

Utilisation du vasopresseur et d'inotrope dans les services d'urgence canadiens: Lignes directrices de consensus fondées sur les preuves

Dennis Djogovic, MD, FRCPC*[†]; Shavaun MacDonald, MD, FRCPC[†]; Andrea Wensel, MD[†]; Rob Green, MD, FRCPC^{‡§}; Osama Loubani, MD, FRCPC[†]; Patrick Archambault, MD, MSc, FRCPC[¶]; Simon Bordeleau, MD[¶]; David Messenger, MD, FRCPC, FCCP^{**}; Adam Szulewski, MD^{**}; Jon Davidow, MDCM, FRCPC*[†]; Janeva Kircher, MD[†]; Sara Gray, MD, FRCPC, MPH^{††}; Katherine Smith, MD[†]; James Lee, MD[†]; Jean Marc Benoit, MD, CCFP-EM; Dan Howes, MD, FRCPC^{**}

INTRODUCTION

Les patients peuvent se présenter aux services d'urgence (SU) en état de choc pour différentes raisons. Les états de choc peuvent être catégorisés de la manière suivante: cardiogène, obstructif, distributif ou hypovolémique. Au cours de la réanimation initiale, un médecin d'urgence peut également devoir traiter temporairement un choc indifférencié. Alors que le traitement des états de choc cible principalement à renverser ou à résoudre la cause du choc, les médecins d'urgence peuvent nécessiter l'utilisation de vasopresseurs ou d'inotropes afin de gérer ces patients. Les vasopresseurs sont des agents qui accroissent souvent la tension artérielle moyenne par vasoconstriction systémique, alors que les inotropes accroissent principalement le débit cardiaque par une combinaison d'inotropie, de chronotropie et de diminution de postcharge. La connaissance par rapport à tel vasopresseur ou inotrope est le plus utile dans tel état de choc est essentiel au médecin de soins actifs, ainsi que la connaissance par rapport à l'accès veineux approprié et aux effets secondaires possibles de l'agent choisi. Le vasopresseur ou l'inotrope utilisé ne devrait pas supplanter l'institution rapide des traitements définitifs pour la cause du choc identifié.

Les publications médicales actuelles montrent une pénurie de lignes directrices fondées sur les preuves afin d'aider le médecin d'urgence avec l'utilisation de

vasopresseur ou d'inotrope pour les états de choc du SU. Le Comité de pratique des soins intensifs de l'Association canadienne des médecins d'urgence (C4) a effectué un processus intensif de recherche de publications et d'élaboration de lignes directrices afin d'aider à créer une approche fondée sur les preuves pour l'utilisation de ces agents aux fins de stabilisation du choc.

MÉTHODES

Un besoin clinique pour un ensemble de recommandations fondées sur les preuves pour l'utilisation de vasopresseur et d'inotrope par rapport au choc a été identifié par les membres du C4 par rétroaction clinique informelle, conférence, évaluation et rétroaction de présentation et examen de publication. Le C4 en soi est un groupe hétérogène de médecins d'urgence provenant des quatre coins du Canada, en partant des SU urbains, ruraux, tertiaires et communautaires. Bien que les examens sur les vasopresseurs se retrouvent dans les publications médicales, aucune évaluation fondée sur les preuves directement pertinentes aux SU ne s'y retrouve.

La planification du projet s'est déroulée de juin à décembre 2011. Le cadre instrumental de la Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique II (AGREE II) a été utilisé afin de diriger la planification de projet¹. Les membres du C4

From the *Tiré de Division des soins intensifs et; †Département de médecine d'urgence, University of Alberta, Edmonton, AB; ‡Département de médecine d'urgence and ; §Département d'anesthésie et Division des soins intensifs, Dalhousie University, Halifax, NS; ¶Département de médecine d'urgence and; ¶Département de médecine familiale et Division des soins intensifs, Université Laval, Québec City, QC; **Département de médecine d'urgence et de soins intensifs, Queen's University, Kingston, ON; and ††Département de médecine d'urgence et de soins intensifs, University of Toronto, Toronto, ON

intéressés au projet ont créé le sous-groupe [Vasopresseurs et Inotropes dans les services d'Urgences Canadiens (VIUC)]. Un ensemble de sept questions cliniques PICR (Population, Intervention, Contrôle, Résultat) ont été établies en février 2012. Deux auteurs de sections ont été affectés à chaque question et un président de projet sans droit de vote a élaboré et coordonné le projet. Puisque les membres du groupe VIUC sont dispersés aux quatre coins du Canada, la majeure partie du projet a été effectuée par courriels et téléconférences. Aucun financement provenant de l'industrie n'a été nécessaire pour mener le projet.

Un ensemble de mots-clés approprié à la base de données dérivée du groupe a été créé. Les deux auteurs de chaque section ont modifié et élargi la stratégie de recherche afin d'aborder leur propre section et ont effectué leur propre examen de publications. Les auteurs de section ont été invités à rechercher dans MEDLINE, EMBASE, le Cochrane Central Register of Controlled Trials, la Cochrane Database of Systematic reviews et le Cochrane Methodology Register, et de demander l'aide d'un bibliothécaire ou d'un autre expert en matière de stratégie de recherche. Une recherche supplémentaire avec fouilles manuelles des bibliographies d'autres examens de publication a également été effectuée, le cas échéant. Chaque auteur de section a examiné de façon indépendante la liste de publications et a identifié les études appropriées. Les articles identifiés par les deux auteurs de section ont servi à former une liste de publication ciblée, et ces articles ont été récupérés aux fins d'examen du texte intégral (Tableau 1).

Le groupe VIUC a utilisé le système GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) afin d'évaluer et d'attribuer la qualité d'une preuve, et de déterminer par la suite le poids des recommandations²⁻¹². À l'aide de l'utilisation des listes de publication ciblée, les auteurs de section ont été invités à créer des recommandations pour leur

sujet attribué. Les meilleures études sur les preuves ont été présélectionnées afin de déterminer la qualité de ces preuves (Tableau 1). Selon GRADE, la qualité de la preuve est classée de A à D (A = preuve de grande qualité, B = preuve de qualité moyenne, C = preuve de faible qualité, D = preuve de très faible qualité). Si les meilleures preuves identifiées consistaient en des essais randomisés et contrôlés, le classement commencerait à A et serait abaissé à B, s'il est mal fait. Si les meilleures preuves identifiées étaient des séries observationnelles, le classement commencerait donc à C et pourrait être amélioré à B, s'il est bien fait. Les séries de cas et les opinions d'experts ont été reléguées au niveau de preuve D (Figure A)^{11,12}.

Une fois la section de recommandations a reçu le classement de preuve approprié, le groupe VIUC a utilisé le processus de consensus Delphi afin de déterminer le poids de la recommandation. La technique Delphi est une méthode largement utilisée et acceptée de collecte des données provenant des participants dans leur domaine d'expertise, afin d'apporter de la structure et de crédibilité aux efforts de concertation^{13,14}. GRADE demande que quatre articles principaux doivent être considérés afin de déterminer le poids des recommandations : équilibre entre les effets désirables et indésirables, la qualité de la preuve, les valeurs et préférences et les coûts (Figure B)^{11,12}. Les auteurs de VIUC pour chaque recommandation afin d'assigner un poids au classement des recommandations de « forte » ou « conditionnelle » (faible) (Figure C). Soixante-dix pour cent des votes pour des recommandations « fortes » étaient requis pour que le poids de la recommandation soit attribué (Tableau 2).

RÉSULTAT

Sept questions cliniques ont été créées pour aborder l'utilisation des vasopresseurs et des inotropes dans les

Tableau 1. Liste de recherche de publications

| Question: | Recherche de publications – nombre d'articles | Liste de publications ciblées (identifiée par les deux auteurs de section) | Meilleurs articles (plus haute qualité aux fins de classement) |
|--------------------|---|--|--|
| Effets secondaires | 1400 | 109 | 10 |
| Choc cardiogène | 95 | 21 | 5 |
| Choc hypovolémique | 881 | 71 | 8 |
| Choc obstructif | 1594 | 43 | 10 |
| Choc distributif | 19122 | 104 | 21 |
| Choc indifférencié | 309 | 76 | 6 |
| Accès vasculaire | 65,129 | 616 | 53 |

- Underlying methodology
 - A. RCT
 - B. Downgraded RCT or upgraded observational studies
 - C. Well-done observational studies
 - D. Case series or expert opinion
- Factors that may decrease the strength of evidence
 1. Poor quality of planning and implementation of available RCTs, suggesting high likelihood of bias
 2. Inconsistency of results (including problems with subgroup analyses)
 3. Indirectness of evidence (differing population, intervention, control, outcomes, comparison)
 4. Imprecision of results
 5. High likelihood of reporting bias
- Main factors that may increase the strength of evidence
 1. Large magnitude of effect (direct evidence, RR >2 with no plausible confounders)
 2. Very large magnitude of effect with RR >5 and no threats to validity (by two levels)
 3. Dose-response gradient

RCT, randomized controlled trial; RR, relative risk.

. *Crit Care Med* 2008; 36:296–327.

Figure A. Détermination de la qualité de la preuve en utilisant GRADE

| Determinants of strength of recommendation | |
|---|--|
| Factor | Comment |
| Balance between desirable and undesirable effects | The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted |
| Quality of evidence | The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted |
| Values and preferences | The more values and preferences vary, or the greater the uncertainty in values and preferences, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted |
| Costs (resource allocation) | The higher the costs of an intervention—that is, the greater the resources consumed—the lower the likelihood that a strong recommendation is warranted |

BMJ | 10 MAY 2008 | VOLUME 336

Figure B. Détermination du poids de la recommandation dans GRADE

services d'urgence. Dix-huit recommandations ont été créées. Cinq recommandations ont été assignées comme étant des recommandations « fortes » et treize comme étant « conditionnelles » (Tableau 3). Une fois en utilisation, les validations externes futures du GPC sont prévues.

