

Vasopressine - utilisation au quotidien?

CREUF – session sepsis et ses particularités



Docteur Julien DEMISELLE

Service de Médecine Intensive Réanimation

Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

INSERM U1260 Regenerative Nanomedicine



Aucun lien d'intérêt

Vasopressine au quotidien





Parce que les catécholamines ne sont pas dépourvues d'effets indésirables...

Stress métabolique

Stress oxydatif



**Dysrégulation système
immunitaire?**

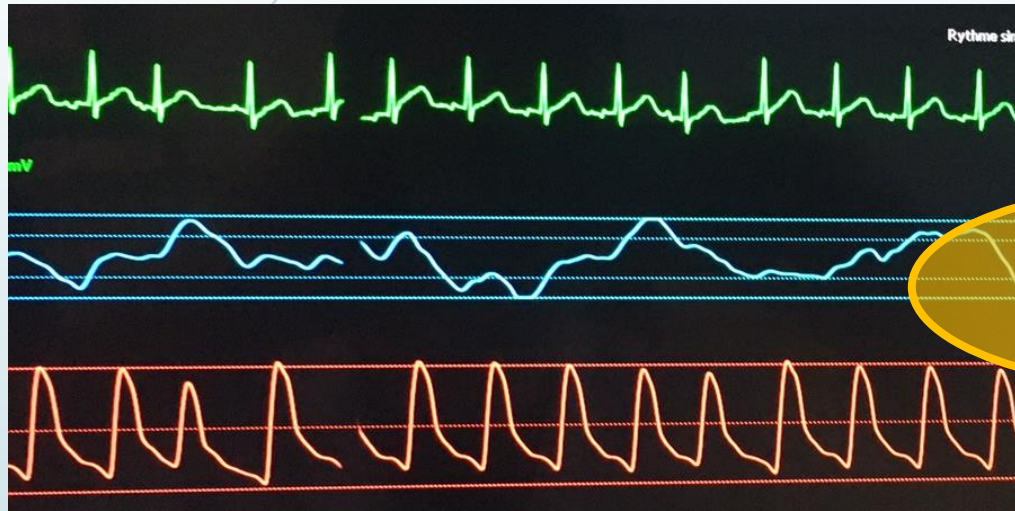
**Baisse du péristaltisme
intestinal**

Cardiotoxicité

Patient 62 ans, choc septique sur pyélonéphrite obstructive (lithiase).

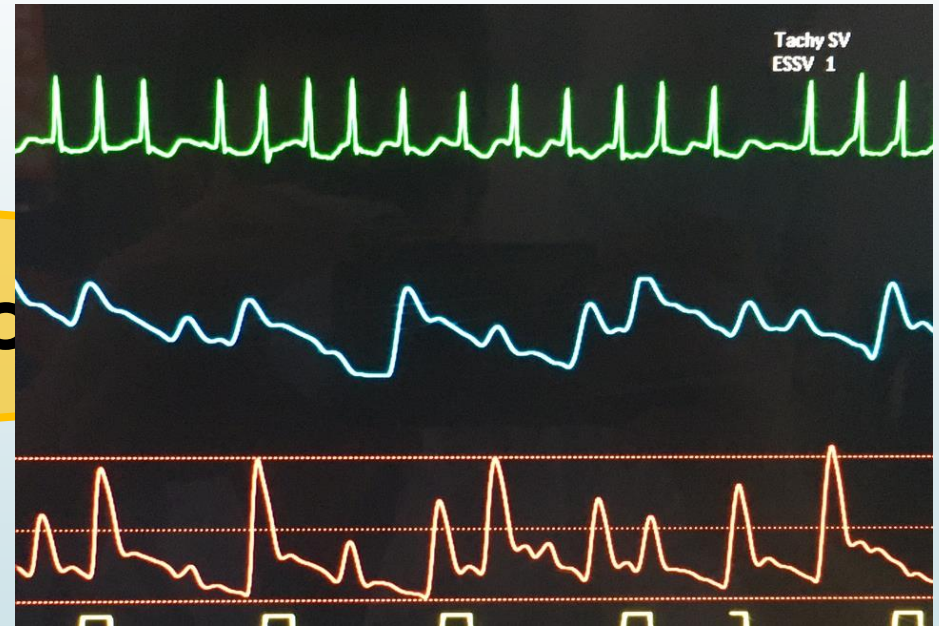
Expansion volémique, antibiothérapie

NAD doses croissantes : 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. lactate 3,8 \rightarrow 2,8 mmol/L.



Fc 85/min, PA = 94/51 (65)

Bloc



Fc 165/min, PA = 82/46 (58)
NAD \uparrow 1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Vasopressine au quotidien??



Efficacité?



