

Vasopressine et Terlipressine au cours de l'arrêt circulatoire

Marc Leone

Service d'anesthésie et de réanimation, Pole RAUC
Hôpital Nord, et Urmite, CNRS UMR 6236
Université de la Méditerranée, Marseille
www.reanord.org



Scénario clinique

John
Doe

- ✘ Directeur d'un centre régional de secours
 - ▶ Vasopressine pour arrêt cardiaque ?

Recommandations formalisées d'experts

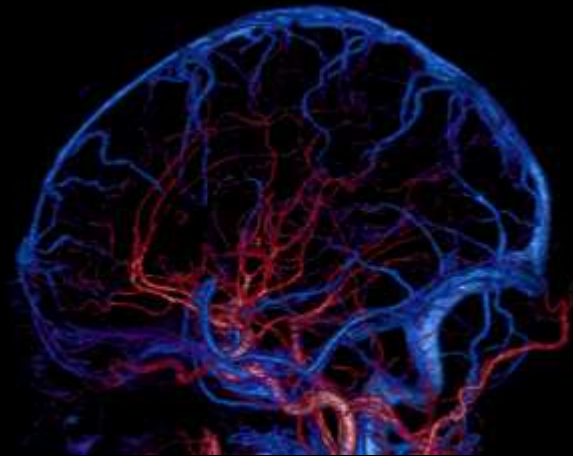
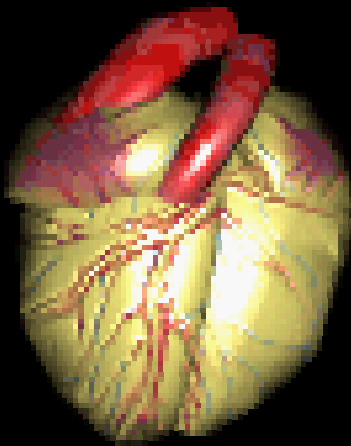
Prise en charge de l'arrêt cardiaque

Il n'existe pas de données scientifiques suffisantes pour recommander ou interdire l'utilisation de l'arginine-vasopressine en routine. Elle peut être envisagée seule ou en association avec l'adrénaline, en tant qu'alternative à l'adrénaline seule, notamment en cas d'asystole, sans dépasser deux injections de 40 UI.

Recommandations formalisées d'experts

Prise en charge de l'arrêt cardiaque

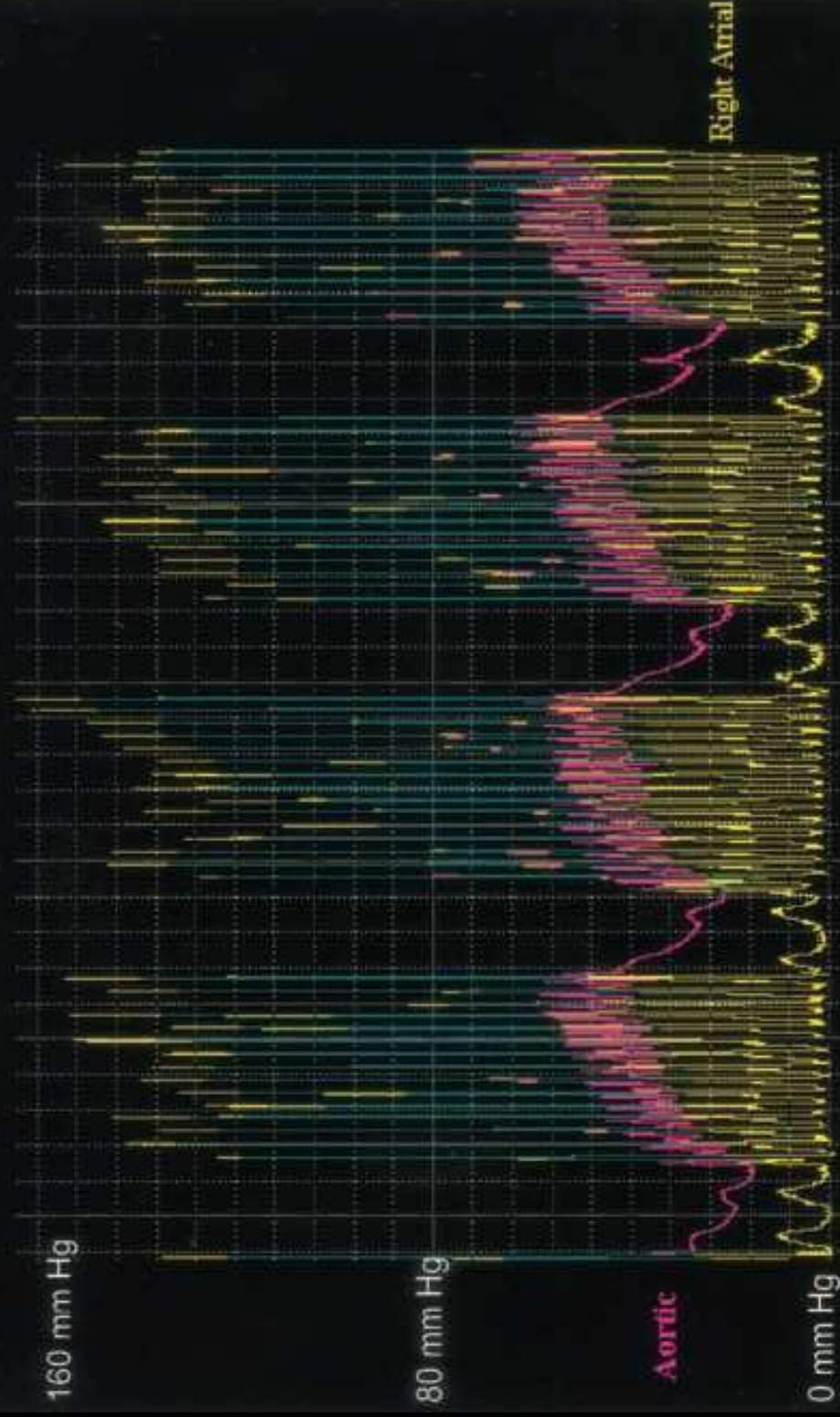
Objectif :
perfusions coronaire et cérébrale



Recommandations formalisées d'experts

Prise en charge de l'arrêt cardiaque

Hemodynamic Response to "ideal" Chest Compressions
With Only 4 Seconds for Ventilations



Recommandations formalisées d'experts

Prise en charge de l'arrêt cardiaque

1. Malgré l'absence d'études contrôlées versus placebo chez l'homme, l'adrénaline est le vasopresseur standard préconisé dans le traitement de l'AC, quelle qu'en soit l'étiologie.
2. L'adrénaline doit être administrée à la dose de 1 mg tous les 2 cycles de RCP, soit environ toutes les 4 minutes.
3. En cas de FV/TV sans pouls, la première injection d'adrénaline doit être réalisée, après 2 minutes de RCP, dès qu'une voie veineuse est obtenue, immédiatement avant le deuxième ou le troisième choc électrique en l'absence de reprise d'activité circulatoire spontanée (RACS).

