



Articles de l'année en réanimation

YOUNES EL BOUSTANI, INTERNE DESAR

DR MAXIME DENIS

Surviving Sepsis Campaign

TO BE COMPLETED WITHIN 6 HOURS

Apply vasopressors (for hypotension that does not respond to initial fluid resuscitation) to maintain a mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mm Hg.

Surviving Sepsis Campaign

We recommend norepinephrine as the first-choice vasopressor (strong recommendation, moderate quality of evidence).

JAMA | Original Investigation

Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock

The VANISH Randomized Clinical Trial

Anthony C. Gordon, MD; Alexina J. Mason, PhD; Neeraja Thirunavukkarasu, MSc; Gavin D. Perkins, MD; Maurizio Cecconi, MD; Magda Cepkova, MD; David G. Pogson, MB BCh; Hollmann D. Aya, MD; Aisha Anjum, BSc; Gregory J. Frazier, MSc; Shalini Santhakumaran, MSc; Deborah Ashby, PhD; Stephen J. Brett, MD; for the VANISH Investigators

Rationnel

- Déficit en vasopressine documenté chez les patients en choc septique. (Lin IY. Am J Emer Med 2005).
- Effet vasoconstricteur de la vasopressine indépendant des récepteurs adrénergiques.
- Récepteurs de répartition splanchnique différentes des adrénergiques.

4. Vasopressin 0.03 units/minute can be added to norepinephrine (NE) with intent of either raising MAP or decreasing NE dosage (UG).

5. Low dose vasopressin is not recommended as the single initial vasopressor for treatment of sepsis-induced hypotension and vasopressin doses higher than 0.03-0.04 units/minute should be reserved for salvage therapy (failure to achieve adequate MAP with other vasopressor agents) (UG).

Matériel et Méthodes.

- Schéma:

- Etude randomisée interventionnelle de supériorité vs traitement de référence
- Essai factoriel en double aveugle
- Multicentrique (18 centres) nationale
- Février 2013 et Mai 2015.

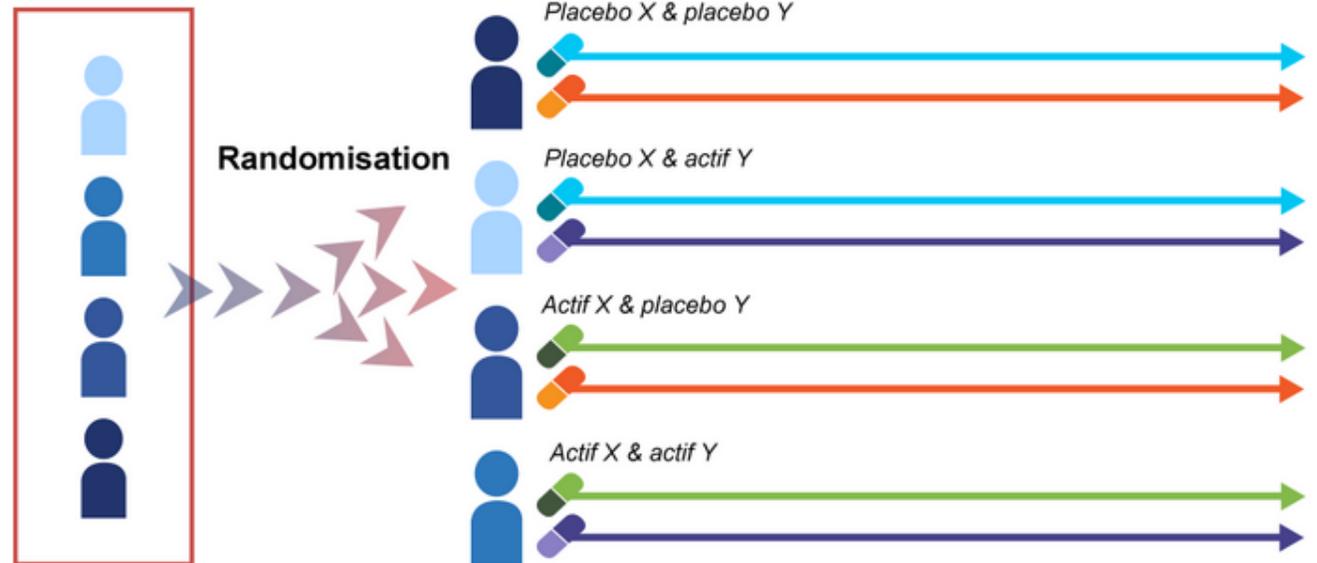
- Critères d'inclusion:

- Etat septique nécessitant mise sous vasopresseurs. Evolution < 6h.

Matériel et Méthodes

■ Essai factoriel :

- Evaluer simultanément l'effet de deux interventions.
- Analyses prévues a priori.
- Ici: tester la synergie entre vasopressine et hydrocortisone