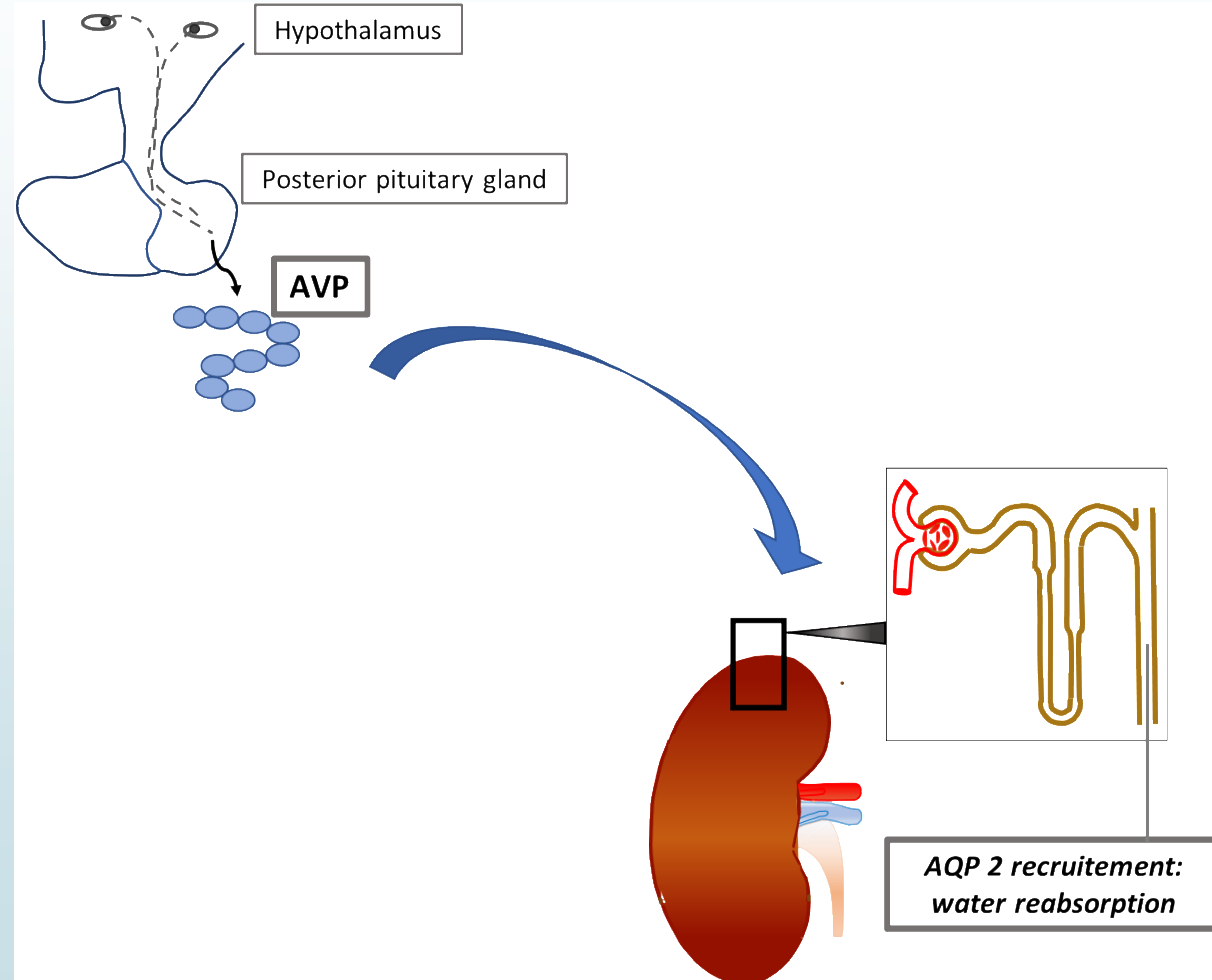
Tolérance?



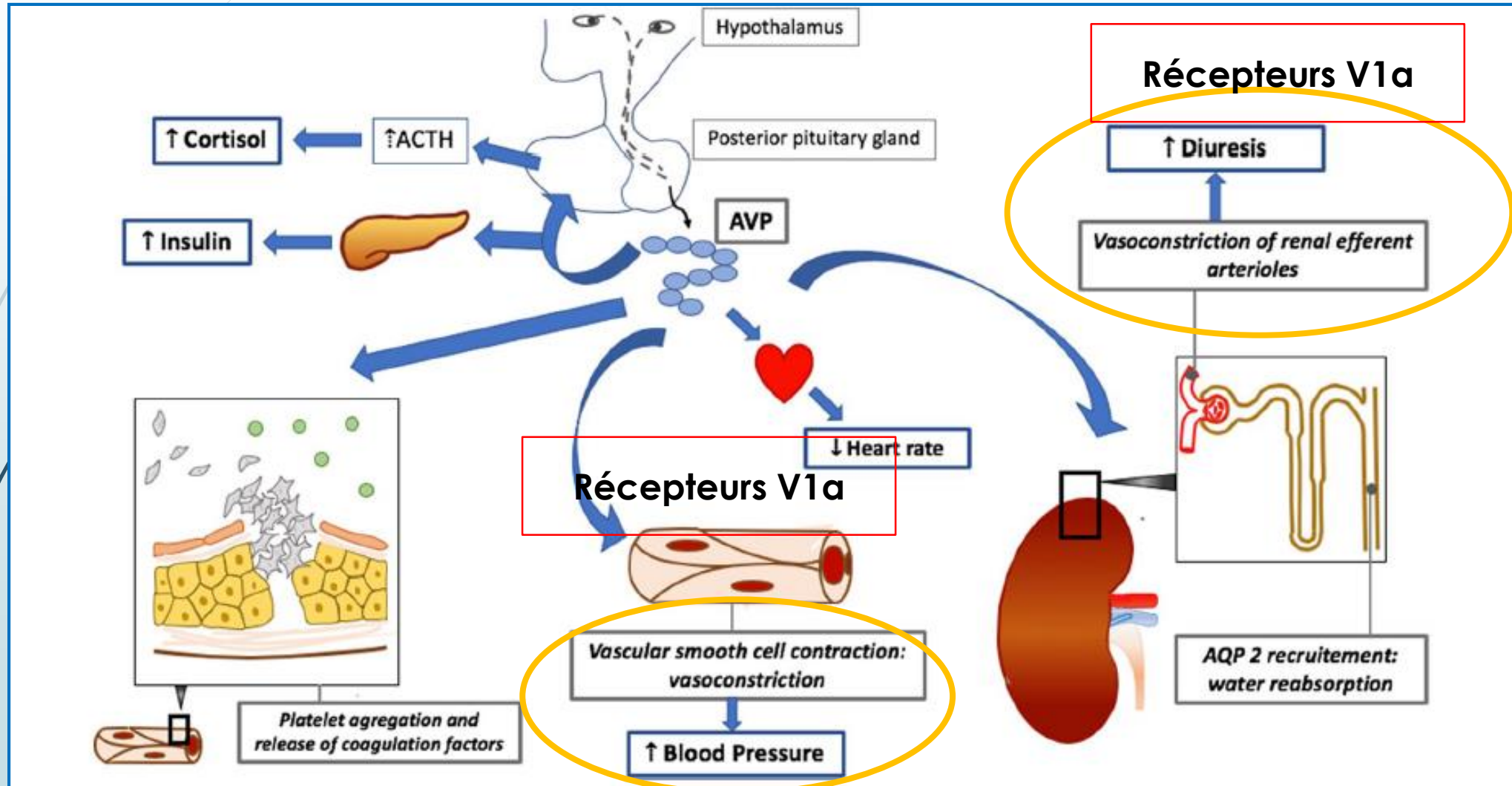
Coût?