Question 1 : Pour les patients du SU en état de choc, quels sont les effets secondaires des vasopresseurs et des inotropes?

Les énoncés fondés sur les preuves pour les effets secondaires des vasopresseurs et des inotropes ont été créés et classés afin d'aider à déterminer le poids (forte par rapport à conditionnelle) des recommandations pour les autres questions de choc, mais qui ne deviennent pas des recommandations en soi.

Énoncé: la dopamine augmente le risque de tachyarythmie comparée à la norépinéphrine. (Catégorie A)

Justification : Un examen de Cochrane de l'utilisation des vasopresseurs a porté sur l'analyse de six essais randomisés et contrôlés en comparant la dopamine à la norépinéphrine <15>. Deux études ont documenté une différence dans les arythmies y compris la tachycardie sinusale (25 % par rapport à 6 %), la fibrillation auriculaire (21 % par rapport à 11 %), la tachycardie ventriculaire (2,4 % par rapport à 1,0 %) et la fibrillation ventriculaire (1,2 % par rapport à 0,5 %). En résumé, la dopamine produit plus d'arythmie (RR 2,34; 95 % CI [1,46, 3,78]). Les conséquences de l'arythmie ne sont pas identifiées de façon indépendante.

Deux autres examens systématiques ont porté sur l'analyse de ces mêmes six études et ont également

| | GRADE score | | | | |
|--|--|---|--|---|--|
| | 1 | 2 | 0 | 2 | 1 |
| Balance between desirable and undesirable consequences of intervention | Desirable clearly outweigh undesirable | Desirable probably outweigh undesirable | Trade-offs equally balanced or uncertain | Undesirable probably outweigh desirable | Undesirable clearly outweigh desirable |
| Recommendation | Strong: "definitely do it" | Weak: "probably do it" | No specific recommendation | Weak: "probably don't do it" | Strong: "definitely don't do it" |

Figure C. Pointage GRADE

conclu une diminution importante de l'arythmie avec l'utilisation de la norépinéphrine en comparaison avec la dopamine^{16,17}.

Énoncé : L'utilisation de la dopamine lors d'un choc septique augmente la mortalité en comparaison à la norépinéphrine (Catégorie B)

Justification : L'examen Havel Cochrane¹⁵ n'a pas démontré une augmentation importante de la mortalité à 12 mois avec l'utilisation de la dopamine en comparaison à la norépinéphrine dans toutes les causes combinées de choc. Un autre examen systématique¹⁶ a comparé les mêmes études, mais avec un résultat de mortalité à 28 jours. Ils ont démontré une diminution de la mortalité avec l'utilisation de la norépinéphrine (RR : 0,91; 95 % CI 0,83 à 0,99; P = 0,026) en comparaison à la dopamine. Un troisième examen systématique¹⁷ a porté sur l'analyse des études précédentes une fois de plus, mais comprenait seulement les patients ayant un choc septique. Un des examens inclus a compris une population mixte de choc, de laquelle le sous-groupe de choc septique (1044 des 1659 patients) était extrapolé¹⁸. Cet examen systématique a démontré que la dopamine augmentait la mortalité à 28 jours (RR 1,12; 95 % CI 1,01-1,20; p = 0,035). Il a également évalué six études observationnelles par rapport au choc septique et à la dopamine a encore augmenté la mortalité à 28 jours (RR, 1,23; 95 % CI 1,05-1,43; p < 0,01).

Énoncé : La vasopressine en tant que première ligne de vasopresseur peut être associée à l'ischémie cellulaire et à la nécrose cutanée, particulièrement lorsqu'elle est combinée avec une perfusion prolongée d'une dose modérée à élevée de norépinéphrine. (Catégorie C)

Justification : Une étude par rapport au choc septique¹⁹ a démontré que l'ischémie de la muqueuse mésentérique, de la peau et du myocarde avec l'utilisation de la vasopressine. Les concentrations de transaminases hépatiques et de bilirubines élevées, l'hyponatrémie et

la thrombocytopenie ont également été signalées. Un examen rétrospectif de tous les patients qui ont reçu la vasopressine dans un centre régional pour adultes de soins tertiaires des brûlés a démontré que la vasopressine, combinée avec une grande dose de norépinéphrine est associée à la nécrose intestinale, l'ischémie périphérique, l'échec des greffes de peau et la transformation des sites donateurs²⁰. Limiter le dosage à 0,03 U/minute ou moins peut réduire au minimum le développement de ces effets nuisibles.

Énoncé : L'épinéphrine augmente les anomalies métaboliques en comparaison à la norépinéphrine. (Catégorie A)

Justification : Essai prospectif, à double insu, randomisé et contrôlé de la norépinéphrine par rapport à l'épinéphrine afin d'obtenir une tension artérielle moyenne chez les patients de l'unité des soins intensifs²¹ a démontré que l'épinéphrine était associé aux développements d'effets métaboliques importants, mais temporaires (tachycardie, acidose lactique, besoins en insuline) qui a entraîné le retrait de 18 des 139 patients (12,9 %) de l'étude par les médecins traitants. Il n'existe aucune différence de la mortalité à 28 et 90 jours.

Énoncé : L'épinéphrine augmente les anomalies métaboliques en comparaison à la norépinéphrine-dobutamine dans un choc cardiogène sans ischémie cardiaque aiguë. (Catégorie B)

Justification : Une petite étude ouverte, randomisée et interventionnelle²² a évalué deux thérapies différentes par rapport à l'insuffisance cardiaque aiguë sans preuve d'ischémie cardiaque aiguë (épinéphrine seule par rapport à la norépinéphrine et à la dobutamine). Le traitement à l'épinéphrine est associé à l'acidose lactique temporaire, à la tachycardie, des incidents d'arythmie plus élevés, et la perfusion inadéquate de muqueuse gastrique. Aucune différence dans la mortalité n'a été observée.

| Recommandation | Votes « Forte » | Votes « Conditionnelle » |
|--|-----------------|--------------------------|
| Les patients atteints d'un choc cardiogène dans le SU doivent recevoir de la norépinéphrine comme vasopresseur de première ligne. | 13/13 (100 %) | 0/13 |
| Les patients atteints d'un choc cardiogène dans le SU doivent recevoir de la dobutamine si un inotrope est jugé nécessaire. | 4/13 (31 %) | 9/13 |
| L'utilisation habituelle de vasopresseurs par rapport au choc hypovolémique n'est pas recommandée. | 6/13 (46 %) | 7/13 |
| Les vasopressines peuvent être indiquées pour un choc hémorragique ou hypovolémique si un vasopresseur est jugé nécessaire. | 0/13 (0 %) | 13/13 |
| Pour un choc obstructif qui ne réagit pas au traitement indiqué, un vasopresseur à action systémique doit être administré. | 5/13 (38 %) | 8/13 |
| Pour les patients qui présentent une myocardiopathie obstructive hypertrophique (MCOH) ou une obstruction de l'écoulement dynamique, les agents inotropiques doivent être évités. L'utilisation judicieuse des agents vasoconstrictifs doit être considérée. | 1/13 (8 %) | 12/13 |
| La norépinéphrine est le vasopresseur de première ligne à utiliser pour le traitement du choc septique. | 12/13 (92 %) | 1/13 |
| La dobutamine doit être utilisée pour le traitement du choc septique avec un faible débit cardiaque malgré la réanimation volémique adéquate. | 10/13 (77 %) | 3/13 |
| Les vasopressines doivent être considérées pour le traitement du choc septique réfractaire à la catécholamine. | 6/13 (46 %) | 7/13 |
| Le choix des vasopresseurs pour traiter un choc neurogène n'est pas clair. L'agent doit être déterminé à l'aide des caractéristiques du patient et sa réaction au traitement. | | |
| La norépinéphrine est l'agent de première ligne aux fins de gestion du choc distributif due aux défaillances hépatiques. | 0/13 (0 %) | 13/13 |
| La perfusion d'épinéphrine est l'agent de choix pour le traitement des chocs anaphylactiques qui ne réagissent pas au bolus d'épinéphrine intramusculaire ou intraveineux. | 10/13 (77 %) | 3/13 |
| Le choix de vasopresseur pour traiter un choc distributif suite à une insuffisance surrénale ne réagissant pas au remplacement des stéroïdes n'est pas clair. La réaction du patient aux agents choisis doit diriger la thérapie. | 2/13 (15 %) | 11/13 |
| Pour un choc indifférencié qui ne réagit pas à la réanimation liquidienne, la norépinéphrine doit être le vasopresseur de première ligne. | 11/13 (85 %) | 2/13 |
| Pour un choc indifférencié, un deuxième vasopresseur doit être ajouté si l'objectif de TAM > 70 mmHg n'est pas atteint. | 0/13 (0 %) | 13/13 |
| Les perfusions ou bolus de vasopresseurs à court terme (<1 à 2 heures) par des cathéters intraveineux périphériques positionnés et fonctionnant correctement sont moins propices à entraîner des complications locales. | 1/13 (8 %) | 12/13 |
| Les perfusions de vasopresseurs pour des périodes prolongées (>2 à 6 heures) doivent être préférablement administrées par des cathéters veineux centraux. | 5/13 (38 %) | 8/13 |
| Les inotropes peuvent être administrés par cathéter périphérique (court terme) ou par cathéter veineux central (période prolongée) avec une même faible incidence de complications locales. | 0/13 (0 %) | 13/13 |
| L'administration de vasopresseurs par ligne intraosseuse est sûre chez les adultes. | 0/13 (0 %) | 13/13 |

Tableau 3. Sommaire des principales recommandations

Sommaire des recommandations aux fins d'utilisation de vasopresseurs et d'inotropes au service d'urgence.

