

**Université de Sherbrooke**

**L'utilisation de l'arginine-vasopressine dans la prise en charge  
initiale du choc septique hyperdynamique**

**Par**

**François Lauzier, M.D.**

**Sous la direction de**

**Olivier Lesur, M.D., PhD, MSc**

**Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, département de  
médecine, service de soins intensifs**

**et de**

**Jean-Pierre Tétrault, M.D., MSc**

**Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, département  
d'anesthésiologie**

**Mémoire présenté à la Faculté de Médecine en vue de l'obtention du  
grade de Maître ès sciences (M.Sc.) en sciences cliniques**

**Mars 2007**



Library and  
Archives Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Published Heritage  
Branch

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file* *Votre référence*  
*ISBN: 978-0-494-31415-9*  
*Our file* *Notre référence*  
*ISBN: 978-0-494-31415-9*

#### NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

#### AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

  
**Canada**

## RÉSUMÉ

**Introduction :** Le choc septique demeure la principale cause de décès dans les unités de soins intensifs. Initialement, le choc septique se manifeste par une hypovolémie relative, une vasoconstriction artérielle et une chute du débit cardiaque. Une réanimation liquidienne agressive permet généralement de restaurer le débit cardiaque, mais démasque en contrepartie un état vasoplégique pouvant causer une hypotension artérielle. Pour contrer cette vasodilatation excessive, l'administration exogène de catécholamines devient nécessaire, mais est parfois associée à une tachyphylaxie ou à des effets secondaires potentiellement délétères. Depuis la description d'un déficit relatif en vasopressine induit par le sepsis, l'infusion de doses dites physiologiques d'arginine-vasopressine comme traitement adjuvant du choc septique réfractaire aux catécholamines est devenue de plus en plus répandue. Plusieurs séries de cas et quelques essais cliniques randomisés ont confirmé que l'arginine-vasopressine s'avère utile pour maintenir la pression artérielle et diminuer les besoins en catécholamines. Cependant, aucun essai clinique randomisé n'a comparé l'effet de l'arginine-vasopressine à celui de la norépinéphrine sur la pression artérielle moyenne dans la prise en charge initiale du choc septique hyperdynamique.

**Méthode :** Nous avons réalisé un essai clinique, ouvert et randomisé comparant l'effet de l'arginine-vasopressine à celui de la norépinéphrine sur différents paramètres hémodynamiques et métaboliques de patients en choc septique hyperdynamique (avec index cardiaque supérieur à 3 L/min/m<sup>2</sup>) identifié depuis moins de 12 heures. Dix et treize patients ont respectivement été assignés à recevoir de la norépinéphrine (0,8µg à 2,8µg/kg/min) ou de l'arginine-vasopressine (0,04 à 0,2 UI/min) afin de maintenir une pression artérielle moyenne supérieure à 70 mm Hg. L'administration du deuxième vasopresseur n'était permise que si la dose maximale de l'agent initial ne parvenait pas à maintenir la pression artérielle moyenne. Les paramètres hémodynamiques [pression artérielle moyenne, index cardiaque, pression de l'artère pulmonaire, différence entre la pression partielle de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) de la muqueuse gastrique et du sang artériel], métaboliques (lactates, clairance de la créatinine, échanges gazeux) ainsi que le score « Sequential Organ Failure Assessment » (SOFA) ont été mesurés successivement durant 48 heures.

**Résultats:** L'arginine-vasopressine et la norépinéphrine augmentent similairement la pression artérielle moyenne, mais plus du tiers des patients ayant reçu de l'arginine-vasopressine ont nécessité de la norépinéphrine après 48 heures. Aucun patient assigné au groupe norépinéphrine n'a reçu d'arginine-vasopressine. Comparativement à la norépinéphrine, l'arginine-vasopressine augmente davantage les résistances vasculaires périphériques (p=0,002), abaisse le débit cardiaque (p=0,02) principalement en ralentissant la fréquence cardiaque (p=0,009), augmente la clairance de la créatinine (p=0,04) et améliore le score SOFA (p=0,04). L'arginine-vasopressine diminue également l'exposition à la norépinéphrine (p=0,04). Aucun effet délétère sur la différence entre la pression partielle de CO<sub>2</sub> de la muqueuse gastrique et du sang artériel n'a été noté. Un patient ayant reçu de l'arginine-vasopressine a développé un syndrome coronarien aigu avec changements électrocardiographiques dynamiques dépendant de la dose. Trois patients de chaque groupe sont décédés au cours de leur séjour à l'unité des soins intensifs.

**Conclusion :** Dans la prise en charge initiale du choc septique hyperdynamique, l'arginine-vasopressine seule ne permet pas de maintenir la pression artérielle moyenne et diminue transitoirement le débit cardiaque sans affecter le volume d'éjection. Des doses supérieures à 0,04 UI/min peuvent induire une vasoconstriction coronarienne, mais ne semblent pas avoir d'effet délétère sur la perfusion hépatosplanchnique. L'arginine-vasopressine, comparativement à la norépinéphrine, améliore la clairance de la créatinine et du fait même le score SOFA. Avant d'en recommander l'usage dans le traitement du choc septique, les bénéfices cliniques de l'arginine-vasopressine doivent être confirmés par des essais cliniques randomisés plus puissants.

**Mots clés:** Vasopressine, noradrénaline, choc septique, insuffisance rénale aiguë, défaillance multiviscérale

# TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	I
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	III
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	IV
<b>CHAPITRE 1 : INTRODUCTION</b> .....	1
<b>1.1 Sepsis</b> .....	1
<i>1.1.1 Définitions</i> .....	1
<i>1.1.2 Épidémiologie et pronostic</i> .....	3
<i>1.1.3 Insuffisance circulatoire et sepsis</i> .....	4
<i>1.1.4 Insuffisance rénale et sepsis</i> .....	6
<i>1.1.5 Ischémie splanchnique et sepsis</i> .....	7
<i>1.1.6 Scores de sévérité des patients admis à l'unité de soins intensifs</i> .....	8
<b>1.2 Catécholamines</b> .....	9
<i>1.2.1 Généralités</i> .....	9
<i>1.2.2 Catécholamines et sepsis</i> .....	10
<i>1.2.3 Études cliniques</i> .....	11
<b>1.3 Vasopressine</b> .....	12
<i>1.3.1 Généralités</i> .....	12
<i>1.3.2 Terlipressine</i> .....	13
<i>1.3.3 Vasopressine et sepsis</i> .....	13
<i>1.3.4 Dose idéale et effets secondaires</i> .....	15

1.3.5 <i>Études cliniques non randomisées</i> .....	17
1.3.6 <i>Essais cliniques randomisés</i> .....	20
1.4 <b>Prise en charge globale du choc septique</b> .....	20
<b>CHAPITRE 2: OBJECTIFS DE L'ÉTUDE</b> .....	22
2.1 <b>Objectif principal</b> .....	22
2.2 <b>Objectifs spécifiques</b> .....	22
<b>CHAPITRE 3: REVUE NARRATIVE</b> .....	23
<b>CHAPITRE 4: ESSAI CLINIQUE</b> .....	50
<b>CHAPITRE 5: DISCUSSION</b> .....	79
5.1 <b>Effets de l'arginine-vasopressine sur la pression artérielle</b> .....	79
5.2 <b>Effets de l'arginine-vasopressine sur la fonction cardiaque</b> .....	81
5.3 <b>Effets pulmonaires de l'arginine-vasopressine</b> .....	82
5.4 <b>Effets de l'arginine-vasopressine sur la fonction rénale</b> .....	84
5.5 <b>Effets digestifs de la vasopressine</b> .....	85
5.6 <b>Forces et limites de l'étude</b> .....	86
<b>CHAPITRE 6 : CONCLUSION</b> .....	89
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	90
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	91

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1 Niveau sérique de vasopressine en choc septique .....</b>	<b>17</b>
<b>Tableau 2 Effets hémodynamiques de l'arginine-vasopressine dans le choc septique, études non randomisées .....</b>	<b>18</b>
<b>Tableau 3 Effets hémodynamiques de la terlipressine dans le choc septique, études non randomisées .....</b>	<b>19</b>
<b>Tableau 4 Effets hémodynamiques de l'arginine-vasopressine et de la terlipressine dans le choc septique, essais cliniques randomisés....</b>	<b>21</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<i>ABRÉVIATION</i>	<i>SIGNIFICATION</i>
ACTH	Hormone corticotrope
ANF	Facteur natriurétique auriculaire
AMP	Adénosine-5 <sup>1</sup> -monophosphate
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ATP	Adénosine triphosphate
ATP-ase	Adénosine-triphosphatase
CO <sub>2</sub>	Dioxyde de carbone
Enac	Canal sodique épithélial
GMP	Guanylate monophosphate
IL-1 $\beta$	Interleukine-1 $\beta$
IL-6	Interleukine-6
K <sub>ATP</sub>	Canal potassique couplé à l'adénosine-triphosphatase
K <sub>Ca</sub>	Canal potassique couplé au calcium
NO	Monoxyde d'azote
PaCO <sub>2</sub>	Pression partielle de CO <sub>2</sub> du sang artériel
PrCO <sub>2</sub> -PaCO <sub>2</sub>	Différence entre la pression partielle de CO <sub>2</sub> de la muqueuse gastrique et du sang artériel
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigu
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SIRS	Syndrome de réaction inflammatoire systémique
TNF	Facteur tumoral nécrosant



## CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

### 1.1 Sepsis

#### 1.1.1 Définitions

Les maladies infectieuses représentent la deuxième cause mondiale de mortalité après les maladies cardio-vasculaires (ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, 2004). Une infection se définit comme un processus pathologique causé par l'invasion d'une cavité, d'un tissu ou d'un liquide corporel normalement colonisés ou stériles par des micro-organismes pathogènes (LEVY et al., 2003). Dans les unités de soins intensifs, les infections respiratoires comptent parmi les infections les plus courantes (68 %), suivies des infections intra-abdominales (22%), des bactériémies (20 %) et des infections du tractus urinaire (14 %) (VINCENT et al., 2006). La réaction physiologique de l'hôte induite par une infection a historiquement été nommée sepsis. En 1991, la « Society of American College of Chest Physicians » et la « Society of Critical Care Medicine » ont proposé une nomenclature consensuelle (AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS/SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE CONSENSUS CONFERENCE, 1992). Depuis la publication de ces travaux en 1992, au-delà de 800 articles se référant aux définitions adoptées ont été publiés (LEVY et al., 2003). On nomme maintenant « syndrome de réaction inflammatoire systémique » (SIRS) le processus inflammatoire généré par le corps humain lors d'un stress infectieux. Le SIRS se définit par la présence d'au moins deux des quatre critères suivants : a) température corporelle  $> 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; b) fréquence cardiaque  $> 90$  battements/minute; c) tachypnée [fréquence respiratoire  $> 20$  respirations/minute ou pression partielle en dioxyde de carbone du sang artériel ( $\text{PaCO}_2$ )  $< 32$  mm Hg]; d) décompte leucocytaire  $> 12 \times 10^6$  cellules/L ou  $< 4 \times 10^6$  cellules/L ou présence de

plus de 10 % de neutrophiles immatures. Cette réaction peut survenir lors de stress non infectieux comme un infarctus du myocarde, un traumatisme sévère, une brûlure extensive ou une pancréatite aiguë. Lorsque causé par une infection, le SIRS se nomme sepsis.

Les systèmes cardiovasculaire, respiratoire, rénal, hépatique et neurologique ainsi que la cascade de coagulation peuvent éventuellement défaillir lors du sepsis. (AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS/SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE CONSENSUS CONFERENCE, 1992). Le sepsis est qualifié de sévère en présence de la défaillance d'un ou plusieurs systèmes et d'une hypotension artérielle transitoire répondant à la réplétion volémique. Le choc septique survient lorsque la chute de pression artérielle associée au sepsis sévère devient réfractaire à toute injection subséquente de liquide et nécessite l'administration de médicaments vasopresseurs comme les catécholamines.

Le consensus de 1992 utilise une définition arbitraire du choc basée sur des valeurs fixes de pression artérielle. Cette définition revêt un caractère plus pratique que scientifique. En effet, le choc se définit plutôt par une altération de la perfusion tissulaire ou de l'extraction d'oxygène qui engendre la dysfonction d'un ou plusieurs organes. Ainsi, un patient atteint d'athérosclérose ou d'hypertension artérielle chronique peut nécessiter une pression artérielle moyenne supérieure à celle d'un individu normal afin de préserver une perfusion tissulaire adéquate. L'ensemble de signes et symptômes cliniques comme l'état de conscience, le débit urinaire et la perfusion cutanée combiné à des mesures plus objectives comme la saturation

veineuse centrale en oxygène, la concentration plasmatique de lactate et le statut acido-basique serait un meilleur indicateur de choc (RADY et al., 1996)

### *1.1.2 Épidémiologie et pronostic*

Le choc septique constitue la première cause de mortalité dans les unités de soins intensifs non coronariens (PARRILLO et al., 1990) et la dixième cause de mortalité aux États-Unis (HOYERT et al., 2005). Au cours des 20 dernières années, l'incidence annuelle du sepsis aux États-Unis a constamment augmenté et atteint maintenant 240,4 cas par 100 000 habitants (MARTIN et al., 2003). La mortalité attribuable au sepsis sévère s'élève à 28,6 %, causant ainsi plus de 250 000 décès par année aux États-Unis (ANGUS et al., 2001). Une meilleure reconnaissance et une déclaration accrue des infections peuvent en partie expliquer cette hausse alarmante. D'autre part, le vieillissement de la population, l'augmentation du nombre de chirurgies invasives, de transplantations, d'infection par le virus d'immunodéficience humaine et de traitements immunosuppresseurs ont certainement contribué à cette hausse.

Le continuum de définitions cliniques des syndromes infectieux (SIRS, sepsis, sepsis sévère et choc septique) comporte une valeur pronostique; la mortalité associée au sepsis est de 16 %, alors que celle attribuée au choc septique s'élève à 46 % (RANGEL-FRAUSTO et al., 1995). Le pronostic du choc septique dépend de plusieurs facteurs et demeure généralement difficile à déterminer. Ces facteurs se regroupent en quatre catégories : prédisposition de l'hôte, type d'infection, réponse de l'hôte et défaillance viscérale (LEVY et al., 2003). Par exemple, certaines variations génétiques prédisposent au déclenchement d'une réaction inflammatoire

disproportionnée en réponse au stress infectieux (ARCAROLI et al., 2005). Des antécédents médicaux tels le syndrome d'immunodéficience acquise, la prise de médicaments immunosuppresseurs ou le diabète peuvent également augmenter la susceptibilité aux infections. Le site et l'étendue de l'infection ainsi que le type de micro-organisme impliqué semblent aussi déterminer la sévérité de la maladie. En réponse à l'infection, une multitude de médiateurs sont sécrétés. Cette réaction inflammatoire, complexe et encore partiellement comprise, peut mener à la défaillance multiviscérale (HOTCHKISS et KARL, 2003). Pour chaque organe défaillant, le risque de décès augmente d'environ 15 % (VINCENT et al., 2006).

### *1.1.3 Insuffisance circulatoire et sepsis*

Initialement, le sepsis se caractérise par une hypovolémie attribuable à une diminution des apports liquidiens, une augmentation des pertes insensibles et une augmentation de la capacitance du système veineux. Cet état se traduit par de faibles pressions de remplissage, une baisse du débit cardiaque, une hausse des résistances vasculaires périphériques et, ultimement, une baisse de la pression artérielle. Lors de la réanimation initiale du choc septique, de grandes quantités de solutés doivent être infusées afin d'optimiser les pressions de remplissage. Par conséquent, le débit cardiaque augmente parfois à des niveaux supranormaux. Malgré cet état hyperdynamique, il existe une perfusion hétérogène en raison d'une vasodilatation sélective de certains lits vasculaires (INCE et SINAASAPPEL, 1999). La perfusion de certains organes, exposés à une vasoconstriction excessive, devient alors menacée.

La pathophysiologie de la vasodilatation excessive induite par le sepsis s'explique en partie par un phénomène d'hyperpolarisation membranaire et une augmentation de la production de monoxyde d'azote (NO) (LANDRY et OLIVER,

2001). La contraction des cellules musculaires lisses dépend de l'augmentation du niveau de calcium intracellulaire, de la formation d'un complexe calcium-calmoduline et de l'activation de la myosine kinase. L'activation de cette enzyme provoque la phosphorylation de la myosine, l'activation de la myosine adénosine-triphosphatase (ATP-ase) et, subséquemment, le pontage avec les filaments d'actine (GUYTON et HALL, 2006). L'entrée extracellulaire de calcium est modulée par le potentiel membranaire. L'hyperpolarisation membranaire provoque la fermeture des canaux calciques dépendant du potentiel d'action et une vasodilatation. Lors d'une diminution des concentrations intracellulaire d'adénosine triphosphate (ATP) ou d'une augmentation des concentrations de lactates ou d'ions hydrogène, les canaux potassiques couplés à l'ATP ( $K_{ATP}$ ) s'ouvrent, déclenchant ainsi l'efflux de potassium et l'hyperpolarisation de la membrane cellulaire. Un autre transporteur ionique, le canal potassique couplé au calcium ( $K_{Ca}$ ), s'ouvre lors d'une augmentation de la concentration cytoplasmique en calcium. Il en résulte une sortie de potassium et une hyperpolarisation, ce qui permet de contrecarrer les mécanismes aboutissant à la vasoconstriction (JAGGAR et al., 2000). Le choc septique se caractérise par une diminution des stocks d'ATP et par une accumulation intracellulaire d'ions hydrogène et de lactates (BREALY et al, 2002). Ces phénomènes provoquent une hyperpolarisation membranaire et inhibent l'entrée de calcium dans le cytosol (DAVIES, 1990 ; KEUNG et LI, 1991).

Par ailleurs, la production excessive de NO, un puissant vasodilatateur endogène, joue un rôle clé dans la pathophysiologie de la vasoplégie induite par le sepsis (OCHOA et al., 1991). Différentes cytokines inflammatoires [interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukine-6 (IL-6), facteur tumoral nécrosant (TNF)] produites par les

macrophages en réponse à l'infection augmentent l'activité de la forme inductible de la NO synthétase, enzyme responsable de la transformation de L-arginine en NO (TAYLOR et GELLER, 2000). Le NO active la myosine phosphatase en augmentant les concentrations de guanylate monophosphate (GMP) cyclique (GUYTON et HALL, 2006) et, du fait même, inhibe la phosphorylation de la myosine et la vasoconstriction des cellules musculaires lisses. Qui plus est, le NO active les canaux  $K_{Ca}$  par l'entremise d'une protéine kinase dépendante de la GMP cyclique (ARCHER et al., 1994).

#### *1.1.4 Insuffisance rénale et sepsis*

Le rein figure parmi les organes défaillant le plus fréquemment lors du choc septique (RANGEL-FRAUSTO et al., 1995). Il existe plusieurs façons de définir l'insuffisance rénale aiguë (BELLOMO et al., 2001; BELLOMO et al., 2004). Théoriquement, l'insuffisance rénale se traduit par une chute du taux de filtration glomérulaire. De façon pratique, il est difficile de mesurer précisément ce taux. En clinique, la concentration de créatinine plasmatique est utilisée comme marqueur de la filtration glomérulaire. Cependant, la créatinine plasmatique s'élève seulement lorsque le taux de filtration de glomérulaire chute de plus de 50 % (GUYTON et HALL, 2006). Ainsi, la clairance de la créatinine s'avère un meilleur marqueur de la filtration glomérulaire. On peut estimer cette clairance à partir de la formule proposée par Cockcroft et Gault (COCKCROFT et GAULT, 1976), qui tient compte de l'âge, du poids et du sexe du patient. Or, cette formule n'a jamais été validée en insuffisance rénale aiguë. De plus, la masse musculaire d'un patient aux soins intensifs est difficilement évaluable. Pour ces raisons, il est préférable de mesurer directement la clairance de la créatinine en effectuant une collecte urinaire chronométrée.