Vasopressine et choc septique: pourquoi?

Récepteurs V2



Vasopressine et choc septique: pourquoi?





Efficacité?

Role of Vasopressin in Cardiovascular and Blood Pressure Regulation

Blood Vessels 1990;27:106-115

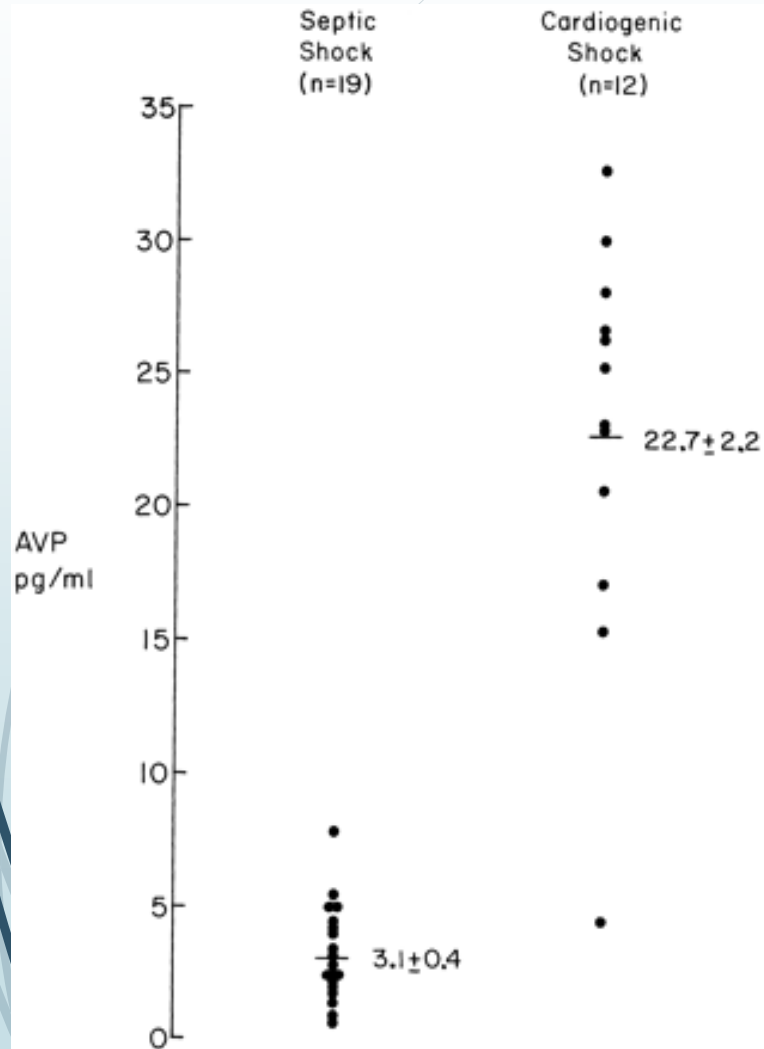
F.M. Abboud, J.S. Floras, P.E. Aylward, G.B. Guo, B.N. Gupta, P.G. Schmid

Sujets sains, vasopressine 4ng/kg/min
→ taux plasmatique >>> norme
Activité antidiurétique

	Control	During (AVP, 4 ng/kg·min ⁻¹)	Recovery
Systolic pressure, mm Hg	128 ± 3	120 ± 4*	122 ± 4
Central venous pressure, mm Hg	2.6 ± 0.5	4.1 ± 0.4*	2.5 ± 0.6
Heart rate, beats/min	63 ± 2	68 ± 2*	60 ± 2



Efficacité?



Landry DW, Circulation 1997

Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock

Critical Care Medicine 25(8):p 1279-1282, August 1997.

