

# Évaluation de l'effet hémodynamique de hydroxocobalamine dans l'état de choc vasoplégique réfractaire

Yohan Germain

▶ **To cite this version:**

Yohan Germain. Évaluation de l'effet hémodynamique de hydroxocobalamine dans l'état de choc vasoplégique réfractaire. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02934303

**HAL Id: dumas-02934303**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02934303**

Submitted on 9 Sep 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE**

**FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

**Année 2020** **N° 2020 - 60**

# EVALUATION DE L'EFFET HEMODYNAMIQUE DE HYDROXOCOBALAMINE DANS L'ETAT DE CHOC VASOPLEGIQUE REFRACTAIRE

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

ANESTHESIE-REANIMATION

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE VENDREDI 26 JUIN 2020

PAR

**MONSIEUR GERMAIN YOHAN**

| | |
|---|---|
| Président de jury : | **Monsieur le Professeur Hervé DUPONT** |
| Membres du jury : | **Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB** |
| | **Monsieur le Professeur Pascal BERNA** |
| | **Madame le Professeur Marie-Antoinette SEVESTRE-PIETRI** |
| Directeur de thèse : | **Monsieur le Docteur Pierre HUETTE** |

À mon Maître et président de jury,

**Monsieur le Professeur Hervé DUPONT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anesthésie-Réanimation)

Chef de Service d'Anesthésie

Chef de service de Réanimation Polyvalente

Chef du Pôle  Anesthésie-Réanimations

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse,

Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement en Anesthésie-Réanimation dont j'ai pu bénéficier tout au long de mon cursus.

Veuillez trouver par ce travail, le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect

À mon maitre,

**Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Anesthésiologie, réanimation, médecine d'urgence
Responsable de l'Unité de Réanimation Cardiaque Thoracique Vasculaire et Respiratoire

Vous acceptez de juger ce travail et je vous en remercie. Je suis honoré de vous compter parmi le jury et j'espère que mon travail vous satisfera. J'ai eu la chance de vous côtoyer lors de mes deux semestres en réanimation et de bénéficier de la qualité de votre enseignement, d'une partie de votre savoir et de votre passion pour la réanimation et l'hémodynamique en particulier : j'espère pouvoir continuer à travailler à vos côtés et continuer à en bénéficier.
Soyez assuré de ma profonde reconnaissance

À mon maître,

**Monsieur le Professeur Pascal BERNA**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef de Service de Chirurgie Thoracique et des Soins Continus Vasculaires et Thoraciques
Coordinateur Adjoint du Pôle "Thorax - Cœur - Vaisseaux"

Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

À mon maître

**Madame le Professeur Marie-Antoinette SEVESTRE-PIETRI**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Médecine vasculaire

Chef du Service de Médecine Vasculaire

Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude

À mon maître et directeur de thèse

**Monsieur le Docteur Pierre HUETTE**

Praticien Hospitalier
Anesthésie-réanimation
Unité de Réanimation Cardiaque Thoracique Vasculaire et Respiratoire

Merci d'avoir accepté de me confier ce sujet. Ton organisation, ta détermination ainsi que tes connaissances ont toujours été un exemple à suivre pour moi. Je te remercie pour la transmission de tes connaissances et ta faculté à rendre des choses compliquées un peu plus simple grâce à tes explications claires.
Trouve ici le témoignage de mon profond respect.

**REMERCIEMENTS :**

*À Jessica, mon Amour, je te remercie pour ton soutien indéfectible depuis maintenant plus de 12 ans, 12 ans que nous avançons main dans la main que nous franchissons tous les obstacles mais surtout que nous partageons de purs moments de bonheur si nombreux à tes côtés. Quoi qu'il advienne je me souviendrais toujours de cette période de ma vie et j'espère ne jamais en voir la fin. Je suis heureux de partager ma vie avec toi et j'ai hâte 2021 pour une nouvelle étape de notre idylle : je t'aime.*

*À mes parents, vous qui m'avez appris le sens du devoir et les valeurs du travail, qui m'avez accompagné tout au long de ma vie, qui avez su me transmettre votre amour, me soutenir dans toutes mes démarches, je vous remercie. Sans vous cela n'aurait pas été possible : je vous aime*

*À ma sœur, Cynthia, je te remercie pour tout ce que tu fais pour moi. Je te souhaite de la réussite pour ton futur. Je t'aime*