Adrénaline : méfaits

✘ Adrénaline : actions α et β

▶ action α : vasoconstriction

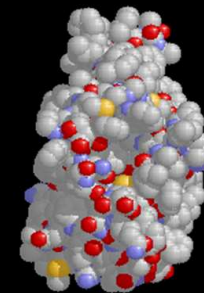
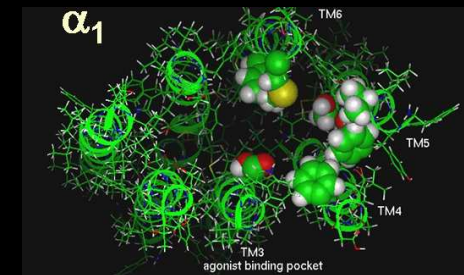
▶ action β :

↑ MVO_2

↓ DO_2 / VO_2

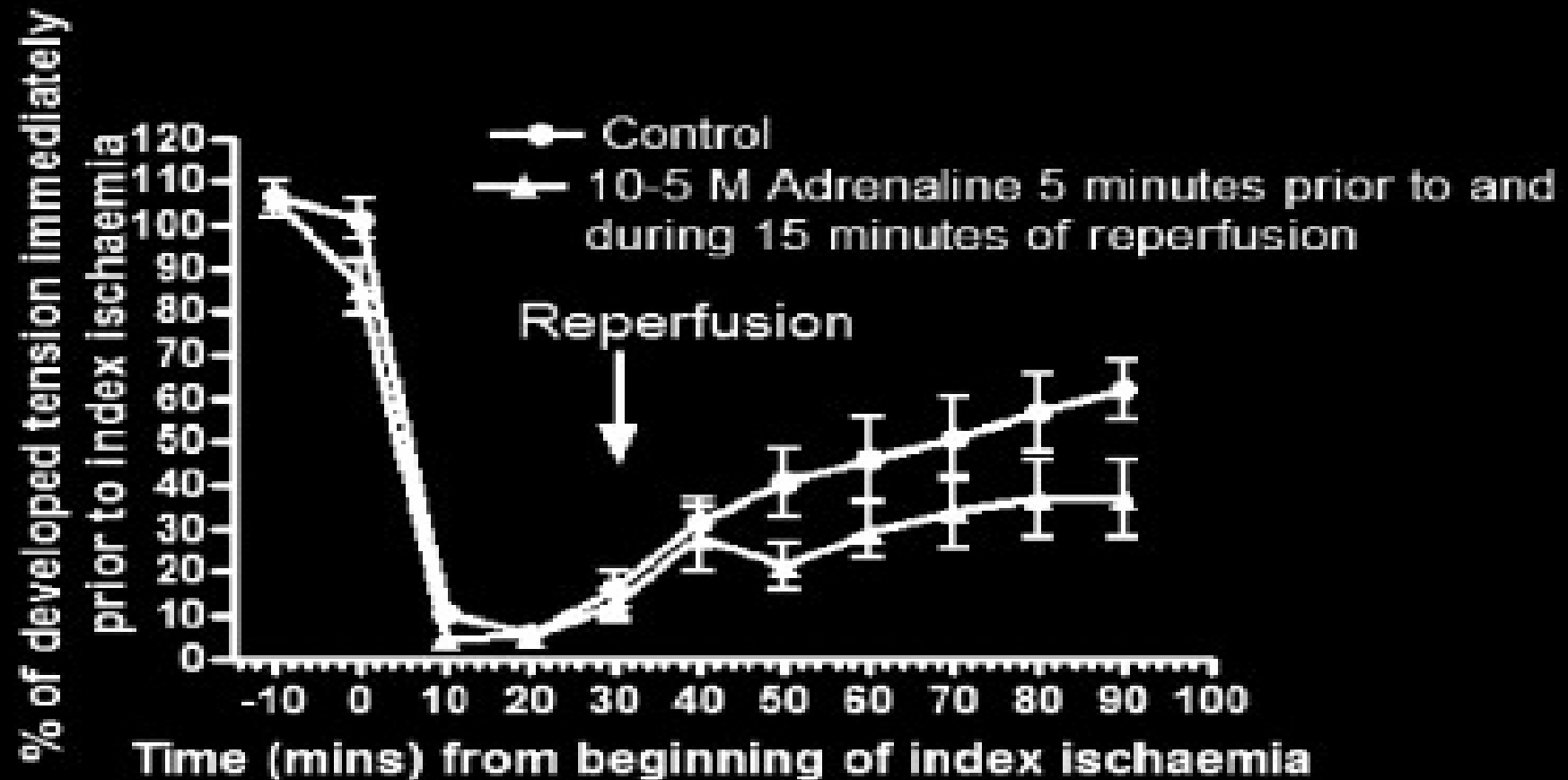
↑ Troubles du rythme

Effets délétères post-arrêt cardiaque



Adrénaline : méfaits

✘ Adrénaline : action β délétère



Penson et al, Pharmacol Ther 2007

Adrénaline : méfaits

✘ Adrénaline : Survie

▶ Preuves expérimentales ?

- *Pertinence clinique des modèles : nulle*
- Circulation restaurée sans traitement : 10 %
- Circulation restaurée avec adrénaline : 95 %
- Survie arrêt cardiaque extrahospitalier : 3 %

Pearson & Redding, 1964; Gueugniaud et al, 1998

Adrénaline : méfaits

✘ Adrénaline : Survie

▶ Preuves cliniques ?

- *Pas d'études randomisées versus placebo*
- 1360 patients : adrénaline 35 % ($P > 0,05$)
- 10966 patients : adrénaline corrélée ↓ survie
- 339 patients : 2 doses et placebo ($P > 0,05$)

Herlitz et al, 1995; Holmberg et al, 2002; Woodhouse et al, 1995

Adrénaline : méfaits

✘ Adrénaline : Survie

▶ Preuves cliniques ? Doses

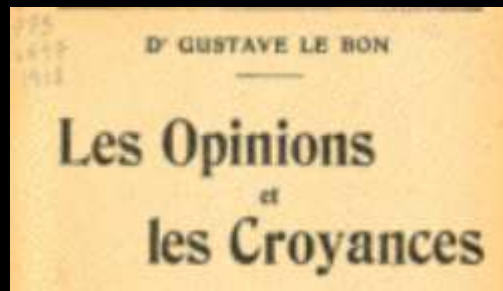
- *Études randomisées fortes versus standard*
- 3327 patients : 5 mg vs 1 mg
- Survie et impact neurologique : $P > 0,05$
- Aucune étude positive en terme de survie

Gueugniaud et al, 1998

Adrénaline : méfaits

✘ Adrénaline : Survie

- ▶ Efficacité non démontrée
- ▶ Alternatives : autres vasopresseurs ?



Vasopressine

**Maintien de la pression
artérielle**

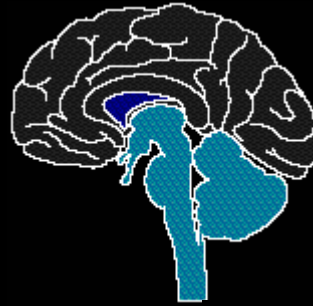
**Sympathique
catécholamines**

SRA

Vasopressine

Récepteurs

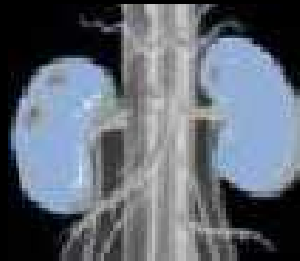
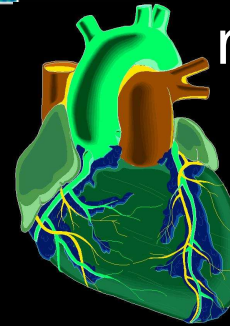
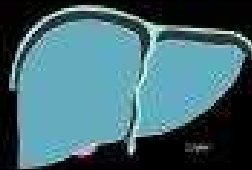
V3 : Tige pituitaire
antérieure