Landry, Donald W. MD, PhD; Levin, Howard R. MD; Gallant, Ellen M. MD; Seo, Susan BA; D'Alessandro, David MD; Oz, Mehmet C. MD; Oliver, Juan A. MD

5 patients

Vasopressine en ouvert (0.04 UI/min)

Amélioration PA, diurèse, sevrage des autres amines



Doses > 0.06 UI/h : risque d'ischémie coronaire et cutanée



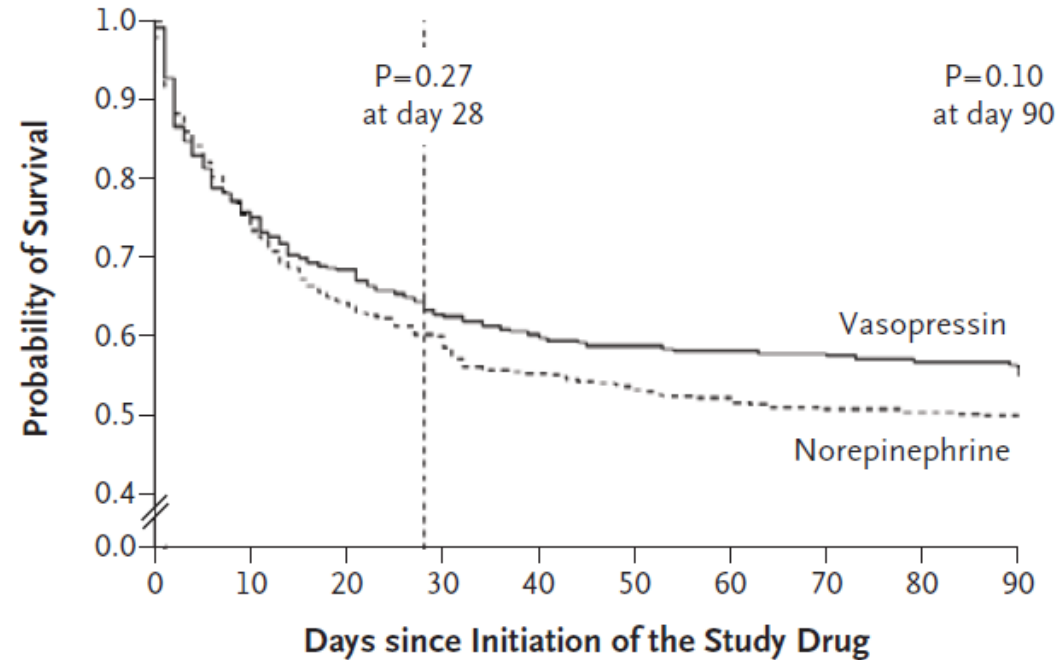
Efficacité?