Dans la phase initiale du sepsis, l'insuffisance rénale aiguë est attribuable aux effets vasoconstricteurs des catécholamines et à l'activation du système rénine-angiotensine (CUMMING et al., 1988). L'excès de NO ne confère aucune protection face à cette vasoconstriction. Le sepsis active la forme inductible de la NO synthétase qui, par la suite, exerce un rétrocontrôle de l'isoforme constitutive (SCHWARTZ et al., 1997). Il en résulte une diminution nette de GMP cyclique intracellulaire (SCHWARTZ et al., 1997) et une altération de la distribution du débit sanguin intrarénal (WAN et al., 2003). Par ailleurs, l'état pro-coagulant associé au sepsis provoque la formation de thrombi microangiopathiques et altère la microcirculation rénale (SHIMAMURA et al., 1983). Enfin, la présence de radicaux libres d'oxygène provoque une toxicité tubulaire pouvant contribuer au développement d'une nécrose tubulaire aiguë (WAN et al., 2003).

Les reins sont dotés d'une capacité d'autorégulation les rendant moins susceptibles à l'ischémie (GUYTON et HALL, 2006). Lorsque la pression artérielle moyenne chute en deçà d'un seuil critique, une vasodilatation permet de maintenir une perfusion tissulaire adéquate. Bien que l'insuffisance rénale aiguë altère le seuil d'autorégulation du rein (KELLEHER et al., 1984), une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mm Hg semble généralement suffisante pour préserver la fonction rénale lors du sepsis (LEDOUX et al., 2000; BOURGOIN et al., 2005).

#### *1.1.5 Ischémie splanchnique et sepsis*

Environ 25 à 30 % du débit cardiaque est distribué aux différents organes de la région hépato-splanchnique (foie, estomac, pancréas, intestin grêle, côlon) (DAHN et al., 1987). Le foie est perfusé par un système parallèle constitué de la veine porte

(débit splanchnique, 80 % du débit hépatique total) et de l'artère hépatique (20 % du débit hépatique total). Il a été postulé qu'une hypoperfusion du tractus digestif suivie d'une augmentation de la perméabilité intestinale et d'une translocation bactérienne puisse en partie être responsable de l'entretien de la cascade inflammatoire et de la défaillance multi-viscérale induite par le sepsis (FIDDIAN-GREEN, 1993). Lors du sepsis, les débits cardiaque et splanchnique augmentent, mais la saturation en oxygène des veines hépatiques diminue (MEIER-HELLMANN et al., 1996) en raison d'une augmentation de la capacité d'extraction d'oxygène (DAHAN et al., 1987). Il est techniquement laborieux de mesurer directement le débit hépato-splanchnique (UUSARO et al., 1995). Ainsi, la différence entre la pression partielle de CO<sub>2</sub> de la muqueuse gastrique et du sang artériel (PrCO<sub>2</sub>-PaCO<sub>2</sub>), telle que mesurée par la tonométrie gastrique, a été suggérée comme marqueur indirect de la perfusion splanchnique (ZHANG et VINCENT, 1993). Cette différence reflète non seulement la perfusion tissulaire (CRÉTEUR et al., 1999), mais aussi l'équilibre entre la production (métabolismes aérobie et anaérobie) et l'élimination (débit sanguin) de CO<sub>2</sub>. Ainsi, la persistance d'une PrCO<sub>2</sub>-PaCO<sub>2</sub> supérieure à 20 mm Hg plus de 24 heures après l'admission à l'unité des soins intensifs est un marqueur indépendant de mauvais pronostic (LEVY et al., 2003).

#### *1.1.6 Scores de sévérité des patients admis à l'unité de soins intensifs*

Plusieurs modèles statistiques ont été développés afin d'estimer le risque de décès des patients admis à l'unité de soins intensifs, de gérer efficacement l'allocation des ressources et d'évaluer la performance des unités et des hôpitaux. La plupart de ces modèles comme le score « Acute Physiology and Chronic Health Evaluation » (APACHE) utilisent des variables recueillies lors des 24 heures suivant l'admission à



l'unité de soins intensifs (KNAUS et al., 1985). D'autre part, le score « Sequential Organ Failure Assessment » (SOFA) permet d'évaluer l'évolution de la défaillance de plusieurs systèmes (respiratoire, cardiovasculaire, hépatique, rénal et cascade de coagulation) dans le temps (VINCENT et al., 1996). Récemment, une détérioration de la défaillance multiviscérale dans les jours suivant l'admission aux soins intensifs a été associée à un risque accru de décès (FERREIRA et al., 2001).

## **1.2 Catécholamines**

### *1.2.1 Généralités*

Jusqu'à tout récemment, l'arsenal thérapeutique permettant de maintenir la pression artérielle se limitait à l'administration de catécholamines exogènes (dopamine, norépinéphrine, épinéphrine) normalement synthétisées à partir de la tyrosine dans la partie médullaire des glandes surrénales. Les catécholamines agissent sur différents récepteurs adrénergiques, leur conférant ainsi des caractéristiques distinctes. Tous les récepteurs adrénergiques sont couplés à une protéine G. Lorsque stimulé, le récepteur  $\alpha_1$  provoque une vasoconstriction des cellules musculaires lisses des artères et artérioles et une augmentation de la résistance vasculaire. Plus spécifiquement, le récepteur  $\alpha_1$  est lié à une protéine  $G_q$  qui active la phospholipase C. Cette dernière convertit le phosphatidylinositol en inositol triphosphate, responsable de l'entrée intracellulaire de calcium. Ce changement de concentration cytoplasmique en calcium active la myosine kinase et la contraction des cellules musculaires lisses. D'autre part, l'activation du récepteur  $\beta_1$  améliore le débit cardiaque en augmentant la contractilité myocardique et en accélérant la fréquence cardiaque. Enfin, le récepteur  $\beta_2$  induit une relaxation des cellules musculaires lisses et une vasodilatation. Tous les récepteurs  $\beta$  sont couplés aux protéines  $G_s$  qui activent l'adénylyl cyclase et

augmentent la concentration intracellulaire de l'adénosine-5'-monophosphate (AMP) cyclique, le second messenger responsable de l'effet des agonistes  $\beta$  adrénergiques.

La dopamine, précurseur naturel de l'épinéphrine et de la norépinéphrine, maintient la pression artérielle moyenne principalement en augmentant le débit cardiaque et, à doses plus élevées, les résistances vasculaires périphériques. L'effet sur le débit cardiaque est majoritairement attribuable à une augmentation de la contractilité myocardique et, de façon moindre, de la fréquence cardiaque (HOLLENBERG et al., 2004). La norépinéphrine est un puissant agoniste des récepteurs  $\alpha_1$  et un faible agoniste des récepteurs  $\beta_1$ . Son effet sur la pression artérielle moyenne est donc tributaire d'une augmentation importante des résistances vasculaires périphériques et d'une modeste amélioration de la contractilité myocardique et du débit cardiaque. L'épinéphrine agit sur tous les récepteurs adrénergiques, augmentant ainsi la pression artérielle en optimisant le débit cardiaque et en induisant une vasoconstriction. Certains agents adrénergiques synthétiques sont également utilisés. La dobutamine augmente la contractilité et la fréquence cardiaque en stimulant les récepteurs  $\beta_1$  et cause une vasodilatation en agissant sur les récepteurs  $\beta_2$ . En situation normovolémique, cette action combinée résulte généralement en une augmentation du débit cardiaque et au maintien de la pression artérielle.

### *1.2.2 Catécholamines et sepsis*

Il est admis que les niveaux sériques de catécholamines lors du choc septique sont de beaucoup supérieurs aux valeurs normales (BENEDICT et ROSE, 1982; LIN et al., 2005). Il apparaît même que des taux élevés de norépinéphrine soient un marqueur de mauvais pronostic (BENEDICT et ROSE, 1982). L'hyposensibilité des

vaisseaux sanguins à l'action des catécholamines s'explique en partie par le puissant effet vasodilatateur du NO produit en abondance lors du sepsis (HOLLENBERG et al., 1993) et par un phénomène de désensibilisation des récepteurs. Effectivement, le peroxy-nitrite, un réactif formé à partir de NO et de superoxyde, induit une hyporéactivité vasculaire (SZABO, 1996) et inactive à la fois la norépinéphrine (TAKAKURA et al., 2003) et les récepteurs  $\alpha_1$  (TAKAKURA et al., 2002). Qui plus est, une exposition prolongée aux catécholamines désensibilise les récepteurs  $\beta$  (BERNARDIN et al 1998) tandis que certaines cytokines atténuent l'expression des récepteurs  $\alpha_1$  (BUCHER et al., 2003)

### *1.2.3 Études cliniques*

Malgré toutes ces contraintes, les catécholamines sont couramment employées dans les unités de soins intensifs. Cependant, aucun agent particulier ne fait consensus dans la réanimation hémodynamique du choc septique (HOLLENBERG et al., 2004). Une étude de cohorte prospective multicentrique récemment publiée suggère que l'administration de dopamine soit un facteur de risque indépendant de mortalité (SAKR et al., 2006). Une seconde étude observationnelle rapporte un effet favorable de la norépinéphrine sur la survie (MARTIN et al., 2000). Peu d'essais cliniques randomisés supportent l'usage d'un agent adrénergique par rapport à un autre (MULLNER et al., 2005). Trois études ont comparé la norépinéphrine à la dopamine, totalisant un nombre restreint de 62 patients (MARTIN et al., 1993; RUOKONEN et al., 1993; MARIK et MOHEDIN, 1994). La méta-analyse de ces études n'a pu démontrer de bénéfice de la norépinéphrine sur la survie (MULLNER et al., 2005). Deux autres études ont comparé l'épinéphrine à une combinaison de norépinéphrine et de dobutamine (LÉVY et al., 1997; SEGUIN et al., 2002). Aucun effet favorable de la

combinaison n'a pu être démontré chez les 52 patients étudiés (MULLNER et al., 2005). Par surcroît, les résultats préliminaires d'un essai clinique randomisé multicentrique comparant l'épinéphrine à la combinaison norépinéphrine et dobutamine indiquent que les deux traitements s'équivalent (ANNANE et al., 2005).

### **1.3 Vasopressine**

#### *1.3.1 Généralités*

La vasopressine, aussi connue sous le nom d'hormone anti-diurétique, est un nonapeptide produit par les noyaux supra-optique et para-ventriculaire de l'hypothalamus. Elle est stockée dans les vésicules neurosécrétrices de l'hypophyse postérieure. La demi-vie est relativement courte (de 10 à 35 minutes) (CZACZKES, 1964) et l'élimination se fait principalement par inactivation enzymatique au niveau hépatique et rénal (SHARE et al., 1985). En situation physiologique, l'osmolalité sérique s'avère le principal stimulus de la sécrétion de vasopressine (HOLMES et al., 2001). Lors d'un stress comme une diminution du volume circulant de 20 à 30 %, les niveaux sériques de vasopressine peuvent atteindre jusqu'à 30 fois la valeur normale.

Il existe trois types de récepteurs spécifiques à la vasopressine. Le récepteur  $V_1$  se situe principalement sur les cellules musculaires lisses de plusieurs tissus et organes. Lorsque stimulé, ce récepteur induit une vasoconstriction en augmentant les concentrations cytoplasmiques de calcium ionisé et en activant la protéine kinase C via une protéine Gq (BIRNBAUMER, 2000). La stimulation des récepteurs  $V_2$  augmente la réabsorption d'eau libre en favorisant la mobilisation des pompes à  $H_2O$  aquaporine 2 de la membrane basolatérale vers la membrane apicale des tubules collecteurs rénaux. Ce phénomène est contrôlé par l'activation d'une protéine transmembranaire

Gs et l'augmentation intra-cytoplasmique d'adénosine monophosphate (AMP) cyclique. Enfin, l'activation des récepteurs  $V_3$  de l'hypophyse antérieure stimule la sécrétion d'hormone corticotrope (ACTH). D'autre part, la vasopressine possède la capacité de se lier aux récepteurs de l'oxytocine, une hormone également sécrétée par l'hypophyse postérieure. Ces récepteurs, situés entre autres sur les cellules endothéliales de l'aorte et des artères pulmonaires, provoquent l'entrée de calcium dans le cytoplasme qui stimule l'activité de la forme constitutive de la NO synthétase (THIBONNIER et al., 1999). La synthèse de NO qui s'ensuit provoque l'activation de la guanylate cyclase et la synthèse de GMP cyclique, induisant du même coup une vasodilatation (LEITMAN et al., 1988).

### *1.3.2 Terlipressine*

La terlipressine (triglycyl-lysine-vasopressine) est un analogue synthétique de la vasopressine caractérisée par une demi-vie plus longue (50 minutes versus 15 minutes). Son affinité pour les récepteurs  $V_1$  semble supérieure à celle de la vasopressine (BERNADICH et al., 1998). Essentiellement, la terlipressine est lysée au niveau rénal en arginine-vasopressine. Ce produit connaît un regain d'intérêt en raison de l'indisponibilité actuelle de l'arginine-vasopressine dans plusieurs pays européens.

### *1.3.3 Vasopressine et sepsis*

L'hypothèse d'un déficit relatif en vasopressine lors du sepsis découle du fait que pour des pressions artérielles moyennes similaires, les patients atteints de choc septique présentent un taux sérique ( $3,1 \pm 0,4$  pg/ml) nettement inférieur à celui de patients en choc cardiogénique ( $22,7 \pm 2,2$  pg/ml) (LANDRY et al., 1997). La

sécrétion de vasopressine suite à un stress hypotensif suit un modèle biphasique. Les taux sériques de vasopressine s'élèvent de façon appropriée dans la phase initiale du choc septique ( $8,2 \pm 3,8$  pg/ml) et diminuent à des niveaux anormalement bas ( $< 4$  pg/ml) chez près de 88 % des patients plus de 96 heures après le début du choc (SHARSHAR et al., 2003). Chez une population de patients se présentant à l'urgence avec un sepsis, une faible concentration de vasopressine plasmatique semble identifier ceux qui développeront un choc septique (LIN et al., 2005). Ainsi, un ratio vasopressine/norépinéphrine plasmatique faible (inférieur à 0,001) possède une sensibilité de 97 % (intervalle de confiance à 95 % : 90-99%) et une spécificité de 85 % (intervalle de confiance à 95 % : 78-91%) pour prédire l'évolution vers un choc septique (LIN et al., 2005). Étant donné que les dosages de vasopressine et norépinéphrine plasmatique sont difficilement disponibles, cet outil diagnostique n'a que peu d'intérêt clinique.

Les faibles concentrations sériques de vasopressine lors du choc septique semblent s'expliquer par une diminution de la sécrétion hypophysaire (SHARSHAR et al., 2002) et non par une augmentation de la clairance (LANDRY et al., 1997). De fortes concentrations de NO et de norépinéphrine au niveau hypophysaire peuvent inhiber la sécrétion de vasopressine (HOLMES et al., 2001). D'autre part, une sécrétion appropriée lors d'un stress hémodynamique nécessite une communication adéquate entre les noyaux hypothalamiques et les barorécepteurs des sinus carotidiens et de l'arche aortique. Cette communication, assurée par le nerf vague et le système nerveux autonome, semble parfois défaillante lors du choc septique (ANNANE et al., 1999). Cette hypothèse est soutenue par le fait que les propriétés vasoactives de la

vasopressine lors du sepsis ne sont généralement pas associées à une diminution proportionnelle du rythme cardiaque (LANDRY et al., 1997).

Outre l'effet connu de la stimulation des récepteurs  $V_1$ , plusieurs autres mécanismes soutiennent l'utilité potentielle de la vasopressine comme agent vasopresseur dans le sepsis. La vasopressine potentialise l'effet vasoconstricteur de la norépinéphrine (BARTELSTONE et NASMYTH, 1972). Elle inactive les canaux  $K_{ATP}$  (WAKATSUKI et al., 1992), contrant ainsi la sortie du potassium intracellulaire et l'hyperpolarisation des cellules musculaires lisses vasculaires, deux phénomènes en partie responsables de la vasodilatation en situation hypoxique (QUAYLE et al., 1997). Finalement, la vasopressine atténue l'augmentation des concentrations intracellulaires de GMP cyclique induite par le NO (UMINO et al., 1999).

#### *1.3.4 Dose idéale et effets secondaires*

Les doses d'arginine-vasopressine généralement utilisées pour traiter le choc septique sont inférieures à 0,12 UI/min. Ces doses contrastent avec celles utilisées lors d'hémorragie digestive haute par rupture de varices œsophagiennes (0,4 UI/min). Une telle posologie peut provoquer une vasoconstriction coronarienne et nécessiter l'administration de nitroglycérine (IMPERIALE et al., 1995). Depuis la venue de l'octréotide, un analogue de la somatostatine dépourvu d'effets secondaires cardiaques, l'usage de l'arginine-vasopressine dans le traitement des varices œsophagiennes a été délaissé (DIB et al., 2006). Des doses comparables (environ 0,6 UI/min) utilisées pour traiter le choc septique peuvent provoquer une détérioration significative du gradient  $PrCO_2$ - $PaCO_2$  (KLINZING et al., 2003).

Plusieurs séries de cas font état d'effets délétères potentiellement attribuables à des doses modérées d'arginine-vasopressine. Dans une série de 102 patients, dix-huit ont développé des complications comme l'arrêt cardiaque (n = 9), l'infarctus du myocarde (n = 1), l'ischémie des extrémités (n = 8) et l'hyponatrémie (n = 1) (HALL et al., 2004). Toutes ces complications sauf une ont été observées avec des doses supérieures à 0,04 UI/min. Dans une deuxième série de 50 patients, 6 arrêts cardiaques ont été rapportés (HOLMES et al., 2001). Parmi ces 6 patients, cinq recevaient des doses supérieures à 0,03 UI/min au moment du collapsus cardiovasculaire.

Une dose de 0,01 UI/min infusée à deux patients en choc septique a permis de restaurer leur taux sériques à des valeurs comparables à celles de patients en choc cardiogénique (27 et 34 pg/ml) (Tableau 1.) (LANDRY et al., 1997). Des doses légèrement plus élevées (0,04 UI/ml) élèvent les concentrations plasmatiques à un niveau supranormal. Il semble exister une très forte corrélation ( $r^2 = 0.98$ ) entre les niveaux plasmatiques de vasopressine et l'augmentation de la différence  $PrCO_2 - PaCO_2$  (VAN HAREN et al., 2003). Étrangement, ces niveaux ne corrèlent pas avec les autres paramètres hémodynamiques comme la pression artérielle moyenne, le débit et la fréquence cardiaque (DUNSER et al., 2004; JOCHBERGER et al., 2006). Cette observation suggère que le sepsis induit une désensibilisation des récepteurs  $V_1$  (BUCHER et al., 2002). Donc, la dose idéale d'arginine-vasopressine dans le traitement du choc septique demeure inconnue.