V1 : Stress et anxiété

V1 : Hypertrophie
myocyte / Non inotrope

V1 : Glycogénolyse



V2 : Rétention urinaire

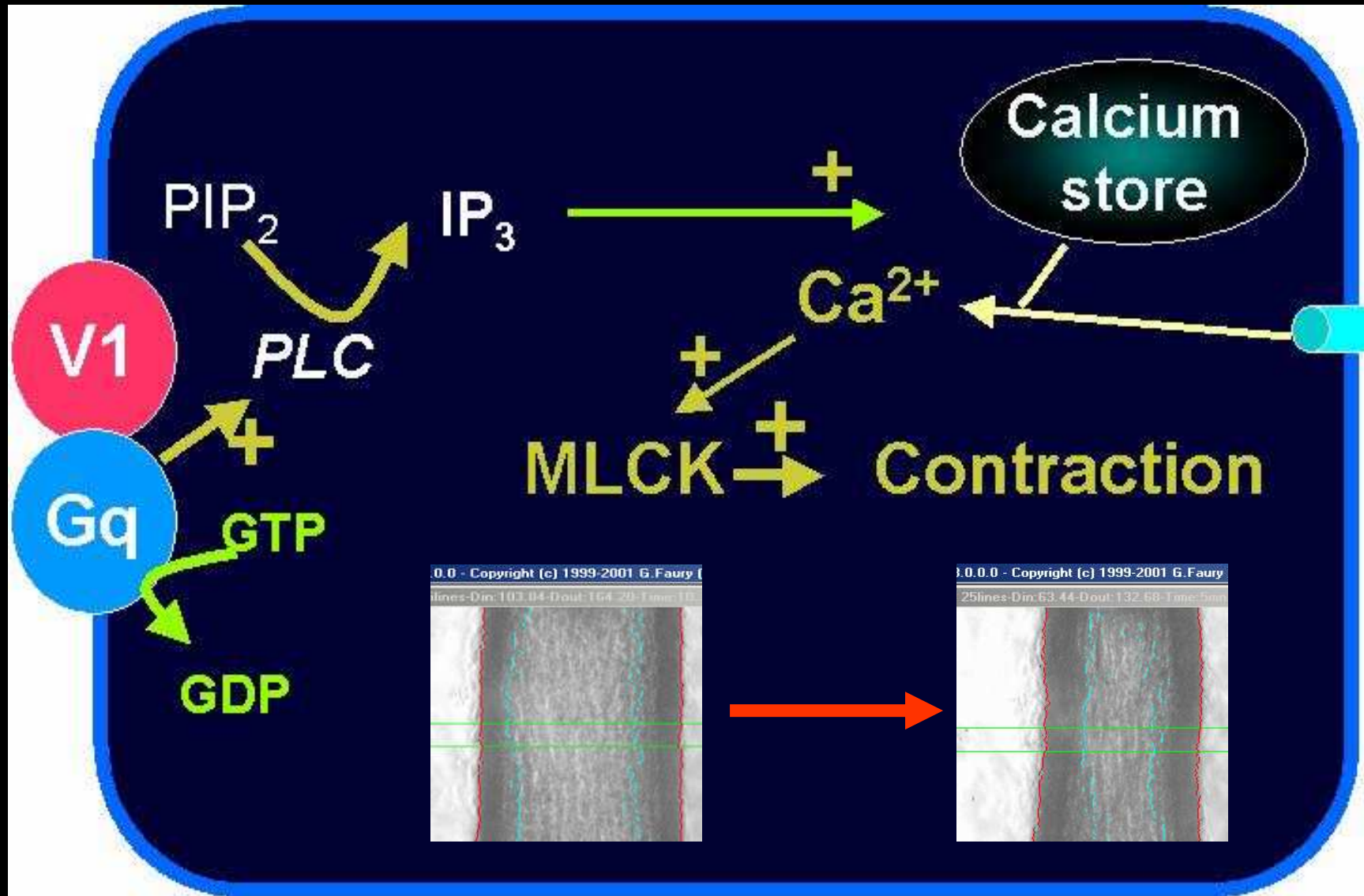
V1 : Vasoconstriction



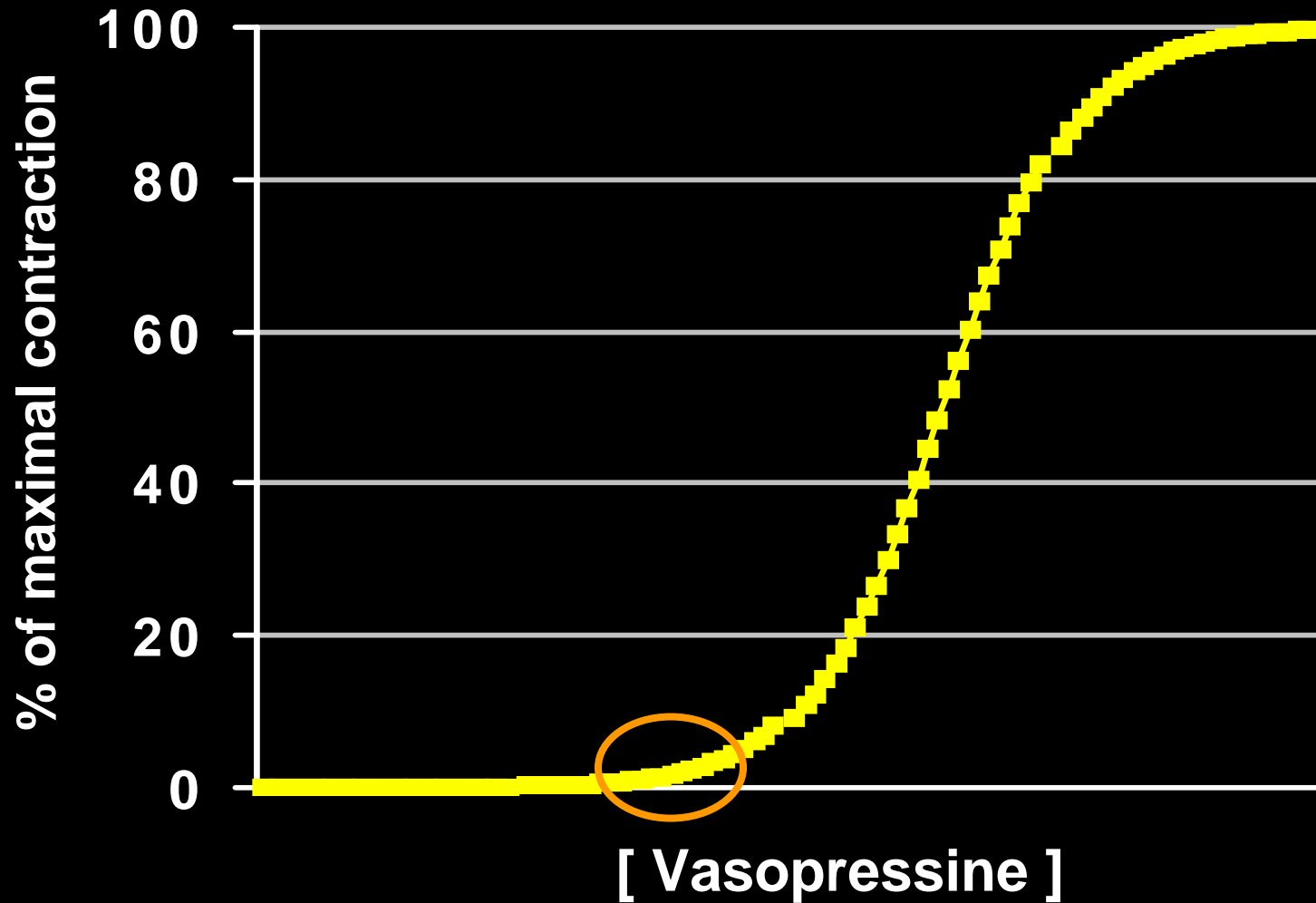
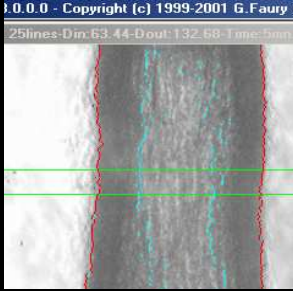
V2 : Vasodilatation