Matériel et Méthodes

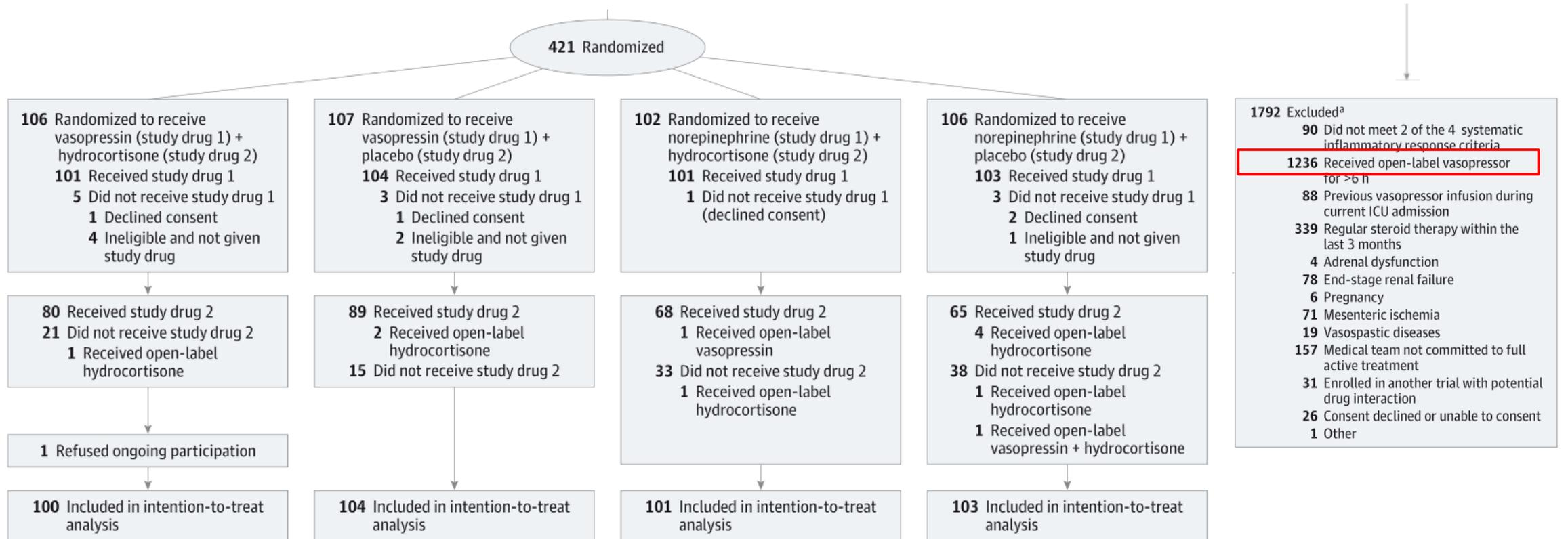
- Titration progressive jusqu'à une dose max de 0,06 UI de vasopressine ou 12 μ /min de NAD
 - PAM cible 65-75mmHg.
- Si PAM cible non atteinte au débit max: Hydrocortisone ou Placebo.
 - Si instabilité HD persistante, introduction autorisée en ouvert d'un vasopresseur.

- Critère de jugement principal:
 - Jours sans insuffisance rénale à J28 après randomisation et proportion de survivants n'ayant jamais présenté d'IRA.
 - Définition IRA: Triplement de la créatininémie, anurie de plus de 12h ou $<0,3$ ml/kg à 24h.

Statistiques

- NSN calculé à priori. 400 patients assurant:
 - 80% puissance pour détecter une réduction relative du risque de 20 à 25%.
 - Incidence de l'IRA estimée comprise entre 30 et 50 %.
 - Risque alpha fixé à 5%.
- L'analyse sera réalisée en intention de traiter modifiée:
 - Sur les 421 patients randomisés, 408 seront analysés.

2213 Patients assessed for eligibility



	Vasopressin + Hydrocortisone (n = 101)	Vasopressin + Placebo (n = 104)	Norepinephrine + Hydrocortisone (n = 101)	Norepinephrine + Placebo (n = 103)	Total Trial Population (n = 409)
Age, median (IQR), y	66 (57-76)	67 (59-77)	63 (52-76)	66 (54-76)	66 (54-77)
Men, No. (%)	59 (58)	52 (50)	62 (61)	65 (63)	238 (58)
APACHE II score, median (IQR)	24 (19-30)	24 (19-29)	24 (20-30)	23 (18-30)	24 (19-30)
Lactate, mmol/L	2.1 (1.4-4.3)	2.3 (1.5-3.9)	2.6 (1.4-4.5)	2.2 (1.4-3.2)	2.3 (1.4-4)
Volume of IV fluid in previous 4 h, median (IQR), mL	1200 (757-2021)	1092 (725-2010)	1168 (606-2000)	1100 (613-2132)	1134 (662-2039)
Patients receiving open-label vasopressor at randomization, No. (%)	91 (90)	89 (86)	86 (85)	82 (80)	348 (85)
Time from onset of shock to receiving first study drug, median (IQR), h	3.2 (1.8-5)	3.5 (2-5.4)	3.7 (1.7-5)	3.5 (1.4-5.4)	3.5 (1.8-5.2)
Norepinephrine dose at randomization, median (IQR), µg/kg/min	0.16 (0.1-0.3) (n = 76)	0.15 (0.1-0.28) (n = 79)	0.2 (0.12-0.42) (n = 81)	0.16 (0.1-0.27) (n = 73)	0.16 (0.1-0.31) (n = 309)
Mean arterial pressure, mm Hg	71 (62-80)	69 (62-75)	68 (61-75)	70 (63-78)	70 (62-77)
Heart rate, beats/min	98 (85-109)	96 (84-108)	99 (83-112)	96 (84-110)	97 (84-110)

Résultats

- PAM similaires dans les groupes à la phase aiguë (7 premiers jours). Quantité de fluides reçue similaire.
- Critère de jugement principal:
 - Taux d'IRA (AKIN 3) : 47,5%, conforme au design de l'étude.
 - Nombre survivants n'ayant jamais développé d'IRA AKIN 3 (57% contre 59,2% - différence -2,3% [-13,+8,5])
 - Nombre de jours sans IRA pour les autres (différence absolue -4 [-11,+5]).
- Critères secondaires:
 - Pas d'interaction significative vasopressine/hydrocortisone.
 - Ischémie digitale: 11 (VP) vs 3 (NAD). Différence 3,9 (-0,1,7,9)

Discussion

POINTS FORTS

- Méthodologie
- Peu d'écarts au protocole malgré un design complexe.