Tableau 1. Niveau sérique de vasopressine en choc septique

Études	Taille de l'échantillon	Durée du choc	Niveau sérique basal (pg/ml)	Infusion (durée)	Niveau sérique après infusion (pg/ml)
LANDRY et al, 1997	n = 2	24 à 48 heures	3,1 ± 0,4	0,01 UI/min (ND)	27 et 34
LANDRY et al, 1997	n = 10	24 à 48 heures	3,1 ± 0,4	0,04 UI/min (ND)	100 ± ND
TSUNEYOSHI et al., 1999	n = 16	ND	7,3 ± 8,5	0,04 UI/min (16 heures)	289,3 ± 64,7
SHARSHAR et al., 2002	n = 18	< 8 heures	8,2 ± 3,8	ND	ND
PATEL et al., 2002	n = 13	ND	1,3 ± 0,9	0,01-0,08 UI/min (4 heures)	17,1 ± 3,9
VAN HAREN et al., 2003	n = 11	ND	17 ± ND	0,04 UI/min (4 heures)	230 ± ND
LIN et al., 2005	n = 72	< 6 heures	3,6 ± 2,5	ND	ND
JOCHBERGER et al., 2006	n = 25	Environ 24 heures	8,7 ± 4,3	ND	ND

ND = non disponible

### 1.3.5 Études cliniques non randomisées

Plusieurs séries de cas rapportent l'expérience de différents centres avec l'utilisation de l'arginine-vasopressine et de la terlipressine dans le traitement du choc septique réfractaire aux catécholamines (Tableaux 2 et 3). Ces études suggèrent l'efficacité de l'arginine-vasopressine pour augmenter la pression artérielle moyenne et diminuer l'exposition aux catécholamines. Plusieurs auteurs rapportent cependant une diminution du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque. Une étude fait état de l'amélioration de la  $PrCO_2$ - $PaCO_2$  après injection de terlipressine (MORELLI et al., 2004) tandis que deux études rapportent l'effet contraire (KLINZING et al., 2003 ; VAN HAREN et al., 2003). Cependant, il faut noter que les doses d'arginine-vasopressine utilisées dans l'une de ces études (KLINZING et al., 2003) ressemblent davantage à celles employées pour traiter les ruptures de varices œsophagiennes (IMPERIALE et al., 1995).

Tableau 2. Effets hémodynamiques de l'arginine-vasopressine dans le choc septique, études non randomisées

Études	Devis	Patients	Infusion (durée)	Pression artérielle moyenne	Débit cardiaque	Fréquence cardiaque	Clairance de la créatinine	Gradient PrCO <sub>2</sub> -PaCO <sub>2</sub>	Besoin en catécholamines
LANDRY et al., 1997	Série de cas	Choc septique	0,01 UI/min	↑ 42 %	↓ 12 %	0 %	ND	ND	ND
	Prospectif	n = 10	(24 heures)						
LANDRY et al., 1997	Série de cas	Choc septique	0,04 UI/min	↑ 39 %	↓ 11 %	↓ 3 %	ND	ND	↓ 13 %
	Prospectif	n = 5	(ND)						
TSUNEYOSHI et al., 1999	Série de cas	Choc septique	0,04 UI/min	↑ 28 %	0 %	0 %	ND	ND	ND
	Prospectif	n = 16	(16 heures)						
HOLMES et al., 2001	Série de cas	Choc septique	0,05 UI/min	↑ 18 %	↓ 11 %	ND	ND	ND	↓ 33 %
	Rétrospectif	n = 45	(48 heures)						
DUNSER et al., 2001	Série de cas	Choc septique	0,06-0,1 UI/min	↑ 32 %	↓ 23 %	↓ 27 %	ND	ND	↓ 73 %
	Rétrospectif	n = 35	(72 heures)						
JACKSON et SHORR, 2002	Série de cas	Choc septique	0,08 UI/min	ND	↓ 31 %	0 %	ND	ND	ND
	Rétrospectif	n = 7	(ND)						
VAN HAREN et al., 2003	Série de cas	Choc septique	0,04 UI/min	↑ 11 %	0 %	ND	ND	↑ 280 %	ND
	Prospectif	n = 11	(4 heures)						
KLINZING et al., 2003	Série de cas	Choc septique	0,47 UI/min	0 %	↓ 21 %	↓ 17 %	ND	↑ 109 %	↓ 100 %
	Prospectif	n = 12	(16 heures)						
HALL et al., 2004	Série de cas	Choc septique	0,04 UI/min	↑ 18 %	↓ 15 %	↓ 5 %	ND	ND	ND
	Rétrospectif	n = 50	(1 heure)						
OBRITSCH et al., 2004	Série de cas	Choc septique	0,11 UI/min	↑ 15 %	0 %	↓ 9 %	ND	ND	↓ 25 %
	Rétrospectif	n = 102	(54 heures)						
LUCKNER et al., 2005	Série de cas	Choc septique/ distributif post-	0,07 UI/min	↑ 40 %	↓ 8 %	↓ 22 %	ND	ND	↓ 71 %
	Rétrospectif	chirurgie cardiaque, n = 316	(72 heures)						

ND = non disponible

Tableau 3. Effets hémodynamiques de la terlipressine dans le choc septique, études non randomisées

Études	Devis	Patients	Infusion (durée)	Pression artérielle moyenne	Débit cardiaque	Fréquence cardiaque	Clairance de la créatinine	Gradient PrCO <sub>2</sub> -PaCO <sub>2</sub>	Besoin en catécholamines
O'BRIEN et al., 2002	Série de cas	Choc septique	1-2 mg (bolus)	↑ 38 %	↓ 21 %	↓ 14 %	ND	ND	↓ 68 %
	Prospectif	n = 8	(24 heures)						
LEONE et al., 2004	Série de cas	Choc septique	1-2 mg (bolus)	↑ 28 %	↓ 16 %	↓ 26 %	↑ 182 %	ND	↓ 46 %
	Prospectif	n = 17	(24 heures)						
MORELLI et al., 2004	Série de cas	Choc septique	1 mg (bolus)	↑ 55 %	↓ 29 %	↓ 23 %	↑ 116 %	↓ 34 %	↓ 88 %
	Prospectif	n = 15	(24 heures)						

ND = non disponible

### *1.3.6 Essais cliniques randomisés*

Seulement quatre essais cliniques randomisés contrôlés examinant l'efficacité de l'arginine-vasopressine et de la terlipressine dans le traitement du choc septique réfractaire aux catécholamines ont été publiés (Tableau 4.) (MALAY et al., 1999; DUNSER et al., 2003; PATEL et al., 2002; ALBANÈSE et al., 2005). Ces études confirment l'utilité de l'arginine-vasopressine comme agent épargneur de catécholamines et deux d'entre elles suggèrent un effet protecteur sur la fonction rénale (PATEL et al., 2002; ALBANÈSE et al., 2005). Une seule étude rapporte une diminution du débit cardiaque (ALBANÈSE et al., 2005). Enfin, aucun effet délétère sur la perfusion splanchnique n'a été observé (PATEL et al., 2002; DUNSER et al., 2003).

### **1.4 Prise en charge globale du choc septique**

Peu de modalités thérapeutiques ont clairement démontré leur efficacité pour améliorer la survie des patients atteints de choc septique (DELLINGER et al., 2004). De ce nombre, on retrouve la protéine C activée (BERNARD et al., 2001), les corticostéroïdes à doses supra-physiologiques (ANNANE et al., 2002) et la réanimation hémodynamique précoce (RIVERS et al., 2001). Dans cet essai clinique randomisé mené dans un centre, la réplétion volémique agressive combinée à l'utilisation de vasopresseurs et agents inotropes a permis de diminuer le risque de décès hospitalier d'environ 35 % (RIVERS et al., 2001). Cependant, cet essai clinique n'avait pas pour but de comparer l'efficacité des différents agents vasopresseurs. De ce fait, aucune étude n'a démontré la supériorité clinique d'un agent par rapport à un autre. Qui plus est, aucun des essais cliniques évaluant l'arginine-vasopressine n'a jusqu'ici étudié son utilité dans la prise en charge initiale du choc septique.

Tableau 4. Effets hémodynamiques de l'arginine-vasopressine et de la terlipressine dans le choc septique, essais cliniques randomisés

Études	Taille de l'échantillon	Double Aveugle	Agent utilisé	Dose Durée	Dose initiale de norépinéphrine*	Pression artérielle moyenne	Débit cardiaque	Fréquence cardiaque	Clairance de la créatinine	Gradient de PCO <sub>2</sub>	Besoin en norépinéphrine
MALAY et al., 1999	n = 10	Oui	Vasopressine	0,04 UI/min 24 heures	0,13 µg/kg/min†	↑ 23 %	0 %	0 %	ND	ND	↓ 100 %
PATEL et al., 2002	n = 24	Oui	Vasopressine	0,04 UI/min 4 heures	0,32 µg/kg/min	0 %‡	0 %	0 %	↑ 86 %	0 %	↓ 77 %
DUNSER et al., 2003	n = 48	Non	Vasopressine	0,07 UI/min 48 heures	0,84 µg/kg/min	↑ 29 %	0 %	↓ 19 %	ND	↑ 122 %§	↓ 60 %
ALBANÈSE et al., 2005	n = 20	Non	Terlipressine	1 mg (bolus) 8 heures	ND	↑ 28 %	↓ 20 %	↓ 17 %	↑ 192 %§	ND	ND

ND = non disponible

\*Ajusté pour un poids moyen arbitraire de 70 kg

†Certains patients recevaient également de la dopamine et de la phényléphrine au moment de l'inclusion

‡Norépinéphrine titrée à la baisse pour maintenir une pression artérielle moyenne similaire entre les deux groupes

§Pas de différence avec le groupe contrôle

## **CHAPITRE 2: OBJECTIFS DE L'ÉTUDE**

### **2.1 Objectif principal**

Comparer l'effet de l'arginine-vasopressine à celui de la norépinéphrine sur la pression artérielle moyenne de patients atteints de choc septique hyperdynamique constitué depuis moins de 12 heures.

### **2.2 Objectifs spécifiques**

Chez cette même population, comparer l'effet de l'arginine-vasopressine à celui de la norépinéphrine sur différents paramètres hémodynamiques et cliniques comme :

- a) le débit cardiaque
- b) les pressions de l'artère pulmonaire
- c) les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires
- d) la différence  $PrCO_2$ - $PaCO_2$
- e) la clairance de la créatinine
- f) le score SOFA

## **RÉSUMÉ**

Le choc septique est associé à un taux de mortalité élevé, surtout lorsqu'il est réfractaire à l'administration de catécholamines. La découverte récente d'une insuffisance absolue ou relative en vasopressine lors du choc septique a donné lieu à la publication d'études faisant état de l'utilisation de doses physiologiques de cette hormone endogène. Certaines études ont constaté une amélioration significative des paramètres hémodynamiques, un sevrage total ou partiel des catécholamines initialement utilisées, un impact favorable sur la fonction rénale et très peu d'effets délétères sur les circulations coronarienne ou splanchnique. Cet article fait le point sur les données scientifiques connues jusqu'ici publiées à ce sujet.

## **ABSTRACT**

High mortality is associated with catecholamine-resistant septic shock. Recent reports of vasopressin relative or absolute deficiency have lead to the publication of several studies relating to its use at physiologic dosage in septic shock. In this respect, vasopressin can improve hemodynamic status, allows withdrawal of catecholamine agents and increases urinary output. Few if any adverse events have been reported to date, affecting the coronary and splanchnic beds. This article is a synopsis of current scientific data on this topic.

**MOTS-CLÉS :** Vasopressine, choc septique, sepsis, noradrénaline

## **TEXTE**

### *Introduction*

Le choc septique est défini comme étant une réponse inflammatoire exagérée causée par une infection sévère [1]. Cette réaction inflammatoire provoque une chute de la pression artérielle souvent réfractaire à la perfusion intraveineuse de solutés, nécessitant l'administration d'agents vasopresseurs. Jusqu'à tout récemment, les catécholamines étaient la seule classe de médicaments utilisée à cette fin. Bien que la mortalité de cette condition (de 30 à 70 % [2]) soit variable et associée à un séjour prolongé en réanimation, certains patients (environ 20 %) présentent initialement un état de choc réfractaire aux catécholamines et ont un très mauvais pronostic. La tachyphylaxie et les effets secondaires tels les tachyarythmies, l'hypertension artérielle pulmonaire, l'hyperglycémie et l'hyperlactatémie soulignent l'importance de trouver une voie thérapeutique substitutive ou complémentaire aux catécholamines. La « re-découverte » des propriétés vasopressives de la vasopressine (VAP), également connue sous le nom d'hormone antidiurétique (ADH), dans un contexte de choc septique constitue donc une voie thérapeutique nouvelle et potentiellement intéressante. Cette revue a pour but de familiariser les lecteurs aux propriétés de l'AVP et à son utilisation dans la réanimation du choc septique.

### *Synthèse et sécrétion de la vasopressine*

L'AVP, nonapeptide produit au niveau des noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus, est stockée dans les vésicules neurosécrétrices de la neurohypophyse. La sécrétion de cette hormone endogène est régulée par trois catégories de stimuli : osmolaire, hémodynamique et endocrinien. L'osmolalité



sérique constitue le principal stimulus en situation physiologique et dépend essentiellement des osmorécepteurs centraux et périphériques situés dans la veine porte hépatique et communiquant avec le cerveau par le nerf vague [3]. Les taux d'AVP sont directement proportionnels à l'osmolalité plasmatique. Au-delà de 280 mOsm/kg, toute augmentation de 2 % de l'osmolalité sanguine engendre une augmentation des taux d'AVP plasmatiques de deux à trois fois la normale (< 3–4 pg/ml) [3]. La sensation de soif survient à un niveau plus élevé d'osmolalité, soit 290 mOsm/kg.

Par ailleurs, l'état hémodynamique s'avère un puissant stimulus de la sécrétion d'AVP en situation pathologique. Une chute de 5 à 10 % du volume circulant ou de la pression artérielle n'exerce que peu d'influence sur la sécrétion d'AVP alors qu'une chute plus importante de 20 à 30 % peut augmenter les niveaux d'AVP jusqu'à 30 fois la valeur normale [3]. L'augmentation de la volémie, détectée par les barorécepteurs des oreillettes, des ventricules et des veines pulmonaires, inhibe la sécrétion d'AVP via le nerf vague tandis qu'une baisse de pression artérielle exerce une influence positive sur les taux d'AVP via les barorécepteurs des sinus carotidiens et de l'arche aortique [3]. La hausse des concentrations d'AVP induite par les changements hémodynamiques n'altère pas la régulation osmotique puisque l'hypovolémie déplace la relation osmolalité–AVP vers la gauche sans en changer la pente [3]. Ainsi, lors de l'hypovolémie, des niveaux plus élevés d'AVP sont nécessaires pour maintenir une osmolalité normale. Plusieurs hormones exercent une influence sur la sécrétion d'AVP. Des concentrations élevées d'angiotensine II et III augmenteraient la sécrétion d'AVP [4]. La noradrénaline et l'adrénaline sont deux autres sécrétagogues de l'AVP alors que le facteur natriurétique atrial (ANF : *atrial natriuretic factor*) semble

supprimer sa sécrétion [5]. Chez l'animal, une injection d'endotoxine augmente la sécrétion d'AVP indépendamment des stimuli osmolaire et hémodynamique [6]. Les cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 $\beta$ , IL-6 et le TNF $\alpha$  pourraient être impliquées dans la production d'AVP [7].

### *Pharmacocinétique*

L'absorption intestinale de l'AVP est faible puisque la trypsine pancréatique clive le lien peptidique unissant les acides aminés 8 et 9. Cette faible absorption impose une utilisation intraveineuse afin d'obtenir des concentrations sériques efficaces. À des taux dits normaux, 10 % de l'AVP se lie aux protéines plasmatiques, tandis qu'à des taux plus élevés, cette proportion augmente jusqu'à 40 %. La demi-vie biologique de l'AVP varie de huit à 15 minutes. Il existe une inactivation enzymatique par des vasopressinases, principalement aux niveaux rénal et splanchnique. La clairance rénale de l'AVP résulte principalement d'une filtration glomérulaire, d'une dégradation ou d'une réabsorption au niveau du néphron proximal ainsi que d'une sécrétion au niveau distal. Environ 10% de l'AVP circulante est excrétée dans les urines sous forme inchangée. La cinétique de l'AVP montre une élimination rénale linéaire aux différentes concentrations étudiées [8]. L'élimination splanchnique de l'AVP s'effectue dans les mêmes proportions autant au niveau hépatique qu'intestinal [9]. En revanche, la somme des clairances splanchnique et rénale de l'AVP étant moindre que la clairance métabolique calculée, il faut supposer que d'autres organes sont également responsables de la clairance de l'AVP [8].

### *Pharmacodynamique*

Trois types de récepteurs sont responsables des effets périphériques de l'AVP : les récepteurs V1, V2 et V3 (Tableau 1). Le récepteur V1 se situe principalement sur les cellules musculaires lisses et donc au niveau de plusieurs tissus et organes. Lorsque le récepteur V1 est stimulé, il induit une vasoconstriction en augmentant les concentrations cytoplasmiques de calcium ionisé et en activant la protéine kinase C via une protéine Gq et différents seconds messagers [10]. L'hypoxie et l'acidose sévère ne diminuent pas l'activité vasopressive de l'AVP, contrairement à ce qui se produit pour l'effet vasoconstricteur des catécholamines [11]. En revanche, l'effet varie selon le lit vasculaire étudié. La plupart des lits vasculaires montrent une réponse vasoconstrictrice suite à une augmentation des concentrations d'AVP [12]. L'effet vasoconstricteur paraît plus important aux niveaux splanchnique, musculaire et cutané [13]. Par ailleurs, la stimulation des récepteurs V1 au niveau des hépatocytes augmente la glycolyse, la glycogénolyse, la néoglucogénèse ainsi que l'estérification et l'oxydation des acides gras libres et la production de corps cétoniques [14]. L'activité du récepteur V3 au niveau de l'adénohypophyse se résume à une libération d'hormone corticotrope (ACTH) de façon indépendante de l'action de la *corticotropin releasing hormone* (CRH). Les effets rénaux médiés par les récepteurs V1 et V2 sont abordés plus bas, tout comme les effets sur la coagulation.

### *Vasopressine et états de choc : une insuffisance relative ou absolue?*

La réponse sécrétoire d'AVP à un stress hémodynamique semble suivre un modèle biphasique avec une libération très précoce reliée à l'événement stimulant (phase souvent dépassée lors des évaluations de chocs septiques humains), puis une phase plus tardive où les taux plasmatiques d'AVP peuvent être disproportionnellement bas

par rapport à la persistance d'une situation hémodynamique précaire. Ainsi, une injection d'endotoxine à des animaux, avec un temps zéro contrôlé par définition, provoque une augmentation initiale des taux d'AVP (> 300 pg/ml) durant près de 12 heures [15]. En revanche, lors d'un choc septique humain réfractaire aux catécholamines (dont on contrôle exceptionnellement le temps zéro!), il existe une insuffisance relative en AVP comparativement au choc cardiogénique (3,1 vs 22,7 pg/ml), et pour des pressions artérielles moyennes similaires [16]. Pour autant, dans le choc septique installé depuis moins de huit heures, les taux plasmatiques d'AVP sont semblables à ceux observés dans le choc cardiogénique [17]. Ces taux demeurent élevés durant près de 36 heures puis ils chutent en deçà de 3,6 pg/ml chez 23 % des patients, malgré une pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg [17]. Il apparaît donc que le déficit en vasopressine n'est pas universellement répandu lors du sepsis et qu'il est relativement tardif.

L'insuffisance relative en AVP ne peut s'expliquer par une augmentation de la clairance de l'hormone puisqu'une administration de 0,04 UI/minute d'AVP rétablit des concentrations sériques similaires à celles des patients atteints de choc cardiogénique [16]. Il ne semble pas non plus exister d'activité accrue des vasopressinases lors du choc septique [18]. Donc, trois mécanismes, seuls ou en association, sont susceptibles de provoquer un déficit en AVP. En premier lieu, il faut se rappeler que la neurohypophyse ne libère que 10 à 20 % du stock d'AVP lors d'un stress aigu [19] ; l'offre peut donc éventuellement ne pas suffire à la demande. Par ailleurs, il est possible qu'une dysfonction du système nerveux autonome [20] puisse être à l'origine du déficit en AVP. En effet, les propriétés vasoactives de l'AVP lors du sepsis ne sont pas associées à une diminution proportionnelle du rythme cardiaque

[16]. Il semblerait que cette dysfonction soit présente chez environ un tiers des patients. Enfin, il se peut que les hautes concentrations d'oxyde nitrique et de noradrénaline [3] rencontrées lors du choc septique au niveau neurohypophysaire inhibent la sécrétion d'AVP.

