le choix des catécholamines peut être guidé par la nature de l'état de choc, la pratique et l'expérience montre que les stratégies sont différentes selon les écoles. Cela tient pour partie aux propriétés pharmacologiques de ces catécholamines qui combinent le plus souvent effets inotropes et vasopresseurs [104]. Ainsi la dopamine, l'adrénaline ou la noradrénaline possèdent toutes les 3 des propriétés inotropes et vasopressives dont l'intensité respective dépend des posologies employées.

Séduisante par ses effets Dopa,  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques dépendants de la posologie employée et démontrés par plusieurs études de qualité dans les années 70 et 80, la dopamine a été progressivement remplacée par l'adrénaline ou la noradrénaline dont les études cliniques et pharmacologiques se sont développées dans les années 90. Aussi, la dopamine est connue pour avoir des effets secondaires déprimant l'immunité et l'axe thalamopituitaire, pourtant déterminants de la réponse de l'hôte au sepsis [177]. Des études observationnelles avaient déjà suggéré un surcroît de mortalité lors de l'utilisation de la dopamine comparée à la noradrénaline [178]. Ceci semble se confirmer avec davantage d'arguments solides à la lecture de la méta-analyse de De Baker et al (2012) concluant qu'il existe non seulement un surcroît d'arythmies mais également de mortalité chez les patients recevant de la dopamine comparés à ceux traités par noradrénaline [179].

Alors que le débat sur l'utilisation de la dopamine semble toucher à sa fin, le choix entre adrénaline, noradrénaline associée ou non à la dobutamine n'est pas tranché.

Il est communément admis que l'adrénaline peut-être utilisée dans les états de choc septique avec bas débit cardiaque (myocardiopathies septiques) avec ou sans vasodilatation excessive. La noradrénaline l'est plutôt pour les situations de choc distributif pur (vasodilatation excessive isolée) sachant qu'il est possible de lui associer la dobutamine en cas d'atteinte myocardique septique [176]. Certaines équipes n'utilisent que l'adrénaline et d'autres que la noradrénaline et ce quelle que soit la présentation circulatoire de l'état de choc septique avec pour les uns et les autres des arguments recevables : l'adrénaline et la noradrénaline possèdent l'une et l'autre des propriétés  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques dépendantes de la posologie employée avec pour les défenseurs de l'emploi de la noradrénaline une meilleure perfusion coronaire et une moindre consommation en  $O_2$ . Deux études cliniques comparant l'adrénaline vs noradrénaline plus dobutamine et adrénaline vs noradrénaline seule ne montrent pas de différences de mortalité mais pointent l'une comme l'autre des effets indésirables plus fréquents dans le groupe adrénaline : l'hyperlactatémie associée à une acidose, celle-ci, et selon les auteurs, ne refléterait pas l'hypoxie cellulaire mais davantage un excès de production endogène de carbohydrates (via les  $\beta_2$ -adrénorecepteurs) [180, 181].

### **1.2. Chez l'enfant :**

De mortalité moindre (10 %), le choc septique ne demeure pas moins un réel défi de prise en charge [182]. Même si l'esprit de la prise en charge anti-infectieuse, hémodynamique et adjuvante rejoint celui des populations adultes, il est important de noter quelques différences loin d'être mineures [176, 183, 184].

Du fait des particularités physiologiques liées à l'âge, les normes hémodynamiques sont sensiblement différentes et sont en constante évolution avec la croissance : citons la FC et les RVS qui varient en sens inverse (diminution) à l'âge alors que le débit cardiaque, le VES et la PA varient dans le même sens (augmentation) avec l'âge [185]. Aussi, la définition de l'état de choc et sa présentation clinique sont différentes : l'hypotension artérielle systémique n'est pas indispensable à la définition ; la fréquence des troubles de la conscience et les états de vasoconstrictions précoces. Ces derniers témoignant d'une myocardopathie septique plus habituelle chez l'enfant que chez l'adulte [184]. Enfin l'optimisation de la volémie appelle à une stratégie plus agressive que chez l'adulte avec des quantités de fluides expanseurs plus importantes [186].

Du fait de l'hétérogénéité de la population pédiatrique et des contraintes éthiques inhérentes à l'âge et à certaines idées reçues, les publications relatives à l'usage des catécholamines dans l'état de choc septique sont nettement moins nombreuses. De fait, le rationnel du choix de catécholamine ainsi que sa posologie tient davantage, et au mieux, de l'expérience et de l'extrapolation d'études adultes, sinon du dogme et des habitudes. En l'absence de données contraires étayant comme chez l'adulte un excès d'effets indésirables, la dopamine est une molécule encore largement utilisée de première intention sur des arguments « recevables » : la fréquence d'une atteinte d'emblée mixte cardiogénique et distributive, la difficulté de voie d'abord centrale pré hospitalière... [187]. Toutefois, aucune donnée ne conforte l'utilisation de la dopamine plus que l'adrénaline ou la noradrénaline.

L'emploi de la noradrénaline se répand et deux études françaises récentes observationnelles le décrivent en soulignant une correction de la pression artérielle après l'échec de la dopamine chez le nouveau-né et une utilisation de posologies plus élevées que celles relevées chez l'adulte alors que les recommandations pédiatriques de la « survive sepsis campaign » ne soulignent pas cette éventuelle différence [188, 189].

## **2. L'état de choc cardiogénique :**

Cette situation clinique concerne tout état de choc avec bas débit cardiaque sans hypovolémie. Cet état de choc peut-être dû à une défaillance contractile ou de la compliance du myocarde : myocardites, cardiopathies dilatées congénitales de type métaboliques ou acquises ischémiques, cardiopathies obstructives, restrictives. Notons que les cardiopathies aiguës septiques sont une atteinte fonctionnelle acquise et réversible du myocarde sans dommage histologique apparent. Plus rarement, les troubles du rythme ou de conduction, sévères, peuvent aboutir à une chute du débit cardiaque sans qu'il y ait nécessairement une atteinte du muscle cardiaque [165]. Aussi, l'état de choc cardiogénique est observé dans les suites précoces des chirurgies cardiaques « à cœur ouvert », appelé plus communément « syndrome de bas débit cardiaque » (Low Cardiac Output Syndrome). Il est la conséquence d'une hypocontractilité myocardique qui apparaît dans les 6 à 18 heures après le temps opératoire, possible conséquence d'une sidération transitoire du myocarde dont la cause est supposée inflammatoire [190-192].

Quelle que soit la cause de l'état de choc cardiogénique, le traitement vise à (i) optimiser la précharge des deux ventricules, la post charge, la perfusion coronaire, la consommation myocardique en O<sub>2</sub> et (ii) augmenter le débit cardiaque par deux principaux effets : chronotrope (augmentation de la FC) et inotrope (augmentation de la contractilité et donc du VES) [165]. Les molécules pouvant avoir cet effet, autrement nommées inotropes sont variablement utilisées selon les équipes et les circonstances. Du fait d'un certain nombre de différences entre l'adulte et l'enfant, nous faisons le choix de traiter cette question pour chaque population.

### **2.1. Chez l'adulte :**

L'infarctus du myocarde représente l'étiologie la plus fréquente (75 %) [165, 193]. La définition de l'état de choc cardiogénique inclut une hypotension artérielle systolique, un bas débit cardiaque, une altération de la conscience et des signes cliniques de vasoconstriction périphérique [165, 194]. L'utilisation des inotropes doit être tempérée par de potentiels effets secondaires augmentant la consommation myocardique en O<sub>2</sub> ce qui risquerait de neutraliser l'effet bénéfique attendu. Le choix des inotropes a évolué au cours du temps et reste très variable entre les pays et les équipes, il est basé sur l'expérience et les habitudes, ce qui témoigne de l'absence de (i) recommandations admises de tous sur la stratégie à suivre mais également (ii) d'études randomisées bien conduites [192, 195]. La milrinone (inhibiteurs des phosphodiésterases de type 3) la dobutamine, la dopamine, l'adrénaline et le lévosimendan sont des molécules les plus utilisées [196]. Le choix d'une molécule, en l'absence de recommandations, doit se faire sur la profondeur de l'hypotension artérielle et l'état des RVS (souvent augmentées). Les molécules les plus fréquemment utilisées sont la dobutamine et la milrinone, toutes deux augmentant le taux d'AMPc intracytosolique [72].

Sur un plan mécanistique, leurs effets sont similaires même si la dobutamine accélère davantage le rythme cardiaque alors que la milrinone diminue plus nettement les RVS [197]. Il n'y a pas d'études cliniques de bonne qualité comparant ces deux molécules. Un travail rétrospectif n'a pas montré de différence de mortalité alors que la milrinone semble avoir des effets hémodynamiques plus intéressants. Un autre travail prospectif va dans le même sens tout en pointant le coût plus important de la milrinone [198, 199]. De fait, l'utilisation de l'une ou l'autre est guidée par la présentation clinique de l'état de choc (FC, RVS). Le lévosimendan, sensibilisateur du calcium intracellulaire, a pris une place non négligeable dans l'arsenal thérapeutique récent. L'étude LIDO (étude de phase II) comparant la lévosimendan à la dobutamine montre une diminution de mortalité dans le premier groupe alors que l'étude SURVIVE (étude de phase III) est moins enthousiasmante [200, 201]. En somme, le lévosimendan est davantage utilisé dans les pays européens que nord américains. L'utilisation de la dopamine est plus ancienne et son intérêt tient essentiellement à ses propriétés modulables selon la posologie, ce qui peut être un atout dans la gestion de l'état de choc cardiogénique lorsque les RVS s'effondrent. Alors que « l'European Society of Cardiology » recommande son utilisation en première intention (au même titre que la dobutamine) dans les dysfonctions myocardiques aiguës [202], une étude récente randomisée de de Baker et al montre une surmortalité dans le groupe de patients recevant la dopamine comparé à celui des patients recevant de la noradrénaline, l'hypothèse soulevée étant celle du surcroît de consommation myocardique en O<sub>2</sub> liée aux effets chronotropes de la dopamine [203].

L'emploi de l'adrénaline, citée dans certaines études descriptives françaises comme l'agent de 2<sup>ème</sup> ligne, reste peu décrit ; néanmoins une étude comparant la noradrénaline à l'adrénaline chez le patient hypotendu en état de choc cardiogénique ne montre pas de différence de mortalité mais davantage d'effets secondaires à type d'acidose hyperlactatémique dans le groupe traité par adrénaline [181].

*Cas particulier du syndrome de bas débit cardiaque postopératoire :*

Il est décrit dans 25 % des cas, suivant une chirurgie cardiaque à cœur ouvert, et est la conséquence de phénomènes d'ischémie-reperfusion et d'une réaction inflammatoire excessive déprimant la contractilité myocardique. Sa définition varie selon les études mais on admet communément qu'il s'agit d'un bas débit cardiaque associé à une acidose métabolique, hyperlactatémie et oligurie pendant plus de 48 h après l'intervention chirurgicale [190-192, 204]. Il est souvent d'apparition retardée de quelques heures mais parfois présent dès la reprise d'une activité cardiaque spontanée. Son traitement est primordial afin de réduire une mortalité non négligeable. Le support inotrope est indispensable. Le choix de la molécule n'est pas consensuel, sont utilisés la dobutamine, l'adrénaline, la dopamine, la dopexamine, la milrinone et le lévosimendan. Ce choix est guidé par les habitudes de chaque équipe mais tente de respecter la balance bénéfice (augmentation du débit cardiaque)/risque (effets métaboliques, arythmies et augmentation de la consommation en O<sub>2</sub>). Une récente revue de la littérature pointe une carence des études randomisées traitant de tous les inotropes mais souligne un avantage à l'utilisation de la dobutamine ou de la milrinone sur la dopamine dans la satisfaction des objectifs hémodynamiques, la mortalité n'étant pas évaluée [192].

L'usage de l'adrénaline à faible posologie ( $0.02-0.25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) est plus rare : des études portant sur un petit nombre de patients suggèrent une augmentation plus importante du débit cardiaque que la milrinone mais davantage de consommation myocardique en  $\text{O}_2$  [205-207]. Quant au levosimendan, molécule plus récente, sa description est limitée à ses effets hémodynamiques mais aucune étude comparative n'a été à ce jour réalisée [208].

## **2.2. Chez l'enfant :**

Des différences existent entre l'enfant et l'adulte et concernent tout autant la définition, les causes mais également le traitement.

Chez l'enfant, du fait de sa taille et son poids, la mise en place d'explorations invasives est plus difficile et limitée [209]. Ainsi la définition du choc cardiogénique du nourrisson et de l'enfant est davantage clinique n'incluant pas la mesure du débit cardiaque : signes de choc (diminution de la pression artérielle non indispensable au diagnostic, oligurie, temps de recoloration cutanée allongé, altération de la conscience) et une constatation, en général échographique, d'une incompetence myocardique. Le choc cardiogénique constitue aussi en pédiatrie le stade ultime de la défaillance myocardique [210, 211]. Il peut survenir dans un contexte de cardiopathie préexistante ou non, faire suite ou être associé à un choc septique, ou survenir sur un terrain d'insuffisance cardiaque prolongée [212, 213]. L'étiologie ischémique est nettement plus rare que chez l'adulte. La littérature pédiatrique est plus abondante dans la description des bas débits cardiaques postopératoires du fait de la fréquence des cardiopathies congénitales. Les travaux relatifs à l'utilisation de la dobutamine, dopamine ou adrénaline sont rares. Ils concernent souvent des populations d'enfants pour lesquels le débit cardiaque n'est pas mesuré et notamment les nouveau-nés [214-216].

Néanmoins, quelques études rapportent une efficacité clinique de l'utilisation de l'adrénaline chez le nouveau-né prématuré hypotendu, de la milrinone ou encore du lévosimendan [217-221].

*Cas particulier du syndrome de bas débit cardiaque postopératoire :*

La définition du syndrome de bas débit cardiaque post opératoire n'est pas différente de celle de l'adulte, seules les normes du seuil inférieur de débit cardiaque sont plus basses ( $< 2.0 \text{ L/m}^2$ ) [222]. Cette complication est liée au type de chirurgie cardiaque, à la durée de circulation extracorporelle et de score de gravité de mortalité postopératoire (RACHS-1). Plusieurs travaux se sont intéressés non seulement au traitement mais également à la prévention de ce syndrome [223, 224]. L'étude PRIMACORP montre que l'administration post opératoire de la milrinone contre placebo diminue la fréquence des situations de bas débit cardiaque [225]. Plus récemment le lévosimendan semble être attractif pour ses effets myocardiques sans surcroît de consommation ni effets arythmogènes [219]. Cet engouement est à modérer en raison d'effets vasodilatateurs parfois source d'hypotension artérielle délétère. En plus de ces deux molécules, l'emploi d'autres inotropes plus conventionnels reste d'actualité comme l'adrénaline, la dopamine ou la dobutamine. Une étude européenne récente d'évaluation des pratiques a montré que ces 3 molécules étaient utilisées seules ou en association avec la milrinone (cas de l'adrénaline) dans environ 20 % des cas [226]. Ce travail souligne aussi la grande variabilité d'emploi des inotropes dans la prévention ou le traitement du syndrome de bas débit cardiaque postopératoire.

## En synthèse de ce chapitre :

L'usage des catécholamines est incontournable dans les situations de défaillance hémodynamique. Le choix de la molécule doit être judicieux ; il est sujet à débat. L'emploi de la dopamine et dans une moindre mesure de la dobutamine est de plus en plus discutable. La noradrénaline et l'adrénaline suscitent davantage l'intérêt et de nombreux travaux, dont certains de bonne qualité, permettent une meilleure appréhension de leur usage même si la controverse est d'actualité.

L'enfant, et ce d'autant qu'il est jeune, n'est pas un adulte en miniature, du fait de différences physiopathologiques indéniables (réponse hémodynamique, comorbidités...). Or, l'utilisation de l'adrénaline et de la noradrénaline (plus récente), est une extrapolation des études adultes sans arguments spécifiques à la population pédiatrique.

**Tableau 4 :** Utilisation des catécholamines (et de la milrinone) selon le type d'état de choc :

	<b>Etat de choc septique</b>	<b>Syndrome de bas débit cardiaque postopératoire</b>
<b>Adrénaline :</b> < 0.1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ >0.2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	<b>Dysfonction myocardique</b> RVS élevées RVS basses ou normales	<b>Selon l'état des RVS</b> En association avec la milrinone avec RVS basses
<b>Noradrénaline</b>	RVS effondrées	<b>Utilisation rare</b>
<b>Dopamine</b> 5-10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 10-20 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Dysfonction myocardique Vasoplégie +/-dysfonction myocardique	<b>Selon l'état des RVS</b> RVS élevées RVS basses
<b>Dobutamine</b> >10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	Dysfonction myocardique avec RVS élevées ou en association avec la noradrénaline	<b>Le plus souvent seule</b>
<b>Milrinone</b>	<b>Dysfonction myocardique avec RVS élevées et ou HTAP (chez le nouveau-né)</b>	<b>Traitement le plus utilisé</b> Seule : RVS élevées ou normales ou en association (adrénaline) : RVS normales ou basses

HTAP, hypertension artérielle pulmonaire; RVS, résistances vasculaires systémiques; RVP, résistances vasculaires pulmonaires

## **IV. Etudes pharmacologiques des catécholamines exogènes :**

Nous allons détailler dans ce chapitre les études pharmacologiques portant les principales catécholamines actuellement employées. Pour des raisons de clarté, nous allons traiter séparément la population adulte et pédiatrique.

Les études pharmacologiques et notamment cinétiques des catécholamines ont connu un essor vers la fin des années 80 grâce à l'apparition d'une technique de dosage des catécholamines, reproductible, qui est la chromatographie liquide à haute performance.

Les études concernant la dopamine et la dobutamine sont plus nombreuses que pour l'adrénaline ou la noradrénaline, ces deux dernières étant d'utilisation usuelle plus récente dans les états de choc.

Ces études font essentiellement appel à la pharmacologie classique n'incluant ainsi qu'un petit nombre de patients avec des critères d'inclusion stricts afin de constituer un groupe suffisamment homogène ; le revers étant celui de la non reproduction des conditions réelles d'emploi de ces molécules, ce qui rend la portée de ces études mesurée.

### **A. Dopamine :**

Cette catécholamine de sécrétion endogène est théoriquement la molécule « à tout faire ». Possédant des propriétés dopaminergique,  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergique 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 pharmacologues et de nombreuses études, le plus souvent pharmacocinétiques, ont été réalisées.

## **1. Chez l'adulte :**

### **1.1. Chez le volontaire sain :**

De rares études décrivent la pharmacocinétique de la dopamine chez le sujet sain. Celle de Mac Gregor et al. qui utilise une approche de population avec un nombre faible de patients (n = 9) mais de multiples prélèvements/patient, souligne une grande variabilité interindividuelle malgré une homogénéité voulue par les auteurs. Ces résultats certes limités par la méthodologie et le nombre trop faible de patients montrent que les concentrations de dopamine sont difficiles à prédire du fait d'un modèle pharmacocinétique complexe multicompartimental [227]. Cette grande variabilité interindividuelle est également retrouvée dans l'étude de Ratge et al. qui par l'inclusion de 6 patients dont 3 hommes, montre l'importance du sexe dans l'estimation du volume de distribution [228]. Enfin l'étude de Gundert-Remy et al. confirme la non linéarité de la pharmacocinétique [229]. Elle identifie également le seuil à partir duquel les effets hémodynamiques apparaissent mais sans linéarité dans leur amplitude. Ces études n'avaient d'intérêt que de pointer la grande variabilité interindividuelle car elles avaient échoué à décrire un modèle pharmacocinétique reproductible.

### **1.2. Chez l'individu malade :**

Si les études réalisées chez l'individu malade sont bien plus nombreuses, il n'en demeure pas moins que la difficulté à définir un modèle pharmacocinétique était la même.

Certains travaux décrivent un modèle monocompartimental avec une élimination d'ordre 1, d'autres ne retrouvent pas de relation entre la posologie et la concentration. Toutes en revanche s'accordent sur une grande variabilité interindividuelle dont une partie pourrait être due à la fonction rénale ou hépatique qui influencerait la valeur de la clairance du médicament [230-232]. Une étude plus récente portant sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie chez le traumatisé crânien qui tout en confirmant une variabilité interindividuelle souligne la dépendance de la clairance à la posologie d'administration (non linéarité) tout comme la valeur des RVS et celle du débit cardiaque [233]. Toutes ces études incluaient un nombre limité de patients et s'appuyaient sur des méthodes de pharmacologie classique.

## **2. 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. A la différence des études adultes, la pharmacocinétique était décrite par un modèle monocompartimental avec une élimination d'ordre 1, par la plupart des études exceptée celle de Banner et al. [234]. Ce dernier ne retrouve pas d'effet de l'âge sur la clairance mais incrimine un possible rôle de la fixation de la dopamine aux protéines afin d'expliquer un modèle multicompartimental. Aussi, les chiffres moyens de clairance étaient peu différents entre les études, même si une variabilité interindividuelle était observée dans tous les travaux [233]. 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 [235].

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 VES), limitant ainsi la réponse hémodynamique à la dopamine [236-242]. Par ailleurs, d'autres travaux ont démontré l'augmentation des concentrations de la noradrénaline à la suite de la perfusion de dopamine du fait des voies métaboliques décrites précédemment pouvant aussi expliquer les effets adrénergiques [230, 238, 243]. L'altération de la fonction rénale ou hépatique pouvait réduire la clairance du médicament [235], cet effet n'a pas été retrouvé dans l'étude de Eldadah et al. qui par ailleurs a observé un effet de l'administration de la dobutamine sur la pharmacocinétique de la dopamine soulevant ainsi l'hypothèse que l'association de catécholamines pouvait avoir des interactions qui modifiaient l'effet souhaité [244]. Similairement, les effets hémodynamiques étaient mieux décrits à l'aide de seuils de posologies. Ainsi Padbury et al. a observé dans l'utilisation de posologies croissantes une augmentation de la PAM avant celle de la FC remettant ainsi en cause l'observation d'un effet  $\beta$ -adrénergique aux posologies modérées et d'un effet  $\alpha$ -adrénergique aux posologies élevées, avec l'hypothèse d'une immaturité myocardique davantage que vasculaire [245]. 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 [246, 247]. 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.

## **B. Dobutamine :**

Molécule de l'insuffisance cardiaque, avec moins d'effets indésirables que l'isoprénaline, en plein essor dans les années 70 et 80, elle tend à être supplantée par les inhibiteurs des phosphodiesterases (milrinone) et les sensibilisateurs calciques (levosimendan). De nombreuses études pharmacocinétiques et dans une moindre mesure pharmacodynamiques ont été réalisées.

### **1. Chez l'adulte :**

On peut citer trois études chez le sujet malade et une étude chez le sujet sain décrivant un modèle cinétique monocompartimental linéaire avec une élimination d'ordre 1. La variabilité interindividuelle était importante sans facteurs explicatifs probants. La réponse hémodynamique étudiée dans un seul des 4 travaux était une fonction linéaire de la posologie. Pour toutes ces études la demi-vie moyenne était courte (2-3 minutes) [248-251].

### **2. Chez l'enfant :**

Une étude menée chez l'enfant et l'adolescent sains par Berg et al. à faibles posologies (0.5 à 5 µg/kg/min) montre une linéarité cinétique, une variabilité des concentrations interindividuelles et des effets hémodynamiques mieux décrits par des seuils de concentration, avec une réponse au-delà de seuil suivant un modèle log-linéaire [252].

Plusieurs publications décrivent la pharmacocinétique et la pharmacodynamie chez l'enfant malade, la majorité des études décrit un modèle monocompartimental avec une élimination d'ordre 1 [253-255], même si le travail de Banner et al. ou de Schwartz et al. propose un modèle à deux compartiments pour des raisons probablement méthodologiques (approche par groupe et non par individus) [256, 257]. Peu importe le modèle décrit, la variabilité interindividuelle était grande sans qu'aucun facteur ne soit identifié. La réponse hémodynamique a également été étudiée ; les effets étaient observés au delà de seuils de concentrations variables. Ici encore, il existe une grande variabilité interindividuelle dans la pharmacocinétique et pharmacodynamie sans qu'un facteur explicatif de cette variabilité soit objectivé. L'approche méthodologique se limitant à la pharmacocinétique classique explique aussi ces résultats.

### **C. Adrénaline :**

C'est la molécule incontestable de l'arrêt cardiaque et de l'anaphylaxie. Alors que son emploi est historique et universel entre autres pour des raisons économiques, moins d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques y ont été consacrées. Les raisons sont peut être dues 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 adrénergiques sont du type  $\alpha$  et  $\beta$ , inotrope, chronotrope et vasoactif dépendant de la posologie employée.

## **1. Chez l'adulte :**

### **1.1. Chez le volontaire sain :**

Plusieurs travaux se sont intéressés aux concentrations obtenues selon la posologie. C'est surtout l'étude de Clutter et al. qui a le mieux décrit la pharmacocinétique et calculé la clairance du médicament (entre 50 et 90  $\text{ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) et la demi-vie moyenne à 2 minutes, qui étaient par ailleurs variables d'un individu à un autre; le modèle était linéaire [117, 258, 259]. Cette dernière étude avait également mis en évidence des seuils de concentration à partir desquels des effets étaient observés : 50 -100  $\text{pg.mL}^{-1}$  pour l'augmentation de la FC, 75-125  $\text{pg.mL}^{-1}$  pour l'augmentation de la pression artérielle systolique, 150-200  $\text{pg.mL}^{-1}$  pour l'augmentation de la glycémie, de la lactatémie et de la PAM. Ces effets métaboliques ont été également observés pour une posologie de 0.01 à 0.2  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  chez l'adulte sain [116].

### **1.2. Chez l'individu malade :**

Les études sont rares. Le travail de Wilkie et al. a mis en évidence l'influence de l'âge sur la clairance des métabolites [260]. Cet effet est retrouvé dans une autre étude bien plus récente. Abboud et al. ont pu modéliser la pharmacocinétique de l'adrénaline dans le choc septique avec une approche de population : ils ont non seulement décrit un modèle linéaire avec une élimination d'ordre 1 mais ils ont souligné une grande variabilité interindividuelle qu'ils pouvaient expliquer par la gravité du patient (New Simplified Acute Physiology Score, SAPS II) et son poids. C'est la première étude qui permettait d'identifier des facteurs de variabilité interindividuelle [261]. Enfin, Moran et al. a rapporté une relation linéaire entre la posologie de l'adrénaline et la réponse cardiovasculaire, d'abord myocardique puis vasculaire.

Ce travail témoigne d'une continuité entre la réponse myocardique et vasculaire (effets  $\beta$  et  $\alpha$ ) 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. [115, 117].

## **2. Chez l'enfant :**

Une seule étude pharmacocinétique a été rapportée.

Fisher et al. ont inclus seulement 6 enfants en défaillance hémodynamique d'âge variable (de 7 mois à 19 ans) recevant une posologie allant de 0.04 à 0.23  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . Deux à 3 prélèvements étaient réalisés pour chaque patient. 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 [262].

Par ailleurs, quelques études néonatales plus récentes 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  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) chez 32 nouveau-nés hypotrophes et prématurés montrant ainsi une augmentation de la FC, de la PAM, du chiffre de lactatémie et de glycémie. La description de ces observations souffrait d'une méthodologie ne permettant de relier l'effet à la posologie [217].

## **D. 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 pharmacologiques est plutôt faible contrastant ainsi avec son usage clinique.

### **1. 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 [233, 263-265]. 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 de Ensinger et al. avait aussi l'intérêt de décrire les effets hémodynamiques et métaboliques : il n'y avait pas d'effet de seuil, il observait une augmentation de la PAM et une diminution de la FC à des doses de 0.01 à 0.2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , de plus une hyperglycémie était constatée contrastant avec le très faible effet  $\beta_2$  attendu [264]. 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 un modèle pharmacocinétique linéaire mais également de décrire l'augmentation de la PAM selon un modèle Emax. La recherche de covariables expliquant la variabilité interindividuelle n'a été possible que pour le modèle pharmacocinétique où la gravité des patients (SAPS II) 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 2- 3 minutes [266].

## **2. Chez l'enfant :**

Malgré un usage de plus en plus fréquent, Il n'y a à notre connaissance aucune étude pharmacocinétique. Les seules études relatives à la noradrénaline sont descriptives des posologies employées et des effets hémodynamiques sans aucune mise en relation entre la posologie et l'observation [188, 189].

### **En synthèse de ce chapitre :**

Les études pharmacologiques des quatre principales catécholamines : (i) étaient davantage pharmacocinétiques que pharmacodynamiques ; (ii) traitaient essentiellement la dopamine et la dobutamine; (iii) montraient une grande variabilité interindividuelle dont l'explication était multiple (âge, fonction d'organe, sévérité du patient...). Le modèle pharmacocinétique le plus décrit est monocompartimental avec une élimination d'ordre 1.

La grande majorité de ces études s'appuyait sur une méthodologie de pharmacologie classique, limitant ainsi le nombre de patients mais rendant plus difficile l'estimation réaliste des paramètres du fait des contraintes de protocole et l'identification de facteur de variabilité interindividuelle. Ainsi, la prédiction, rarement réalisée, des concentrations ou des effets en fonction de la posologie, n'est pas applicable en pratique clinique.

Les données pharmacologiques de l'adrénaline et de la noradrénaline chez l'enfant sont rares et la modélisation de leur emploi inexistante.

**Tableau 5 : Études pharmacologiques des catécholamines chez l'adulte :**

	<b>Dopamine</b>	<b>Dobutamine</b>	<b>Adrénaline</b>	<b>Noradrénaline</b>
<b>Pharmacocinétique :</b>				
<b>Modèle</b>	<b>E. Non linéaire</b>	<b>Variable</b>	<b>Elimination ordre 1</b>	<b>Elimination ordre 1</b>
Clairance (L.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> )	2.4-7	3.1-3.2	1.8-5.34	0.07-4.17
Volume de distribution (L.kg <sup>-1</sup> )	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
<b>Pharmacodynamie :</b>				
<b>Modèle</b>	<b>Effet seuil</b>	<b>Linéaire</b>	<b>Effet seuil/Log-linéaire</b>	<b>Modèle Emax</b>
FC (b.min <sup>-1</sup> )	Augmentation	Augmentation	Augmentation	Peu d'effets
PAM (mmHg)	Augmentation	Peu d'effet	Augmentation	Augmentation
RVS (dynes.s.cm <sup>-5</sup> )	Augmentation	Diminution	Variable, Augmentation	Augmentation
Index de VES (mL.m <sup>-2</sup> )	Augmentation	Augmentation	Augmentation	Peu d'effet
Débit cardiaque (L.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup> )	Augmentation	Augmentation	Augmentation	Peu d'effet
Glycémie (mmol.L <sup>-1</sup> )	Non décrit	Non décrit	Augmentation	Augmentation

FC, fréquence cardiaque, PA, pression artérielle ; RVS, résistances vasculaires systémiques ; VES, volume d'éjection systolique

**Tableau 6 : Études pharmacologiques des catécholamines chez l'enfant :**

	<b>Dopamine</b>	<b>Dobutamine</b>	<b>Adrénaline</b>	<b>Noradrénaline</b>
<b>Pharmacocinétique :</b>				
<b>Modèle</b>	<b>Plusieurs travaux</b>	<b>Plusieurs travaux</b>	<b>Une étude</b>	<b>Pas de données</b>
<b>Clairance (L.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>)</b>	<b>Elimination ordre 1</b>	<b>Elimination ordre 1</b>	<b>Elimination ordre 1</b>	
	0.72-27	1.92-37.5	0.93-4.7	
<b>Volume de distribution (L.kg<sup>-1</sup>)</b>	1.8-2.9	0.09-5.6*	Pas de données	
<b>Demi-vie d'élimination (min)</b>	6.9-26	4-68*	Pas de données	
<b>Pharmacodynamie :</b>				
<b>Modèle</b>	<b>nouveau-né</b>	<b>Plusieurs travaux</b>	<b>Nouveau-né</b>	<b>Nouveau-né</b>
<b>FC (b.min<sup>-1</sup>)</b>	<b>Effet seuil/Log-linéaire</b>	<b>Effet seuil/Log-linéaire</b>	<b>Non décrit</b>	<b>Non décrit</b>
	Augmentation	Augmentation	Augmentation	Augmentation
<b>PAM (mmHg)</b>	Augmentation	Augmentation	Augmentation	Augmentation
<b>RVS (dynes.s.cm<sup>-5</sup>)</b>	Variables	Variable	Non mesurées	Non mesurées
<b>Index de VES (mL.m<sup>-2</sup>)</b>	Augmentation	Augmentation	Non mesurées	Non mesuré
<b>Débit cardiaque (L.min<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup>)</b>	Augmentation	Augmentation	Non mesuré	Non mesuré
<b>Glycémie (mmol.L<sup>-1</sup>)</b>	Non décrit	Non décrit	Augmentation	Non décrit

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

\* mesurés dans un modèle non linéaire à deux compartiments

# PRINCIPES DE LA MODELISATION PHARMACOLOGIQUE :

## I. Rappels pharmacologiques :

Le devenir d'un médicament administré dans l'organisme est décrit en fonction du temps. Pour tout médicament, l'effet observé est lié à sa concentration, elle-même dépendante de la posologie. Ces relations pharmacocinétiques (posologie-concentration) et pharmacodynamiques (concentration-effet) dépendent des propriétés physicochimiques du médicament, de son mode d'administration, de son compartiment de distribution, des capacités de métabolisme et d'élimination de l'organisme, de la nature de la cible biologique ainsi que du milieu intérieur du patient. Autrement dit : la pharmacocinétique et la pharmacodynamie sont dépendantes des caractéristiques individuelles. Enfin, il paraît évident que la pharmacodynamie est en dépendance directe de la pharmacocinétique [267].

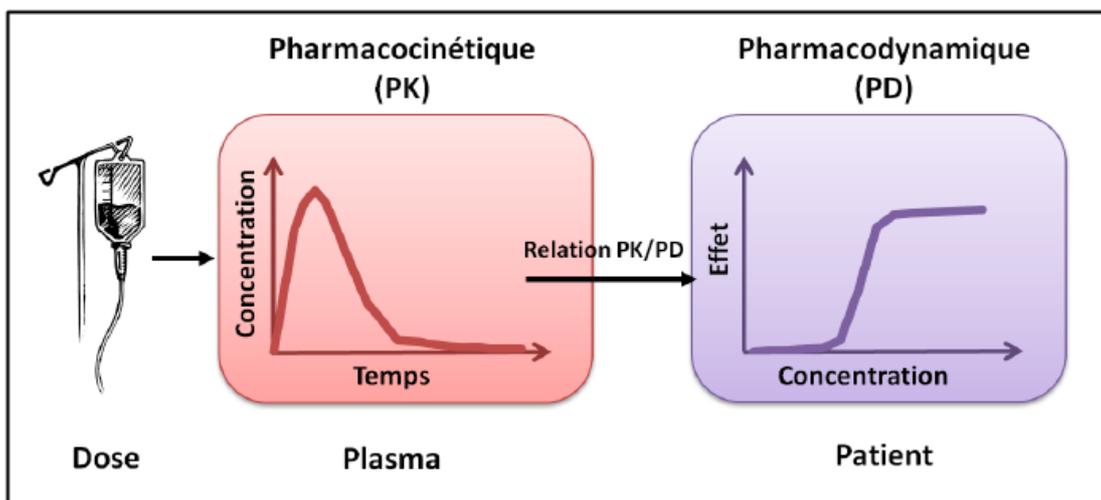


Figure XI : Relation dose-concentration-effet

## A. La pharmacocinétique :

C'est une discipline de la pharmacologie étudiant et décrivant le devenir d'un médicament dans l'organisme au cours du temps. On peut décrire quatre processus : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

*L'absorption*, inévitable lors d'administration extravasculaire, peut se faire par diffusion passive, transport actif ou diffusion facilitée. Lors de l'absorption intestinale, la molécule atteint le foie via la veine porte et peut subir une biotransformation avant même d'avoir atteint la circulation générale (effet de premier passage hépatique). Lorsque le médicament parvient dans la circulation sanguine, il diffuse passivement hors des systèmes vasculaires et se *distribue* dans les différents organes et compartiments liquidiens de l'organisme. Certains facteurs physiologiques comme la fixation aux protéines plasmatiques, peuvent influencer la distribution d'un médicament (seule la fraction libre de la molécule est capable de se distribuer dans l'organisme).

*L'élimination* d'une substance est quantifiée par sa clairance. Elle est la capacité d'un tissu, organe (clairance rénale, hépatique) ou organisme (clairance totale) à éliminer une substance donnée soit sous forme inchangée (excrétion) ou sous forme de métabolites. Le *métabolisme* (ou biotransformation) des médicaments se déroule essentiellement dans le foie via des complexes pluri-enzymatiques. Il peut être aussi ubiquitaire. Ainsi, tout dysfonctionnement hépatique peut conduire à une diminution des capacités métaboliques. Il existe en outre des polymorphismes concernant les gènes codant pour les enzymes responsables de ces biotransformations. Enfin, des phénomènes d'inhibition enzymatique (compétitive ou non) ou, au contraire, d'induction enzymatique, peuvent être responsables d'interactions médicamenteuses.

La clairance est soumise à de nombreuses sources de variabilité différentes selon l'organe impliqué.

Le modèle d'élimination d'ordre 1 monocompartimental est le plus simple [268].



$V_d$ , volume de distribution du médicament ;  $K_{10}$ , constante d'élimination.

**Figure XII :** Modèle à un compartiment avec une élimination d'ordre 1, exemple d'un traitement intraveineux continu

### ***Particularités pédiatriques :***

Il est indispensable de tenir compte des modifications physiologiques pouvant toucher l'ensemble du processus ADME, de la naissance à l'adolescence. Les études de recherche clinique sont encore rares en pédiatrie ; il revient souvent au clinicien d'adapter des posologies adultes à l'enfant sans arguments scientifiques solides [269-271]. Si l'on prend l'exemple de la distribution, elle est modifiée chez le nouveau-né et le nourrisson du fait d'une augmentation du volume extracellulaire en eau (45 % du poids d'un nouveau-né, 20 % chez l'adulte) ainsi qu'une proportion diminuée des protéines plasmatiques. Ces deux facteurs peuvent influencer le volume de distribution des médicaments en fonction de leur nature hydrophile ou hydrophobe et de leur degré de fixation protéique. De même, le métabolisme des médicaments souvent hépatique est dépendant des phénomènes de maturation et notamment des enzymes de la famille du CYP450.

Aussi, l'élimination rénale est de fait influencée par l'âge et le poids, la maturation liée à l'âge seul atteignant des valeurs adultes vers 8-12 mois [272-274].

## **B. La pharmacodynamie :**

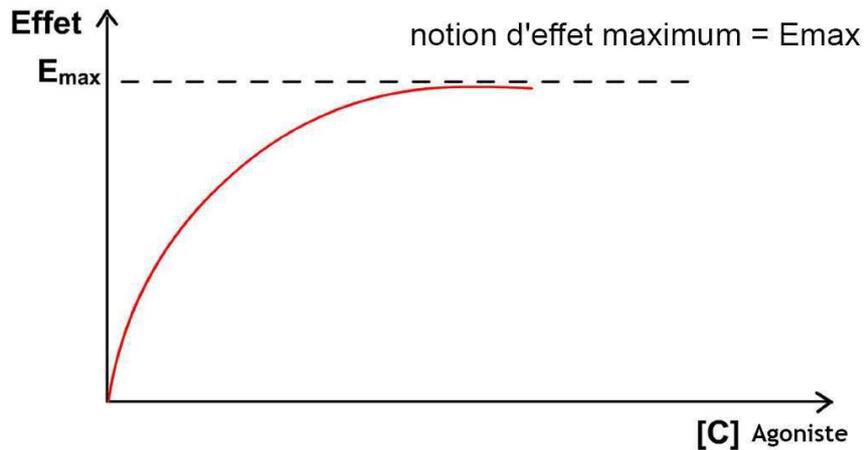
Elle est l'étude de la relation concentration-effet. Elle reflète l'action du médicament sur l'organisme. Celle-ci est intimement liée aux caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule d'intérêt. Elle est aussi dépendante de l'environnement, du pH ou de la température par exemple, lors de l'interaction de la molécule active avec sa cible, le plus souvent un récepteur [275].

Cette interaction produit des effets qui dépendent de :

- La concentration de l'agoniste (médicament inchangé ou métabolite actif),
- La densité des récepteurs,
- l'affinité du ligand pour le récepteur,
- L'activité intrinsèque de l'agoniste.

La pharmacodynamie peut être étudiée *in vitro* sur des récepteurs spécifiques purifiés, des cellules ou organes isolés. Elle caractérise la nature de la liaison ligand-récepteur. *In vivo*, la pharmacodynamie est décrite par des études fonctionnelles plus proches de la réalité de l'effet mais se heurtant à une variabilité intra et interindividuelle.

La réponse étudiée peut être qualitative et/ou quantitative.



**Figure XIII :** Évolution de l'effet en fonction de la concentration lors de l'interaction agoniste-récepteur

La théorie de l'occupation des récepteurs obéit à la loi d'action de masse :



[M] : concentration du ligand ou médicament libre

[R<sub>f</sub>] : concentration du récepteur libre

[M-R] : concentration du complexe médicament récepteur

↔ : interaction décrite par k<sub>1</sub> : constante cinétique d'association ; k<sub>2</sub> : constante cinétique de dissociation.

La relation décrivant cet équilibre est

$$[M-R] = \frac{[M] R_{\max}}{[M] + K_d}$$

On considère que l'effet est proportionnel à la concentration de complexe, par analogie, on en déduit l'effet E d'un ligand

$$E = \frac{C E_{\max}}{C + C_{50}}$$

Si l'on s'intéresse à une population de récepteurs : la constante de dissociation  $K_d$  correspond à la concentration d'agoniste nécessaire pour occuper 50 % de la capacité maximale en récepteurs,  $R_{max}$ . Par analogie, l'effet maximum  $E_{max}$  est obtenu si 100 % des récepteurs,  $R_{max}$ , sont occupés et  $C_{50}$  définit la concentration pour laquelle on observe 50% de l'effet maximal. Cet effet maximal n'est pas obtenu si l'agoniste présente une activité intrinsèque partielle.

Le modèle  $E_{max}$  est le plus couramment utilisé pour décrire la relation concentration-effet dans l'interaction entre un agoniste et un récepteur spécifique.

### ***Particularités pédiatriques :***

L'influence de l'âge sur la réponse de l'individu à une concentration donnée est moins décrite et connue que pour la pharmacocinétique. Néanmoins, il existe des travaux décrivant une variabilité de la réponse aux traitements en raison de phénomènes de maturation naturellement liés à l'âge. Citons l'exemple de l'effet des  $\beta_2$ -mimétiques (salbutamol) sur la relaxation bronchique où d'anciennes études stipulaient l'absence d'effet avant l'âge de 6 mois en raison d'absence de récepteurs fonctionnels ou bien l'exemple des récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques à la surface des cellules myocardiques dont les messagers intracellulaires seraient moins suivis d'effet inotrope chez le petit nourrisson [153, 276]. De plus, pour ne citer qu'un exemple hémodynamique, l'amplitude d'augmentation de certains paramètres tels que la FC est dépendante de sa valeur de base qui est nettement plus élevée chez le nourrisson que chez l'adulte, limitant ainsi l'intensité de l'augmentation lors de la perfusion d'agents chronotropes [184].

## **II. Principe général de la modélisation :**

Le modèle est une expression mathématique décrivant la réponse d'un système pour une entrée donnée.

La modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique permet de relier l'exposition à l'effet (souhaité-efficacité ou indésirable-toxicité). L'objectif est donc de mettre au point une représentation réaliste du devenir et de l'effet d'un médicament dans l'organisme en fonction des modalités d'administration et des caractéristiques individuelles des patients.

La modélisation est de plus en plus utilisée dans le développement des médicaments. Elle constitue une base scientifique pour l'optimisation de la dose et des schémas d'administration lors d'essais cliniques de phase II, à l'aide des caractéristiques des patients, du suivi des concentrations circulantes de médicament et de la quantification des effets observés. Ce type d'approche permet aussi d'évaluer l'efficacité/toxicité d'un traitement lors des essais cliniques de phase III. Enfin, cette approche autorise, en pratique clinique, une meilleure individualisation de dose basée sur le recueil d'observations chez le patient et le calcul de prédictions individuelles [277].

## **A. La modélisation pharmacocinétique :**

Elle repose classiquement sur une approche dite compartimentale. Le compartiment est un espace virtuel dans lequel la molécule se distribue de façon instantanée et homogène. Il peut être assimilé à une réalité anatomique (compartiment sanguin par exemple). Les modèles compartimentaux à un, deux ou trois compartiments sont reliés entre eux par des flux de transfert qui décrivent les mouvements du médicament d'un compartiment à l'autre, traduisant le passage à travers une membrane ou la diffusion dans divers tissus. La plupart du temps, le transfert de substance entre deux compartiments suit une cinétique d'ordre 1 : la vitesse de transfert (quantité sortant d'un compartiment par unité de temps) est proportionnelle à chaque instant à la quantité (Q) présente dans le compartiment en amont (processus d'ordre 1) :

$$dQ(t)/dt = -kQ(t)$$

avec k : constante de vitesse et Q(t) quantité présente à l'instant t.

On parle de processus d'ordre 0, lorsque la constante de vitesse est constante et indépendante de la concentration du médicament.

Le nombre de compartiments et leur enchaînement sont choisis de façon à pouvoir décrire au mieux les phénomènes observés. La molécule va s'échanger entre les compartiments suivant une cinétique définie, avec des constantes de vitesse spécifiques pour chacun d'entre eux [278].

## **B. La modélisation pharmacodynamique :**

Elle dépend de la nature de l'effet. Elle peut suivre le modèle Emax dans la description d'un effet reflétant l'interaction d'un récepteur avec son ligand spécifique.

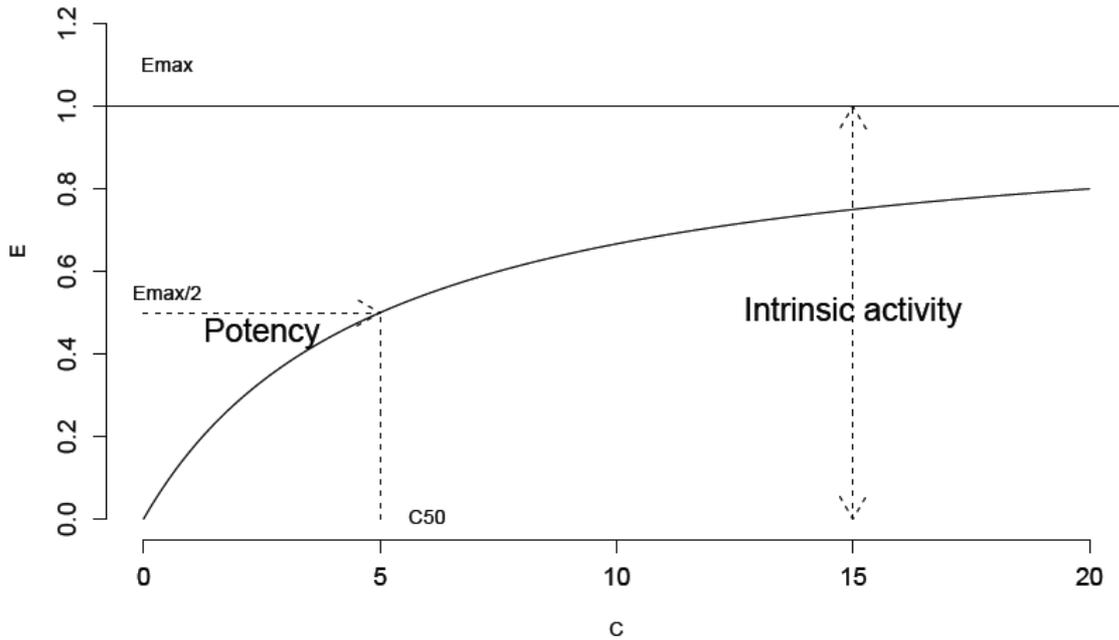
Il existe de fait une amplitude de l'effet selon le nombre de récepteurs saturés qui est naturellement liée à la concentration du ligand.

Ce modèle postule un lien direct entre la concentration plasmatique  $C$  et l'effet  $E$  : l'effet  $E$  est directement proportionnel à la quantité de récepteurs occupés, et l'effet maximal ( $E_{max}$ ) est atteint quand tous les récepteurs sont saturés. L'effet dépend alors de  $C$  selon l'équation suivante :

Effet = « valeur de base » +  $( E_{max} C^{\gamma} / [EC_{50}^{\gamma} + C^{\gamma}] )$  avec  $E_{max}$ , l'effet maximal,  $EC_{50}$  la concentration qui induit 50 % de l'effet maximal et  $\gamma$  la constante de sigmoïdité.