POINTS FAIBLES

- 1236 patients non inclus du fait de la lourdeur du protocole (délai de 6h dépassé)
 - Posologie de vasopressine
- Pas de données sur l'exposition aux néphrotoxiques.

ORIGINAL ARTICLE

Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock

Ashish Khanna, M.D., Shane W. English, M.D., Xueyuan S. Wang, M.D.,
Kealy Ham, M.D., James Tumlin, M.D., Harold Szerlip, M.D.,
Laurence W. Busse, M.D., Laith Altaweel, M.D.,
Timothy E. Albertson, M.D., M.P.H., Ph.D., Caleb Mackey, M.D.,
Michael T. McCurdy, M.D., David W. Boldt, M.D., Stefan Chock, M.D.,
Paul J. Young, M.B., Ch.B., Ph.D., Kenneth Krell, M.D.,
Richard G. Wunderink, M.D., Marlies Ostermann, M.D., Ph.D.,
Raghavan Murugan, M.D., Michelle N. Gong, M.D., Rakshit Panwar, M.D.,
Johanna Hästbacka, M.D., Ph.D., Raphael Favory, M.D., Ph.D.,
Balasubramanian Venkatesh, M.D., B. Taylor Thompson, M.D.,
Rinaldo Bellomo, M.D., Jeffrey Jensen, B.S., Stew Kroll, M.A.,
Lakhmir S. Chawla, M.D., George F. Tidmarsh, M.D., Ph.D.,
and Adam M. Deane, M.D., for the ATHOS-3 Investigators*

Matériel et Méthodes

■ Schéma

- Etude prospective randomisée de phase III. Double aveugle contre placebo.
- Multicentrique Internationale (75 services dans 9 pays).
- De Mai 2015 à Janvier 2017.

■ Critères d'inclusion:

- Patient majeur et instabilité HD malgré:
 - Expansion volémique > 25 ml/kg sur 24 h
 - >0,2 µ/kg/min de noradrénaline ou équivalent depuis plus de 6h et moins de 48h
- Exclusion si débit cardiaque inférieur à 2,3 L/min/m²

Matériel et Méthodes

Trial data were collected by the investigators with the assistance of a contract research organization and were analyzed by the sponsor. Study oversight was provided by an independent data and safety monitoring board. The writing committee, which included investigators and representatives of the sponsor, drafted the manuscript and vouch for the accuracy and completeness of the data and analyses and for the fidelity of the trial to the protocol. A professional medical writer funded by the sponsor assisted with manuscript revisions. All the authors made the decision to submit the manuscript for publication.

Matériel et Méthodes

■ Intervention:

- Perfusion d'AgII ou de placebo. PAM cible 75mmHg dans les 3h.
- Poursuivie 48h si besoin, PAM cible 65-75. Sevrage et adaptations protocolisés. Pas de reprise si arrêt >3h.
- Si augmentation de posologie des vasopresseurs initiaux: analysé comme échec ttt.

■ Critère de jugement principal:

- PAM 3h après initiation thérapie: PAM initiale +10 mmHg ou PAM égale à 75 mmHg.

■ Critères secondaires

- SOFA à 48h
- Effets indésirables

Statistiques

- NSN calculé à priori, l'analyse de 300 patients assurant:
 - 90% de puissance
 - Détecter une différence de 20% entre les groupes
- Taux succès thérapeutique attendu dans le groupe intervention: 60%
- L'analyse sera réalisée en intention de traiter modifiée:
 - 321 patients seront analysés.

404 Patients were assessed for eligibility

344 Underwent randomization
and were included in the intention-to-treat population

172 Were assigned to receive placebo

172 Were assigned to receive
angiotensin II

13 Did not receive placebo
7 Had rapid improvement
3 Had rapid decline
2 Withdrew consent
1 Was withdrawn
by investigator

1 Underwent
rerandomization
to angiotensin II

60 Were excluded
54 Did not meet eligibility criteria
3 Withdrew consent
1 Died
1 Moved to comfort care
1 Had unknown reason

10 Did not receive angiotensin II
3 Had rapid improvement
2 Were withdrawn
by investigator
2 Withdrew consent
1 Had rapid decline
1 Did not meet eligibility
criteria
1 Was receiving drug from
another study