*À ma marraine, la reine de la Tielle, tonton Didier, mes cousins Hervé et Émilie et leurs enfants, je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi, ces sorties ciné, soirées avec vos copains alors que j'étais qu'un môme, ces après-midi piscine… C'est chaque fois un plaisir que de vous retrouver*

*À ma Mamie Jacotte, merci pour ta présence, tes petites attentions et ta jeunesse éternelle.*

*À mon oncle Didier et Isa, pour ces longs apéro, repas, sous un chaud soleil, merci pour votre bonne humeur et votre accueil c'est chaque fois un plaisir que de partager un moment avec vous.*

*À mes beaux-parents, Catherine et Jean-Pierre, je vous remercie de m'avoir accepté parmi vous et pour toute l'aide que vous nous apportez.*

*À mes amis, Vincent, Quentin, Thibault, Jérémy, Sophie, que le temps passe vite, du chemin a été parcouru depuis le lycée. Merci pour tous ces beaux week-end passés ensemble, ces débats acharnés et surtout n'oubliez pas : « aphone ! »*

*À mes amis, Atef (qu'elle est loin la maternelle) et J-B. Merci pour toutes ces soirées, formations pompiers, … c'est chaque fois un régal que de vous retrouver.*

*Aux pompiers de Montblanc, j'ai passé 10 bonnes années à vos côtés, c'est toujours un plaisir que de vous revoir.*

*À tous les squasheurs Kévin, Christophe, Charles, Cédric, Xavier, Jean-Pierre et Corinne, Sylvain, Quentin, et tous les autres merci pour ces moments épiques lors des différents tournois, matchs, rencontres par équipe. Merci à vous et à bientôt sur les courts.*

*Aux 5 fantastiques (Léo, Guillaume, Barnabé, Rayan), il y a 5 ans on se rencontrait et voilà que ces 5 années d'internats touchent à leurs fins. Merci, au maitre tonnelier Guillaume, au Rayan de la night, aux déclarations inattendues de Barnabé et à notre pilote de ligne Léo pour les stages passées ensemble, ces moments magiques lors des séminaires, des soirées notamment cette si mémorable soirée de mai où nous avons fait la rencontre d'un beau lièvre, et de ces débats autour de l'andouillette.*

*À la débauche, qui aurait cru que je fasse de si belles rencontres et que je passe un si bon 1er semestre en votre compagnie, ces mémorables soirées, ces week-end passées en votre compagnie les amis. Merci pour tout. Merci à vous, Alex, Laclanche, Marion, Aurélie, Leslie, Kaoula, Ben et Estelle, Fichon, Pauline.*

*À mes cointernes, Marine et Benji (mes collègues du sud), Amaury (notre président si fragile) Mag et Chloé (les colocs avec un beau jardin), Marlène, Julie, Lina, Émeline merci pour tous ces moments passés avec vous.*
*Merci aux plus jeunes promo, Bayart (que de souvenirs…), Matthieu, Abdelillah, Mehdi, Sophie, la Mounj, Fatim, el Moutak, Mario, Adrien, Thomas, Julie, Camille, Paul… et tous les autres, pour ces moments de détente que ce soit en dehors de l'hôpital ou au moment des pauses repas.*

*À mes cointernes de Saint Quentin, Gauthier, Rémy, Chloé, Simon, Mathilde, Godefroy, Anne So, et tous les autres, merci pour ce semestre avec vous. Que de bons souvenirs.*

*À mes cointernes de Compiègne et de Beauvais, Jean Marc, Marion, Walid, merci pour ces semestres passés en votre compagnie.*

*À mes cointernes devenus chefs, Clément (ce nordiste parti au sud), Guillaume, Matthieu, Lucie, David et tous les autres merci de m'avoir tant appris lors des différents stages.*
*Aux chefs de CTV (Pierre, Christophe, Osama, Matthieu, Patricia, Michael, Yazine) merci pour ce stage hyper enrichissant et hyper formateur : vous m'avez tant appris.*
*Merci à toute l'équipe de CTV pour cette aide, cette gentillesse et cette joie au travail teintée d'une légère folie : vous êtes géniales.*
*Merci à vous Vincent, Abdel et Romain, vos connaissances, votre esprit de synthèse et votre esprit critique sont un exemple pour moi. C'est toujours un plaisir que d'apprendre à vos côtés et de discuter avec vous : vous êtes toujours d'un bon conseil*
*A tous les autres chefs (Ammar, Édouard, Ghada, Rachid, Stéphane, Mathieu, Amandine, Louise, Ottilie ...) et tous les autres, merci pour votre formation et votre sympathie lors de mon passage dans vos secteurs.*