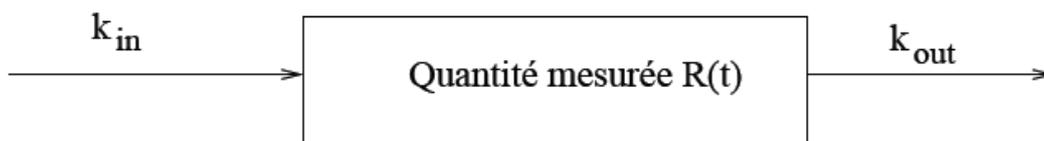
$EC_{50}$  est l'efficacité ou puissance (*potency*) et représente l'activité de la molécule : plus elle est faible, plus la puissance de la substance est grande.

$E_{max}$  est l'activité intrinsèque (*intrinsic activity*), représentant l'effet obtenu quand la concentration devient très grande. Des variantes usuelles de ce modèle incluent l'addition d'un effet endogène (effet en l'absence de molécule), la transformation en un modèle d'inhibition, l'inclusion d'une flexibilité supplémentaire grâce à un paramètre de sigmoïdité et l'addition d'un compartiment d'effet représentant un délai nécessaire pour que la concentration parvienne à un site d'effet (modèles à compartiment d'effet, indirects...) [268, 278].



**Figure XIV :** Modèle d'effet Emax

La deuxième grande classe de modèles, dits indirects, considère la réponse du système comme une quantité biologique  $R(t)$ , produite au taux  $k_{in}$  (synthèse, sécrétion, production), et éliminée par un processus d'ordre 1 de constante de vitesse  $k_{out}$  [280].



**Figure XV :** Modèle d'effet indirect

En l'absence de médicament, l'équation du modèle s'écrit :

$$dR(t)/dt = k_{in} - k_{out} R(t)$$

et à l'équilibre,  $dR(t)/dt = 0$ , on a

$$R(t = 0) = R_0 = k_{in}/k_{out}$$

Un médicament peut alors modifier soit la production  $k_{in}$ , soit l'élimination  $k_{out}$ , de la réponse, selon un modèle Emax ou linéaire,  $f(C)$ . Par exemple, dans le cas d'une stimulation de la production de la réponse on peut écrire :

$$dR(t)/dt = g(C) k_{in} - k_{out} R(t)$$

avec

$$g(C) = 1 + E_{max} C / (C_{50} + C)$$

La réponse est dite 'indirecte' parce que le médicament n'agit pas directement sur la réponse  $R$  mais sur un des paramètres qui contrôlent son évolution. Ces modèles sont particulièrement adaptés pour décrire l'évolution d'hormones ou de marqueurs, ayant des niveaux endogènes, et la perturbation de ces cycles par un médicament. Dans les modèles de réponse indirecte (*turnover models*), la cinétique de l'effet est la conséquence du renouvellement de la réponse.

### **C. Modélisation en pharmacologie classique :**

L'unité d'analyse est l'individu. Typiquement, le protocole établit des conditions expérimentales précises pour diminuer autant que possible les sources de variabilités. Le nombre de patients est réduit alors que le nombre de prélèvements est important.

#### ***Exemple pharmacocinétique :***

On décrit deux types de méthodes :

- non-compartmentale : elle consiste à déterminer des paramètres pharmacocinétiques à partir de la cinétique complète d'un individu sans faire l'hypothèse d'un modèle compartimental quelconque. Elle nécessite de nombreux

prélèvements par individu et un nombre non négligeable de patients. Des statistiques descriptives des différents paramètres pharmacocinétiques peuvent être réalisées.

- compartimentale : on considère l'individu comme composé d'un ou de plusieurs compartiments fictifs entre lesquels le médicament va s'échanger. L'entrée et la sortie du médicament sont définies par des constantes de transfert. Le compartiment central caractérise l'ensemble des sites d'action et tissus de l'organisme où la fraction libre du médicament va diffuser.

Cette approche compartimentale dite classique ou « Standard Two-Stage » peut être aussi effectuée de deux manières : (i) l'approche en seule étape où il s'agit de rassembler toutes les données individuelles pour obtenir un « super-individu », qui est analysé comme s'il s'agissait d'un seul sujet. Les inconvénients de cette méthode sont l'absence de prise en compte de la corrélation entre les observations d'un même sujet et l'incapacité à distinguer les variabilités intra- et interindividuelles ; (ii) l'approche en deux étapes qui consiste en l'estimation des paramètres pharmacocinétiques de chaque individu, puis d'en faire la moyenne (obtention des paramètres pharmacocinétiques moyens) et d'évaluer leur distribution pour la population étudiée. Cette méthode possède également des limites : elle nécessite beaucoup de prélèvements par individu (données « riches ») et peut surestimer la variabilité interindividuelle (pas de prise en compte de l'erreur d'estimation des paramètres individuels et de la variabilité résiduelle) [278, 281].

### **III. Modélisation par l'approche de population :**

#### **A. Approche de population - Principe général :**

Les approches de population en pharmacologie concernent la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamie. Elle combine d'une part la modélisation, qui implique la traduction en termes mathématiques du phénomène observé et d'autre part la statistique, qui implique l'utilisation d'une population assez large. L'unité d'analyse est une « population = un ensemble d'individus ». L'approche de population a tout d'abord été appliquée à la pharmacocinétique avec comme objectif premier : connaître les paramètres moyens du médicament dans la population cible ainsi qu'identifier et de mesurer l'influence des facteurs physiologiques ou pathologiques (covariables) susceptibles de modifier ces paramètres afin d'adapter au mieux la posologie [278, 281, 282].

Proposée par Sheiner en 1977, elle permet d'estimer en une seule étape les paramètres pharmacocinétiques moyens et la variabilité associée [283]. Dans cette approche, tous les individus sont analysés simultanément ce qui permet d'inclure des individus avec des données éparses. Cette approche est parfaitement adaptée à l'analyse de données d'essais cliniques où le nombre de prélèvements par individu est souvent limité avec un schéma d'administration et de prélèvement variables d'un individu à l'autre. Dans l'approche de population, les analyses peuvent être donc réalisées sur un échantillon représentatif de la population cible (futurs patients) et dans des conditions cliniques réalistes.

Elle permet en outre des études dans des populations spécifiques (enfants, personnes âgées) pour lesquelles les études pharmacocinétiques classiques ne sont pas possibles car nécessitant trop de prélèvements sanguins. L'approche de population permet alors la mise en évidence de caractéristiques individuelles (covariables) capables d'influencer la réponse ou l'effet et d'identifier des sous-populations à risque (sous ou surexposées) pour lesquelles un ajustement posologique serait nécessaire. En pratique la population doit comporter un effectif d'au moins 20 à 30 individus avec des covariables d'intérêt différant largement entre les individus (exemple du poids dans une population pédiatrique s'échelonnant de la naissance à l'adolescence). Ce nombre large d'individus est ainsi compensé par un nombre réduit de prélèvements (2 à 3 par sujet). Ce dernier point constitue un net avantage dans la mesure où il devient possible d'étudier un médicament dans des populations autrefois exclues (très jeunes enfants, malades en état sévère) [284, 285].

### **B. Méthodologie de la modélisation par approche de population :**

Dans l'approche de population, la modélisation combine un modèle de structure (modèle pharmacocinétique par exemple) à un modèle statistique. Les effets sont dits mixtes ou mélangés (effets fixes et effets aléatoires), c'est ce que traduit l'acronyme « nonmem » qui donne son nom au logiciel historique d'analyse de pharmacocinétique de population : NONMEM (NON Linear Mixed Effects Model). Deux types d'approches sont possibles (paramétrique et non-paramétrique) mais ici nous ne considérerons que l'approche paramétrique où la distribution des effets aléatoires est décrite par un nombre fini de paramètres [286].

On peut décomposer la modélisation par approche de population comme suit :

### **1. Le modèle de structure :**

Il correspond au modèle à effets fixes ou modèle dit pharmacologique (pharmacocinétique ou pharmacodynamique), il décrit l'évolution des concentrations plasmatiques ou des effets cliniques/biologiques au cours du temps pour l'ensemble de la population et donc pour un individu moyen. Pour ce qui est de la pharmacocinétique, il relie les concentrations prédites à l'information de dose par le biais des paramètres pharmacocinétiques estimés tels que la clairance (CL) et le volume de distribution (V). D'une façon générale l'équation s'écrit :

$$y_j = f(t_j, \theta)$$

où la réponse prédite  $y_j$  est une fonction du temps et des paramètres  $\theta$  estimés ( $\theta$  étant un vecteur de paramètres),  $f()$  étant le modèle de structure (par exemple monocompartimental avec une élimination d'ordre 1. Dans l'exemple décrit,  $y_j$  est la concentration  $C_j$  pour l'individu au temps  $t_j$  et  $\theta$  contient les paramètres CL, V. Le modèle structurel permet également d'estimer l'effet d'éventuelles covariables [278, 281, 282, 284].

### **2. Le modèle statistique :**

C'est un modèle dit d'erreur. Il décrit les effets aléatoires c'est-à-dire la variabilité pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Cette variabilité estimée se décompose entre variabilité interindividuelle, résiduelle et interoccasion.

\* *La variabilité interindividuelle ( $\eta_i$ )*, à l'échelle de la population : elle représente l'écart constaté entre la valeur moyenne estimée pour un paramètre dans la population et la valeur attribuée à un individu (i) dans cette population.

Cette variabilité peut être estimée par différents modèles pour lesquels on fait l'hypothèse que les  $\eta_i$  sont normalement distribués avec une moyenne nulle et une variance  $\omega^2$ . Les différents modèles peuvent être :

i) additifs :  $\theta_i = \mu + \eta_i$

où  $\mu$  représente la valeur moyenne du paramètre dans la population,  $\theta_i$  la valeur du paramètre chez l'individu  $i$ , et  $\eta_i$  la différence entre ces deux valeurs. Ce modèle additif suppose que le paramètre individuel  $\theta_i$  suit une loi normale de moyenne  $\mu$  et de variance  $\omega^2$

ii) proportionnel :  $\theta_i = \mu \times (1 + \eta_i)$ . Ce modèle suppose la même hypothèse que le modèle additif,

iii) multiplicatif ou exponentiel :  $\theta_i = \mu \times \exp(\eta_i)$

Il est le plus couramment utilisé en pharmacocinétique de population car il impose que les paramètres structurels sont strictement positifs. Il suppose que  $\eta_i$  suit une loi normale de moyenne 0 et de variance  $\omega^2$ , alors que  $\theta_i$  suit une loi log-normale de moyenne  $\mu$  et de variance  $\omega^2 \times \mu^2$ .

\* *La variabilité résiduelle [écart au modèle] ( $\varepsilon_j$ )*, à l'échelle de l'individu : elle va définir pour chaque observation  $j$  l'écart entre la concentration prédite par le modèle structure et la concentration réellement observée. Cette variabilité,  $\varepsilon$ , inclut plusieurs sources : méthode de dosage, collecte des temps de prélèvements, doses effectivement administrées et déviation entre les prédictions du modèle mathématique et la mécanique biologique. Cette variabilité peut être modélisée comme décrit précédemment pour la variabilité interindividuelle. On ajoute une dernière possibilité, le modèle d'erreur combinée.

Soit pour une concentration (ou un effet)  $j$  mesuré(e) chez le patient  $i$  la réponse

$$y_{ij} = f(t_{ij}, \theta_i) \times (1 + \varepsilon_{ij}) + \varepsilon_{ij}$$

Ce modèle combine le modèle additif et proportionnel. Il permet l'estimation d'une erreur plus importante pour les concentrations les plus basses que ne le ferait le modèle proportionnel. Les deux composantes de l'erreur résiduelle combinée suivent une loi normale de moyenne 0 et de variance  $\sigma^2 + \sigma^2 \times f(t_{ij}, \theta_i)^2$  [278, 281, 282, 284].

### 3. La recherche de covariables :

La recherche de covariables a pour objectif d'expliquer la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamique et, *in fine*, d'administrer la dose la plus adéquate à chaque patient (individualisation de dose). Pour choisir les covariables pertinentes, il est nécessaire de s'appuyer sur des hypothèses ayant un fondement physiopathologique et de ne pas associer des covariables ayant une forte corrélation entre elles.

Un certain nombre de facteurs peuvent influencer la pharmacocinétique/pharmacodynamique des médicaments :

- démographiques : âge, poids ou surface corporelle, sexe,
- génétiques (polymorphismes),
- environnementaux : tabagisme, régime alimentaire,
- physiopathologiques : fonction rénale, hépatique, maladie intercurrente,
- co-administration de médicaments, formulation...

La sélection des covariables débute lorsque les modèles structural et statistique ont été déterminés. Ce modèle pharmaco-statistique est dit modèle de base. Il est recommandé d'effectuer une représentation graphique des valeurs des paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'individu en fonction de chacune des covariables afin d'observer les tendances.

Des outils graphiques sont utilisés pour détecter le lien entre les paramètres pharmacocinétique/pharmacodynamique individuels prédits par le modèle (Empirical Bayes Estimates ou « EBEs ») et chacune des covariables. Mais ces prédictions peuvent être associées à une incertitude plus ou moins grande et à un biais potentiel. Il est donc nécessaire au final de tester ces covariables dans le modèle de population. Il existe des covariables continues (clairance de la créatinine par exemple) et des covariables catégorielles (sexe par exemple). La prise en compte des covariables dans le modèle peut se faire,

i) si l'on prend l'exemple de l'effet du poids (covariable continue) sur la clairance du médicament :

$$CL_i(\text{poids}) = \theta_{CL} \times \text{poids}_i^Y$$

ii) ou si l'on prend l'effet du sexe (covariable catégorielle) sur la clairance du médicament :

$$CL_i(\text{sexe}) = \theta_{CL} \times Y^{\text{sexe}}$$

L'intégration d'une covariable dans le modèle de base aboutit à une nouvelle estimation de l'ensemble des paramètres du modèle pharmaco-statistique incluant les variabilités interindividuelles et l'erreur résiduelle ( $\theta$ ,  $\omega$ ,  $\sigma$ ) en maximisant la vraisemblance (meilleure adéquation du modèle aux données). L'inclusion d'une covariable est acquise si :

- l'effet de la covariable a un sens physiologique,
- la fonction objective diminue d'au moins 3.84 points (correspondant à un test du  $\chi^2$ , 5% à 1 degré de liberté) lorsque l'on compare deux modèles emboîtés, différant par  $n$  versus  $n+1$  paramètres estimés,
- la variabilité interindividuelle du paramètre sur lequel la covariable a été ajoutée diminue,

- on observe une amélioration de la performance prédictive du modèle, visualisée graphiquement : concentrations prédites vs concentrations observées.

Typiquement, deux stratégies statistiques permettent la sélection et l'incorporation de l'ensemble des covariables significatives dans le modèle de base :

\* ascendante : les covariables sont testées une par une sur le modèle de base et la plus significative d'entre elles est intégrée. Ce modèle intermédiaire devient la référence lors de l'ajout d'une 2<sup>ème</sup> covariable.

\* Ascendante-descendante : les covariables présélectionnées sont testées une par une sur le modèle de base. Celles qui satisfont les critères décrits ci-dessus sont sélectionnées et introduites en même temps dans le modèle de base. Une construction descendante est ensuite réalisée : les covariables sont retirées une par une. Si la fonction objective n'augmente pas plus de 6.63 points et que la variabilité interindividuelle du paramètre d'intérêt n'est pas augmentée, la covariable est considérée comme non significative. Ce processus est renouvelé jusqu'à ce que toutes les covariables retenues dans le modèle soient significatives [278, 281, 282, 284, 287].

#### **4. Méthodes d'estimation :**

Les paramètres du modèle de population sont :  $\theta$ , paramètre(s) pharmacocinétique(s) et/ou pharmacodynamique(s),  $\omega^2$  et  $\sigma^2$  les variances.

Ils sont estimés par la méthode du maximum de vraisemblance de telle manière que les valeurs prédites par le modèle soient les plus *vraisemblables*, c'est-à-dire le plus proches possibles des valeurs observées. Du fait de la nature non linéaire du modèle, le calcul analytique de la vraisemblance est impossible.

Une stratégie consiste donc à linéariser le modèle vis-à-vis des effets aléatoires  $\eta$  et à maximiser la vraisemblance de ce nouveau modèle qui est une approximation du modèle original. Dans ce cas, l'estimation des paramètres utilise des techniques itératives au moyen d'approximations successives. Il existe différentes méthodes d'estimations des paramètres d'un modèle pharmaco-statistique. Deux méthodes sont utilisées : la méthode dite FOCE (First Order Conditional Estimates) implémentée dans le logiciel NONMEN et la méthode basée sur l'algorithme SAEM (Stochastic Approximation Expectation Maximization) implémentée dans MONOLIX. Ces méthodes se basent respectivement sur une maximisation de la vraisemblance approchée ou sur la maximisation de la vraisemblance exacte.

La méthode FOCE consiste à obtenir une fonction analytique de la vraisemblance en réalisant une linéarisation à l'ordre 1 de la fonction de régression autour des effets aléatoires. Elle va réaliser par itération successive (i) une estimation bayésienne des paramètres individuels pour obtenir la vraisemblance approchée, puis (ii) va maximiser celle-ci pour converger vers l'estimation finale des effets fixes et aléatoires. Cette méthode FOCE possède certaines limites : lorsque peu d'observations sont disponibles, les prédictions tendent à se rapprocher de 0 (i.e. les prédictions des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques individuels tendent à se rapprocher des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques moyens de la population). C'est le phénomène de *shrinkage* (rétrécissement vers la moyenne), ce qui veut dire que ces prédictions sont imprécises et potentiellement biaisées [278, 281, 282, 284, 288].

La méthode « Algorithme SAEM », développée par Kuhn et Lavielle en 2004 se base davantage sur une maximisation exacte de la vraisemblance. L'approximation stochastique utilisée dans cette méthode est plus précise au prix d'un temps de calcul augmenté. Elle se fait par simulation de Monte Carlo, couplée à une méthode MCMC («Monte Carlo Markov Chains»). Les paramètres individuels vont être considérés comme des données manquantes et tirés de manière aléatoire (étape S) avant de subir l'approximation stochastique (étape SA) à chaque itération. L'algorithme EM (Expectation-Maximisation) comprend pour sa composante E, les étapes SA avec ou sans l'emploi de Markov. Enfin l'étape M va maximiser la vraisemblance des données complètes afin d'optimiser les paramètres. Les propriétés de cet algorithme conduisent à une estimation précise des paramètres du modèle et de l'estimateur du maximum de vraisemblance [278, 281, 282, 284, 289].

### **5. Méthodes d'évaluation : validation du modèle :**

La dernière étape de la modélisation est l'étape de validation. L'évaluation du modèle final obtenu est essentielle afin de vérifier sa prédictibilité et sa robustesse. La démarche à suivre pour valider un modèle n'est pas consensuelle mais plusieurs méthodes peuvent être appliquées suivant les objectifs et les caractéristiques du modèle. Plusieurs stratégies sont possibles. La première est l'utilisation d'un nouveau jeu de données, qui n'a pas été utilisé pour la construction du modèle (*validation externe*). Cette méthode est très robuste, mais pas toujours possible car elle nécessite que ces données soient disponibles. Lorsque l'échantillon est suffisamment grand, un « data splitting » est possible pour définir des sous-groupes d'individus (*learning dataset* pour la construction du modèle et *validation dataset* pour la validation du modèle).

Les méthodes de *validation interne* peuvent être basées sur des ré-échantillonnages de la base de données (par exemple « Bootstrap ») suivis d'une ré-estimation, ou sur la simulation de données à partir du modèle et la comparaison de ces données simulées avec les données observées (« Visual Predictive Checks » pour la comparaison graphique, « NPDE » (normalized prediction distribution errors) pour la réalisation de tests statistiques et de graphiques diagnostiques [278, 284, 290].

\* Graphiques de diagnostics : cette première évaluation intervient après l'estimation des paramètres d'un modèle et permet d'évaluer la qualité de l'ajustement des prédictions faites par le modèle aux données observées. Elle permet de constater l'adéquation entre les prédictions et les observations. Cette étape identifie d'éventuels biais tels que des points aberrants. Le premier diagnostic graphique consiste à représenter les concentrations prédites par le modèle (PRED) en fonction des observations (DV). Une droite identité permet d'apprécier l'adéquation des PRED aux DV, plus les points sont proches de la droite, meilleure sera l'adéquation. Cette évaluation peut se faire également au niveau individuel (IPRED). Afin d'écartier le biais éventuel du phénomène de rétrécissement « shrinkage » vers la moyenne (trop peu d'observations par individu, ce qui rapproche artificiellement les paramètres individuels à ceux de la population), une évaluation de la confiance se calcule de la façon suivante :  $\eta_{sh} = 1 - sd(\eta^2)/sd(\omega^2)$  où  $\eta_{sh}$  représente le shrinkage,  $\eta^2$  la variance individuelle et  $\omega^2$  la variance estimée de  $\eta$ . On considère qu'il y a un phénomène de « shrinkage » si la valeur obtenue est supérieure à 30 % [278, 284].

\* « Visual Predictive Checks » (VPC): ils permettent d'évaluer le modèle final basé sur les simulations. Plus précisément, ils génèrent des profils cinétiques ou dynamiques en fonction du temps à partir du modèle final en réalisant des simulations de Monte Carlo lesquels déterminent un intervalle de prédiction. Il est généralement admis à 90 % et déterminé pour les 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles de concentrations prédites. Une représentation graphique superposant la distribution des concentrations simulées à celle des concentrations observées permet de vérifier si celles-ci se répartissent uniformément autour de la médiane des prédictions. Cette méthode est essentiellement utilisée dans le but de détecter des écarts au modèle statistique comme une variabilité résiduelle sous estimée ou des variabilités inter individuelles mal définies [278, 284, 291].

\* « Normalized Prediction Distribution Error » : Cette métrique est basée sur une technique de simulation. Les résidus tiennent compte de la corrélation entre les observations d'un même sujet. Des simulations de Monte Carlo vont être réalisées à partir du modèle final. Les discordances prédictives sont alors calculées ce qui correspond au quantile de l'observation donnée dans la distribution des simulations réalisées pour un temps précis. S'en suit une décorrélation entre les observations et les prédictions. Il sera ainsi possible d'obtenir les erreurs prédictives. Des graphiques diagnostiques sont tracés, comme le quantile-quantile plot (QQ-plot) qui permet de visualiser les écarts de la distribution des quantiles de ces erreurs prédictives à celle d'une distribution de loi normale. On peut également représenter l'évolution de ces erreurs normalisées en fonction du temps et déterminer si ces résidus sont répartis de façon homogène le long de l'axe des abscisses.

Plusieurs tests statistiques sont réalisables pour déterminer si les NPDE peuvent valider le modèle : moyenne des NPDE nulle (test de Wilcoxon, variance ne différant pas de 1 (test exact de Fischer), normalité des NPDE vérifiée (test de Shapiro-Wilks). Enfin un test global basé sur l'ensemble des trois tests précédents peut être réalisé suite à une correction de Bonferroni pour comparaisons multiples [278, 284].

\* Le bootstrap : cette méthode permet de vérifier la robustesse du modèle final en utilisant des techniques de ré échantillonnage. Il s'agit de réaliser, à partir des données originelles contenant  $n$  individus, un nombre  $x$  de jeux de données comprenant autant d'individus par le biais de tirages au sort avec remise. Les paramètres du modèle sont alors estimés  $x$  fois et les moyennes, écart-types, médianes et intervalles de confiance à 95 % de chaque paramètre constituant le modèle sont calculés. La médiane obtenue pour chaque paramètre est alors comparée à celle des paramètres estimés issus de la base originale, il est ainsi vérifié que les intervalles de confiance à 95 % ne contiennent pas la valeur 0 [278, 284].

\* L'estimation bayésienne : elle permet une fois le modèle final validé l'estimation des paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques pour chaque individu en tenant compte a priori de l'information connue des effets fixes et aléatoires, des paramètres de la population, de la variabilité résiduelle, de la valeur des covariables des différents sujets ainsi que les  $n$  observations des  $x$  individus.

Dans le cas d'une matrice de covariance diagonale, c'est-à-dire en l'absence de covariance entre les paramètres, l'estimation bayésienne est obtenue en minimisant, d'une part, l'écart entre les concentrations observées chez le patient  $i$  au temps  $j$  ( $C_{ij}$ ) et les concentrations prédites par le modèle ( $C\theta_{ij}$ ) et d'autre part, l'écart entre les  $k$  paramètres [278, 284].

### **C. Particularités pédiatriques de la modélisation par approche de population :**

La population pédiatrique est particulièrement hétérogène par le simple fait de l'âge et du poids qui varient d'un facteur de 1 à plus de 20 où les variations de poids pour l'adulte n'excèdent pas le facteur 4. L'autre difficulté dans ce type de population est l'observation de fortes corrélations entre les différentes caractéristiques physiques et biologiques. Il existe une très forte colinéarité entre l'âge et le poids, mais aussi entre les autres covariables, dont un marqueur biologique, la créatininémie. Cela signifie qu'une relation observée entre un paramètre pharmacocinétique et l'âge ou le poids sera estimée de manière équivalente [292-297].

Prise en compte du poids et de l'âge : intuitivement, on conçoit bien que les paramètres pharmacocinétiques tels que le volume de distribution et la clairance doivent varier selon certaines caractéristiques morphologiques, telles que le poids, la taille ou la surface corporelle. L'allométrie permet de mettre en relation une fonction physiologique et une caractéristique morphologique. Cette technique est appliquée pour extrapoler les propriétés pharmacocinétiques d'un médicament de plusieurs espèces animales à l'homme.

Les paramètres de volume (V) et de clairance (CL) sont ainsi des fonctions puissances du poids :

$$V = \theta_V \times \text{poids}^{\beta_V}$$

$$CL = \theta_{CL} \times \text{poids}^{\beta_{CL}}$$

où  $\theta_V$  et  $\theta_{CL}$  sont des unités de volume ou de clairance par unité de poids, et  $\beta_V$  et  $\beta_{CL}$  sont les exposants correspondants pour modéliser l'influence du poids.

Les exposants  $\beta_V$  et  $\beta_{CL}$  valent typiquement 1 et 0,75 pour les termes de volume et de clairance. Ces valeurs ont tout d'abord été déterminées de manière empirique à partir de nombreuses observations. Elles ont ensuite été confirmées par la mise en évidence de relations entre le poids corporel et le métabolisme de base, et, plus récemment, la théorie géométrique des fractales a été mise à contribution pour valider ce concept. On trouvera un argumentaire détaillé sur cette question dans la récente revue d'Anderson et al. [298, 299].

Les phénomènes de maturation liés à l'âge sont particulièrement importants durant la première année de vie. Pour estimer l'influence de l'âge sur la maturation, les observations doivent couvrir tous les âges de l'enfance, en particulier les plus jeunes, ce qui signifie que l'âge et le poids sont des facteurs confondants [272]. Le seul moyen d'estimer l'effet de l'âge sur la maturation est de fixer les effets liés au poids en utilisant l'allométrie, car la période de décorrélation entre âge et poids est extrêmement courte. La formulation mathématique doit exprimer le fait que la maturation physiologique est une limite, un plateau atteint pour toute une période de l'âge adulte. D'autre part, au moment de la naissance, les diverses fonctions d'élimination ont atteint un certain niveau de base.

En raisonnant en termes de fraction de la valeur adulte atteinte à la naissance ( $f_{rb}$ ), on peut écrire des fonctions de l'âge, de type exponentiel ou hyperbolique, qui varient de la valeur  $f_{rb}$  à la naissance à 1 à l'âge adulte :

$$f(\text{PNA}) = ( f_{rb} \text{PNA}_{50} + \text{PNA} ) / ( \text{PNA} + \text{PNA}_{50} )$$

où PNA, âge post natal, «post natal age ».

Une alternative séduisante serait d'utiliser l'âge post-conceptionnel « post conceptional age » (PCA), c'est-à-dire l'âge augmenté de l'âge gestationnel. Dans ce cas, on a une fonction continue de la fraction de maturation qui part de 0 pour tendre vers 1 à l'âge adulte. La valeur à la naissance est donnée par  $f(\text{âge gestationnel})$ . L'équation précédente devient :

$$f(\text{PCA}) = ( \text{PCA}^\gamma ) / ( \text{PCA}^\gamma + \text{PNA}_{50}^\gamma )$$

Une dernière amélioration consiste à inclure dans l'équation hyperbolique un exposant de sigmoïdité ou de forme,  $\gamma$ .

#### **D. Application aux perfusions de catécholamines chez l'enfant :**

L'adrénaline et la noradrénaline sont des molécules stables (en solution) de bas poids moléculaire, hydrophiles de demi-vie courte (< 10 minutes) dont le métabolisme est ubiquitaire et l'élimination rénale sous forme de métabolites inactifs (90 %). Pour être actives, elles sont administrées par voie veineuse continue sans bolus. Le site d'action se fait exclusivement par le biais de récepteurs transmembranaires (adrénorecepteurs) à la surface de cellules cibles pour grande partie contractiles.

L'étude pharmacocinétique des catécholamines exogènes ne doit pas négliger la production endogène de ces mêmes catécholamines. Cette production doit être intégrée dans les équations décrivant le modèle pharmacocinétique.

### 1. Modélisation pharmacocinétique :

Lorsqu'un médicament est perfusé à un débit constant, deux processus opposés sont en compétition :

- la vitesse d'apport du médicament, soit le débit de perfusion
- la vitesse d'élimination, qui dépend de la constante de vitesse d'élimination et de la quantité de médicament présente dans l'organisme.

#### Le modèle de structure :

Nous pouvons assumer en connaissance des propriétés physico-chimiques de ces molécules administrées en perfusion continue que la cinétique peut être décrite selon un modèle mono-compartimental d'ordre 1 où l'évolution des concentrations en fonction du temps  $C(t)$  est :

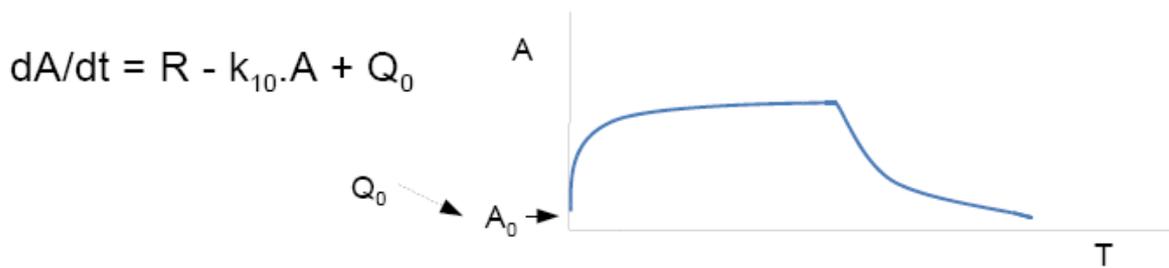
$$dA/dt = R - k_e \cdot A + Q_0$$

$$K_{10} = CL / V$$

$$C(t) = R / CL (1 - e^{-kt}) + Q_0 / CL$$

Où :

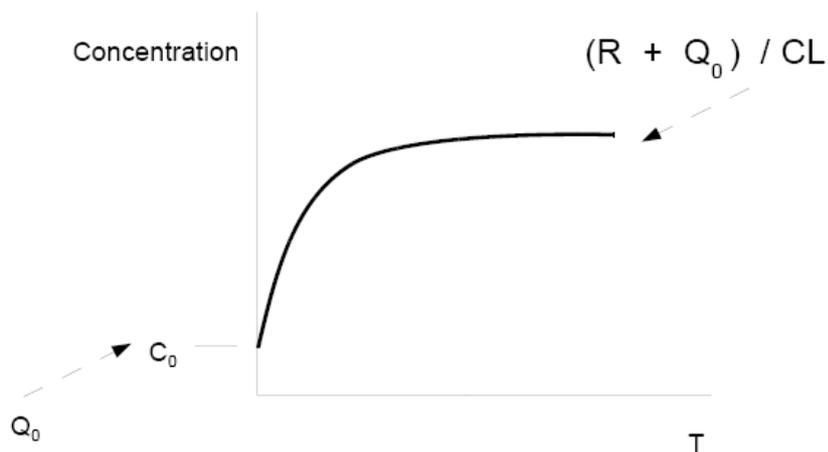
A, quantité de la molécule d'intérêt présente dans l'organisme ( $\mu\text{g}$ ); R, débit exogène ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ );  $K_e$ , constante de vitesse d'élimination ( $\text{min}^{-1}$ );  $Q_0$ , débit endogène (production endogène) ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ ); CL, clairance ( $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ ); V, volume de distribution (L);  $C(t)$ , concentration en fonction du temps ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ).



**A**, quantité ( $\mu\text{g}$ ); **dA/dt**, évolution de la quantité en fonction du temps ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ );  **$k_{10}$** , constante d'élimination ( $\text{min}^{-1}$ ); **R**, débit exogène ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ );  **$Q_0$** , débit endogène ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ ); **T**, temps (min).

**Figure XVI** : Évolution de la quantité d'une catécholamine, administrée par voie intraveineuse, dans l'organisme en fonction du temps

La concentration à l'état d'équilibre ne dépend que du débit de perfusion, du débit endogène et de la clairance du médicament. Le temps pour atteindre le plateau d'équilibre nécessite au moins 5 demi-vies ( $C_{\text{atteinte}} > 95\%$  du plateau).



**$C_0$** , concentration de la catécholamine avant le début de la perfusion ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ); **CL**, clairance ( $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ );  **$Q_0$** , débit endogène ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ ), **R**, débit exogène ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ ); **T**, temps (min).

**Figure XVII** : Déterminants de la concentration de la catécholamine en administration veineuse continue, à l'état d'équilibre.

### Le choix des covariables :

Les particularités physiologiques liées à la population pédiatrique (âge, poids), l'association à d'autres catécholamines, les marqueurs de sévérité de l'état des patients (score de gravité, nombre d'organe défaillant) ainsi que les fonctions rénale et hépatique et les déterminants du milieu intérieur sont les covariables a priori d'intérêt.

## **2. Modélisation pharmacodynamique :**

Deux types d'effets peuvent être modélisés : hémodynamiques et métaboliques.

### Le modèle de structure :

Les effets hémodynamiques peuvent être décrits selon un modèle Emax qui est le plus couramment utilisé pour décrire la relation de l'effet à la concentration dans l'interaction entre un agoniste et un récepteur spécifique, ce qui est le cas pour la noradrénaline et l'adrénaline dont l'action est dépendante de leurs liaisons aux adrénocepteurs, par ailleurs saturables. La réponse hémodynamique (résultante des effets cellulaires) est très rapide : interaction de l'agoniste avec son récepteur suivi d'une contraction ou relaxation d'une cellule musculaire lisse (phénomènes de phosphorylation).

Les effets métaboliques de l'adrénaline (glycémie et lactatémie) peuvent être décrits selon un modèle du type « turn-over » où la production endogène hépatique de glucose (glycogénolyse) suit un ordre 0 avec une élimination d'ordre 1. Le lactate étant un métabolite direct du glucose (glycolyse anaérobie), sa variation est directement liée à celle du glucose. Le système est considéré à l'équilibre avant le début de la perfusion. L'effet métabolique n'est pas aussi rapide que la réponse hémodynamique.

Il s'agit, ici, d'une activation enzymatique (glycogène phosphorylase) dont l'effet d'augmentation de production de sucre peut s'accompagner d'une augmentation du lactate.

#### Le choix des covariables :

Les particularités physiologiques liées à la population pédiatrique (âge post-natal, âge post-conceptionnel), les marqueurs de sévérité de l'état des patients (score de gravité, nombre d'organes défaillants, pH), l'administration des corticostéroïdes, l'expansion volémique, les apports en sucre, ainsi que l'association d'autres catécholamines sont à priori les covariables d'intérêt.

#### **Synthèse de ce chapitre :**

La modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique par approche de population est un outil qui est de nos jours incontournable dans l'amélioration des traitements administrés aux patients. Il est particulièrement adapté aux populations d'âge extrême et dont l'état est précaire. En caractérisant les facteurs de variabilité interindividuelle, elle permet une meilleure prédiction individualisée de l'effet en fonction de la posologie. On observe un essor de cet outil et notamment chez l'enfant. Une récente revue de la littérature par Marsot et al. ne dénombre pas moins de 98 travaux chez l'enfant de moins de 2 ans étudiant 44 médicaments (antibiotiques en majorité) ; et parmi les traitements cardiovasculaires seules la digoxine, la clonidine et la milrinone ont été étudiées chez l'enfant. La modélisation par approche de population de l'administration l'adrénaline et de la noradrénaline chez l'enfant n'a jamais été, à notre connaissance, réalisée [300].

## **PROBLEMATIQUE :**

Il apparait clairement que, ni l'emploi de l'adrénaline ni celle de la noradrénaline chez l'enfant gravement malade, ni leurs modalités d'administration, ne reposent sur des arguments scientifiques. Pourtant l'une comme l'autre est d'usage croissant voire habituel. Les posologies sont extrapolées de l'adulte. Or, il est décrit dans la population adulte une variabilité interindividuelle de réponse. Celle-ci est aussi le reflet d'une variabilité pharmacocinétique. Il n'existe pas de données pharmacologiques suffisantes pour décrire la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'adrénaline et de la noradrénaline chez l'enfant, alors que ce dernier serait davantage source de variabilité que l'adulte.

## **HYPOTHESE DE TRAVAIL :**

Il existe chez l'enfant une variabilité de réponse au traitement par adrénaline ou noradrénaline. Celle-ci n'est pas caractérisée. Par une approche de population, il est possible de décrire la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'adrénaline et de la noradrénaline chez l'enfant. L'établissement de ces modèles permettrait d'identifier les facteurs de variabilité interindividuelle et pourrait-être une aide à la prescription individualisée de ces traitements.

## **OBJECTIFS :**

Ils sont les mêmes pour les deux molécules :

- Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique par approche de population avec l'identification de covariables permettant d'améliorer le modèle et d'expliquer la variabilité interindividuelle,
- Simulations d'effets en fonction de la posologie et des caractéristiques de l'individu.

## **L'ETUDE « INOPED » :**

Notre étude dite « INOPED » financée par le PHRC régional 2011 n° AOR11162, ayant reçu l'avis favorable du CPP S.C 2776, a porté sur l'analyse de la pharmacocinétique/pharmacodynamie des quatre catécholamines suivantes : adrénaline, noradrénaline, dopamine et dobutamine. Pour ce travail de thèse nous nous sommes limités aux données relatives à l'adrénaline et la noradrénaline.

### **I. Principe général :**

Cette étude clinique et pharmacologique a nécessité une période de réflexion et de conception du protocole. C'est en s'appuyant sur l'étude de la littérature, l'observation clinique et les pratiques des centres participants que nous avons rédigé le protocole de l'étude.

La rédaction d'un projet scientifique a donc été nécessaire. Nous avons notamment estimé le nombre de patients nécessaires par molécule afin de satisfaire les objectifs du travail. Cette estimation a été possible au moyen du logiciel PFIM (version 3.2.1) développé par l'UMR738, Inserm (<http://www.pfim.biostat.fr>). Un nombre de 50 patients par molécule a été jugé satisfaisant dans la précision de l'estimation des paramètres (effets fixes et aléatoires) (< 50 %).

## **A. Centres participants :**

Deux centres de réanimation pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants Malades à Paris ont accepté de participer à l'étude :

- ➔ Le service de réanimation pédiatrique et néonatale polyvalente qui compte 18 lits (centre 1),
- ➔ Le service de réanimation pédiatrique chirurgicale cardiaque qui compte 14 lits (centre 2).

## **B. Période d'étude :**

La période d'étude était différente selon les centres. De Décembre 2010 à Janvier 2013 pour le centre 1 et de Juillet à Décembre 2011 pour le centre 2.

## **C. Critères d'inclusion, de non inclusion et d'exclusion :**

### **1. Critères d'inclusion :**

Tout enfant admis dans l'un des deux services dont le poids était supérieur à 1200 g et l'âge inférieur à 18 ans nécessitant une administration intraveineuse continue d'adrénaline ou de noradrénaline.

### **2. Critères de non inclusion :**

Tout enfant sous perfusion continue d'adrénaline ou de noradrénaline débutée dans un autre service ou établissement ou dont le début n'a pas été consigné ou encore dont les variations de posologies étaient inconnues. Refus d'au moins un parent à la participation de leur enfant à l'étude.

### **3. Critères d'exclusion :**

Données cliniques manquantes en particulier hémodynamiques et métaboliques. Dosages d'adrénaline ou de noradrénaline ininterprétables (hémolyse ou contamination). Règles de prélèvements, de conservations ou d'acheminements non respectées. Consentement incomplet.

## **II. Protocole de l'étude**

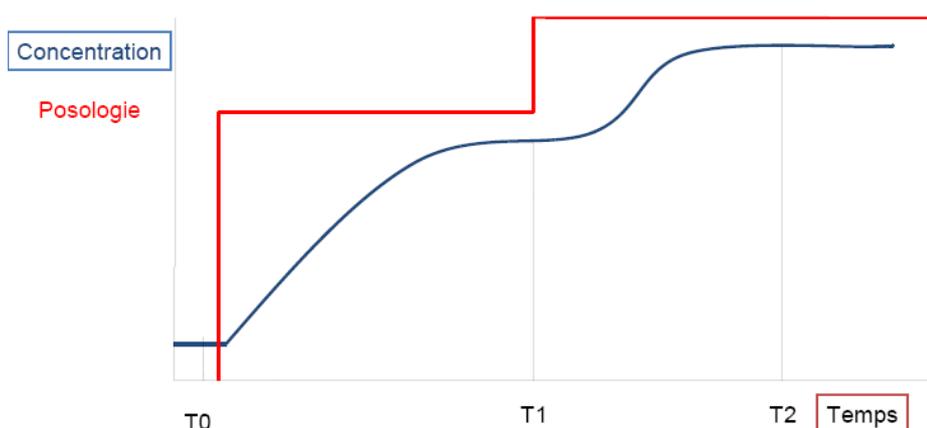
Pour chaque patient en cours d'inclusion correspondait un cahier d'observation dans lequel étaient consignés les données cliniques et le suivi précis des perfusions des catécholamines (début, variation de débit, temps de prélèvements). La durée du protocole était au maximum de 24 heures et au minimum de 6 heures. A la fin de l'inclusion, les prélèvements étaient acheminés selon des règles bien précises afin d'effectuer les dosages.

### **A. Les temps de prélèvements :**

Le premier prélèvement ( $T_0$ ) était réalisé avant le début de la perfusion déterminant ainsi la concentration endogène ( $C_0$ ).

Le deuxième prélèvement ( $T_1$ ) était réalisé au moins 60 minutes après le début de la perfusion à débit stable ou 40 minutes après la dernière modification de débit et ce afin de mesurer la concentration à l'état de plateau ( $C_1$ ). Ces délais fixés ont été calculés avec les arguments suivants : il existe un délai incompressible lié au volume mort du cathéter estimé à 20 minutes (voir article 1) auquel on ajoute les 5 ½ vies de la catécholamine estimée à 15-20 minutes.

Un 3<sup>ème</sup> prélèvement (T<sub>2</sub>) pouvait être réalisé pour les poids de plus de 2500 g, 40 minutes après une modification de débit ou avant la 24<sup>ème</sup> heure suivant le début de perfusion si le débit de cette dernière n'a pas été modifié (C<sub>2</sub>). Pour les poids inférieurs à 2500 g, seuls deux prélèvements étaient permis afin de limiter le risque de spoliation sanguine. Le schéma ci contre résume et clarifie le déroulement des prélèvements en fonction du temps.



**Figure XVIII :** Schématisation des temps de prélèvement pour le dosage des catécholamines

### **B. Technique, stockage et acheminement de prélèvement :**

Les prélèvements réalisés par une infirmière diplômée d'Etat étaient préférentiellement artériels sinon veineux (ligne proximale du cathéter non utilisée pour l'administration de la catécholamine). La quantité de sang était de 1 ou 2 ml selon que le poids était supérieur ou inférieur à 3.7 Kg. Recueilli dans un tube sec plongé dans la glace fondante, une centrifugation était réalisée dans l'heure suivant le prélèvement.

Le plasma ainsi séparé des éléments figurés du sang était par la suite congelé et conservé à -20°C au maximum 24 h puis à - 80°C dans l'attente de la technique de dosages. Toutes ces précautions permettent d'éviter la dégradation in situ de l'adrénaline ou de la noradrénaline.

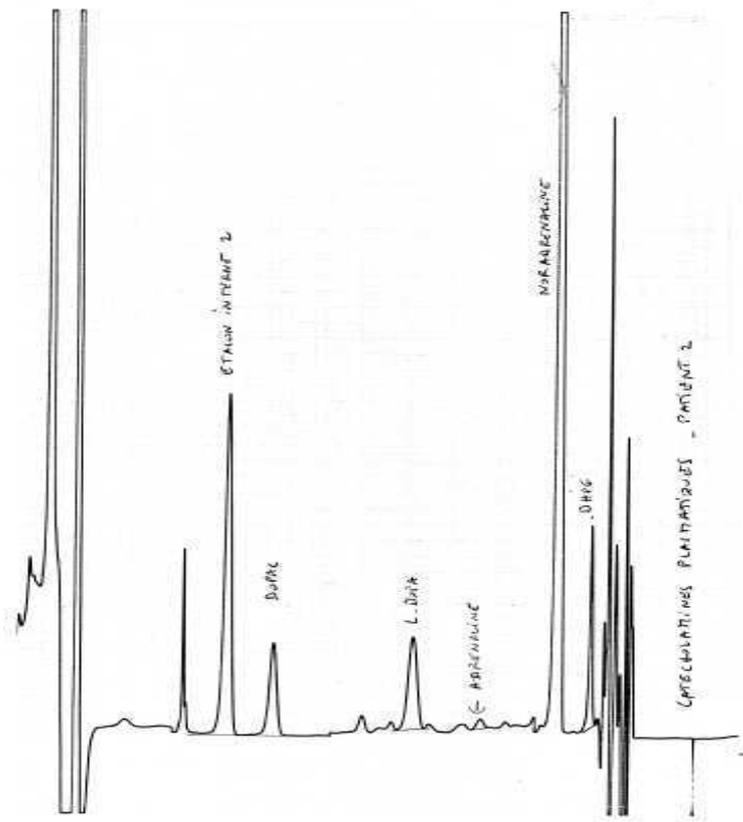
Les prélèvements stockés (à - 80°C) étaient ensuite acheminés dans de la carboglace® puis déstockés à la même température dans le laboratoire de biologie où sont effectués les dosages. Ils étaient alors accompagnés des informations utiles en aveugle des données cliniques, à savoir : un numéro d'identification, la molécule d'intérêt, d'éventuelles catécholamines associées, les temps de prélèvements identifiés T<sub>0</sub> pour la C<sub>0</sub>, T<sub>1</sub> pour la C<sub>1</sub> et T<sub>2</sub> pour la C<sub>2</sub>, le poids et la date de naissance de l'enfant, la date du prélèvement et les délais de conservation des échantillons.

### **C. Technique de dosages :**

Les dosages des deux catécholamines, adrénaline et noradrénaline, étaient effectués par séries de 20 compte tenu du temps chromatographique qui est de 45 minutes par échantillon ; ils respectaient un protocole préétabli et étaient effectués par des techniciens du laboratoire rompus à ces méthodes. La méthode de dosage utilisée est celle de la chromatographie liquide à haute performance avec détection coulométrique [301]. Après décongélation du plasma, les catécholamines sont dosées à partir de 500 µl de plasma après adjonction de l'étalon interne, extraction à l'alumine en milieu basique (pH 7,2), puis élution en milieu acide (pH 2).

Des aliquotes de 50  $\mu\text{L}$  à 10°C sont ensuite injectés, à l'aide d'un injecteur automatique, dans le système chromatographique qui comprend (i) une colonne ((25 cm x 4.6 mm de diamètre interne, 5  $\mu\text{m}$  Supelcosil LC-18 Supelco<sup>®</sup>), (ii) un détecteur coulométrique électrochimique (Model Coulochem III, Eurosep<sup>®</sup>) comprenant une cellule duale analytique (ESA cell Model 5011<sup>®</sup>) conditionnée à -0.05 V et -0.3 V pour le premier et le deuxième potentiel appliqué, les molécules à détecter étant au préalable oxydées par passage sur une cellule de conditionnement (ESA cell Model 5021<sup>®</sup>) à +0.3 V.