Recommandations fortes:

Les patients atteints d'un choc cardiogène dans le SU doivent recevoir de la norépinéphrine comme vasopresseur de première ligne.

La norépinéphrine est le vasopresseur de première ligne à utiliser pour le traitement du choc septique.

La dobutamine doit être utilisée pour le traitement du choc septique avec un faible débit cardiaque malgré la réanimation volémique adéquate.

La perfusion d'épinéphrine est l'agent de choix pour traiter les chocs anaphylactiques qui ne réagissent pas au bolus d'épinéphrine intramusculaire ou intraveineux.

Pour un choc indifférencié qui ne réagit pas à la réanimation liquidienne, la norépinéphrine doit être le vasopresseur de première ligne.

Recommandations conditionnelles:

Les patients atteints d'un choc cardiogène dans le SU doivent recevoir de la dobutamine si un inotrope est jugé nécessaire.

L'utilisation habituelle de vasopresseurs par rapport au choc hypovolémique n'est pas recommandée.

Les vasopresseurs peuvent être indiqués pour un choc hémorragique ou hypovolémique si un vasopresseur est jugé nécessaire.

Pour un choc obstructif qui ne réagit pas au traitement indiqué, un vasopresseur à action systémique doit être administré.

Pour les patients qui présentent une myocardiopathie obstructive hypertrophique (MCOH) ou une obstruction de l'écoulement dynamique, les agents inotropiques doivent être évités. L'utilisation judicieuse des agents vasoconstrictifs doit être considérée.

Les vasopresseurs doivent être considérés pour le traitement du choc septique réfractaire à la catécholamine.

Le choix des vasopresseurs pour traiter un choc neurogène n'est pas clair. L'agent doit être déterminé à l'aide des caractéristiques du patient et sa réaction au traitement.

La norépinéphrine est l'agent de première ligne aux fins de gestion du choc distributif due aux défaillances hépatiques.

Le choix de vasopresseur pour traiter un choc distributif suite à une insuffisance surrénale ne réagissant pas au remplacement des stéroïdes n'est pas clair. La réaction du patient aux agents choisis doit diriger la thérapie.

Pour un choc indifférencié, un deuxième vasopresseur doit être ajouté si l'objectif de TAM > 70 mmHg n'est pas atteint.

Les perfusions ou bolus de vasopresseurs à court terme (< 1 à 2 heures) par des cathéters intraveineux périphériques positionnés et fonctionnant correctement sont moins propices à entraîner des complications locales.

Les perfusions de vasopresseurs pour des périodes prolongées (> 2 à 6 heures) doivent être préférablement administrées par des cathéters veineux centraux.

Les inotropes peuvent être administrés par cathéter périphérique (court terme) ou par cathéter veineux central (période prolongée) avec une même faible incidence de complications locales.

L'administration de vasopresseurs par ligne intraosseuse est sûre chez les adultes.

Question 2 : Quels vasopresseurs ou inotropes doit être utilisé dans le traitement des patients du SU atteints d'un choc cardiogène?

Recommandation : Les patients atteints d'un choc cardiogène dans le SU doit recevoir de la norépinéphrine comme vasopresseur de première ligne. (Forte)

Justification : Un essai de grande envergure, de haute qualité, multicentrique et randomisé en comparant la norépinéphrine à la dopamine comme thérapie au vasopresseur de première ligne chez les patients en état de choc. Bien qu'aucune différence dans la mortalité n'a été démontrée entre les groupes visés, l'analyse des patients atteints d'un choc cardiogène prévue par le sous-groupe a démontré que l'utilisation de la dopamine a été associée avec une mortalité à 28 jours beaucoup plus élevée. Il y a également eu une incidence plus élevée d'arythmie dans le groupe de dopamine visé. Toutefois, un examen de Cochrane récent sur les vasopresseurs par rapport au choc d'hypotension¹⁵ suggère que, parce que la randomisation de l'étude DeBacker¹⁸ n'a pas été divisée par type de choc, il existe une possibilité que la différence de la mortalité dans le sous-groupe de choc cardiogène puisse être due à la chance. Cependant, d'autres preuves existent afin de soutenir l'idée que la dopamine puisse être un choix de vasopresseur sous-optimal pour les chocs cardiogènes. Une analyse d'une grande étude multicentrique, prospective d'une cohorte d'observation²³ suggère que l'utilisation de la dopamine peut être associée à une mortalité plus élevée pour les chocs de toutes étiologies. Cela soutient davantage la preuve en faveur de la norépinéphrine.

Recommandation : Les patients atteints d'un choc cardiogène dans le SU doivent recevoir de la dobutamine si un inotrope est jugé nécessaire. (Conditionnelle)

Justification : Un essai ouvert, randomisé, de petite envergure de 30 patients²² a comparé une thérapie combinée de doses ajustées de norépinéphrine et de doses prédéterminées de dobutamine par rapport à la monothérapie de doses ajustées d'épinéphrine chez les patients atteints d'un choc cardiogène sans preuve d'ischémie cardiaque aiguë. Cet essai a démontré l'efficacité égale de l'hémodynamique d'ensemble entre les deux régimes, mais les patients traités à l'épinéphrine ont eu des taux de lactate plus élevés, une fréquence cardiaque plus élevée, une incidence plus élevée d'arythmie, et la preuve de perfusion inadéquate de

muqueuse gastrique, suggérant que la thérapie combinée pourrait être préférable. Les patients atteints d'ischémie active ont été exclus, et ce groupe est responsable de la grande majorité des chocs cardiogènes rencontrés dans le SU. L'essai DeBacker¹⁸ et l'analyse provenant d'une étude multicentrique et prospective de grande envergure d'une cohorte d'observation²³ fournissent une preuve que l'utilisation de dopamine peut être associée à une mortalité plus élevée par rapport aux chocs de toutes étiologies, d'où son utilisation comme thérapie inotropique de première ligne n'est pas recommandée. La qualité des publications qui comparent directement la dopamine à la dobutamine n'est pas particulièrement forte, et est principalement effectué dans le contexte de patients atteints d'insuffisance cardiaque grave, pas expressément par rapport aux chocs cardiogènes. Une étude randomisée et croisée de petite envergure de 13 patients a comparé les variables hémodynamiques chez les patients atteints d'un collapsus circulatoire cardiogène aiguë traité par la dopamine par rapport à la dobutamine comme monothérapie²⁴ et a démontré que la dobutamine augmentait l'index systolique et l'index cardiaque de façon beaucoup plus importante que le faisait la dopamine, alors que la dopamine augmentait davantage la tension de remplissage du ventricule gauche que le faisait la dobutamine.

Question 3 : Quels vasopresseurs ou inotropes doit être utilisé dans le traitement des patients du SU atteints d'un choc hypovolémique?

Recommandation : L'utilisation habituelle de vasopresseurs par rapport au choc hypovolémique n'est pas recommandée. (Conditionnelle)

Justification : L'utilisation de tout vasopresseur afin de traiter un choc hémorragique chez l'être humain a été évaluée jusqu'à présent dans des rapports de cas sporadiques, quatre examens de dossiers médicaux, une étude prospective de cohorte et un ECR²⁵⁻³². Deux études négatives^{26,32} ont démontré un lien entre la mortalité accrue et les patients qui ont reçu des vasopresseurs, mais les études restantes démontrent des résultats positifs en ce qui concerne la survie. La plupart des études comprennent l'utilisation de vasopressines^{25,26,28,30,31} (consulter la section suivante). D'autres études pour les indications quant à l'utilisation des vasopresseurs, par rapport au choc hémorragique ou hypovolémique, et les agents de choix, sont nécessaires.

Recommandation : *Les vasopressines peuvent être indiquées pour un choc hémorragique ou hypovolémique si un vasopresseur est jugé nécessaire. (Conditionnelle)*

Justification : Les études prometteuses sur le choc hémorragique chez les modèles animaux ont démontré que la vasopressine améliore la perfusion d'organe et la survie. Chez les humaines, il existe trois cas d'utilisation de vasopressines^{28,30} menant au retour de la circulation spontanée ou la résolution des chocs chez les patients atteints d'un choc hémorragique peu sensible aux liquides ou aux catécholamines. Les vasopressines ont également été étudiées dans un examen des dossiers médicaux et un faible ECR démontrant certains avantages^{25,31}. Toutefois, Collier et coll.²⁶ a démontré que l'utilisation de vasopressines a été associée à une augmentation de la mortalité dans leur analyse de cohortes rétrospectives. Un ECR multicentrique est actuellement en cours afin d'évaluer le taux d'admission à l'hôpital, les besoins en liquides, les variables hémodynamiques, et le taux de renvoi à la maison chez une population de patients atteints d'un choc hémorragique traumatique réfractaire traitée avec la vasopressine ou un placebo³³.