### *Effets cardiovasculaires*

Plusieurs études, incluant un nombre limité de patients ( $n \leq 48$ ), portant sur l'utilisation de l'AVP comme agent vasopresseur lors du traitement du choc septique ont été publiées ces dernières années [16,21–27]. Seules trois d'entre elles sont prospectives, randomisées et contrôlées [22,26,27]. Les investigateurs ont utilisé des doses dites physiologiques d'AVP (0,01 à 0,08 UI/minute en perfusion intraveineuse) pour de courtes périodes (4 à 72 heures) chez des patients présentant un état vasoplégique réfractaire aux catécholamines. En général, l'AVP augmente la pression artérielle moyenne d'environ 15 mmHg lorsqu'elle est administrée concomitamment avec la noradrénaline ; elle permet un sevrage quasi complet des catécholamines, avec une diminution de 33 à 76 % des doses initiales (Tableau 2). Il faut souligner que l'absence d'augmentation de pression artérielle dans une étude [26] s'explique par le fait que la noradrénaline administrée aux patients du groupe ayant reçu de l'AVP a été titrée à la baisse pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure ou égale à 70 mm Hg. Dans toutes ces études, l'augmentation de la pression artérielle moyenne dépend directement d'une augmentation des résistances vasculaires périphériques puisque le débit cardiaque ne semble pas être affecté par une perfusion d'AVP. Cependant, une chute plus ou moins importante du débit cardiaque a été observée dans certaines études. On ne sait pas si cette chute de la fonction cardiaque reflète un effet

délétère de l'AVP ou une amélioration globale de la condition clinique des patients exposés à l'AVP.

Plusieurs études portant sur des patients avec hémorragie digestive par rupture de varices gastro-œsophagiennes nous rappellent qu'il existe un risque d'ischémie myocardique lors de la perfusion continue d'AVP [28]. Cette ischémie, probablement causée par une vasoconstriction coronarienne [29], survient surtout lors d'utilisation de doses importantes d'AVP (de 0,2 à 0,8 UI/minute). Ces doses sont de deux à huit fois plus élevées que celles utilisées lors du traitement du choc septique. D'ailleurs, aucun cas d'ischémie ou d'infarctus du myocarde n'a été rapporté dans les études cliniques jusqu'ici publiées. Le risque de fibrillation auriculaire associé aux catécholamines paraît quant à lui diminué lorsque l'AVP est utilisée dans le choc septique (54,3 vs 8,3 %) [26]. Notons en revanche, que quelques cas de torsade de pointes ont été décrits chez des patients exposés à l'AVP lors d'une hémorragie digestive [30,31].

#### *Effets rénaux*

Les effets rénaux de l'AVP sont complexes et associent des impacts sur les récepteurs V1 (effets de vasodilatation) et V2 (effets de mobilisation et d'activation des pompes à H<sub>2</sub>O, aquaporine 2 [AQP2]) situés essentiellement dans les tubules collecteurs distaux. De façon surprenante, l'AVP (dénommée aussi hormone antidiurétique) semble améliorer la diurèse à des concentrations faibles (< 0,04 UI/minute) dans le syndrome hépatorénal et l'insuffisance cardiaque congestive [32]. Physiologiquement, l'AVP est capable de stimuler l'expression, la mobilisation apicale vs basolatérale (« shuttling »), et la fonction de l'AQP2, ainsi que de celles des canaux sodiques (EnaC)

au niveau des tubules collecteurs [33]. L'activité de l'AVP par interaction avec le récepteur V1 est un effet vasodilatateur des prostaglandines et du NO [34]. Cet effet prédomine sur les artérioles efférentes corticales par rapport aux artérioles afférentes, favorisant la perfusion et la filtration glomérulaire [35]. L'interaction de l'AVP avec le récepteur V2 initie l'activation et la mobilisation apicale membranaire de l'AQP2, entraînant une réabsorption d'eau et une concentration de l'urine [36]. L'AVP peut aussi agir par les récepteurs de l'ocytocine (OTR) pour induire une natriurèse [37]. Toutes ces constatations ont été faites dans des conditions physiologiques ou pathologiques autres que le sepsis. L'impact du sepsis sur ces mécanismes complexes et multiples de régulation est actuellement très mal connu.

Les quelques essais cliniques rapportant l'utilisation d'AVP dans le choc septique démontrent un maintien, voire une augmentation du débit urinaire [24,26]. Des données expérimentales récentes acquises dans un modèle endotoxinique chez le rat suggèrent que l'AVP atténue la chute de la diurèse et de la clairance à l'inuline induite par l'injection d'endotoxine [38]. Dans ce modèle, aucune modification du flux sanguin rénal n'a été notée avec l'utilisation de l'AVP [38], alors que dans un modèle similaire chez le chien, le flux sanguin rénal semble augmenter sous un débit constant d'AVP (0,08 UI/minute) [39]. Des données préliminaires obtenues sur un modèle endotoxinique chez le rat suggèrent d'autres mécanismes d'action possibles de l'AVP sur la fonction rénale. Une redistribution rapide des AQP2 rénales avec une excrétion urinaire (« shedding ») est induite par l'injection d'endotoxine et de noradrénaline alors que ce phénomène est limité par l'AVP (données non publiées).

### *Effets pulmonaires*

L'AVP se différencie clairement des catécholamines par ses effets hémodynamiques pulmonaires. Les hautes doses de noradrénaline induisent classiquement une élévation des résistances et pressions artérielles pulmonaires alors que l'AVP tend à les abaisser. L'hypertension artérielle pulmonaire induite par l'injection d'endotoxine ou lors d'une infection systémique est une composante mésestimée de la défaillance respiratoire associée au sepsis. L'addition d'agents vasopresseurs peut influencer cet effet. Dans une étude rétrospective incluant plus de 600 patients [40], Hall et al. décrivent une incidence élevée de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) chez les patients en choc septique traités par catécholamines (34 %) par rapport à ceux traités par AVP (18 %). Aucune explication physiopathologique n'a été avancée. Dans un modèle porcin de fibrillation ventriculaire, l'usage d'adrénaline vs AVP altère les échanges gazeux (rapports ventilation-perfusion et PaO<sub>2</sub>) de façon plus marquée dans les 30 premières minutes suivant la réanimation cardiorespiratoire [41]. Des impacts directs sur la perméabilité de la barrière alvéolocapillaire ou sur les capacités de clairance de l'œdème pourraient aussi modifier sélectivement les échanges gazeux, et distinguer l'AVP de la noradrénaline. Des données préliminaires obtenues dans un modèle endotoxinique aigu chez le rat [38] évoquent un rôle de protection partielle de l'AVP par rapport à la noradrénaline sur la perméabilité pulmonaire mesurée à l'aide d'un colorant avide d'albumine (le Bleu Evans). Sun et al. [44] ont récemment rapporté dans un modèle septique ovin, la présence d'œdème pulmonaire et d'hémorragies alvéolaires en quantité moins marquée dans les poumons d'animaux perfusés avec l'AVP (seule ou associée à la noradrénaline) par rapport à ceux traités avec des solutés ou avec la noradrénaline seule. L'AQP2 n'est pas exprimée au niveau du poumon, mais d'autres récepteurs dépendants de l'AVP pourraient éventuellement être



découverts. Par ailleurs, l'expression d'Enac est augmentée dans le poumon exposé de façon prolongée à l'AVP [42], mais les effets fonctionnels sur le transport de sodium sont contradictoires. Un autre mécanisme possible pourrait inclure l'effet de l'AVP sur la sécrétion de peptide atrial natriurétique (ANF), via les récepteurs V3, connus pour diminuer la perméabilité pulmonaire [43].

### *Effets splanchniques*

L'effet secondaire le plus redouté lors de l'utilisation d'AVP est sans doute la survenue potentielle d'ischémie mésentérique. L'AVP a été pendant de nombreuses années le traitement pharmacologique de choix des hémorragies digestives secondaires à une rupture de varices œsophagiennes, mais a récemment été remplacée par l'octréotide [28]. Cependant, les doses utilisées dans ces études afin d'obtenir une vasoconstriction splanchnique et une hémostase sont environ dix fois plus élevées que celles employées dans le choc septique (0,4 à 0,8 UI/minute vs 0,04 à 0,08 UI/minute). Par ailleurs, la perfusion d'une dose dite physiologique d'AVP durant quatre heures n'a pas eu d'effet délétère sur le gradient de PCO<sub>2</sub> gastrique vs artériel dans une étude expérimentale prospective [26]. Dans un même ordre d'idée, le gradient de PCO<sub>2</sub> iléal vs artériel mesuré sur un modèle ovin de choc septique par ligature cœcale s'est même amélioré après l'administration d'AVP à petites doses (0,01 à 0,02 UI/minute) comparativement au gradient des sujets exposés à la noradrénaline [44]. S'il est encore trop tôt pour juger l'innocuité splanchnique de l'utilisation de l'AVP lors du choc septique [3], il faut noter qu'aucun cas d'ischémie mésentérique cliniquement significative n'a été signalé jusqu'à maintenant.

### *Effets sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien*

L'insuffisance surrénalienne liée au choc septique est fréquente [45] et indépendamment associée à des taux de mortalité élevés (jusqu'à 87 %). La corticothérapie substitutive diminue de façon significative la mortalité (53 vs 63 %) des patients en choc septique ventilés mécaniquement et présentant une insuffisance surrénalienne relative (absence d'augmentation du taux de cortisol sérique de base de 9 µg/dl après injection de 250 µg d'ACTH) [46]. L'AVP est connue comme étant un sécrétagogue de l'ACTH via le récepteur V3 [3]. Dans un modèle animal d'hypotension, cette propriété de l'AVP est essentielle au maintien d'une réponse adéquate de l'axe hypophyso-surrénalien [47]. Il est donc légitime de se demander si l'utilisation d'AVP lors du choc septique ne pourrait pas prévenir ou atténuer l'insuffisance surrénalienne.

### *Effets sur la coagulation*

Les effets de l'AVP et de ses dérivés sur la coagulation pourraient avoir un impact significatif dans la physiopathologie du sepsis du fait des phénomènes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Ainsi, la perfusion systémique de desmopressine induit une élévation marquée des concentrations plasmatiques de facteurs VIII:C, du facteur von Willebrand (vWF) et de l'activateur du plasminogène tissulaire (tPA), via un effet direct sur l'endothélium au niveau du récepteur V2 ; elle entraîne également une exocytose des corps de Weibel-Palade [48]. Les effets de l'AVP sur l'adhésion et l'agrégation plaquettaire sont équivoques. Les doses thérapeutiques usuelles (0,04–0,08 UI/minute) d'AVP n'induisent pratiquement pas d'agrégation plaquettaire [48,49]. L'impact positif ou négatif des effets de l'AVP sur la coagulation et la

fibrinolyse au cours des états septiques reste à déterminer en termes de morbidité et de mortalité.

### *Effets cutanés*

La vasoconstriction induite par l'AVP prédomine au niveau de la peau et des muscles striés [3]. De fait, les premiers rapports de lésions cutanées ischémiques ont été décrits lors d'usage d'AVP chez des patients présentant des hémorragies digestives hautes [50]. Dünser et al. ont récemment revu l'incidence des complications cutanées ischémiques chez 63 patients atteints de chocs distributifs résistants aux catécholamines : l'incidence des lésions cliniquement décelables était de 30 % [50]. Ces lésions surviennent essentiellement aux niveaux des extrémités, du tronc et de la langue ; elles n'apparaissent pas liées à la dose d'AVP utilisée (environ 0,4 à 0,8 UI/minute) ou à la durée du traitement. La coexistence d'une maladie vasculaire athéromateuse préalable et d'un choc septique sont des facteurs de risque indépendants de survenue des lésions cutanées [50]. La physiopathologie de ces lésions pourrait être intimement liée à celle des effets procoagulants microvasculaires de l'AVP.

### *Analogues*

Plusieurs analogues de l'AVP endogène ont été développés : l'arginine-vasopressine (AVP)—celle utilisée dans les études précédemment citées —, la desmopressine, l'ornipressine, l'oxytocine et la terlipressine. L'AVP possède la plus grande affinité envers le récepteur V1 [51]. La terlipressine est transformée en lysine-vasopressine et possède environ 60 % de l'effet vasopresseur et 80 % de l'effet antidiurétique de l'AVP. L'effet vasoconstricteur de la terlipressine est retardé et plus soutenu (demi-vie de 4 à 6 heures), mais beaucoup moins prédictible et plus versatile, ce qui rend son

utilisation potentiellement hasardeuse chez des patients en état critique. Dans une série d'états de choc septique réfractaires, un bolus de 1 mg de terlipressine a entraîné une augmentation significative de la pression artérielle moyenne et une baisse proportionnelle du débit cardiaque sans effet sur la perfusion périphérique ou sur le rythme cardiaque [52]. Une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires a été décrite dans un modèle animal, ce qui pourrait limiter l'utilisation de la terlipressine dans le choc septique chez l'être humain et la distinguer des effets de l'AVP [53]. Néanmoins, une étude chez le mouton endotoxémique n'a pas démontré d'augmentation de la pression de l'artère pulmonaire durant une perfusion continue de terlipressine [54]. L'AVP demeure donc l'agent de choix dans le contexte de choc distributif résistant aux catécholamines standards comparativement à la terlipressine.

### *Conclusion*

Lors d'un choc septique réfractaire aux catécholamines, l'administration continue d'une dose dite physiologique (0,04–0,08 UI/minute) d'AVP est susceptible de rétablir les pressions artérielles moyennes chez certains patients, sans effets significatifs sur le débit et la fréquence cardiaque. Dans ce contexte, en corrigeant le déficit acquis de cette hormone endogène, il est possible de diminuer les doses de catécholamines utilisées et peut-être les tachyarythmies associées. De plus, l'AVP peut avoir des effets bénéfiques sur la fonction rénale en augmentant le débit urinaire. Toujours dans ce contexte septique, elle pourrait aussi diminuer la pression de l'artère pulmonaire et peut-être la perméabilité pulmonaire améliorant ainsi les échanges gazeux. Les propriétés procoagulantes et corticotropes de l'AVP restent à étudier dans ce contexte. Il existe un risque potentiel, mais probablement faible, d'ischémie splanchnique, coronarienne et cutanée, quand l'AVP est utilisée à des doses physiologiques. Seules

des études prospectives, randomisées et contrôlées permettront de préciser l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de la vasopressine dans le choc septique.

## TABLEAU I

### Récepteurs de la vasopressine

	Récepteur V <sub>1</sub>	Récepteur V <sub>3</sub>	Récepteur V <sub>2</sub>
<b>Couplage</b>	Gq/Phospholipase C		Gs/adénylyl cyclase
<b>Messageur</b>	Inositol triphosphate et diacylglycerol		AMP cyclique
<b>Localisation</b>			
<b>Principale</b>	Cellules musculaires lisses	Adénohypophyse	Tubules collecteurs rénaux
<b>Secondaire</b>	Cortex/médulla surrénalien, foie, rein, cerveau, rate, vessie, myomètre	Médulla de la glande surrénale	Plaquettes Endothélium
<b>Effet</b>			
<b>Principal</b>	Vasoconstriction	Sécrétion ACTH	Réabsorption eau
<b>Secondaire</b>	Sécrétion CRH, cortisol et aldostérone	Sécrétion catécholamines	Agrégation plaquettaire

**Tableau II**

## Effets hémodynamiques de la vasopressine dans le choc septique

Études	Type	Patients	Intervention	PAM	DC	RC	Catécholamines
Holmes CL, et al., 2001	Série de cas Rétrospectif	CS n = 45	VAP 0,05 UI/min 48 heures	↑ 18 %	↓ 11 %	↑ xx %	↓ 33 %
Dünser MW, et al., 2001	Série de cas Rétrospectif	CS CRPCC n = 60	VAP 0,06-0,1 UI/min 72 heures	↑ 37 %	↓ 23 %	↓ 25 %	↓ 76 %
Landry DW, et al., Circulation 1997	Série de cas Prospectif	CS n = 10	VAP 0,01 UI/min 24 heures	↑ 42 %	↓ 12 %	=	?
Landry DW, et al., CCM 1997	Série de cas Prospectif	CS n = 5	VAP 0,04 UI/min	↑ 39 %	↓ 11 %	↓ 3 %	↓ 13 %
Tsuneyoshi I, et al., 1999	Série de cas Prospectif	CS n = 16	VAP 0,04 UI/min 16 heures	↑ 28 %	=	=	?
Malay MB, et al., 1997	ERC Double insu Groupe placebo	CS n = 10	VAP 0,04 UI/min 24 heures	↑ 23 %	↓ 5 %	↓ 2 %	↓ 100 %
Patel BM, et al., 2002	ERC Double insu Groupe placebo	CS n = 24	VAP 0,01-0,08 UI/min 4 heures	=	=	=	↓ 79 %
Dünser MW, et al., 2003	ERC Groupe NA	CS n = 48	VAP 0,08 UI/min NA 2-16 µg/min 48 heures	↑ 28 %	=	↓ 19 %	↓ 60 %

ERC = Étude randomisée contrôlée

CS = Choc septique

CPCC= Choc distributif post-chirurgie cardiaque

PAM = Pression artérielle moyenne

DC = Débit cardiaque

RC = Rythme cardiaque

NA = Noradrénaline

## RÉFÉRENCES

[1] Anonyme. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864–74.

[2] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303–10.

[3] Holmes CL, Patel BM, Russel JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001;120:989–1002.

[4] Muders F, Elsner D, Jandeleit K, Bahner U, Kromer EP, Kirst I, et al. Chronic ACE inhibition by quinapril modulates central vasopressinergic system. *Cardiovasc Res* 1997;34:575–81.

[5] Standaert DG, Cechetto DF, Needleman P, Saper CB. Inhibition of the firing of vasopressin neurons by atriopeptin. *Nature* 1987;329:151–3.

[6] Kasting NW, Mazurek MF, Martin JB. Endotoxin increases vasopressin release independently of known physiologic stimuli. *Am J Physiol* 1985;248:E420–4.



- [7] Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G. Perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress: pathophysiologic implications. *Ann NY Acad Sci* 2000;917:825–34.
- [8] Share L, Kimura T, Matsui K, Shade RE, Crofton JT. Metabolism of vasopressin. *Fed Proc* 1985;44:59–61.
- [9] Matsui K, Share L, Brooks DP, Crofton JT, Rockhold RW. Splanchnic clearance of plasma vasopressin in the dog: evidence for perihepatic extraction. *Am J Physiol* 1983;245:E611–5.
- [10] Birnbaumer M. Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:406–10.
- [11] Fox AW, May RE, Mitch WE. Comparison of peptide and nonapeptide receptor-mediated responses in the rat tail artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:282–9.
- [12] Garcia-Villalon AL, Gracia JL, Fernandez N, Monge L, Gomez B, Dieguez G. Regional differences in the arterial response to vasopressin: role of endothelial nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1996; 118:1848–54.
- [13] Steckel RJ, Kolin A, MacAlpin RN, Snow HD, Juillard GF, Tesler AS, et al. Differential effects of pitressin on blood flow and oxygen extraction in canine vascular beds. *AJR Am J Roentgenol* 1978;130:1025–32.

[14] Mannucci PM, Remuzzi G, Pusineri F, Lombardi R, Valsecchi C, Mecca G, et al. Deamino-8-D-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 1983;308:8–12.

[15] Wilson MF, Brackett DJ, Hinshaw LB, Tompkins P, Archer LT, Benjamin BA. Vasopressin release during sepsis and septic shock in baboons and dogs. *Surgery Gynecol Obstet* 1981;153:869–72.

[16] Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton Jr RC, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1122–5.