La phase mobile était constituée d'un mélange d'une solution aqueuse acide (composée de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , acide citrique, EDTA et d'acide heptane sulfonique) et d'acétonitrile (97:3 v/v). La calibration des courbes de dosage d'adrénaline et de noradrénaline a été effectuée selon la même procédure avec des concentrations connues s'échelonnant entre 0.2 et 40  $\text{pmol.mL}^{-1}$  pour l'adrénaline et 0.9 et 60  $\text{pmol.mL}^{-1}$  pour la noradrénaline. Les résultats de dosages ont été rendus en  $\text{pmol.mL}^{-1}$ . La limite de détection était de 0.2  $\text{pmol.mL}^{-1}$  définie par la variabilité entre les mesures qui est inférieure à 10 %. Cette technique de mesure ne permettait pas de différencier la catécholamine endogène de la catécholamine exogène. Un chromatogramme type ci-après montre les pics correspondant aux molécules d'intérêt. Les temps de rétention chromatographiques sont respectivement de 4 minutes pour le DHPG (dihydroxy-phenylglycol, catabolite de la noradrénaline par la MAOA), 7 minutes pour la noradrénaline, 8 minutes pour l'adrénaline, 14 minutes pour la L-DOPA (dihydroxy-phenylalanine) physiologique, 20 minutes pour le DOPAC (acide dihydroxyphenyl acétique, catabolite de la dopamine par la MAO-B) et 22 minutes pour l'étalon interne.



**Figure XIX :** Exemple de chromatogramme d'un enfant sous noradrénaline

#### **D. Organisation des données :**

Les données ont été transcrites sur un fichier Excel en préparation du traitement de données par le logiciel de modélisation. En somme, les colonnes contenaient l'identification des patients, le temps, l'«YTYPE» (qui correspond aux types d'observations), le temps de perfusion, la dose administrée puis l'ensemble des covariables d'intérêt. L'échelle de temps débutait au moment du prélèvement  $C_0$ , le temps 0 correspondant au début de la perfusion de la catécholamine. Pour les covariables catégorielles la valeur 1 correspondait à la présence, 0 à l'absence. Le sexe masculin était codé par la valeur 1, le sexe féminin par la valeur 2.

Pour ce qui concerne les dosages de l'adrénaline et de la noradrénaline qui ont été exprimés en  $\text{pmol.mL}^{-1}$ , une conversion en  $\mu\text{g.L}^{-1}$  a été nécessaire pour l'estimation de la clairance (en  $\text{L.min}^{-1}$ ) alors que les débits de perfusion sont exprimés en  $\mu\text{g.min}^{-1}$ . Cette conversion a été possible selon les équations suivantes, prenant en compte le poids moléculaire. Pour l'adrénaline ;  $C_{\text{adrénaline}} (\mu\text{g.L}^{-1}) = [\text{poids moléculaire}_{\text{adrénaline}} (\text{g.mol}^{-1}) \times C_{\text{adrénaline}} (\text{pmol.ml}^{-1})]/1000$  et pour la noradrénaline ;  $C_{\text{noradrénaline}} (\mu\text{g.L}^{-1}) = [\text{poids moléculaire}_{\text{noradrénaline}} (\text{g.mol}^{-1}) \times C_{\text{noradrénaline}} (\text{pmol.ml}^{-1})]/1000$ . Les poids moléculaires ( $\text{g.mol}^{-1}$ ) de l'adrénaline et de la noradrénaline sont respectivement : 183.2 et 169.2.

Les observations étaient numériquement codées 1, 2, 3, 4, 5....elles correspondaient aux concentrations plasmatiques, aux données hémodynamiques et métaboliques.

## **TRAVAUX REALISES :**

### **I. L'administration intraveineuse continue des catecholamines : délai et stabilité**

#### **A. Problématique et objectifs :**

L'administration intraveineuse continue des catécholamines nécessite une voie veineuse centrale. Dans les conditions idéales, car prescrites en situation de défaillance hémodynamique avec possible menace vitale, le débit de la catécholamine véhiculée par le cathéter central doit être (i) stable et (ii) rapide lors de l'initiation. Des données adultes montrent qu'il existe un délai entre la mise en route de la seringue électrique et l'arrivée complète du produit dans la circulation systémique. Cela est dû au volume mort du cathéter central non purgé. Ce délai peut être estimé par le calcul mathématique :  $t = V/Q$ , où V, volume mort ; Q, débit et t, le délai. Des études expérimentales ont aussi montré que le délai réel est supérieur au théorique, en raison d'un modèle de progression de l'interface catécholamine/solvant de type conique. Chez l'enfant ce délai risque d'être plus long en raison d'un débit de perfusion plus faible qui minimise le risque d'inflation hydrique délétère pour les plus petits poids. Par ailleurs, la stabilité de l'administration continue sur plusieurs heures est nécessaire, mettant ainsi le patient à l'abri de fluctuation de débit de catécholamine.

Les données chez l'enfant sont incomplètes : aucune étude n'a estimé le délai d'administration effective à l'initiation de catécholamines ni la stabilité de la perfusion sur 24 heures.

Seuls des travaux utilisant le bleu de méthylène comme traceur et dosant la catécholamine dans la seringue (sans débit de perfusion) au bout de 24 heures ont été effectués. Leur résultats ne sont pas tout à fait transposables à la réalité car éloignés des pratiques [302-307].

L'objectif de ce travail préliminaire est double : (1) améliorer les connaissances d'initiation et d'administration continue des catécholamines chez l'enfant avec un impact pratique possible ; (2) optimiser le recueil de données (d'observations cinétiques et dynamiques) pour les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, à savoir à l'état d'équilibre.

Pour ce faire, nous avons reproduit in vitro les conditions réelles d'administration de la noradrénaline pour estimer le délai réel d'administration effective et évaluer la stabilité de la perfusion durant 24 heures.

## **B. Article :**

### **Delay and stability of central venous administration of norepinephrine in children : a bench study**

Mehdi Oualha <sup>1,2</sup>, Mikaël Capelo <sup>1</sup>, Odile Spreux-Varoquaux <sup>3</sup>, Isabelle Drouet-Chaillou <sup>4</sup>, Jean-Marc Tréluyer <sup>1,2</sup>, Philippe Hubert <sup>1</sup>, Fabrice Lesage <sup>1</sup>

1. Service de Réanimation Pédiatrique. Hôpital Necker Enfants-Malades, Assistance Publique- Hôpitaux de Paris, Université Paris Descartes. Paris, France.

2. Equipe d'Accueil 3620, Groupe hospitalier Cochin, Hôpital Tarnier, Université Paris Descartes. Paris, France.

3. Pharmacologie, Service de Biologie Médicale, Centre Hospitalier de Versailles, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines. Le Chesnay, France.

4. Service de Biologie Médicale, Centre Hospitalier de Versailles. Le Chesnay, France.

**Corresponding author :** Dr. M.Oualha, Service de Réanimation Pédiatrique. Hôpital Necker Enfants-Malades, Assistance Publique- Hôpitaux de Paris, faculté de Médecine, Université Paris-Descartes. 149, Rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France

e-mail : [mehdi.oualha@nck.aphp.fr](mailto:mehdi.oualha@nck.aphp.fr)

Tel. : +33-1-44494218

Fax : +33-1-44494217

**Keywords :**

Norepinephrine, central venous catheter, delivery delay, infusion stability, children, dead volume

**List of Abbreviations :**

CVC: central venous catheter

ICU: intensive care unit

M : minutes

NE: norepinephrine

$Q_{NE}$  = NE flow

T: time

V: dead volume

**Abstract :**

In children, because of dead volume of the central venous catheter (CVC) and the low flow rate of norepinephrine (NE) infusion, the delay between start-up and effective administration can be adversely long. A theoretical calculation enables to estimate the delay and variations of effective administration. However, numerous factors can hinder this theoretical approach. Herein, we measured via bench testing the actual delay and stability of NE administration kinetics. Using an assembly reproducing our currently-implemented catecholamine administration protocol, diluted NE ( $200 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) was infused at an initial rate of  $2 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$  (theoretically  $6.67 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ ) for a period of 24 hours. An assay measuring the amount of NE ( $\mu\text{g}$ ) exiting the CVC was conducted by high pressure liquid chromatography with colorimetric detection.

The theoretical calculation of the delay in administered NE, taking into account a CVC-dead volume of 0.3 ml, was 9 minutes. The measured percentage of the administered dose as a function of time in minutes (M) was: M0-M3 (0%), M3-M6 (0%), M6-M9 (13%), M9-M12 (28%), M12-M15 (70%) and M15-M18 (100%) The amount of NE ( $\mu\text{g}$ ) at fixed rate ( $2\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}$ ) was established at  $6.9 \pm 0.4 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$  during the 24 hours. *Conclusion:* Continuous NE infusion via a CVC at low rate is stable. In children, because of CVC dead volume and low flow rate infusion, the delay in achieving intended dose delivery is significantly longer than that estimated by theoretical calculation. New modalities of initiation of catecholamine infusion adapted to the child are warranted.

### **Introduction:**

Patients in intensive care units (ICUs) commonly require infusions of vasoactive or inotropic drugs via central venous catheters (CVCs). The administration of catecholamines such as norepinephrine (NE) through a CVC must be swift and stable, due to a very short half life and because they are prescribed in a life-threatening context [2, 3]. Previous studies focusing on used CVCs in the adult clinical environment demonstrated that drug delivery kinetics are dependent on carrier fluid, flow rate and the dead volume of the conduit system [4, 8-11]. In children, the infusion rate must also take into account the risk of excessive fluid imbalance and therefore is limited. The delay between the onset of infusion and the effective administration of catecholamines, often unknown by physicians, can be all the more damaging when the start-up rate is low, prolonging the duration of circulatory failure. Yet this delay is inevitable due to dead volume of the CVC.

A theoretical calculation incorporating the geometric properties of the CVC and the infusion rate enables to approximate the delay of effective administration of catecholamines. However, numerous factors including device design, drug flow rate, syringe architecture and movement of the drug through the infusion system can interfere and hinder the actual administration kinetics compared to the theoretical calculation [1, 10, 12, 13]. By means of an experimental bench study mimicking *in vivo* NE administration, the present study aimed to evaluate the delay and stability of central venous administration of low flow rates of NE.

### **Materials and methods:**

The present bench experiment reproduced *in vivo* conditions of NE administration using an assembly sequentially integrating: a channel electric syringe pump (DPS, Fresenius Vial™, Brezins, France), a 60-mL perfusion syringe (BD-Plastipak, Becton Dickinson™, Drogheda, Ireland): [segment A in Fig.1]; an extension infusion line (200 cm, Lector-Cath, Vygon™, Ecoen, France), a three-way connector (Octopus 3, Vygon™, Ecoen, France): [segment B in Fig.1]; and a CVC [30 cm, 4F double-lumen, (#CS-16402, Arrow, Teleflex™, PA 19605, USA): [segment C in Fig.1]. The perfusion syringe, extension infusion line and one end of the three-way connector were connected at the inlet of the distal lumen 22-gauge port of the CVC. Bidirectional antireflux valves (Q-Syte System, Becton Dickinson™, Nogales, Sonora, Mexico) were inserted between all components of the set design (Figure1).

In accordance with the protocol implemented in our pediatric ICU, NE (Noradrénaline, 2 mg.ml<sup>-1</sup>, Renaudin<sup>TM</sup>, France,) was diluted with 5% glucose solution (Glucose 5% Baxter<sup>TM</sup>, UK) to a final NE solution of 1 mL = 200 µg, after which the extension infusion line and one end of 3-way connector were purged with diluted NE (200 µg.ml<sup>-1</sup>) [segment B in Fig.1], while the CVC distal route by which the NE is administered was purged with 5% glucose solution [segment C in Fig.1]. This segment of the device design corresponded to the dead volume, which was estimated at 0.3 mL by the manufacturer of the central venous catheterization device, and was controlled and confirmed prior to the experiments.

Before initiating the experiments, air bubbles were carefully removed from the assembly. In addition, in order to avoid free play between the syringe plunger and the propulsive component of the pump at initiation of infusion, the extension infusion line and one end of 3-way connector [segment B in Fig.1] were primed by running the syringe pump at a rate of 2 mL.h<sup>-1</sup> of NE solution until the emerging fluid was visualized at the end of the 3-way connector [segment B in Fig.1], which was then connected to the inlet of the distal lumen 22-gauge port of the CVC [segment C in Fig.1]. The infusion rate was initially set at 2 mL.h<sup>-1</sup> (theoretically 6.67 µg.min<sup>-1</sup>) for a duration of 60 minutes and subsequently increased to 4 mL.h<sup>-1</sup> (theoretically 13.33 µg.min<sup>-1</sup>) for 30 minutes and then reset at 2 mL.h<sup>-1</sup> for a period of 24 hours. Collection of fluid exiting the distal end of the CVC was performed in separate sampling tubes (2 ml, AGTC, Corning Cryogenic Vial<sup>TM</sup>, MA, USA) which were changed every 3 minutes.

The samples were immediately frozen and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ , until analysis. NE concentrations were blindly determined by means of high-performance liquid chromatography with colorimetric detection [5]. After thawing, the volume of each sample was adjusted to 4 mL by adding distilled water and the internal standard dihydroxybenzylamine. A 20- $\mu\text{L}$  aliquot at  $10^{\circ}\text{C}$  was then injected into the chromatographic system comprised of a column (25 cm x 4.6 mm inner diameter, 5  $\mu\text{m}$  Supelcosil LC-18 Supelco<sup>TM</sup>), an electrochemical ESA coulometric detector (Model Coulochem III, Eurosep<sup>TM</sup>), dual analytic cells (ESA cell Model 5011) set at -0.05V for the first detector and -0.3V for the second detector and a conditioning cell set at +0.3V. The mobile phase, at  $1.2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , consisted of a mixture of an aqueous acidic buffer containing heptane sulfonic acid and acetonitrile (93:7 v/v). NE calibration curves were prepared according to the same procedure (2.5  $\mu\text{g}$  to 75  $\mu\text{g}/4\text{ml}$  distilled water). The calculated NE concentration ( $\mu\text{g}/4\text{mL}$ ) was converted to NE quantity per min ( $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ ). The coefficient of variation for the NE assay was 0.5%. Data are reported as mean  $\pm$  SD.

### Results:

The theoretical calculation of the delay in administered NE, at initiation of infusion introduced at the initial rate of  $2 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$  and taking into account a dead space of 0.3 ml, was equal to 9 minutes [ $t \text{ (min)} = \text{dead volume (mL)}/\text{flow rate (mL}\cdot\text{h}^{-1}) \times 60$ ]. The measured quantity per minute and percentage of the administered dose as a function of time in minutes (M) were as follows: M0-M3 ( $0 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ , 0%), M3-M6 ( $0 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ , 0%), M6-M9 ( $0.86 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ , 13%), M9-M12 ( $1.86 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ , 28%), M12-M15 ( $4.67 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ , 70%) and M15-M18 ( $6.80 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ , 100%).

In addition, at steady state, the amount of NE ( $\mu\text{g}$ ) at fixed rate ( $2 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$ ) was established at  $6.88 \pm 0.39 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$  during the first hour and at  $6.80 \mu\text{g} \pm 0.23 \text{ min}^{-1}$  and  $6.90 \pm 0.33 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$  at the 12th and 24th hour, respectively. Upon increasing the infusion rate from  $2 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$  to  $4 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$ , the measured amount of NE was instantly increased along the same proportions, hence doubled ( $13.9 \pm 0.4 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ ) (Figure 2). Of note, at the infusion rate of  $2 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$  and for a theoretical volume of  $100 \mu\text{L}$  per tube, the volume collected per tube (i.e. every 3 minutes) was  $99.6 \pm 2.8 \mu\text{L}$  during the first 60 minutes ( $99.8 \pm 1.9 \mu\text{L}$  during the first 18 minutes),  $98.1 \pm 3.9 \mu\text{L}$  at the 12th hour and  $97.3 \pm 3.9 \mu\text{L}$  at the 24th hour. Upon increasing the rate of infusion to  $4 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$ , the volume collected per tube was  $195.3 \pm 3.9 \mu\text{L}$  for a theoretical volume of  $200 \mu\text{L}$ .

### **Discussion:**

The present bench experiment mimicking the actual conditions of NE infusion shows that: (i) there is a significant delay between the onset of infusion of NE and its effective administration, due to the incompressible dead space and low infusion rates used in children. The theoretical calculation can evaluate this delay but underestimates its duration compared to actual practice. (ii) In accordance with the theoretical calculation, changes in infusion rates cause an instantaneous proportional change in administered NE. (iii) The dose administered is stable over time for at least 24 hours.

The objective of our experimental study was to simulate drug delivery in critically ill children requiring catecholamine infusion. The design of this study reproduced all “in vivo” conditions of our protocol of catecholamine infusion: channel syringe pump, syringe, infusion line, connecting pieces, drug concentration, solvent, flow rate and starting pump delivery. To our knowledge, this assembly minimizes the dead volume as optimally as possible, in that only the catheter is not purged with NE.

We chose NE as the catecholamine of choice because of its high frequency of use. The design setting was the same for all experiments. We were attentive in avoiding acute line loop formation which can contribute to irregular drug delivery [14]. Methylene blue was not used as the sample drug although the latter has been used for many studies [1, 8, 10]. However, there is no data attesting that this particular model drug reproduces the rheological properties of diluted catecholamine infusion such as NE, thus making our experimental design original and more robust.

The primary finding of this study is the longer-than-predicted delay in achieving intended doses of NE (over 15 minutes as opposed to 9 minutes). Based on previous works, the response time to achieve a targeted rate can be estimated using the lag time in which  $t = V/Q_{NE}$ , where  $V$  = dead volume and  $Q_{NE}$  = NE flow [8]. This longer transit time through dead volume presupposes drug dispersion caused by diffusive and shear forces [7]. It could be hypothesized that the moving interface between NE and G5% is not compatible with a plug flow model but rather with a well-mixed model [8]. Practitioners should therefore take into account this longer transit time in order to optimize their hemodynamic evaluation.

On the other hand, since life-threatening hemodynamics preclude any lengthy delay in delivery, it could be proposed to use boluses approximating dead volume, solely at the initiation of perfusion and only if other catecholamines are not simultaneously administered. For example, an initial bolus of 0.2 ml, thus inferior to the dead volume so as to protect for all effectively-administered NE, could be used in the present CVC model, in order to minimize this lag time. Accelerating the flow rate or beginning at a higher flow rate than needed are another alternative, but exposes the risk of transient arterial pressure lability.

The choice of an initial rate of  $2 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$  along a specifically-dedicated delivery path of the CVC, as described in the assembly above, corresponds to the configuration that would most optimally minimize the delay time of administration without altering its state of equilibrium. Indeed, (i) an initial rate greater than  $2 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$  would likely to be at risk of increased fluid imbalance especially since other medications are required in the management of circulatory failure; (ii) while the use of a single, common delivery line serving as a carrier fluid could allow for a higher baseline flow rate and thus a shorter catecholamine delivery time, such a single-line system poses the problem of the modification of the flow rate of other infused medications and the possible incompatibility which could alter the efficacy of the catecholamine. All of these elements justify the need to have a dedicated line for the infusion of catecholamines at a relatively low flow rate.

The second finding is the relative stability of NE infusion over time for at least 24 hours. Indeed, we only recorded minor variability of drug delivery through the CVC in this experimental setup. If we consider the highest mean variability ( $6.88 \pm 0.39 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ ) observed during infusion, this is equivalent to a variation of 5.6%.

This result is original because of the current lack of data regarding the stability of NE infusion when diluted with 5% glucose solution. Many studies and a recent review have validated the stability of NE solution but not its infusion during 24 hours even if diluted with Glucose 5%. These prior experiments were all limited to the dosing of NE in the syringe only and did not verify the stability of the NE solution in the fluid exiting the distal end of the CVC [6]. Therefore our findings add valuable information with regard to daily clinical practice. Hence, we can assume that diluted NE does not sediment in the syringe or infusion set. This assumption is further confirmed by the fact that changes in infusion rates caused an instantaneous and proportional change in administered NE.

Altogether, this experimental study highlights the potential difficulty in managing circulatory failure in life-threatening conditions in children with NE infusion through a CVC set. Hence, initiating catecholamines with low flow rate infusion may be not adequate to control a critical clinical situation using standard lag times to achieve intended doses. Finally, it should be noted that the present study does not address the issue of syringe changeovers, i.e. the changing of empty syringes, which should also be subject to simulation experiments.

### **Conclusion:**

Continuous NE infusion via a CVC at low rate is stable for at least 24 hours. However, because of CVC dead volume, the delay in achieving intended doses of NE delivery via low flow rate infusion at initiation is significant.

This delay is longer than that estimated by mathematical calculation and is incompatible with the hemodynamic failure at hand. New modalities of initiation of infusion of catecholamines adapted to the child are thus warranted.

### **References:**

1. Bartels K, Moss DR, Peterfreund RA (2009) An analysis of drug delivery dynamics via a pediatric central venous infusion system: quantification of delays in achieving intended doses. *Anesth Analg* 109(4):1156-61
2. Capes DF, Dunster KR, Sunderland VB et al (1995) Fluctuations in syringe-pump infusions: association with blood pressure variations in infants. *Am J Health Syst Pharm* 52(15):1646-53
3. Cook RI (2000) Syringe pump assemblies and the natural history of clinical technology. *Can J Anaesth* 47(10):929-35
4. Décaudin B, Dewulf S, Lannoy D et al (2009) Impact of multiaccess infusion devices on in vitro drug delivery during multi-infusion therapy. *Anesth Analg* 109(4):1147-55
5. Guillemin A, Troupel S, Galli A (1988) Determination of catecholamines in plasma by high-performance liquid chromatography. *Clin Chem* 34(9):1913-4
6. Hoellein L, Holzgrabe U (2012) Ficts and facts of epinephrine and norepinephrine stability in injectable solutions. *Int J Pharm* 434(1-2):468-80
7. Hutton P, Thornberry EA (1986) Factors affecting delivery of drug through extension tubing. *Br J Anaesth* 58:1141– 8

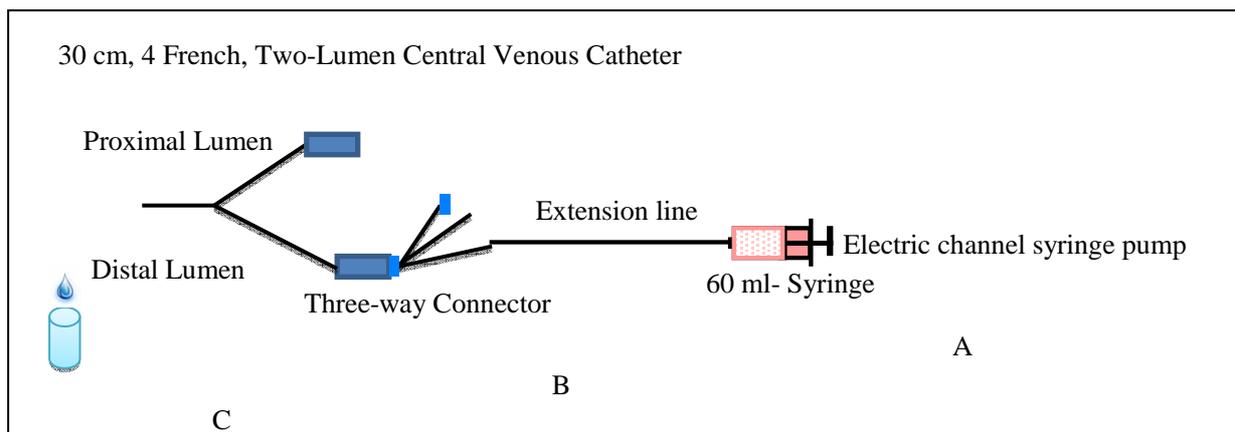
8. Lovich MA, Doles J, Peterfreund RA (2005) The impact of carrier flow rate and infusion set dead-volume on the dynamics of intravenous drug delivery. *Anesth Analg* 100(4):1048-55
9. Lovich MA, Kinnealley ME, Sims NM et al (2006) The delivery of drugs to patients by continuous intravenous infusion: modeling predicts potential dose fluctuations depending on flow rates and infusion system dead volume. *Anesth Analg* 102(4):1147-53
10. Lovich MA, Peterfreund GL, Sims NM et al (2007) Central venous catheter infusions: a laboratory model shows large differences in drug delivery dynamics related to catheter dead volume. *Crit Care Med* 35(12):2792-8
11. Moss DR, Bartels K, Peterfreund GL et al (2009) An in vitro analysis of central venous drug delivery by continuous infusion: the effect of manifold design and port selection. *Anesth Analg* 109(5):1524-9
12. Neff T, Fischer J, Fehr S et al (2001) Start-up delays of infusion syringe pumps. *Paediatr Anaesth* 11:561–5
13. Neff SB, Neff TA, Gerber S et al (2007) Flow rate, syringe size and architecture are critical to start-up performance of syringe pumps. *Eur J Anaesthesiol* 24:602–8
14. Weiss M, Bänziger O, Neff T et al (2000) Influence of infusion line compliance on drug delivery rate during acute line loop formation. *Intensive Care Med* 26:776–9

**Figure 1: Illustration of the experimental setup design:** An assembly sequentially

integrating: a channel electric syringe pump, a 60-mL perfusion syringe: [segment A]; an extension infusion line, a three-way connector: [segment B]; and a CVC (30 cm, 4F double lumen) [segment C].

**Figure 2: Delay and stability of NE infusion:** At the initiation of NE infusion, the delay to achieve 100 % of intended doses was over 15 minutes. When we increase the flow rate at 4 mL.h<sup>-1</sup> the measured amount of NE was instantly increased along the same proportions (13.9 ± 0.4 µg.min<sup>-1</sup>). Then after and similarly when we reduced the flow rate to 2mL.h<sup>-1</sup>, the amount of NE decrease at the initial level and were stable during 24 hours.

**Figure 1: Illustration of the experimental setup design**



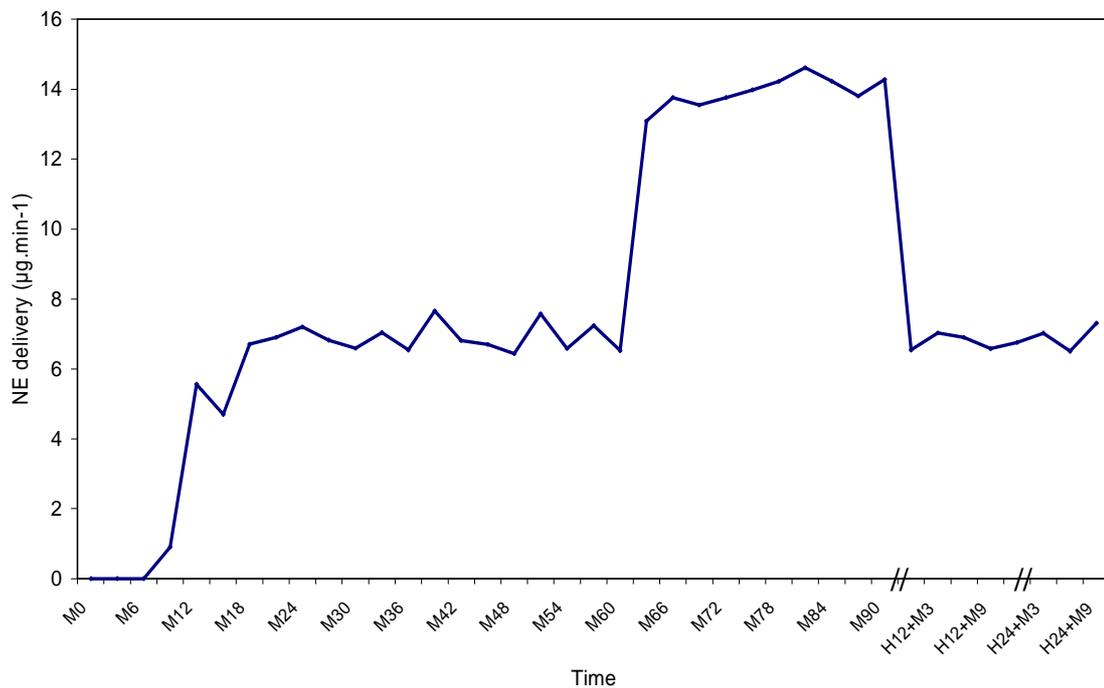
Bidirectional antireflux valve

Segment A: Channel electric syringe + 60-ml perfusion syringe

Segment B: Extension infusion line + three-way connector

Segment C: 30 cm, 4 French, Two-Lumen Central Venous Catheter

Figure 2: Delay and stability of NE infusion



M: minutes; H: hours

At the initiation of NE infusion, the delay to achieve 100 % of intended doses was over 15 minutes. When we increase the flow rate at  $4 \text{ ml.h}^{-1}$  the measured amount of NE was instantly increased along the same proportions ( $13.9 \pm 0.4 \text{ µg}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Then after and similarly when we reduced the flow rate to  $2 \text{ mL.h}^{-1}$ , the amount of NE decrease at the initial level and were stable during 24 hours.

### **C. Discussion :**

Ce premier travail de portée méthodologique a permis d'estimer le délai réel d'administration effective de la noradrénaline selon un débit et un volume mort prédéfini. Ce premier résultat a permis pour les deux principaux travaux de cette thèse d'estimer le délai du recueil des échantillons sanguins qui devaient respecter un temps de  $5\frac{1}{2}$  vies en plus du délai lié au volume mort du cathéter central. De plus, la stabilité du débit de catécholamine garantissait pour la suite l'adéquation des observations au modèle pharmacocinétique.

Aussi les résultats de cette expérience soulignent que les conditions actuelles d'initiation des catécholamines ne sont pas satisfaisantes dans les situations de grande instabilité hémodynamique avec menace vitale. Ce délai estimé à plus de 15 minutes n'est pas compatible avec ces situations. Ainsi, d'autres procédures doivent être imaginées afin d'améliorer ce point.

Enfin, ce travail expérimental ne reproduit qu'un seul schéma d'administration et n'explore pas des conditions de préparation en situation d'urgence, ni la décroissance des débits, ni leur arrêt ou encore les relais de seringues source fréquente d'instabilité hémodynamique.

## **II. Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'adrénaline : Prévention du syndrome de bas débit cardiaque post opératoire chez l'enfant**

### **A. Problématique et objectifs :**

Le syndrome de bas débit cardiaque dans les suites immédiates d'une chirurgie cardiaque est une entité décrite depuis les années 70, responsable d'une mortalité non nulle. Chez l'enfant, il fait le plus souvent suite aux chirurgies des cardiopathies congénitales malformatives. Ce syndrome est caractérisé par une insuffisance circulatoire conséquence d'un bas débit cardiaque parfois associée à une diminution des RVS. Il apparaît le plus souvent entre la 6<sup>ème</sup> et la 18<sup>ème</sup> heure postopératoire [190, 191]. Les hypothèses physiopathologiques sont en faveur d'une sidération myocardique parfois associée à une dysfonction endothéliale des vaisseaux systémiques. Elles sont le reflet d'un état inflammatoire local et systémique [223]. Les signes cliniques de ce syndrome sont un état d'hypoperfusion périphérique avec des signes biologiques d'hypoxie cellulaire. De mortalité non négligeable (25 %) son traitement et au mieux sa prévention permettent d'améliorer le pronostic [224]. Ces traitements reposent sur l'optimisation hémodynamique et selon les équipes l'emploi d'anti-inflammatoires stéroïdiens. Outre l'adéquation de la précharge et de la post charge à la contractilité myocardique, le traitement inotrope est systématique. Ce dernier est variable : selon la présentation hémodynamique du patient (niveau des RVS) mais également en fonction des habitudes des équipes et des pays. Ainsi, si la milrinone reste la molécule de choix, l'usage de l'adrénaline est décrit dans 20 % des centres européens interrogés [225, 226].

Les études de l'adrénaline chez l'enfant tant cliniques que pharmacologiques sont rares. Elles sont inexistantes dans ce contexte précis et les posologies sont extrapolées des études adultes par ailleurs effectués dans d'autres types de choc. Les rares études pharmacologiques de l'adrénaline ont souligné : une nette variabilité pharmacocinétique interindividuelle et l'influence du poids et du score de gravité sur certains paramètres [260-262]. Aucune modélisation pharmacocinétique ni pharmacodynamique (hémodynamique ou métabolique) n'a été réalisée chez l'enfant. Pourtant, la population pédiatrique est particulièrement hétérogène et présente des spécificités liées au développement, à la croissance et aux phénomènes de maturation. Il est ainsi imprudent d'extrapoler les données adultes à l'enfant.

L'approche de population est particulièrement adaptée à l'enfant, il s'agira non seulement d'établir un modèle pharmaco-statistique, d'identifier les facteurs de variabilité interindividuelle mais aussi de suggérer des schémas d'administration en fonction de l'individu et de l'effet souhaité.

Ainsi l'objectif de ce travail est de : (i) établir un modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique (hémodynamique et métabolique), (ii) identifier les covariables significatives qui vont améliorer l'estimation des paramètres pharmacologiques, (iii) prédire les effets cinétiques ou dynamiques en fonction de la posologie et de l'individu.

## **B. Article :**

### **Pharmacokinetics, hemodynamic and metabolic effects of epinephrine to prevent post operative low cardiac output syndrome in children**

Mehdi Oualha<sup>1,2</sup>, Saïk Urien<sup>2</sup>, Odile Spreux-Varoquaux<sup>3</sup>, Alice Bordessoule<sup>4</sup>, Irène D'Agostino<sup>4</sup>, Philippe Pouard<sup>4</sup>, Jean-Marc Tréluyer<sup>2</sup>

1. Réanimation pédiatrique. Hôpital Necker Enfants-Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Descartes. Paris, France.

2. CIC-0109 Cochin-Necker Inserm, Unité de Recherche Clinique, Paris Centre Descartes Necker Cochin, Service de pharmacologie Hôpital Cochin , Assistance Publique- Hôpitaux de Paris et E.A. 3620 Université Paris Descartes, Paris, France.

3. Pharmacologie, Centre Hospitalier de Versailles, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines. Le Chesnay, France.

4. Réanimation chirurgicale cardiaque pédiatrique. Hôpital Necker Enfants-Malades, Assistance Publique- Hôpitaux de Paris, Université Paris Descartes. Paris, France.

**Corresponding author:** M.Oualha, Service de Réanimation Pédiatrique. Hôpital Necker Enfants-Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Faculté de Médecine, Université Paris-Descartes. 149, Rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France

e-mail : [mehdi.oualha@nck.aphp.fr](mailto:mehdi.oualha@nck.aphp.fr)

Tel. : +33-1-44494214

Fax : +33-1-44494217

## **Abstract:**

**Introduction:** The response to exogenous epinephrine (Ep) is difficult to predict given the multitude of factors involved such as broad pharmacokinetic and pharmacodynamic between-subject variabilities, which may be more pronounced in children. We investigated the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Ep, coadministered with milrinone, in children who underwent open heart surgical repair for congenital defects following cardiopulmonary bypass, including associated variability factors.

**Methods:** Thirty-nine children with a high risk of low cardiac output syndrome were prospectively enrolled. Ep pharmacokinetics, hemodynamic and metabolic effects were analyzed using the non linear mixed effect modeling software MONOLIX. According to the final model, an Ep dosing simulation was suggested.

**Results:** Ep dosing infusions ranged from 0.01 to 0.23  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  in children whose weight ranged from 2.5 to 58 kg. A one-compartment open model with linear elimination adequately described the Ep concentration-time courses. Bodyweight (BW) was the main covariate influencing clearance (CL) and endogenous Ep production rate ( $q_0$ ) via an allometric relationship:  $\text{CL}(\text{BW}_i) = \theta_{\text{CL}} \times (\text{BW}_i)^{3/4}$  and  $q_0(\text{BW}_i) = \theta_{q_0} \times (\text{BW}_i)^{3/4}$ . The increase in heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP) as a function of Ep concentration were well described using an Emax model. The effect of age was significant on HR and MAP basal level parameters. Assuming that Ep stimulated the production rate of plasma glucose, the increases in plasma glucose and lactate levels were well described by turnover models without any significant effect of age, BW or exogenous glucose supply.

**Conclusion:** According to this population analysis, the developmental effects of BW and age explained a part of the pharmacokinetic and pharmacodynamics between-subject variabilities of Ep administration in critically ill children. This approach ultimately leads to a valuable Ep dosing simulation which should help clinicians to determine an appropriate *a priori* dosing regimen.

**Keywords:** epinephrine, pharmacokinetics, pharmacodynamics, children, between subject variabilities, dosing simulation, low cardiac output syndrome.

## Introduction:

Inotropic agents are commonly administered to prevent postoperative low cardiac output syndrome (LCOS) following cardiopulmonary bypass (CPB) in children undergoing open heart surgical repair [1]. According to the PRIMACORP study, milrinone is the first-choice drug [2]. However as described in the European survey EuLoCOS-Paed, preventive drug therapy is highly variable. For instance, epinephrine (Ep), which is cheaper than other commonly-used catecholamines, is also used although evidenced-based data is currently lacking [3, 4].

The amplitude of the hemodynamic response to Ep is difficult to predict given the multitude of factors involved and clinical experience suggests broad between-subject variability. This hemodynamic response is primarily dependent on Ep concentrations. However Ep pharmacokinetics has been poorly evaluated in children. Fisher et al. suggested linear pharmacokinetics with a lower clearance than that reported in healthy adults, although only 6 children were included in their study and neither inter-patient variability nor pharmacodynamic effects were described [5]. A recent adult study using population pharmacokinetic modeling highlighted the influence of bodyweight (BW) and disease severity on Ep clearance confirming this variability [6]. These between-subject disparities may be even more pronounced in children.

Pediatric dosages of Ep are usually extrapolated from adult studies. However, postnatal development of cardiac contractility is associated with major changes in the modulatory effect of  $\beta$ -adrenoreceptor signaling. Moreover, differential maturation of the transduction pathways within the cardiomyocyte contributes to age-dependent changes in cardiac responsiveness and sensitivity to agonists [7]. Although much is known regarding the adult physiological and pharmacological effects of Ep, there are very few pediatric studies on Ep pharmacodynamics.

Effects of Ep infusion in children have only been described in the neonate, mostly in low birthweight infants, where effects on heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), plasma glucose and lactate levels were observed [8].

The purpose of the present study was to investigate, using a population approach, the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Ep including hemodynamic (HR, MAP) and metabolic effects (plasma glucose and lactate levels) in critically ill children undergoing surgical repair for congenital heart defect, following CPB, as well as associated variability factors [9]. The effects of developmental and other factors on Ep pharmacokinetics and pharmacodynamics were investigated in order to better explain the observed between-subject variabilities and to ultimately suggest individualized dosage regimens.

## **Materials and methods:**

### **Setting:**

This prospective study was conducted in a 14-bed surgical pediatric cardiovascular intensive care unit (pCVICU) of a tertiary teaching hospital in France from July 2011 to December 2011. The Ethics committee of the Necker Enfants Malades Hospital approved the study provided that written and appropriate consent was obtained from the child's parent(s) after they were informed of the objectives.

All consecutive children aged less than 18 years and weighing more than 1200 g requiring Ep infusion following CPB for open heart surgery were included. Non inclusion criteria were: unknown initial time infusion of Ep, unknown time of Ep flow rate changes or unknown time of blood sampling. Children were enrolled prior to the onset of infusion and for a period lasting 6 hours after the start of Ep administration.

**Intervention:**

In the operating room, all children underwent endotracheal intubation and were mechanically ventilated under sedation, opioid treatment (midazolam and sufentanil) and neuromuscular blocking agent. Standard monitoring was used, comprising a radial or femoral artery catheter for measurement of systemic arterial blood pressure and intermittent blood sampling, a triple-lumen right internal jugular or femoral central venous catheter (CVC), and urinary bladder or rectal temperature probes. Normothermic CPB with intermittent warm blood cardioplegia was performed in every patient during the study period, except in cases where deep hypothermic circulatory arrest was indicated. Conventional ultrafiltration was performed during the CPB.

Ep infusion was initiated in the operating room (defined as time = 0 min), in association with milrinone at the end of the CPB according to local protocol and the risk of developing a LCOS: Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery 1 (RACHS-1) category, aortic cross clamping duration, preoperative left ventricle dilatation, preoperative or intraoperative arterial pulmonary hypertension defined by intra cardiac right to left shunt or pulmonary arterial pressure over 2/3 mean systemic arterial pressure, hemodynamic instabilities (defined by a variation greater than 20 % of HR and/or MAP) and physiological status [2, 10]. Cases involving sepsis as well as preoperative myocardial dysfunction requiring inotropic support were excluded.

Ep (adrénaline 1mg.ml<sup>-1</sup>, Renaudin<sup>TM</sup> diluted to 100 µg.mL<sup>-1</sup> or 50 µg.mL<sup>-1</sup> in Glucose 5 % Baxter<sup>TM</sup>, UK) was infused using a programmable electric syringe pump (DPS, Fresenius Vial<sup>TM</sup>, Brezins, France) through a triple lumen central venous catheter (Arrow, Teleflex<sup>TM</sup>, PA 19605, USA) with a flow rate varying from 0.3 mL.h<sup>-1</sup> to 1 mL.h<sup>-1</sup>.

The latter was adjusted for age and hemodynamic objectives, namely: normal HR, normal MAP, normal time capillary refill, normal pulse, normal urine output ( $> 2 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ),  $\text{ScVO}_2 > 70\%$  when measured, normal transthoracic echocardiography of left ventricular ejection fraction (60 to 80%) and normal plasma lactate level ( $< 2.2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) [2, 11]. Depending on the congenital heart defects and the repair, the preload was normalized based on central venous pressure (CVP) and/or left atrial pressure (LAP). After normalized preload, intravenous milrinone at a dose ranging from  $0.3$  to  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  was systematically combined with Ep infusion without loading bolus at initiation.

Upon arrival to the intensive care unit, medications were adjusted by the bedside nurse under the direction of the medical team: blood transfusion to reach a hemoglobin level above  $10 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ , furosemide to maintain water balance and urine output over  $2 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ . Adequate analgesia and sedation were ensured by, respectively, continuous intravenous morphine or sufentanil and midazolam, mechanical ventilation with adequate pressure levels and oxygen inspired fraction and inhaled nitric oxide in case of pulmonary arterial hypertension.

The daily amount of intravenous glucose was adjusted for age: birth to 12 months:  $4 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$ , 12 months to 48 months:  $3 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$ , 48 months to 72 months:  $2.5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$  and over 72 months:  $2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{day}^{-1}$ .

LCOS was defined if Ep and/or milrinone were needed over 48 hours to maintain normal hemodynamic parameters (normal HR, normal urine output, normal MAP, normal capillary refill time, warm extremities) without metabolic acidosis (standard plasma bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ) level less than  $22 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  or an increase in plasma lactate level greater than  $2.2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) [2, 11]. In this study, no other catecholamines or corticosteroid was used in the first 6 hours following open heart surgery.

**Blood Sampling:**

An initial blood sample ( $C_0$ ) was collected prior to CPB after which Ep infusion was initiated. A second blood sample ( $C_1$ ) was drawn at least 60 minutes after initiating Ep infusion. A last blood sample ( $C_2$ ) was drawn 40 minutes after a change in rate flow or prior to 6 hours after beginning Ep infusion in the case of a constant flow rate. The 60-min steady-state interval was chosen according to at least 5 times the Ep plasma half-life in healthy subjects (approximately 20 minutes) and the dead volume of the CVC used to infuse Ep at 0.3 to 1 mL.h<sup>-1</sup> rate flow (approximately 40 minutes) [4].

$C_0$  was used to assess plasma levels of endogenous Ep. Only  $C_0$  and  $C_1$  were drawn in patients who weighed less than 2500 g, according to the percentage of blood volume permitted by the Ethics Committee of our institution.

**Sample handling:**

Blood assigned to catecholamine assays was sampled in EDTA-tubes placed in an ice bucket then immediately centrifuged at 3000 g for five minutes. The plasma samples were then separated and immediately stored at -20°C and thereafter at -80°C before 24 hours running.

**Assay:**

Ep concentrations were blindly determined by means of high-performance liquid chromatography (HPLC) with colorimetric detection [12]. After thawing, the volume of each sample was adjusted to 4 mL by adding distilled water and the internal standard dihydroxybenzylamine.

A 20- $\mu\text{L}$  aliquot at  $10^{\circ}\text{C}$  was then injected into the chromatographic system comprised of a column (25 cm x 4.6 mm inner diameter, 5  $\mu\text{m}$  Supelcosil LC-18 Supelco<sup>TM</sup>), an electrochemical ESA colorimetric detector (Model Coulochem III, Eurosep<sup>TM</sup>), dual analytic cells (ESA cell Model 5011) set at - 0.05V for the first detector and -0.3V for the second detector and a conditioning cell set at +0.3V. The mobile phase, at  $1.2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , consisted of a mixture of an aqueous acidic buffer containing heptane sulfonic acid and acetonitrile (93:7 v/v). Ep calibration curves were prepared according to the same procedure (2.5  $\mu\text{g}$  to 75  $\mu\text{g}/4\text{ml}$  distilled water). The measured Ep concentration in  $\text{pmol}\cdot\text{mL}^{-1}$  was converted to  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . The detection threshold (defined by a variability of < 10 % between measurements) for HPLC was  $0.2 \text{ pmol}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Endogenous and exogenous Ep were strictly identical with regard to chromatographic detection.

#### **Patient data:**

Baseline patient characteristics were recorded, including non cardiac medical histories, gender, age, BW, RACHS-1 categories, type of congenital heart defect, preoperative cyanotic status and left ventricular ejection fraction, duration of CBP and aortic cross clamping, duration of pCVICU stay, mechanical endotracheal ventilation duration and death during pCVICU stay. Duration of both Ep and milrinone infusion was recorded. Variation of infused doses was recorded during the first 6 hours.

HR ( $\text{beats}\cdot\text{min}^{-1}$ ) and invasive MAP (mmHg) data were recorded prior to CPB, at initiation of Ep, and then every 10 minutes for the first hour and thereafter every hour or less if needed during the subsequent 6 hours.

Left ventricular ejection fraction (%) was measured at least once during the 6 hours. CVP (mmHg) was systematically recorded as well as LAP (mmHg) when measured. Temperature (°C) and urine outputs ( $\text{mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) were recorded during 6 hours following CBP.

Plasma lactate and glucose levels ( $\text{mmol.L}^{-1}$ ) were recorded before surgery and at least once thereafter during the following 6 hours. Arterial pH, ionized plasma calcium levels ( $\text{mmol.L}^{-1}$ ) and plasma  $\text{HCO}_3^-$  levels ( $\text{mmol.L}^{-1}$ ) were recorded during the first 6 hours.

Results are expressed as raw numbers (%) or medians (ranges). A non parametric Wilcoxon test was performed to compare pharmacokinetic and pharmacodynamic values before and under Ep infusion.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

#### **Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling:**

Ep concentration time-courses were described by a one-compartment open model with first order elimination whose parameters were elimination clearance (CL) and volume of distribution (V). The differential equation connected to this model is thus

$$dA(t)/dt = \text{Rate} - \text{CL}.C(t) \quad (1)$$

$$\text{with } C(t) = A(t)/V \quad (2)$$

where  $A(t)$  and  $C(t)$  denote the amount of drug and concentration of drug in the body at time  $t$ . The endogenous production rate,  $q_0$ , was taken into account in the model as follows

$$C(t) = A(t)/V + q_0/\text{CL} \quad (3)$$

The effect of BW was investigated in the pharmacokinetic model via an allometric relationship [13] :

$$P = P_{\text{TYP}} (\text{BW})^{\text{PWR}} \quad (4)$$

where P,  $P_{\text{TYP}}$  and PWR are the individual parameter, typical parameter and power exponent respectively. The PWR exponent was estimated in a first attempt and then eventually fixed to  $\frac{3}{4}$  for CL and  $q_0$  terms according to the typical weight-based allometric rule.

The circulating volume,  $V_{\text{Circ}} (\text{L})$ , was related to BW as follows [14]

$$V_{\text{Circ}} = 0.08 \cdot \text{BW} \quad (5)$$

Since kinetics was ascribed using a one-compartment model with first order elimination, the half-life ( $T_{1/2}$ ) is related to V and CL as  $T_{1/2} = \text{Ln}2 \cdot V/\text{CL} = 0.69 \cdot V/\text{CL}$

The HR response,  $\text{HR}(t)$ , was related to the Ep concentration via an “Emax” model

$$\text{HR}(t) = \text{HR}_0 + (\text{HR}_{\text{max}} - \text{HR}_0) \cdot \text{C}(t) / \{\text{C}(t) + \text{C}_{50}\text{HR}\} \quad (6)$$

where  $\text{HR}_{\text{max}}$  and  $\text{HR}_0$  are respectively the maximal and basal HR values and  $\text{C}_{50}\text{HR}$  the concentration that induces 50% of the maximal effect on HR.