158 Received placebo and were included in the
modified intention-to-treat and safety populations

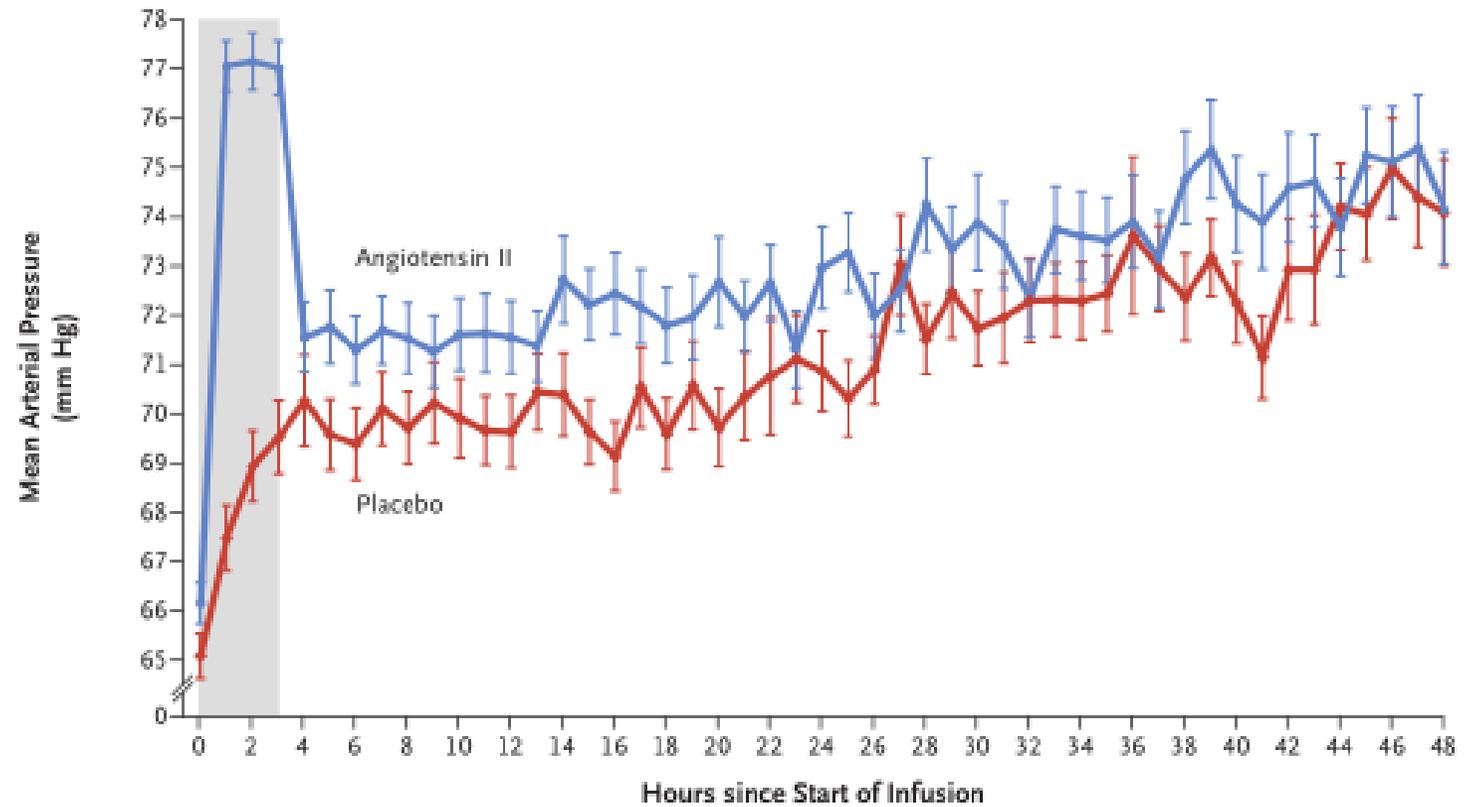
163 Received angiotensin II and were included in the
modified intention-to-treat and safety populations

Characteristic	Angiotensin II (N=163)	Placebo (N=158)	All Patients (N=321)
Age			
Median (IQR) — yr	63 (52–75)	65 (53–75)	64 (52–75)
≥65 yr — no. (%)	73 (44.8)	81 (51.3)	154 (48.0)
≥75 yr — no. (%)	41 (25.2)	42 (26.6)	83 (25.9)
Male sex — no. (%)			
	92 (56.4)	103 (65.2)	195 (60.7)
Geographic region — no. (%)			
United States or Canada	116 (71.2)	120 (75.9)	236 (73.5)
Europe	19 (11.7)	14 (8.9)	33 (10.3)
Australia or New Zealand	28 (17.2)	24 (15.2)	52 (16.2)
BMI ≥30 — no./total no. (%)†	69/161 (42.9)	71/155 (45.8)	140/316 (44.3)
Mean arterial pressure			
Median (IQR) — mm Hg	66.3 (63.7–69.0)	66.3 (63.0–68.3)	66.3 (63.7–68.7)
<65 mm Hg — no. (%)	52 (31.9)	50 (31.6)	102 (31.8)
APACHE II score‡			
Median (IQR)	27 (22–33)	29 (22–34)	28 (22–33)

Cardiac index			
Median (IQR) — liters/min/m ²	3.0 (2.6–3.8)	3.2 (2.7–3.9)	3.1 (2.6–3.8)
Data missing — no.	94	85	179
Median MELD score (IQR)§	21 (15–25)	23 (17–26)	22 (16–26)
Cause of shock — no. (%)			
Sepsis	127 (77.9)	132 (83.5)	259 (80.7)
Other, potentially sepsis	20 (12.3)	11 (7.0)	31 (9.7)
Pancreatitis	0	2 (1.3)	2 (0.6)
Postoperative vasoplegia	10 (6.1)	9 (5.7)	19 (5.9)
Multifactorial	6 (3.7)	4 (2.5)	10 (3.1)
Exposure to ACE inhibitors — no. (%)	15 (9.2)	15 (9.5)	30 (9.3)
Exposure to ARBs — no. (%)	11 (6.7)	11 (7.0)	22 (6.9)
Vasopressin use during 6 hr before randomization — no. (%)	113 (69.3)	111 (70.3)	224 (69.8)
Vasopressor dose — µg/kg/min¶			
Median (IQR)	0.33 (0.23–0.56)	0.34 (0.23–0.56)	0.34 (0.23–0.56)
Distribution — no. (%)			
<0.35	83 (50.9)	83 (52.5)	166 (51.7)
≥0.35 to <0.50	34 (20.9)	27 (17.1)	61 (19.0)
≥0.50	46 (28.2)	48 (30.4)	94 (29.3)

Résultats

A Mean Arterial Pressure over Time



Résultats

End Point	Angiotensin II (N=163)	Placebo (N=158)	Odds or Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary efficacy end point: MAP response at hour 3 — no. (%) †	114 (69.9)	37 (23.4)	Odds ratio, 7.95 (4.76–13.3)	<0.001
Secondary efficacy end points				
Mean change in cardiovascular SOFA score at hour 48 ‡	-1.75±1.77	-1.28±1.65		0.01
Mean change in total SOFA score at hour 48 ‡	1.05±5.50	1.04±5.34		0.49
Additional end points				
Mean change in norepinephrine-equivalent dose from baseline to hour 3 ¶	-0.03±0.10	0.03±0.23		<0.001
All-cause mortality at day 7 — no. (%)	47 (29)	55 (35)	Hazard ratio, 0.78 (0.53–1.16)	0.22
All-cause mortality at day 28 — no. (%)	75 (46)	85 (54)	Hazard ratio, 0.78 (0.57–1.07)	0.12