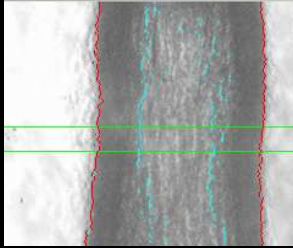
V1 : Agrégation plaquettaire

Récepteurs

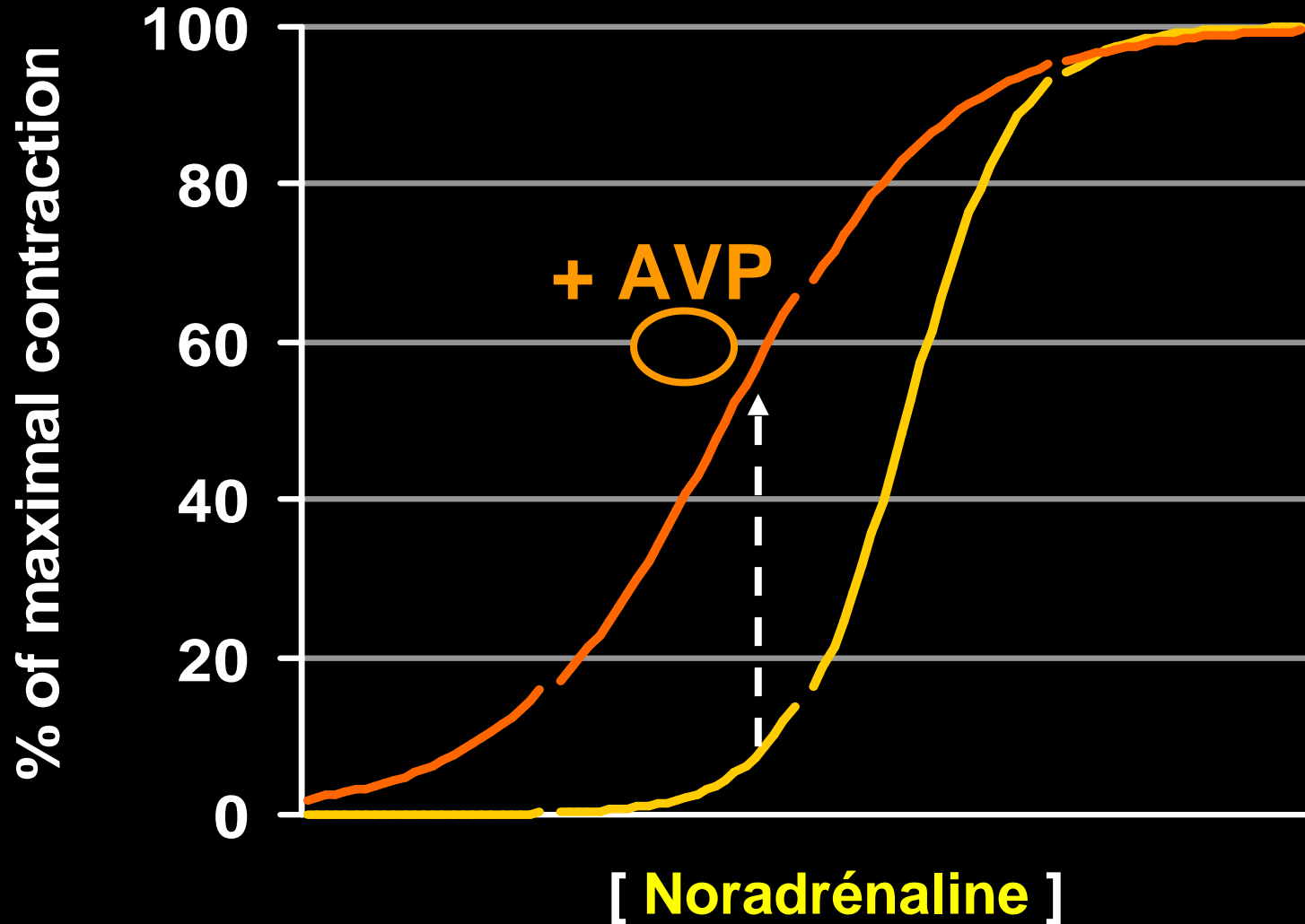


Constriction induite par AVP





Synergie AVP - NE



Vasopressine

- ✘ **Vasopresseur pur : pas d'effet β**
 - ▶ Substitution à adrénaline
- ✘ **Effet synergique avec catécholamine**
 - ▶ Addition à adrénaline

Vasopressine

<i>Hormone†</i>	<i>Resuscitation (n = 12)</i>	<i>Failed resuscitation (n = 14)</i>
Endothelin (pg/ml) (0.6–1.2)	4.3 (0.9)	5.5 (0.4)
Adrenaline (ng/ml) (0.05–0.2)	14.1 (2.0)	25.3 (3.6)**
Noradrenaline (ng/ml) (0.25–0.5)	5.0 (0.9)	8.4 (1.1)*
Arginine vasopressin (pg/ml) (1–3)	193 (28)	70 (9)***

- ✘ Pas de déficit absolu
- ✘ Insuffisance relative ?

Lindner et al, Heart 1995

Vasopressine

✖ Experimental



© Stephan Pastis/Dist. by UFS, Inc.

Vasopressine

✘ Expérimental

- ▶ 14 études randomisées (vs EPI)
- ▶ 10 études : « *Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Leopold-Franzens-University of Innsbruck, Austria* »
- ▶ 11 modèles « fibrillation ventriculaire »
- ▶ 2 modèles « arrêt cardiaque anoxique »
- ▶ 1 modèle « dissociation électromécanique »

Vasopressine

✘ Expérimental

▶ Anoxie : EPI > AVP (2/2)

▶ DEM : AVP > EPI

▶ FV :

● Débit cérébral / myocarde : AVP ± EPI > EPI

● Seuil défibrillation : AVP > EPI (1/1)

● Perfusion rein / mésentère : discordant (1/2)

● Devenir neurologique : AVP = AVP + EPI = EPI

Vasopressine

✘ En clinique



Vasopressine

× En clinique

▶ 5 études randomisées

- 4 extra-hospitaliers

- 1 intra-hospitalier

- AVP vs EPI

- AVP vs AVP + EPI

Randomised comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation

Karl H Lindner, Burkhard Dirks, Hans-Ulrich Strohmenger, Andreas W Prengel, Ingrid M Lindner, Keith G Lurie

Lancet 2001

EPI 1 mg vs AVP 40 U, Fibrillation ventriculaire

Endpoint	Epinephrine group (n=20)	Vasopressin group (n=20)	p
Return of spontaneous circulation	11 (55%)	16 (80%)	0.18
Successful resuscitation (to hospital admission)	7 (35%)	14 (70%)	0.06
Survival \geq 24 h	4 (20%)	12 (60%)	0.02
Survival to hospital discharge	3 (15%)	8 (40%)	0.16
Mean (SE) Glasgow coma score at hospital discharge	10.7 (3.8)	11.7 (1.6)	0.78

Vasopressin versus epinephrine for inhospital cardiac arrest: a randomised controlled trial

Ian G Stiell, Paul C Hébert, George A Wells, Katherine L Vandemheen, Anthony S L Tang, Lyall A J Higginson,
Jonathan F Dreyer, Catherine Clement, Erica Battram, Irene Watpool, Sharon Mason, Terry Klassen, Brian N Weitzman

Lancet 2001

AVP 40 UI vs EPI 1 mg puis EPI / 3 - 5 min (n = 200)