The MAP(t) is then expressed as

$$\text{MAP}(t) = \text{HR}(t) \cdot \text{SV} \cdot \text{SVR} + \text{CVP} \quad (7)$$

where SV, SVR and CVP represent stroke volume, systemic vascular resistance and central venous pressure, respectively [15]. Since SV and SVR were not known, the SV.SVR product variation was estimated via the function

$$\text{SV} \cdot \text{SVR}(t) = \text{SV} \cdot \text{SVR}_0 + (\text{SV} \cdot \text{SVR}_{\text{max}} - \text{SV} \cdot \text{SVR}_0) \cdot \text{C}(t) / \{\text{C}(t) + \text{C}_{50}\text{SV} \cdot \text{SVR}\} \quad (8)$$

where  $\text{SV} \cdot \text{SVR}_0$ ,  $\text{SV} \cdot \text{SVR}_{\text{max}}$  and  $\text{C}_{50}\text{SV} \cdot \text{SVR}$  respectively denote the SV.SVR product basal value, the product's maximal value and the concentration that induces 50% of the maximal effect on SV.SVR.

Plasma glucose and lactate,  $G(t)$  and  $L(t)$ , variations were modeled by a turnover model in which the stimulation of plasma glucose production,  $S(t)$ , was related to  $E_p$  concentration as follows

$$dG(t)/dt = R_{GLY} \cdot S(t) - k_{GLY} \cdot G(t) \quad (9)$$

with

$$S(t) = 1 + G_{max} C(t) / \{C(t) + C_{50}GLY\} \quad (10)$$

where  $R_{GLY}$  and  $k_{GLY}$  represent the plasma glucose zero-order rate production and first-order elimination rate.  $G_{max}$  and  $C_{50}GLY$  denote respectively the maximal stimulation effect and the  $E_p$  concentration that produces 50% of the maximal response.

The rate of change in plasma lactate level,  $dL(t)/dt$ , was related to the plasma glucose level variation rate as

$$dL(t)/dt = k_{GLY} \cdot G(t) - k_{LAC} \cdot L(t) \quad (11)$$

where  $k_{LAC}$  is the plasma lactate elimination rate.

Before  $E_p$  infusion, the systems are assumed to be at equilibrium,

$G(0) = GLY_0$ ,  $L(0) = LAC_0$ , then  $k_{GLY}$  and  $k_{LAC}$  are

$$k_{GLY} = R_{GLY} / GLY_0 \quad (12)$$

$$k_{LAC} = k_{GLY} \cdot GLY_0 / LAC_0 \quad (13)$$

where  $GLY_0$  and  $LAC_0$  denote respectively basal plasma glucose and lactate levels.

**Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis:**

Drug concentrations and responses were analyzed using a population approach, i.e. a non linear mixed effect modeling approach. Data were analyzed using the MONOLIX software (version 4.13s, <http://www.lixoft.com/>) along with the SAEM algorithm [16]. Differential equations were written in an MLXTRAN script file in MONOLIX to estimate the parameters. Residual variabilities were described by additive, proportional or exponential error models depending on the observation. An exponential model was used for between-subject variabilities (BSV). The effect of a covariate on a structural parameter was retained if it caused a decrease in the Bayesian Information Criterion (BIC) and/or reduced the corresponding BSV with  $P < 0.05$ . Only covariates with a plausible effect on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters were investigated. The main covariates of interest in this pediatric population were BW and age.

**Visual predictive check (VPC) evaluation:**

Plasma Ep concentration, HR, MAP, plasma glucose and lactate level time-courses were simulated from their respective final population model and compared with the observed data to evaluate the predictive performance of the model. The vector of pharmacokinetic parameters from 400 replicates of the database was simulated using the final model. Each vector parameter was drawn in a log-normal distribution with a variance corresponding to the previously estimated BSV. A simulated residual error was added to each simulated concentration. The 5th, 50th and 95th percentiles of the simulated dependent variables at each time point were then overlaid on the observed data and a visual inspection was performed.

Because the patients received different Ep regimens, the Uppsala correction was used to produce the VPC plots [17].

### **Evaluation and validation:**

Diagnostic graphics were used for evaluation of the goodness-of-fit. Concentration and effects profiles were simulated and compared with the observed data with the aid of the visual predictive check in order to validate the model.

### **Results:**

#### **Patients:**

A total of 55 children were initially enrolled, of which 16 patients were subsequently excluded: 6 because of incomplete parental consent, 7 because of missing  $C_1$  and  $C_2$  blood samples and 2 because of hemolysis.

Hence, 39 children were included in the study.  $C_0$  samples were obtained in 33 patients,  $C_1$  in all children and  $C_2$  in 25 children for a total of 97 observations. Hemodynamic data (HR, MAP) and metabolic effects of Ep infusion (plasma lactate and glucose levels) were available in 38 children with 434, 464, 101 and 140 observations, respectively.

Five premature children with a gestational age < 37 weeks (33 weeks  $n = 1$ , 34 weeks  $n = 1$ , 36 weeks  $n = 3$ ) were recorded. Chromosomal disorders were reported in 8 children (Down syndrome  $n = 3$ , di George syndrome  $n = 1$ , Loeys-Dietz syndrome  $n = 1$ , Noonan syndrome  $n = 1$ , suspected  $n = 2$ ).

Respiratory disorders were noted in 7 patients (asthma n = 3, laryngotracheomalacia n = 3, chronic aspiration pneumonia n = 1) and malnutrition (< 2 DS) was observed in 19 children.

Six children were treated before open heart surgery with converting enzyme inhibitors because of left ventricular dilatation, 7 were treated with prostaglandins because of ductus arteriosus-dependent heart disease and 3 children were under  $\beta$ -blockers because of obstruction of left ventricular outflow track.

All children had a transthoracic echocardiography prior to CPB; left ventricular ejection fraction was evaluated at 60 % (25 to 78) with normal values (> 50 %) observed in 34 patients (87 %). Ventricular diastolic function was not assessed.

Eleven children were cyanotic (SpO<sub>2</sub> < 90 %) prior to the surgery because of their congenital heart disease. Open heart surgeries were as follows: arterial switch (n = 9), repair of complete atrioventricular canal (n = 6), repair of ventricular septal defect (n = 6), total repair of Tetralogy of Fallot (n = 4), pulmonary valvuloplasty (n = 3), repair of coarctation and ventricular septal defect closure (n = 2), repair of interrupted aortic with ventricular septal defect closure (n = 2), repair of double-outlet right ventricle (n = 2), repair of pulmonary artery stenosis (n = 2), pulmonary valvular replacement (n = 2), repair of truncus arteriosus (n = 1). Surgery with deep hypothermic circulatory arrest was necessary in 11 children.

In the operating room, all children required the following: a red blood cell transfusion, fresh frozen plasma administration, neuromuscular blocking agents, hypnotic and opioid drug infusion. Ultrafiltration of 650 ml (250 to 1200) of fluid during CPB was performed to achieve a negative fluid balance and hematocrit at 44 % (35 to 47).

Milrinone and Ep were initiated just before weaning from CPB, with an infused Ep dose of  $0.07 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (0.01 to 0.23) and an infusion milrinone dose of  $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  (0.2 to 0.7). Milrinone infusion was stopped after 1.5 days (1 to 13).

Delayed sternal closure occurred in 4 patients. Postoperative left ventricular ejection fraction under Ep and milrinone infusion was at 60 % (30 to 70) with normal values (> 50 %) observed in 34 patients (87 %). CVP and LAP were 11 (8 to 15) mmHg and 8 (6 to 14) mmHg, respectively. Four children exhibited supraventricular tachycardia, 1 had a ventricular tachycardia and 5 had a transient atrioventricular block which required external cardiac pacing. Urine output was  $4.5 \text{ mL} \cdot \text{kg} \cdot \text{h}^{-1}$  (0.8 to 7.5) while pH, plasma  $\text{HCO}_3^-$  ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) and plasma ionized calcium ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) levels were: 7.39 (7.27 to 7.45); 24 (20 to 26) and 1.28 (1.12 to 1.5), respectively. All children required diuretics whereas none were under corticosteroid therapy during the 6 hours following the surgery. Ten children needed inhaled nitric oxide for pulmonary arterial hypertension during postoperative course. Endotracheal mechanical ventilation was performed for all patients during 2.1 days (1 to 17). None of the patients required renal replacement therapy and none had a liver injury according to PT and/or Factor V levels (lower than 50 % for at least 24 hours). None of the children died during their pCVICU stay. Finally, 9 children (23%) had a LCOS according to the classical definition. Table 1 summarizes overall patient characteristics.

### **Epinephrine pharmacokinetics:**

The increase in Ep concentration during infusion was significant:  $2.94 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  (0.37 to 71) compared to baseline Ep concentration,  $0.062 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  (0.037 to 0.25) ( $P < 0.001$ ).

A one-compartment open model with linear elimination adequately described the Ep time-courses. The pharmacokinetic parameters were V, CL and q0. The residual variability was ascribed to a proportional model. BW was the main covariate influencing CL and q0 ( $P < 0.001$ ). Both PWR estimates for q0 and CL were close to 1 (1.02 and 1.03), however CL and q0 were poorly estimated (relative standard errors > 50%). Hence, these power values were fixed to  $\frac{3}{4}$  according to the BW-based allometric rule. The BW effect improved the model: the CL and q0 BSVs were decreased from 1.33 and 1.42 to 1.16 and 1.26 respectively when PWR was estimated, but these BSVs were further decreased to 1 and 1.1 respectively when PWR was fixed at  $\frac{3}{4}$ . Concomitantly, BIC decreased from 214.2 to 204.4 when PWR was estimated and decreased to 198.8 when PWR was fixed to  $\frac{3}{4}$ . Because V could not be accurately estimated and due to the hydrophilic nature of Ep, V was assumed to be equal to the circulating volume. No other covariate (gender, pH, temperature, RACHS-1 categories, creatinine clearance, gestational age, cyanosis, malnutrition) influenced the pharmacokinetics. The final relationship for Ep CL and q0 was:  $CL(BW_i) = \theta_{CL} \times (BW_i)^{3/4}$  and  $q_0(BW_i) = \theta_{q_0} \times (BW_i)^{3/4}$ , then  $\theta_{CL} (\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}) = 2$ ,  $\theta_{q_0} (\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}) = 0.15$  where  $\theta_{CL}$  and  $\theta_{q_0}$  are typical unit clearance and endogenous production rate. For an individual weighing 10 kg, Ep CL, q0, V and  $T_{1/2}$  were:  $CL(10\text{kg}) = 2 \times 10^{3/4} = 11.2 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ ,  $q_0(10\text{kg}) = 0.15 \times 10^{3/4} = 0.84 \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ ,  $V(10\text{kg}) = 0.08 \times 10 = 0.8 \text{ L}$  and  $T_{1/2}(10\text{kg}) = [\log_2 \times V(10\text{kg}) / CL(10\text{kg})] \times 60 = 3 \text{ min}$ .

Table 2 summarizes the final population estimates. All parameters were estimated with good precision. Figure 2 depicts the VPC and shows that the observed concentrations were well centered around the simulated median predictions.

## Epinephrine hemodynamics:

After initiation of Ep infusion, HR and MAP values increased significantly from 135 beats.min<sup>-1</sup> (70 to 180) and 51 mmHg (25 to 65) to 159 beats.min<sup>-1</sup> (80 to 212) and 66 mmHg (30 to 94) respectively,  $P < 0.001$  (Figure 1). The Emax models, expressed by equations 6 to 8, explained well the variations in HR and MAP as a function of Ep concentration. The residual variability was ascribed to a proportional model. BSVs could be estimated for  $HR_0$ ,  $C_{50}HR$ ,  $SV.SVR_0$  and  $SV.SVR_{max}$ . Age was the main covariate influencing  $HR_0$  and  $SV.SVR_0$  ( $P < 0.001$ ) where  $HR_{0i} = HR_0 \times age_i^{-0.0612}$  and  $SV.SVR_{0i} = SV.SVR_0 \times age_i^{0.094}$  respectively. Including age in the model dramatically decreased the BIC (from 5998 to 5971) and improved the curve-fitting of the model. In addition, RACHS-1 category was found significant ( $P = 0.04$ ) in the estimation of  $SV.SVR_{max}$ : 0.44 and 0.26 for the {2} and {3,4} RACHS-1 categories respectively; the BSVs for  $HR_0$ ,  $C_{50}HR$ ,  $SV.SVR_0$  and  $SV.SVR_{max}$  varied from 0.19, 1.0, 0.25 and 0.32 (basic model) to 0.14, 1.22, 0.13 and 0.23 (final model). Also, the BIC decreased from 5971 (including age) to 5965 (final model).

No other covariate improved the model (including duration of aortic cross clamping, duration of CPB, deep hypothermia and milrinone dosage). The final population parameters are summarized in Table 3. The VPC plots in Figure 3 show that the observed HR and MAP values are well centered around the predicted median of the model.

### **Metabolic effects of Epinephrine:**

Both plasma glucose and lactate levels increased significantly after the initiation of Ep infusion from 6.2 mmol.L<sup>-1</sup> (4 to 10.1) and 1 mmol.L<sup>-1</sup>(0.5 to 3) to 9.85 mmol.L<sup>-1</sup> (4.9 to 23.3) and 2.1 mmol.L<sup>-1</sup>(0.9 to 7.1),  $P < 0.001$ , respectively (Figure 1). Assuming that Ep stimulated the glucose production rate, the turnover models expressed by equations 9 to 13 well described the variations in plasma glucose (G(t)) and lactate levels (L(t)). There was no significant covariate effect, including exogenous glucose supply, age and BW. The residual variability was ascribed to a constant additive model. BSVs could be estimated for  $GLY_0$ ,  $R_{GLY}$ ,  $G_{max}$  and  $LAC_0$ . All parameters were well estimated with low relative standard errors. Table 3 summarizes the population estimates. The VPC plots in Figure 4 show that the observed plasma glucose and lactate levels are well centered around the predicted median of the model.

### **Epinephrine dosing simulations:**

Using the hemodynamic model, the effects of various infusion rates of Ep on HR and MAP were assessed as a function of age and BW. As shown in Figure 5, the increase in Ep concentration versus infusion rate was linear although the increases in HR and MAP were curvilinear, due to the Ep concentration- $E_{max}$  model. Similarly, Figure 6 shows the metabolic responses for a child weighing 5 kg with 3 infusion rates: 0.02; 0.1 and 0.25  $\mu\text{g.kg.min}^{-1}$ .

## **Discussion:**

Little is known regarding the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Ep in children although this drug is used in the pediatric population. The present study using a population approach adequately described the kinetics, hemodynamic and metabolic effects of Ep in critically ill children, highlighting the between-subject variabilities which were well explained by age and BW.

### **Epinephrine pharmacokinetics:**

A one-compartment open model with linear elimination adequately described the data as previously reported [3, 5, 18]. The effect of BW using the allometric scale on clearance and Ep endogenous production improved the model and partly explained the between-subject variability [13]. This was not unexpected since endogenous rates of production and clearance of Ep are dependent on enzymatic maturation, both of which are related to age and BW [19]. With regard to endogenous Ep rate production, given that the concentrations observed following the infusion were well above 10-fold the baseline concentrations (approximately 50-fold), the contribution of possible variations in endogenous production was assumed to be negligible during the infusion. We could not adequately estimate volume of distribution since Ep concentration was measured only in steady state; however, adjusting the volume of distribution to the circulating volume is justified considering the hydrophilic nature of Ep. We did not find any effect of creatinine clearance since only 10 % of Ep is excreted unchanged via the renal route and is mainly and rapidly inactivated by either methylation via the effect of catechol-*O*-methyl transferase or oxidative deamination by monoamine oxidase into inactive metabolites excreted by the kidney [20].

In contrast to the study of Abboud et al, neither RACHS-1 categories nor duration of CBP or aortic cross clamping, which reflect the severity of illness, were found to be significant, possibly because of the small sample size and the difference in patient age and illness groups between the studies [6].

### **Epinephrine - Hemodynamic effects:**

To the best of our knowledge, this is the first study in which the hemodynamic responses to Ep in preventing LCOS were modeled. Only HR and MAP were recorded in this study. In adult volunteers, as in critically ill patients, Ep increases HR as well as MAP [8, 21, 22]. The predominant effect of Ep when administered at low dose is mediated by  $\beta$ -adrenergic receptors which increase HR and SV [22-24]. The resulting hemodynamic response may differ in children because of (i) the relative immaturity of the myocardium which precludes a significant increase in SV [25] and (ii) a variation in  $\beta_1$  and  $\beta_2$ -adrenergic receptor density related to age [26]. Furthermore, newborn and infant cardiac outputs are more dependent on an increase in HR [24]. This is confirmed by our hemodynamic model which highlighted the primary role of HR which in turn influences MAP, i.e., the  $C_{50}$  estimate for the SV.SVR product was 3 times as high as that estimated for HR, reflecting a much greater sensibility of the HR response to Ep.

The Emax models were effective in relating both HR and MAP responses to Ep concentration [27]. Measuring cardiac output is hazardous in children undergoing repair of congenital heart disease because of residual ventricular and/or auricular shunt. Hence, we could only estimate the SV.SVR product that relates MAP to HR.

Moreover, as expected, age was found to be a significant covariate which dramatically improved the model : HR was negatively related to age while the SV.SVR product increased with age. This latter finding is easy to explain since both SV and MAP increase with age [28]. Likewise, {3,4} RACHS-1 categories decreased the maximal MAP response (SV.SVR<sub>max</sub> product). This effect may be related to the role of systemic inflammatory syndrome following CBP which alters myocardial and vascular response to Ep [11]. The impact of temperature and pH on heart rate was also investigated but was not found significant.

Since milrinone was infused in all children, this could have had a confounding effect on hemodynamic responses. There are conflicting data in the literature regarding the effect of milrinone on HR, namely an increased or unchanged heart rate [29]. In the present study, none of the parameters of the hemodynamic model were found to be influenced by a dose-dependent effect of milrinone. Moreover, any possible confounding effect would be negligible since an immediate increase in heart rate was observed after Ep initiation which is not compatible with the delayed response to milrinone [30].

### **Epinephrine – Metabolic effects:**

The turnover model herein provided a valid relationship between Ep concentration and plasma glucose and lactate levels, since these metabolic responses are dependent on stimulation of glycogenolysis via the activation of  $\beta_2$ -adrenergic receptors [31]. During Ep infusion, the increases in plasma glucose and lactate levels were significant, albeit delayed as compared to the hemodynamic responses. Indeed, exogenous Ep has previously been shown to increase plasma glucose and lactate levels [8, 32].

Lactate is mainly produced via the anaerobic glycolytic breakdown of glucose to pyruvate [31]. An excessive vasoconstriction mediated by  $\alpha$ -adrenergic receptors results in lactate accumulation due to limited oxygen limited supply [33]. However, lactate may also accumulate during accelerated aerobic glycolysis driven by Ep [34] and it is unlikely that the rise in plasma lactate level is due to an excessive vasoconstrictor effect via Ep  $\alpha$ -adrenergic receptor stimulation given the low doses administered. Lastly, we believe that these increases are strongly related to Ep without confounding factors since (i) there was no significant effect of the exogenous supply of glucose, (ii) there were no other potential hyperglycemic treatments, such as corticosteroids and (iii) milrinone does not elevate glucose and/or lactate levels [35].

### **Epinephrine dosing simulations:**

Using the final model, it was possible to highlight the differences in responses to a same infusion rate according to age or BW. Therefore, these simulations allow the determination of an *a priori* dosing schedule, for specific BW and age, to produce a suitable increase in HR and MAP. Interestingly, these plots clearly show that the amplitude of HR or MAP increase following various Ep infusion rates is related to the child's BW, i.e., the lower the BW, the smaller the amplitude of increase.

### **Limitations of the study:**

The small sample size likely limited the identification of other significant covariates that could affect either the pharmacokinetics or the responses to Ep. Moreover such simulations need to be confirmed in a future clinical study.

Finally, as only children that underwent an open heart surgery with CPB were included, our results cannot be easily extended to patients with other circulatory failure etiologies.

### **Conclusion:**

This original study on pharmacokinetics, hemodynamic and metabolic effects of Ep to prevent post operative LCOS in children highlights, as expected, clear between-subject variability related to the substantial role of age and BW. Taking into account these individual characteristics should help clinicians in determining an appropriate a priori dosing regimen.

### **Competing interests:**

The authors declare that they have no competing interests

We confirm that we have all necessary and appropriate consent from child's parents involved in the study, including consent to participate in the study and consent to publish.

### **Key messages:**

In critically ill cardiac postoperative children, lower bodyweight is associated with lower epinephrine clearance.

Differences of hemodynamic responses to epinephrine are related to age and bodyweight: the lower the bodyweight, the smaller the amplitude of heart rate and mean arterial pressure increase.

Increase of plasma glucose and lactate levels was related to epinephrine concentration without any effect of age, bodyweight or exogenous glucose supply

Epinephrine dosing simulations should help the clinician in determining an appropriate *a priori* dosing regimen.

### **Authors' contributions:**

MO collected, analyzed the data and drafted the manuscript. SU analyzed the data and drafted the manuscript. OSV made substantial contributions to the analysis and interpretation of the data. AB, ID collected the data and were involved in revising the manuscript and PP was involved in critically revising the manuscript for important intellectual content. JMT conceived the study, participated in its design and coordinated and drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

### **List of abbreviations:**

A: Amount; BSV: between subject variability; BIC: Bayesian Information Criterion; BW: bodyweight; C: concentration; Circ: circulating volume; CL: clearance; CPB: cardiopulmonary bypass; CVC: central venous catheter; CVP: central venous pressure;  $C_{50}$ GLY: Ep concentration that produces 50% of the maximal response on plasma glucose level;  $C_{50}$ HR: Ep concentration that induces 50% of the maximal effect on HR;  $C_{50}$ SV.SVR: Ep concentration that induces 50% of the maximal effect on SV.SVR; Ep: epinephrine; GLY: plasma glucose level ;  $G_{max}$ : maximal increase on glucose zero-order rate production; HR: heart rate;  $HR_{max}$ : maximal HR value;  $HR_0$ : basal HR;  $k_{GLY}$ : first-order elimination rates;  $k_{LAC}$ : plasma lactate elimination rate;

LAC: plasma lactate level; LCOS: low cardiac output syndrome; MAP: mean arterial pressure; pCVICU: pediatric cardiovascular intensive care unit; PC-VPC: prediction corrected visual predict check;  $q_0$ : endogenous production rate of Ep; RACHS-1: Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery 1;  $R_{GLY}$ : plasma glucose zero-order rate production; SV: stroke volume; SVR: systemic vascular resistance;  $SV.SVR_0$ : basal value of SV.SVR product;  $SV.SVR_{max}$ : maximal value of SV.SVR product; t: time;  $T_{1/2}$ : half-life; V: volume of distribution;  $\theta_{CL}$ : typical unit clearance;  $\theta_{q_0}$ : typical unit endogenous production rate.

### **Acknowledgements:**

The authors thank Marie Godard, Saphia Faked, Sandra Colas, Mame Diagne, Agnes Mougenet, Isabelle Drouet, Brigitte Hubert, Claire Martinon, Marie Ange Silicani, Vanessa Lopez, Simone Gioani, Laeticia Vaccaroni for their help in collecting data.

The funding sources were the PHRC régional (programme hospitalier de recherche clinique) AOR 11 162, 2011, « pharmacocinétique et pharmacodynamie de population des catécholamines chez l'enfant et le nouveau-né ».

### **References:**

1. Masse L, Antonacci M: **Low cardiac output syndrome: identification and management.** *Crit Care Nurs Clin North Am* 2005, **17**(4):375-83.
2. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, Bailey JM, Akbary A, Kocsis JF, Kaczmarek R, Spray TL, Wessel DL: **Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease.** *Circulation* 2003, **107**(7):996-1002.

3. Vogt W, L er S: **Prevention for pediatric low cardiac output syndrome results from the European survey EuLoCOS-Paed.** *Paediatr Anaesth* 2011,**21**(12):1176-84.
4. Roth SJ, Adatia I, Pearson GD; Members of the Cardiology Group : **Summary proceedings from the cardiology group on postoperative cardiac dysfunction.** *Pediatrics*, 2006, **117**(3 Pt 2):S40-6.
5. Fisher DG, Schwartz PH, Davis AL: **Pharmacokinetics of exogenous epinephrine in critically ill children.** *Crit Care Med* 1993, **21**(1):111-7.
6. Abboud I, Lerolle N, Urien S, Tadi  JM, Leviel F, Fagon JY, Faisy C: **Pharmacokinetics of epinephrine in patients with septic shock: modelization and interaction with endogenous neurohormonal status.** *Crit Care* 2009, **13**(4):R120.
7. Booker PD: **Pharmacological support for children with myocardial dysfunction.** *Paediatr Anaesth* 2002, **12**(1):5-25.
8. Valverde E, Pellicer A, Madero R, Elorza D, Quero J, Cabañas F: **Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes.** *Pediatrics* 2006, **117**(6):e1213-22.
9. Allegaert K, Langhendries JP, van den Anker JN: **Educational paper: Do we need neonatal clinical pharmacologists?** *Eur J Pediatr* 2013, **172**(4):429-35.
10. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI: **Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002, **123**(1):110-8.
11. Bronicki RA, Chang AC: **Management of the postoperative pediatric cardiac surgical patient.** *Crit Care Med* 2011, **39**(8):1974-84.
12. Guillemin A, Troupel S, Galli A: **Determination of catecholamines in plasma by high-performance liquid chromatography.** *Clin Chem* 1988, **34**(9):1913-4.
13. Anderson BJ, Holford NH: **Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics.** *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008, **48**:303-32.
14. Riley AA, Arakawa Y, Worley S, Duncan BW, Fukamachi K: **Circulating blood volumes: a review of measurement techniques and a meta-analysis in children.** *ASAIO J* 2010, **56**(3):260-4.
15. Milnor WR. In *Hemodynamics*. Edited by Williams & Wilkins. Baltimore; 1982:157-271.
16. Kuhn E, Lavielle M: **Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models.** *Comput Stat Data Analysis* 2005, **49**:1020-30.

17. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO: **Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models.** *AAPS J* 2011, **13**(2):143-51.
18. Clutter WE, Bier DM, Shah SD, Cryer PE: **Epinephrine plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man.** *Clin Invest* 1980, **66**(1):94-101.
19. Steinberg C, Notterman DA: **Pharmacokinetics of cardiovascular drugs in children. Inotropes and vasopressors.** *Clin Pharmacokinet* 1994, **27**(5):345-67.
20. Kopin IJ: **Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance.** *Pharmacol Rev* 1985, **37**(4):333-64.
21. Gillies M, Bellomo R, Doolan L, Buxton B: **Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery -- a systematic literature review.** *Crit Care* 2005, **9**(3):266-79.
22. Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, Chapman MJ, Leppard P: **Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose profile analysis.** *Crit Care Med* 1993, **21**:70-77.
23. Chernow B, Rainey TG, Lake CR: **Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine.** *Crit Care Med* 1982, **10**(6):409-16.
24. Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gayá F, Quero J, Cabañas: **Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial.** *Pediatrics* 2005, **115**(6):1501-12.
25. Perloff WH. **Cardiovascular problems in pediatric critical care.** In *Physiology of the heart and circulation*. Edited by Swedlow DB, Raphaely RC, editors. New York: Livingstone; 1986: 1-86.
26. Kozlik R, Kramer HH, Wicht H, Krian A, Ostermeyer J, Reinhardt D: **Myocardial beta adrenoceptor density and the distribution of beta1 and beta2 subpopulations in children with congenital heart disease.** *Eur J Pediatr* 1991, **150**: 388-394.
27. Dewachter P, Jouan-Hureau V, Lartaud I, Bello G, de Talancé N, Longrois D, Mertes PM: **Comparison of arginine vasopressin, terlipressin, or epinephrine to correct hypotension in a model of anaphylactic shock in anesthetized brown Norway rats.** *Anesthesiology* 2006, **104**(4):734-41.
28. Cattermole GN, Leung PY, Mak PS, Chan SS, Graham CA, Rainer TH: **The normal ranges of cardiovascular parameters in children measured using the Ultrasonic Cardiac Output Monitor.** *Crit Care Med* 2010, **38**(9):1875-81.

29. Duggal B, Pratap U, Slavik Z, Kaplanova J, Macrae D: **Milrinone and low cardiac output following cardiac surgery in infants: is there a direct myocardial effect?** *Pediatr Cardiol* 2005, **26**(5):642-5.
30. Bailey JM, Miller BE, Lu W, Tosone SR, Kanter KR, Tam VK: **The pharmacokinetics of milrinone in pediatric patients after cardiac surgery.** *Anesthesiology* 1999, **90**(4):1012-8.
31. Bearn AG, Billing B, Sherlock S: **The effect of adrenaline and noradrenaline on hepatic blood flow and splanchnic carbohydrate metabolism in man.** *J Physiol* 1951, **115**(4):430-41.
32. Levy B: **Bench-to-bedside review: Is there a place for epinephrine in septic shock?** *Crit Care* 2005, **9**(6):561-5.
33. Duke T: **Dysoxia and lactate.** *Arch Dis Child* 1999, **81**:343–350.
34. Levy B: **Lactate and shock: the metabolic view.** *Curr Opin Crit Care* 2006, **12**:315-321.
35. Heringlake M, Wernerus M, Grünefeld J, Klaus S, Heinze H, Bechtel M, Bahlmann L, Poeling J, Schön J: **The metabolic and renal effects of adrenaline and milrinone in patients with myocardial dysfunction after coronary artery bypass grafting.** *Crit Care* 2007, **11**(2):R51.

#### Figure Legends

##### Figure 1:

Box and whisker plots of heart rate (A) ( $P < 0.001$ ), mean arterial pressure (B) ( $P < 0.001$ ), plasma glucose (C) ( $P < 0.001$ ) and lactate levels (D) ( $P < 0.001$ ) before and during epinephrine infusion.

##### Figure 2:

PC-VPC (prediction corrected-visual predictive check) for Ep concentrations versus time in minutes. The green lines depict the 5<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentiles of observed data; the areas represent the 95% confidence interval around the simulated percentiles. Time “0 min” represents the starting time of epinephrine infusion.

**Figure 3:**

PC-VPC (prediction corrected-visual predictive check) for heart rate (A) and mean arterial pressure (B) observations versus time in minutes. The green lines depict the 5<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentiles of observed data; the areas represent the 95% confidence interval around the simulated percentiles. Time “0 min” represents the starting time of epinephrine infusion.

**Figure 4:**

PC-VPC (prediction corrected-visual predictive check) for plasma glucose level (A) and plasma lactate level (B) observations versus time in minutes. The green lines depict the 5<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentiles of observed data; the areas represent the 95% confidence interval around the simulated percentiles. Time “0 min” represents the starting time of epinephrine infusion.

**Figure 5:**

Dosing simulations depicting the increases in epinephrine concentration and hemodynamic responses as a function of administered infusion rate in children of different bodyweights and ages for patients with a RACHS-1 category of 2.

**Figure 6:**

Time-course simulations of epinephrine concentration, plasma glucose and lactate levels following 0.02 to 0.25  $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  epinephrine infusions in a child weighing 5 kg.

**Table1: Patient characteristics**

<b>Patient Characteristics (n = 39)</b>	<b>Values</b>
<b>Demographics</b>	
Age, months	3.9 (0.1 to 189)
Gender, male, n (%)	26 (66.6 %)
Body weight, Kg	4.5 (2.5 to 58)
<b>Preoperative physiological profile</b>	
RACHS-1, categories, median (range)	3 (2 to 4)
Category 2, n	16
Category 3, n	17
Category 4, n	6
Prothrombin activity (%)	80 (50 to 100)
Creatinine Clearance ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{(2)-1}$ )	91 (22 to 200)
<b>Per operative course</b>	
Duration of CPB (min)	107 (52 to 222)
Aortic cross clamping time (min)	64 (9 to 140)
<b>Postoperative course</b>	
Ep infusion duration (days)	1.5 (1 to 13)
pCVICU length of stay (days)	3 (2 to 23)
<b>Baseline kinetic and dynamic parameters</b>	
Ep concentration ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	0.062 (0.037 to 0.25)
Heart rate ( $\text{beats}\cdot\text{min}^{-1}$ )	135 (70 to 180)
Mean arterial pressure (mmHg)	51 (25 to 65)
Plasma glucose level ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	6.2 (4 to 10.1)
Plasma lactate level ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	1 (0.5 to 3)

RACHS, Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery 1; CPB, cardiopulmonary bypass; Ep, epinephrine; pCVICU, pediatric cardiovascular intensive care unit; n, number

**Table 2: Population pharmacokinetic parameters**

Pharmacokinetic parameters	Estimate	RSE (%)
$\theta_{CL}$ (L.h <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	2	17
$\theta_{BW}$ (CL(BW <sub>i</sub> ) = $\theta_{CL}$ x BW <sub>i</sub> <sup>3/4</sup> )	0.75 (fixed)	NA
$\theta_{q0}$ (μg.h <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	0.15	19
$\theta_{BW}$ (q0(BW <sub>i</sub> ) = $\theta_{q0}$ x BW <sub>i</sub> <sup>3/4</sup> )	0.75 (fixed)	NA
V (L) for a 10 Kg individual	0.8	NA
T <sub>1/2</sub> (min), for a 10 Kg individual	3	NA
$\eta_{CL}$ (square root of $\omega^2_{CL}$ )	1	14
$\eta_{q0}$ (square root of $\omega^2_{q0}$ )	1.1	13
Residual variability (proportional)	0.3	15
Correlation ( $\eta_{CL}$ , $\eta_{q0}$ )	0.88	5

The volume of distribution of epinephrine was ascribed to the circulating volume, estimated as a function of bodyweight (see methods)

CL, elimination clearance; q0, endogenous production rate; V, volume of distribution; CV, circulating volume;  $\theta_{CL}$ , typical unit clearance;  $\theta_{q0}$ , typical unit endogenous production rate;  $\theta_{BW}$ , bodyweight influential parameter ; T<sub>1/2</sub>, half-life

RSE (%), relative standard error;  $\eta$ , between subject variability (BSV); BW, bodyweight; NA, not applicable

**Table 3: Hemodynamic and metabolic population parameters**

<b>Hemodynamic parameters</b>	<b>Estimate</b>	<b>RSE (%)</b>
HR <sub>0</sub> (b.min <sup>-1</sup> )	133	3
θ <sub>age</sub> (HR <sub>0i</sub> = HR <sub>0</sub> × age <sub>i</sub> <sup>-0.061</sup> )	-0.061	18
HR <sub>max</sub> (b.min <sup>-1</sup> )	180	3
C <sub>50</sub> HR (µg.L <sup>-1</sup> )	5.71	37
SV.SVR <sub>0</sub>	0.31	3
θ <sub>age</sub> ( SV.SVR <sub>0i</sub> = SV.SVR <sub>0</sub> × age <sub>i</sub> <sup>0.094</sup> )	0.094	14
SV.SVR <sub>max</sub> , RACHS-1 = category 2	0.44	20
SV.SVR <sub>max</sub> , RACHS-1 = categories 3,4	0.26	20
C <sub>50</sub> SV.SVR (µg.L <sup>-1</sup> )	18	59
η <sub>HR0</sub> (square root of ω <sup>2</sup> <sub>HR 0</sub> )	0.14	14
η <sub>C50 HR</sub> (square root of ω <sup>2</sup> <sub>C 50 HR</sub> )	1.22	17
η <sub>SV.SVR0</sub> (square root of ω <sup>2</sup> <sub>SV.SVR0</sub> )	0.13	17
η <sub>SV.SVRmax</sub> (square root of ω <sup>2</sup> <sub>SV.SVRmax</sub> )	0.23	42
Residual variability (proportional)		
- HR	0.08	4
- MAP	0.16	4
<b>Metabolic parameters</b>	<b>Estimate</b>	<b>RSE (%)</b>
GLY <sub>0</sub> (mmol.L <sup>-1</sup> )	5.46	5
G <sub>max</sub>	1.69	6
R <sub>GLY</sub> (mmol.L <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	0.04	25
C <sub>50</sub> GLY (µg.L <sup>-1</sup> )	0.52	9
LAC <sub>0</sub> (mmol.L <sup>-1</sup> )	1.23	7
η <sub>GLY0</sub> (square root of ω <sup>2</sup> <sub>GLY 0</sub> )	0.21	23
η <sub>Gmax</sub> (square root of ω <sup>2</sup> <sub>Gmax</sub> )	0.213	26
η <sub>RGLY</sub> (square root of ω <sup>2</sup> <sub>RGLY</sub> )	1	21
η <sub>LAC0</sub> (square root of ω <sup>2</sup> <sub>LAC0</sub> )	0.33	18
Residual variability (constant additive)		
- GLY (mmol.L <sup>-1</sup> )	2.23	5
- LAC (mmol.L <sup>-1</sup> )	0.5	11

HR<sub>0</sub>, basal heart rate; HR<sub>max</sub> , maximal HR; C<sub>50</sub>HR , Ep concentration producing 50% of HR<sub>max</sub>; SV.SVR, product of stoke volume by systemic vascular resistances; SVSVR<sub>0</sub> , basal SV.SVR value; SV.SVR<sub>max</sub> , maximal SV.SVR value; C<sub>50</sub>SV.SVR , Ep concentration producing 50% of SV.SVR<sub>max</sub>; RACHS-1, Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery 1; GLY<sub>0</sub>, basal plasma glucose level ; R<sub>GLY</sub>, Glucose zero-order production rate; G<sub>max</sub>, relative maximal increase in R<sub>GLY</sub>; C<sub>50</sub>GLY, Ep concentration that produces 50% of the maximal response on plasma glucose level, LAC<sub>0</sub>, basal plasma lactate level ; RSE (%), relative standard error; η, between subject variability (BSV) ; θ<sub>age</sub>, age influential parameter

Figure 1 A :

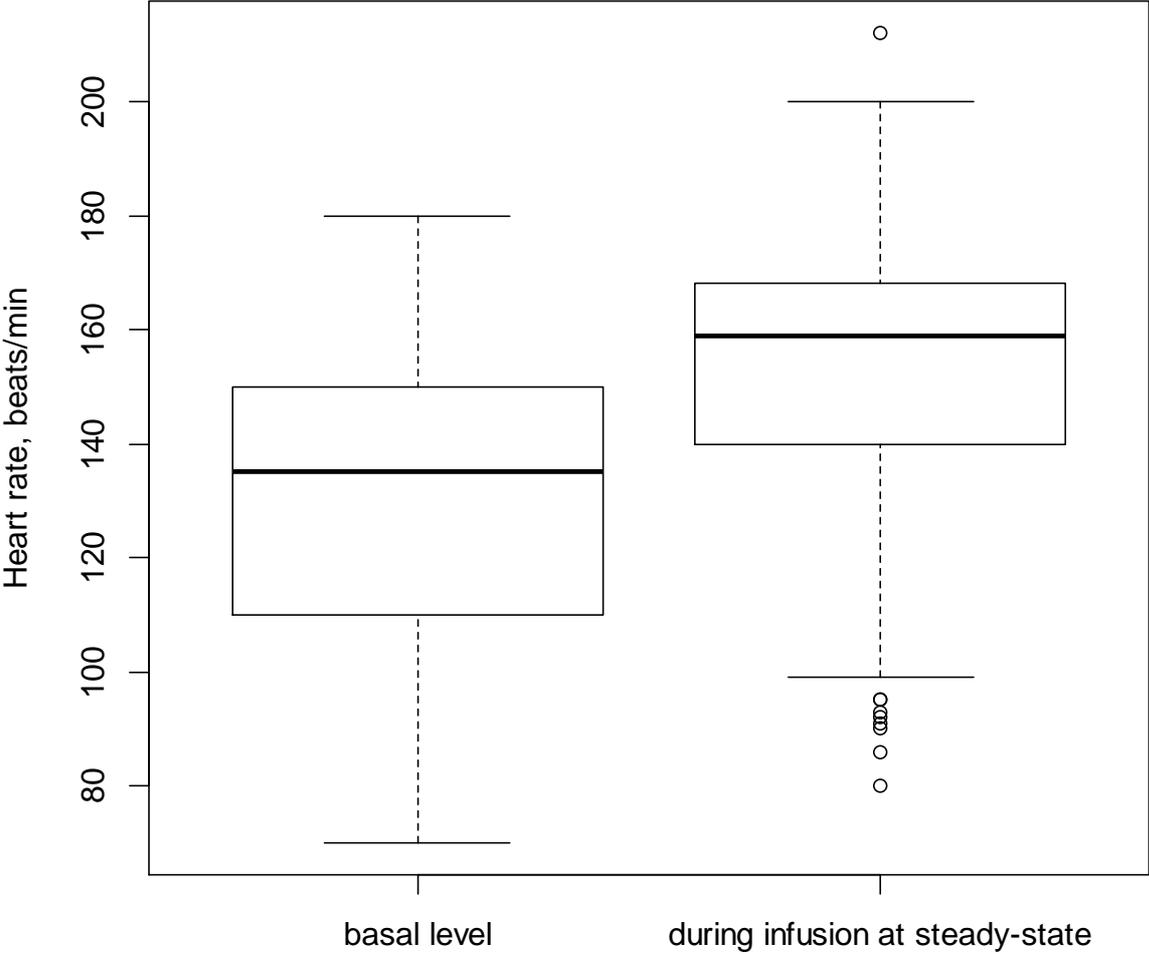


Figure 1 B :

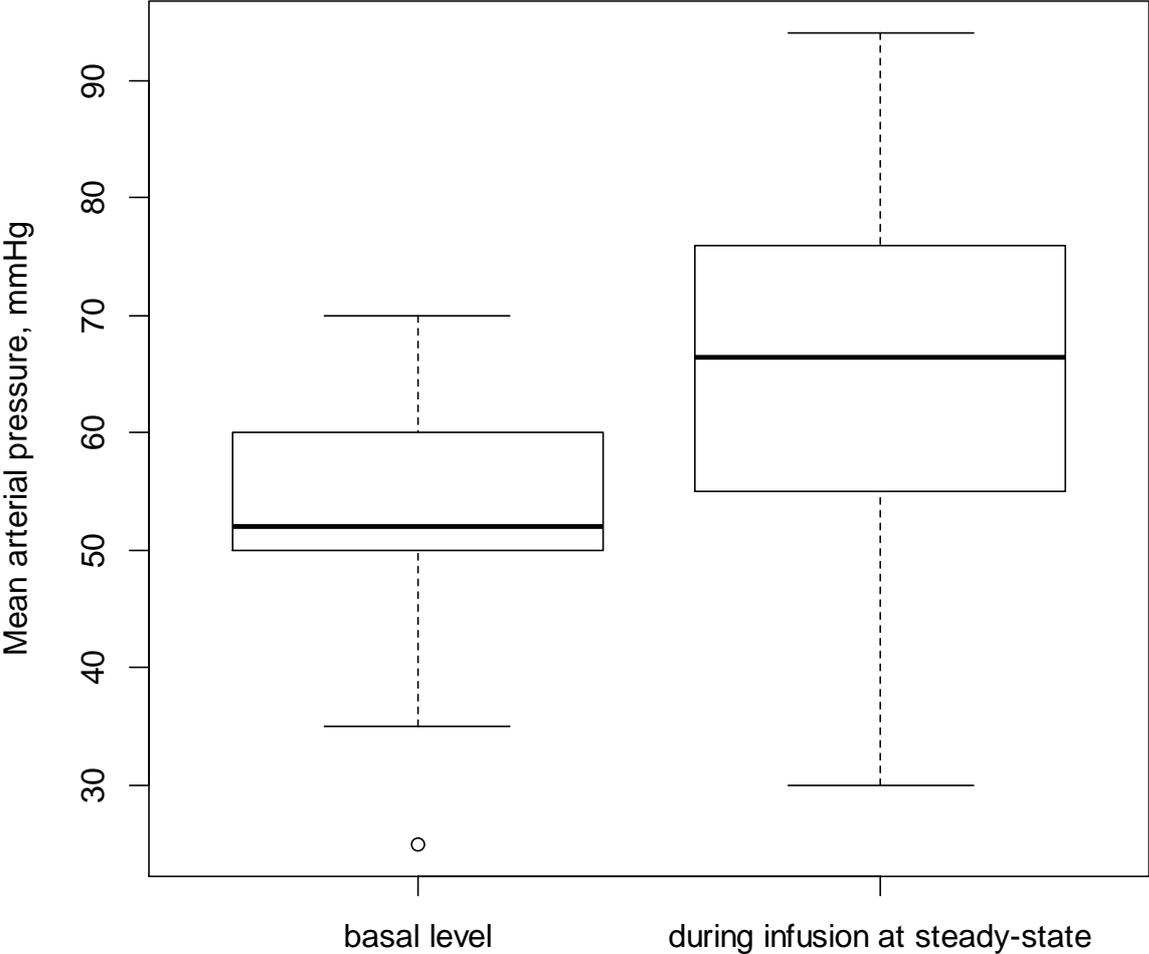


Figure1 C :

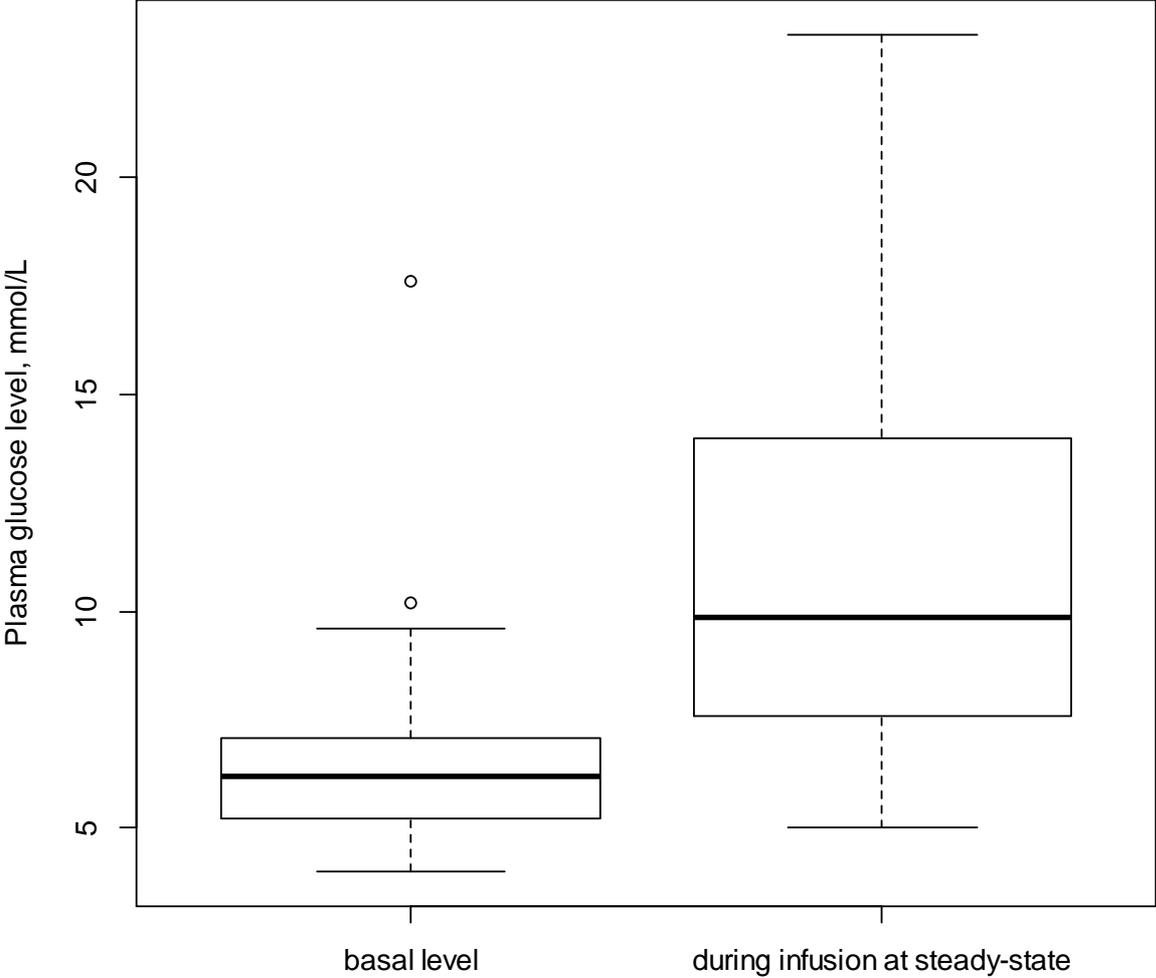


Figure1 D :