Question 4 : *Quels vasopresseurs et inotropes doivent être utilisés chez les patients du SU atteint d'un choc obstructif?*

Recommandation : *Pour un choc obstructif qui ne réagit pas au traitement indiqué, un vasopresseur à action systémique doit être administré. (Conditionnelle)*

Justification : La preuve afin d'élucider l'utilisation de vasopresseurs ou d'inotropes par rapport au choc obstructif est limité aux rapports de cas, aux séries de cas et aux examens des dossiers médicaux. Les rapports de cas et les séries de cas liées à une embolie pulmonaire massive ont utilisé différents agents comme la dopamine, la norépinéphrine, l'épinéphrine, le lévosimendane et la dobutamine, sans la capacité de formuler des suggestions importantes aux fins de soins³⁴⁻³⁶. La plus grande étude est un examen observationnel de 87 patients atteints d'embolie pulmonaire chez qui l'utilisation de la norépinéphrine ou l'épinéphrine était associée aux pires résultats d'USI, mais aucune solution de rechange au traitement du choc obstructif n'est offerte³⁷. Les études abordant la tamponnade cardiaque ne sont également pas en mesure d'offrir des suggestions de traitement importantes^{38,39}. Physiologiquement, il est raisonnable d'utiliser temporairement les

vasopresseurs par rapport au choc obstructif afin de préserver la perfusion cérébrale et cardiaque jusqu'à ce qu'un traitement définitif soit établi. Le traitement définitif doit être mis en œuvre d'urgence pour les patients atteints de choc obstructif.

Recommandation : *Pour les patients qui présentent une myocardiopathie obstructive hypertrophique (MCOH) ou une obstruction de l'écoulement dynamique, les agents inotropiques doivent être évités. L'utilisation judicieuse des agents vasoconstrictifs doit être considérée. (Conditionnelle)*

Justification : Seule une série de trois rapports de cas pourrait aborder spécifiquement ce problème. Un cas a signalé la décompensation d'un patient de façon peropératoire après l'administration d'éphédrine⁴⁰, un autre cas a décrit un collapsus cardiovasculaire après une combinaison de dopamine et de norépinéphrine⁴¹ et un cas a signalé la réussite de l'utilisation de phényléphrine au cours d'une césarienne⁴². Physiologiquement, il serait raisonnable d'éviter les effets de la réduction de la postcharge des inotropes dans ces états stables de débit cardiaque. Si la décompensation et la mortalité sont imminentes, il serait physiologiquement sain de considérer le soutien des vasopresseurs.

Question 5 : *Quels vasopresseurs et inotropes doivent être utilisés chez les patients du SU atteint d'un choc distributif?*

En raison des nombreuses conditions pouvant causer un choc distributif, des sections et recommandations indépendantes ont été créées pour les chocs septiques, les chocs neurogènes, les défaillances hépatiques, les chocs anaphylactiques et les insuffisances surrénales.

Recommandations : *La norépinéphrine est le vasopresseur de première ligne à utiliser pour le traitement du choc septique. (Forte)*

Justification : La norépinéphrine, l'épinéphrine, la phényléphrine, la dopamine et la vasopressine peuvent toutes augmenter la tension artérielle chez les patients atteints d'un choc septique¹⁵. Les recommandations et examens passés suggèrent que la norépinéphrine ou la dopamine doit être utilisée comme vasopresseur de première ligne pour traiter un choc septique⁴³⁻⁴⁶. Les lignes directrices sur la survie au sepsis 2012 suggèrent l'utilisation de la norépinéphrine comme agent de première ligne pour ces patients⁴⁷.

La norépinéphrine par rapport à la dopamine. Il existe deux essais contrôlés randomisés (ECR) récents de grande envergure comparant la mortalité chez les patients atteints d'un choc qui ont été traités avec la dopamine ou la norépinéphrine^{18,48}. Un des ECR a seulement inclus les patients atteints de choc septique, alors que l'autre a inclus les patients atteints de tous les types de chocs. L'ECR ayant seulement les patients atteints de choc septique a démontré un avantage sur le plan de la mortalité en faveur de la norépinéphrine⁴⁹. Par contre, une grande étude de cohorte récente suggérait un taux de mortalité plus élevé chez les patients traités avec la norépinéphrine. Cela diffère par des études observationnelles qui ont démontré un taux de mortalité plus élevé chez les patients atteints d'un choc septique qui ont été traités avec la dopamine^{23,50}. En ce qui concerne la morbidité, l'utilisation de la dopamine a été associée à un risque accru de dysrythmie^{15,17}. Il existe deux examens systématiques récents^{16,51} et une méta-analyse¹⁷ qui comparent la dopamine à la norépinéphrine. Deux des trois documents ont conclu que la norépinéphrine confère un avantage sur le plan de la mortalité. Les trois documents ont démontré un risque accru de dysrythmie cardiaque lorsque la dopamine est utilisée.

Épinéphrine. Le rôle de l'épinéphrine chez les patients atteints de choc septique est flou. Bien que les études comme celles menées par Seguin et coll.⁵² et Levy et coll.⁵³ ont démontré une différence dans les paramètres et les mesures hémodynamiques de perfusion tissulaire, deux ECR comparant la norépinéphrine (+ la dobutamine, le cas échéant) à l'épinéphrine n'ont pas démontré une différence dans la mortalité^{21,54}. Les lignes directrices sur la survie au sepsis 2012 recommandent l'ajout de l'épinéphrine à la norépinéphrine « lorsqu'un agent est nécessaire au maintien de la tension artérielle adéquate »⁴⁷. Mahmoud et coll.⁵⁵ a comparé la dobutamine à l'épinéphrine au soutien cardiovasculaire chez les patients atteints de choc septique qui ont déjà été traités avec la norépinéphrine. Cette étude n'a pas démontré de différence dans la mortalité entre les groupes. Les niveaux sériques de lactate et le pH étaient pire dans le groupe traité à l'épinéphrine.

Phényléphrine. Les propriétés pharmacologiques de la phényléphrine font de cette substance un choix moins

attirant au cours du traitement du choc septique. Il existe des essais comparant la phényléphrine à la norépinéphrine en terme de paramètres hémodynamiques et métaboliques démontrant une équivalence^{56,57} ou une infériorité⁵⁸ à la norépinéphrine. Un examen de 2011 effectué par Thiele et coll. traite de la preuve pour l'utilisation de la phényléphrine, y compris les situations spéciales où il pourrait être l'agent de choix⁵⁹. La phényléphrine n'est pas recommandée aux fins d'utilisation habituelle chez les patients atteints de choc septique⁴⁷.

Bleu de méthylène. Le bleu de méthylène peut être administré par bolus ou par perfusion. Aucune étude n'a démontré un avantage sur le plan de la survie avec le bleu de méthylène. Le bleu de méthylène a été associé à des effets physiologiques positifs, comme une TAM ou un RVS accru et des besoins réduits pour d'autres vasopresseurs⁶⁵⁻⁶⁸. Le méthylène bleu peut être considéré aux fins de thérapie de rattrapage pour le choc septique réfractaire aux liquides, aux catécholamines et aux vasopressines.

Recommandation : Les vasopressines doivent être considérées pour le traitement du choc septique réfractaire à la catécholamine. (Conditionnelle)

Justifications : Le rôle des vasopressines afin de traiter les chocs septiques est flou. Certains patients atteints de choc septique ont des carences en vasopressines, mais l'importance clinique à ce sujet est inconnue. Lorsque comparées à la norépinéphrine comme agent de première ligne afin de traiter un choc septique, les vasopressines n'ont pas atteint leurs objectifs de TAM et la norépinéphrine de secours a été nécessaire⁶⁰. Il a été démontré que les vasopressines réduisent la dose de catécholamines nécessaires pour atteindre les objectifs de TAM chez les patients atteints de choc septique⁶¹. L'étude VASST n'a pas démontré d'avantage sur le plan de la survie lorsqu'une perfusion de vasopressine a été ajoutée chez les patients atteints de choc septique qui ont déjà été traités avec au moins 5 mcg/minute de norépinéphrine⁶². L'analyse du sous-groupe de cette étude suggère que les patients qui recevaient de plus faibles doses de norépinéphrine lorsque l'utilisation des vasopressines a commencé pourraient avoir de meilleures chances de survie. Une étude ultérieure effectuée par Oliveira et coll. (2011) a démontré une réduction de la mortalité à 14 et 28 jours lorsque les patients ont commencé le traitement aux vasopressines dans la

composition des faibles doses de norépinéphrine (approximativement. 3,5 à 10 mcg/minute)⁶³. En 2008, Lam et Bauer ont obtenu des résultats semblables⁶⁴.

Recommandation : La dobutamine doit être utilisée pour le traitement du choc septique avec un faible débit cardiaque malgré la réanimation volémique adéquate. (Forte)

Justification : La dysfonction cardiaque (cardiomyopathie septique) est commune chez les patients atteints de sepsis. La présence du faible index cardiaque et le besoin d'inotropes ont été associés avec la mortalité accrue à 90 jours chez les patients atteints de choc septique⁶⁹. Les études précédentes ont démontré que la dobutamine améliorait l'index cardiaque ainsi que la clairance de la créatinine et la microcirculation gastrique^{52,70,71}. D'autres études récentes sur l'utilisation de la dobutamine afin de traiter le choc septique ont également démontré une amélioration dans les paramètres cardiovasculaires, mais seulement une amélioration limitée dans la microcirculation⁷²⁻⁷⁴. La dobutamine a été comprise dans l'étude Rivers de la thérapie tournée vers les objectifs initiaux⁷⁵. La dobutamine est recommandée dans les lignes directrices sur la survie du sepsis 2012 pour les patients qui ont un faible débit cardiaque malgré la réanimation volémique⁴⁷.