Characteristic	Vasopressin (n=104)	Epinephrine (n=96)
Time to treatment (mean [SD]) (min)		
Collapse to CPR	1.9 (2.8)	1.4 (1.3)
CPR to ACLS	1.3 (2.3)	1.1 (2.0)
Duration of CPR	23.4 (18.9)	21.4 (19.2)

✘ **Objectif primaire** : pouls et pression artérielle à 1 h

▶ 40 vs 34 patients ($P = 0,7$, OR = 3,1 [-10-17])

✘ **Survie à la sortie : identique**

A Comparison of Vasopressin and Epinephrine for Out-of-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation

Volker Wenzel, M.D., Anette C. Krismer, M.D., H. Richard Arntz, M.D.,
Helmut Sitter, Ph.D., Karl H. Stadlbauer, M.D., and Karl H. Lindner, M.D.,

for the European Resuscitation Council Vasopressor during Cardiopulmonary Resuscitation Study Group*

N Engl J Med 2004

AVP 40 UI vs EPI 1 mg (x 2) puis ± EPI
1186 patients

Initial cardiac rhythm — no./total no. (%)			
Ventricular fibrillation	223/589 (37.9)	249/597 (41.7)	0.18
Pulseless electrical activity	104/589 (17.7)	82/597 (13.7)	0.06
Asystole	262/589 (44.5)	266/597 (44.6)	0.98
Intervals — min [†]			
Duration of untreated cardiac arrest (before basic life support provided)	7.9±6.4	7.9±6.4	0.94

A Comparison of Vasopressin and Epinephrine for Out-of-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation

Volker Wenzel, M.D., Anette C. Krismer, M.D., H. Richard Arntz, M.D.,
Helmut Sitter, Ph.D., Karl H. Stadlbauer, M.D., and Karl H. Lindner, M.D.,
for the European Resuscitation Council Vasopressor during Cardiopulmonary Resuscitation Study Group*

N Engl J Med 2004

Intention de traiter (n = 1186)

- ✘ Sortie hôpital : **57** vs 58 patients (OR = 1)
 - ▶ Asystole : **12** vs 4 patients ($P = 0,04$, OR 0,3 [0,1-1,0])
- ✘ Performance cérébrale :
 - ▶ Bonne : **8** vs 2 patients ($P = 1$)
 - ▶ Coma ou végétatif : **8** vs 0 ($P = 0,14$)

A Comparison of Vasopressin and Epinephrine for Out-of-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation

Volker Wenzel, M.D., Anette C. Krismer, M.D., H. Richard Arntz, M.D.,
Helmut Sitter, Ph.D., Karl H. Stadlbauer, M.D., and Karl H. Lindner, M.D.,

for the European Resuscitation Council Vasopressor during Cardiopulmonary Resuscitation Study Group*

N Engl J Med 2004

Sous-groupe : AVP 80 UI vs EPI 2 mg + EPI (n = 732)

Variable	Vasopressin Group (N=373)	Epinephrine Group (N=359)	P Value	Odds Ratio (95% CI)
All patients	<i>no./total no. (%)</i>			
Spontaneous circulation restored	137/373 (36.7)	93/359 (25.9)	0.002	0.6 (0.4–0.8)
Hospital admission	96/373 (25.7)	59/359 (16.4)	0.002	0.6 (0.4–0.8)
Hospital discharge	23/369 (6.2)	6/355 (1.7)	0.002	0.3 (0.1–0.6)

Effets similaires sauf asystolie
Bénéfice en cas de choc réfractaire ?

Usefulness of *Vasopressin* Administered With *Epinephrine* During Out-of-Hospital Cardiac Arrest

Clifton W. Callaway, MD, PhD^{a,*}, David Hostler, PhD^a, Ankur A. Doshi, MD^b, Mark Pinchalk, BS, EMT-P^c, Ronald N. Roth, MD^a, Jeffrey Lubin, MD, MPH^d, David H. Newman, MD^e, and Lori J. Kelly, BSN, RN^a

Am J Cardiol 2006

EPI / AVP 40 UI vs EPI / Placebo (n = 325)

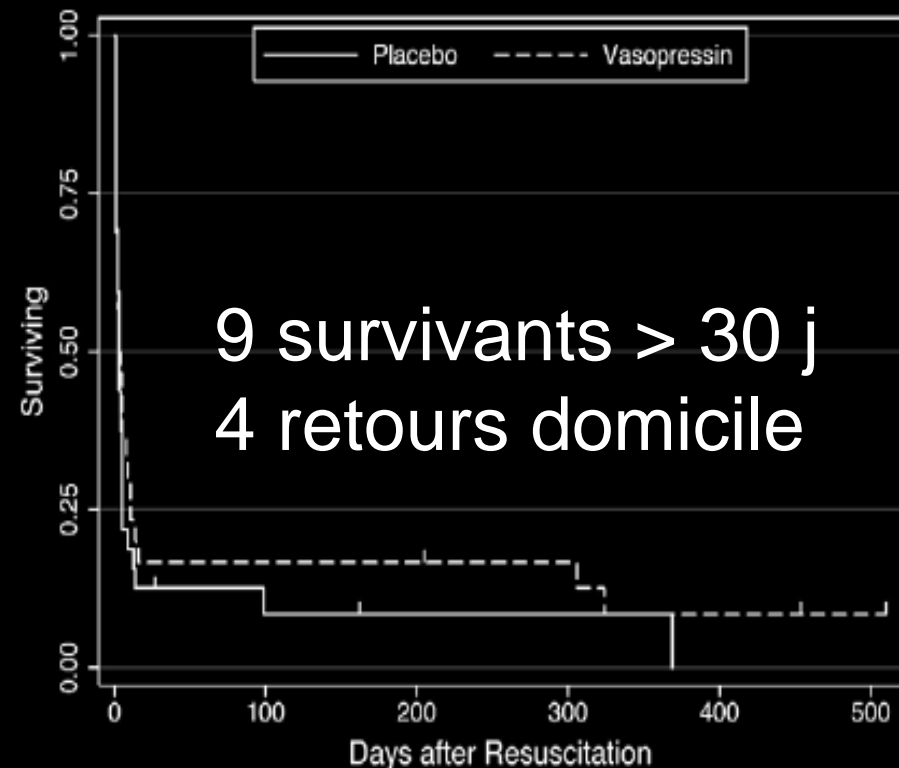
Pouls à l'admission

✘ Présence de témoins

▶ 3,4 [1,7-6,7]

✘ *Vasopressine*

▶ 0,98 [0,5-1,8]



PHRC national 2003

HCL – CHU Lyon – Sud (Pr PY. Gueugniaud)
SAMU 69 (Drs JS. David - PY. Dubien – F. Fuster)
LEM – ILIS - EA 3614 – CHU Lille (H. Hubert)
Laboratoire Aguetant (B. Camus)

Arginine Vasopressine – Adrénaline vs
Adrénaline seule dans le traitement de l'AC
extra-hospitalier.

*Etude prospective, multicentrique nationale,
randomisée en double aveugle*

01/05/2004 – 30/04/2006

PYG-2007

Étude «AV-A»

Objectifs :

Comparer l'effet de l'association Arginine-Vasopressine + Adrénaline avec l'effet de l'Adrénaline seule sur la survie des AC extra-hospitaliers.

Schéma expérimental :

Etude prospective, multicentrique nationale, randomisée, en double aveugle (groupes parallèles).

Patients :

Tous patients adultes (âges extrêmes 18 - 85 ans) victimes d'un AC extra-hospitalier de cause non traumatique.