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Russell *et al* 2008

Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock

RCT 778 patients
NAD vs Vaso 0.01-0.03 UI/min
Inclusion après 6h NAD

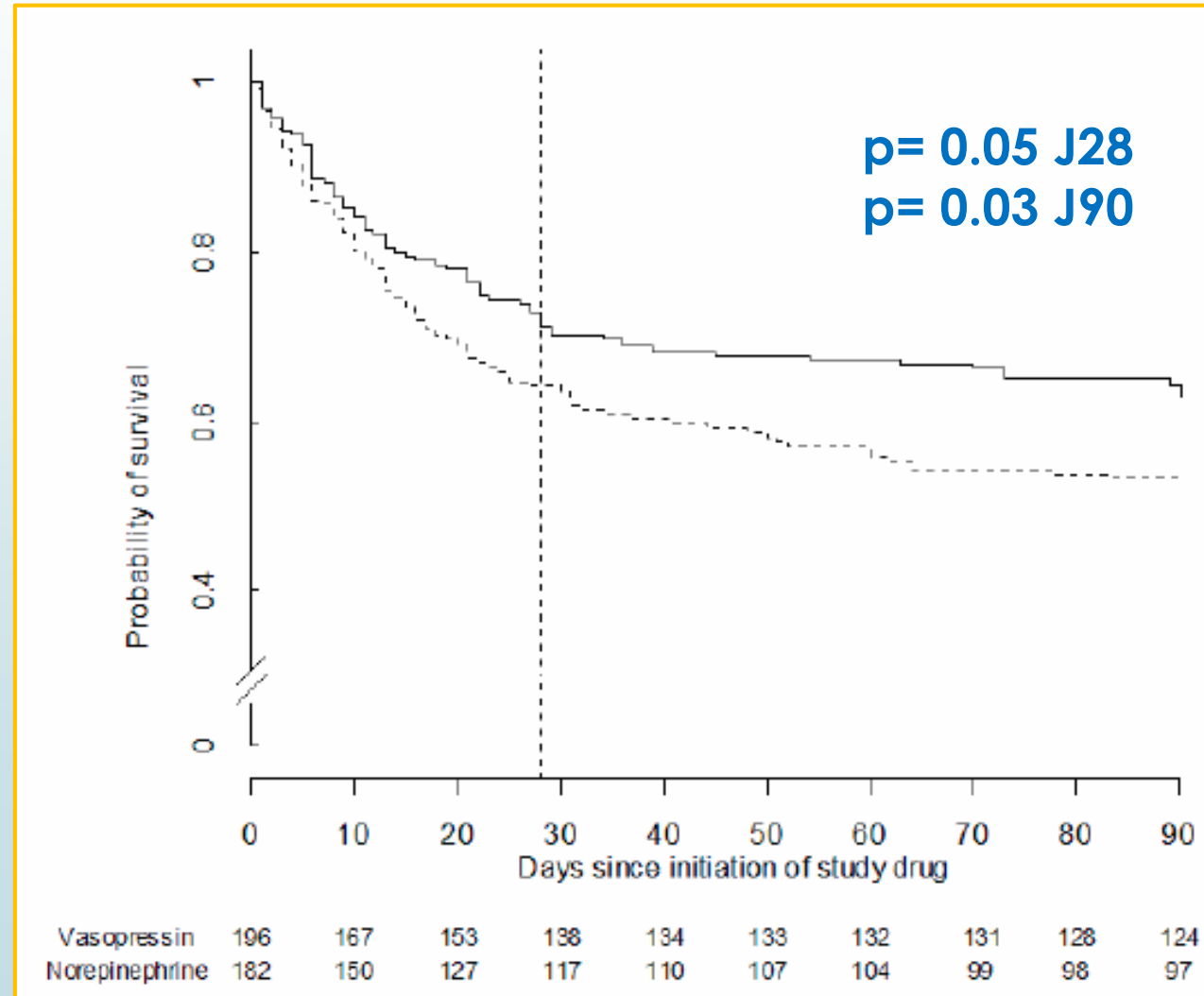


No. at Risk

Vasopressin	397	301	272	249	240	234	232	230	226	220
Norepinephrine	382	289	247	230	212	205	200	194	193	191

Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock

RCT 778 patients
NAD vs Vaso 0.01-0.03 UI/min
Inclusion après 6h NAD
Stratification **a priori** sur poso NAD

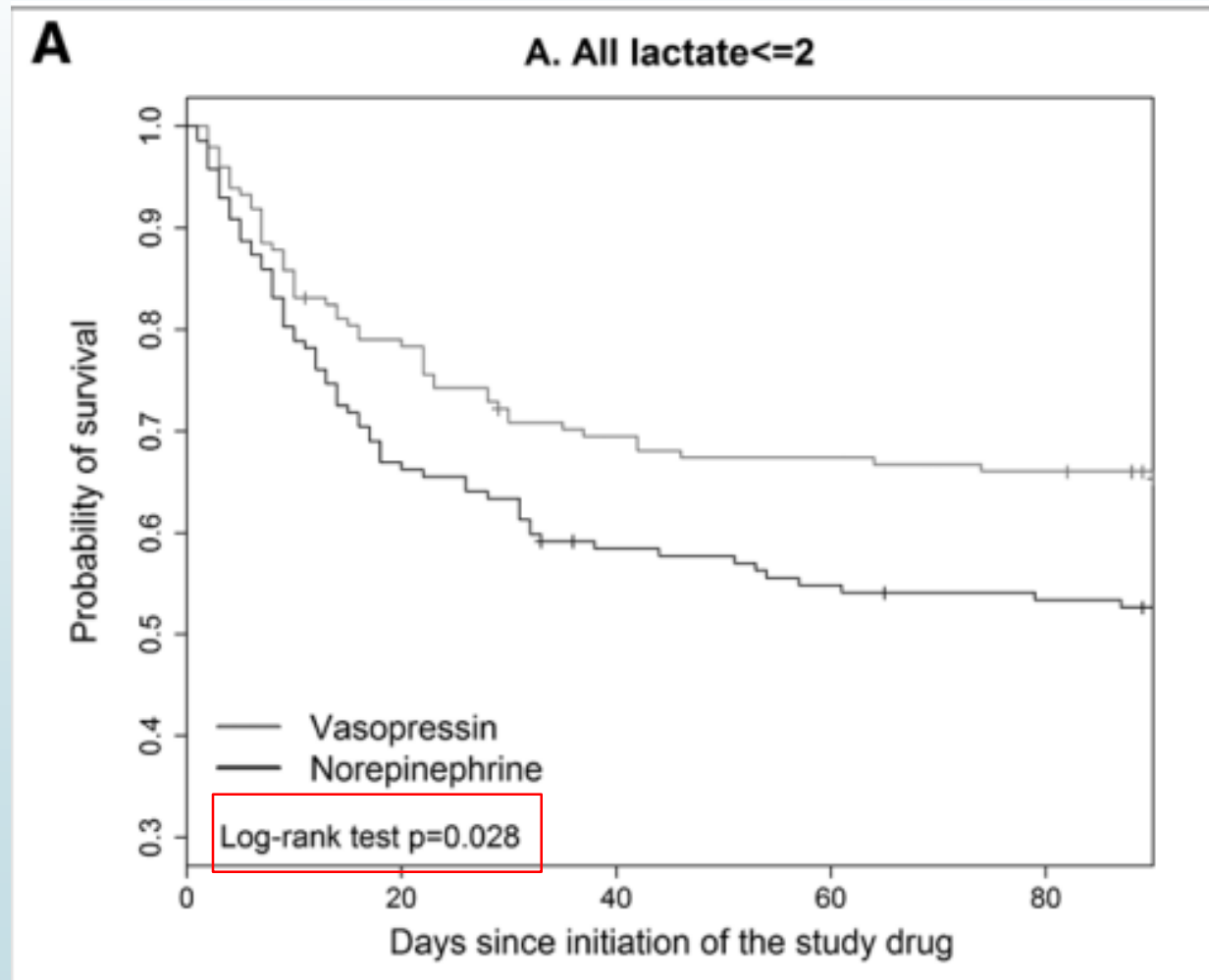


Mieux chez les
moins sévères??