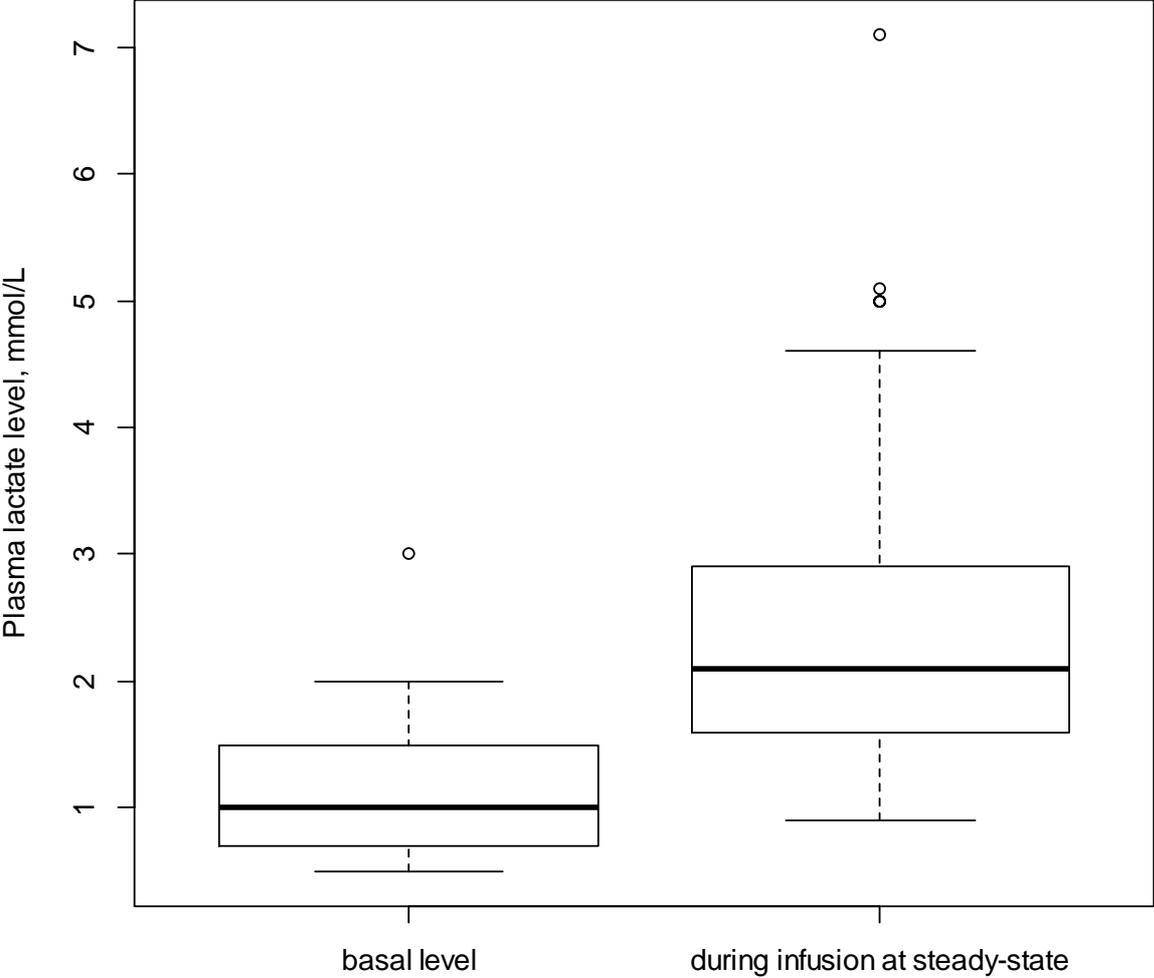


Figure 2 :

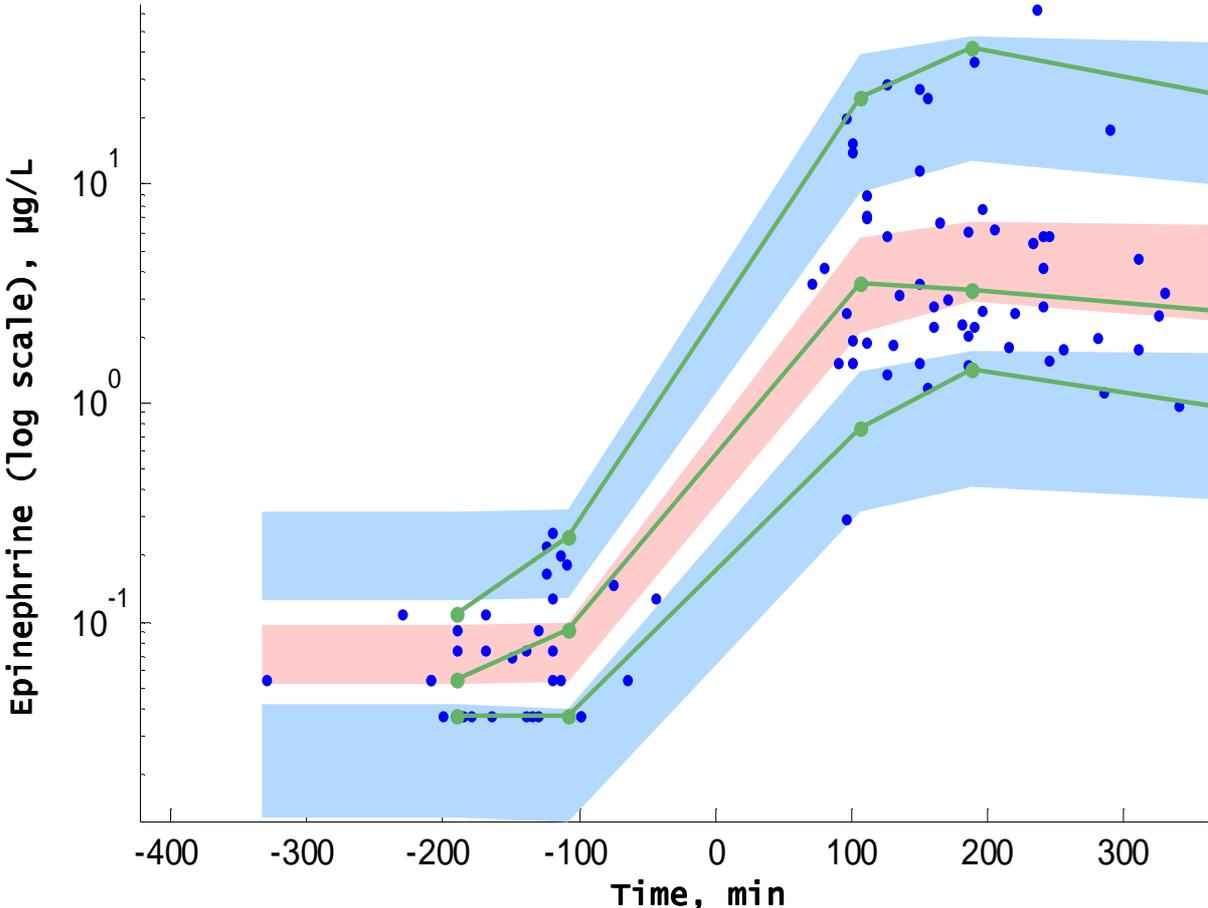


Figure 3 A :

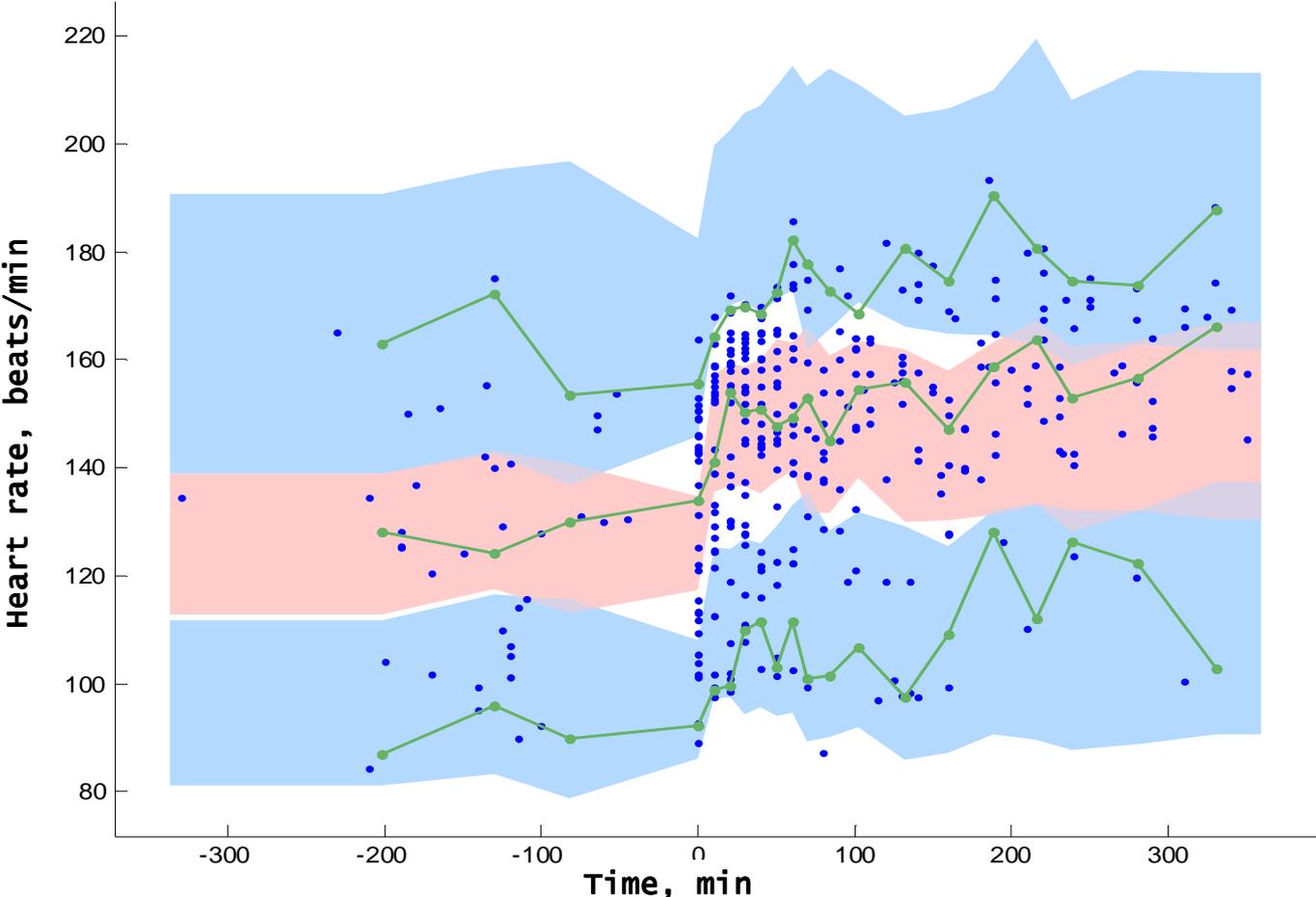


Figure 3 B :

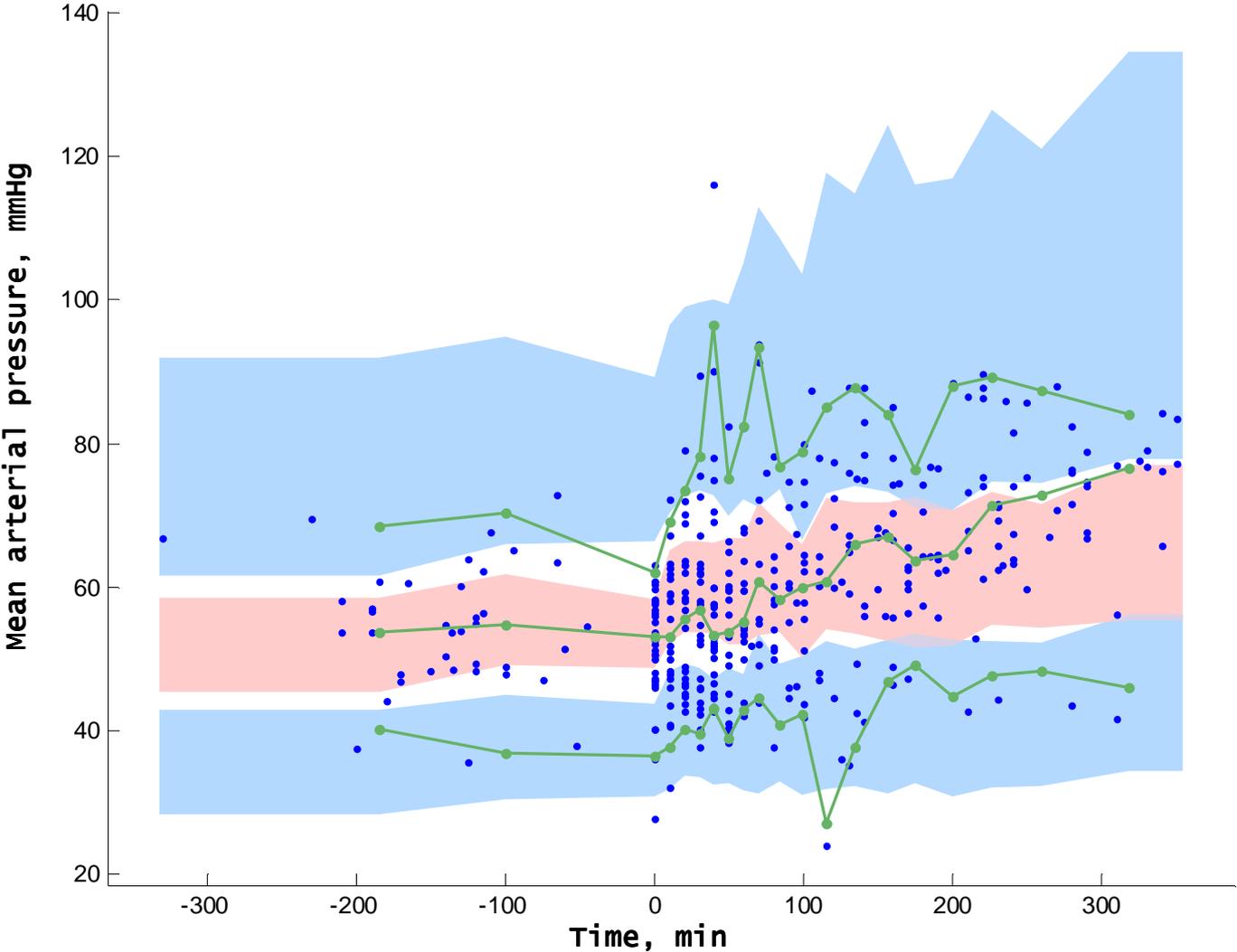


Figure 4 A :

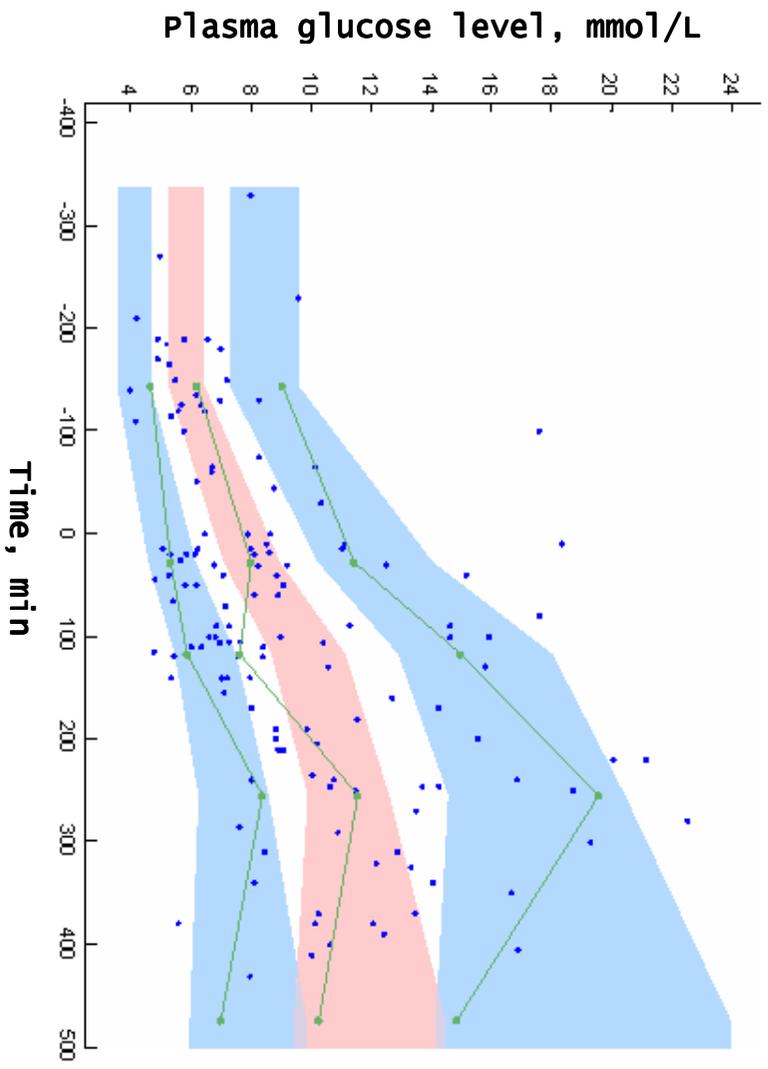
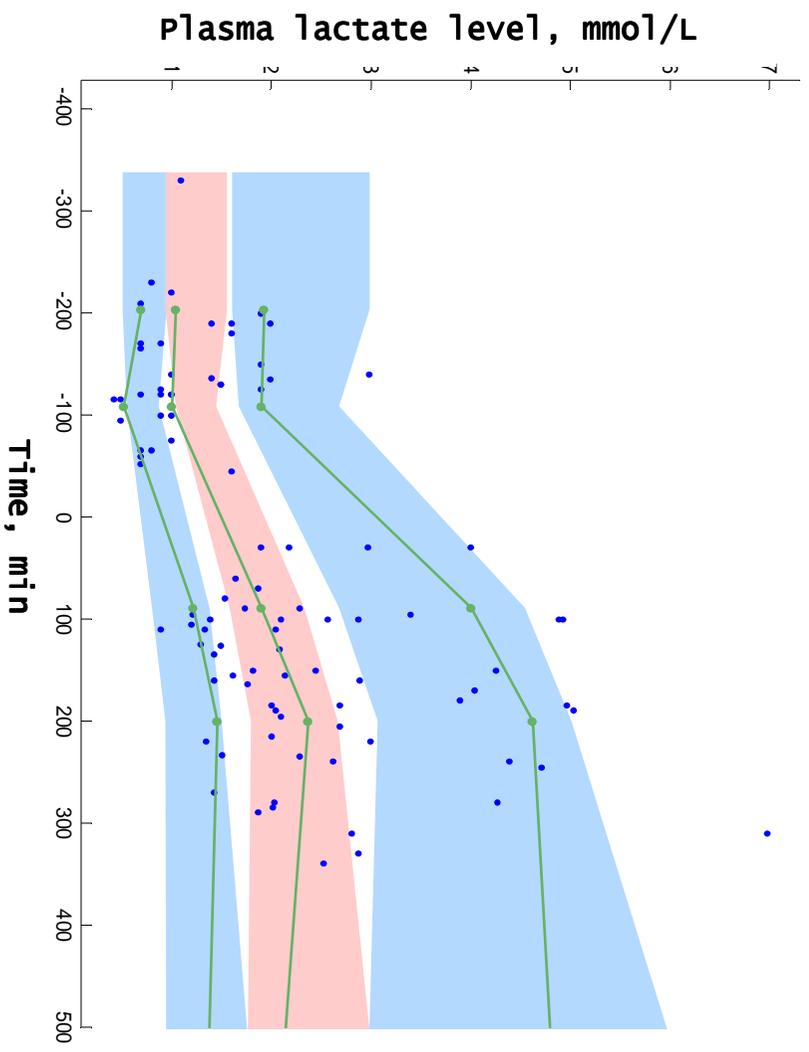


Figure 4 B :



**Figure 5 :**

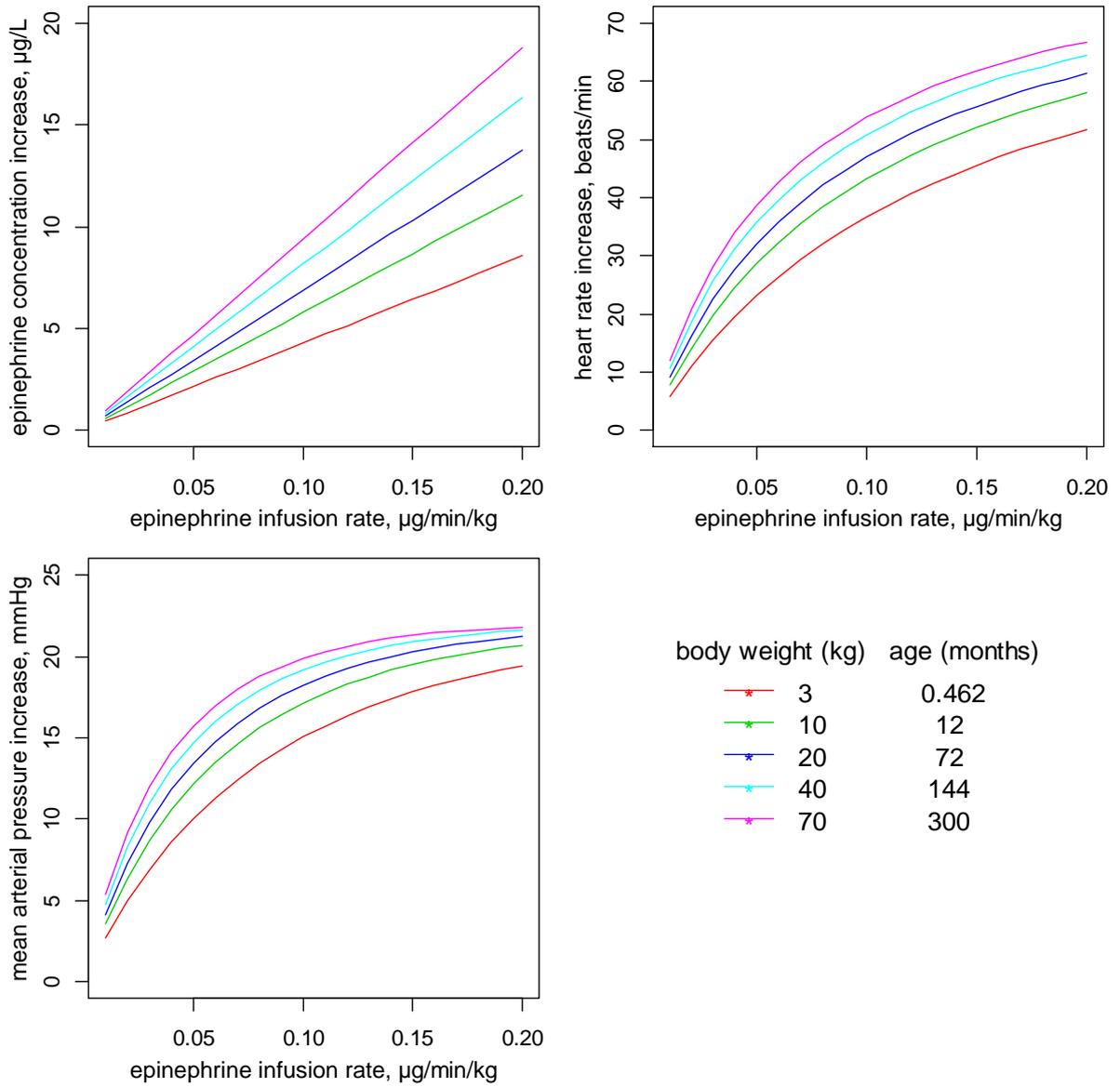
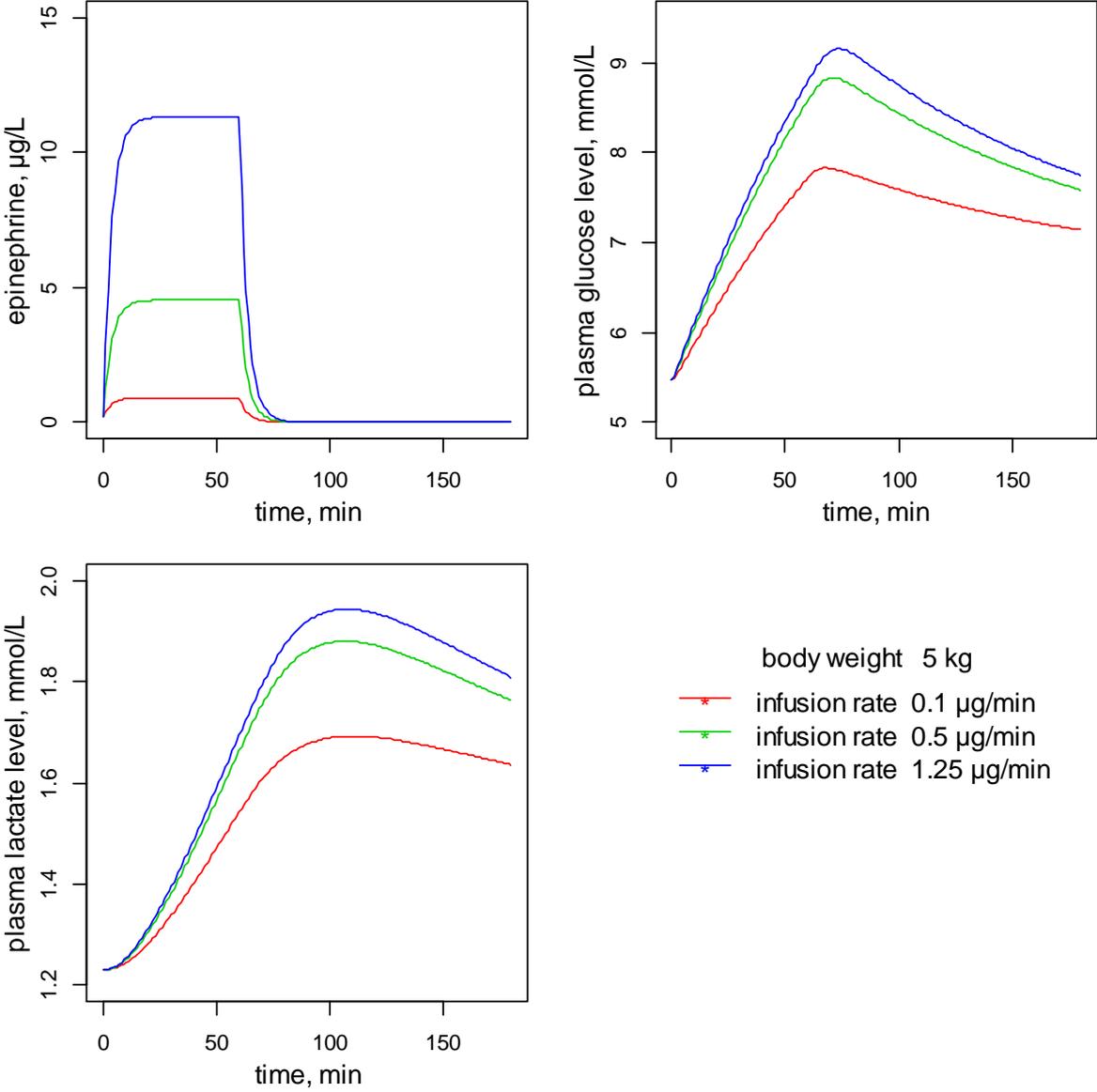
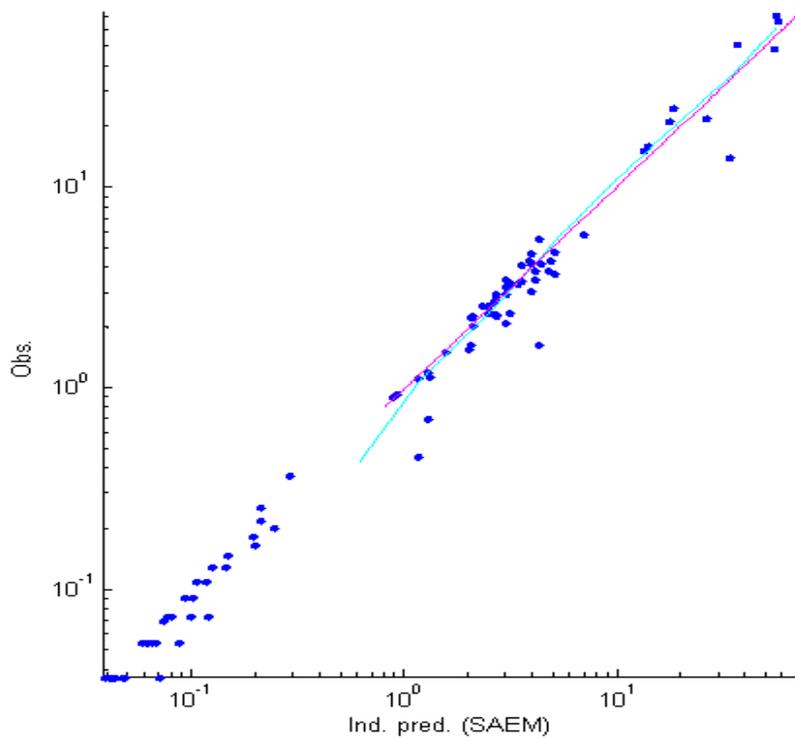


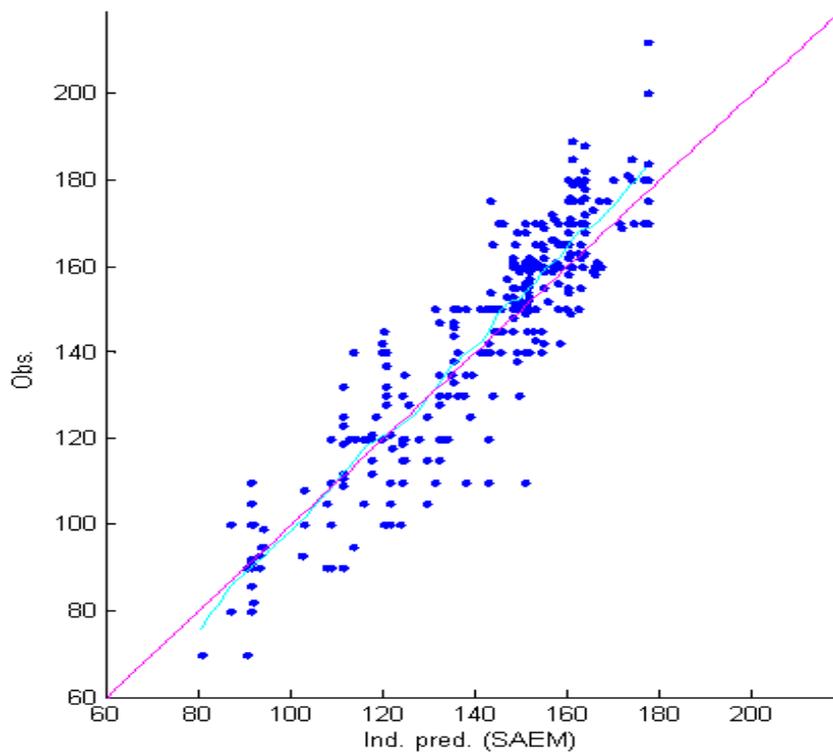
Figure 6:



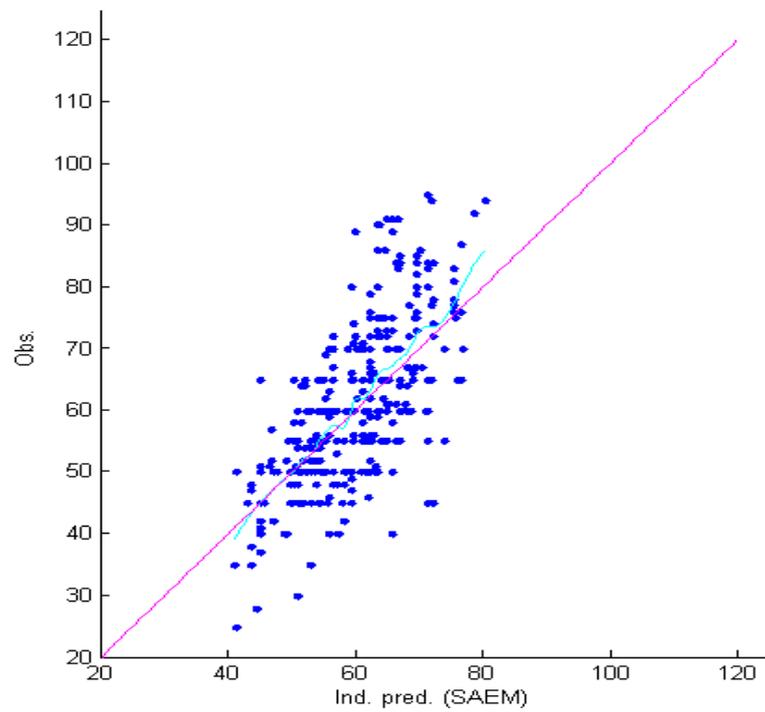
### C. Résultats complémentaires:



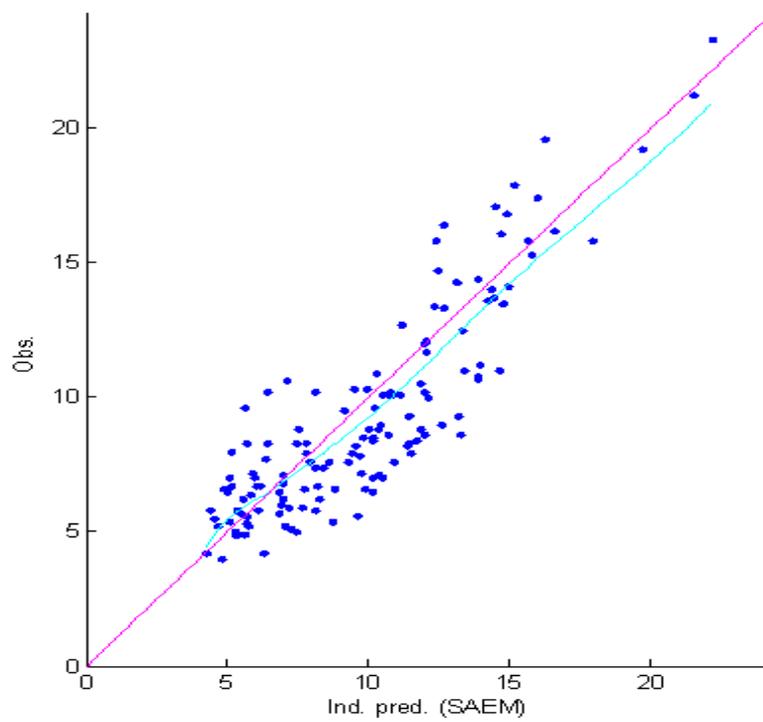
**Figure 7** : adéquation entre les concentrations individuelles prédites et observées ( $\mu\text{g.L}^{-1}$ ) :



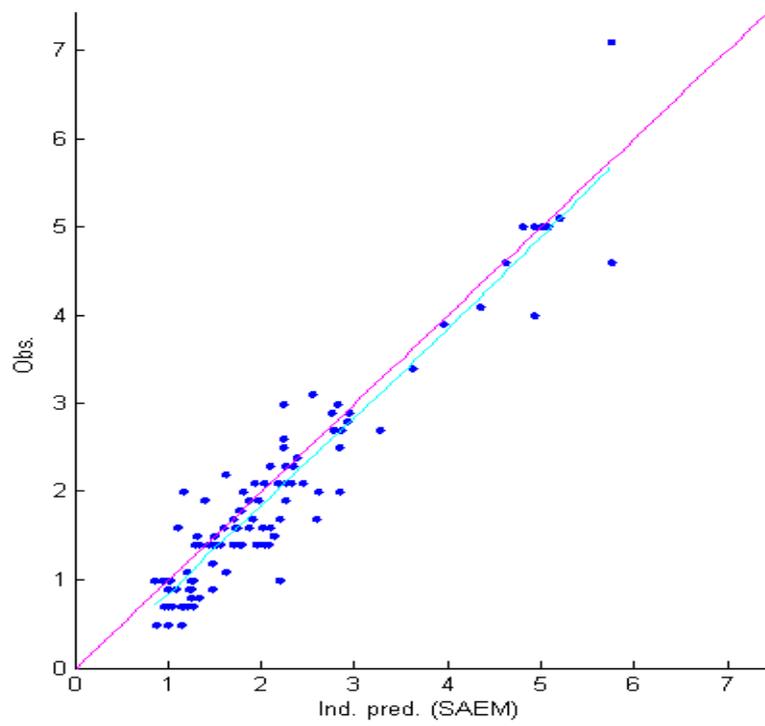
**Figure 8**: adéquation entre les FC individuelles prédites et observées ( $\text{b.min}^{-1}$ )



**Figure 9:** adéquation entre les PAM individuelles prédites et observées (mmHg)



**Figure 10:** adéquation entre les glycémies individuelles prédites et observées (mmol.L<sup>-1</sup>)



**Figure 11:** adéquation entre les lactatémies individuelles prédites et observées (mmol.L<sup>-1</sup>)

## **D. Discussion:**

Cette étude de 39 enfants a rempli ses objectifs malgré des limites inhérentes à un petit nombre de patients.

### **Population d'étude :**

Seize enfants sur 55 ont du être exclus. Ce nombre est relativement important, il témoigne de la difficulté de réaliser des études de ce type dans un contexte de réanimation et d'instabilité hémodynamique, de surcroît chez l'enfant. Les 39 enfants inclus dans l'étude avaient, pour moitié d'entre eux, moins de 4 mois et un poids inférieur à 4.5 kg. Il s'agissait donc d'une population très jeune. Ceci s'explique par la pathologie sous jacente qui nécessite le plus souvent une chirurgie réparatrice la première année de la vie. La définition du risque de bas débit cardiaque postopératoire est non consensuelle et l'administration de l'adrénaline chez nos 39 enfants a été décidée selon un protocole local dont la rigueur est discutable ; néanmoins ce traitement a été débuté pour tous les patients au même moment : à la fin de l'intervention chirurgicale. D'une façon assez surprenante, la mortalité était nulle pendant le séjour en réanimation, mais nous ne disposons pas du suivi de ces patients. Ce bon pronostic pourrait être expliqué par la relative bonne fonction cardiaque préalable (normale pour 90 % des patients), l'absence de dysfonction rénale ou hépatique dans les suites opératoires. Enfin, l'évaluation hémodynamique invasive telle que la mesure continue du débit cardiaque était limitée par l'âge et la pathologie de notre population.

Ainsi la persistance des shunts intracardiaques rendait difficile l'évaluation non invasive du débit cardiaque.

### **Pharmacocinétique :**

#### *Construction du modèle :*

Il n'y a qu'un seul exemple de modélisation pharmacocinétique de l'adrénaline dans la littérature. Il s'agit de l'étude de Abboud et al. Trente huit patients en choc septique avaient été étudiés. La concentration d'adrénaline endogène avait été mesurée. La modélisation était effectuée à l'aide du logiciel NONMEM. Le modèle de structure était monocompartimental avec une élimination d'ordre 1 ; et l'essai d'un modèle « saturable » avec une élimination de type Michaelis Menten n'améliorait ni les estimations ni les prédictions. La variabilité interindividuelle était estimée selon un modèle exponentiel. La variabilité résiduelle était fixée selon un modèle proportionnel et additif, respectivement à 10 % et à  $0.1 \text{ nmol.L}^{-1}$  des concentrations d'adrénaline [261].

Pour notre étude, une première étape a été d'identifier une différence par une comparaison non paramétrique (test de Wilcoxon) entre les concentrations de base (avant le début de la perfusion) et celles recueillies sous adrénaline. Cette étape nous a permis de démontrer une augmentation significative témoignant d'un effet de l'adrénaline.

Le choix du modèle de structure était simple : le modèle monocompartimental avec une élimination d'ordre 1 permettait une estimation satisfaisante de la CL et de la production endogène.

En l'absence de dosages à l'arrêt de la perfusion d'adrénaline, le volume de distribution n'était pas correctement estimé, il a été donc fixé (voir ci après). L'estimation de la variabilité interindividuelle était également satisfaisante selon un modèle exponentiel. Nous avons choisi un modèle d'erreur résiduelle de type proportionnel. Ce dernier améliorait la concordance entre les concentrations prédites et observées, ce d'autant que les valeurs des concentrations d'adrénaline variaient d'un facteur multiplicatif allant jusqu'à 100. Ainsi, ce modèle d'erreur pouvait donner le même poids à toutes les données et les valeurs faibles étaient mieux prises en compte. Le choix des covariables concernait essentiellement des facteurs constitutionnels (sexe, terme de naissance), liés au développement (poids, âge), les fonctions d'organe de catabolisme et d'élimination du traitement (foie, taux de prothrombine ; le rein, la clairance de la créatinine), des facteurs liés à la pathologie (score de gravité, durée d'intervention chirurgicale, hypoxie, durée de clampage aortique, pH, température) et les traitements associés (milrinone). Seule la covariable « poids » améliorait le modèle pharmaco-statistique selon l'équation suivante :

$$CL = \theta_{CL} \times \text{poids}^{\beta_{CL}}$$

L'estimation de l'exposant  $\beta$  permettait l'amélioration du modèle. Toutefois, lorsqu'il était fixé à 0.75 selon la règle d'allométrie, l'amélioration était plus sensible.

L'évaluation du modèle s'est appuyée sur des méthodes de validation interne par les « Visual Predictive Checks » (VPC), mais aussi sur les graphiques de diagnostics. Ceux-ci nous permettaient de choisir le modèle final avec un degré de validité qui nous paraissait satisfaisante.

### *Résultats :*

Conformément à d'autres études pharmacologiques classiques ou de population, le modèle décrit est monocompartimental et l'élimination est linéaire, d'ordre 1. Ce résultat est cohérent avec les propriétés de la molécule, hydrophile et de petit poids moléculaire, elle ne traverse pas les membranes plasmiques, ne s'accumule pas dans les graisses et ne se lie pas ou peu aux protéines circulantes. Son volume de distribution est pour l'essentiel extracellulaire. La courte demi-vie est également en phase avec les données décrivant le catabolisme de l'adrénaline. En effet, la principale enzyme qui est capable de transformer l'adrénaline en métabolites inactifs, la COMT, est redondante et ubiquitaire, ce qui explique l'absence de phénomène de saturation observable à la posologie utilisée dans notre étude, c'est-à-dire modérée. Ce modèle était également celui qui décrivait le mieux la pharmacocinétique de l'adrénaline chez l'adulte en choc septique ; la posologie était alors plus élevée (jusqu'à  $1.67 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) [261].

L'estimation des paramètres n'a été correctement possible que pour la clairance et la production endogène. L'estimation du volume de distribution était soit aberrante soit accompagnée d'une marge d'erreur supérieure à 50%. Ceci s'explique par les temps de recueil des observations, réalisés à l'état d'équilibre, cet état d'équilibre ne dépendant que de la clairance et du débit de perfusion. Afin de contourner cette difficulté, nous avons fixé le volume de distribution au volume circulant en raison des propriétés hydrophiles de la molécule. Ceci nous a permis d'estimer une demi-vie compatible avec les données de la littérature.

L'estimation de la production endogène a été possible grâce aux dosages réalisés avant le début de la perfusion d'adrénaline. Ce débit de production ( $0.15 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) est supérieur à celui mesuré dans d'autres études : chez le sujet sain  $0.03 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  [55] ou le sujet en choc septique  $0.04 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  [261]. Ceci peut s'expliquer par la différence des contextes, sachant que le choc septique peut avoir comme atteinte associée une « sidération » surrénalienne [308]. Après le début de la perfusion, il devenait impossible de mesurer cette production endogène avec le risque d'une mésestimation. Néanmoins l'augmentation des concentrations d'adrénaline après le début de la perfusion d'un facteur 50 ne laisse que peu de doute sur l'impact d'une éventuelle variation de la production endogène sous perfusion d'adrénaline.

Le niveau des concentrations de l'adrénaline après le début de perfusion est assez cohérent avec les deux autres travaux : celui de Fisher et al. ainsi que celui d'Abboud et al. [261-262].

Le poids a été identifié comme l'unique covariable significative. Son intégration selon un modèle allométrique a permis d'améliorer la performance prédictive du modèle ainsi que de réduire la variabilité interindividuelle associée à la clairance. Ce résultat renforce l'hypothèse selon laquelle la variabilité pharmacocinétique interindividuelle est principalement expliquée par les caractéristiques morphologiques liées au développement. Ainsi la clairance de l'adrénaline augmente avec le poids (et donc avec l'âge chez l'enfant). Chez l'enfant, la seule étude pharmacocinétique avait estimé une clairance moyenne par kg, sur 6 enfants, plus basse que celle décrite dans la population adulte. Pour un patient de 70 Kg, la clairance estimée par notre modèle est de  $50 \text{ L.h}^{-1}$ . ; ce chiffre est inférieur d'un facteur 2.5 à celui estimé dans l'étude de Abboud et al., seule étude pharmacocinétique de population publiée.

Bien que différent, l'ordre de grandeur est similaire et les populations étaient très nettement différentes (choc septique pour l'étude adulte).

La recherche d'autres covariables avait permis d'identifier la clairance de la créatinine et l'âge comme potentiellement intéressants. Ils n'ont pas permis d'améliorer le modèle en raison d'un facteur confondant évident : la très grande corrélation à l'âge et au poids et l'augmentation physiologique de la clairance de la créatinine avec l'âge et donc le poids. L'absence d'effet de la clairance de la créatinine sur celle de l'adrénaline confirme le faible impact du rein sur l'élimination de l'adrénaline sous forme active. Enfin, ni la durée de la circulation extracorporelle, ni la température, ni le score de gravité, ni l'hypoxie chronique n'ont permis d'expliquer une partie de la variabilité interindividuelle, peut-être en raison du relatif petit nombre de patients étudiés.

### **Pharmacodynamie :**

#### *Construction du modèle :*

Il n'y a pas de modèle pharmacodynamique utilisant la méthode de population qui soit à notre connaissance publié. En revanche, nous pouvons faire une analogie avec le travail de Beloeil et al qui a modélisé la pharmacodynamie de la noradrénaline chez l'adulte en choc septique ( $n = 12$ ) ou victime de traumatisme crânien ( $n = 11$ ). La modélisation de la PAM en fonction de la concentration de la noradrénaline suivait un modèle Emax. Les variabilités interindividuelle et résiduelle étaient estimées selon un modèle proportionnel.

Une première étape a été d'identifier par une comparaison non paramétrique (test de Wilcoxon) une différence entre les observations hémodynamiques de base (avant le début de la perfusion) et celles recueillies sous adrénaline. Cette étape nous a permis de démontrer une augmentation significative de la FC et de la PAM témoignant d'un effet de l'adrénaline.

Nous avons choisi pour notre étude un modèle de structure Emax. Il traduit l'interaction du ligand (adrénaline) avec son récepteur (adrénergique), saturable par ailleurs. Ce modèle décrivait l'évolution de la FC et du produit RVS.VES en fonction de la concentration d'adrénaline. Ce choix est justifié par (i) la dépendance de la PAM de la FC et du produit VES.RVS :  $PAM = (FC \times VES \times RVS) + PVC$  et (ii) le relativement faible effet direct de l'adrénaline sur la PAM aux doses utilisées dans notre étude. L'estimation de la variabilité interindividuelle était satisfaisante selon un modèle exponentiel. Nous avons choisi un modèle d'erreur résiduelle de type proportionnel. Ce dernier améliorerait la concordance entre les concentrations prédites et observées. Le choix des covariables concernait essentiellement des facteurs constitutionnels (sexe, terme de naissance), liés au développement (poids, âge), des traitements associés (milrinone), des facteurs liés à la sévérité de la pathologie (score de gravité, durée d'intervention chirurgicale, hypoxie, durée de clampage aortique, pH, température).

Comme attendu, la covariable « âge » améliorait nettement le modèle pharmacostatistique, la FC et le produit VES.RVS étant intimement liés à l'âge. De plus la covariable RACHS-1 (catégorielle) a permis aussi d'améliorer le modèle (avec le regroupement des patients des catégories 3 et 4). La covariable « posologie de la milrinone » n'était pas significative et son intégration dans le modèle était sans effet.