AC extra-hospitalier

SMUR

Asystole ou RSP ou FV

Adrénaline 1 mg (1 mL)
⊕
A-Vasopressine 40 U (2 mL)

Adrénaline 1 mg (1 mL)
⊕
Placebo (2 mL)

IVD x 2 < 10

↑ S

3 min

↓

↑
Injections

ttes les 3 à 5 min

↓

PYG-2007

RACS
+

RACS

RACS

RACS
+

Adrénaline 1 mg (1 mL)
⊕
A-Vasopressine 40 U (2 mL)

Adrénaline 1 mg (1 mL)
⊕
Placebo (2 mL)

RACS
+

RACS

RACS
+

Adrénaline / asystole
ou Amiodarone / FV

RACS
+

Adrénaline
1 à 5 mg à répéter ALD

RACS
+

RACS

↕ REA ≥ 20

Étude «AV-A»

	Adrénaline (n = 1452)	Adrénaline + AVP (n = 1442)	P
RACS	29,5 %	28,6 %	0,62
Admission	21,3 %	20,7 %	0,69
Survie à 1 an	2,1 %	1,3 %	0,09

Rapidité prise en charge

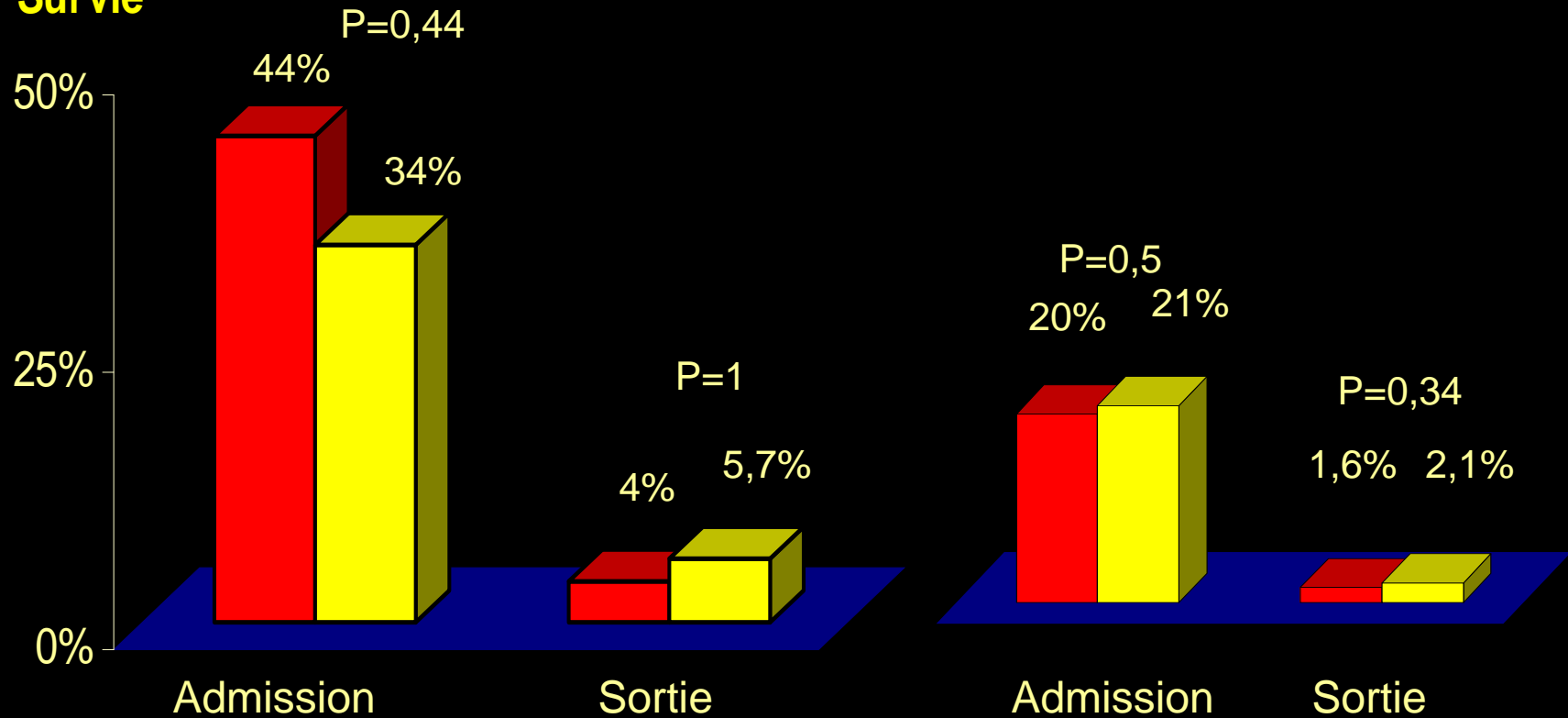
BLS < 8 et

BLS ≥ 8 et

ACLS < 12 min

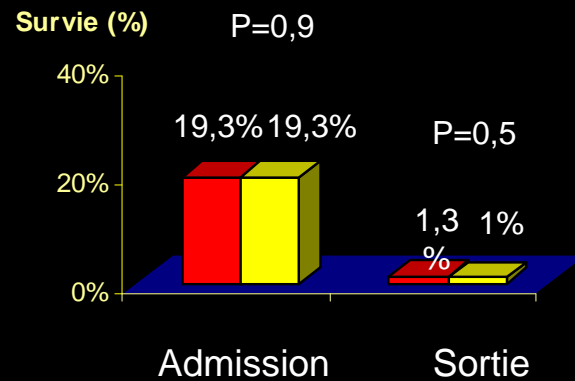
ACLS ≥ 12 min

Survie

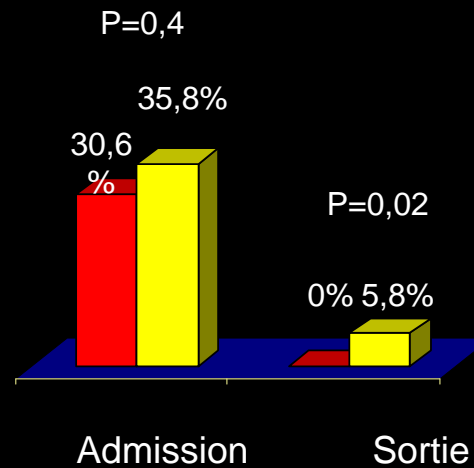


Type électrique d'AC

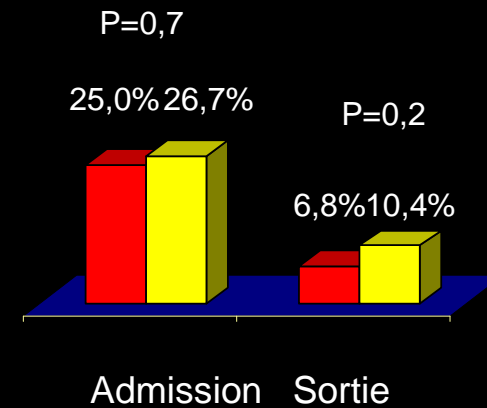
Asystole



RSP



FV



« Groupe d'Étude Français sur l'Arrêt Cardiaque »

✘ L'adjonction de vasopressine au traitement adrénergique n'améliore pas le pronostic des AC extra-hospitaliers