[17] Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:1752–8.

[18] Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, et al. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:497–500.

[19] Sklar AH, Schrier RW. Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev* 1983;63:1243–80.

[20] Annane D, Trabold F, Sharshar T, Jarrin I, Blanc AS, Raphael JC, et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:458–65.

- [21] Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:1279–82.
- [22] Malay MB, Ashton Jr RC, Landry DW, Townsend RN. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999;47:699–703.
- [23] Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, PajkW, et al. The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. *Anesth Analg* 2001;93:7–13.
- [24] Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 2001;27:1416–21.
- [25] Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle 3rd WA. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:487–93.
- [26] Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96:576–82.
- [27] Dünser MW, MayrAJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, PajkW, et al. Arginine vasopresin in advanced vasodilatory shock: prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003;107:2313–9.

- [28] Imperiale TF, Teran JC, McCullough AJ. A meta-analysis of somatostatin vs vasopressin in the management of acute esophageal variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1995;109:1289–94.
- [29] Wilson MF, Brackett DJ, Archer LT, Hinshaw LB. Mechanisms of impaired cardiac function by vasopressin. *Ann Surg* 1980;191:494–500.
- [30] Mauro VF, Bingle JF, Ginn SM, Jafri FM. Torsade de pointes in a patient receiving intravenous vasopressin. *Crit Care Med* 1988;16: 200–1.
- [31] Stein LB, Dabezies MA, Silverman M, Brozena SC. Fatal torsade de pointes occurring in a patient receiving intravenous vasopressin and nitroglycerin. *J Clin Gastroenterol* 1992;15:171–4.
- [32] Eisenman A, Armali Z, Enat R, Bankir L, Baruch Y. Low-dose vasopressin restores diuresis both in patients with hepatorenal syndrome and in anuric patient with end-stage heart failure. *J Intern Med* 1999; 246:183–90.
- [33] Ishikawa SE, Schrier RW. Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion. *Clin Endocrinol* 2003;58:1–17.
- [34] Rudichenko VM, Beierwaltes WH. Arginine vasopressine-induced renal vasodilatation mediated by nitric oxide. *J Vasc Res* 1995;32: 100–5.

- [35] Franchini KG, Cowley Jr AW. Renal cortical and medullary blood flow responses during water restriction: role of vasopressin. *Am J Physiol* 1996;270:R1257–64.
- [36] Schrier RW, Cadnapaphornchai MA. Renal aquaporin water channels : from molecules to human diseases. *Prog Biophys Mol Biol* 2003;81:117–31.
- [37] Walter R SC, Mehta PK, Boonjarern S, et al. Conformation considerations of vasopressin as a guide to development of biological probes and therapeutic agents. In: Andreotti TE, Grantham JJ, Rector FC, editors. *Disturbances in body fluids osmolality*. Bethesda Md: Am Physiol Soc; 1977. p. 1–36.
- [38] Lévy B, Vallée C, Lauzier F, Tremblay A, Plante G, Mallie JP, et al. Effets comparés de la vasopressine, de la noradrénaline et de la L-canavanine dans le choc endotoxinique. *Réanimation* 2002; 10(suppl 1):53S.
- [39] Guzman JA, Rosado AE, Kruse JA. Vasopressin vs norepinephrine in endotoxic shock: systemic, renal, and splanchnic hemodynamic and oxygen transport effects. *J Appl Physiol* 2003;95:803–9.
- [40] Hall LG, Oyen LJ, Taner CB, Afessa B, Cullinane DC, Baird TK, Sawyer MD. Vasopressin compared to dopamine and norépinéphrine as first-line vasopressor for septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29(suppl):A61 [abstract].

[41] Loeckinger A, Kleinsasser A, Wenzel V, Mair V, Keller C, Kolbitsch C, et al. Pulmonary gas exchange after cardiopulmonary resuscitation with either vasopressine or epinephrine. *Crit Care Med* 2002; 30:2059–62.

[42] Nicco C, Wittner M, DiStefano A, Jounier S, Bankir L, Bouby N. Chronic exposure to vasopressin upregulates Enac and sodium transport in the renal collecting duct and the lung. *Hypertension* 2001;38: 1143–9.

[43] Mitaka C, Hirata Y, Nagura T, Tsunoda Y, Amaha K. Beneficial effect of atrial natriuretic peptide on pulmonary gas exchange in patients with acute lung injury. *Chest* 1998;114:223–8.

[44] Sun Q, Dimopoulos G, Nguyen DN, Tu Z, Nagy N, Hoang AD, et al. Low-dose vasopressin in the treatment of septic shock in sheep. *American Journal of Respiratory and Crit Care Med* 2003;168:481–6.

[45] Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038–45.

[46] Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama* 2002;288:862–71.

[47] Raff H, Merrill DC, Skelton MM, Brownfield MS, Cowley Jr AW. Control of adrenocorticotropin secretion and adrenocortical sensitivity in neurohypophysectomized conscious dogs: effects of acute and chronic vasopressin replacement. *Endocrinology* 1988;122:1410–8.

[48] Kaufmann JE, Vischer UM. Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP). *J Thromb Haemost* 2003;1:682–9.

[49] Haslam RJ, Rosson GM. Aggregation of human blood platelets by vasopressin. *Am J Physiol* 1972;223:958–67.

[50] Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, Pajk W, Barbara F, Knotzer H, et al. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock : incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2003;31:1394–8.

[51] Wenzel V, Lindner KH. Employing vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and vasodilatory shock as a lifesaving vasopressor. *Cardiovasc Res* 2001;51:529–41.

[52] O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norépinéphrine resistant septic shock. *Lancet* 2002;359:1209–10.

[53] Scharte M, Meyer J, Van Aken, Bone HG. Hemodynamic effects of terlipressin (a synthetic analog of vasopressin) in healthy and endotoxemic sheep. *Crit Care Med* 2001;29:1756–60.

[54] Westphal M, Stubbe H, Sielenkämper AW, Borgulya R, Van Aken H, Ball C, Bone H-G. Terlipressin dose response in healthy and endotoxemic sheep: impact on cardiopulmonary performance and global oxygen transport. *Intensive Care Med* 2003;29:301–8.



## ABSTRACT

### *Objective*

To compare the effects of arginine-vasopressin and norepinephrine on hemodynamic variables, organ dysfunction and adverse events in early hyperdynamic septic shock.

### *Design and setting*

Randomized, controlled, open-label trial.

### *Patients and participants*

Twenty-three patients with early (12 hours) hyperdynamic septic shock in 2 teaching hospitals.

### *Interventions*

Arginine-vasopressin ( $0.04\text{-}0.20\text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $n = 13$ ) as a single agent or norepinephrine ( $0.1\text{-}2.8\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $n = 10$ ) infusion for 48 hours to achieve mean arterial pressure  $\geq 70$  mmHg.

### *Measurements and results*

Hemodynamic parameters and sequential organ failure assessment (SOFA) score were measured. Arginine-vasopressin and norepinephrine equally increased mean arterial pressure over 48 hours (arginine-vasopressin:  $p = 0.004$ , norepinephrine:  $p = 0.02$ ), but norepinephrine was required in 36 % of arginine-vasopressin patients at 48 hours. Compared to baseline, arginine-vasopressin increased systemic vascular resistance ( $p = 0.002$ ), decreased exposure to norepinephrine ( $p = 0.04$ ), decreased cardiac output ( $p$

= 0.02) by decreasing heart rate ( $p=0.009$ ), increased creatinine clearance ( $p = 0.04$ ) and improved SOFA score ( $p = 0.04$ ).  $PrCO_2 - PaCO_2$  difference remained stable throughout the study. One arginine-vasopressin patient developed an acute coronary syndrome with dose-dependant ECG changes. Three patients in both groups died during their ICU stay.

### *Conclusion*

In early hyperdynamic septic shock, high dose of arginine-vasopressin when used as a single agent fails to increase mean arterial pressure in the first hour, but maintains it > 70 mm Hg in two-thirds of patients at 48 hours. Arginine-vasopressin decreases norepinephrine exposure, has no effect on  $PrCO_2-PaCO_2$  difference and improves renal function and SOFA score.

### **DESCRIPTOR**

SIRS/sepsis: clinical studies

### **KEY WORDS**

Vasopressin; Norepinephrine; Shock, Septic; Sepsis; Kidney Failure, Acute; Multiple Organ Failure

## INTRODUCTION

Severe sepsis is the 10<sup>th</sup> leading cause of death in the United States (1) with an incidence rate of 3.0 per 1000 population·year (2). The mortality rate remains high (up to 30 %) (2) and may reach 55 % in septic shock (3).

Fluid management, antibiotics, source control, vasopressors, inotropes, activated protein C and low-dose corticosteroids in selected patients are the foundations of septic shock treatment. Recently, early goal-directed therapy (4) has also figured among the most important components of initial septic shock management. However, no particular vasopressor in the early resuscitation phase of septic shock has proven to be superior in improving clinical outcome (5).

Use of exogenous arginine-vasopressin infusion in catecholamine-refractory shock has become popular since the description of relative vasopressin depletion in patients with septic shock compared to cardiogenic shock (6). Subsequently, vasopressin deficiency was shown to occur approximately 36 hours after the onset of septic shock (7). Thereafter, uncontrolled trials and retrospective cohort studies have provided some understanding of the pharmacological effects of a replacement dose of arginine-vasopressin (8-16). Indeed, arginine-vasopressin has been reported to i) increase mean arterial pressure (9, 10, 12-16); ii) slightly decrease (10, 11-13, 15) or maintain (12, 14) cardiac output; iii) improve short-term urine output (14-16) and creatinine clearance; iv) enhance gastric-arterial PCO<sub>2</sub> (PrCO<sub>2</sub> – PaCO<sub>2</sub>) difference (11, 12) and v) decrease catecholamine requirements (13, 15, 16). The catecholamine-sparing properties (17-19) and possible reno-protective (18) effects of arginine-vasopressin were also confirmed in small randomized controlled trials (17-19), although the safety of arginine-vasopressin on cardiac output and splanchnic perfusion

still remains a matter of debate. To date, no trial has examined the usefulness of arginine-vasopressin as part of early management of hyperdynamic septic shock. Thus, the purpose of this study was to evaluate the effects of arginine-vasopressin on mean arterial pressure, other hemodynamic variables and organ dysfunction when used to replace norepinephrine in the early resuscitation phase of hyperdynamic septic shock.

## MATERIALS AND METHODS

### *Patients*

The study was performed at the Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke - Hôpital Fleurimont (Sherbrooke, Canada) and at the Centre Hospitalier Universitaire de Nancy - Hôpital Central, Service de réanimation médicale (Nancy, France) between August 2000 and June 2004. The second recruiting centre experienced temporary inability to recruit because arginine-vasopressin was retired for intravenous use in France. Local institutional ethics committees approved the study and informed consent was obtained from the next of kin.

Patients were eligible if they i) met criteria for septic shock (20), ii) had at some point a mean arterial pressure  $\leq 60$  mmHg after at least a 1000 ml crystalloid bolus, iii) were on vasopressors for less than 12 hours before randomization, iv) had a pulmonary artery occlusion pressure  $\geq 12$  mmHg and v) had a cardiac index  $\geq 3$  L $\cdot$ min<sup>-1</sup> $\cdot$ m<sup>-2</sup>. If informed consent was rapidly obtained, hypotensive patients were randomized prior exposure to any vasoactive drug. Patients younger than 16 years old, receiving chronic dialysis, not expected to survive more than 48 hours and pregnant patients were excluded.

### *Protocol*

A computer-generated block randomization list for each center was prepared by a pharmacist not involved in patient recruitment. Randomization was concealed using numbered, opaque sealed envelopes.

Patients were allocated to open-label arginine-vasopressin (0.04 to 0.20 U $\cdot$ min<sup>-1</sup>) (Ferring Inc, Toronto, Ontario) or norepinephrine (norepinephrine bitartrate) (0.1-

2.8  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) (Sabex, Boucherville, Québec), which was infused in a central venous catheter to maintain a mean arterial pressure above 70 mmHg. Other vasopressive drugs were tapered and weaned as the experimental drug was increased. When maximal dosage of the experimental drug (0.20  $\text{U}\cdot\text{min}^{-1}$  for arginine-vasopressin and 2.8  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  for norepinephrine) was reached, administration of the other drug (either norepinephrine or arginine-vasopressin) was allowed as rescue therapy if the mean arterial pressure was still below 70 mmHg. Dobutamine was used if cardiac index decreased below 3  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$  despite adequate volume resuscitation. Either colloids (albumin 25%, Bayer Inc, Toronto, Ontario; pentastarch 10% Bristol-Myers-Squibb Canada Inc, Montréal, Québec) or crystalloids were used to maintain pulmonary artery occlusion pressure greater than 12 mmHg. Within 24 hours after randomization, an ACTH stimulation test was performed in all patients by injecting 250  $\mu\text{g}$  of ACTH and by measuring cortisol before, 30 minutes and 60 minutes after the injection. Relative adrenal insufficiency was defined by a response of 9  $\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$  or less. Non-responders and chronic corticosteroid users were treated with hydrocortisone 50 mg IV every 6 hours for at least one week (21). Antibiotic use, surgical management of infection, insulin, sedation, analgesia, transfusions and other supportive treatments were at the discretion of the ICU team.

Hemodynamic monitoring included radial and pulmonary arterial catheters (Edwards Life Sciences, Irvine CA). Parameters were measured at 0, 1, 6, 12, 24 and 48 hours after protocol initiation. Since all patients were mechanically ventilated, pressures were measured at end-expiration. Cardiac index was obtained by thermodilution. Mean cardiac index was calculated after performing 3 measurements with 10 ml of dextrose water (5%) at room temperature ( $< 22^{\circ}\text{C}$ ) injected in less than 2 seconds. Gastric tonometry was performed after insertion of a TRIP<sup>®</sup> catheter (16F)

by nasogastric route (Tonocap<sup>®</sup>, Tonometrics, Datex-Ohmeda, Madison WI). Enteral nutrition was not allowed for the first 24 hours and was discontinued 8 hours prior to the last tonometric measurement at 48 hours.

Arterial blood gases, pulmonary artery blood gases and lactate concentration were obtained for each cardiac index measurement. The PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio, creatinine clearance, bilirubin, platelet count, and modified Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, were measured at 0, 12, 24 and 48 hours. Modified SOFA score was determined without considering the neurological component, as all patients were sedated. While the cardiovascular component of the SOFA score considers catecholamine (but not arginine-vasopressin) use as a marker of organ dysfunction, additional points were prospectively assigned to arginine-vasopressin patients not on norepinephrine to avoid a vasopressor-selection bias (i.e.: 2 points if arginine-vasopressin infusion  $\leq 0.04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$  and 3 points if  $> 0.04 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Creatinine clearance was based on 2 hour urine collection.

Adverse reactions such as acute coronary syndromes, arrhythmias, clinically significant gut and skin ischemia were prospectively and systematically recorded in each group by a physician not involved in the study. Acute coronary syndrome was *a priori* described as an increase of troponin I level above the normal threshold combined with ECG changes (ST segment elevation or depression of  $\geq 1\text{mV}$  or a T wave inversion of  $\geq 2 \text{ mV}$ ).

### *Statistical analysis*

We respected the intention-to-treat principle by analyzing all patients according to their initial assignment. Data are expressed as mean  $\pm$  SD or median [interquartile range]. Normality was assessed with the Shapiro-Wilks test for each

variable. Baseline characteristics were compared using the unpaired Student *t* test for quantitative variables and the Fisher exact test for categorical variables. Differences within groups were analyzed by one-way analysis of variance for parametric variables. We used the Dunnett's method for comparisons with baseline when time-effect was significant. For non-parametric variables (vasoactive drugs requirements and alanine transaminase levels), we used the Kruskal-Wallis test for comparison within groups and the Mann-Whitney U test with Bonferroni adjustment for comparisons between pairs. Differences between groups were analyzed by linear mixed-effects models to consider death-related dropouts. All comparisons with a p-value less than 0.05 were considered as statistically significant.



## RESULTS

### *Baseline*

Baseline characteristics of patients are shown in Table 1. Except for higher bilirubin levels in the arginine-vasopressin group ( $p=0.03$ ), no major significant differences were observed between study groups at randomization. Characteristics between patients enrolled in Canada (18 patients) and France (5 patients) were also similar (data not shown). One patient was allocated to the norepinephrine group without obtaining consent. Because the next of kin refused to give consent for the insertion of pulmonary arterial catheter, this patient was excluded. No patients required continuous renal replacement therapy throughout the study. Eight patients in each group received corticosteroids. Although not statistically significant, patients in the arginine-vasopressin group were more often receiving chronic corticosteroids for medical reasons before randomization (5 vs. 2,  $p = 0.41$ ). However, more patients in the norepinephrine group developed relative adrenal insufficiency within the first 24 hours of septic shock (6 vs. 3,  $p = 0.32$ ). Resuscitation fluid amounts infused prior to inclusion were similar in both groups (arginine-vasopressin group: 4.37 [2.20-4.54] liters; norepinephrine group: 3.87 [3.22-5.72] liters,  $p=0.42$ ).

### *Hemodynamic parameters*

Hemodynamic parameters and vasoactive drug requirements were similar at the onset of drug infusion (Table 2.). Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure and mean pulmonary artery pressure remained stable over time and were similar in each group. In both groups, the mean arterial pressure increased over time and was statistically different at the end of the study compared with baseline

(arginine-vasopressin:  $p = 0.004$ , norepinephrine:  $p = 0.02$ ). No differences were observed between groups ( $p = 0.74$ ). There was a transient decrease in cardiac index among patients receiving arginine-vasopressin, which was significant at 1, 6 and 12 hours ( $p = 0.02$  versus baseline) and was associated with a sustained increase in systemic vascular resistance ( $p = 0.002$ ) (Table 2). In addition, there was a decrease in  $O_2$  delivery at 48 hours in the arginine-vasopressin group ( $p = 0.01$ ) (Table 3). There was no overall difference in cardiac index,  $O_2$  delivery and consumption in the norepinephrine group. Norepinephrine dosage was lower in the arginine-vasopressin group at the end of the study compared to baseline ( $p = 0.04$ ) (Table 4), but 85 % of vasopressin-infused patients received norepinephrine at some point because their mean arterial pressure was  $< 70$  mm Hg despite maximal dose of arginine-vasopressin ( $0.2 \text{ U} \cdot \text{min}^{-1}$ ). No patients in norepinephrine group received rescue arginine-vasopressin therapy. Three patients in both groups required dobutamine.

#### *Organ dysfunction*

Organ dysfunction measurements are shown in Table 3. As opposed to the norepinephrine group, arginine-vasopressin patients exhibited a lower modified SOFA score at the end of the experiment ( $p = 0.04$ ). This observation associated with an improvement of creatinine clearance at 24 hours in the arginine-vasopressin group ( $p = 0.04$ ) that was not observed in the norepinephrine ( $p = 0.46$ ). Baseline bilirubin levels was higher in the arginine-vasopressin group in comparison to the norepinephrine group ( $p = 0.03$ ), but this gap remained unchanged throughout the study and was not associated with a difference of alanine transaminase levels. No difference was observed either between or within groups in terms of  $\text{PrCO}_2 - \text{PaCO}_2$  difference and platelet count.

### *Adverse events*

Overall, 3 patients in both groups died during ICU stay (ICU mortality rate: arginine-vasopressin group = 23.1 % versus norepinephrine group = 30 %,  $p = 1.00$  with Fisher exact test). Three patients died during the study protocol; 2 in the arginine-vasopressin group and 1 in the norepinephrine group. In each case, death was attributed to refractory shock. In one instance, a marked increase in  $\text{PrCO}_2 - \text{PaCO}_2$  difference was observed while the patient was receiving arginine-vasopressin at 0.2 UI/min. However, an autopsy limited to the abdomen and performed by a pathologist unaware of group assignment reported neither macroscopic nor microscopic evidence of mesenteric ischemia. No such event occurred with the other patients. No cutaneous ischemia was observed in either group.