L'évaluation du modèle s'est appuyée sur des méthodes de validation interne par les « Visual Predictive Checks » (VPC), mais aussi sur les graphiques de diagnostics. Ceux-ci nous permettaient de choisir le modèle final avec un degré de validité qui nous paraissait satisfaisante.

La modélisation des effets métaboliques de l'adrénaline chez l'individu malade n'a jamais été, à notre connaissance, réalisée. Il existe en revanche plusieurs travaux de modélisation plus ou moins complexe de la production endogène du glucose par le foie. Ceux-ci intègrent non seulement l'action de l'adrénaline endogène mais également l'effet des autres hormones de régulation telles que le glucagon ou l'insuline. D'une façon schématique, l'évolution de la production endogène du glucose suivait un modèle d'effet indirect complexe car intégrant simultanément l'effet de l'adrénaline, du glucagon et de l'insuline endogène [309].

Le choix du modèle de structure du type « turnover » ou effet indirect est justifié par la physiologie de la production endogène du glucose et de son métabolite, le lactate. Il s'agit d'un effet enzymatique (phosphorylation enzymatique) qui est la conséquence de l'interaction de l'adrénaline avec son récepteur. Cette réponse n'est pas immédiate, comme celle d'une cellule musculaire, à l'origine des effets hémodynamiques. De plus la production endogène de glucose de base (en l'absence d'adrénaline exogène) était prise en compte et le système était considéré à l'équilibre avant le début de la perfusion. Le choix du modèle d'erreur résiduelle de type additif était le mieux adapté.

Comme pour la modélisation de la pharmacocinétique et des effets hémodynamiques, nous avons démontré par une comparaison non paramétrique (test de Wilcoxon) une différence entre les observations métaboliques de base (avant le début de la perfusion) et celles recueillies sous adrénaline. Cette étape nous a permis de démontrer une augmentation significative de la glycémie et de la lactatémie témoignant d'un effet de l'adrénaline.

Le choix des covariables concernait l'âge (il existe une évolution de la production endogène du glucose en fonction de l'âge [310], les apports exogènes en sucres, ainsi que les traitements potentiellement hyperglycémisants.

L'évaluation du modèle s'est appuyée sur les mêmes méthodes de validation que pour la pharmacocinétique et les effets hémodynamiques.

#### *Résultats :*

Ce sont les premières données pharmacodynamiques jamais décrites à notre connaissance sous la forme d'un modèle pharmaco-statistique chez l'enfant, tout comme chez l'adulte. Plusieurs travaux ont observé les effets hémodynamiques suite à l'administration d'adrénaline : ils étaient variables selon la posologie. D'une façon volontairement schématique, l'adrénaline induit un effet  $\beta_1$  et dans une moindre mesure un effet  $\beta_2$  pour de faibles posologies ( $0.01-0.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) : on observe ainsi une augmentation de la FC, du VES et une diminution de RVS. L'effet sur la pression artérielle est variable, parfois faible.

A plus fortes posologies ( $> 0.2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ), l'effet  $\beta_1$  est accompagné d'un effet  $\alpha_1$  induisant une augmentation des RVS et un état de vasoconstriction artérielle clinique : l'augmentation de la pression artérielle est alors nette. Aussi, des effets métaboliques sont également observés : hyperglycémie et hyperlactatémie ; la relation à la posologie est peu claire. Un ancien travail de Bearn et al. en 1951 a démontré l'effet hyperglycémiant de l'adrénaline à de faibles posologies ( $0.1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) [120]. Ces effets métaboliques sont essentiellement dus à la stimulation de la glycogénolyse, et une accélération de la glycolyse, tous en rapport avec l'interaction de l'adrénaline avec le récepteur  $\beta_2$  [160, 311].

Tous ces effets hémodynamiques et métaboliques ont été également observés chez l'enfant mais les études étaient limitées au prématuré de petit poids, ce qui ne permettait pas d'extrapolation à l'enfant [217].

Nous avons ainsi constaté l'augmentation de la FC et de la PAM. Ceci est cohérent avec les données de littérature selon lesquelles, on observe un effet hémodynamique dès lors que la concentration atteint le seuil de  $0.08 \mu\text{g. L}^{-1}$ , ce qui est largement le cas de nos patients [48]. Nous avons pu décrire correctement les effets hémodynamiques par un modèle  $E_{\text{max}}$ . Ceci est basé sur l'interaction agoniste-récepteur. Seules la FC et la PAM ont été recueillies en raison de la difficulté d'évaluation du débit cardiaque et du VES chez ces patients dont l'architecture cardiaque est anormale avec persistance de shunt entre les activités droites et gauches.

De plus, la prédiction de la PAM devait tenir compte non seulement de l'effet vasoactif de l'adrénaline (RVS) mais également du débit cardiaque (produit de la FC et du VES). Ainsi les paramètres RVS et VES ne pouvaient être qu'estimés, car non observés, sous forme d'un produit intégrant les effets  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  et  $\alpha_1$ . Malgré cette difficulté, tous les paramètres ont pu être estimés. Le produit VES.RVS augmentait également. Ce qui signifie que l'effet  $\beta_1 + \alpha_1$  était supérieur à l'effet  $\beta_2$ . Ce résultat est cohérent. Aussi, la PAM augmentait sous l'effet du produit de la FC, du VES et des RVS. Plus intéressant (par la comparaison des  $EC_{50}$ ), l'effet chronotrope semble obtenu pour des posologies plus basses que l'effet associant la contractilité myocardique et la vasoréactivité. Ce résultat n'est pas surprenant car l'adrénaline peut avoir des effets vasodilatateurs réduisant ainsi l'amplitude d'augmentation du produit VES.RVS. La variabilité interindividuelle estimée ainsi que la prédiction des observations étaient nettement améliorées par l'incorporation des covariables liées à l'âge postnatal dans l'estimation de la FC de base ainsi que celle du produit VES.RVS. Comme attendu, la FC de base diminue avec l'âge, alors que le produit VES.RVS augmente avec l'âge. Pour ce dernier point, il faut se référer à l'équation reliant la pression artérielle au débit cardiaque et aux résistances artérielles systémiques :  $PAM = (FC \times VES \times RVS) + PVC$

La PAM augmente avec l'âge, si la FC baisse avec l'âge, le produit VES x RVS doit augmenter avec l'âge, la PVC n'étant que très peu influencée par l'âge.

En outre, le score de gravité RACHS-1 validé pour évaluer un risque de mortalité postopératoire a été identifié comme une covariable significative. En effet, les catégories élevées de ce score ont une plus faible augmentation du produit VES.RVS et donc un impact négatif sur l'augmentation de la PAM.

Nous pouvons émettre l'hypothèse d'un état hyper-inflammatoire réduisant ainsi la réponse à l'adrénaline en raison d'une possible dysfonction vasculaire (vasodilatation excessive) ou d'une intense sidération myocardique [223].

Nous avons pu également établir un modèle décrivant l'augmentation de la glycémie et de la lactatémie en fonction de l'adréalinémie. Ce modèle répondait au principe de turnover avec une production d'ordre 0 et une élimination d'ordre 1. Le glucose et le lactate sont des métabolites dont la production et la destruction sont enzymatiques. Ce modèle décrit une augmentation de ces deux variables avec une bonne estimation des paramètres. Cet effet métabolique n'est pas immédiat mais décalé, ce qui est en accord avec les mécanismes enzymatiques en jeu. Aussi, l'augmentation de la glycémie semble être observée à de faibles concentrations ( $C_{50}$  à  $0.5 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) ce qui est cohérent avec l'observation de Bearn et al. [120]. Aucune covariable n'a été identifiée comme significative et notamment l'apport exogène de sucres. Ce résultat est intéressant car il souligne la prédominance de l'effet de production endogène des sucres sous l'effet de l'adrénaline exogène (effet  $\beta_2$ ). Cet effet est bien décrit dans la littérature dans les états de stress ou lors d'administration d'adrénaline [120, 160, 217, 309]. L'augmentation de la lactatémie porte plus à discussion. Cet effet observé peut être dû à deux mécanismes : un excès de vasoconstriction (effet  $\alpha_1$ ) et donc l'apparition de signes d'hypoxie cellulaire par hypoperfusion (métabolisme anaérobie) ou bien un excès de production de glucose dont les issues métaboliques sont de deux types : le cycle de Krebs et l'oxydoréduction mitochondriale ou bien l'accumulation du pyruvate et donc du lactate en raison d'une « surcharge mitochondriale ».

Cette dernière hypothèse est la plus probable car les posologies d'adrénaline utilisées dans notre étude sont modérées et ne peuvent induire un état de vasoconstriction excessif.

### **Simulations :**

Grâce au modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique, nous avons pu effectuer des simulations de concentrations et d'effets en fonction de la posologie et des caractéristiques de l'individu. Les courbes confirment la cinétique linéaire de l'adrénaline et son effet curvilinéaire sur l'hémodynamique. Non sans intérêt, l'effet de l'âge sur l'amplitude de l'augmentation de la FC est net : plus l'enfant est jeune moins l'augmentation est importante. Cette constatation comporte un sens physiologique, en raison de fréquences cardiaques de base plus élevées, la réserve chronotrope de l'enfant est plus faible que celle d'un adulte ( $FC = 220 - \text{âge}$ ). Cette différence est moins nette pour la PAM car intervient le produit  $VES \times RVS$  pour lequel l'effet de l'âge est inverse.

Les simulations de l'augmentation de glucose et du lactate montrent : (i) un délai à l'effet (ii) une plus faible augmentation au-delà de la posologie de  $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , ce qui est cohérent avec la  $C_{50}GLY$  et les données de la littérature (effet  $\beta_2$  pour les faibles posologies d'adrénaline).

Dans l'attente d'une validation externe du modèle, ces simulations, sans être une règle, peuvent être une aide au praticien lors de l'initiation du traitement dans ce type de pathologie. On pourrait imaginer débiter la perfusion à une posologie plus ou moins élevée selon les objectifs hémodynamiques et les caractéristiques de l'individu.

Enfin, L'extrapolation des ces données à un autre type de patient ne semble pas appropriée.

**Tableau 7 :** Comparaison de notre étude aux principales études de pharmacocinétique-pharmacodynamie de l'adrénaline :

	<b>Etude Abboud et al. 2009</b>	<b>Etude Fisher et al. 1993</b>	<b>Notre étude 2013</b>
<b>Population</b>	Adultes, 64 ans±15	Enfants, 5 ans (0.5-16)	<b>3.9 (0.1-185)</b>
<b>Nombre de patients</b>	38	6	<b>39</b>
<b>Pathologie</b>	Choc septique	Choc septique (n = 4) Coma barbiturique (n = 2)	<b>Postopératoire de chirurgie cardiaque</b>
<b>Méthodologie</b>	Approche de population	Pharmacologie classique	<b>Approche de population</b>
<b>Modèle pharmacocinétique</b>	Monocompartimental Ordre 1	Monocompartimental Ordre 1	<b>Monocompartimental Ordre 1</b>
<b>Production endogène (<math>\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}</math>)</b>	0.04	Non mesurée	<b>0.15</b>
<b>Posologie (<math>\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}</math>)</b>	0.02-1.67	0.03-0.23	<b>0.01-0.23</b>
<b>Concentrations durant la perfusion (<math>\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}</math>)</b>	17 (0.8-98)	4.3 (0.6-9.4)	<b>2.4 (0.3-71)</b>
<b>Clairance (<math>\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}</math>)</b>	1.8	1.7	<b>2</b>
<b>Volume de distribution (L)</b>	9 pour 70 Kg	Non calculé	<b>Fixé au volume circulant 0.8 pour 10 Kg</b>
<b>Demi-vie (minutes)</b>	3.5 pour 70 Kg	Non calculé	<b>3 pour 10 Kg</b>
<b>Facteurs de variabilité interindividuelle</b>	<b>Poids, SAPS II</b>	<b>Non identifiée</b>	<b>Poids</b>

### **III. Pharmacocinétique et pharmacodynamique de population de la noradrénaline dans le traitement de l'hypotension artérielle chez l'enfant**

#### **A. Problématique et objectifs :**

L'hypotension artérielle systémique n'est pas rare chez l'enfant hospitalisé en réanimation. Elle peut être due à un excès de vasodilatation et/ou à une diminution importante du débit cardiaque. Sa persistance, au-delà de la cause, est délétère car elle témoigne d'un état d'hypoperfusion systémique avec un risque de défaillance multi-organique au fort risque de mortalité. Son traitement doit être donc rapide. Outre l'optimisation de la volémie, le recours aux catécholamines est fréquent. Il peut s'agir d'inotropes ou bien de vasopresseurs tels que la noradrénaline. Dans ce cas on suppose une baisse des RVS avec ou sans chute du débit cardiaque. La mesure des RVS n'est pas compatible avec la pratique courante. C'est donc de l'avis du clinicien que ce choix est effectué (état cutané et vasculaire compatible avec un excès de vasodilatation). Plusieurs causes sont responsables d'une hypotension artérielle, citons le choc septique, le choc anaphylactique, les fortes sédations, le collapsus de reventilation, les agressions cérébrales avec nécessité de sédation, les détresses néonatales. Les hypothèses physiopathologiques de la vasodilatation excessive sont schématiquement la production locale de substances entraînant une dysfonction endothéliale vasculaire, à savoir une moindre réponse aux catécholamines endogènes et, aux vasopresseurs exogènes [166]. Chez l'adulte comme chez l'enfant le traitement de l'hypotension artérielle a longtemps été la dopamine.

Depuis quelques années la noradrénaline a supplanté la dopamine chez l'adulte avec l'appui d'études cliniques bien conduites [179]. Chez l'enfant, son emploi est en essor alors que la littérature est très pauvre à son sujet. Selon de rares publications descriptives, on observe un effet plus puissant sur la pression artérielle en cas d'échec de la dopamine et des posologies d'administration qui semblent plus importantes que celles décrites chez l'adulte [188]. Or selon les recommandations américaines et internationales, la posologie d'initiation est similaire à celle de l'adulte et ce en l'absence d'arguments [166, 183].

Les rares études pharmacologiques classiques et de population de la noradrénaline ont souligné : une nette variabilité pharmacocinétique interindividuelle et l'influence de la gravité du patient sur l'estimation des paramètres [233, 266]. Aucune modélisation pharmacocinétique ni pharmacodynamique n'a été réalisée chez l'enfant. Pourtant, la population pédiatrique est particulièrement hétérogène et présente des spécificités liées au développement, à la croissance et aux phénomènes de maturation. Il est ainsi imprudent d'extrapoler les données adultes à l'enfant.

L'approche de population est particulièrement adaptée à l'enfant, il s'agira non seulement d'établir un modèle pharmaco-statistique, d'identifier les facteurs de variabilité interindividuelle mais aussi de suggérer des schémas d'administration en fonction de l'individu et de l'effet souhaité.

L'objectif de ce travail effectué chez l'enfant recevant de la noradrénaline dans le traitement de l'hypotension artérielle était : (i) d'établir un modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique, (ii) d'identifier les covariables significatives, (iii) de prédire les effets cinétiques ou dynamiques en fonction de la posologie et de l'individu.

## **B. Article :**

### **Population pharmacokinetics and hemodynamic effects of norepinephrine in hypotensive critically ill children**

Mehdi Oualha<sup>1,2</sup>, Jean-Marc Tréluyer<sup>2</sup>, Fabrice Lesage<sup>1</sup>, Laure de Saint Blanquat<sup>1</sup>, Laurent Dupic<sup>1</sup>, Philippe Hubert<sup>1</sup>, Odile Spreux-Varoquaux<sup>3</sup>, Saïk Urien<sup>2</sup>

1. Réanimation pédiatrique. Hôpital Necker Enfants-Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Descartes. Paris, France.

2. CIC-0109 Cochin-Necker Inserm, Unité de Recherche Clinique, Paris Centre Descartes Necker Cochin, Service de pharmacologie Hôpital Cochin , Assistance Publique- Hôpitaux de Paris et E.A. 3620 Université Paris Descartes, Paris, France.

3. Pharmacologie, Centre Hospitalier de Versailles, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines. Le Chesnay, France.

**Corresponding author:** M.Oualha, Service de Réanimation Pédiatrique. Hôpital Necker Enfants-Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Faculté de Médecine, Université Paris-Descartes. 149, Rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France

e-mail : [mehdi.oualha@nck.aphp.fr](mailto:mehdi.oualha@nck.aphp.fr)

Tel. : +33-1-44494214

Fax : +33-1-44494217

## **Abstract:**

**Purpose:** To investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of norepinephrine in hypotensive critically ill children, including associated variability factors.

**Methods:** A prospective study in a 18-bed neonatal and paediatric intensive care unit. All children aged less than 18 years, weighted more than 1500 g, requiring norepinephrine for systemic arterial hypotension. Pharmacokinetics and hemodynamic effects were described using non linear mixed effect modeling software MONOLIX .

**Results:** Norepinephrine dosing infusions ranged from 0.05 to 2  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  in 38 children whose weight ranged from 2 to 85 kg. A one-compartment open model with linear elimination adequately described the norepinephrine concentration-time courses. Bodyweight (BW) was the main covariate influencing norepinephrine clearance (CL) and endogenous norepinephrine production rate ( $q_0$ ) via an allometric relationship:  $\text{CL}(\text{BW}_i) = \theta_{\text{CL}} \times (\text{BW}_i)^{3/4}$  and  $q_0(\text{BW}_i) = \theta_{q_0} \times (\text{BW}_i)^{3/4}$ . The increase in mean arterial pressure (MAP) as a function of norepinephrine concentration were well described using an Emax model. The effect of postconceptional age (PCA) and number of organ dysfunction were significant on MAP basal level ( $\text{MAP}_{0i} = \text{MAP}_0 \times \text{PCA}/9_i^{0.166}$ ) and maximal increase MAP (32 mmHg or 12 mmHg for a number of organs dysfunction  $\leq 3$  or  $\geq 4$ ), respectively.

## **Conclusion:**

The pharmacokinetics and hemodynamic effects of norepinephrine in hypotensive critically ill children showed between-subject variability which was related to the substantial role of age, BW and severity of illness. Taking into account these individual characteristics may help clinicians in determining an appropriate *a priori* dosing regimen.

**Introduction:**

Norepinephrine is currently administered in patients with hypotensive distributive shock [1, 2]. In children, it has supplanted dopamine over the past few years as the preferred drug to sustain, and increase systemic arterial pressure, although evidenced-based data is poor [3, 4]. The amplitude of the hemodynamic response, which is primarily dependent on norepinephrine concentrations, is difficult to predict given the multitude of factors involved and clinical experience suggests broad between-subject variability [5, 6]. Such variability is supported by previous studies with other catecholamines such as dopamine, dobutamine and epinephrine, both in volunteers and in critically ill children [7-10]. While adult norepinephrine kinetic studies using mixed effect modeling have shown a one compartment linear model with clearance negatively related to Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II), these studies failed to build a pharmacodynamic model [11]. Pediatric dosages of norepinephrine are usually extrapolated from adult studies albeit without any tangible evidence while recent small descriptive studies suggest higher dosing regimens [3]. However, in children, current knowledge regarding norepinephrine pharmacokinetics and pharmacodynamics are lacking and the developmental effect of age could impact the kinetics and dynamic modeling of norepinephrine.

The purpose of the present study was to investigate, using a population approach, the pharmacokinetics and pharmacodynamics of norepinephrine in hypotensive critically ill children, including associated variability factors. The effects of developmental and other factors on norepinephrine pharmacokinetics and pharmacodynamics were investigated in order to better explain the between-subject variabilities and to ultimately suggest individualized dosage regimens.

## **Materials and Methods:**

### **Setting:**

This prospective study was conducted in an 18-bed neonatal and pediatric intensive care unit of a teaching hospital in France from January 2011 to December 2012. The Ethics committee of the Necker Enfants Malades Hospital approved the study provided that appropriate written consent was obtained from the child's parent(s) after they were informed of the objectives.

All consecutive children aged less than 18 years and weighing more than 1200 g requiring norepinephrine infusion were included. Exclusion criteria were: unknown initial time infusion of norepinephrine, unknown time of norepinephrine flow rate changes or unknown time of blood sampling. Children were enrolled prior to the onset of infusion and for a period lasting 6 to 24 h hours after the initiation of norepinephrine administration. Patients receiving dopamine were excluded as well as if other catecholamines were started and/or if their dosing was changed during the course of the study period.

### **Intervention:**

Systemic arterial hypotension pressure was defined when mean arterial pressure was below normal values adjusted for age according to the International Pediatric Consensus [12, 13]. Blood pressure was measured with invasive (femoral or radial arterial catheter) or non invasive techniques.

All causes of systemic arterial hypotension were investigated: septic shock, heavy sedation, non traumatic cerebral injury, and non hypovolemic hypotension in the neonate. Details of the respective causes and definitions are provided in the supplementary materials. Norepinephrine infusion was initiated after or during fluid therapy aimed at normalizing preload status (based on echocardiographic data) in hypotensive children, alone or in association with dobutamine or epinephrine in cases of myocardial dysfunction (defined by a decrease in shortening fraction less than 25 %).

Norepinephrine (noradrénaline 2mg.mL<sup>-1</sup>, Renaudin<sup>TM</sup> diluted to 200 µg.mL<sup>-1</sup>, 100µg.mL<sup>-1</sup>, 50 µg.mL<sup>-1</sup>, 40 µg.mL<sup>-1</sup> or 20 µg.mL<sup>-1</sup> in Glucose 5 % Baxter<sup>TM</sup>, UK) was infused using a programmable electric syringe pump (DPS, Fresenius Vial<sup>TM</sup>, Brezins, France) through a double lumen central venous catheter (Arrow, Teleflex<sup>TM</sup>, PA 19605, USA) with a flow rate varying from 1 mL.h<sup>-1</sup> to 2 mL.h<sup>-1</sup> according to local implemented protocol. Titration, frequency and amplitude of the varying flow rate were adjusted according to severity of hypotension and the normal targeted MAP.

In addition to intravenous antibiotic therapy in septic shock cases, adequate analgesia and sedation were ensured by, respectively, continuous intravenous morphine sulfate and midazolam. Mechanical ventilation was performed with adequate pressure levels, oxygen inspired fraction and inhaled nitric oxide in cases of pulmonary arterial hypertension. The daily amount of intravenous glucose was recorded. Hydrocortisone was administered in all hypotensive newborns and at the physician's discretion for the remaining patients. Continuous veno-venous renal replacement therapy was usually performed in cases of persistent oliguria and/or metabolic acidosis and/or severe electrolytic disorders and/or excessive edema.

**Blood Sampling:**

An initial blood sample ( $C_0$ ) was collected prior to initiation of norepinephrine infusion. A second blood sample ( $C_1$ ) was drawn at least 60 minutes after initiating norepinephrine infusion or at least 40 minutes after a change in flow rate. A last blood sample ( $C_2$ ) was drawn at least 40 minutes after a change in flow rate or more than 6 hours and prior to 24 hours after beginning norepinephrine infusion in the case of a constant flow rate.

The 60-min steady-state interval was chosen according to at least 5 times the norepinephrine plasma half-life in healthy subjects (approximately 20 minutes) and the dead volume of the CVC used to infuse norepinephrine at a flow rate of 1 to 2 mL.h<sup>-1</sup> (time to reach steady state drug infusion which approximate 20 to 40 minutes).  $C_0$  was used to assess plasma levels of endogenous norepinephrine. Only  $C_0$  and  $C_1$  were drawn in patients who weighed less than 2500 g, according to the percentage of blood volume allowed by the Ethics Committee of our institution.

**Sample handling:**

Blood assigned to catecholamine assays was sampled in EDTA-tubes plunged in an ice bucket and immediately centrifuged at 3000 g for five minutes. The plasma samples were then separated and immediately stored at -20°C and thereafter at -80°C before 24 hours running.

**Assay:**

Norepinephrine concentrations were blindly determined by means of high-performance liquid chromatography (HPLC) with colorimetric detection [14] using chromatographic system comprised of a column (25 cm x 4.6 mm inner diameter, 5  $\mu\text{m}$  Supelcosil LC-18 Supelco<sup>TM</sup>), an electrochemical ESA colorimetric detector (Model Coulochem III, Eurosep<sup>TM</sup>) and dual analytic cells (ESA cell Model 5011) set. The limit of quantification (defined by a variability between measurements of <10%) for HPLC was 0.10 nmol.L<sup>-1</sup>. The norepinephrine concentration measured on C<sub>1</sub> or on C<sub>2</sub> was the sum of endogenous and exogenous norepinephrine as the two compounds are strictly identical with regard to chromatographic detection, whereas C<sub>0</sub> reflected only endogenous norepinephrine.

**Patient data:**

Baseline patient characteristics were recorded, including medical histories, gender, age, bodyweight (BW), Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP-II) for neonate (aged less 28 days) [15], Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score [16] for all non premature children, type of shock, duration of intensive care unit (ICU) stay, duration of mechanical endotracheal ventilation, continuous renal replacement therapy and death during ICU stay. Clinical and biological parameters were recorded to estimate type and calculate number of organ dysfunction according to International Consensus Conference on Pediatric Sepsis definitions [13].

Duration of norepinephrine and shock were also recorded while variation of infused doses was recorded during the first 6 to 24 hours.

Heart rate (HR) ( $\text{beats}\cdot\text{min}^{-1}$ ), systolic, diastolic and mean arterial pressure (MAP) (mmHg) data were recorded at initiation of norepinephrine, and thereafter every hour or less if needed during the subsequent 6 to 24 hours. Quantity of fluid therapy was noted. Left ventricular shortening fraction (%) was measured at least once during the 6 to 24 hours. Temperature ( $^{\circ}\text{C}$ ) and urine outputs ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) were recorded during 6 to 24 hours following the initiation of norepinephrine.

Plasma lactate and glucose levels ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) were recorded before norepinephrine infusion and at least once thereafter during the following 6 to 24 hours. pH, ionized plasma calcium levels ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) and plasma  $\text{HCO}_3^-$  levels ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) were recorded during the first 6 to 24 hours. Hepatic and renal functions were also recorded using Factor V activity (%) and creatinine clearance ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{(2) -1}$ , by original Schwartz estimate) respectively.

Results are expressed as raw numbers (%) or medians (ranges). A non parametric Wilcoxon test was performed to compare pharmacokinetic and pharmacodynamic values before and under norepinephrine infusion.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

### **Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling:**

Norepinephrine concentration time-courses were described by a one-compartment open model with first order elimination whose parameters were elimination clearance (CL) and volume of distribution (V).

The differential equation connected to this model is thus

$$dA(t)/dt = \text{Rate} - CL.C(t) \quad (1)$$

$$\text{with } C(t) = A(t)/V \quad (2)$$

where  $A(t)$  and  $C(t)$  denote the amount of drug and concentration of drug in the body at time  $t$ . The endogenous production rate,  $q_0$ , was taken into account in the model as follows

$$C(t) = A(t)/V + q_0/CL \quad (3)$$

The effect BW was investigated in the pharmacokinetic model via an allometric relationship [17]:

$$P = P_{\text{TYP}} (BW)^{\text{PWR}} \quad (4)$$

where  $P$ ,  $P_{\text{TYP}}$  and  $\text{PWR}$  are the individual parameter, typical parameter and power exponent respectively. The  $\text{PWR}$  exponent was estimated in a first attempt and then eventually fixed to  $\frac{3}{4}$  for  $CL$  and  $q_0$  terms according to the typical weight-based allometric rule.

The circulating volume,  $V_{\text{Circ}} (L)$ , was related to  $BW$  as follows [18]

$$V_{\text{Circ}} = 0.08.BW \quad (5)$$

Since kinetics was ascribed using a one-compartment model with first order elimination, the half-life ( $T_{1/2}$ ) is related to  $V$  and  $CL$  as  $T_{1/2} = \text{Ln}2.V/CL$ .

The MAP response,  $MAP(t)$ , was related to the concentration of norepinephrine via an “Emax” model

$$MAP(t) = MAP_0 + \Delta MAP.C(t)/\{C(t) + C_{50}MAP\} \quad (6)$$

where :

$\Delta\text{MAP} = \text{MAP}_{\text{max}} - \text{MAP}_0$ .  $\text{MAP}_{\text{max}}$ , and  $\text{MAP}_0$  are respectively the maximal, basal MAP values

and

$C_{50\text{MAP}}$  the concentration that induces 50% of the maximal effect on MAP.

### **Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis:**

Drug concentrations and responses were analyzed using a population approach, i.e. a non linear mixed effect modeling approach. Data were analyzed using the MONOLIX software (version 4.13s, <http://www.lixoft.com/>) along with the SAEM algorithm [19]. Differential equations were written in a MLXTRAN script file in MONOLIX to estimate the parameters. Residual variabilities were described by additive, proportional or exponential error models depending on the observation. An exponential model was used for between-subject variabilities (BSV). The effect of a covariate on a structural parameter was retained if it caused a decrease in the Bayesian Information Criterion (BIC) and/or reduced the corresponding BSV with  $P < 0.05$ . Only covariates with a plausible effect on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters were investigated. The main covariates of interest in this pediatric population were BW, post natal age and post conceptional age (PCA).

### **Visual predictive check (VPC) evaluation:**

Plasma norepinephrine concentration and MAP time-courses were simulated from their respective final population model and compared with the observed data to evaluate the predictive performance of the model.

The vector of pharmacokinetic parameters from 400 replicates of the database was simulated using the final model. Each vector parameter was drawn in a log-normal distribution with a variance corresponding to the previously estimated BSV. A simulated residual error was added to each simulated concentration. The 5th, 50th and 95th percentiles of the simulated dependent variables at each time point were then overlaid on the observed data and a visual inspection was performed. Because the patients received different norepinephrine regimens, the Uppsala correction was used to produce the VPC plots [20].

#### **Evaluation and validation:**

Diagnostic graphics were used for evaluation of the goodness-of-fit. Concentration and effects profiles were simulated and compared with the observed data with the aid of the visual predictive check in order to validate the model.

#### **Results:**

##### **Patient data:**

Fifty patients were enrolled in this study, 12 of whom were excluded because of incomplete parental consent in 5 cases, Dopamine and variation in dosing of other associated catecholamines in 5 cases and sample hemolysis in 2 other cases.

Hence, 38 children were included in the study.  $C_0$  samples were obtained in 22 patients,  $C_1$  in 38 children and  $C_2$  in 16 children for a total of 76 observations.

Hemodynamic data (HR, MAP) were available in 38 children with 422 and 431, observations, respectively.

Among the 38 children, 11 neonates including 7 premature children with a gestational age < 37 weeks (32 weeks n = 1, 34 weeks n = 1, 35 weeks n = 3, 36 weeks n = 2) were recorded. Respiratory (n = 16), neurological (n = 11), cardiovascular (n = 9), hepatic (n = 9), hematological (n = 8), genetic (n = 6), gastrointestinal (n = 3), metabolic (n = 3), and renal (n = 1), chronic or congenital diseases were present at admission. Malnutrition (< - 2SD) was recorded in 14 children. Two children were without any medical history.

Etiologies of systemic arterial hypotension were as follows: septic shock (n = 16), non traumatic cerebral injury (n = 6), heavy sedation (n = 8), severe congenital diaphragmatic defect (n = 8).

Mechanical invasive ventilation was performed in 37 children and oxide nitric was necessary for pulmonary hypertension in 12 children. Red blood and/or platelet and/or fresh frozen plasma transfusion was needed in 17 cases. Four patients had continuous renal replacement therapy. Hydrocortisone was administered in 18 patients. Respiratory dysfunctions were observed in 31 children, renal dysfunction in 14, hepatic dysfunction in 15, neurological dysfunction in 14 and hematological dysfunction in 14 others. Seven teen children (45 %) died during ICU stay. Baseline patient characteristics are summarized in Table 1.

Saline fluid expansion was performed in 22 children before or during norepinephrine infusion. Associated catecholamine treatment initiated prior to norepinephrine infusion and without dosing variation were epinephrine  $n = 5$  and dobutamine  $n = 6$ . Norepinephrine was infused at a dose of  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  (0.05-2) for duration of 1.5 days (1-13). pH, plasma  $\text{HCO}_3^-$  ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), plasma ionized calcium ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) and base deficit levels at onset of norepinephrine infusion were: 7.30 (6.77-7.49); 23 (10-42); 1.2 (0.94-1.52) and - 4 (-15-16), respectively.

#### **Norepinephrine pharmacokinetics:**

The increase in norepinephrine concentration during infusion was significant:  $3.75 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  (0.88 to 46) compared to the baseline norepinephrine concentration,  $0.54 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  (0.03 to 2.16) ( $P < 0.001$ ). A one-compartment open model with linear elimination adequately described the norepinephrine time-courses. The pharmacokinetic parameters were  $V$ ,  $CL$  and  $q_0$ . The residual variability was ascribed to a proportional model.  $BW$  was the main covariate influencing  $CL$  and  $q_0$  ( $P < 0.001$ ). Both PWR values were fixed to  $\frac{3}{4}$  according to the  $BW$ -based allometric rule. The  $BW$  effect improved the model: both  $CL$  and  $q_0$  BSVs were decreased from 1.09 and 1.38 to 0.62 and 1.06 respectively. Concomitantly, BIC decreased from 350 to 301. Because  $V$  could not be accurately estimated and due to the hydrophilic nature of norepinephrine,  $V$  was assumed to be equal to the circulating volume.

No other covariate (gender, pH, temperature, PELOD, SNAP-II, number of organ dysfunctions, use of other catecholamines, requirement for renal replacement therapy, creatinine clearance, factor V activity, malnutrition) influenced the pharmacokinetics. The final relationship for norepinephrine CL and  $q_0$  was:  $CL(BW_i) = \theta_{CL} \times (BW_i)^{3/4}$  and  $q_0(BW_i) = \theta_{q_0} \times (BW_i)^{3/4}$ , then  $\theta_{CL} (L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}) = 6.6$ ,  $\theta_{q_0} (\mu g \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}) = 3.12$  where  $\theta_{CL}$  and  $\theta_{q_0}$  are typical unit clearance and endogenous production rate respectively. For a patient weighing 10 kg, norepinephrine CL,  $q_0$ , V and  $T_{1/2}$  were:  $CL(10kg) = 6.6 \times 10^{3/4} = 37.1 L \cdot h^{-1}$ ,  $q_0(10kg) = 3.12 \times 10^{3/4} = 17.5 \mu g \cdot h^{-1}$ ,  $V(10kg) = 0.08 \times 10 = 0.8 L$  and  $T_{1/2}(10kg) = [0.693 \times V(10kg) / CL(10kg)] \times 60 = 0.9$  min.

Table 2 summarizes the final population estimates. All parameters were estimated with good accuracy. Figure 2 depicts the VPC and shows that the observed concentrations were well centered around the simulated median predictions.

### **Norepinephrine pharmacodynamics:**

After initiation of norepinephrine infusion, MAP values increased significantly from 46 mmHg (26-57) to 50 mmHg (25-92)  $P < 0.001$ , while HR remained stable from 136  $b \cdot min^{-1}$  (80-170) to 137  $b \cdot min^{-1}$  (68-219);  $P = 0.33$ . Variation from basal values for urine output ( $mL \cdot kg \cdot h^{-1}$ ), plasma glucose ( $mmol \cdot L^{-1}$ ) and lactate level ( $mmol \cdot L^{-1}$ ) were not significant during norepinephrine infusion: 1.9 (0-4.9) vs. 2 (0.4-10.9)  $P = 0.5$ ; 7 (0.8-15) vs. 7.2 (2.5-15.5)  $P = 0.7$  and 1.85 (0.4-20) vs. 2 (0.7-19)  $P = 0.9$ , respectively.

The Emax models, expressed by equation 6 well explained the variations in MAP as a function of norepinephrine concentration. The residual variability was ascribed to a proportional model. BSVs could be estimated for  $MAP_0$ , and  $\Delta MAP$ . Postconceptional age (PCA) was the main covariate influencing  $MAP_0$  ( $P < 0.001$ ) where  $MAP_{0i} = MAP_0 \times PCA/9_i^{0.166}$ . Including PCA in the model dramatically decreased the BIC and improved the curve-fitting of the model. In addition, the number of organ dysfunctions was found significant ( $P < 0.001$ ) in the estimation of  $\Delta MAP$ : 32 mmHg or 12 mmHg for a number of organs dysfunction  $\leq 3$  or  $\geq 4$ , respectively. The BSVs for  $MAP_0$  and  $\Delta MAP$  varied from 0.18 and 0.57 (model including PCA influencing  $MAP_0$ ), to 0.17 and 0.32 (final model). The BIC also decreased from 6622 (when including age) to 6609 (final model).

No other covariate improved the model (including gender, PELOD, SNAP-II, pH, base deficit, use of other catecholamine, temperature, and causes of hypotension). The final population parameters are summarized in Table 3. The VPC plots in Figure 3 show that the observed HR and MAP values are well centered around the predicted median of the model.

### **Norepinephrine dosing simulations:**

Using the hemodynamic model, the effects of various infusion rates of norepinephrine on MAP were assessed as a function of age and BW according to the 2 different organ dysfunction groups.

As shown in Figure 4, the increase in norepinephrine concentration versus infusion rate was linear, while the increases in MAP were curvilinear, due to the norepinephrine concentration-Emax model.

## **Discussion:**

The present study gathered experimental data which allowed for the first time a satisfactory description of the norepinephrine population pharmacokinetics and pharmacodynamics in hypotensive ill children. The main findings were that: (i) norepinephrine kinetics was well described using a one compartment linear model, (ii) MAP was related to norepinephrine concentration using an Emax model, (iii) pharmacokinetic and pharmacodynamic between-subject variabilities were related to BW, age and severity of illness.

### **Norepinephrine pharmacokinetics:**

A one-compartment open model with linear elimination adequately described the data as previously reported while saturation kinetics was not observed since norepinephrine is metabolized by two major redundant intracellular enzymes [21]. The effect of BW using the allometric scale on clearance and endogenous norepinephrine production improved the model and partly explained the between-subject variability. This was not unexpected since endogenous rates of production and clearance of norepinephrine are dependent on enzymatic maturation, both of which are related to age and BW [22].

Although norepinephrine could be eliminated by the liver and partly by the kidney, we did not find any effect of creatinine clearance nor factor V activity on clearance possibly because of the small sample size [23]. Likewise, in contrast to the study of Beleoil et al., severity of illness was not found significant possibly due to differences in patient age and illness between the two studies [11].

The volume of distribution could not be adequately estimated since norepinephrine concentration was measured only under steady state. However, adjusting the volume of distribution to the circulating volume is justified considering the hydrophilic nature of norepinephrine.

#### **Norepinephrine pharmacodynamics:**

The increase in MAP was adequately fitted to an Emax model incorporating the kinetic parameters estimated at the first stage. HR was unchanged during infusion even if norepinephrine had some  $\beta_1$ -adrenergic and chronotropic effect. However, the increase in MAP can enhance a baroreflex, thereby decreasing HR [23]. These two opposite phenomena resulted in an unchanged HR. Moreover, the absence of change in plasma glucose level was not surprising since norepinephrine does not have usually a major  $\beta_2$ -adrenergic effect except in pulmonary arteries, thus decreasing vascular tone [24]. Then, only MAP was related to norepinephrine pharmacokinetics, which was not unexpected since major norepinephrine effects are mediated by  $\alpha$ -adrenergic receptors which increase vascular tone [25]. Basal MAP is known to be related to age, which was further confirmed herein in our pharmacodynamics modeling. Indeed including PCA dramatically improved the model [26].

Finally,  $\Delta$ MAP decreased with the number of organ dysfunctions was  $> 3$ , suggesting a role of illness severity. This may be explained by the lower vascular response to norepinephrine in severe shock [27].

Since other catecholamines were infused in some children, this could have had a confounding effect on the hemodynamic responses. However, in the present study, none of the parameters of the hemodynamic model were found to be influenced by the infusion of the other catecholamines.

#### **Norepinephrine dosing simulations:**

Using the final model, it was possible to highlight the different responses to a same infusion rate according to age, BW and severity of illness. Therefore, these simulations suggest an *a priori* dosing schedule for specific BW, age and number of organs dysfunction, to produce a suitable increase in MAP. Interestingly, these plots clearly show that the amplitude of MAP increase following various norepinephrine infusion rates is related to the child's BW and severity of illness, i.e., the lower the BW, the smaller the age and the higher the number of organ dysfunction, the smaller the amplitude of MAP increase.

#### **Limitations of the study:**

The small sample size, high proportion of neonate and heterogeneous causes of hypotension likely limited the identification of other significant covariates that could affect either the pharmacokinetics or the responses to norepinephrine.

Moreover the simulations need to be confirmed in a future clinical study. However even if dosing regimen of catecholamine should be adjusted to the individual hemodynamic parameter on real time, this study highlight potential differences in MAP increases according to individual characteristics. More illness and younger children should have high dosing regimen. Theses findings is constitant with observational data reported by Lampin et al. who highlighting high doses of norepinephrine in septic children than reported in literature. Practioner may use highest dosing regimen at the initiation of norepinephrine in the most critically ill and the youngest children.

## **Conclusion:**

This original study on pharmacokinetics and hemodynamic effects of norepinephrine in hypotensive critically ill children highlights clearly showed that between-subject variability was related to the substantial role of age, BW and severity of illness. Taking into account these individual characteristics may help clinicians in determining an appropriate *a priori* dosing regimen.

**Figure 1:**

Box and whisker plots of heart rate (A) ( $P = 0.33$ ), mean arterial pressure (B) ( $P < 0.001$ ), systolic arterial pressure (C) ( $P < 0.001$ ) and diastolic arterial pressure levels (D) ( $P < 0.001$ ) before and during norepinephrine infusion.

**Figure 2:**

PC-VPC (prediction corrected-visual predictive check) for norepinephrine concentrations versus time in minutes. The green lines depict the 5<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentiles of observed data; the areas represent the 95% confidence interval around the simulated percentiles. Time “0 min” represents the starting time of norepinephrine infusion.

**Figure 3:**

PC-VPC (prediction corrected-visual predictive check) for mean arterial pressure observations versus time in minutes. The green lines depict the 5<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentiles of observed data; the areas represent the 95% confidence interval around the simulated percentiles. Time “0 min” represents the starting time of norepinephrine infusion.

**Figure 4:**

Dosing simulations depicting the increases in norepinephrine concentration and hemodynamic responses as a function of infusion rate in children of different bodyweights and ages for patients with a number of organ dysfunction higher or less than 3 and 4, respectively.

**Take home message:**

- In critically ill hypotensive children, lower bodyweight is associated with lower norepinephrine clearance. Differences of hemodynamic responses to norepinephrine is related to age, bodyweight and severity of illness : the lower the bodyweight, the smaller the age, the higher the number of organs dysfunction the lower the amplitude mean arterial pressure increase.
- Norepinephrine dosing simulations may help the clinician in determining an appropriate *a priori* dosing regimen.

**Acknowledgements:**

The authors thank Marie Godard, Saphia Faked, Sandra Colas, Agnès Cimerman Mame Diagne, Agnes Mougenet, Isabelle Drouet, Brigitte Hubert, Olivier Bustarret, Jérôme Rambaud, Sandrine Jean, Christelle Joffre, Elsa Kermorvant, Anne Armengaud, Jean Bergounioux, Agnès Giuseppi, Mikaël Capelo and Mathilde Plançon for their help in collecting data.

**Authors' contributions:**

MO collected, analyzed the data and drafted the manuscript. SU analyzed the data and drafted the manuscript. OSV made substantial contributions to the analysis and interpretation of the data. FL, LD, LSB collected the data and were involved in revising the manuscript and PH was involved in critically revising the manuscript for important intellectual content.

JMT conceived the study, participated in its design and coordinated and drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

### **Conflict of interest:**

The authors declare that they have no conflict of interest. The funding sources were the PHRC régional (programme hospitalier de recherche clinique) AOR 11 162, 2011, « pharmacocinétique et pharmacodynamie de population des catécholamines chez l'enfant et le nouveau-né ».

We confirm that we have all necessary and appropriate consent from child's parents involved in the study, including consent to participate in the study and consent to publish.