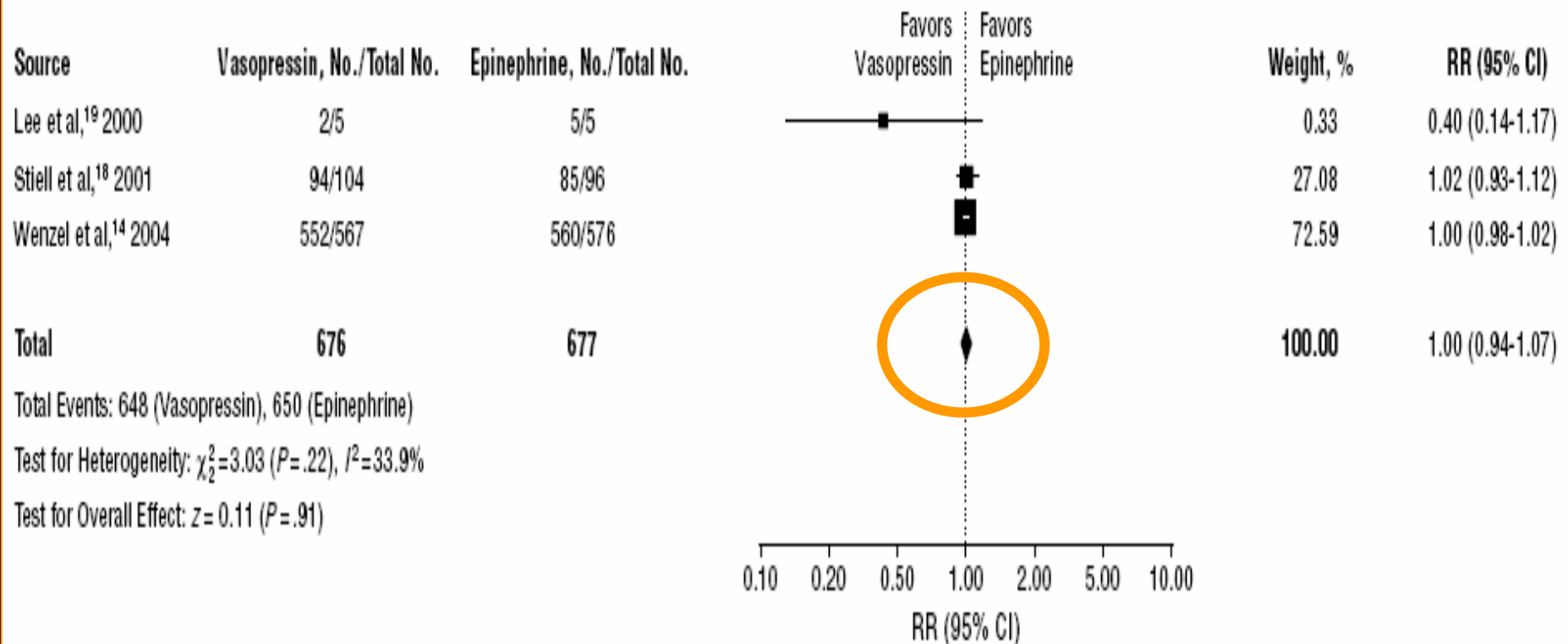
✘ La vasopressine ne doit pas être recommandée à l'avenir

Vasopressin for Cardiac Arrest

A Systematic Review and Meta-analysis

KoKo Aung, MD, MPH; Thwe Htay, MD

Arch Intern Med 2005

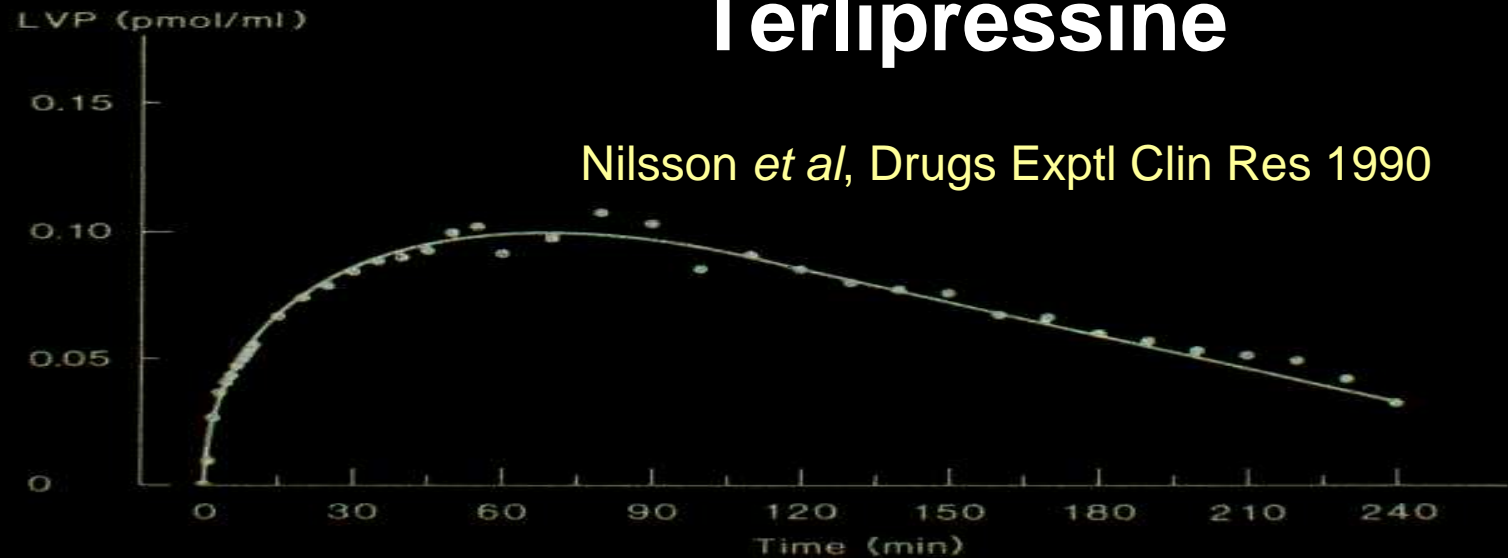


Terlipressine

Vasopressine
non disponible
en Europe

Terlipressine

Nilsson *et al*, Drugs Exptl Clin Res 1990



Terlipressine

✘ 8-arginine vasopressine (Vasopressine)

- ▶ Non lié aux protéines
- ▶ Vd : 0,14 L/kg
- ▶ Demi-vie : 24 min
- ▶ Élimination rénale (65%) et peptidase tissulaire (35%)

✘ Triglycyl-lysine vasopressine (Terlipressine)

- ▶ Pro-drogue : lysine vasopressine
- ▶ Vd : 0,7 L/kg
- ▶ Demi-vie contextuelle : 6 h
- ▶ Demi-vie d'élimination : 50 min

Terlipressine

✘ Indications :

- ▶ Hémorragie digestive
- ▶ Syndrome hépatorénal

- ▶ Choc septique
 - Bolus 0,5-1 mg perfusion continue
 - Équivalence noradrénaline

Terlipressine

✘ Cas clinique :

- ▶ Arrêt cardiaque sur choc anaphylactique (suxamethonium)
- ▶ Adrénaline 1 mg
- ▶ 4 CEE (FV) + amiodarone
- ▶ Adrénaline continue 15 mg/h : PAS 60 mm Hg
- ▶ **Terlipressine 2 mg bolus :**
 - Sevrage adrénaline
 - Stabilisation hémodynamique

AVP = EPI = AVP + EPI

John
Doe

✘ Directeur d'un centre régional de secours

▶ Vasopressine pour arrêt cardiaque ?

▶ Votre choix ?