The Septic Shock 3.0 Definition and Trials: A Vasopressin and Septic Shock Trial Experience*

James A. Russell, MD^{1,2}; Terry Lee, PhD³; Joel Singer, PhD³; John H. Boyd, MD^{1,2}; Keith R. Walley, MD^{1,2}; on behalf of the Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST) Group

Analyse post-hoc de VASST selon
Définition Sepsis 3
CCM 2017



Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock
 The VANISH Randomized Clinical Trial

Gordon *et al*
 JAMA 2016

RCT 409 patients
 NAD vs Vaso 0.06 UI/min
 +HOC ou placebo
 Rando < 6h

Table 2. Outcome Data in the 4 Treatment Groups and Comparison of the Vasopressin Group With the Norepinephrine Group

	Vasopressin			Norepinephrine			Vasopressin vs Norepinephrine, Absolute Difference (95% CI) ^b
	Hydrocortisone ^a	Placebo	Total ^a	Hydrocortisone	Placebo	Total	
28-d Survivors who never developed kidney failure, No./total (%) ^c	46/81 (56.8)	48/84 (57.1)	94/165 (57.0)	46/77 (59.7)	47/80 (58.8)	93/157 (59.2)	-2.3 (-13.0 to 8.5) ^d
Kidney failure-free days in other patients, median (IQR), d ^e	5 (0-23)	12 (1-25)	9 (1-24)	13 (0-25)	14 (1-24)	13 (1-25)	-4 (-11 to 5) ^d
28-d Mortality, No./total (%)	33/100 (33.0)	30/104 (28.8)	63/204 (30.9)	29/101 (28.7)	27/103 (26.2)	56/204 (27.5)	3.4 (-5.4 to 12.3)
Kidney failure, No./total (%)	41/101 (40.6)	46/104 (44.2)	87/205 (42.4)	46/101 (45.5)	51/103 (49.5)	97/204 (47.5)	-5.1 (-15.2 to 5.0)
Use of RRT, No./total (%)	29/101 (28.7)	23/104 (22.1)	52/205 (25.4)	32/101 (31.7)	40/103 (38.8)	72/204 (35.3)	-9.9 (-19.3 to -0.6)



Efficacité?

**La vasopressine ne fait pas mieux que la NAD en terme d'efficacité:
survie, fonction rénale**

McIntyre, JAMA 2018

Un intérêt chez les patients les moins sévères?

**Dans toutes les études: permet une diminution des posologies de
catécholamines: principes de décatécholaminisation?**



Tolérance?



Excès de vasoconstriction: ischémie digitale? Digestive? Coronaire?

Tolérance cardiaque de l'augmentation de la post charge?



Tolérance?

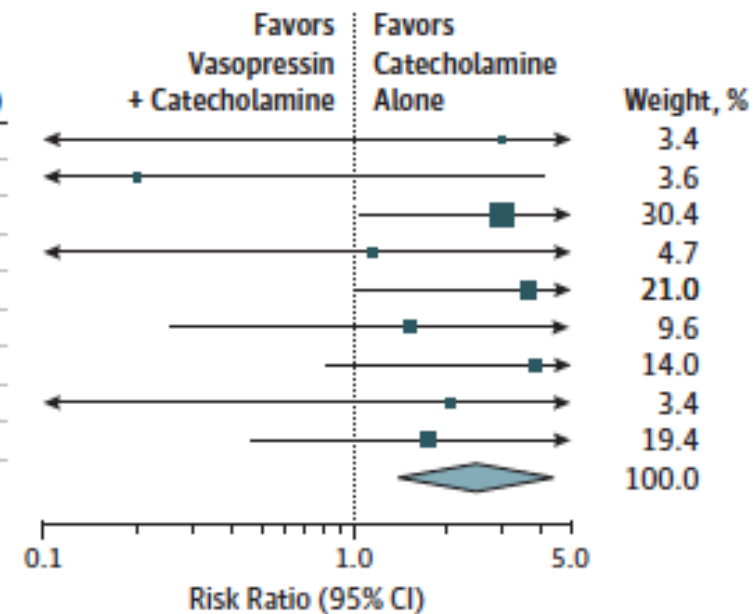
VASST : pas plus d'effets indésirables avec Vasopressine que NAD
VANISH : augmentation risque d'ischémie digitale, moins d'arythmies graves

B Digital ischemia

Source	Vasopressin + Catecholamine ^a		Catecholamine Alone		Risk Ratio (95% CI)
	No. With Events	Total No. of Patients	No. With Events	Total No. of Patients	
Barzegar et al, ²⁸ 2014	1	15	0	15	3.00 (0.13-68.26)
Capoletto et al, ³⁸ 2017	0	125	2	125	0.20 (0.01-4.12)
Choudhury et al, ²⁹ 2016	12	42	4	42	3.00 (1.05-8.55)
Fonseca Ruiz et al, ³⁴ 2013	1	14	1	16	1.14 (0.08-16.63)
Gordon et al, ²⁰ 2016	11	205	3	204	3.65 (1.03-12.89)
Hajjar et al, ¹⁸ 2017	3	149	2	151	1.52 (0.26-8.97)
Russell et al, ²² 2008	8	396	2	382	3.86 (0.82-18.05)
Russell et al, ²³ 2017	1	31	0	21	2.06 (0.09-48.34)
Svoboda et al, ³⁷ 2012	4	13	3	17	1.74 (0.47-6.47)
Total events (95% CI)	41	990	17	973	2.38 (1.37-4.12)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2_3 = 4.36$ ($P = .82$); $I^2 = 0\%$