### **References:**

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. *Intensive Care Med* 39(2):165-228
2. Brierley J, Carcillo JA, Choong K et al (2009) Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 37(2):666-88
3. 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(9):e426-30
4. Tourneux P, Rakza T, Abazine A et al (2008) Noradrenaline for management of septic shock refractory to fluid loading and dopamine or dobutamine in full-term newborn infants. *Acta Paediatr* 97(2):177-80
5. Leuenberger U, Gleeson K, Wroblewski K et al (1991) Norepinephrine clearance is increased during acute hypoxemia in humans. *Am J Physiol* 261: H1659-64

6. 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
7. Eldadah MK, Schwartz PH, Harrison R et al (1991) Pharmacokinetics of dopamine in infants and children. *Crit Care Med* 19:1008–11
8. Fisher DG, Schwartz PH, Davis AL (1993) Pharmacokinetics of exogenous epinephrine in critically ill children. *Crit Care Med* 21:111-117
9. Schwartz PH, Eldadah MK, Newth CJ (1991) The pharmacokinetics of dobutamine in pediatric intensive care unit patients. *Drug Metab Dispos* 19:614-619
10. 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(4):R120
11. Beloeil H, Mazoit JX, Benhamou D et al (2005) Norepinephrine kinetics and dynamics in septic shock and trauma patients. *Br J Anaesth* (6):782-8
12. Lacroix J, Gauthier M, Hubert P et al (2007) Urgences et soins intensifs pédiatriques. Surveillance cardiorespiratoire (2<sup>ème</sup> édition) Masson CHU Sainte-Justine, pp 3-33
13. Goldstein B, Giroir B, Randolph A (2005) International Consensus Conference on Pediatric Sepsis (2005) International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6(1):2–8
14. Guillemin A, Troupel S, Galli A (1998) Determination of catecholamines in plasma by high-performance liquid chromatography. *Clin Chem* 34(9):1913-4
15. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ et al (2001) SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 138:92-100
16. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A et al (2003) Validation of the pediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score. *Lancet* 362:192–197
17. Anderson BJ, Holford NH (2008) Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48:303-32
18. Riley AA, Arakawa Y, Worley S et al (2010) Circulating blood volumes: a review of measurement techniques and a meta analysis in children. *ASAIO J* 56(3):260-4

19. Kuhn E, Lavielle M (2005) Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Comput Stat Data Analysis* 49:1020-30
20. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE et al (2011) Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J* 13(2):143-51
21. Eisenhofer G (2001) The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamines. *Pharmacol Ther* 91: 35–62
22. Steinberg C, Notterman DA (1994) Pharmacokinetics of cardiovascular drugs in children. Inotropes and vasopressors. *Clin Pharmacokinet* 27(5):345-67
23. Chu CA, Sindelar DK, Neal DW et al (1999) Hepatic and gut clearance of catecholamines in the conscious dog. *Metabolism* 48: 259–63
23. Martin C, Viviand X, Leone M et al (2000) Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 28: 2758–65
24. Tourneux P, Rakza T, Bouissou A et al (2008) Pulmonary circulatory effects of norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 153(3):345-9
25. Levy B, Perez P, Perny J et al (2011) Comparison of norepinephrine, dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med* 39(3):450-5
26. Milnor WR (1982) Hemodynamics. Edited by Williams & Wilkins. Baltimore; 157-271
27. Macarthur H, Westfall TC, Riley DP et al (2000) Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:9753-9758

**Table1: Patient characteristics**

---

<b>Patient Characteristics (n = 38)</b>	
<b>Demographics</b>	
Age, months	7.6 (0 -182)
Gender, male, n (%)	27 (71)
Body weight, Kg	6.7 (2-85)
<b>Physiological profile</b>	
Factor V activity (%)	72 (30-140)
Creatinine Clearance ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{(2)-1}$ )	53.5 (5-300)
PELOD score	31 (13-73)
SNAP-II	58 (21-79)
Hepatic dysfunction, n (%)	15 (39)
Renal dysfunction, n (%)	14 (37)
Organ dysfunction (n > 3), n	14 (37)
<b>Baseline kinetic and dynamic parameters</b>	
Plasma norepinephrine concentration ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	0.54 (0.03-2.16)
Heart rate ( $\text{beat}\cdot\text{min}^{-1}$ )	136 (80-170)
Mean arterial pressure (mmHg)	46 (25-57)
Urine output ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ )	1,9 (0-4.9)
Plasma lactate level ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	1,85 (0.4-20)
Plasma glucose level ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	7 (0.8-15)

---

**PELOD score:** Pediatric Logistic Organ Dysfunction; SNAP-II, Score for Neonatal Acute Physiology;

**Table 2: Population pharmacokinetic parameters**

Pharmacokinetic parameters	Estimate	RSE (%)
$\theta_{CL}$ (L.h <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	6.6	11
$\theta_{BW}$ (CL(BW <sub>i</sub> ) = $\theta_{CL}$ x BW <sub>i</sub> <sup>3/4</sup> )	0.75 (fixed)	NA
$\theta_{q0}$ (μg.h <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	3.12	23
$\theta_{BW}$ (q0(BW <sub>i</sub> ) = $\theta_{q0}$ x BW <sub>i</sub> <sup>3/4</sup> )	0.75 (fixed)	NA
V (L) for a 10 Kg individual	0.8	NA
T <sub>½</sub> (min), for a 10 Kg individual	0.9	NA
$\eta_{CL}$ (square root of $\omega^2_{CL}$ )	0.6	14
$\eta_{q0}$ (square root of $\omega^2_{q0}$ )	1.1	17
Residual variability (proportional)	0.25	17

The volume of distribution of norepinephrine was ascribed to the circulating volume, estimated as a function of bodyweight,  $V = 0.08 \times BW$  CL, elimination clearance; q0, endogenous production rate; V, volume of distribution;  $\theta_{CL}$ , typical unit clearance;  $\theta_{q0}$ , typical unit endogenous production rate;  $\theta_{BW}$ , bodyweight influential parameter; T<sub>½</sub>, half-life RSE (%), relative standard error;  $\eta$ , between subject variability (BSV); BW, bodyweight; NA, not applicable

**Table 3: Hemodynamic population parameters**

Hemodynamic parameters	Estimate	RSE (%)
MAP <sub>0</sub> (mmHg)	34	5
$\theta_{PCA}$ (MAP <sub>0i</sub> = MAP <sub>0</sub> × PCA/9 <sub>i</sub> <sup>0.166</sup> )	0.166	19
$\Delta$ MAP (mmHg); (n) organ dysfunction 1 to 3	32	24
$\Delta$ MAP (mmHg); (n) organ dysfunction 4 to 6	12	24
C <sub>50</sub> MAP (μg.L <sup>-1</sup> )	4.11	43
$\eta_{MAP\ 0}$ (square root of $\omega^2_{MAP\ 0}$ )	0.17	15
$\eta_{\Delta MAP}$ (square root of $\omega^2_{C\ 50\ MAP}$ )	0.3	36
Residual variability (proportional)		
- MAP	0.14	4

C<sub>50</sub>MAP, NorEp concentration producing 50% of MAP<sub>max</sub>; MAP<sub>0</sub>, Basal MAP;  $\Delta$ MAP = MAP<sub>max</sub>-MAP<sub>0</sub>  
RSE (%), relative standard error;  $\eta$ , between subject variability (BSV); PCA, post conceptional age ;  
 $\theta_{PCA}$ , PCA influential parameter

Figure 1 A:

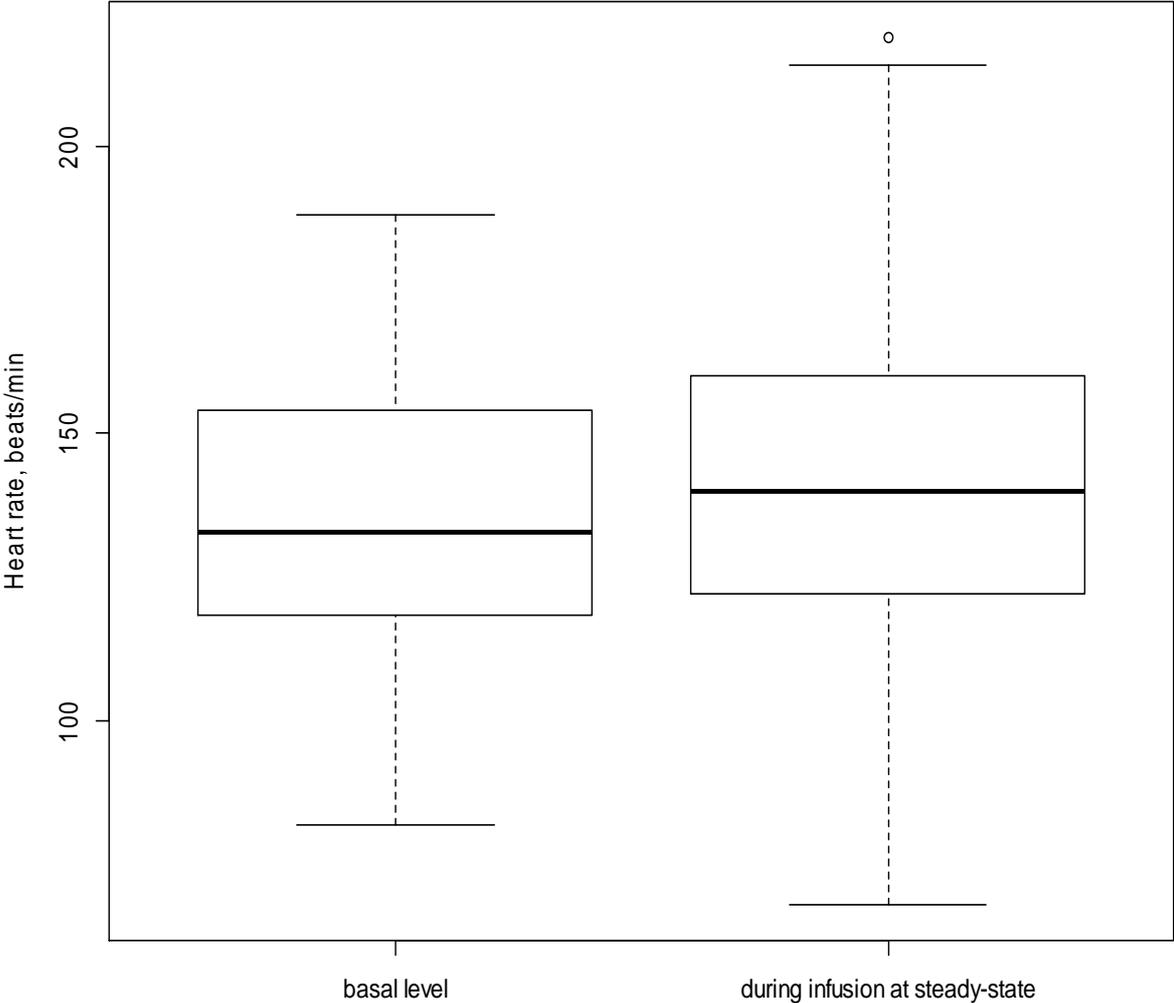


Figure 1 B :

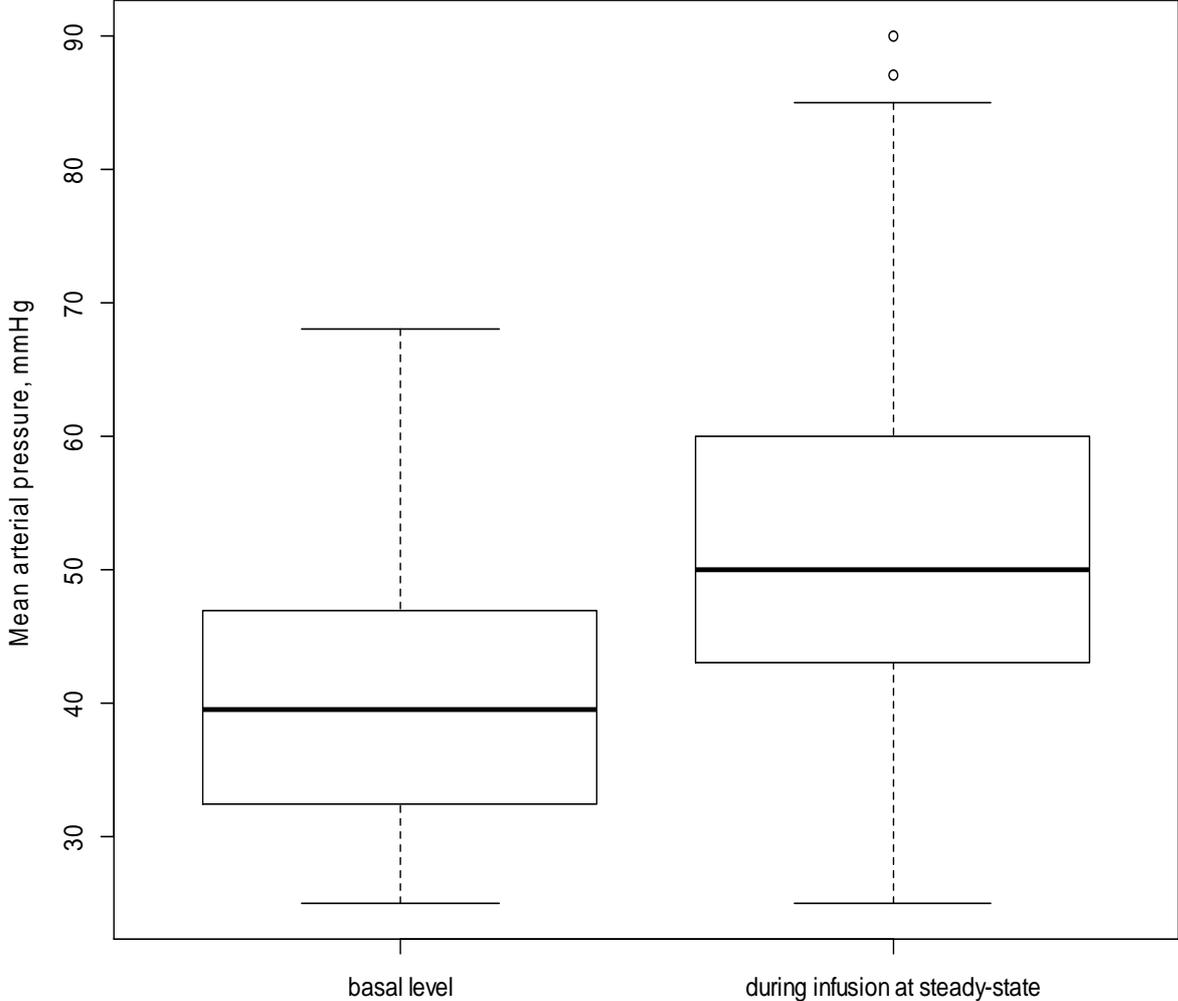
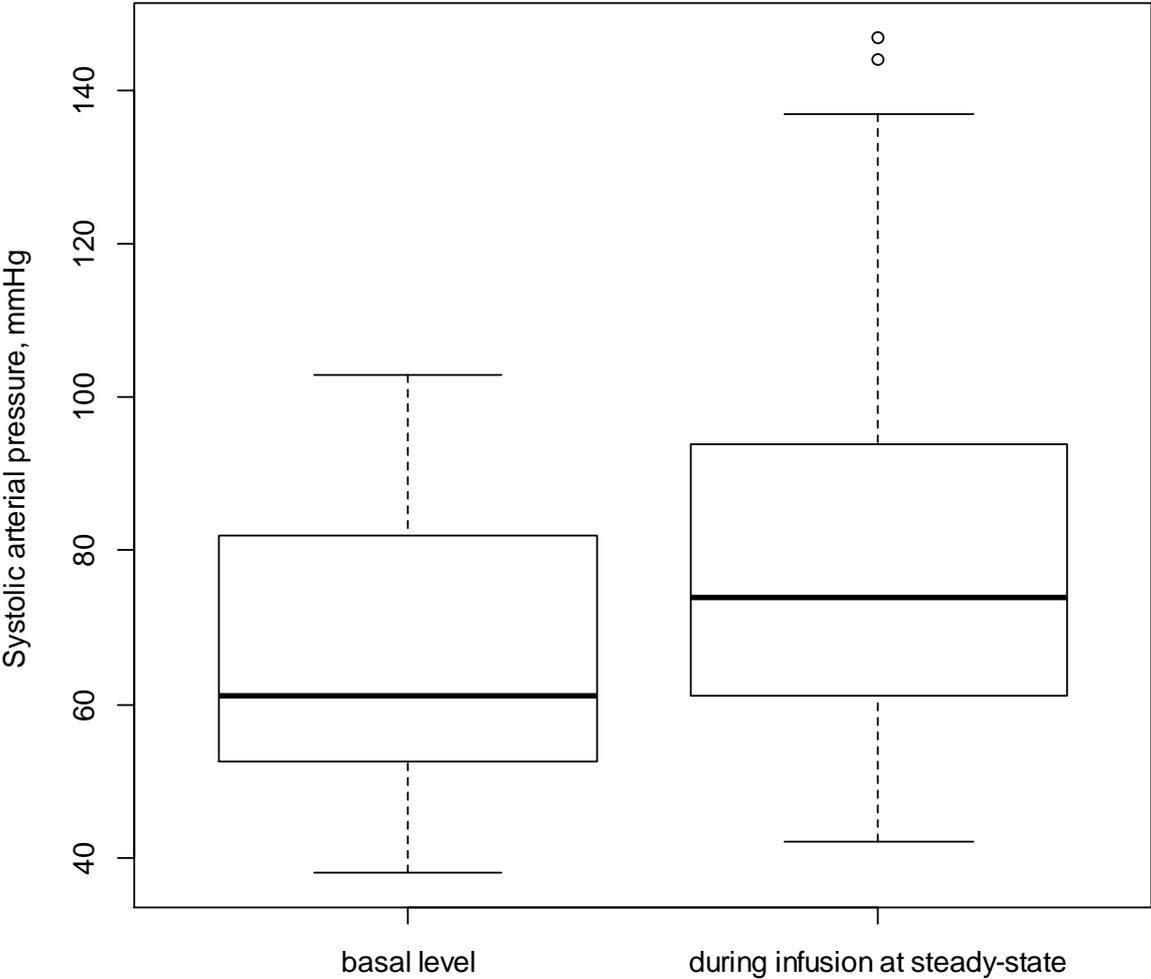


Figure 1 C :



**Figure 1 D :**

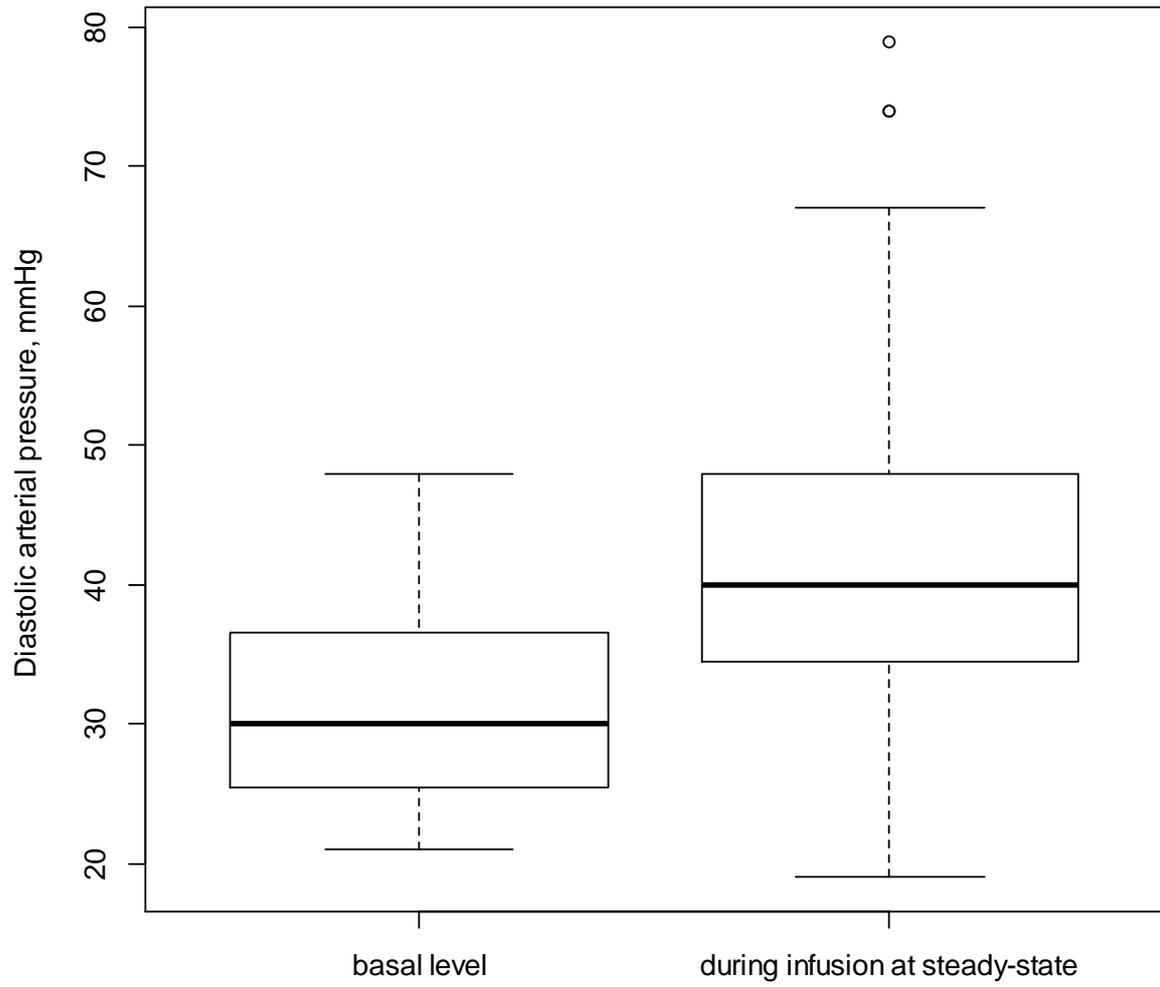


Figure 2:

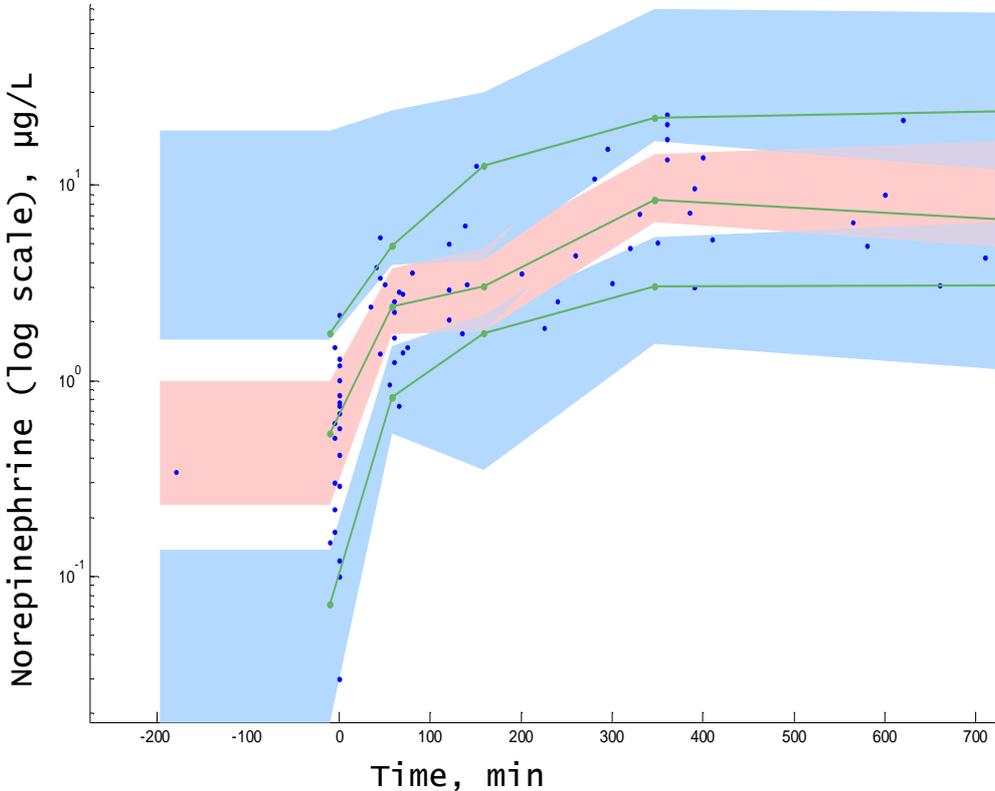
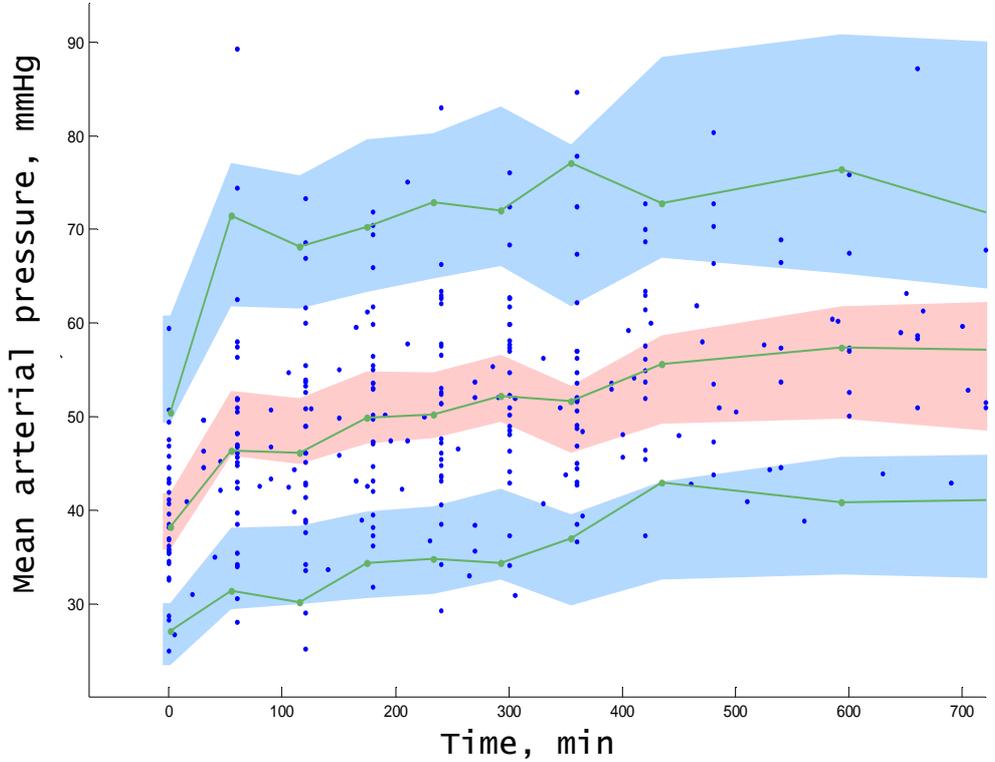
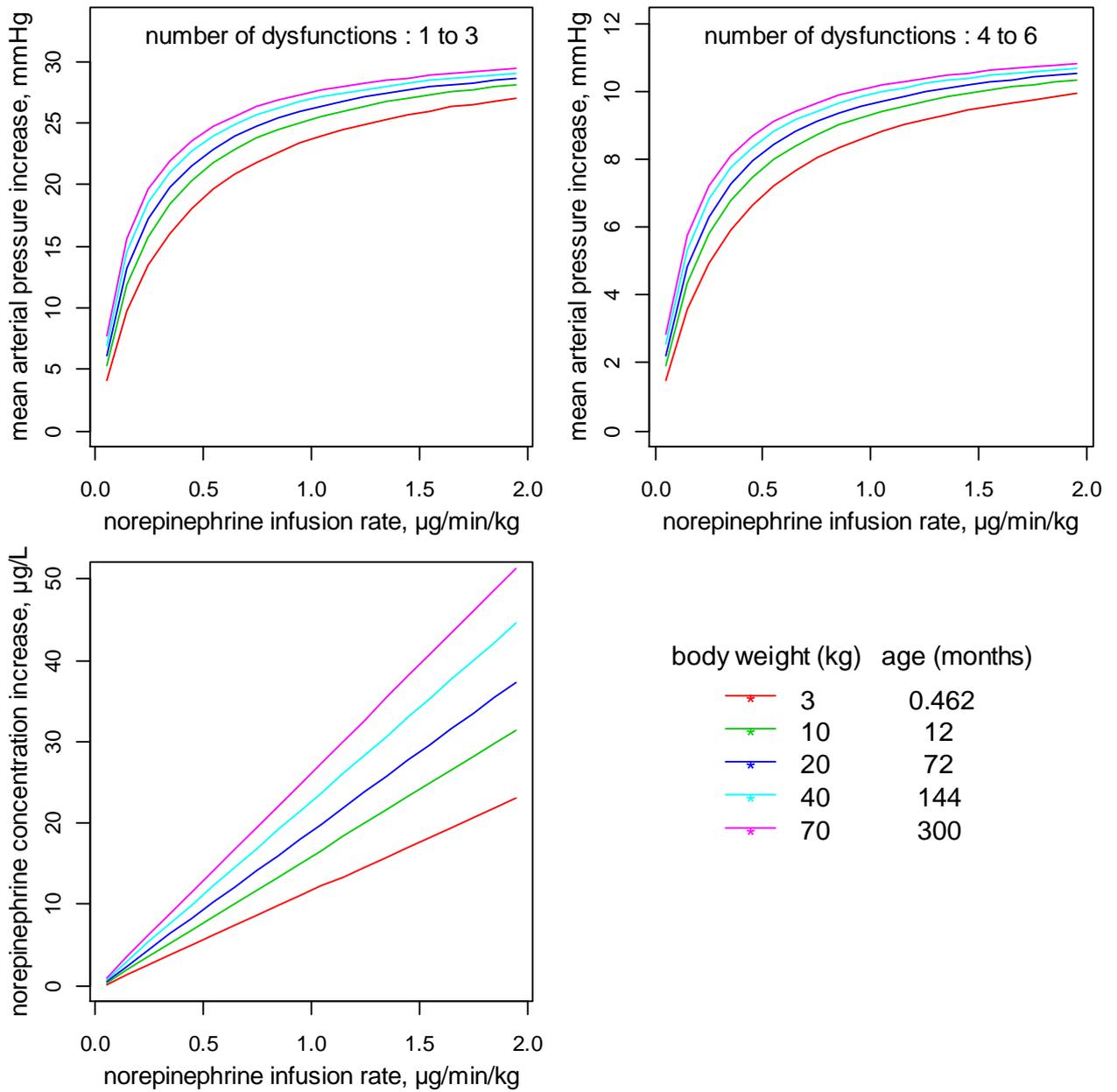


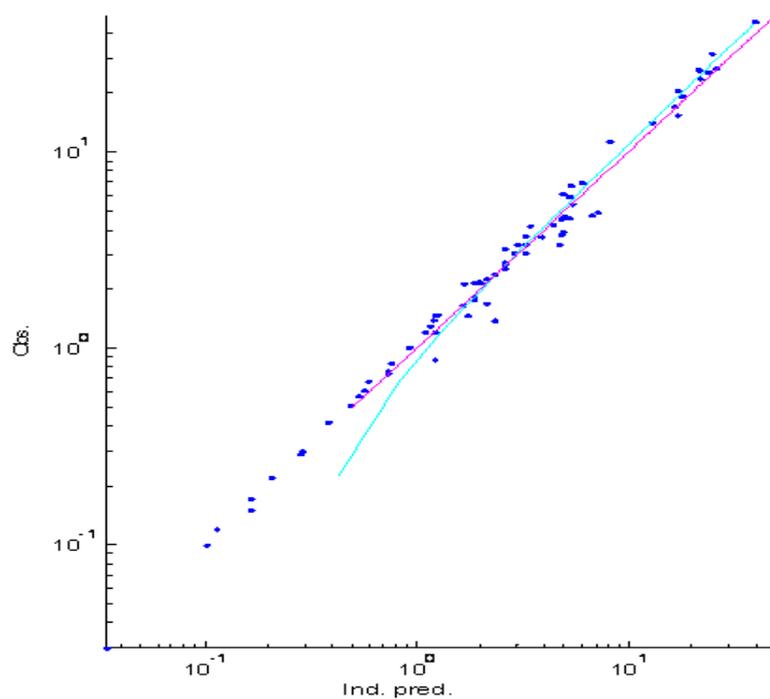
Figure 3:



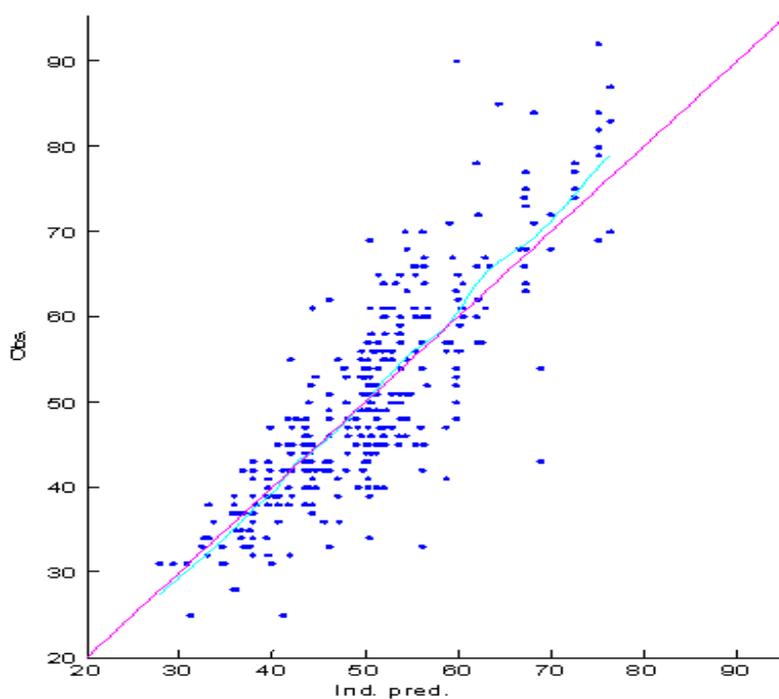
**Figure 4:**



### C. Résultats complémentaires :



**Figure 5:** adéquation entre les concentrations individuelles prédites et observées ( $\mu\text{g.L}^{-1}$ )



**Figure 6 :** adéquation entre les PAM individuelles prédites et observées (mmHg)

## **Supplementary material: Definitions**

**Septic shock** : it was defined according to the Task Force: suspected infection (fever, tachycardia, vasodilatation) with Cold or warm shock: Decreased perfusion including decreased mental status, capillary refill <2 seconds (cold shock) or flash capillary refill (warm shock), diminished (cold shock) or bounding (warm shock) peripheral pulses, mottled cool extremities (cold shock), or decreased urine output <1 mL/kg/hr.

**Heavy sedation:** Non hypovolemic children under benzodiazepine (Midazolam) for adequate sedation (mechanical ventilation) and after eliminating other causes of shock.

**Non traumatic cerebral injury:** Non hypovolemic children suffered from acute non traumatic neurological disorder (meningoencephalitis, status epilepticus and coma)

**Non hypovolemic hypotension in the neonate:** Arterial systemic hypotension was defined as mean blood pressure lower than the infant's gestational age after preload normalized and hydrocortisone administration. All causes of hypotension were allowed to be investigated.

## **D. Discussion :**

Cette étude de 38 enfants a rempli ses objectifs malgré des limites inhérentes à un petit nombre de patients.

Une bonne partie de ces résultats renvoie aux mêmes messages que ceux de l'étude de l'adrénaline mais des différences existent.

### **Population de l'étude :**

Les 38 enfants inclus dans l'étude avaient pour moitié d'entre eux moins de 7.5 mois et un poids inférieur à 6.7 kg. Ceci s'explique par le nombre non négligeable des nouveau-nés (< 28 jours, n = 11). La définition de l'hypotension artérielle systémique ne posait pas de difficulté même si sa mesure n'était pas systématiquement invasive. En effet, la mise en place d'un cathéter artériel chez le nourrisson n'est pas aussi simple que chez l'adulte. La posologie utilisée et sa variation étaient adaptées au niveau de précarité hémodynamique de l'enfant. Les causes de l'hypotension artérielle étaient variables. Ceci pourrait constituer une limite à l'interprétation de nos résultats. En raison des spécificités de notre site hospitalier le nombre d'enfants avec au moins une comorbidité était élevé, ce qui explique en partie le taux de mortalité élevé. D'une façon surprenante, le taux de lactate était relativement bas contrastant avec la gravité des patients comme en témoigne le nombre d'enfants ayant au moins 3 dysfonctions d'organes (n = 14). En réalité, la moitié de nos patients avait un chiffre de lactate supérieur à 1.85 mmol.L<sup>-1</sup>, donc élevé. Mais l'absence d'une hyperlactatémie pour l'autre moitié des enfants pourrait s'expliquer par le diagnostic à priori rapide de l'hypotension artérielle (patients déjà hospitalisés en réanimation donc monitorés).

## **Pharmacocinétique :**

### *Construction du modèle :*

Il n'y a qu'un seul exemple de modélisation pharmacocinétique de la noradrénaline dans la littérature. Il s'agit du travail de Beloeil et al. 23 patients, dont 12 en choc septique et 11 victimes de traumatismes crâniens, avaient été étudiés. La concentration de noradrénaline endogène n'avait pas été mesurée. La modélisation était effectuée à l'aide du logiciel NONMEM. Le modèle de structure était monocompartimental avec une élimination d'ordre 1. Les variabilités interindividuelle et résiduelle étaient estimées selon un modèle proportionnel [266].

Pour notre étude, une première étape a été d'identifier une différence par une comparaison non paramétrique (test de Wilcoxon) entre les concentrations de base (avant le début de la perfusion) et celles recueillies sous noradrénaline. Cette étape nous a permis de démontrer une augmentation significative témoignant d'un effet de la noradrénaline.

Le choix du modèle de structure était simple : le modèle monocompartimental avec une élimination d'ordre 1 permettait une estimation satisfaisante de la CL et de la production endogène. En l'absence de dosages à l'arrêt de la perfusion de noradrénaline, le volume de distribution n'était pas correctement estimé, il a donc été fixé (voir ci après). L'estimation de la variabilité interindividuelle était également satisfaisante selon un modèle exponentiel. Nous avons choisi un modèle d'erreur résiduelle de type proportionnel. Ce dernier améliorait la concordance entre les concentrations prédites et observées, ce d'autant que les valeurs des concentrations de noradrénaline variaient d'un facteur multiplicatif allant jusqu'à 100.

Ainsi, ce modèle d'erreur pouvait donner le même poids à toutes les données et les valeurs faibles étaient mieux prises en compte. Le choix des covariables concernait essentiellement des facteurs constitutionnels (sexe, terme de naissance), liés au développement (poids, âge), des fonctions d'organe de catabolisme et d'élimination du traitement (foie, taux de facteur V; le rein, la clairance de la créatinine et le recours à une épuration extrarénale), des facteurs liés à la pathologie (score de gravité, type et nombre de dysfonction d'organe, pH, température) et des traitements associés (dobutamine ou adrénaline). Seule la covariable « poids » améliorait le modèle pharmaco-statistique selon l'équation suivante :

$$CL = \theta_{CL} \times \text{poids}^{\beta_{CL}}$$

L'exposant  $\beta$  a été fixé à 0.75 selon la règle d'allométrie, l'amélioration était sensible.

L'évaluation du modèle s'est appuyée sur des méthodes de validation interne par les « Visual Predictive Checks » (VPC), mais aussi sur les graphiques de diagnostics. Ceux-ci nous permettaient de choisir le modèle final avec un degré de validité qui nous paraissait satisfaisante.

### *Résultats :*

Comme pour l'adrénaline et conformément à d'autres études pharmacologiques classiques ou de population, le modèle décrit est linéaire, monocompartimental avec une élimination d'ordre 1. Les arguments sont les mêmes que ceux explicités pour l'adrénaline.

L'estimation des paramètres n'a été possible que pour la clairance et la production endogène. Les estimations du volume de distribution étaient soit aberrantes soient accompagnées d'une marge d'erreur supérieure à 50 %. Ceci résulte, comme pour l'adrénaline, du protocole de recueil à l'état d'équilibre.

Afin de contourner cette difficulté, nous avons fixé le volume de distribution au volume circulant en raison des propriétés hydrophiles de la molécule. Ceci nous a permis d'estimer une demi-vie compatible avec les données de la littérature.

L'estimation de la production endogène a été possible grâce aux dosages réalisés avant le début de la perfusion. Ce débit de production ( $3.12 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) est nettement supérieur à celui mesuré chez le sujet sain  $0.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  [55]. Ceci n'est pas surprenant dans les situations d'hypotension artérielle et notamment d'origine septique ou plusieurs études ont montré l'augmentation des concentrations de la noradrénaline endogène ( $1.5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) [261, 303]. Le niveau des concentrations de la noradrénaline après le début de perfusion est assez cohérent, bien que légèrement plus bas avec les deux autres travaux : celui de Johnston et al. ainsi que celui Beloeil et al. [233-266]. Il est difficile d'identifier les raisons de cette différence, ce d'autant que la posologie de la noradrénaline dans l'une des 2 études était supérieure à la notre.

Comme pour l'adrénaline, le poids était la seule covariable significative, selon la règle de l'allométrie, améliorant la prédictivité du modèle et diminuant la variabilité interindividuelle. Chez l'enfant, il n'existe pas d'études pharmacocinétiques de la noradrénaline. Selon notre étude, pour un patient de 70 Kg, la clairance estimée par notre modèle est de 160 litres/h (en utilisant les règles de l'allométrie). Ce chiffre est cohérent avec les données adultes : entre 120 litres/h selon Johnston A et al. et 180 litres/h selon Beloeil et al. Ces derniers avaient utilisé une approche de population [233, 266]. Comme pour l'adrénaline, la clairance de la créatinine et l'âge n'ont pas permis d'améliorer le modèle en raison d'un facteur confondant évident : la très grande corrélation à l'âge et au poids.

Enfin ni le sexe, ni le pH, ni la température, ni le score de gravité, ni le facteur V ou encore l'épuration extrarénale ou l'utilisation d'autres catécholamines n'ont permis d'expliquer une partie de la variabilité interindividuelle, peut-être en raison du relatif petit nombre de patients étudiés.

Il est aussi important de justifier notre choix d'exclure les enfants recevant de la dopamine, celle-ci est un précurseur de la noradrénaline et des études ont montré l'augmentation de la concentration de cette dernière lors d'apports exogènes de dopamine [243, 244].

### **Pharmacodynamie :**

#### *Construction du modèle :*

Seul le travail de Beloeil et al a modélisé la pharmacodynamie de la noradrénaline chez l'adulte en choc septique (n = 12) ou victime de traumatisme crânien (n = 11). La modélisation de la PAM en fonction de la concentration de la noradrénaline suivait un modèle Emax. Les variabilités interindividuelle et résiduelle étaient estimées selon un modèle proportionnel. La sigmoïdité de la courbe avait pu être estimée. La valeur PAM<sub>max</sub> avait été fixée à 98 mmHg en raison d'une estimation non satisfaisante. Aucune covariable ne permettait l'amélioration du modèle en raison, selon les auteurs, d'un trop faible nombre de patients.

Une première étape a été d'identifier par une comparaison non paramétrique (test de Wilcoxon), une différence entre les observations hémodynamiques de base (avant le début de la perfusion) et celles recueillies sous noradrénaline. Cette étape nous a permis de démontrer une augmentation significative de la PAM témoignant d'un effet de la noradrénaline. En revanche, il n'y avait pas d'effet observé sur la FC.

Nous avons choisi pour notre étude un modèle de structure Emax. Il traduit l'interaction du ligand (adrénaline) avec son récepteur (adrénergique) saturable par ailleurs. Ce modèle décrivait l'évolution de la PAM, sans relation avec le débit cardiaque. Ce choix est justifié par la dépendance de la PAM aux RVS lors de l'administration de vasopresseurs tels que la noradrénaline. L'estimation de la variabilité interindividuelle était satisfaisante selon un modèle exponentiel. Nous avons choisi un modèle d'erreur résiduelle de type proportionnel. Ce dernier améliorerait la concordance entre les concentrations prédites et observées. Le choix des covariables concernait essentiellement des facteurs constitutionnels (sexe, terme de naissance), liés au développement (poids, âge post conceptionnel), les traitements associés (dobutamine, adrénaline), des facteurs liés à la sévérité de la pathologie (score de gravité, type et nombre de dysfonction d'organe, pH, température, causes de l'hypotension).

L'évaluation du modèle s'est appuyée sur les mêmes méthodes décrites précédemment.

La modélisation des effets métaboliques de la noradrénaline n'a pu être réalisée en raison de l'absence d'effet significatif sur l'évolution de la glycémie et de la lactatémie

### *Résultats :*

Ce sont les premières données pharmacodynamiques jamais décrites à notre connaissance sous la forme d'un modèle pharmaco-statistique chez l'enfant. Plusieurs travaux ont observé les effets hémodynamiques suite à l'administration de noradrénaline, ils étaient variables selon la posologie d'administration mais s'accordaient tous sur un effet net sur la PAM alors qu'il était inconstant ou faible sur la FC malgré un effet  $\beta_1$  décrit lors d'études expérimentales.

L'absence de traduction clinique de cet effet est peut-être due au baroreflexe cardiaque en réponse à une augmentation primaire de PAM. Deux principales études pharmacodynamiques ont été conduites chez l'adulte : la première utilisant une méthode classique avec comparaison des observations avant puis après perfusion et tentative de construction de courbe de l'effet en fonction de la posologie selon un calcul de régression quadratique. Ce travail n'a pas réussi à décrire la pharmacodynamie de la noradrénaline et a conclu à une trop forte variabilité interindividuelle. La seconde étude a utilisé une approche de population de type NONMEM et réussi à décrire l'augmentation de la PAM selon un modèle Emax mais avait échoué à expliquer la variabilité de réponse interindividuelle : aucune covariable n'avait été identifiée.

Nous avons constaté l'augmentation de la PAM. Ceci est cohérent avec les données de littérature selon lesquelles, on observe un effet hémodynamique dès lors que la concentration atteint le seuil de  $0.5 \mu\text{g. L}^{-1}$  [48], ce qui est inférieur à la concentration la plus basse chez nos patients.

Nous avons pu établir un modèle qui décrit correctement les effets hémodynamiques par le modèle Emax. Seule l'évolution de la PAM en fonction de la concentration de noradrénaline a pu être décrite. Nous avons fait le choix de ne pas décrire l'évolution de la pression artérielle systolique ou diastolique (qui augmente également) en l'absence d'impact clinique évident. Comme cela est fréquemment décrit dans la littérature, nous n'avons pas observé de variation de la FC lors de l'administration de la noradrénaline. La recherche de covariables expliquant la variabilité interindividuelle a identifié d'une façon évidente l'âge. Du fait du nombre non négligeable de prématurés, nous avons choisi d'utiliser l'âge postconceptionnel comme covariable et non pas l'âge postnatal, ce dernier ne prenant pas en compte le terme de naissance.

Comme présumé, la PAM de base est fortement corrélée à l'âge ; l'intégration de cette covariable améliore sans équivoque le modèle. Plusieurs autres covariables témoignant de la gravité des patients ont été identifiées comme pouvant expliquer la variabilité de réponse interindividuelle ( $\Delta$ MAP), citons le pH, le PELOD, la cause de l'hypotension artérielle ou le nombre de dysfonctions d'organes. Nous n'avons retenu que la covariable « nombre de dysfonctions d'organes ». Plus les patients étaient graves (nombre de dysfonctions d'organes > 3), moins l'effet sur l'augmentation de la PAM était important à posologie identique. Le nombre de dysfonction d'organe est un marqueur pronostique du choc septique chez l'enfant. C'est aussi un reflet de la gravité des enfants admis en réanimation. S'appuyant sur d'autres travaux, nous pouvons faire l'hypothèse que ces patients plus sévères ont une réponse vasculaire défaillante avec un état de vasodilatation important ; ce dernier étant très difficile à estimer en pratique clinique courante. L'intégration des autres covariables en dépit d'un sens physiopathologique intéressant n'améliorait pas ou que très peu le modèle. Enfin l' $EC_{50}$  était dans notre étude à  $4.11 \mu\text{g.L}^{-1}$ , ce chiffre est cohérent avec celui estimé dans l'étude de Beloeil et al ( $7 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) [266].

Nous n'avons pas observé d'effet sur la glycémie qui reste stable durant l'administration de la noradrénaline. Les données publiées à ce sujet sont contrastées. L'étude de Bearn et al. montrait une stimulation de la production hépatique endogène de glucose par la noradrénaline mais avec une augmentation de la glycémie 6 fois moindre en comparaison avec l'adrénaline [120].

### **Simulations :**

Grâce à ce modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique, nous avons pu effectuer des simulations de concentrations et d'effets en fonction de la posologie et des caractéristiques de l'individu. Les courbes confirment la cinétique linéaire de la noradrénaline et son effet curvilinéaire sur l'évolution de la PAM. L'effet de l'âge sur l'amplitude de l'augmentation de la PAM est démontré : plus l'enfant est jeune, moins l'augmentation est nette. Cette constatation n'a pas d'équivalent dans la littérature si ce n'est l'observation rapportée par Lampin et al. [188]. Néanmoins cette différence est selon notre modèle assez ténue, de l'ordre de 5 à 10 mmHg. En revanche la différence entre les groupes selon le nombre de dysfonctions d'organes est plus nette de l'ordre de 10-15 mm Hg. Dans l'attente d'une validation externe, ces simulations sont une illustration de la variabilité interindividuelle, sans être une règle de prescription, elles dessinent des tendances à prendre en compte lors de l'initiation du traitement.

**Tableau 8 :** Comparaison de notre étude aux principales études de pharmacocinétique-pharmacodynamie de la noradrénaline :

	<b>Etude Johnston et al. 2003</b>	<b>Etude Beloeil et al. 2005</b>	<b>Notre étude 2013</b>
<b>Population</b>	Adultes (37±15 ans)	Adultes 51 ans (33-88)	<b>Enfants 0-182 (7.5)</b>
<b>Nombre de patients</b>	8	23	<b>38</b>
<b>Pathologie</b>	Traumatisme crânien	Choc septique (n = 12) Traumatisme crânien (n = 11)	<b>Choc septique (n = 16) Excès de sédation (n = 8) HCD (n = 8) Coma (n = 6)</b>
<b>Méthodologie</b>	Pharmacologie classique	Approche de population	<b>Approche de population</b>
<b>Modèle pharmacocinétique</b>	Monocompartimental Ordre 1	Monocompartimental Ordre 1	<b>Monocompartimental Ordre 1</b>
<b>Production endogène (<math>\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}</math>)</b>	Non mesurée	Non mesurée	<b>3.12</b>
<b>Posologie (<math>\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}</math>)</b>	0.16±0.1	0.09-6.3	<b>0.05-2</b>
<b>Concentrations durant la perfusion (<math>\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}</math>)</b>	6.26±3.4	16.2 (1-186)	<b>3.8 (0.9-46)</b>
<b>Clairance (<math>\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}</math>)</b>	1.6±0.05	0.8-2.6	<b>6.6</b>
<b>Volume de distribution (L)</b>	Non calculé	8.8	<b>Fixé au volume circulant 0.8 (pour 10 Kg)</b>
<b>Demi-vie (minutes)</b>	Non calculé	2-6.8	<b>0.9 (pour 10 Kg)</b>
<b>Facteur de variabilité interindividuelle cinétique</b>	Non recherchés	SAPS II	<b>Poids</b>
<b>Modèle pharmacodynamique</b>	Non renseigné	E <sub>max</sub>	<b>E<sub>max</sub></b>
<b>Fréquence cardiaque</b>	Pas d'effet	Non renseigné	<b>Pas d'effet</b>
<b>Pression artérielle moyenne</b>	Non prédictible	Augmentation	<b>Augmentation</b>
<b>Glycémie</b>	Non renseignée	Non renseignée	<b>Pas d'effets</b>
<b>Facteurs de variabilité interindividuelle dynamique</b>	<b>Non identifiés</b>	<b>Non identifiés</b>	<b>Age Nombre dysfonction d'organe</b>

## CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES :

En dépit de contraintes liées à la mise en place de protocole de recherche clinique et à l'inclusion d'enfants en situation de menace vitale, ce travail de quatre années a pu être mené à son terme. Son premier intérêt a été de soulever une réelle problématique qui fait écho à notre pratique quotidienne pédiatrique : la prescription de traitements en l'absence de données pharmacologiques adaptées à l'âge. Par une approche de population et après un travail méthodologique préliminaire, nous avons réussi à établir un modèle pharmaco-statistique cinétique et dynamique de l'adrénaline et la noradrénaline administrées chez l'enfant en défaillance hémodynamique. Ce travail confirme les rares données adultes par approche de population décrivant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de ces deux molécules : Modèle cinétique monocompartimental avec élimination d'ordre 1; modèle pharmacodynamique de type Emax (paramètres hémodynamiques). Aussi, nous avons pu identifier des covariables relatives au développement de l'enfant (âge, poids) et à la sévérité de son état (score de gravité et nombre de dysfonctions organiques). La simulation de l'effet en fonction de la posologie et des caractéristiques individuelles peut désormais être une aide et un outil supplémentaire à la prescription de l'adrénaline et de la noradrénaline chez l'enfant. Pour être plus pertinents, ces résultats nécessiteront une validation externe du modèle lors de prochains travaux.