Recommandation : Le choix des vasopresseurs pour traiter un choc neurogène n'est pas clair. L'agent doit être déterminé à l'aide des caractéristiques du patient et sa réaction au traitement. (Conditionnelle)

Justification : Il n'existe aucune étude comparant les agents aux fins de gestion de l'hypotension due au choc neurogène. Plusieurs examens suggèrent que, selon la physiologie, les agents ayant des effets bêta agonistes, comme la dopamine, peuvent être préférés de ceux ayant seulement des effets alpha, comme la phényléphrine. Nous n'abordons pas l'utilisation des vasopresseurs pour obtenir une tension artérielle exceptionnelle suite à une blessure de la moelle épinière afin de tenter de réduire la gravité de la blessure. Nous, avons, toutefois, inclus un examen effectué par Ploumis et coll. qui a vérifié la capacité des différents agents à obtenir une TA exceptionnelle, et n'a pas identifié de différence entre eux⁷⁶. Si ces agents obtiennent tous efficacement une TA exceptionnelle, il semble raisonnable de s'attendre à ce qu'ils pourraient également atteindre l'objectif de TA et pourraient donc être

efficaces pour la gestion de l'hypotension due au choc neurogène. En raison du manque de preuve, le choix de l'agent utilisé est déterminé à l'aide des caractéristiques du patient et sa réaction au traitement.

Recommandation : La norépinéphrine est l'agent de première ligne aux fins de gestion du choc distributif due aux défaillances hépatiques. (Conditionnelle)

Justification : Il n'existe aucune étude comparant les agents vasopresseurs chez les patients atteints de choc distributif due aux défaillances hépatiques. Les lignes directrices et examens récents suggèrent la norépinéphrine comme thérapie de première ligne selon une justification physiologique⁷⁷⁻⁸⁴. Le rôle des vasopressines chez les patients atteints de défaillances hépatiques est également inconnu, mais peut être considéré comme agent de deuxième ligne pour le traitement de choc distributif due à une défaillance du foie qui ne réagit pas à la norépinéphrine^{80,85}. Il existe une preuve physiologique pour appuyer l'utilisation des vasopressines afin d'améliorer la TAM chez ces patients⁸⁶.

Recommandation : une perfusion d'épinéphrine est l'agent de choix pour traiter les chocs anaphylactiques qui ne réagissent pas au bolus d'épinéphrine intramusculaire ou intraveineux. (Forte)

Justification : Il n'existe aucune étude randomisée vérifiant l'utilisation de l'épinéphrine pour traiter un choc anaphylactique chez l'humain. Un examen de Cochrane récent sur l'utilisation de l'épinéphrine pour le traitement de l'anaphylaxie n'a trouvé aucune étude pertinente aux fins d'analyse⁸⁷. Une étude de cohorte qui a analysé l'innocuité d'une perfusion d'épinéphrine chez les patients atteints d'un choc anaphylactique n'a démontré aucun effet indésirable important⁸⁸. Les études sur les animaux ont démontré l'avantage possible avec l'utilisation de la phényléphrine, la norépinéphrine, la vasopressine et le bleu de méthylène de choc anaphylactique chez les modèles animaux⁸⁹⁻⁹¹. Il existe de nombreux rapports de cas décrivant l'utilisation des vasopressines, des norépinéphrine et le bleu de méthylène chez les patients atteints d'anaphylaxie réfractaire à l'épinéphrine⁹²⁻¹⁰². Les lignes directrices de consensus recommandent l'utilisation d'une perfusion d'épinéphrine, si une perfusion de vasopresseur est nécessaire pour les patients atteints de choc anaphylactique¹⁰³⁻¹⁰⁸.

Recommandation : *Le choix de vasopresseur pour traiter un choc distributif suite à une insuffisance surrénale ne réagissant pas au remplacement des stéroïdes n'est pas clair. La réaction du patient aux agents choisis doit guider la thérapie. (Conditionnelle)*

Justification : Il n'existe aucun essai chez l'humain comparant les vasopresseurs dans le traitement de l'insuffisance surrénale. Le remplacement des stéroïdes doit être administré aussitôt que possible. Les rapports de cas sur l'insuffisance surrénale chez l'humain décrit fréquemment la réactivité réduite aux catécholamines. Aucune recommandation pour l'utilisation d'un vasopresseur particulier ne peut être effectuée chez ces patients¹⁰⁹⁻¹¹¹. Plusieurs études ont démontré une insuffisance aux vasopressines chez les patients atteints de choc septique et d'insuffisance surrénale diagnostiquée en laboratoire; toutefois, il n'existe aucun essai démontrant que les vasopressines fournissent un avantage sur le plan de la survie dans ce groupe⁶⁰⁻⁶⁴.

Question 6 : *Quels vasopresseurs et inotropes doivent être utilisés chez les patients du SU atteint d'un choc indifférencié?*

Recommandation : *Pour un choc indifférencié qui ne réagit pas à la réanimation liquidienne, la norépinéphrine doit être le vasopresseur de première ligne. (Forte)*

Justification : Un essai de grande envergure multicentrique, à double insu, randomisé et contrôlé a démontré l'équivalence entre la norépinéphrine et la dopamine chez les patients atteints d'un choc; toutefois, la dopamine a été associée à un taux accru d'arythmie et un taux accru important de mortalité par choc cardiogène¹⁸. De plus, une étude de cohorte d'observation de grande envergure multicentrique a démontré que la dopamine a été associée aux taux accrus de mortalité et qu'elle était un facteur de risque indépendant pour la mortalité à l'USI chez les patients atteints de choc de toute cause²³. Un autre essai de grande envergure, multicentrique, à double insu, randomisé et contrôlé a démontré l'équivalence entre la norépinéphrine et l'épinéphrine; toutefois, l'épinéphrine a été associée aux effets métaboliques indésirables, comme l'acidose lactique, la tachycardie et les besoins accrus en insuline²¹. Enfin, un examen de Cochrane récent sur les vasopresseurs afin de traiter les chocs¹⁵ a conclu qu'il n'existait pas suffisamment de preuve pour prouver qu'un vasopresseur en particulier était supérieur aux

autres; toutefois, la dopamine semble augmenter le risque d'arythmie. Alors que la capacité à démontrer les avantages sur le plan de la mortalité pour un vasopresseur en particulier pour traiter un choc indifférencié sont flous, la norépinéphrine aura moins d'effets indésirables pendant son utilisation en comparaison aux autres vasopresseurs.

Recommandation : *Pour un choc indifférencié, un deuxième vasopresseur doit être ajouté si l'objectif de TAM > 70 mm Hg n'est pas atteint. (Conditionnelle)*

Justification : Les tendances observationnelles provenant d'un essai de grande envergure multicentrique, à double insu, randomisé et contrôlé, et d'une étude de cohorte d'observation de grande envergure multicentrique signalent l'ajout d'un deuxième agent vasopresseur jusqu'à 26%¹⁸ et 54%²³ des cas de tout type de choc. Si d'autres principes de traitement sont abordés et que l'objectif de tension artérielle moyenne n'est pas atteint, alors l'ajout d'un deuxième vasopresseur peut être nécessaire. La preuve n'est pas assez solide pour recommander un agent particulier.

Question 7 : *De quelle manière les vasopresseurs et les inotropes doivent être administrés aux patients du SU?*

Recommandation : *Les perfusions ou bolus de vasopresseurs à court terme (< 1 à 2 heures) par des cathéters intraveineux périphériques positionnés et fonctionnant correctement sont moins propices à entraîner des complications locales. (Conditionnelle)*

Recommandation : *Les perfusions de vasopresseurs pour des périodes prolongées (> 2 à 6 heures) doivent être préférablement administrées par des cathéters veineux centraux. (Conditionnelle)*

Justification : 51 documents ont été identifiés dans les publications entre 1940 et 2012 décrivant 200 cas de complications locales provenant de l'administration de vasopresseurs^{62,112-163}. Les vasopresseurs ont été administrés de façon périphérique dans 196 de ces cas^{112-114,116-159,161-163} et de façon centrale dans 4 de ces cas^{62,115,160}.

Les observations suivantes concernant ces cas où les vasopresseurs ont été administrés de façon périphérique qui ont entraîné des complications locales peuvent être effectuées :

Une extravasation sans complication cutanée ou tissulaire s'est produite dans 66 cas, une extravasation avec nécrose cutanée ou tissulaire s'est produite dans 20 cas et une nécrose cutanée ou tissulaire sans extravasation s'est produite dans 110 cas.

Les patients sous médication par perfusion courte de vasopresseurs ont eu peu de complications. Seulement 1 cas (<1 %) de nécrose cutanée s'est produit moins d'une heure après l'administration du vasopresseur périphérique, 89,4 % des complications signalées se sont produites lorsqu'un vasopresseur était administré de façon périphérique pendant plus de 6 heures. Reconnaisant les limites de dépendre des séries de cas et des rapports de cas, ces données indiquent que les complications provenant de l'administration périphérique des vasopresseurs ont tendance à se produire au cours des perfusions prolongées.

Les complications se produisent plus souvent lorsque l'administration est effectuée dans les sites distaux. 86 % des cas ayant des complications lorsque le site intra-veineux périphérique était situé aux extrémités distales (main, poignet, avant-bras, veine saphène, pied). Seulement 14 % des complications se sont produites lorsqu'un vasopresseur a été administré dans les sites proximaux (fosse antécubitale, veine jugulaire externe, cuisse).