Overall effect: $z = 3.09$ ($P = .002$)





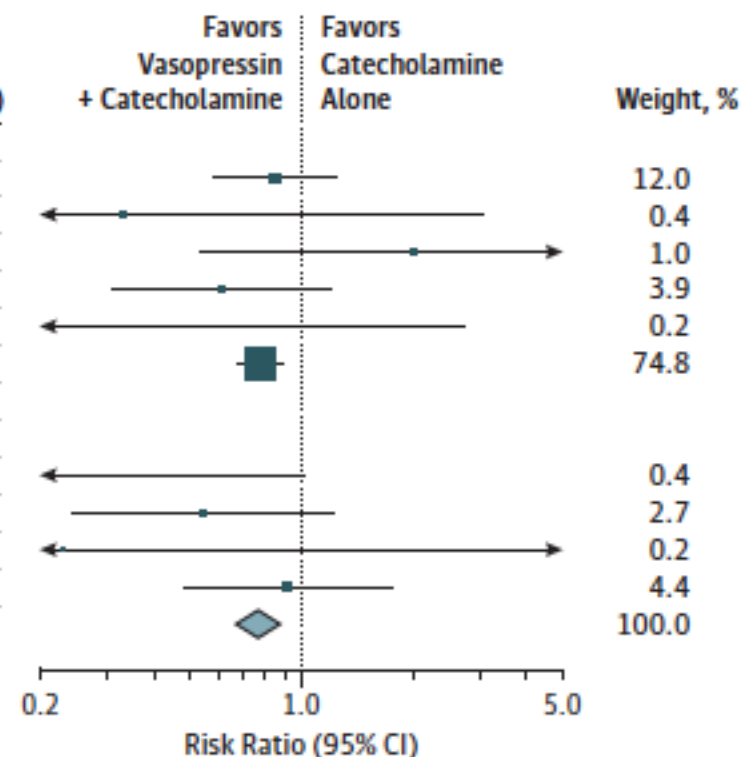
Tolérance?

A Atrial fibrillation

Source	Vasopressin + Catecholamine ^a		Catecholamine Alone		Risk Ratio (95% CI)
	No. With Events	Total No. of Patients	No. With Events	Total No. of Patients	
Abdullah et al, ²⁵ 2012	0	17	0	17	Not estimable
Capoletto et al, ³⁸ 2017	34	125	40	125	0.85 (0.58-1.25)
Choudhury et al, ²⁹ 2016	1	42	3	42	0.33 (0.04-3.08)
Clem et al, ³⁰ 2016	6	41	3	41	2.00 (0.54-7.46)
Dünser et al, ³⁹ 2003	8	24	13	24	0.62 (0.31-1.21)
Gordon et al, ²⁰ 2016	0	205	3	204	0.14 (0.01-2.73)
Hajjar et al, ¹⁸ 2017	95	149	124	151	0.78 (0.67-0.89)
Lauzier et al, ²¹ 2006	0	13	0	13	Not estimable
Malay et al, ³³ 1999	0	5	0	5	Not estimable
Morelli et al, ³⁵ 2009	1	30	4	15	0.13 (0.02-1.02)
Russell et al, ²² 2008	7	44	14	48	0.55 (0.24-1.23)
Russell et al, ²³ 2017	0	31	1	21	0.23 (0.01-5.37)
Svoboda et al, ³⁷ 2012	7	13	10	17	0.92 (0.48-1.74)
Total events (95% CI)	159	739	215	723	0.77 (0.67-0.88)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2_0 = 9.10$ ($P = .43$); $I^2 = 1\%$

Overall effect: $z = 3.79$ ($P < .001$)





Effcacité vs Tolérance?

**La vasopressine ne fait pas mieux que la NAD en terme d'efficacité:
survie, fonction rénale**

McIntyre, JAMA 2018

Un intérêt chez les patients les moins sévères?

Diminution du risque de FA de novo?

Décatécholaminisation?

Une association pour une cible de PAM?

Sur risque d'ischémie digitale?



Coût?

80 euro HT pour 40UI

Disponibilité...

- La vasopressine a une AMM en France accordée par L'ANSM (31 mai 2018), pour le traitement du choc septique.

- L'HAS a donné un avis défavorable pour la prise en charge par les collectivités (27 février 2019), remettant en cause l'AMM dans son avis de CT et rendant de ce fait ce produit indisponible à l'hôpital et privant ainsi les réanimateurs de vasopressine.

Vasopressine au quotidien??

Chez des patients sélectionnés, avec une stratégie définie?

GUIDELINES

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

Intensive Care Med (2021) 47:1181–1247
<https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>



Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021



Intensive Care Med (2021) 47:1181–1247
<https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>

Vasoactive Agent Management



Use norepinephrine as first-line vasopressor

For patients with septic shock on vasopressor



Target a MAP of 65mm Hg



Consider invasive monitoring of arterial blood pressure



Consider initiating vasopressors peripherally*



Consider adding vasopressin

If central access is not yet available

If MAP is inadequate despite low-to-moderate-dose norepinephrine



Consider adding dobutamine or switching to epinephrine

If cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion is present despite adequate volume status and blood pressure

0,25-0,5 µg/kg/min NAD



Strong recommendations



Weak recommendations

*When using vasopressors peripherally, they should be administered only for a short period of time and in a vein proximal to the antecubital fossa.

Fig. 2 Summary of vasoactive agents recommendations



Vasopressine au quotidien??