One acute coronary syndrome occurred during the protocol in each group, with a maximal troponin I level of 0.8  $\mu\text{g/L}$  in the arginine-vasopressin patient and of 0.6  $\mu\text{g/L}$  in the norepinephrine patient. The latter patient had stable coronary artery disease. Coronary angiography demonstrated severe right coronary and circumflex stenosis. The arginine-vasopressin patient had no cardiovascular disease prior to admission and an angiogram performed during infusion of arginine-vasopressin at 0.2 UI/min revealed an occlusion of a small marginal artery. ECG changes (ST segment depression in lateral precordial leads) subsequently disappeared after tapering the arginine-vasopressin infusion to 0.04 UI/min. None of these patients developed Q waves and CK levels remained normal. No tachyarrhythmia was observed during the first 48 hours.

## DISCUSSION

In this randomized trial, high-dose arginine-vasopressin alone did not maintain the mean arterial pressure above 70 mmHg in the early resuscitation phase of hyperdynamic septic shock in most patients. Although patients were exposed to relatively lower doses of norepinephrine, no exquisite sensitivity to arginine-vasopressin was observed. Indeed, more than half of vasopressin-infused patients were still on norepinephrine and required the maximal dose of arginine-vasopressin after 1 hour and one-third were still on norepinephrine at 48 hours. Patients enrolled in this trial were in septic shock since less than 12 hours. Since vasopressin depletion is believed to occur 36 hours from the onset of septic shock (7), enrolled patients may have not been vasopressin depleted. We did not measure vasopressin levels and the dose used probably led to supranormal vasopressin levels. On the other hand, the relationship between circulating vasoactive hormones and pharmacological effects is complex. Jochberger et al (22) recently demonstrated that there was no correlation between vasopressin serum levels and hemodynamic parameters in critically ill patients. Moreover, decreased vasopressin sensitivity, partly related to receptor down-regulation (23), has been recently demonstrated during septic shock (24).

However, this trial demonstrates that arginine-vasopressin, in contrast to norepinephrine infusion, improved SOFA scores in early septic shock. Rapid improvement of SOFA score has been associated with lower mortality rates (25-27). More specifically, improvement in renal dysfunction from baseline to day 1 is an independent predictor of 28-day survival (25). In this trial, improved SOFA score in vasopressin-treated patients can mainly be attributed to its effect on renal function. Vasopressin-induced favorable effects on renal function have been previously

described in a randomized double-blind trial (18) and are supported by experimental data (28). Arginine-vasopressin increases renal blood flow in endotoxic animals (28-29) independently of its effect on mean arterial pressure (18, 29). Unlike norepinephrine, arginine-vasopressin exhibits selective vasoconstrictive properties on the efferent arteriole (30) and vasodilatory effects on the afferent arteriole which are thought to be related to nitric oxide production (31). As for norepinephrine, this overall effect on renal microperfusion can be blunted by using higher doses of arginine-vasopressin (32).

Arginine-vasopressin increased systemic vascular resistance and was a valuable norepinephrine-sparing agent. It decreased cardiac index by lowering heart rate rather than stroke volume. It also reduced O<sub>2</sub> delivery without affecting SvO<sub>2</sub> or lactate levels. These results are consistent with those of Albanèse et al (33), who used 1 mg terlipressin, a vasopressin analog with a 6 hours half-life. Three small randomized trials (17-19) failed to show any adverse effect of arginine-vasopressin on cardiac output, in opposition to case series (11-13, 15). In fact, Luckner et al recently demonstrated that decreased cardiac index induced by arginine-vasopressin was mainly observed in patients with hyperdynamic circulation (8), as were our patients. Contrary to Holmes et al (15), who used arginine-vasopressin dosage as high as 0.6 U·min<sup>-1</sup> in some cases, no life-threatening decrease in cardiac index was observed after initiation of high-dose arginine-vasopressin in this trial. On the other hand, one patient developed vasopressin-induced acute coronary syndrome, although ischemic ECG changes disappeared upon reduction in the amount of arginine-vasopressin infused, which is consistent with dose-dependent coronary vasoconstriction observed in experimental models (34, 35).

As opposed to Luckner et al., (8), we did not find that arginine-vasopressin impaired liver function by inducing cholestasis and increasing liver enzymes. No  $\text{PrCO}_2\text{-PaCO}_2$  difference deterioration was observed, as opposed to Klinzing et al (11) who used similar arginine-vasopressin doses previously described to reduce bleeding from ruptured esophageal varices (36) (mean dose  $0.47 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ , maximal dose of  $1.8 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ ). In this respect, our results confirm those observed previously in 2 randomized controlled trials (17, 18). Furthermore, deleterious effects of arginine-vasopressin on splanchnic perfusion might be explained by inadequate fluid resuscitation (37).

Even with large doses of arginine-vasopressin, mean pulmonary artery pressure and resistance did not change over time in this trial when compared to the norepinephrine group. Animal experiments demonstrated that low-dose arginine-vasopressin, which activates endothelial isoforms of nitric oxide synthase via endothelial oxytocin receptors (38), induces pulmonary vasodilatation (39) and decreases lung hyperpermeability induced by endotoxin (28). The former effect is not sustained with higher levels of vasopressin ( $> 300 \text{ pg/ml}$ ) (40), whereas recent clinical data showed that  $0.04$  to  $0.1 \text{ U/min}$  arginine-vasopressin dosages did not change or slightly decreased (13-15, 17) contrary to terlipressin that enhances pulmonary artery pressures (33).

To our knowledge, this is the first trial evaluating the effects of arginine-vasopressin infusion in the first 12 hours of hyperdynamic septic shock. Previous trials used arginine-vasopressin as a rescue therapy for refractory septic shock (17-19) or after equivocal delay from sepsis onset (11). This study has several limitations. The unblinded design may have introduced confounders and influenced measurements despite the fact that many measured variables are not prone to subjective

interpretation. Also, the small sample size precludes definitive conclusions about the potential effect of arginine-vasopressin on clinically important benefits (such as less need for renal replacement or lower mortality suggested by improved renal function and SOFA scores) or clinically important harms (such as splanchnic and coronary adverse effects).

## CONCLUSION

In this multicenter concealed, open-label randomized trial in early hyperdynamic septic shock, initial management with high-dose arginine-vasopressin used as a single vasopressor agent initially failed to maintain the mean arterial pressure above 70 mm Hg. Nevertheless, arginine-vasopressin is a norepinephrine-sparing agent that decreases cardiac index mainly by decreasing heart rate rather than cardiac contractility. Arginine-vasopressin may have favorable effects on renal function that translate into a lower modified SOFA score at 48 hours. Although not designed to comprehensively assess gastrointestinal effects, no deterioration of  $\text{PrCO}_2$  –  $\text{PaCO}_2$  difference was observed in the arginine-vasopressin group. Before becoming a standard of care in the management of early hyperdynamic septic shock, arginine-vasopressin needs to be further evaluated in a large double-blind randomized controlled trial to determine its effects on overall morbidity and mortality.



## **ACKNOWLEDGMENTS**

The authors would like to thank Dr Deborah Cook for reviewing the manuscript and Drs Julie Abel, Dominique Bérard, Claude Cyr, Eric Deland, Sophie Laflamme, Marcel Martin and Catherine St-Pierre for their help in recruiting patients.

## TABLES AND GRAPHS

<b>Table 1. Baseline characteristics</b>			
	<i>AVP</i> <i>n = 13</i>	<i>NE</i> <i>n = 10</i>	<i>P value</i>
<b>Age, years</b>	51.2±17.2	58.1±17.5	0.35
<b>Males</b>	6	8	0.20
<b>Body mass index, kg·m<sup>-2</sup></b>	25.7±6.7	25.0±3.8	0.73
<b>Recent surgical history</b>	3	3	1.00
<b>Site of infection</b>			0.80
<i>Lung</i>	7	4	
<i>Abdomen</i>	4	4	
<i>Other</i>	2	2	
<b>Gram staining of bacterial pathogen</b>			0.93
<i>Gram-negative</i>	3	3	
<i>Gram-positive</i>	7	4	
<i>Mixed</i>	2	2	
<i>Unknown</i>	1	1	
<b>APACHE II score</b>	22.8±3.4	23.5±4.2	0.65
<b>Modified SOFA score</b>	8.5±1.4	9.3±1.4	0.17
<b>Chronic corticosteroid use (%)</b>	5 (38)	2 (20)	0.41
<b>Relative adrenal insufficiency (%)</b>	3/8 (38)	6/8 (75)	0.31
<b>Overall corticosteroid use (%)</b>	8 (62)	8 (80)	0.41
<b>Drotrecogin alpha use (%)</b>	2 (15)	3 (30)	0.62
<b>Time from onset of septic shock to baseline measurements (hours)</b>	7.4±5.4	8.2±6.2	0.74

Mean ± standard deviation

AVP = arginine-vasopressin

NE = norepinephrine

<b>Table 2. Hemodynamic parameters</b>								
	<i>Baseline</i>	<i>1 hour</i>	<i>6 hours</i>	<i>12 hours</i>	<i>24 hours</i>	<i>48 hours</i>	P over time	P between group
<b>MAP, mm Hg</b>								0.74
<i>AVP</i>	72±7	74±8	75±7	74±12	81±11*	78±12*	0.004	
<i>NE</i>	68±10	72±5	72±8	73±6	77±6	81±9*	0.02	
<b>Heart rate, beats·min<sup>-1</sup></b>								0.47
<i>AVP</i>	118±16	105±16	100±15*	97±17*	96±20*	93±21*	0.009	
<i>NE</i>	109±23	108±22	104±22	105±20	101±19*	96±18*	0.79	
<b>MPAP, mm Hg</b>								0.24
<i>AVP</i>	30±5	28±6	26±7	27±7	28±5	27±8	0.71	
<i>NE</i>	30±11	29±8	27±8	30±8	26±6	34±5	0.52	
<b>Cardiac index, ml·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup></b>								0.13
<i>AVP</i>	4.6±1.0	3.6±1.1*	3.7±0.7*	3.7±0.5*	4.2±0.8	3.7±0.9	0.02	
<i>NE</i>	4.4±1.4	4.3±1.4	4.3±1.7	4.4±1.8	4.5±1.8	3.7±1.6	0.96	
<b>Stroke volume index, ml·beat<sup>-1</sup></b>								0.39
<i>AVP</i>	39.9±9.7	34.9±10.8	38.1±12.0	38.9±9.2	44.7±9.0	41.8±13.3	0.35	
<i>NE</i>	40.8±11.5	40.1±12.9	41.3±14.5	41.6±13.8	44.3±12.8	41.3±13.7	0.99	
<b>CVP, mm Hg</b>								0.11
<i>AVP</i>	10±4	12±5	12±6	12±5	10±4	12±5	0.87	
<i>NE</i>	13±7	12±5	12±6	12±3	13±4	15±3	0.91	
<b>PAOP, mm Hg</b>								0.40
<i>AVP</i>	13±5	15±4	16±6	14±5	13±5	14±4	0.66	
<i>NE</i>	14±5	14±5	14±5	14±4	15±5	17±2	0.84	
<b>SVRI, dynes·sec·cm<sup>5</sup>·m<sup>-2</sup></b>								0.32
<i>AVP</i>	985±227	1414±397*	1409±316*	1369±306*	1384±246*	1501±361*	0.002	
<i>NE</i>	1108±392	1225±380	1256±399	1258±453	1255±342	1576±396	0.39	
<b>PVRI, dynes·sec·cm<sup>5</sup>·m<sup>-2</sup></b>								0.42
<i>AVP</i>	310±142	304±144	236±166	291±125	305±106	320±233	0.79	
<i>NE</i>	306±159	309±181	307±250	364±298	223±126	416±221	0.62	

Mean ± standard deviation

AVP = arginine-vasopressin

MPAP = mean pulmonary artery pressure

CVP = central venous pressure

SVRI = systemic vascular resistance index

\*Significant effect versus baseline

Median (interquartile range)

NE = norepinephrine

CO = cardiac output

PAOP = pulmonary artery occlusion pressure

PVRI = pulmonary vascular resistance index

<b>Table 3. Organ dysfunction</b>						
	<i>Baseline</i>	<i>12 hours</i>	<i>24 hours</i>	<i>48 hours</i>	P over time	P between group
<b>Lactate (mmol·L<sup>-1</sup>)</b>						0.27
<i>AVP</i>	2.87±0.75	2.75±0.79	2.26±0.70	2.25±0.67	0.11	
<i>NE</i>	3.33±1.75	2.90±2.44	2.74±2.04	2.49±1.26	0.81	
<b>SvO<sub>2</sub> (%)</b>						0.87
<i>AVP</i>	68±8	66±6	65±6	65±8	0.66	
<i>NE</i>	65±7	68±9	68±8	65±7	0.74	
<b>Indexed O<sub>2</sub> delivery, ml·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup></b>						0.23
<i>AVP</i>	581±124	462±108*	506±121	423±103*	0.01	
<i>NE</i>	537±143	630±327	537±192	474±306	0.66	
<b>Indexed O<sub>2</sub> consumption, ml·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup></b>						0.14
<i>AVP</i>	148±30	133±26	155±19	128±35	0.10	
<i>NE</i>	157±42	171±72	149±30	146±72	0.80	
<b>Modified SOFA score</b>						0.001
<i>AVP</i>	8.5±1.3	7.8±2.4	7.0±1.3	6.2±2.8	0.04	
<i>NE</i>	9.3±1.4	8.6±1.2	8.9±0.9	8.0±1.6	0.19	
<b>P/F ratio</b>						0.17
<i>AVP</i>	133±69	154±84	200±88	200±108	0.16	
<i>NE</i>	168±108	198±91	233±78	230±73	0.36	
<b>Measured creatinine clearance, ml·min<sup>-1</sup>·1.73m<sup>-2</sup></b>						0.001
<i>AVP</i>	50±37	105±85	122±66*	106±58	0.04	
<i>NE</i>	47±45	47±37	54±38	73±42	0.46	
<b>Daily urine output, ml</b>						0.38
<i>AVP</i>	1420±656	-	2049±562	3051±1666*	0.008	
<i>NE</i>	1146±700	-	1895±1292	2644±1060	0.07	
<b>Bilirubin, μmol·L<sup>-1</sup></b>						0.03
<i>AVP</i>	26±42†	29±44†	25±39†	21±28†	0.98	
<i>NE</i>	11±12	11±10	10±12	12±17	0.99	
<b>Alanine transaminase, U·L<sup>-1</sup></b>						0.06
<i>AVP</i>	26 (25-41)	34 (25-49)	34 (29-44)	37 (26-47)	0.83	
<i>NE</i>	39 (21-60)	47 (24-63)	40 (24-54)	38 (24-100)	0.99	
<b>Platelet count, x 10<sup>3</sup>·μL<sup>-1</sup></b>						0.13
<i>AVP</i>	194±128	148±91	148±91	135±86	0.49	
<i>NE</i>	141±105	134±91	113±68	110±62	0.83	
<b>PrCO<sub>2</sub> - PaCO<sub>2</sub> difference, mm Hg</b>						0.35
<i>AVP</i>	7±6	10±6	6±5	8±9	0.60	
<i>NE</i>	10±9	9±7	10±6	8±5	0.98	

Mean ± standard deviation

AVP = arginine-vasopressin

NE = norepinephrine

\*Significant effect versus baseline

<b>Table 4. Vasoactive drug requirements</b>								
	<i>Baseline</i>	<i>1 hour</i>	<i>6 hours</i>	<i>12 hours</i>	<i>24 hours</i>	<i>48 hours</i>	<b>P over time</b>	<b>P between group</b>
<b>NE use (%)</b>								
<i>AVP</i>	11/13 (85)	8/13 (62)	4/13 (31)	4/13 (31)	3/11 (27)	4/11 (36)	-	-
<i>NE</i>	7/10 (70)	10/10 (100)	10/10 (100)	10/10 (100)	9/9 (100)	6/9 (100)	-	-
<b>NE dose, <math>\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}</math></b>								
<i>AVP</i>	0.16 (0.08-0.61)	0.08 (0.00-0.47)	0.00 (0.00-0.24)	0.00 (0.00-0.41)	0.00 (0.00-0.12)*	0.00 (0.00-0.05)*	0.04	< 0.001
<i>NE</i>	0.20 (0.17-0.46)	0.58 (0.16-1.21)	0.61 (0.19-1.57)	0.50 (0.28-1.27)	0.42 (0.12-0.88)	0.10 (0.02-0.49)	0.06	
<b>DU use (%)</b>								
<i>AVP</i>	0/13 (0)	0/13 (0)	1/13 (8)	3/13 (23)	2/11 (18)	1/11 (9)	-	-
<i>NE</i>	0/10 (0)	0/10 (0)	2/10 (20)	3/10 (30)	3/9 (33)	3/9 (33)	-	-
<b>DU dose, <math>\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}</math></b>								
<i>AVP</i>	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-2.50)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.27	0.11
<i>NE</i>	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-1.25)	0.00 (0.00-2.90)	0.00 (0.00-3.60)	0.00 (0.00-3.60)	0.18	
<b>AVP use (%)</b>								
<i>AVP</i>	0/13 (0)	13/13 (100)	13/13 (100)	12/13 (92)	10/11 (91)	5/11 (45)	-	-
<i>NE</i>	0/10 (0)	0/10 (0)	0/10 (0)	0/10 (0)	0/9 (0)	0/9 (0)	-	-
<b>AVP, <math>\text{U}\cdot\text{min}^{-1}</math></b>								
<i>AVP</i>	0.0±0.0	0.15±0.07*	0.14±0.07*	0.12±0.07*	0.09±0.08*	0.06±0.08*	< 0.001	
<i>NE</i>	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	1.00	

NE = norepinephrine

DU = dobutamine

AVP = arginine-vasopressin

\*Significant effect versus baseline

## REFERENCES

- (1) Hoyert DL, Kung HC, Smith BL (2005) Deaths: Preliminary Data for 2003. *Nat'l Vital Stat Rep* 53:1–48
- (2) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303–1310
- (3) Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators (2006) *Crit Care Med* 34:344–353
- (4) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M for the Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377
- (5) Müllner M, Urbanek B, Havel C, Losert H, Waechter F, Gamper G (2004) Vasopressors for shock. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. Art. No.: CD003709. DOI: 10.1002/14651858.CD003709.pub2
- (6) Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA (1997) Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 95:1122–1125

- (7) Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D (2003) Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 31:1752–1758
- (8) Luckner G, Dunser MW, Jochberger S, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, Schmid S, Knotzer H, Pajk W, Hasibeder W, Mayr AJ, Friesenecker B (2005) Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med* 33:2659–2666
- (9) Hall LG, Oyen LJ, Taner CB, Cullinane DC, Baird TK, Cha SS, Sawyer MD (2004) Fixed-dose vasopressin compared with titrated dopamine and norepinephrine as initial vasopressor therapy for septic shock. *Pharmacotherapy* 24:1002–1012
- (10) Obritsch MD, Jung R, Fish DN, MacLaren R (2004) Effects of continuous vasopressin infusion in patients with septic shock. *Ann Pharmacother* 38:1117–1122
- (11) Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle DL, Meier-Hellmann A (2003) High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 31:2646–2650
- (12) van Haren FMP, Rozendaal FW, van der Hoeven JG (2003) The effect of vasopressin on gastric perfusion in catecholamine-dependent patients in septic shock. *Chest* 124:2256–2260

(13) Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, Luckner G, Mutz NJ, Hasibeder WR (2001) The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: A retrospective analysis. *Anesth Analg* 93:7–13

(14) Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA (2001) Hemodynamic and metabolic effects of low dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 29:487–493

(15) Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA (2001) The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: A case series. *Intensive Care Med* 27:1416–1421

