

Mise au point

## Utilisation de la vasopressine lors du traitement du choc septique

### Vasopressin in the treatment of septic shock

F. Lauzier<sup>a</sup>, P. Lamarre<sup>b</sup>, O. Lesur<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> *Unité des soins intensifs médicaux, centre de recherche clinique, pièce 4833 CHUS 3001, centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, université de Sherbrooke, 12<sup>e</sup>, avenue Nord-Sherbrooke, Québec J1H 5N4, Canada*

<sup>b</sup> *Département de pharmacie, centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Québec, Canada*

Reçu et accepté le 29 octobre 2003

#### 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'effet délétère sur les circulations coronarienne ou splanchnique. Cet article fait le point sur les données scientifiques connues jusqu'ici à ce sujet.

© 2003 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

#### 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.

© 2003 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Vasopressine ; Choc septique ; Sepsis ; Noradrénaline

*Keywords*: Septic shock; Vasopressin; Sepsis; Noradrenalin/Norepinephrine

#### 1. 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 vasopresseuses de la vasopressine (AVP), 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.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [olivier.lesur@Usherbrooke.ca](mailto:olivier.lesur@Usherbrooke.ca) (O. Lesur).

Tableau 1  
Récepteurs de la vasopressine

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

## 2. Synthèse et sécrétion de la vasopressine

L'AVP, nonapeptide produit au niveau des noyaux supra-optiques 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 indé-

pendamment 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].

## 3. 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 proximal du néphron proximal ainsi que d'une sécrétion au niveau distal. Environ 10 % de l'AVP circulante sont excrétés 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].

## 4. Pharmacodynamique

Trois types de récepteurs sont responsables des effets périphériques de l'AVP : les récepteurs V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> et V<sub>3</sub> (Tableau 1). Le récepteur V<sub>1</sub> se situe principalement sur les cellules musculaires lisses et donc au niveau de plusieurs tissus et organes. Lorsque le récepteur V<sub>1</sub> 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  $V_1$  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  $V_3$  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  $V_1$  et  $V_2$  sont abordés plus bas, tout comme les effets sur la coagulation.

### 5. 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 mmHg [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.

### 6. 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 mmHg. 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

Tableau 2  
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 <i>n</i> = 45	AVP 0,05 UI/min 48 heures	↑18 %	↓11 %	↑ x %	↓ 33 %
Dünser MW, et al., 2001	Série de cas Rétrospectif	CS CPCC <i>n</i> = 60	AVP 0,06–0,1 UI/min 72 heures	↑37 %	↓23 %	↓25 %	↓ 76 %
Landry DW, et al., Circulation 1997	Série de cas Prospectif	CS <i>n</i> = 10	AVP 0,01 UI/min 24 heures	↑42 %	↓12 %	=	?
Landry DW, et al., CCM 1997	Série de cas Prospectif	CS <i>n</i> = 5	AVP 0,04 UI/min	↑39 %	↓11 %	↓ 3 %	↓ 13 %
Tsuneyoshi I, et al., 1999	Série de cas Prospectif	CS <i>n</i> = 16	AVP 0,04 UI/min 16 heures	↑28 %	=	=	?
Malay MB, et al., 1997	ERC Double insu Groupe placebo	CS <i>n</i> = 10	AVP 0,04 UI/min 24 heures	↑23 %	↓ 5 %	↓ 2 %	↓ 100 %
Patel BM, et al., 2002	ERC Double insu Groupe placebo	CS <i>n</i> = 24	AVP 0,01–0,08 UI/min 4 heures	=	=	=	↓ 79 %
Dünser MW, et al., 2003	ERC Groupe NA	CS <i>n</i> = 48	AVP 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

ont été décrits chez des patients exposés à l'AVP lors d'une hémorragie digestive [30,31].

## 7. Effets rénaux

Les effets rénaux de l'AVP sont complexes et associent des impacts sur les récepteurs  $V_1$  (effets de vasodilatation) et  $V_2$  (effets de mobilisation et d'activation des pompes à  $H_2O$ , aquaporine 2 [AQP<sub>2</sub>]) 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'AQP<sub>2</sub>, ainsi que de celles des canaux sodiques (EnaC) au niveau des tubules collecteurs [33]. L'activité de l'AVP par interaction avec le récepteur  $V_1$  est un effet vasodilatateur médié par les prostaglandines et le 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  $V_2$  initie l'activation et la mobilisation apicale membranaire de l'AQP<sub>2</sub>, 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 endotoxique 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 endotoxique chez le rat suggèrent d'autres mécanismes d'action possibles de l'AVP sur la fonction rénale. Une redistribution rapide des AQP<sub>2</sub> 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).

## 8. 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'AQP<sub>2</sub> 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 V<sub>3</sub>, connus pour diminuer la perméabilité pulmonaire [43].

## 9. 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 hémostasie 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.

## 10. Effets sur l'axe hypothalamohypophysurrénalien

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 V<sub>3</sub> [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.

## 11. 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 V<sub>2</sub> ; 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.

## 12. 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]. Dünsen 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.

### 13. 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  $V_1$  [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.

### 14. 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.

### 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 nonpeptide 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, Pajk W, et al. The effects of vasopressin on systemic hemodynamics in catecholamine-resistant septic and postcardiotomy shock: a retrospective analysis. *Anesth Analg* 2001;93:7–13.
- [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, Kakhana 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, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, et al. Arginine vasopressin 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 vasopressin-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, Boonjarearn 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 endotoxique. *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 norepinephrine 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 vasopressin 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 adrenocorticotropic 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 norepinephrine-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.