Résultats

Table 3. Adverse Events.*		
Event	Angiotensin II (N=163)	Placebo (N=158)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Adverse event of any grade†	142 (87.1)	145 (91.8)
Adverse event leading to discontinuation‡	23 (14.1)	34 (21.5)
Serious adverse event with frequency ≥1% in either study group		

Discussion

POINTS FORTS

- Essai de phase III bien mené
- Justifie des études supplémentaires

POINTS FAIBLES

- Aveugle et vasopresseur.
- Conflit d'intêret.
- Définition du choc refractaire.
- Fort usage de la vasopressine
- SOFA à 48h. Pas d'information sur la fonction rénale. Suivi court.
- Pertience clinique.
- Exclusion des index cardiaque bas.

Dysfonction myocardique septique

- Indépendante de l'agent causal.
- Polyfactorielle: trouble du métabolisme calcique, du No, décharges catécholergiques...
- Incidence échographique estimée à 20-30% pour les fonctions systoliques et diastoliques.

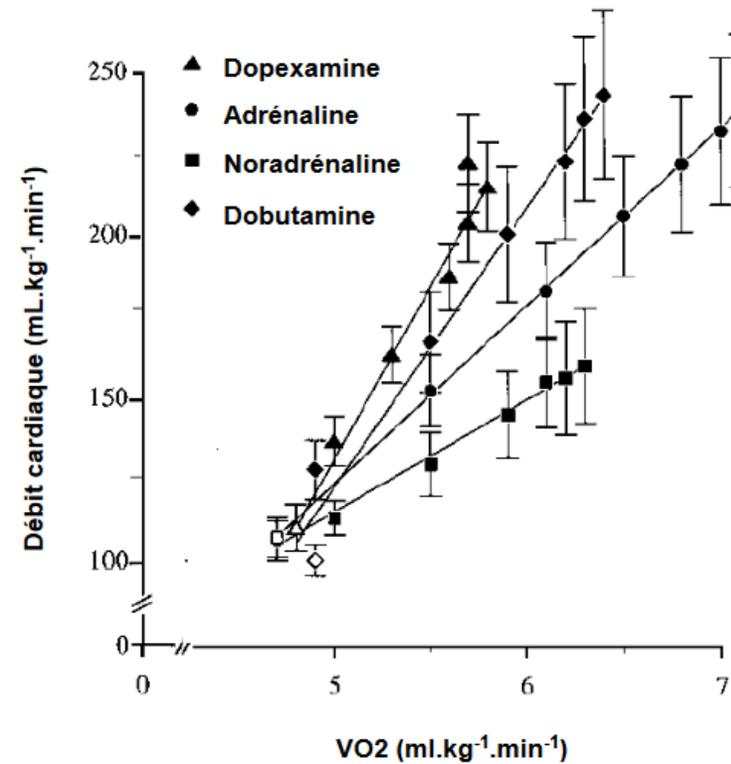
Narvæz I et Al – Med Intensiva 2017

Pulido JN Mayo Clin Proc 2012

Furian TJ Crit Care 2012

Inotropes

- Plusieurs inotropes sont à disposition dans l'arsenal thérapeutique: Dobutamine, Milrinone, Adrénaline...
- L'augmentation du Q_c se fait au prix d'une augmentation de la consommation myocardique d'oxygène.