Il y a eu quatre cas signalés de complications locales provenant de l'administration de vasopresseur par ligne centrale^{62,115,160}. L'extravasation sans nécrose cutanée s'est produite dans deux cas, même chose pour la nécrose cutanée sans extravasation. Le site d'administration était la jugulaire interne dans un cas et la fémorale dans l'autre (les autres articles n'ont pas fait état du site). La durée de la perfusion de vasopresseur était entre 6 et 120 heures. Reconnaisant les limites de dépendre des séries de cas et des rapports de cas, ces données indiquent qu'il existe un taux relativement bas de complications locales provenant de l'administration centrale des vasopresseurs.

Recommandation : Les inotropes peuvent être administrés par cathéter périphérique (court terme) ou par cathéter veineux central (période prolongée) avec une même faible incidence de complications locales. (Conditionnelle)

Justification : Cette recommandation est fondée sur trois documents^{117,121,141}, tous étant des séries de cas ou des rapports de cas. Cinq rapports de complications locales aux sites d'administration ont été décrits : trois

par administration centrale¹²¹ et deux par administration périphérique^{117,141}. Ces complications comprenaient quatre cas de nécrose cutanée ou tissulaire un cas d'extravasation sans lésion des tissus, et se sont produits par administration entre 16 et 864 heures. En raison de la faible incidence des cas signalés de complications locales provenant de l'administration centrale ou périphérique, il est raisonnable de conclure que l'administration d'inotrope périphérique ou centrale est sûre.

Recommandation : L'administration de vasopresseurs par ligne intraosseuse est sûre chez les adultes. (Conditionnelle)

Justification : Alors qu'il existe des documents évaluant la vitesse et l'innocuité générale des cathéters intraosseux aux fins d'accès vasculaire, aucun rapport n'a été trouvé, décrivant précisément l'innocuité ou les complications locales provenant de la perfusion intraosseuse des vasopresseurs chez les adultes. Il existe trois rapports de cas de complications locales chez les enfants (syndrome de compartiment, nécrose tissulaire, ostéomyélite)¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Toutefois, ces complications se sont produites chez de très jeunes enfants (6 ans, 7 mois, 3 mois) recevant de grandes doses de vasopresseurs de réanimation, et ne sont pas très pertinentes pour les adultes. Étant donné que le compartiment intraosseux est considéré comme une veine centrale incompressible, il semble raisonnable de conclure que l'administration intraosseuse de vasopresseurs peut produire une faible incidence de complications provenant du vasopresseur en soi.

CONCLUSIONS

L'utilisation de vasopresseurs et d'inotropes au service d'urgence pour les patients en état de choc est nécessaire et couramment recommandée. Les traitements définitifs ne doivent n'être ni retardés ni oubliés si les vasopresseurs ou les inotropes sont utilisés. Ces lignes directrices fondées sur les preuves visent à guider les médecins d'urgence dans l'utilisation la plus efficace et sécuritaire de ces médicaments. Un algorithme facile à utiliser pour la mise en œuvre dans les SU canadiens est en pièce jointe (consulter la diapositive PowerPoint de l'Annexe 1). Heureusement, les essais de recherche en cours fourniront des preuves de haut niveau à venir avec lesquelles nous pourrions modifier et faire progresser ces lignes directrices.

Aucun auteur n'a soumis de rapport financier ou de conflit d'intérêts lié à la soumission de ce manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. The AGREE Collaboration. (2003). Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: The AGREE project. *Quality and Safety in Health Care*, vol. 12, 18-23. doi: [10.1136/qhc.12.1.18](https://doi.org/10.1136/qhc.12.1.18).
2. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches. The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 2004; 4(1):38.
3. Guyatt G, Oxman A, Vist G, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
4. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744:327-30.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-51.
7. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading the quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-10.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-3.
9. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327.
10. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490-8.
11. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest* 2006;129:174-81.
12. Graham B, Regehr G, Wright J. Delphi as a method to establish consensus for diagnostic criteria. *J of Clinic Epi* 2003;56:1150-6.
13. Hsu CC, Sandford BA. The Delphi Technique: Making Sense of Consensus. *Practical Assessment, Research and Evaluation* 2007;12(10):ISSN 1531-7714.
14. Havel C, Arrich J, Losert H, et al. Vasopressors for hypotensive shock (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 5.
15. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, et al. Norepinephrine or Dopamine for Septic Shock: Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Intensive Care Med* 2012;27: 172-178.
16. De Backer D, Aldecoa C, Nijmi H, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2012;40(3):725-30.
17. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *NEJM* 2010;362:779-89.
18. Obritsch MD, Jung R, Fish DN, et al. Effects of continuous vasopressin infusion in patients with septic shock. *Ann Pharmacother* 2004;38:1117-22.
19. Cartotto R, McGibney K, Smith T, et al. Vasopressin for the septic burn patient. *Burns* 2007;33(4):441-51.
20. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34(12):2226-34.
21. 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;39:450-5.
22. 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;34:589-97.
23. Francis GS, Sharma B, Hodges M. Comparative hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with acute cardiogenic circulatory collapse. *Am Heart J* 1982;103:995-1000.
24. Cohn SM, McCarthy J, Stewart RM, et al. Impact of low-dose vasopressin on trauma outcome: prospective randomized study. *World J of Surg* 2011;35(2):430-9.
25. Collier B, Dossett L, Mann M, et al. Vasopressin use is associated with death in acute trauma patients with shock. *J of Crit Care* 2010;25(173):e9-14.
26. Fangio P, Asehounne K, Edouard A, et al. Early embolization and vasopressor administration for management of life-threatening hemorrhage from pelvic fracture. *J of Trauma - Injury, Infection and Crit Care* 2005;58(5):978-984.
27. Haas T, Voelckel WG, Wiedermann F, et al. Successful resuscitation of a traumatic cardiac arrest victim in hemorrhagic shock with vasopressin: A case report and brief review of the literature. *J of Trauma - Injury, Infection and Crit Care* 2004;57:177-9.
28. Plurad DS, Talving P, Lam L, et al. Early vasopressor use in critical injury is associated with mortality independent from volume status. *J of Trauma - Injury, Infection and Crit Care* 2011;71(3):565-72.
29. Sharma RM, Setlur R. Vasopressin in hemorrhagic shock. *Anesthesia & Analgesia* 2005;101:833-4.
30. Shelly MP, Greatorex R, Calne RY, et al. The physiological effects of vasopressin when used to control intra-abdominal bleeding. *Intensive Care Med* 1988: 526-31.
31. Sperry JL, Minei JP, Frankel HL, et al. Early use of vasopressors after injury: Caution before constriction. *J of Trauma - Injury, Infection and Crit Care* 2008;64:9-14.
32. Wenzel V, et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Trial Assessing Arginine Vasopressin Versus Saline Placebo in Refractory Traumatic Hemorrhagic Shock Patients (VITRIS-Study). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00379522?term=vitris&rank=1>.
33. Boulain T, Lanotte R, Legras A, et al. Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. *Chest* 1993;104:300-2.

34. Powell B P, Simes D. Levosimendan in acute pulmonary embolism. *Anesthesia and Intensive Care* 2007;35(5):771-2.
35. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med* 1985;13(12):1009-12.
36. Bahloul M, Chaari A, Kallel H, et al. Pulmonary Embolism in intensive care unit: predictive factors, clinical manifestations and outcome. *Ann of Thoracic Med* 2010;5(2):97-103.
37. Hata M, Sezai A, Iida M, et al. A non-operative survival case of an 84 year old patient with type A acute aortic dissection complicated by pulseless tamponade. *Annals of Thoracic Cardiovascular Surgery* 2006;12(4):297-9.
38. Kim R, Siouffi S, Silberstein TA, et al. Management and clinical outcomes of acute cardiac tamponade complicating electrophysiologic procedures: A single-center case series. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2009; Jun 33:667-74.
39. Schmitto JD, Hein S, Brauer A, et al. Perioperative myocardial infarction after cesarean section in a young woman with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2008;52(4):578-9.
40. Auer J, Berent R, Weber T, et al. Catecholamine therapy inducing dynamic left ventricular outflow tract obstruction. *Int J of Cardiology* 2005;101:325-8.
41. Deimi R, Hess W, Bahlmann E. Primary cesarean section. Use of phenylephrine during anesthesia in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Der Anaesthetist* 2000;4(6):1-5.
42. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent J, et al. Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(S11):S455-65.
43. 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(9):1928-48.
44. Ihle BU. Clinical practice guidelines for improving outcomes in sepsis. *Heart, Lung and Circ* 2008;17(S4):S26-S31.
45. Robinson, A. What's the best vasopressor in septic shock? *Emerg Med J* 2010;27(7):556-8.
46. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41(2):580-637.
47. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010;33(4):375-80.
48. Pova PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, et al. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care Med* 2009;37(2):410-6.
49. Boulain T, Runge I, Bercault N, et al. Dopamine therapy in septic shock: Detrimental effect on survival? *J of Crit Care* 2009;24(4):575-82.
50. Xu B, Oziemski P. Dopamine versus noradrenaline in septic shock. *Australasian Med J* 2011;4(10):571-4.
51. Seguin P, Bellissant E, Le Tulzo Y, et al. Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. *Clin Pharma and Therapeutics* 2002;71(5):381-8.
52. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997;23(3):282-7.
53. Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: A randomised trial. *Lancet* 2007;370(9588):676-84.
54. Mahmoud K, Ammar A. Norepinephrine supplemented with dobutamine or epinephrine for the cardiovascular support of patients with septic shock. *Indian J of Crit Care Med* 2012;16(2):75-80.
55. Jain G, Singh DK. Comparison of phenylephrine and norepinephrine in the management of dopamine-resistant septic shock. *Indian J of Crit Care Med* 2010;14(1):29-34.
56. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, control trial. *Crit Care* 2008;12(6):R143.
57. Morelli A, Lange M, Ertmer C, et al. Short-term effects of phenylephrine on systemic and regional hemodynamics in patients with septic shock: a crossover pilot study. *Shock* 2008;29(4):446-51.
58. Thiele RH, Nemerlut EC, Lynch C. The clinical implications of isolated alpha1 adrenergic stimulation. *Anesthesia & Analgesia* 2011;113(2):297-304.
59. Lauzier F, Levy B, Lamarre P, et al. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: A randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006;32(11):1782-9.
60. Luckner G, Dunser MW, Jochberger S, et al. Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* 2005;33(11):2659-66.
61. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *New Engl J Med* 2008;358(9):877-87.
62. Oliveira S. Early vasopressin application in shock. *Crit Care. Conference: Sepsis 2011 Beijing, China. Conference Start: 20111026. Conference End: 20111028. Conference Publication 2011: (Var.Pagings), 15 S2.*
63. Lam S, Bauer S. Association between catecholamine dose at the onset of arginine vasopressin for septic shock and intensive care unit mortality. *CritCare Med. Conference: 39th Critical Care Congress of the Society of Critical Care Medicine, Miami Beach, FL, United States. Conference Start: 20100109. Conference End: 20100113. Conference Publication: (Var.Pagings), 37(S12), A243.*
64. Andresen M, Dougnac A, Diaz O, et al. Use of methylene blue in patients with refractory septic shock: Impact on hemodynamics and gas exchange. *J of Crit Care* 1998; 13(4):164-8.
65. Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov NV, et al. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 2001;29(10):1860-7.
66. Paciullo CA, Horner DM, Hatton K, et al. Methylene blue for the treatment of septic shock. *Pharmacotherapy* 2010; 30(7):702-15.
67. Kwok E, Howes D. Use of methylene blue in sepsis: A systematic review. *J of Intensive Care Med* 2006;21(6):359-63.
68. Wilkman E, Kaukonen M, Pettila V, et al. The association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med. Conference: 24th*

- Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine, ESICM LIVES 2011 Berlin, Germany. Conference Start: 20111001. Conference End: 20111005. Conference Publication: (Var.Pagings), 37, S146.
69. Vincent J, Roman A, Kahn RJ. Dobutamine administration in septic shock: Addition to a standard protocol. *Crit Care Med* 1990;18(7):689-93.
 70. Hai-Bo Q, Yi Y, Shao-Xia Z, et al. Renal effect of dopamine, norepinephrine, epinephrine, or norepinephrine-dobutamine in septic shock. *Crit Care and Shock* 2002;5(1):9-14.
 71. De Backer D, Creteur J, Dubois M, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006;34(2):403-8.
 72. Enrico C, Kanoore Edul V, Vazquez AR, et al. Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J of Crit Care* 2012;27(6):630-8.
 73. Hernandez G, Regueira T, Bruhn A, et al. Effects of dobutamine on microcirculation, regional and peripheral perfusion in septic shock patients: A randomized double blind crossover trial. Preliminary report. *Intensive Care Med*. Conference: 24th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine, ESICM LIVES 2011 Berlin, Germany. Conference Start: 20111001. Conference End: 20111005. Conference Publication: (Var.Pagings), 37, S92.
 74. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368-77.
 75. Ploumis A, Yadlapalli N, Fehlings MG, et al. A systematic review of the evidence supporting a role for vasopressor support in acute SCI. *Spinal Cord* 2010;48(5):356-62.
 76. Auzinger G, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. *Current Opinion Crit Care* 2008;14(2):179-88.
 77. Gines P, Fernandez J, Durand F, Saliba F. Management of critically ill cirrhotic patients. *J of Hepatology* 2012; 56(S1):S13-S24.
 78. Jalan R. Acute liver failure: current management and future prospects. *J of Hepatology* 2005;42:S115-23.
 79. Lee W, Larson A, Stravitz T. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure: Update 2011. *Hepatology* 2011;54(3):1-22.
 80. Larson AM, (2011). Acute Liver Failure, in *Schiff's Diseases of the Liver*, 11th Ed. (eds ER Schiff, WC Maddrey, MF Sorrell), Wiley-Blackwell, Oxford, UK. doi: [10.1002/9781119950509.ch19](https://doi.org/10.1002/9781119950509.ch19).
 81. Rinella ME, Sanyal A. Intensive management of hepatic failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27(3):241-61.
 82. Patton J, Misel M, Gish RG. Acute liver failure in adults: an evidence-based management protocol for clinicians. *Gastroenterol Hepatol* 2012;8(3):161-212.
 83. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the US Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007; 35(11):2498-508.
 84. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, et al. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology* 2011;54(5):1864-72.
 85. Wagener G, Kovalevskaia G, Minhaz M, et al. Vasopressin deficiency and vasodilatory state in end-stage liver disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25(4):665-70.
 86. Sheikh A, Shehata YA, Brown G, et al. Adrenaline (epinephrine) for the treatment of anaphylaxis with and without shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012,4.
 87. Brown S, Blackman K, Stenlake V, et al. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J* 2004;21(2):149-54.
 88. Dewachter P, Jouan-Hureaux V, Lartaud I, et al. 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.
 89. Dewachter P, Raeth-Fries I, Jouan-Hureaux V, et al. A comparison of epinephrine only, arginine vasopressin only, and epinephrine followed by arginine vasopressin on the survival rate in a rat model of anaphylactic shock. *Anesthesiology* 2007;106(5):977-83.
 90. Zheng F, Barthel G, Chantal M, et al. Methylene blue and epinephrine, a synergistic association for anaphylactic shock treatment in anesthetized brown norway rats. *Euro J of Anaesthesiology*. Conference: European Anaesthesiology Congress, EUROANAESTHESIA 2011 Amsterdam Netherlands. Conference Start: 20110611. Conference End: 20110614. Conference Publication: (Var.Pagings), 28, 192.
 91. Hebard S, Ball AJ. Role of alpha agonists in treating anaphylaxis. *BMJ* 2008;337(7661):67.
 92. Heytman M, Rainbird A. Use of alpha-agonists for management of anaphylaxis occurring under anaesthesia: Case studies and review. *Anaesthesia* 2004;59(12):1210-5.
 93. Hussain AM, Yousuf B, Khan MA, et al. Vasopressin for the management of catecholamine-resistant anaphylactic shock. *Singapore Med J* 2008;49(9):e225-8.
 94. Evora PR, Roselino C, Schiaveto PM. Methylene blue in anaphylactic shock. *Ann Emerg Med* 1997;30(2):240.
 95. Meng L, Williams EL. Case report: Treatment of rocuronium-induced anaphylactic shock with vasopressin. *Can J of Anesthesia* 2008;55(7):437-40.
 96. Ponniah M, Saravanan PA, Jeslin L, et al. Role of nor-epinephrine in anaphylaxis. *J of Anaesthesiology Clin Pharma* 2009;25(2):244-5.
 97. Oliveira N, Duarte NM, Vicente WV, et al. Methylene blue: an effective treatment for contrast medium-induced anaphylaxis. *Med Sci Monit* 2003;9(11):CS102-6.
 98. Schummer C, Wirsing M, Schummer W. The pivotal role of vasopressin in refractory anaphylactic shock. *Anesthesia & Analgesia* 2008;107(2):620-4.
 99. Schummer W, Schummer C, Wippermann J, et al. Anaphylactic shock: is vasopressin the drug of choice? *Anesthesiology* 2004;101(4):1025-7.
 100. Stocche R, Garcia LV, Paulino Dos Reis M, et al. Methylene blue to treat anaphylaxis during anesthesia: case report. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2004;54(6):809-14.
 101. Williams S, Denault A, Pellerin R. Vasopressin for treatment of shock following aprotinin administration. *Can J of Anesthesia* 2004;51(2):169-72.
 102. Part 10.6: Anaphylaxis. *Circulation* 2005;112(24 S):143-5.
 103. Brown S. The pathophysiology of shock in anaphylaxis. *Immuno and Allergy Clinics of N Am* 2007;27(2):165-75.