(16) Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA (1997) Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 25:1279–1282

(17) Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, Friesenecker B, Hasibeder WR (2003) Arginine Vasopressin in Advanced Vasodilatory Shock: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Circulation* 107:2313–2319

(18) Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR (2002) Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 96:576–582



- (19) Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, Townsend RN (1999) Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 47:699–703
- (20) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864–874
- (21) Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288: 862–871
- (22) Jochberger S, Mayr VD, Luckner G, Wenzel V, Ulmer H, Schmid S, Knotzer H, Pajk W, Hasibeder W, Friesenecker B, Mayr AJ, Dünser MW (2006) Serum vasopressin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 34: 293–299
- (23) Bucher M, Hobbhahn J, Taeger K, Kurtz A (2002) Cytokine-mediated down-regulation of vasopressin V1A receptors during acute endotoxemia in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282: R979–R984
- (24) Leone M, Boyle WA. Decreased vasopressin responsiveness in vasodilatory septic shock-like conditions. *Crit Care Med* 2006; 34:1126-30

(25) Levy MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, Williams MD (2005) Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 33:2194–2201

(26) Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL (2001) Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 286:1754–1758

(27) Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S (1999) The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med* 25:686–696

(28) Lévy B, Vallée C, Lauzier F, Plante GE, Mansart A, Mallie JP, Lesur O (2004) Comparative effects of vasopressin, norepinephrine, and L-canavanine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in endotoxic shock. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004 287:H209–H215

(29) Albert M, Losser MR, Hayon D, Faivre V, Payen D (2004) Systemic and renal macro- and microcirculatory responses to arginine vasopressin in endotoxic rabbits. *Crit Care Med* 32:1891–1898

(30) Edwards RM, Trizna W, Kinter LB (1989) Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. *Am J Physiol* 256:F274–278

- (31) Rudichenko VM, Beierwaltes WH (1995) Arginine vasopressin-induced renal vasodilation mediated by nitric oxide. *J Vasc Res* 32:100–105
- (32) McVicar AJ (1988) Dose-response effects of pressor doses of arginine vasopressin on renal haemodynamics in the rat. *J Physiol* 404:535–546
- (33) Albanese J, Leone M, Delmas A, Martin C (2005) Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized study. *Crit Care Med* 33:1897–1902
- (34) Boyle WA III, Segel LD (1986) Direct cardiac effects of vasopressin and their reversal by a vascular antagonist. *Am J Physiol* 251:H734–H741
- (35) Walker BR, Childs ME, Adams EM (1988) Direct cardiac effects of vasopressin: role of V1- and V2-vasopressinergic receptors. *Am J Physiol* 255:H261–H265
- (36) Imperiale TF, Teran JC, McCullough AJ (1995) A Meta-analysis of Somatostatin Versus Vasopressin in the Management of Acute Esophageal Variceal Hemorrhage. *Gastroenterology* 109:1289–1294
- (37) Asfar P, Pierrot M, Veal N, Moal F, Oberti F, Croquet V, Douay O, Gallois Y, Saumet JL, Alquier P, Cales P (2003) Low-dose terlipressin improves systemic and splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats. *Crit Care Med* 31:215–220

(38) Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, Plesnicher CL, Dweik RA, Erzurum SC (1999) Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology* 140:1301–1309

(39) Okamura T, Toda M, Ayajiki K, Toda N (1997) Receptor subtypes involved in relaxation and contraction by arginine vasopressin in canine isolated short posterior ciliary arteries. *J Vasc Res* 34:464–472

(40) Wallace AW, Tunin CM, Shoukas AA (1989) Effects of vasopressin on pulmonary and systemic vascular mechanics. *Am J Physiol* 257:H1228–1234

## CHAPITRE 5: DISCUSSION

### 5.1 Effets de l'arginine-vasopressine sur la pression artérielle

Cette étude démontre que l'arginine-vasopressine seule ne permet pas de maintenir une pression artérielle moyenne adéquate lorsque utilisée comme agent vasopresseur de première ligne dans la prise en charge initiale du choc septique hyperdynamique. En effet, plus de 85 % des patients assignés au groupe arginine-vasopressine ont nécessité une perfusion de norépinéphrine au cours des 48 premières heures. La sensibilité exquise à l'arginine-vasopressine initialement décrite (LANDRY et al., 1997) n'a donc pas été observée. Il est possible que les patients étudiés, enrôlés moins de 12 heures après le début du traitement du choc septique, ne présentaient en fait aucun déficit relatif en vasopressine. Malheureusement, les concentrations sériques de vasopressine de ces patients n'ont pas été mesurées.

L'importance du déficit relatif en vasopressine lors du choc septique a récemment été contestée (SHARSHAR et al., 2003; JOCHBERGER et al., 2006). Chez 18 patients traités pour choc septique depuis moins de 8 heures, un déficit en vasopressine n'a été démontré que chez seulement 2 patients. Après 96 heures, seize de ces patients ont développé un déficit relatif en vasopressine (SHARSHAR et al., 2003). Ces résultats contrastent avec ceux d'une autre étude portant sur 182 patients atteints de sepsis et évalués à la salle d'urgence (LIN et al., 2005). Cette étude rapporte des niveaux sériques initiaux de vasopressine relativement bas ( $3,6 \pm 2,5$  pg/ml) chez les 54 patients ayant évolué vers le choc septique. Ces résultats

contradictoires ne nous permettent pas d'affirmer hors de tout doute que le déficit précoce et relatif en vasopressine du choc septique soit un phénomène rare.

D'autre part, il est difficile de prédire l'efficacité d'un apport exogène d'une hormone en fonction des concentrations sériques endogènes. Dans les unités de soins intensifs, il n'existe aucune corrélation entre les niveaux sériques de vasopressine endogène et la pression artérielle moyenne (JOCHBERGER et al., 2006). Certaines données cliniques et expérimentales suggèrent l'existence d'une hyporéactivité des récepteurs de la vasopressine (BIRNBAUMER 2000; LEONE et BOYLE, 2006). En effet, des modèles expérimentaux de choc endotoxinique ont démontré que certaines cytokines inflammatoires (BUCHER et al., 2002) et le NO (PATEL et al., 2002; LEONE et al., 2006) désensibilisent les récepteurs  $V_1$ .

Par ailleurs, la présente étude confirme l'effet épargneur de catécholamines observé dans les séries de cas (LANDRY et al., 1997; HOLMES et al., 2001; DUNSER et al., 2001; KLINZING et al., 2003; OBRITSCH et al., 2004; LUCKNER et al., 2005) et les essais cliniques randomisés récemment publiés (MALAY et al., 1999; PATEL et al., 2002; DUNSER et al., 2003). *In vitro*, l'arginine-vasopressine, ajoutée à la norépinéphrine, induit une vasoconstriction synergique des artères mésentériques (MEDINA et al., 1997), gastro-épiploïques (HAMU et al., 1999) et rénales (SEGARRA et al., 2002). Cet effet semble dépendre d'une stimulation du récepteur  $V_1$  et de l'influx intracellulaire de calcium (SEGARRA et al., 2002).

## 5.2 Effets de l'arginine-vasopressine sur la fonction cardiaque

La présente étude démontre que l'arginine-vasopressine provoque une chute transitoire du débit cardiaque en diminuant la fréquence cardiaque. Il est reconnu que pour une hausse équivalente de la pression artérielle, l'arginine-vasopressine ralentit davantage la fréquence cardiaque qu'un agoniste  $\alpha_1$ -adrénergique. (LUK et al., 1993). Ces résultats confirment ceux rapportés par des séries de cas (LANDRY et al., 1997 ; HOLMES et al., 2001 ; DUNSER et al., 2001 ; JACKSON et SHORR, 2002 ; KLINZING et al., 2003 ; HALL et al., 2004 ; LUCKNER et al., 2005) et par un essai clinique randomisé ayant étudié la terlipressine (ALBANÈSE et al., 2005). Cependant, trois autres essais cliniques randomisés n'ont pas observé de tel effet (MALAY et al., 1999 ; PATEL et al., 2002 ; DUNSER et al., 2003). Dans deux de ces essais cliniques, les patients n'ont reçu l'arginine-vasopressine que durant 4 à 24 heures (MALAY et al., 1999 ; PATEL et al., 2002), contrairement à 48 heures pour la présente étude. Qui plus est, aucune des trois études précédemment publiées n'a spécifiquement étudié le choc septique précocement constitué. Nous ne pouvons expliquer la chute du débit cardiaque par une diminution de la contractilité myocardique puisque nous n'avons pas observé de baisse du volume d'éjection chez les patients traités avec de l'arginine-vasopressine. Ainsi, nos résultats infirment certaines données expérimentales qui suggèrent une relation dose-réponse entre les doses d'arginine-vasopressine et la diminution de la contractilité myocardique (WALKER et al., 1988).

Il est important de souligner que la chute transitoire du débit cardiaque n'a pas altéré la saturation en oxygène du sang veineux mêlé. Puisque les taux d'hémoglobine et la saturation artérielle en oxygène sont demeurés stables, l'absence de diminution de

la saturation en oxygène du sang veineux mêlé, malgré la chute du débit cardiaque, s'explique par une diminution de l'extraction tissulaire d'oxygène. Cette diminution peut être attribuée à une amélioration globale de l'état de choc ou encore à un accroissement du métabolisme anaérobie, normalement accompagné par une production accrue de lactate. Or, les niveaux sériques de lactate sont demeurés inchangés. Donc, il semble que la baisse du débit cardiaque n'ait eu aucun effet délétère sur l'équilibre entre consommation et distribution d'oxygène.

D'autre part, le potentiel vasoconstricteur de l'arginine-vasopressine sur le lit vasculaire coronarien demeure un effet secondaire inquiétant pouvant provoquer une baisse de contractilité myocardique (WALKER et al., 1988). Dans la présente étude, des changements ischémiques sous-endocardiques ont été observés chez un patient recevant la dose maximale d'arginine-vasopressine (0,2 UI/min). En diminuant la dose à 0,04 UI/min, ces changements ont disparu. Bien que survenue chez un seul patient en l'absence de maladie coronarienne athéroscléreuse significative, cette observation concorde avec les données expérimentales suggérant que le potentiel vasoconstricteur de l'arginine-vasopressine au sein du lit vasculaire coronarien soit fonction de la dose utilisée (WALKER et al., 1988).

### **5.3 Effets pulmonaires de l'arginine-vasopressine**

Les essais cliniques jusqu'ici publiés n'ont pas mis en relief d'effet particulier de l'arginine-vasopressine sur la circulation pulmonaire. Contrairement à la terlipressine, qui augmente les pressions de l'artère pulmonaire (ALBANÈSE et al., 2005), l'arginine-vasopressine n'a que peu ou pas d'influence sur les résistances vasculaires pulmonaires. Dans la présente étude, aucun changement des résistances et



des pressions de l'artère pulmonaire n'a été observé. Classiquement, l'arginine-vasopressine à faible dose active les récepteurs  $V_1$  (EVORA et al., 1993) et les récepteurs de l'oxytocine (THIBONNIER et al., 1999), induit la production de NO (EVORA et al., 1993), et abaisse les résistances vasculaires pulmonaires. Cependant, lorsque infusée à fortes doses, l'arginine-vasopressine, tout comme la norépinéphrine, provoque une vasoconstriction de la circulation pulmonaire (WALLACE et al., 1989). Ainsi, l'absence d'effet bénéfique de l'arginine-vasopressine sur la circulation pulmonaire dans la présente étude peut en partie s'expliquer par l'utilisation de doses modérément élevées.

Dans un autre ordre d'idée, aucun effet de l'arginine-vasopressine sur les échanges gazeux n'a été observé. Le ratio de la pression partielle en oxygène du sang artériel sur la fraction inspirée d'oxygène est demeuré stable. Deux modèles animaux de choc endotoxinique ont démontré que l'arginine-vasopressine atténue l'hyperperméabilité pulmonaire (LÉVY et al., 2004 ; BURNATOWSKA-HLEDIN et al., 2000). Les mécanismes impliqués sont encore incompris. Il est possible qu'une diminution de l'exposition aux catécholamines en soit l'explication. En effet, la norépinéphrine augmente les pressions microvasculaires pulmonaires par son action sélective sur les vaisseaux post-capillaires (MALIK et al., 1983). L'impact clinique de ces observations expérimentales reste encore à déterminer. Une étude de cohorte rétrospective rapporte une incidence moindre de SDRA chez les patients infectés ayant reçu de l'arginine-vasopressine (HALL et al., 2001). Cependant, les essais cliniques randomisés, y compris la nôtre, n'ont pu confirmer d'avantages significatifs de l'arginine-vasopressine sur les échanges gazeux et sur l'incidence de SRDA. Il faut par contre souligner qu'aucun de ces essais n'avait la puissance nécessaire pour détecter un tel effet.

#### **5.4 Effets de l'arginine-vasopressine sur la fonction rénale**

La présente étude confirme que l'arginine-vasopressine améliore la filtration glomérulaire lors du choc septique. Comparativement aux patients traités exclusivement avec de la norépinéphrine, la clairance de la créatinine des patients exposés à l'arginine-vasopressine s'est améliorée au cours des 24 premières heures. Cette observation confirme les résultats précédemment obtenus avec une perfusion de moins de 4 heures (PATEL et al., 2002). Expérimentalement, l'arginine-vasopressine augmente le débit sanguin rénal dans des modèles de choc endotoxinique indépendamment de la pression artérielle moyenne (ALBERT et al., 2004). Ce phénomène peut s'expliquer par une vasodilatation de l'artériole afférente induite par l'activation des récepteurs à l'oxytocine et par la production de NO (EDWARDS et al., 1989). L'arginine-vasopressine provoquerait également une vasoconstriction de l'artériole efférente (RUDICHENKO et BEIERWALTES, 1995). D'autre part, les propriétés diurétiques de l'arginine-vasopressine, paradoxalement connue sous le nom d'hormone anti-diurétique, s'expliquent en partie par l'effet positif sur la pression de filtration, l'action diurétique de l'activation des récepteurs à l'oxytocine (SJOQUIST et al., 1999) et la production de facteur natriurétique auriculaire (DIETZ, 2005). Par contre, l'arginine-vasopressine perd ces propriétés lorsque infusée à hautes doses (MCVICAR, 1988).

La signification clinique de l'amélioration de la fonction rénale chez ces patients reste à être démontrée dans un essai clinique suffisamment puissant pour détecter une diminution du recours à la suppléance rénale lors du séjour à l'unité des soins intensifs. Néanmoins, les résultats de cet essai suggèrent un certain avantage clinique. En effet, l'arginine-vasopressine, comparativement à la norépinéphrine,

diminue le score SOFA au cours des 48 premières heures, principalement suite à l'amélioration de la fonction rénale. Deux études de cohortes prospectives ont démontré qu'une diminution rapide du score SOFA est associée à des taux de mortalités moindres (MORENO et al., 1999; FERREIRA et al., 2001; LEVY et al., 2005). Qui plus est, une amélioration de la fonction rénale semble un prédicteur indépendant de la survie à 1 mois (LEVY et al., 2005).

### **5.5 Effets digestifs de l'arginine-vasopressine**

Tout comme deux autres essais cliniques randomisés (PATEL et al., 2002 ; DUNSER et al., 2003), aucun effet délétère de l'arginine-vasopressine sur la différence  $PrCO_2-PaCO_2$  n'a été observé dans la présente étude. Historiquement, l'arginine-vasopressine était utilisée pour endiguer les hémorragies digestives suite à la rupture de varices œsophagiennes (IMPERIALE et al., 1995) en raison de ses propriétés vasoconstrictives sur la circulation splanchnique (ERWALD et al., 1976). Les doses utilisées pour obtenir cet effet sont de deux à dix fois supérieures à celles utilisées dans le traitement du choc septique. Une série de cas a démontré que des doses élevées d'arginine-vasopressine (en moyenne 0,47 UI/min) augmente la différence  $PrCO_2-PaCO_2$  probablement en raison d'une chute importante du débit cardiaque (KLINZING et al., 2003). Il est aussi possible qu'une réanimation liquidienne inadéquate soit à l'origine de ce phénomène d'hypoperfusion (ASFAR et al., 2003). Par ailleurs, une deuxième étude clinique non contrôlée ayant utilisé une dose plus faible d'arginine-vasopressine (0,04 UI/min) et une dose fixe de norépinéphrine a également démontré une augmentation de la différence  $PrCO_2-PaCO_2$  (VAN HAREN et al., 2003). Il est reconnu que, *in vitro*, l'arginine-vasopressine potentialise l'effet vasoconstricteur des catécholamines sur les artères

gastro-épiplœiques (HAMU et al., 1999). Ainsi, il est possible que la détérioration de la différence  $PrCO_2$ - $PaCO_2$  soit attribuable au fait que la norépinéphrine n'ait pas été titrée à la baisse en fonction d'une pression artérielle moyenne minimale.

Les données animales sont également contradictoires sur le sujet. Dans des modèles de choc endotoxinique, la terlipressine et l'arginine-vasopressine augmentent respectivement le débit sanguin de l'artère hépatique (ASFAR et al., 2005) et de l'artère mésentérique supérieure (SUN et al., 2003). L'arginine-vasopressine n'altère pas le métabolisme anaérobique (GUZMAN et al., 2003) et l'oxygénation de la muqueuse jéjunale (KNOTZER et al., 2006). Par contre, d'autres travaux utilisant des modèles similaires indiquent que l'arginine-vasopressine diminue la perfusion splanchnique lorsque estimée par technique ultrasonographique (MARTIKAINEN et al 2003, MALAY et al., 2004), par microvidéoscopie (WESTPHAL et al., 2004) ou par tonométrie gastrique (MARTIKAINEN et al., 2003). Une dose plus faible ne semble pas avoir d'effet (MALAY et al., 2004).

## **5.6 Forces et limites de l'étude**

Cette étude comporte plusieurs forces. Les patients en choc septique hyperdynamique précoce constituent une population jusqu'ici peu étudiée. Contrairement à la plupart des études jusqu'ici publiées sur l'utilisation de l'arginine-vasopressine dans la réanimation du choc septique, il s'agit d'un essai clinique randomisé. La randomisation a été effectuée de façon dissimulée. Les paramètres hémodynamiques des patients lors de la randomisation sont comparables entre les deux groupes. Par contre, la taille relativement restreinte de l'échantillon ne permet pas d'assurer que certains facteurs confondants non mesurés ont été distribués

équitablement parmi les deux groupes lors du processus de randomisation. D'autre part, l'administration de l'arginine-vasopressine n'a pas été effectuée à double aveugle. Il est possible que certaines co-interventions comme la prise en charge du statut volémique ou l'administration appropriée d'antibiotiques puissent avoir favorisé préférentiellement un groupe par rapport à l'autre. Cependant, les pressions de remplissages, principaux facteurs confondants d'une étude portant principalement sur des paramètres hémodynamiques, sont demeurées similaires dans les deux groupes tout au long de l'expérimentation. Qui plus est, la mesure des paramètres hémodynamiques laisse peu de place à une interprétation subjective. Enfin, les deux groupes ont similairement été exposés à la protéine C activée (BERNARD et al., 2001) et aux glucocorticoïdes (ANNANE et al., 2002), deux interventions associées à une réduction du risque de décès lors du choc septique.

Il est important de rappeler que les patients sous dialyse étaient exclus de cette étude. L'utilité clinique potentielle de l'arginine-vasopressine semble principalement résider dans la prévention de l'insuffisance rénale aiguë. Il apparaît donc difficile d'affirmer que les patients dialysés puissent éventuellement bénéficier d'un tel traitement. De plus, les patients réfractaires aux catécholamines ou avec dysfonction myocardique étaient également exclus. Enfin, la taille limitée de l'échantillon rend hasardeuse toute extrapolation des résultats obtenus sur des paramètres cliniques d'importance comme le recours à la suppléance rénale, la durée de séjour à l'unité des soins intensifs, la durée du support respiratoire et la mortalité hospitalière. Un plus grand nombre de patients doit être étudié avant de conclure que des doses modérées d'arginine-vasopressine dans le traitement initial du choc septique hyperdynamique

comportent des avantages cliniques tangibles tout en n'altérant pas les perfusions splanchnique et coronarienne.