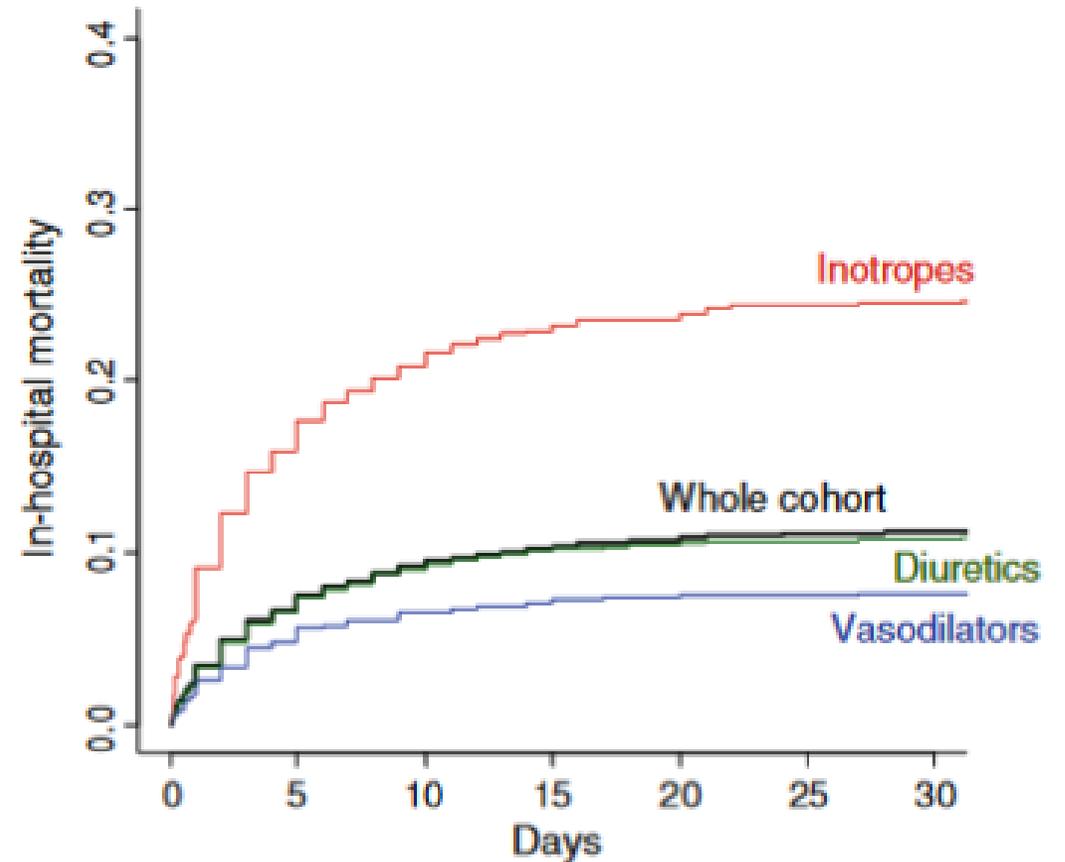


Scheeren TW et al, CCM 2000

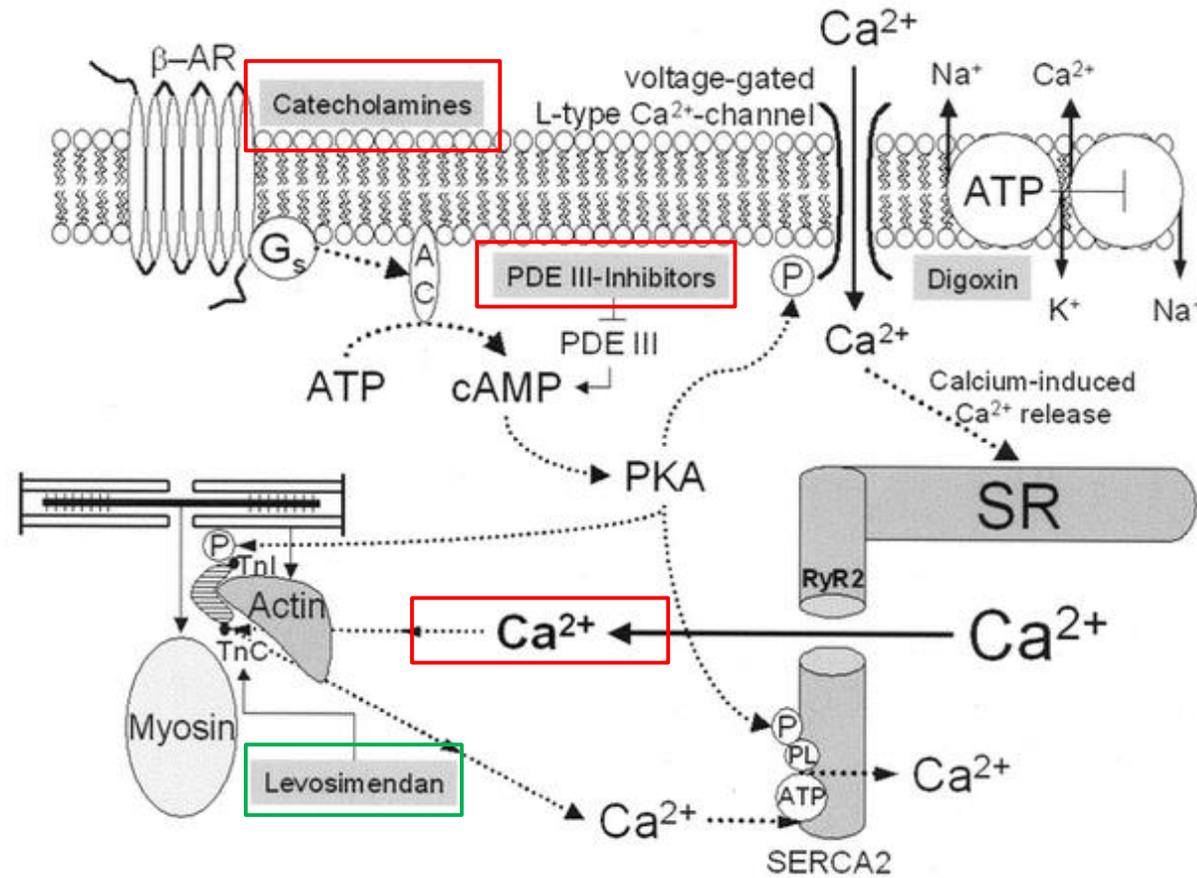
Inotropes

- Etude observationnelle rétrospective
- 5000 patients dans 9 pays hospitalisés pour insuffisance cardiaque aigue.
- Appariement selon score de propension
- Plus forte mortalité chez les patients ayant reçus des inotropes.

The global ALARM-HF study. Mebazaa et al, ICM 2011



Mécanisme d'action



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis

A.C. Gordon, G.D. Perkins, M. Singer, D.F. McAuley, R.M.L. Orme, S. Santhakumaran, A.J. Mason, M. Cross, F. Al-Beidh, J. Best-Lane, D. Brealey, C.L. Nutt, J.J. McNamee, H. Reschreiter, A. Breen, K.D. Liu, and D. Ashby

Matériel et Méthodes

- Schéma:

- Etude randomisée interventionnelle de supériorité
- Double aveugle contre placebo.
- Multicentrique nationale (34 centres) au Royaume-Uni.
- Entre Janvier 2014 et Septembre 2015.

- Financement par le laboratoire mais design, analyse des données et décision de publication laissés à l'auteur principal.

- Critères d'inclusion:

- Patient majeur
- Présentant un choc septique, sous vasopresseurs depuis plus de 4 h et moins de 24h.

Matériel et Méthodes

- Perfusion pendant 24h de Levosimendan (ou placebo). Initiée à 0,1 μ /kg/min puis à 0,2 μ /kg/min en l'absence d'effets indésirables.
- En parallèle expansion volémique et vasopresseurs objectif PAM 65-70.
- Critère de jugement:
 - Principal: SOFA moyen de la randomisation à la sortie (maximum j28).