104. Kemp S, Lockey R, Simons F. Epinephrine: The drug of choice for anaphylaxis. A statement of the world allergy organization. *Allergy* 2008;63(8):1061-70.
105. Lieberman P, Nicklas R, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update [Abstract]. *The J of Allergy and Clin Immuno* 2010;126(3):477-80.e42.
106. Simons F, Arduoso L, Bilo M, et al. World Allergy Organization. World allergy organization anaphylaxis guidelines: summary. *The J of Allergy and ClinImmuno* 2011; 127(3):587-93.
107. Soar J, Perkins G, Abbas G, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation* 2010;81(10):1400-33.
108. Matsumoto S, Hagiwara S, Kusaka R, et al. Catecholamine-resistant shock and hypoglycaemic coma after cardiotomy in a patient with unexpected isolated ACTH deficiency. *J Anesth* 2011;25(3):431-4.
109. Picolos MK, Nooka A, Davis AB, et al. Bilateral adrenal hemorrhage: an overlooked cause of hypotension. *J Emerg Med* 2007;Feb 32(2):167-9.
110. Serrano N, Jimenez JJ, Brouard MT, et al. Acute adrenal insufficiency after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2000; 28(2):569-70.
111. Bunker N, Higgins D. Peripheral administration of vasopressin for catecholamine-resistant hypotension complicated by skin necrosis. *Crit Care Med* 2006;34(3):935; author reply 935-6, doi: [10.1097/01.CCM.0000202202.85087.37](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000202202.85087.37).
112. Putland M, Kerr D, Kelly AM. Adverse events associated with the use of intravenous epinephrine in emergency department patients presenting with severe asthma. *Ann Emerg Med* 2006;47(6):559-63. doi: [10.1016/j.annemergmed.2006.01.022](https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.01.022).
113. Tran DQ, Finlayson RJ. Use of stellate ganglion block to salvage an ischemic hand caused by the extravasation of vasopressors. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30(4):405-8.
114. Davies AG, Russell WC, Thompson JP. Extravasation and tissue necrosis secondary to central line infusions. *Anaesthesia* 2003;58(8):820-1.
115. Kahn JM, Kress JP, Hall JB. Skin necrosis after extravasation of low-dose vasopressin administered for septic shock. *Crit Care Med* 2002;30(8):1899-901.
116. Stier PA, Bogner MP, Webster K, et al. Use of subcutaneous terbutaline to reverse peripheral ischemia. *Am J Emerg Med* 1999;17(1):91-4.
117. Chen JL, O'Shea M. Extravasation injury associated with low-dose dopamine. *Ann Pharmacother* 1998;32(5): 545-548.
118. Perrot J, Eyraud P, Guy C, et al. Terlipressin-induced mucocutaneous skin necrosis: Report of four cases. *Eur J Dermatol* 1996;6(1):14-18.
119. Cooper BE. High-dose phentolamine for extravasation of pressors. *Clin Pharm* 1989;8(10):689.
120. Reed WP, Newman KA, Applefeld MM, et al. Drug extravasation as a complication of venous access ports. *Ann Intern Med* 1985;102(6):788-90.
121. Anderson JR, Johnston GW. Development of cutaneous gangrene during continuous peripheral infusion of vasopressin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6406):1657-8.
122. Wormser GP, Kornblee LV, Gottfried EB. Cutaneous necrosis following peripheral intravenous vasopressin therapy. *Cutis* 1982;29(3):249-52.
123. Crocker MC. Intravascular guanethidine in the treatment of extravasated vasopressin. *N Engl J Med* 1981;304(23):1430.
124. Mogan GR, Wormser GP, Gottfried EB. Infected gangrene. A serious complication of peripheral vasopressin administration. *Am J Gastroenterol* 1980;73(5):426-9.
125. Hoff JV, Beatty PA, Wade JL. Dermal necrosis from dobutamine. *N Engl J Med* 1979;300(22):1280.
126. Lynch DJ, Key JC, White RR. 4th. Management and prevention of infiltration and extravasation injury. *SurgClin North Am* 1979;59(5):939-49.
127. Upton J, Mulliken JB, Murray JE. Major intravenous extravasation injuries. *Am J Surg* 1979;137(4):497-506.
128. Gaze NR. Tissue necrosis caused by commonly used intravenous infusions. *Lancet* 1978;2(8086):417-9.
129. Greenwald RA, Rheingold OJ, Chiprut RO, et al. Local gangrene: A complication of peripheral pitressin therapy for bleeding esophageal varices. *Gastroenterology* 1978;74(4): 744-6.
130. Boltax RS, Dineen JP, Scarpa FJ. Gangrene resulting from infiltrated dopamine solution. *N Engl J Med* 1977; 296(14):823.
131. Ebels T, van der Heide JN. Dopamine-induced ischaemia. *Lancet* 1977;2(8041):762.
132. Stetson JB, Reading GP. Avoidance of vascular complications associated with the use of dopamine. *Can Anaesth Soc J* 1977;24(6):727-33.
133. Oglesby JE, Baugh JH. Tissue necrosis due to norepinephrine. *Am J Surg* 1968;115(3):408-12.
134. Weeks PM. Ischemia of the hand secondary to levarterenolbitartrate extravasation. methods of management. *JAMA* 1966;196(3):288-90.
135. Fritz H, Hagstam KE, Lindqvist B. Local skin necrosis after intravenous infusion of norepinephrine, and the concept of endotoxaemia. A clinical study on 10 cases. *Acta Med Scand* 1965;178(4):403-16.
136. Jaconelli J. Massive gangrene of the lower limb following use of continuous noradrenaline intravenous infusion. *Med J Aust* 1965;1(3):79-80.
137. Grewal RS. Gangrene following infusion of norepinephrine. report of a case. *J Int Coll Surg* 1964;41:275-7.
138. Mitchinson MJ, Gresham GA. Epidermal necrosis due to nor-adrenaline. *Br J Dermatol* 1964;76:495-6.
139. Mehrotra MP, Kishore B. Local tissue necrosis and cutaneous gangrene following intravenous infusion of noradrenaline. *J Assoc Physicians India* 1963;11:639-43.
140. Zucker G, Eisinger RP, Floch MH, et al. Treatment of shock and prevention of ischemic necrosis with levarterenol-phentolamine mixtures. *Circulation* 1960; 22:935-7.
141. Close AS, Frackelton WH. Cutaneous necrosis due to norepinephrine: Analysis of reported cases and surgical treatment. *Wis Med J* 1958;57(3).

142. Bryant MF, Berben JY, Howard JM. Prevention of nor-epinephrine (levophed) sloughs. *J Med Assoc Ga* 1957; 46(7):336-9.
143. De Alvarez RR, Nyhus LM, Merendino KA, et al. Tissue necrosis associated with intravenous nor-epinephrine administration. *Am Surg* 1957;23(7):619-35.
144. Hardy SB, Hamilton JM. Treatment of tissue necrosis following intravenous use of norepinephrine. *Plast and Reconstr Surg* 1957 (1946);20(5):360-5.
145. Heard GE. Skin necrosis in nor-adrenaline therapy. *Br J Clin Pract* 1957;11(4):260-2.
146. Pelner L. Treatment of localischemia due to levarterenol (levophed) leakage with piperoxan. *J Am Med Assoc* 1957;165(5):444-7.
147. Zucker G. Use of phentolamine to prevent necrosis due to levarterenol. *J Am Med Assoc* 1957;163(16):1477-9.
148. McGinn JT, Schluger J. Skin sloughs associated with levophed; pathogenesis, prevention and treatment. *Am J Surg* 1956;92(4):594-602.
149. Perlow S, Shapiro RA. Skin necrosis following intravenous use of norepinephrine; report of six cases. *Am J Surg* 1956;92(4):566-70.
150. Selke O Jr. Histamine iontophoresis to prevent tissue necrosis following levarterenol extravasation. *Arch Phys Med Rehabil* 1956;37(10):643-6.
151. Wall CA, Hanlon CR. Necrosis following administration of levarterenol during shock. *AMA Arch Surg* 1956;72(2): 332-5.
152. Hall B. Recovery of patient in prolonged shock after arterenoltherapy. *J Am Med Assoc* 1955;157(8):653-4.
153. Hardie GH, Hunter DC. Skin necrosis with the intravenous use of norepinephrine. *Med Bull (Ann Arbor)* 1955; 21(7):213-9.
154. Humphreys J, Johnston JH, Richardson JC. Skin necrosis following intravenous noradrenaline. *Br Med J* 1955; 2(4950):1250-2.
155. Irvin CWJ, Bunch GH. Spontaneous rupture of the esophagus, with a note on tissue necrosis from nor-epinephrine. *Am J Med* 1954;17(4):571-7.
156. Kepes ER, Haimovichi H, Simon B. Skin necrosis following intravenous use of norepinephrine; case reports. *Surgery* 1954;36(4):822-5.
157. Peirce E, Polley VB. Necrosis following intravenous use of neo-synephrine. *N Engl J Med* 1954;250(3):114-5. doi: [10.1056/NEJM195401212500305](https://doi.org/10.1056/NEJM195401212500305).
158. Bergmann H. Advantages and disadvantages of prolonged use of nor-epinephrine. *Int J Anesth* 1953;1(1): 29-34.
159. Crawford ES, Haynes BW. The use of nor-epinephrine in the treatment of hypotension associated with common surgical conditions. *Am Surg* 1953;19(2):191-201.
160. Uricchio JF, Calenda DG, Cutts FB. Ulceration on the skin following intravenous use of arterenol. *J Am Med Assoc* 1953;152(7):607-8.
161. Greenwald HP, Gootnick A, Luger NM, et al. Tissue necrosis following subcutaneous infiltration with nor-epinephrine; report of two cases. *N Engl J Med* 1952, 246(7):252-3. doi: [10.1056/NEJM195202142460704](https://doi.org/10.1056/NEJM195202142460704).
162. Kurland GS, Malach M. The clinical use of norepinephrine in the treatment of shock accompanying myocardial infarction and other conditions. *N Engl J Med* 1952;247(11):383-9. doi: [10.1056/NEJM195209112471102](https://doi.org/10.1056/NEJM195209112471102).
163. Moen TC, Sarwark JF. Compartment syndrome following intraosseousinfusion. *Orthopedics* 2008;31(8):815.
164. Wechselberger G, Radauer W, Schimpl G, et al. Lower limb salvage in a 7-month-old infant using free tissue transfer. *J Pediatr Surg* 2011;46(9):1852-4. doi: [10.1016/j.jpedsurg.2011.06.037](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.06.037).
165. Stoll E, Golej J, Burda G, et al. Osteomyelitis at the injection site of adrenalin through an intraosseous needle in a 3-month-old infant. *Resuscitation* 2002;53(3): 315-8.