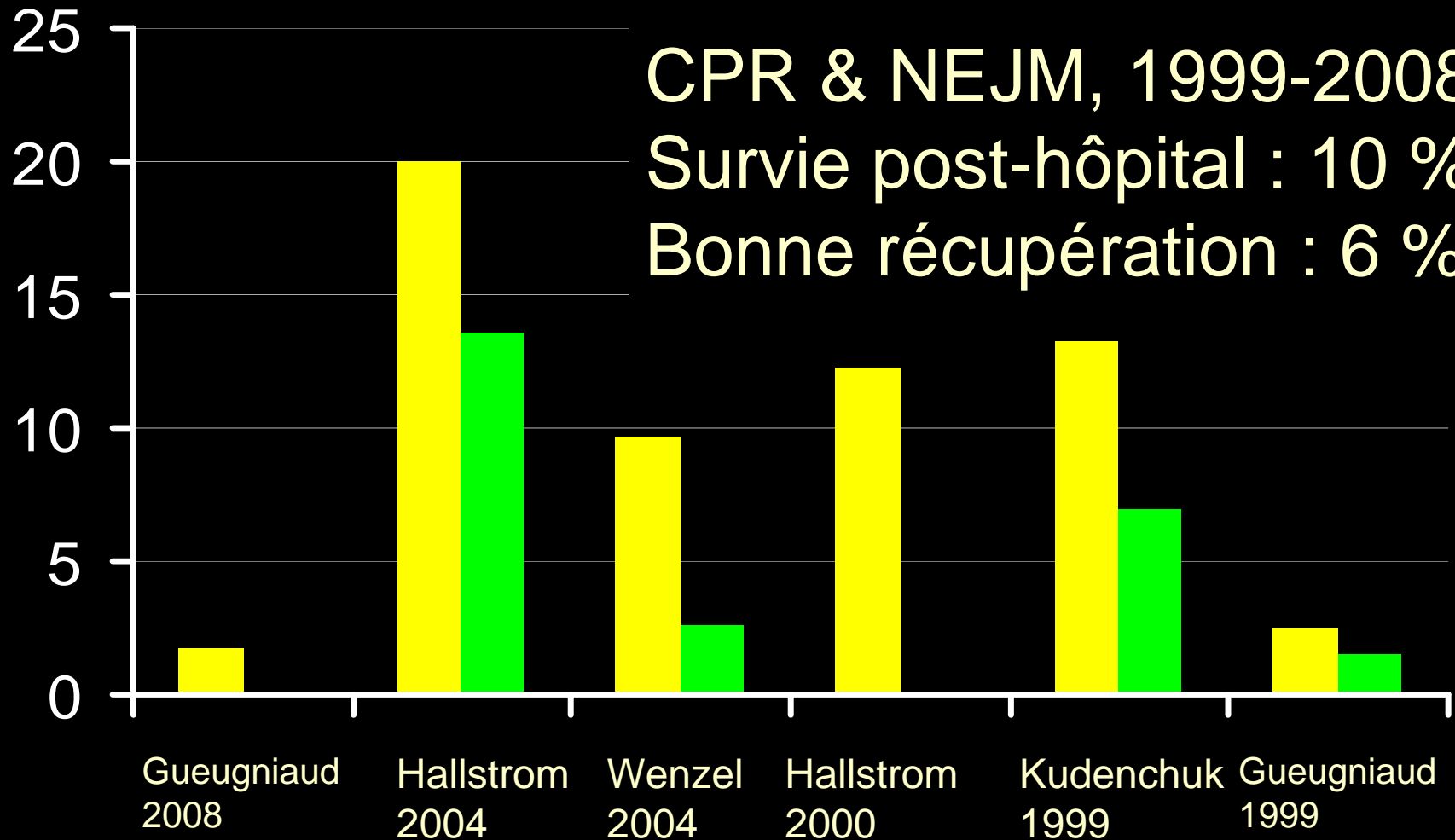
● Pas de vasopressine

● Vasopressine + adrénaline

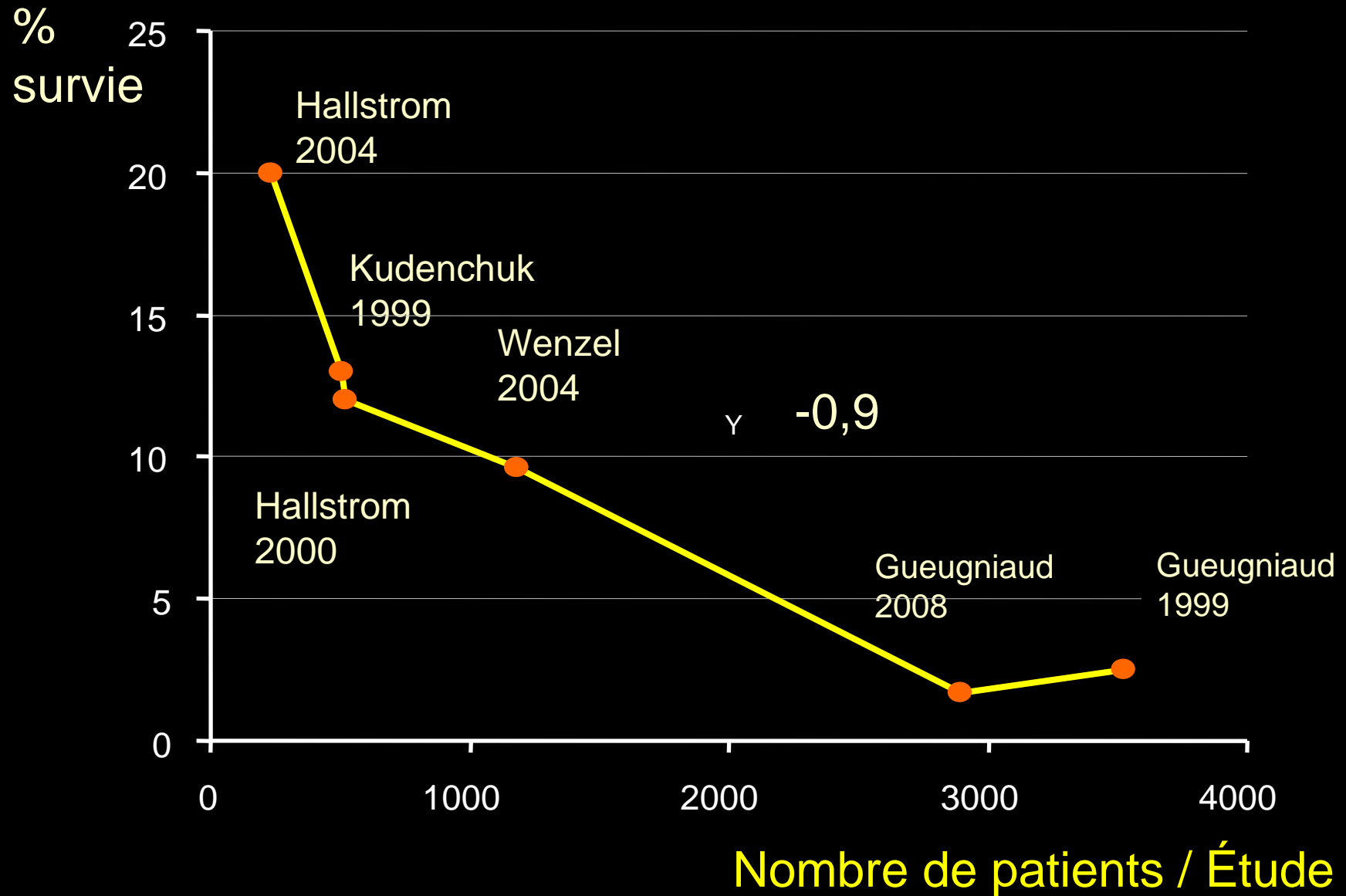
● Vasopressine exclusive

AVP = EPI = AVP + EPI

% survie



AVP = EPI = AVP + EPI



Conclusion

John
Doe

- ✘ Directeur d'un centre régional de secours
 - ▶ Conditions de réalisation de RCP ?
 - ✘ Délai, témoins, âge, défibrillation
 - ▶ Efficacité du vasopresseur ? Après ?
 - ▶ Limitation des doses ?