Statistiques

- NSN calculé a priori à 500 patients assurant:
 - Une puissance de 90%
 - Détecter une différence de 0,5 points de SOFA moyen.
 - Alpha à 5%
- Analyse des données concernant le critère de jugement principal conduite en ITT.

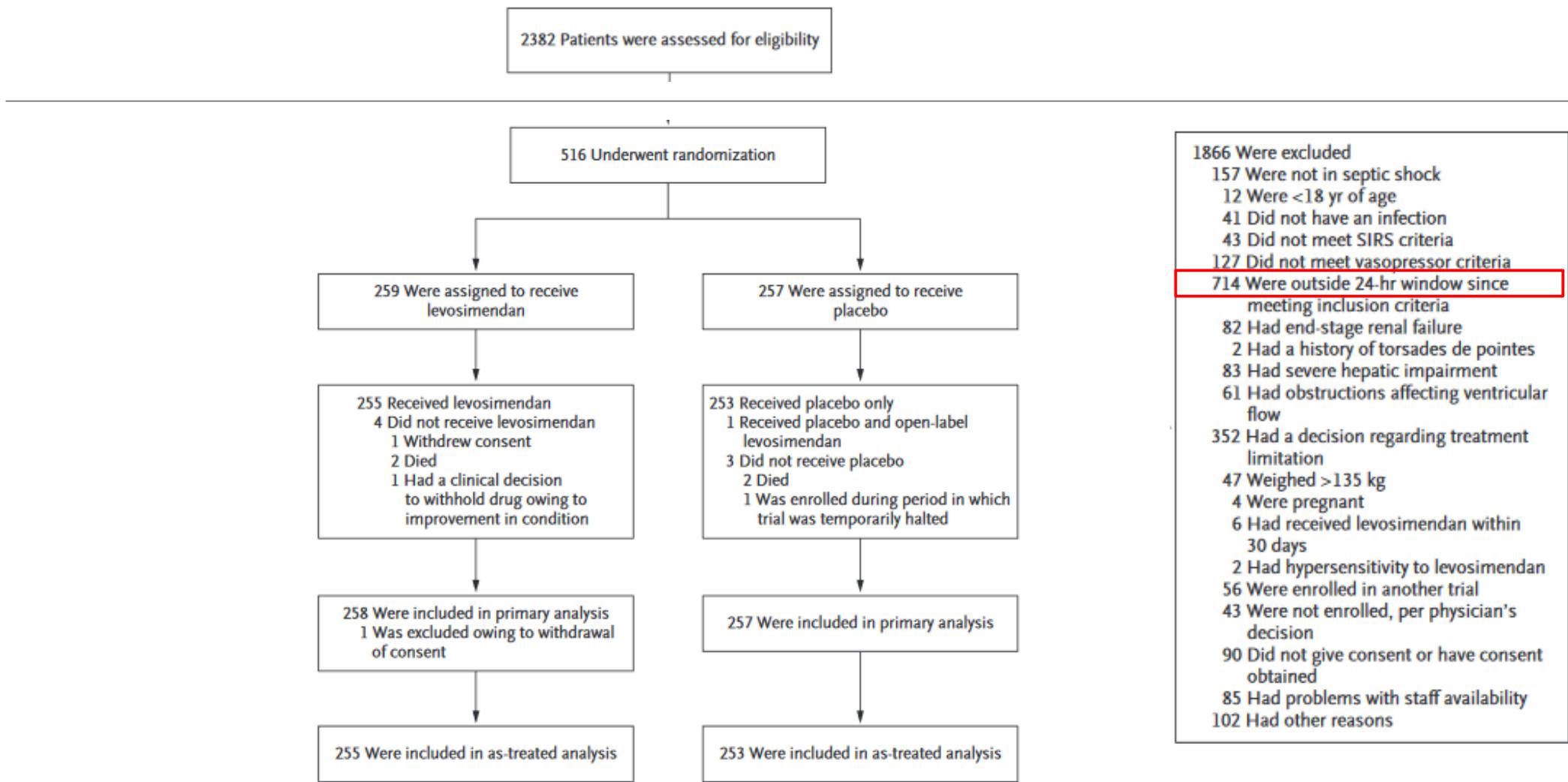


Table 1. Baseline Characteristics.^a

Characteristic	Levosimendan (N = 258)	Placebo (N = 257)
Median age (IQR) — yr	67 (58–75)	69 (58–77)
Male sex — no. (%)	145 (56.2)	144 (56.0)
Median weight (IQR) — kg	76 (65–90)	80 (68–91)
History of recent surgery — no. (%) [‡]	94 (36.4)	95 (37.0)
Preexisting condition — no. (%)		
Ischemic heart disease	46 (17.8)	31 (12.1)
Median SOFA score (IQR) [‡]	10 (8–12)	10 (7–12)
Vasoactive-drug dose at randomization		
Norepinephrine		
No. of patients	255	253
Median dose (IQR) — $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0.29 (0.16–0.52)	0.27 (0.15–0.44)
Epinephrine		
No. of patients	21	21
Median dose (IQR) — $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0.14 (0.07–0.28)	0.13 (0.08–0.38)
Vasopressin		
No. of patients	33	37
Median dose (IQR) — units/min	0.03 (0.02–0.04)	0.03 (0.02–0.04)
Dobutamine		
No. of patients	18	22
Median dose (IQR) — $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	5.7 (3.5–8.8)	5.0 (4.4–6.2)
Beta-blockers normally taken — no. (%)	54 (20.9)	45 (17.5)
Lactate — mmol/liter	2.2 (1.4–3.5)	2.3 (1.5–3.9)

Résultats

- Critère principal:

- SOFA moyen placebo 6,06 +/- 3,89 contre 6,68 +/- 3,96. Différence moyenne 0,61 (p:0,053) en faveur du placebo.