Enfin, il nous semble intéressant de poursuivre la démarche consistant à décrire la pharmacocinétique-pharmacodynamie de population d'autres traitements administrés chez l'enfant en réanimation dans l'objectif, non seulement d'améliorer nos connaissances, mais également d'optimiser la prescription du médicament.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Oliver G, Schafer E.A. The physiological action of the suprarenal capsules. *J. Physiol (Lond)* 1894; **16**:1P.
2. Takamine J. Adrenalin, the active principle of the suprarenal glands and its mode of preparation. *J. Soc. Chem. Ind* 1901; **20**(2):746.
3. Aldrich TB. A preliminary report on the active principle of the suprarenal gland. *Am J Physiol* 1901; **5**(7):457-461.
4. Von Euler US, Hamberg U. Noradrenaline in the suprarenal medulla. *Nature* 1949; **23**; 163(4147):642.
5. Axelrod J. Noradrenaline: fate and control of its biosynthesis. *Science* 1971; **13**; 173(3997):598-606.
6. Molinoff PB, Axelrod J. Biochemistry of catecholamines. *Annu Rev Biochem.* 1971; **40**:465-500.
7. Shields RW Jr. Functional anatomy of the autonomic nervous system. *J Clin Neurophysiol* 1993; **10**(1):2-13
8. Eisenhofer G, Huynh T-T, Hiroi M, *et al.* Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Rev Endocr Metab Dis* 2001; **2**:297–311
9. Dong WX and Ni XL. Norepinephrine metabolism in neuron: dissociation between 3, 4-dihydroxyphenylglycol and 3, 4-dihydroxymandelic acid pathways. *Acta Pharmacol Sin* 2002; **23**:59–65.
10. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* 2004; **56**(3):331-349.
11. Axelrod J, Weinshilboum R. Catecholamines. *N Engl J Med* 1972; **287**(5):237-242.
12. Boulton AA, Eisenhofer G. Catecholamine metabolism. From molecular understanding to clinical diagnosis and treatment. Overview. *Adv Pharmacol* 1998; **42**:273-292.
13. Schulz C, Eisenhofer G, Lehnert H. Principles of catecholamine biosynthesis, metabolism and release. *Front Horm Res* 2004; **31**:1-25.
14. Lenartowski R, Goc A. Epigenetic, transcriptional and posttranscriptional regulation of the tyrosine hydroxylase gene. *Int J Dev Neurosci* 2011; **29**(8):873-883.

15. Nagatsu T. Tyrosine hydroxylase: human isoforms, structure and regulation in physiology and pathology. *Essays Biochem* 1995; **30**:15-35.
16. Daubner SC, Le T, Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Arch Biochem Biophys* 2011; **508**(1):1-12.
17. Eisenhofer G. The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamines. *Pharmacol Ther* 2001; **91**:35–62.
18. Roth JA. Membrane-bound catechol-O-methyltransferase: a reevaluation of its role in the O-methylation of the catecholamine neurotransmitters. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1992; **120**:1–29.
19. Xu J, Li G, Wang P, *et al.* Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J Clin Invest* 2005; **115**(5):1275-1280.
20. Esler M, Jennings G, Lambert G, *et al.* Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev* 1990; **70**: 963–985.
21. Danon A, Sapira JD. Binding of catecholamines to human serum albumin. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; **182**(2):295-302.
22. Giros, B, el Mestikawy, S, Godinot, *et al.* Pharmacological characterization and chromosome assignment of the human dopamine transporter. *Mol Pharmacol* 1992; **42**, 383– 390.
23. Pacholczyk T, Blakely RD, Amara SG. Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter. *Nature* 1991; **28**;350(6316):350-354.
24. Gründemann D, Liebich, G, Kiefer N, *et al.* Selective substrates for non-neuronal monoamine transporters. *Mol Pharmacol* 1999; **56**, 1 –10.
25. Graefe KH, Henseling M. Neuronal and extraneuronal uptake and metabolism of catecholamines. *Gen Pharmacol* 1983; **14**:27–33.
26. Richter D. Adrenaline and amine oxidase. *Biochem J* 1937; **31**:2022–2028.
27. Axelrod J, Tomchick R. Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J Biol Chem* 1958; **233**(3):702-705.
28. Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, *et al.* Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation* 1996; **93**:1667–1676.

29. Parini A. Monoamine oxydase A, sérotonine et pathologies cardiaques. Sérotonine. Aspects biologiques et cliniques. Coordonné par Odile Spreux-Varoquaux. *Ed Lavoisier, Médecine Sciences Publications* 2012; **(7)** p145-152.
30. Haase-Fielitz A, Haase M, Bellomo R, *et al.* Decreased catecholamine degradation associates with shock and kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**(6):1393-1403
31. Doyle AE, Yager JD. Catechol-O-methyltransferase: effects of the val108 met polymorphism on protein turnover in human cells. *Biochim Biophys Acta* 2008; **1780**(1):27-33.
32. Shih JC, Wu JB, Chen K. Transcriptional regulation and multiple functions of MAO genes. *J Neural Transm* 2011; **118**(7):979-86.
33. Friedgen B, Wölfel R, Graefe KH. The contribution by monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase to the total-body and pulmonary plasma clearance of catecholamines. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1996; **353**(2):193-199.
34. Russell WJ, Frewin DB, Jonsson JR. Pulmonary extraction of catecholamines in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 1982; **10**(4):319-323.
35. Mielke K, Strobel G. The potential of intact human platelets for sulfoconjugation of norepinephrine in vitro. *Life Sci* 1994; **55**(21):1657-1663.
36. Berg RA, Padbury JF. Sulfoconjugation and renal excretion contribute to the interpatient variation of exogenous catecholamine clearance in critically ill children. *Crit Care Med* 1997; **25**(7):1247-1251.
37. Candito M, Albertinin M, Politano S, *et al.* Plasma catecholamine levels in children. *J Chromatogr* 1993; **617**: 304-307.
38. Sun LS. Sympathetic responsiveness in the immature human myocardium. *Anesth Analg* 2000; **88**: 390S.
39. Teitel DF, Sidi D, Chin T, *et al.* Developmental changes in myocardial contractile reserve in the lamb. *Pediatr Res* 1985; **19**: 948-955.
40. Booker PD. Pharmacological support for children with myocardial dysfunction. *Paediatr Anaesth* 2002; **12**(1): 5-25.
41. Steinberg C, Notterman DA: Pharmacokinetics of cardiovascular drugs in children. Inotropes and vasopressors. *Clin Pharmacokinet* 1994; **27**(5):345-367.
42. Eisenhofer G, Smolich JJ, Esler MD. Increased cardiac production of dihydroxyphenylalanine (DOPA) during sympathetic stimulation in anaesthetized dogs. *Neurochem Int* 1992; **21**:37-44.
43. Eisenhofer G, Rundqvist B, Friberg P. Determinants of cardiac tyrosine hydroxylase activity during exercise-induced sympathetic activation in humans. *Am J Physiol* 1998; **43**:R626-R634.

44. Shannon JR, Flatter NL, Jordan J, *et al.* Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine- transporter deficiency. *N Engl J Med* 2000; **342**:541–549.
45. Baks J, Haunstetter A, Gerber SH, *et al.* The neuronal norepinephrine transporter in experimental heart failure: evidence for a posttranscriptional downregulation. *J Mol Cell Cardiol* 2001; **33**:461–472.
46. Merlet P, Pouillart F, Dubois-Rande JL, *et al.* Sympathetic nerve alterations assessed with 123I-MIBG in the failing human heart. *J Nucl Med* 1999; **40**:224–231.
47. Coleman B, Glaviano VV. Tissue levels of norepinephrine and epinephrine in hemorrhagic shock. *Science* 1963; **139**(3549):54.
48. Cryer PE. Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med* 1980; **303**(8):436-444.
49. Molina PE. Opiate modulation of hemodynamic, hormonal, and cytokine responses to hemorrhage. *Shock* 2001; **15**(6):471-478.
50. Chernow B, Rainey TG, Lake CR. Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. *Crit Care Med* 1982; **10**(6):409-416.
51. Rosenberg JC, Lillehei RC, Longerbeam J, *et al.* Studies on hemorrhagic and endotoxin shock in relation to vasomotor changes and endogenous circulating epinephrine, norepinephrine and serotonin. *Ann Surg* 1961; **154**:611-612.
52. Jones SB, Kotsonis P, Majewski H. Endotoxin enhances norepinephrine release in the rat by peripheral mechanisms. *Shock* 1994; **2**(5):370-375.
53. Jones SB, Romano FD. Dose- and time-dependent changes in plasma catecholamines in response to endotoxin in conscious rats. *Circ Shock* 1989; **28**(1):59-68.
54. Little RA, Frayn KN, Randall PE, *et al.* Plasma catecholamines in the acute phase of the response to myocardial infarction. *Arch Emerg Med* 1986; **3**(1):20-27.
55. Goldstein DS, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; **305**(3):800-811.
56. Eliot RJ, Lam R, Leake RD, *et al.* Plasma catecholamine concentrations in infants at birth and during the first 48 hours of life. *J Pediatr* 1980; **96**(2):311-315.
57. Kopin JJ. Plasma Levels of Catecholamines and Dopamine- $\beta$ -Hydroxylase. In: Trendelenburg U, Weiner N, editors. Catecholamines II. *Berlin: Springer-Verlag*, 1986: pp 211-275.

58. Funck-Brentano, Thiollet M. Médicaments de l'appareil cardiovasculaire In : Aujard Y, Autret E, Lenoir G. Pharmacologie et thérapeutique pédiatrique. *Médecine-Sciences, Flammarion*, 1992 : pp 120-129.
59. Dale HH. On some physiological actions of ergot. *J Physiol* 1906 ; **34**:163–206.
60. Ahlquist RP. A study of adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948 ; **153**: 586–600.
61. Bylund DB. Alpha- and beta-adrenergic receptors: Ahlquist's landmark hypothesis of a single mediator with two receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; **293**: E1479–E1481.
62. Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, *et al.* Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; **214**(5088):597-598.
63. Langer SZ. Selective metabolic pathways for noradrenaline in the peripheral and in the central nervous system. *Med Biol* 1974; **52**(6):372-383.
64. Guimarães S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev* 2001; **53**(2):319-356.
65. Civantos Calzada B, Alexandre de Artiñano A. Alpha-adrenoceptor subtypes. *Pharmacol Res* 2001; **44**(3):195-208.
66. Humphrey PP, Barnard EA. International Union of Pharmacology. XIX. The IUPHAR Receptor Code: A Proposal for an Alphanumeric Classification System. *Pharmacol Rev* 1998; **50**(2):271-277.
67. García-Sáinz JA, Vázquez-Prado J, del Carmen Medina L. Alpha 1-adrenoceptors: function and phosphorylation. *Eur J Pharmacol* 2000; **389**(1):1-12.
68. Wise A, Watson-Koken MA, Rees S, *et al.* Interactions of the Alpha 2A-adrenoceptor with multiple Gi-family proteins: studies with pertussis toxin resistant G-protein mutants. *Biochem J* 1997; **321**:721–728.
69. Asano T, Katada T, Gilman AG, *et al.* Activation of the inhibitory protein of adenylate cyclase, Gi, by beta-adrenergic receptors in reconstituted phospholipid vesicles. *J Biol Chem* 1984; **259**:9351–9354.
70. Chaudry A, MacKenzie RG, Georgic LM, *et al.* Differential interaction of beta (1)- and beta (3)-adrenergic receptors with G (i) in rat adipocytes. *Cellular Signalling* 1994; **6**:457–465.
71. Gauthier C, Langin D, Balligand J-L. Beta 3-Adrenoceptors in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci* 2000; **21**:426–431.
72. Bangash MN, Kong ML, Pearse RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol* 2012; **165**(7):2015-2033.

73. Henkel JG, Sikand N, Makriyannis A, *et al.* Synthesis and adrenoceptor affinity of some highly polar beta-substituted catecholamines. *J Med Chem* 1981; **24**(10):1258-1260.
74. Nakada TA, Russell JA, Boyd JH, *et al.* beta2-Adrenergic receptor gene polymorphism is associated with mortality in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **181**(2):143-149.
75. Glover WE, Shanks RG, Stanford CF. Peripheral vascular effects of mixtures of isopropylnoradrenaline and noradrenaline in man. *Nature* 1962; 196:999.
76. Vincent JL, editor. Critical care medicine: Churchill's ready reference. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2009. pp. 12–13.
77. Hussain MB, Marshall I. Alpha (1)-adrenoceptor subtypes mediating contractions of the rat mesenteric artery. *Eur J Pharmacol* 2000; **395**(1):69-76.
78. Daniel EE, Brown RD, Wang YF, *et al.* Alpha adrenoceptors in canine mesenteric artery are predominantly 1A subtype: pharmacological and immunochemical evidence. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; **291**(2):671-679.
79. Low AM, Lu-Chao H, Wang YF, *et al.* Pharmacological and immunocytochemical characterization of subtypes of alpha-1 adrenoceptors in dog aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; **285**(2):894-901.
80. Raisniman R, Brilay M, Langer SZ. Specific labelling of post-synaptic alpha1 adrenoceptor in rat heart ventricle by 6H-WB 4101. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1979; **307**:223-226.
81. Kaumann AJ, Hall JA, Murray KJ, *et al.* A comparison of the effects of adrenaline and noradrenaline on human heart: the role of b1-and b2-adrenoceptors in the stimulation of adenylate cyclase and contractile force. *Eur Heart J* 1989; **10**:29–37.
82. Guimaraies S, Paiva MQ. Are b-agonists able to occupy b-adrenoceptors without causing effect? A study on the saphenous vein of the dog. *Proceedings of the 4th Meeting on Adrenergic Mechanisms Porto, Portugal* 1981; pp 37.
83. Hoffman, B.B, Lefkowitz, R.J, Catecholamines, Sympathomimetic Drugs, and Adrenergic Receptor Antagonists, In, Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, (Hardman, J.G, Limbird, L.E, Molinoff, P.B., Ruddon, R.W, and Gilman, A.G.,eds) *The McGraw-Hill Companies, Inc.*,1996, pp.232-242.
84. Heck DA, Bylund DB. Mechanism of down-regulation of alpha-2 adrenergic receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; **282**:1219–1227.
85. Wu JR, Chang HR, Chen SS, *et al.* Circulating noradrenaline and beta-adrenergic receptors in children with congestive heart failure. *Acta Paediatr* 1996; **85**(8):923-927.

86. Luttrell LM, Lefkowitz RJ. The role of beta-arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals. *J Cell Sci* 2002; **115**(Pt 3):455-465.
87. Brodde O E. b1- and b2-adrenoceptors in the human heart: Properties, function, and alterations in chronic heart failure. *Pharmacol Rev* 1991; **43**:203–242.
88. Hendriks-Balk MC, Tjon-Atsoi M, Hajji N, *et al.* LPS differentially affects vasoconstrictor responses: a potential role for RGS16? *J Physiol Biochem* 2009; **65**: 71–83.
89. Nino G, Hu A, Grunstein JS, *et al.* Mechanism regulating proasthmatic effects of prolonged homologous beta2-adrenergic receptor desensitization in airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; **297**(4):L746-757.
90. Ungureanu-Longrois D, Balligand JL, Kelly RA, *et al.* Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: Role of a cytokine-inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1995; **27**:155-167.
91. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, *et al.* Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Int Med* 1984; **100**:483-490.
92. Boillot A, Massol J, Maupoil V, *et al.* Myocardial and vascular adrenergic alterations in a rat model of endotoxic shock: reversal by an anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody. *Crit Care Med* 1997; **25**: 504-511.
93. Kozlik-Feldmann R, Kramer HH, Wicht H, *et al.* 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* 1993; **33**: 588-595.
94. Dzimir N. Regulation of b-adrenoceptor signaling in cardiac function and disease. *Pharmacol Rev* 1999; **51**: 465-501.
95. Zhu W, Petrashevskaya N, Ren S, *et al.* Gi-biased  $\beta$ 2AR signaling links GRK2 upregulation to heart failure. *Circ Res* 2012; **110**(2):265-274.
96. Bernstein D, Doshi R, Huang S, *et al.* Transcriptional regulation of left ventricular b-adrenergic receptors during chronic hypoxia. *Circ Res* 1992; **71**:1465-1471.
97. Sato N, Vatner SF, Shen YT, *et al.* Effects of cardiac denervation on development of heart failure and catecholamine desensitization. *Circulation* 1997; **95**: 2130-2140.
98. Smiley RM, Kwatra MM, Schwinn DA. New developments in cardiovascular adrenergic receptor pharmacology: molecular mechanisms and clinical relevance. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; **12**: 80-95.

99. Rudner XL, Berkowitz DE, Booth JV, *et al.* Subtype specific regulation of human vascular  $\alpha_1$ -adrenergic receptors by vessel bed and age. *Circulation* 1999; **100**:2336–2344.
100. Raisniman R, Brilay M, Langer SZ. Specific labelling of post-synaptic  $\alpha_1$  adrenoceptor in rat heart ventricle by 6H-WB 4101. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1979; **307**:223-226.
101. Brodde OE, Karad K, Zerkowski HR, *et al.* Coexistence of  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -adrenoceptors in human right atrium. *Circ Res* 1983; **53**:752-758.
102. Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev* 1999; **51**:651–689.
103. Leone M, Martin C. Vasopressor use in septic shock: an update. *Current Opinion in Anesthesiology* 2008; **21**:141–147.
104. Hollenberg SM. Vasoactive drugs in circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**(7):847-855.
105. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, *et al.* Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; **32**(11 Suppl):S455-465.
106. Overgaard CB, Dzavik V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation* 2008; **118**:1047–1056.
107. Goldberg LI, Cotton MD, Darby TD, *et al.* Comparative heart contractile force effects of equipressor doses of several sympathomimetic amines. *J Pharmacol Exp Ther* 1953; **108**(2):177-185.
108. Ensinger H, Weichel T, Lindner KH, *et al.* Effects of norepinephrine, epinephrine, and dopamine infusions on oxygen consumption in volunteers. *Crit Care Med* 1993; **21**(10):1502-1508.
109. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, *et al.* Adrenaline in treatment of septic shock: Effects on hemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med* 1991; **17**:36–39.
110. Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, *et al.* Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: a preliminary study. *Intensive Care Med* 1997; **23**:664–670.
111. Lipman J, Roux A, Kraus P. Vasoconstrictor effects of adrenaline in human septic shock. *Anaesth Intensive Care* 1991; **19**:61–65.
112. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, *et al.* Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997; **25**:399-404.

113. Duranteau J, Sitbon P, Teboul JL, *et al.* Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. *Crit Care Med* 1999; **27**(5):893-900.
114. Stratton JR, Pfeifer MA, Ritchie JL, *et al.* Hemodynamic effects of epinephrine: concentration-effect study in humans. *J Appl Physiol* 1985; **58**(4):1199-1206.
115. Moran JL, O’Fathartaigh MS, Peisach AR, *et al.* Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis. *Crit Care Med* 1993; **21**:70–77.
116. Ensinger H, Lindner KH, Dirks B, *et al.* Adrenaline: relationship between infusion rate, plasma concentration, metabolic and haemodynamic effects in volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 1992; **9**(6):435-446.
117. Clutter WE, Bier DM, Shah SD, *et al.* Epinephrine plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man. *J Clin Invest* 1980; **66**(1):94-101.
118. Di Giantomasso D, Bellomo R, May CN. The haemodynamic and metabolic effects of epinephrine in experimental hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med* 2005; **31**:454-462.
119. Aviado DM Jr, Schmidt CF. Effects of sympathomimetic drugs on pulmonary circulation: with special reference to a new pulmonary vasodilator. *J Pharmacol Exp Ther* 1957; **120**: 512–527.
120. Bearn AG, Billing B, Sherlock S. The effect of adrenaline and noradrenaline on hepatic blood flow and splanchnic carbohydrate metabolism in man. *J Physiol* 1951 **115**: 430-441.
121. Barcroft H, Konzett H. Action of noradrenaline and adrenaline on human heart-rate. *Lancet* 1949; **1**(6543):147.
122. Marik FE, Mohedin J. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; **272**: 1354–1357.
123. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, *et al.* The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 1993; **19**:151–154.
124. Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH, *et al.* Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med* 1973; **54**:421-432.
125. Martin C, Perrin G, Saux P, *et al.* Effects of norepinephrine on right ventricular function in septic shock patients. *Intensive Care Med* 1994; **20**:444–447.
126. Martin C, Eon B, Saux P, *et al.* Use of norepinephrine in the treatment of septic shock. *Ann Fr Anesth Reanim* 1989; **8**(1):19-25.

127. Barcroft H, Konzett H. A comparison of the actions of noradrenaline and adrenaline on the blood vessels of human skeletal muscle. *J Physiol* 1949; **110**(1-2): Proc, 11.
128. Allwood MJ, Cobbold AF, Ginsburg J. Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline and dopamine. *Br Med Bull* 1963; **19**:132-136.
129. Alexander SPH, Mathie A, Peters JA. Guide to Receptors and Channels (GRAC), 5th Edition. *Br J Pharmacol* 2011; **64** (Suppl. 1): S1–S324.
130. Marchetti GV, Merlot L, Nosedà V. Comparison between the peripheral vascular action of dopamine, norepinephrine, and isopropylnoradrenaline: Experimental study. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1973; **66**(4):481-485.
131. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, *et al.* Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; **32**:1928-1948.
132. Ruokonen E, Takala J, Kari A, *et al.* Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; **21**:1296–1303.
133. Desjars P, Pinaud M, Potel G, *et al.* A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 1987; **15**:134-137.
134. Hesselvik JF, Brodin B. Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria: Effects on afterload, urine flow and oxygen transport. *Crit Care Med* 1989; **17**:179-180.
135. Tulloh RM, Dyamenahalli U, Stuart-Smith K, *et al.* Adrenoceptor-stimulated endothelium-dependent relaxation in porcine intrapulmonary arteries. *Pulm Pharmacol* 1994; **7**: 299–303.
136. Tourneux P, Rakza T, Bouissou A, *et al.* Pulmonary circulatory effects of norepinephrine in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2008; **153**(3):345-349.
137. Drummond JC, Shapiro HM. Cerebral physiology. In: Miller RD (ed) *Anesthesia. Churchill Livingstone, Edinburgh* 1994 pp 689-730.
138. Levy B, Perez P, Perny J, *et al.* Comparison of norepinephrine, dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med* 2011; **39**(3):450-455.
139. Goldberg LI, Kohli JD, Glock D. Conclusive evidence for two subtypes of dopamine receptors. In: Woodruff GN, Poat JA, Roberts PJ, eds. *Dopaminergic systems and their regulation. Mac Millan, Londres* 1986; 195-212.
140. Lockhandwala MF, Barrett RJ. Dopamine receptor agonists in cardiovascular therapy. *Drug Res* 1983; **3**:299-310.

141. Frishman WH, Hotchkiss H. Selective and nonselective dopamine receptor agonists: An innovative approach to cardiovascular disease treatment. *Am Heart J* 1996; **132**:861-870.
142. Hoogenberg K, Smit AJ, Girbes ARJ. Effects of low-dose dopamine on renal and systemic hemodynamics during incremental norepinephrine infusion in healthy volunteers. *Crit Care Med* 1998; **26**:260-265.
143. Guerin JP, Levraut J, Samat-Long C, *et al.* Effects of dopamine and norepinephrine on systemic and hepatosplanchnic hemodynamics, oxygen exchange, and energy balance in vasoplegic septic patients. *Shock* 2005; **23**:18–24.
144. Martin C, Papazian L, Perrin G, *et al.* Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 1993; **103**:1826–1831.
145. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Crit Care Med* 1994; **22**(11):1747-1753.
146. Ruffolo R, Yaden E. Vascular effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; **224**:46-53.
147. Nevière R, Mathieu D, Chagnon JL, *et al.* The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal blood flow in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **154**(6 Pt 1):1684-1688.
148. Gutierrez G, Clark C, Brown SD, *et al.* Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; **150**:324-329.
149. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, *et al.* Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; **330**(24):1717-1722.
150. Kozlik R, Kramer HH, Wicht H, *et al.* Myocardial beta adrenoceptor density and the distribution of beta1 and beta2 subpopulations in children with congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 1991; **150**: 388-394.
151. Miyamoto SD, Stauffer BL, Nakano S, *et al.* Beta-adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012 Jul 26. [Epub ahead of print]
152. Bartel S, Karczewski P, Krause EG. G proteins, adenylyl cyclase and related phosphoproteins in the developing rat heart. *Mol Cell Biochem* 1996; **163-164**: 31-38.
153. Park IS, Michael LH, Driscoll DJ. Comparative response of the developing canine myocardium to inotropic agents. *Am J Physiol* 1982; **242**(1): H13-18.
154. Nielsen H, Hasenkam JM, Pilegaard HK, *et al.* Age dependent changes in alpha-adrenoceptor-mediated contractility of isolated human resistance arteries. *Am J Physiol* 1992; **263** (4 pt 2):H1190–1196.

155. Brodde OE, Ponicke K. Age-dependent changes of human cardiac (beta)-adrenoceptors. *Pharmacol Toxicol Suppl* 1998; **83**:35-36.
156. Hollenberg SM, Parrillo JE. Acute heart failure and shock. In: Crawford MH, DeMarco J, Paulus WJ, editors. *Cardiology*, 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2010. p. 964
157. Hollenberg SM, Parrillo JE. Shock. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, *et al*, editors. *Harrison's principles of internal medicine*, 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1997. pp. 214–222
158. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999; **27**:1369–1377.
159. Fink MP. Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia. *Crit Care* 2002; **6**:491-499.
160. Levy B, Gibot S, Franck P, *et al*. Relation between muscle Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005; **365**:871–875.
161. Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, *et al*. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993; **270**:1724–1730.
162. Thijs LG, Groeneveld AB. The circulatory effect of septic shock. In: Vincent JL, Thijs LG, Eds. *Septic shock*. Berlin: Springer-Verlag; 1987. P 161-178.
163. Guyton AC. The relationship of cardiac output and arterial pressure control. *Circulation* 1981; **64**(6):1079-1088.
164. Schadt JC, Ludbrook J. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *Am J Physiol* 1991; **260**(2 Pt 2):H305-318.
165. Topalian S, Ginsberg F, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2008; **36**(1 Suppl):S66-74.
166. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001; **345**:588–595.
167. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, *et al*. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987; **15**(10):923-929.
168. Austen KF. Systemic anaphylaxis in the human being. *N Engl J Med* 1974; **291**(13):661-664.
169. Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2009; **15**(5):392-397.

170. Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 1955; **35**(1):123-129.
171. Levy MN. The cardiac and vascular factors that determine systemic blood flow. *Circ Res* 1979; **44**(6):739-747.
172. Chemla D, Hébert JL, Zamani K, *et al.* A new formula for estimating mean aortic pressure. *Lancet* 1999; **353**(9158):1069-1070.
173. Berne R.M, Levy M.N. Physiology. *Mosby Inc. Saint-Louis Missouri, USA*, 1998: 1140.
174. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001; **29**(7 Suppl):S109-116.
175. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; **369**(9):840-851.
176. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. *Intensive Care Med* 2013; **39**(2):165-228.
177. Van den Berghe G, de Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996; **24**:1580-1590.
178. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, *et al.* Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006; **34**(3):589-597.
179. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, *et al.* Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2012; **40**(3):725-730.
180. Annane D, Vignon P, Renault A, *et al*; CATS Study Group. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007; **370**(9588):676-684.
181. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J; CAT Study investigators. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; **34**(12):2226-34.
182. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**(5):695-701.
183. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, *et al.* Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; **37**(2):666-688.

184. Aneja R, Carcillo J. Differences between adult and pediatric septic shock. *Minerva Anesthesiol* 2011; **77**(10):986-992.
185. Cattermole GN, Leung PY, Mak PS, *et al.* The normal ranges of cardiovascular parameters in children measured using the Ultrasonic Cardiac Output Monitor. *Crit Care Med* 2010, **38**(9):1875-1881.
186. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, *et al.* Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; **102**(2):e19.
187. Leclerc F, Sadik A. Is there still a place for dopamine in the paediatric critical care setting? *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; **26**(6):576-580.
188. Lampin ME, Rousseaux J, Botte A, *et al.* Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications. *Acta Paediatr* 2012; **101**(9):e426-430.
189. Tourneux P, Rakza T, Abazine A, *et al.* Noradrenaline for management of septic shock refractory to fluid loading and dopamine or dobutamine in full-term newborn infants. *Acta Paediatr* 2008; **97**(2):177-180.
190. Parr GVS, Blackstone EH, Kirklin JW. Cardiac performance and mortality early after intracardiac surgery in infants and young children. *Circulation* 1975; **51**:867-874.
191. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, *et al.* Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants: a comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* 1995; **92**:2226–2235.
192. Gillies M, Bellomo R, Doolan L, *et al.* Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery -- a systematic literature review. *Crit Care* 2005; **9**(3):266-279.
193. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, *et al.* Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction—Etiologies, management and outcome: A report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**: 1063–1070.
194. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE: Cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 1999; **131**:47–59.
195. Mann HJ, Nolan PE Jr. Update on the management of cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care* 2006; **12**(5):431-436.
196. Ellis TC, Lev E, Yazbek NF, *et al.* Therapeutic strategies for cardiogenic shock, 2006. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006; **8**:79–94.
197. Petersen JW, Felker GM. Inotropes in the management of acute heart failure. *Crit Care Med* 2008; **36**: S106–S111.

198. Yamani MH, Haji SA, Starling RC, *et al.* Comparison of dobutamine-based and milrinone-based therapy for advanced decompensated congestive heart failure: Hemodynamic efficacy, clinical outcome, and economic impact. *Am Heart J* 2001; **142**(6):998-1002.
199. Aranda JM Jr, Schofield RS, Pauly DF, *et al.* Comparison of dobutamine versus milrinone therapy in hospitalized patients awaiting cardiac transplantation: a prospective, randomized trial. *Am Heart J* 2003; **145**(2):324-329.
200. Follath F, Cleland JG, Just H, *et al.* Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; **360**:196-202.
201. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, *et al*; SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; **297**(17):1883-1891.
202. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, *et al.* ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; **29**:2388–2442.
203. De Backer D, Biston P, Devriendt J, *et al*; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; **362**(9):779-789.
204. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, *et al.* A prospective, randomised study of goal-oriented haemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2000; **90**:1052-1059.
205. Gunnicker M, Brinkmann M, Donovan TJ, *et al.* The efficacy of amrinone or adrenaline on low cardiac output following cardiopulmonary bypass in patients with coronary artery disease undergoing preoperative beta-blockade. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; **43**:153-160.
206. Lobato EB, Gravenstein N, Martin TD. Milrinone, not epinephrine, improves left ventricular compliance after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; **14**:374-377.
207. Butterworth JF 4th, Prielipp RC, Royster RL *et al.* Dobutamine increases heart rate more than epinephrine in patients recovering from aortocoronary bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; **6**:535-541.
208. Labriola C, Siro-Brigiani M, Carrata F, *et al.* Hemodynamic effects of levosimendan in patients with low output heart failure after cardiac surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; **42**:204-211.
209. Halley GC, Tibby S. Hemodynamic monitoring. In: *Wilkins LW, editor. Roger's textbook of pediatric intensive care.* 4th ed. *Philadelphia* 2008. p1039 -1063.

210. Biarent D, Bourdages M, Berner M, *et al.* Choc cardiogénique. In: *Masson, editor.* Urgences et Soins Intensifs Pédiatriques. 2ème Ed 2007. p. 187 -210.
211. Kim JJ, Rossano JW, Nelson DP, *et al.* Heart failure in infants and children: etiology, pathophysiology, and diagnosis of heart failure. In: *Wilkins LW, editor.* Roger's textbook of pediatric intensive care. 4th ed. *Philadelphia* 2008. p. 1064 - 1074.
212. Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, *et al.* New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United Kingdom and Ireland. *Circulation* 2008; **117**:79-84.
213. Kantor PF, Mertens LL. Clinical practice: heart failure in children. Part I: clinical evaluation, diagnostic testing, and initial medical management. *Eur J Pediatr* 2010; **169**:269-279.
214. Rossano JW, Price JF, Nelson DP. Treatment of heart failure in infants and children: medical management. In: *Wilkins LW, editor.* Roger's textbook of pediatric intensive care. 4th ed. *Philadelphia* 2008. p. 1093 – 1108.
215. Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; **(3)**:CD001242.
216. Ryerson LM, Alexander PM, Butt WW, *et al.* Rotating inotrope therapy in a pediatric population with decompensated heart failure. *Pediatr Crit Care Med* 2011; **12**:57-60.
217. Valverde E, Pellicer A, Madero R, *et al.* Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants. Analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes. *Pediatrics* 2006; **117**(6):e1213-1222.
218. McMahon CJ, Murchan H, Prendiville T, *et al.* Long-term support with milrinone prior to cardiac transplantation in a neonate with left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2007; **28**(4):317-318.
219. Egan JR, Clarke AJ, Williams S, *et al.* Levosimendan for low cardiac output: a pediatric experience. *J Intensive Care Med* 2006; **21**(3):183-187.
220. Namachivayam P, Crossland DS, Butt WW, *et al.* Early experience with Levosimendan in children with ventricular dysfunction. *Pediatr Crit Care Med* 2006; **7**:445-448.
221. Hoffman TM. Newer inotropes in pediatric heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; **58**(2):121-125.
222. Roth SJ, Adataia I, Pearson GD; Members of the Cardiology Group. Summary proceedings from the cardiology group on postoperative cardiac dysfunction. *Pediatrics*, 2006; **117**(3 Pt 2):S40-6

223. Bronicki RA, Chang AC: Management of the postoperative pediatric cardiac surgical patient. *Crit Care Med* 2011; **39**(8):1974-1984.
224. Wessel DL. Managing low cardiac output syndrome after congenital heart surgery. *Crit Care Med* 2001; **29**(10 Suppl):S220-230.
225. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, *et al.* Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation* 2003; **107**(7):996-1002.
226. Vogt W, Läer S. Prevention for pediatric low cardiac output syndrome: results from the European survey EuLoCOS-Paed. *Paediatr Anaesth* 2011; **21**(12):1176-1184.
227. MacGregor DA, Smith TE, Prielipp RC, *et al.* Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects. *Anesthesiology* 2000; **92**(2):338-346.
228. Ratge D, Steegmüller U, Mikus G, *et al.* Dopamine infusion in healthy subjects and critically ill patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990; **17**(5):361-369.
229. Gundert-Remy U, Penzien J, Hildebrandt R, *et al.* Correlation between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dopamine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; **26**(2):163-169.
230. Järnberg PO, Bengtsson L, Ekstrand J, *et al.* Dopamine infusion in man. Plasma catecholamine levels and pharmacokinetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981; **25**(4):328-331.
231. Sumikawa K, Hayashi Y, Yamatodani A, *et al.* Contribution of the lungs to the clearance of exogenous dopamine in humans. *Anesth Analg* 1991; **72**(5):622-626.
232. Le Corre P, Malledant Y, Tanguy M, *et al.* Steady-state pharmacokinetics of dopamine in adult patients. *Crit Care Med* 1993; **21**(11):1652-1657.
233. Johnston AJ, Steiner LA, O'Connell M, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dopamine and norepinephrine in critically ill head-injured patients. *Intensive Care Med* 2004; **30**(1):45-50.
234. Banner W Jr, Vernon DD, Dean JM, *et al.* Nonlinear dopamine pharmacokinetics in pediatric patients. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; **249**(1):131-133.
235. Notterman DA, Greenwald BM, Moran F, *et al.* Dopamine clearance in critically ill infants and children: effect of age and organ system dysfunction. *Clin Pharmacol Ther* 1990; **48**(2):138-147.
236. Friedman WF. The intrinsic physiologic properties of the developing heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1972; **15**(1):87-111.

237. Romero TE, Friedman WF. Limited left ventricular response to volume overload in the neonatal period: a comparative study with the adult animal. *Pediatr Res* 1979;**13**(8):910-915.
238. Bhatt-Mehta V, Nahata MC. Dopamine and dobutamine in pediatric therapy. *Pharmacotherapy* 1989; **9**(5):303-314.
239. Miall-Allen VM, Whitelaw AG. Response to dopamine and dobutamine in the preterm infant less than 30 week's gestation. *Crit Care Med* 1989; **17**(11):1166-1169.
240. Zaritsky A, Chernow B. Use of catecholamines in pediatrics. *J Pediatr* 1984; **105**(3):341-350.
241. Driscoll DJ, Gillette PC, Ezrailson EG, *et al.* Inotropic response of the neonatal canine myocardium to dopamine. *Pediatr Res* 1978; **12**(1):42-45.
242. Rockson SG, Homcy CJ, Quinn P, *et al.* Cellular mechanisms of impaired adrenergic responsiveness in neonatal dogs. *J Clin Invest* 1981; **67**(2):319-327.
243. Goodall M, Alton H. Metabolism of 3-hydroxytyramine (dopamine) in human subjects. *Biochem Pharmacol* 1968; **17**(6):905-914.
244. Eldadah MK, Schwartz PH, Harrison R, *et al.* Pharmacokinetics of dopamine in infants and children. *Crit Care Med* 1991; **19**(8):1008-1011.
245. Padbury JF, Agata Y, Baylen BG, *et al.* Dopamine pharmacokinetics in critically ill newborn infants. *J Pediatr* 1986; **110**: 293–298.
246. Zaritsky A, Lotze A, Stull R, *et al.* Steady-state dopamine clearance in critically ill infants and children. *Crit Care Med* 1988; **16**(3):217-220.
247. Padbury JF. Neonatal dopamine pharmacodynamics: lessons from the bedside. *J Pediatr* 1998; **133**(6):719-720.
248. Leier CV, Unverferth DV, Kates RE. The relationship between plasma dobutamine concentrations and cardiovascular responses in cardiac failure. *Am J Med* 1979; **66**(2):238-242.
249. Ahonen J, Aranko K, Iivanainen A, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of dobutamine and heart rate, stroke volume and cardiac output in healthy volunteers. *Clin Drug Investig* 2008; **28**(2):121-127.
250. Klem C, Dasta JF, Reilley TE, *et al.* Variability in dobutamine pharmacokinetics in unstable critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 1994; **22**(12):1926-1932.
251. Kates RE, Leier CV. Dobutamine pharmacokinetics in severe heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1978; **24**(5):537-541.

252. Berg RA, Padbury JF, Donnerstein RL, *et al.* Dobutamine pharmacokinetics and pharmacodynamics in normal children and adolescents. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; **265**(3):1232-1238.
253. Berg RA, Donnerstein RL, Padbury JF. Dobutamine infusions in stable, critically ill children: pharmacokinetics and hemodynamic actions. *Crit Care Med* 1993; **21**(5):678-686.
254. Habib DM, Padbury JF, Anas NG, *et al.* Dobutamine pharmacokinetics and pharmacodynamics in pediatric intensive care patients. *Crit Care Med* 1992; **20**(5):601-608.
255. Banner W Jr, Vernon DD, Minton SD, *et al.* Nonlinear dobutamine pharmacokinetics in a pediatric population. *Crit Care Med* 1991; **19**(7):871-873.
256. Martinez AM, Padbury JF, Thio S. Dobutamine pharmacokinetics and cardiovascular responses in critically ill neonates. *Pediatrics* 1992; **89**(1):47-51.
257. Schwartz PH, Eldadah MK, Newth CJ. The pharmacokinetics of dobutamine in pediatric intensive care unit patients. *Drug Metab Dispos* 1991; **19**(3):614-619.
258. Fitzgerald GA, Barnes P, Hamilton CA, *et al.* Circulating adrenaline and blood pressure: the metabolic effects and kinetics of infused adrenaline in man. *Eur J Clin Invest* 1980; **10**(5):401-406.
259. Cryer PE, Rizza RA, Haymond MW, *et al.* Epinephrine and norepinephrine are cleared through beta-adrenergic, but not alpha-adrenergic, mechanisms in man. *Metabolism* 1980; **29**(11 Suppl 1):1114-1118.
260. Wilkie FL, Halter JB, Prinz PN, *et al.* Age-related changes in venous catecholamines basally and during epinephrine infusion in man. *J Gerontol* 1985; **40**(2):133-140.
261. Abboud I, Lerolle N, Urien S, *et al.* Pharmacokinetics of epinephrine in patients with septic shock: modelization and interaction with endogenous neurohormonal status. *Crit Care* 2009; **13**(4):R120.
262. Fisher DG, Schwartz PH, Davis AL. Pharmacokinetics of exogenous epinephrine in critically ill children. *Crit Care Med* 1993; **21**(1):111-117.
263. Baily RG, Leuenberger U, Leaman G, *et al.* Norepinephrine kinetics and cardiac output during nonhypotensive lower body negative pressure. *Am J Physiol* 1991; **260**: H1708–1712.
264. Ensinger H, Stein B, Jager O, *et al.* Relationship between infusion rates, plasma concentrations, and cardiovascular and metabolic effects during the infusion of norepinephrine in healthy volunteers. *Crit Care Med* 1992; **20**: 1250–1256.

265. Calvey TN, Williams NE (1997) Pharmacokinetics. In: Calvey TN, Williams NE (eds) Principles and practice of pharmacology for anaesthetists. Blackwell Science, Oxford, pp 36–68.
266. Beloeil H, Mazoit JX, Benhamou D, *et al.* Norepinephrine kinetics and dynamics in septic shock and trauma patients. *Br J Anaesth* 2005; **95**(6):782-788.
267. Ette, E. Williams, P 2007. *Pharmacometrics: the science of quantitative pharmacology*. Wiley-Interscience.
268. Csajka C, Verotta D. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling: history and perspectives. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2006; **33**(3):227-279.
269. Treluyer JM, Berger JF, Leclerc F, *et al.* Use of off-label and unlicensed drugs in neonatal and paediatric intensive care in France [abstract no. 46A]. Pediatric Academic Societies Annual Meeting; 1–4 May 1999; San Francisco.
270. Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med* 2002; **347**:1462–1470.
271. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, *et al.* Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; **320**:79–82.
272. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, *et al.* Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; **349**:1157–1167.
273. De Wildt SN. Profound changes in drug metabolism enzymes and possible effects on drug therapy in neonates and children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; **7**:935–948.
274. Anderson GD, Lynn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. *Pharmacotherapy* 2009; **29**(6):680–690.
275. Tallarida R.J. Receptor theories and quantitative effect versus dose–concentration relationship. *Drug Metab Rev* 1984; **15**:345–363.
276. Dubus JC, Mély L, Stremier-Lebel N, *et al.* [The beta-2-agonists in asthma in infants and young children]. *Arch Pediatr* 2002; **9** Suppl 3:384s-389s.
277. Box GEP. Science and Statistics. *Journal of the American Statistical Association* 1976; **71**:791-799.
278. Simon N. Pharmacocinétique de population. Introduction à Nonmem. *Solal ed* 2006.
279. James Macdougall. Analysis of Dose–Response Studies—E<sub>max</sub> Model. Dose Finding in Drug Development Statistics for Biology and Health 2006, pp 127-145.

280. Jusko WJ, Ko HC. Physiologic indirect response models characterize diverse types of pharmacodynamic effects. *Clin Pharmacol and Ther* 1994; **56**(4):406-419.
281. Urien S. Approches de population et modélisation en pharmacologie. *La lettre du Pharmacologue* 2002; **16**:79-81.
282. Urien S. La pharmacocinétique de population, aspects fondamentaux. *La lettre du Pharmacologue* 2003; **17**:97-102.
283. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977; **5**:445-479.
284. Simon N. Analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique par approche de population. *Solal.Ed*; 2011
285. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics*. FDA, Rockville, Maryland, USA, 1999.
286. Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL. NONMEM Users-PartI-VIII, *University of California at San Francisco* 1994.
287. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic–pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; **20**: 511–528.
288. Lindstrom M, Bates D. Nonlinear mixed effects models for repeated measures data. *Biometrics* 1990; **46**:673–687.
289. Kuhn E, Lavielle M. Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Comput Stat Anal* 2005; **49**: 1020-1030.
290. Karlsson M, Savic R. Diagnosing model diagnostics. *Clin Pharmacol Ther* 2007; **82**:17–20.
291. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, *et al*. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J* 2011; **13**(2):143-151.
292. Urien S. Modélisation en pédiatrie : *La lettre du Pharmacologue* 2013; **27**:8-15.
293. Arant BS Jr. Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J Pediatr* 1978; **92**:705-712.
294. Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM *et al*. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol* 2009; **24**:67-76.

295. Halpern SA. American pediatrics: the social dynamic of professionalism, 1880–1980. Berkeley: *University of California Press*, 1988:52.
296. Drug dosage in children. In: Ritschel WA. Handbook of basic pharmacokinetics. 2nd ed. *Hamilton, Ill.: Drug Intelligence*, 1980:296-310.
297. Kearns GL. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2000; **106**: Suppl: S128-S138.
298. Anderson BJ, Allegaert K, Holford NH. Population clinical pharmacology of children: modelling covariate effects. *Eur J Pediatr* 2006; **165**:819-829.
299. Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; **48**:303-332.
300. Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, *et al.* Population Pharmacokinetic Analysis during the First 2 Years of Life. *Clin Pharmacokinet* 2012 ; **51**:787–798.
301. Guillemin A, Troupel S, Galli A. Determination of catecholamines in plasma by high-performance liquid chromatography. *Clin Chem* 1988; **34**(9):1913-1914.
302. Bartels K, Moss DR, Peterfreund RA. An analysis of drug delivery dynamics via a pediatric central venous infusion system: quantification of delays in achieving intended doses. *Anesth Analg* 2009; **109**(4):1156-1161.
303. Capes DF, Dunster KR, Sunderland VB, *et al.* Fluctuations in syringe-pump infusions: association with blood pressure variations in infants. *Am J Health Syst Pharm* 1995; **52**(15):1646-1653.
304. Lovich MA, Doles J, Peterfreund RA. The impact of carrier flow rate and infusion set dead-volume on the dynamics of intravenous drug delivery. *Anesth Analg* 2005; **100**(4):1048-1055.
305. Lovich MA, Kinnealley ME, Sims NM, *et al.* The delivery of drugs to patients by continuous intravenous infusion: modeling predicts potential dose fluctuations depending on flow rates and infusion system dead volume. *Anesth Analg* 2006; **102**(4):1147-1153.
306. Lovich MA, Peterfreund GL, Sims NM, *et al.* Central venous catheter infusions: a laboratory model shows large differences in drug delivery dynamics related to catheter dead volume. *Crit Care Med* 2007; **35**(12):2792-2798.
307. Neff T, Fischer J, Fehr S, *et al.* Start-up delays of infusion syringe pumps. *Paediatr Anaesth* 2001; **11**:561–565.
308. Annane D, Sébille V, Troché G, *et al.* A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotrophin. *JAMA* 2000; **283**:1038-1045.

309. König M, Bulik S, Holzütter HG. Quantifying the contribution of the liver to glucose homeostasis: a detailed kinetic model of human hepatic glucose metabolism. *PLoS Comput Biol* 2012; **8**(6):e1002577.
310. Bier DM, Leake RD, Haymond MW, *et al.* Measurement of "true" glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes* 1977; **26**(11):1016-23.
311. Levy B. Lactate and shock: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; **12**:315-321.

## PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS :

### ARTICLES:

- **Publiés** (*European Journal of Pediatrics*)

“Delay and stability of central venous administration of norepinephrine in children: a bench study”

- **En révision** (*Critical Care*)

“Pharmacokinetics, hemodynamic and metabolic effects of epinephrine to prevent post operative low cardiac output syndrome in children”

- **Soumis** (*Intensive Care Medicine*)

“Population pharmacokinetics and hemodynamic effects of norepinephrine in hypotensive critically ill children”

### COMMUNICATIONS

#### **Congrès de la SRLF, Janvier 2013. Communication orale**

« Délai, variation et stabilité de l'administration veineuse centrale de la norépinephrine chez l'enfant ».

#### **Congrès de la SRLF, Janvier 2014. Abstracts soumis**

« Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique des effets hémodynamiques et métaboliques de l'adrénaline chez l'enfant dans les suites postopératoires de chirurgie cardiaque ».

« Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique des effets hémodynamiques de la noradrénaline chez l'enfant en état de choc ».