- Dose fixe : 0,03 à 0,04 UI/min. Initiation 0,01 UI/min, augmentation /10 minutes
- Pas au-delà de 0,06 UI/min
- Pas de bolus
- Arrêt vasopressine après arrêt de la noradrénaline
- Surveillance extrémités, fonction cardiaque+++

J'ai pas de vaso, je fais quoi?

Vasopressine et analogues

AVP

Selepressine

Terlipressine

Les analogues synthétiques ont une affinité plus forte pour les récepteurs V1a



CrossMark

Liu *et al* Intensive
Care Med 2018

Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial

RCT 526 patients
NAD vs Terli (maxi 4 mg/j)

Variable	Norepinephrine group (N = 266)	Terlipressin group (N = 260)	p
28-day mortality N (%)	101/266 (38%)	104/260 (40%)	0.633
Days alive and free of vasopressor	14.66 ± 11.13	15.50 ± 11.14	0.424
Change of SOFA score from D0 to D7 ^a	-6 (-10 to 5) ^b	-7 (-11 to 3) ^b	0.123

Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial



Liu *et al* Intensive Care Med 2018

RCT 526 patients
NAD vs Terli (maxi 4 mg/j)

Table 3 Serious adverse events in patients with septic shock

Variable N (%)	Norepinephrine group (n = 266)	Terlipressin group (n = 260)	p
Acute myocardial infarction or ischaemia	4 (1.39%)	2 (0.68%)	0.45
Life-threatening arrhythmia	6 (2.08%)	7 (2.38%)	1.00
Acute mesenteric ischaemia	1 (0.35%)	3 (1.02%)	0.62
Hyponatraemia	18 (6.25%)	25 (8.5%)	0.56
Digital ischaemia	1 (0.35%)	33 (12.6%)	<0.0001
Diarrhoea	1 (0.35%)	8 (2.72%)	0.037
Overall	31 (11.65%)	78 (30%)	<0.01

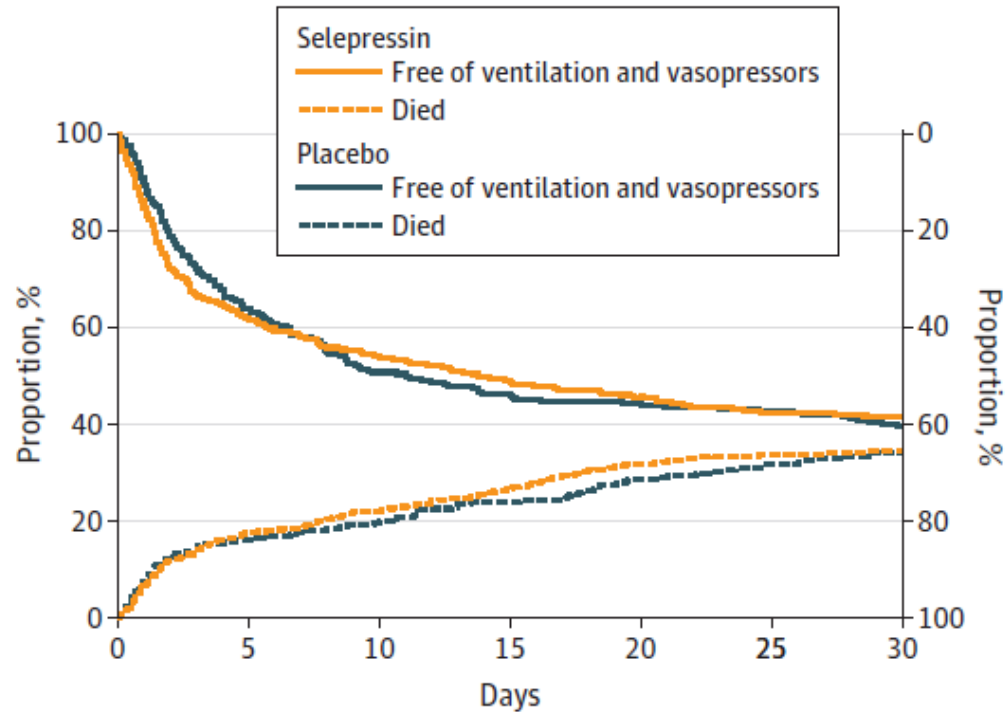
SSC 2021: suggest against using terlipressin

Effect of Selepressin vs Placebo on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Septic Shock The SEPSIS-ACT Randomized Clinical Trial

RCT 828 patients
Selepressin vs placebo
Inclusion <12 h

Laterre PF *et al* JAMA 2019

Figure 2. Days Alive and Free of Ventilation and Vasopressors



No. at risk	0	5	10	15	20	25	30
Selepressin	562	460	433	406	376	365	359
Placebo	266	223	213	203	190	183	174

Selepressin: agoniste sélectif des récepteurs V1a

Vasopressine au quotidien en 2023, quelle place??

Critical Care April 2005 Vol 9 No 2 Duenser and Hasibeder

Commentary

Dear vasopressin, where is your place in septic shock?

Martin W Duenser¹ and Walter R Hasibeder²

Cibler une population? Approche de décatécholaminisation?

Son utilisation appelle à une extrême vigilance (extrémités, fonction cardiaque)

Vasopressine - utilisation au quotidien?

CREUF – session sepsis et ses particularités



Docteur Julien DEMISELLE

Service de Médecine Intensive Réanimation

Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

INSERM U1260 Regenerative Nanomedecine