## CHAPITRE 6 : CONCLUSION

Dans cet essai clinique randomisé, l'utilisation seule de doses modérées d'arginine-vasopressine dans la prise en charge initiale du choc septique hyperdynamique n'a pas permis de maintenir la pression artérielle moyenne. De plus, l'arginine-vasopressine abaisse transitoirement le débit cardiaque non pas en diminuant la contractilité myocardique, mais en ralentissant la fréquence cardiaque. Contrairement à la norépinéphrine, l'arginine-vasopressine améliore la clairance de la créatinine et, par le fait même, le score SOFA. Bien que cette étude n'ait pas été conçue pour évaluer la circulation splanchnique, aucune détérioration de la différence  $PrCO_2 - PaCO_2$  n'a été observée. Des doses supérieures à 0,04 UI/min peuvent induire une vasoconstriction coronarienne. Étant donné la taille limitée de l'échantillon, aucun effet de l'arginine-vasopressine sur la mortalité n'a été observé. Avant de devenir pratique courante, l'utilisation de l'arginine-vasopressine dans le traitement du choc septique doit faire l'objet d'essais cliniques randomisés à double aveugle plus puissants afin de déterminer si les résultats observés se traduiront ultimement par une diminution de la morbidité et du risque de décès.

## **REMERCIEMENTS**

Je tiens d'abord à remercier les patients et leurs familles pour leur participation à cet essai clinique. Merci également aux infirmières, médecins résidents et intensivistes du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke (hôpital Fleurimont) et du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy (hôpital central) de leur collaboration pour le dépistage, l'enrôlement et le suivi des patients. Il est essentiel de souligner l'implication majeure de Monsieur Patrice Lamarre, pharmacien, et du Docteur Bruno Lévy dans la conception et la supervision de cet essai clinique. J'ai bénéficié d'un soutien inestimable des docteurs Annie Ruest, Deborah Cook et Luc Ruest lors de l'écriture du présent mémoire et de l'article scientifique qui en découle. Finalement, je tiens à remercier tout particulièrement Docteur Olivier Lesur pour sa confiance et son appui inconditionnel.



## **BIBLIOGRAPHIE**

Albanèse J, Leone M, Delmas A, Martin C. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized study. *Crit Care Med.* 2005;33(9):1897–902.

Albert M, Losser MR, Hayon D, Faivre V, Payen D. Systemic and renal macro- and microcirculatory responses to arginine vasopressin in endotoxic rabbits. *Crit Care Med.* 2004; 32(9):1891–8.

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864–74.

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303–10.

Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288(7):862–71.

Annane D, Trabold F, Sharshar T, Jarrin I, Blanc AS, Raphael JC, et al. Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):458–65.

Annane D, Vignon P, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, Troché G, et al; CATS Study Group. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for the management of septic shock. *Intensive Care Med.* 2005;31(1 Suppl 1): S18.

Arcaroli J, Fessler MB, Abraham E. Genetic polymorphisms and sepsis. *Shock.* 2005;24(4):300–12.

Archer SL, Huang JMC, Hampl V, Nelson DP, Shultz PJ, Weir EK. Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin- sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(16):7583–7.

Asfar P, Hauser B, Ivanyi Z, Ehrmann U, Kick J, Albicini M, et al. Low-dose terlipressin during long-term hyperdynamic porcine endotoxemia: effects on hepatosplanchnic perfusion, oxygen exchange, and metabolism. *Crit Care Med.* 2005;33(2):373–80.

Asfar P, Pierrot M, Veal N, Moal F, Oberti F, Croquet V, et al. Low-dose terlipressin improves systemic and splanchnic hemodynamics in fluid-challenged endotoxic rats. *Crit Care Med.* 2003;31(1):215–20.

Bartelstone HJ, Nasmyth PA. Vasopressin potentiation of catecholamine actions in dog, rat, cat, and rat aortic strip. *Am J Physiol.* 1965;208(4):754–62.

Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: Time for consensus. *Intensive Care Med.* 2001;27(11):1685–8.

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure—Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8(4):204–12.

Benedict CR, Rose JA. Arterial norepinephrine changes in patients with septic shock. *Circ Shock.* 1992;38(3):165–72.

Bernadich C, Bandi JC, Melin P, Bosch J. Effects of F-180, a new selective vasoconstrictor peptide, compared with terlipressin and vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics in a rat model of portal hypertension. *Hepatology.* 1998;27(2):351–6.

Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344(10):699–709.

Bernardin G, Strosberg AD, Bernard A, Mattei M, Marullo S. Beta-adrenergic receptor-dependent and -independent stimulation of adenylate cyclase is impaired during severe sepsis in humans. *Intensive Care Med.* 1998;24(12):1315–22.

Birnbaumer M. Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11(10):406–10.

Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanèse J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: Effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med.* 2005;33(4):780–6.

Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet.* 2002;360(9328):219–23.

Bucher M, Hobbhahn J, Taeger K, Kurtz A. Cytokine-mediated down-regulation of vasopressin V1A receptors during acute endotoxemia in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;282(4):R979–84.

Bucher M, Kees F, Taeger K, Kurtz A. Cytokines down-regulate alpha1-adrenergic receptor expression during endotoxemia. *Crit Care Med.* 2003;31(2):566–71.

Burnatowska-Hledin M, Zhao P, Capps B, Poel A, Parmelee K, Mungall C, et al. VACM-1, a cullin gene family member, regulates cellular signaling. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;279(1):C266–73.

Creteur J, De Backer D, Vincent JL. Does gastric tonometry monitor splanchnic perfusion? *Crit Care Med*. 1999;27(11):2480–4.

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41.

Cumming AD, Driedger AA, McDonald JW, Lindsay RM, Solez K, Linton AL. Vasoactive hormones in the renal response to systemic sepsis. *Am J Kidney Dis*. 1988;11(1):23–32.

Czaczkes JW. Physiologic studies of antidiuretic hormone by its direct measurement in human plasma. *J Clin Invest*. 1964;43(8):1625–40.

Dahn MS, Lange P, Lobdell K, Hans B, Jacobs LA, Mitchell RA. Splanchnic and total body oxygen consumption differences in septic and injured patients. *Surgery*. 1987; 101(1):69–80.

Davies NW. Modulation of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in skeletal muscle by intracellular protons. *Nature*. 1990;343(6256):375–7.

Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(3):858–73.

Dib N, Oberti F, Cales P. Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *CMAJ*. 2006;174(10):1433–43.

Dietz JR. Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium. *Cardiovasc Res*. 2005;68(1):8–17.

Dunser MW, Hasibeder WR, Wenzel V, Schwarz S, Ulmer H, Knotzer H, et al. Endocrinologic response to vasopressin infusion in advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med*. 2004;32(6):1266–71.

Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, et al. Arginine Vasopressin in Advanced Vasodilatory Shock: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Circulation*. 2003;107(18):2313–9.

Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, et al. The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: A retrospective analysis. *Anesth Analg*. 2001;93(1):7–13.

Edwards RM, Trizna W, Kinter LB. Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. *Am J Physiol*. 1989;256(2 Pt 2):F274–8.

Erwald R, Wiechel KL, Strandell T. Effect of vasopressin on regional splanchnic blood flows in conscious man. *Acta Chir Scand*. 1976;142(1):36–42.

Evora PR, Pearson PJ, Schaff HV. Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery. V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Chest*. 1993;103(4):1241–5.

Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754–8.

Fiddian-Green RG. Associations between intramucosal acidosis in the gut and organ failure. *Crit Care Med*. 1993;21 Suppl 2:S103–7.

Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2006.

Guzman JA, Rosado AE, Kruse JA. Vasopressin vs. norepinephrine in endotoxic shock: systemic, renal, and splanchnic hemodynamic and oxygen transport effects. *J Appl Physiol*. 2003;95(2):803–9.

Hall LG, Oyen LJ, Taner CB, Afessa B, Cullinane DC, Baird TK, et al. Vasopressin compared to dopamine and norepinephrine as first-line vasopressor for septic shock. *Crit Care Med*. 2001;29 Suppl: A61.

Hall LG, Oyen LJ, Taner CB, Cullinane DC, Baird TK, Cha SS, et al. Fixed-dose vasopressin compared with titrated dopamine and norepinephrine as initial vasopressor therapy for septic shock. *Pharmacotherapy*. 2004;24(8):1002–12.

Hamu Y, Kanmura Y, Tsuneyoshi I, Yoshimura N. The effects of vasopressin on endotoxin-induced attenuation of contractile responses in human gastroepiploic arteries in vitro. *Anesth Analg*. 1999;88(3):542–8.

Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1928–48.

Hollenberg SM, Cunnion RE, Zimmerberg J. Nitric oxide synthase inhibition reverses arteriolar hyporesponsiveness to catecholamines in septic rats. *Am J Physiol*. 1993;264(8):H660-3.

Holmes CL, Patel BM, Russel JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest*. 2001;120(3):989–1002.

Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: A case series. *Intensive Care Med*. 2001;27(8):1416–21.

Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348(2):138–50.

Hoyert DL, Kung HC, Smith BL. Deaths: Preliminary Data for 2003. *Natl Vital Stat Rep*. 2005;53(15):1–48.



Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1369–77.

Imperiale TF, Teran JC, McCullough AJ. A meta-analysis of somatostatin versus vasopressin in the management of acute esophageal variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1995;109(4):1289–94.

Jackson WL, Shorr AF. Vasopressin and cardiac performance. *Chest.* 2002;121(5):1723–4.

Jaggar JH, Porter VA, Lederer WJ, Nelson MT. Calcium sparks in smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;278(5):C235–56.

Jochberger S, Mayr VD, Luckner G, Wenzel V, Ulmer H, Schmid S, et al. Serum vasopressin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006;34(2):293–9.

Kelleher SP, Robinette JB, Conger JD. Sympathetic nervous system in the loss of autoregulation in acute renal failure. *Am J Physiol.* 1984;246(4 Pt 2):F379–86.

Keung EC, Li Q. Lactate activates ATP-sensitive potassium channels in guinea pig ventricular myocytes. *J Clin Invest.* 1991;88(5):1772–7.

Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle DL, Meier-Hellmann A. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31(11):2646–50.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818–29.

Knotzer H, Maier S, Dunser MW, Hasibeder WR, Hausdorfer H, Brandner J, et al. Arginine vasopressin does not alter mucosal tissue oxygen tension and oxygen supply in an acute endotoxemic pig model. *Intensive Care Med.* 2006;32(1):170–4.

Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation.* 1997;95(5):1122–5.

Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med.* 1997;25(8):1279–82.

Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2001;345(8):588–95.

LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28(8):2729–32.

Leitman DC, Agnost VL, Catalano RM, Schroder H, Waldman SA, Bennett BM, et al. Atrial natriuretic peptide, oxytocin, and vasopressin increase guanosine 3',5'-cyclic monophosphate in LLC-PK1 kidney epithelial cells. *Endocrinology.* 1988;122(4):1478–85.

Leone M, Albanese J, Delmas A, Chaabane W, Garnier F, Martin C. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock*. 2004;22(4):314–9.

Leone M, Boyle WA. Decreased vasopressin responsiveness in vasodilatory septic shock-like conditions. *Crit Care Med*. 2006;34(4):1126–30.

Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B, Briancon S, Nace L, Bollaert PE. Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003;31(2):474–80.

Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, 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.

Lévy B, Vallée C, Lauzier F, Plante GE, Mansart A, Mallie JP, et al. Comparative effects of vasopressin, norepinephrine, and L-canavanine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in endotoxic shock. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(1):H209–15.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250–6.

Levy MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, et al. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2194–201.

Lin IY, Ma HP, Lin AC, Chong CF, Lin CM, Wang TL. Low plasma vasopressin/norepinephrine ratio predicts septic shock. *Am J Emerg Med*. 2005;23(6):718–24.

Luckner G, Dunser MW, Jochberger S, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2659–66.

Luk J, Ajalo I, Wong V, Chang D, Chou L, Reid IA. Role of V1 receptors in the action of vasopressin on the baroreflex control of heart rate. *Am J Physiol*. 1993;265(3 Pt 2):R524–9.

Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, Townsend RN. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma*. 1999;47(4):699–703.

Malay MB, Ashton JL, Dahl K, Savage EB, Burchell SA, Ashton RC Jr, et al. Heterogeneity of the vasoconstrictor effect of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(6):1327–31.

Malik AB, Minnear FL, Popp AJ. Catecholamine induced pulmonary edema. *Gen Pharmacol*. 1983;14(1):55–60.

Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA*. 1994;272(17):1354–7.

Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Uusaro A, Ruokonen E. The effects of vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics and metabolism in endotoxin shock. *Anesth Analg*. 2003;97(6):1756–63.

Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest*. 1993;103(6):1826–31.

Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2758–65.

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546–54.

McVicar AJ. Dose-response effects of pressor doses of arginine vasopressin on renal haemodynamics in the rat. *J Physiol*. 1988;404:535–46.

Medina P, Noguera I, Aldasoro M, Vila JM, Flor B, Lluch S. Enhancement by vasopressin of adrenergic responses in human mesenteric arteries. *Am J Physiol*. 1997; 272(3 Pt 2):H1087–93.

Meier-Hellmann A, Specht M, Hannemann L, Hassel H, Bredle DL, Reinhart K. Splanchnic blood flow is greater in septic shock treated with norepinephrine than in severe sepsis. *Intensive Care Med*. 1996;22(12):1354–9.

Morelli A, Rocco M, Conti G, Orecchioni A, De Gaetano A, Cortese G, et al. Effects of terlipressin on systemic and regional haemodynamics in catecholamine-treated hyperkinetic septic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30(4):597–604.

Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med.* 1999;25(7):686–96.

Müllner M, Urbanek B, Havel C, Losert H, Waechter F, Gamper G. Vasopressors for shock. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004; Issue 3. Art. No.: CD003709. DOI: 10.1002/14651858.CD003709.pub2.

O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine resistant septic shock. *Lancet.* 2002;359(9313): 1209–10.

Obritsch MD, Jung R, Fish DN, MacLaren R. Effects of continuous vasopressin infusion in patients with septic shock. *Ann Pharmacother.* 2004;38(7-8):1117–22.

Ochoa JB, Udekwu AO, Billiar TR, Curran RD, Cerra FB, Simmons RL, et al. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann Surg.* 1991;214(5):621–6.

Organisation mondiale de la Santé. Rapport sur la santé dans le monde, 2004 – changer le cours de l'histoire. Genève (Suisse): Organisation mondiale de la Santé; 2004.

Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med.* 1990;113(3):227–42.

Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology.* 2002;96(3):576–82.

Patel S, Gaspers LD, Boucherie S, Memin E, Stellato KA, Guillon G, et al. Inducible nitric-oxide synthase attenuates vasopressin-dependent Ca<sup>2+</sup> signaling in rat hepatocytes. *J Biol Chem.* 2002;277(37):33776–82.

Quayle JM, Nelson MT, Standen NB. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev.* 1997;77(4):1165–232.

Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med.* 1996;14(2):218–25.

Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA.* 1995;273(2):117–23.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368–77.

Rudichenko VM, Beierwaltes WH. Arginine vasopressin-induced renal vasodilation mediated by nitric oxide. *J Vasc Res.* 1995;32(2):100–5.

Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxen H, Mertsola J, Hansen EJ. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med.* 1993;21(9):1296–303.

Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med.* 2006;34(3):589–97.

Schwartz D, Mendonca M, Schwartz I, Xia Y, Satriano J, Wilson CB, et al. Inhibition of constitutive nitric oxide synthase (NOS) by nitric oxide generated by inducible NOS after lipopolysaccharide administration provokes renal dysfunction in rats. *J Clin Invest.* 1997;100(2):439–48.

Segarra G, Medina P, Vila JM, Chuan P, Domenech C, Lluch S. Increased contraction to noradrenaline by vasopressin in human renal arteries. *J Hypertens.* 2002;20(7):1373–9.

Seguin P, Bellissant E, Le-Tulzo Y, Laviolle B, Lessard Y, Thomas R, et al. Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2002;71(5):381–8.



Share L, Kimura T, Matsui K, Shade RE, Crofton JT. Metabolism of vasopressin. *Fed Proc.* 1985;44(1 Pt 1):59–61.

Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31(6):1752–8.

Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, et al. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med.* 2002;30(3):497–500.

Shimamura K, Oka K, Nakazawa M, Kojima M. Distribution patterns of microthrombi in disseminated intravascular coagulation. *Arch Pathol Lab Med.* 1983;107(10):543–7.

Sjoquist M, Huang W, Jacobsson E, Skott O, Stricker EM, Sved AF. Sodium excretion and renin secretion after continuous versus pulsatile infusion of oxytocin in rats. *Endocrinology.* 1999;140(6):2814–8.

Sun Q, Dimopoulos G, Nguyen DN, Tu Z, Nagy N, Hoang AD, et al. Low-dose vasopressin in the treatment of septic shock in sheep. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(4):481–6.

Szabo C. The pathophysiological role of peroxynitrite in shock, inflammation, and ischemia reperfusion injury. *Shock.* 1996;6(2):79–88.

Takakura K, Taniguchi T, Muramatsu I, Takeuchi K, Fukuda S. Modification of alfa1-adrenoreceptors by peroxynitrite as a possible mechanism of systemic hypotension in sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30(4):894–9.

Takakura K, Xiaohong W, Takeuchi K, Yasuda Y, Fukuda S. Deactivation of norepinephrine by peroxynitrite as a new pathogenesis in the hypotension of septic shock. *Anesthesiology.* 2003;98(4):928–34.

Taylor BS, Geller DA. Molecular regulation of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene. *Shock.* 2000;13(6):413–24.

Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, Plesnicher CL, Dweik RA, Erzurum SC. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology.* 1999;140(3):1301–9.

Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle WA. Hemodynamic and metabolic effects of low dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med.* 2001;29(3):487–93.

Umino T, Kusano E, Muto S, Akimoto T, Yanagiba S, Ono S, et al. AVP inhibits LPS- and IL-1beta-stimulated NO and cGMP via V1 receptor in cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol.* 1999;276 (3 Pt 2):F433–41.

Uusaro A, Ruokonen E, Takala J. Estimation of splanchnic blood flow by the Fick principle in man and problems in the use of indocyanine green. *Cardiovasc Res.* 1995;30(1):106–12.

van Haren FM, Rozendaal FW, van der Hoeven JG. The effect of vasopressin on gastric perfusion in catecholamine-dependent patients in septic shock. *Chest.* 2003;124(6):2256–60.

Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al; Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707–10.

Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344–53.

Wakatsuki T, Nakaya Y, Inoue I. Vasopressin modulates K<sup>+</sup>-channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery. *Am J Physiol.* 1992;263(2 Pt 2):H491–6.

Walker BR, Childs ME, Adams EM. Direct cardiac effects of vasopressin: role of V1- and V2-vasopressinergic receptors. *Am J Physiol.* 1988;255(2 Pt 2):H261–5.

Wallace AW, Tunin CM, Shoukas AA. Effects of vasopressin on pulmonary and systemic vascular mechanics. *Am J Physiol* 1989;257(4 Pt 2):H1228–34.

Wan L, Bellomo R, Di Giandomasso D, Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9(6):496–502.

Westphal M, Freise H, Kehrel BE, Bone HG, Van Aken H, Sielenkämper AW. Arginine vasopressin compromises gut mucosal microcirculation in septic rats. *Crit Care Med*. 2004;32(1):194–200.

Zhang H, Vincent JL. Arteriovenous difference in PCO<sub>2</sub> and pH are good indicators of critical hypoperfusion. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:867–71.