- Tolérance:

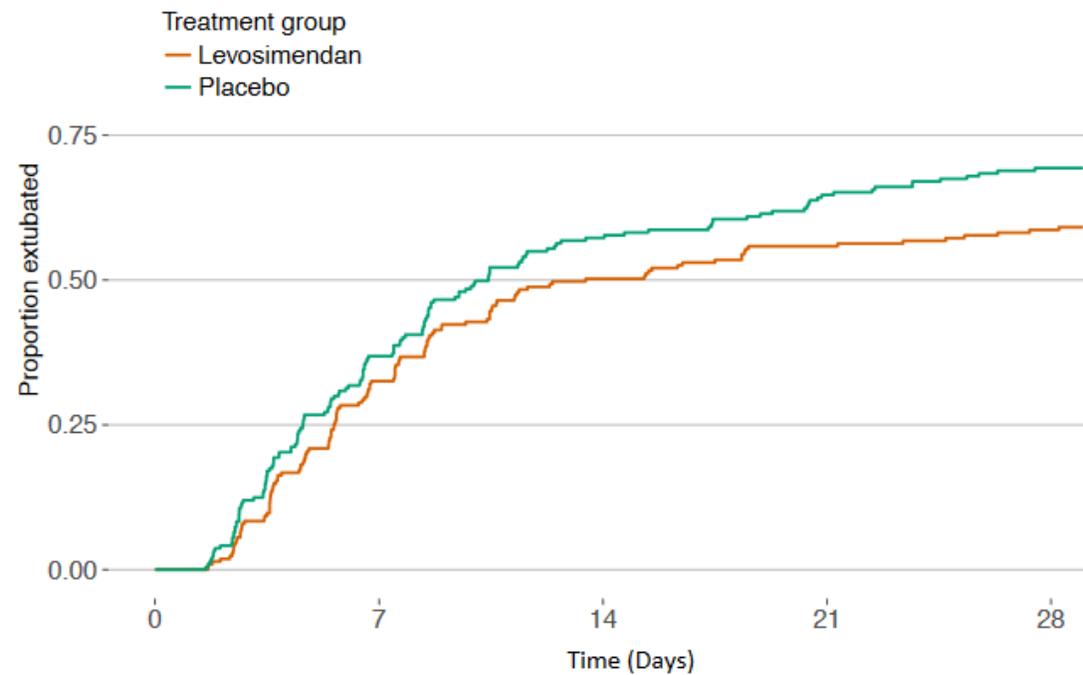
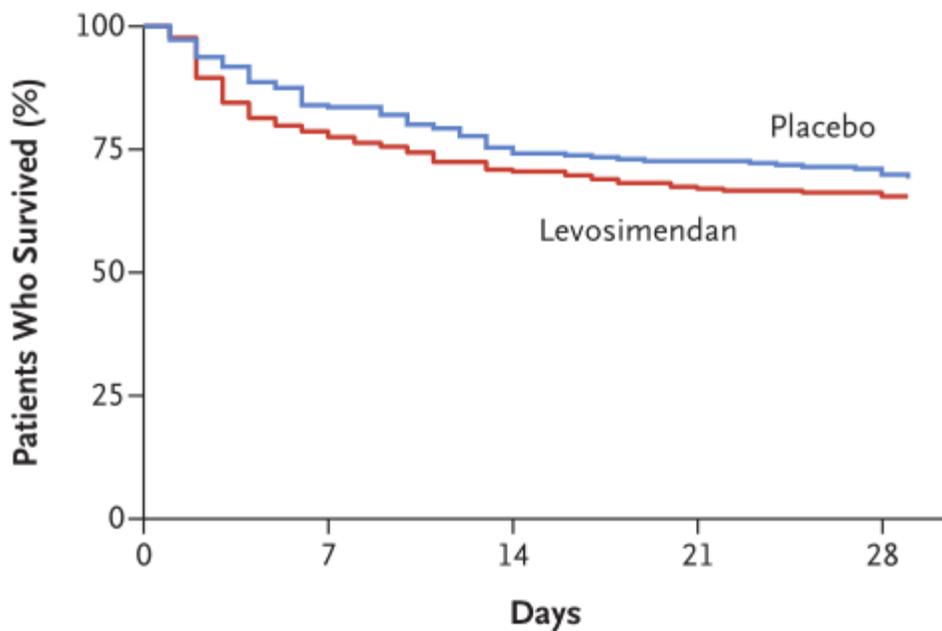
- 13,5 % d'interruptions de la perfusion de Levosimendan pour hypotension ou arythmie menaçantes, vs 7,7% pour le placebo.

- Monitoring:

- 9% des patients présentaient un $Q_c < 2,44$ L/min/m² à l'inclusion.

- Qc monitoré: 30% à H0, 26% à H24, 13% à H48. Aucun suivi échocardiographique.

Résultats



Discussion

POINTS FORTS

- Design de l'étude
- Non intervention du laboratoire et publication d'une étude négative.

POINTS FAIBLES

- Temps moyen d'inclusion : 16h
- Absence de monitoring du débit cardiaque ou d'évaluation échocardiographique.
 - Dobutamine
- Pertinence clinique du critère de jugement principal.

Conclusion

- Vasoplégie du choc septique:

- Noradrénaline: Reste le vasopresseur de première intention.
- Vasopressine: Eventuellement en complément sur chocs réfractaires.
- Angiotensine II: l'étude présentée ne permet pas de justifier un emploi en pratique courante.

- Dysfonction myocardique septique:

- Pas d'arguments pour emploi systématique du Levosimendan.
- La dobutamine reste le traitement de première intention.