*À toute l'équipe de réa de Beauvais ainsi qu'aux chefs, Cécile, Danièle, Romain, Chloé, Nath, David, Anne vous êtes d'une grande aide lors des gardes. Restez comme ça vous êtes au top, merci pour tout et merci pour ce soutien c'est toujours un plaisir que de revenir.*

*Merci à Faiza, et Jack, vous êtes deux exemples pour moi. J'ai beaucoup appris à vos côtés, que ce soit en médecine ou en dehors. C'est un honneur que d'avoir croisé votre chemin.*

*Merci Aux IADES, IDE, AS du bloc de St Quentin, merci à vous de m'avoir tant appris, c'est toujours un plaisir que de vous revoir*
*Merci à l'équipe du bloc de Beauvais.*
*Merci aux IADES du CHU (Hatim, Vincent, Simon, Sylvie, Élisabeth…) je ne peux pas tous vous citer mais le cœur y est.*

*Merci à Gabrielle notre maman à tous, aux secrétaires des CPA, de réa CTV et réa chir.*

*Enfin merci à tous ceux que je n'ai pas pu citer.*

**TABLE DES MATIERES :**


| | |
|---|---|
| Listes des abréviations utilisées | 11 |
| Introduction | 12 |
| Matériel et méthode | 18 |
| Résultats | 20 |
| Discussion | 22 |
| Conclusion | 25 |
| Bibliographie | 31 |
| Annexes | 37 |
| Résumé | 38 |

## Liste des abréviations utilisées

ADH : Hormone antidiurétique

AOMI : Artérite oblitérante des membres inférieurs

ATII : Angiotensine 2

AVC : Accident vasculaire cérébral

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

Bpm : Battements par minutes

$Ca^{2+}$ : Calcium

CEC : Circulation extracorporelle

CHU : Centre hospitalier universitaire

$CO_2$ total : Réserve totale en dioxyde de carbone

CTVR : Cardiaque thoracique vasculaire et respiratoire

CVR : Choc vasoplégique réfractaire

FeVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

GMPc : Guanosine MonoPhosphate Cyclique

HCB : Hydroxocobalamine

$H_2S$ : hydrogène sulfuré

IRA : Insuffisance rénale aigue

IRC : Insuffisance rénale chronique

NAd : Noradrénaline

NO : Monoxyde d'azote

$PaCO_2$ : Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone

PAM : pression artérielle moyenne

$PaO_2$ : Pression partielle artérielle en oxygène

PAS : Pression artérielle systolique

PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

RVS : Résistance vasculaire systémique

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

$SvO_2$ : Saturation veineuse en oxygène

TP : Taux de prothrombine

# Introduction :

***État de choc***

L'état de choc est défini par une inadéquation entre le transport et la consommation cellulaire en oxygène aboutissant à un métabolisme anaérobie et une souffrance d'organe (1). L'état de choc représente la phase ultime de la défaillance cardiocirculatoire et est caractérisé par une hypotension artérielle avec une pression artérielle systolique (PAS) <90mmHg et/ou une pression artérielle moyenne (PAM) <65mmHg associé, dans la majorité des cas, à des signes cliniques et biologiques d'hypoperfusion périphérique (oligurie, marbrures, extrémités froides, hyperlactatémie), et l'apparition de défaillance d'organes.

Le système cardiocirculatoire est composé d'une pompe (le cœur), d'un système vasculaire (système veineux et artériel) ainsi que du volume sanguin (le réservoir). Schématiquement, les différents types d'état de choc (cardiogénique, obstructif, hypovolémique et vasoplégique) sont classés en fonction de la composante du système cardiocirculatoire qui est majoritairement atteinte (2).

***État de choc vasoplégique***

L'état de choc vasoplégique (aussi appelé choc distributif), sujet du travail, correspond à une défaillance de la composante résistive du système cardiovasculaire, responsable d'une hypotension artérielle profonde susceptible de réduire la pression de perfusion tissulaire et donc l'apport en oxygène aux tissus. La chute de pression de perfusion d'organe secondaire conduit à terme à une défaillance multiviscérale et au décès. D'un point de vue hémodynamique, il est défini par une hypotension artérielle avec une PAM <60mmHg, un débit cardiaque élevé avec un index cardiaque supérieur à 2,2 l/kg/m$^2$, des résistances vasculaires systémiques (RVS) effondrées (RVS < 800 dynes/cm$^5$) et un équivalent noradrénergique de 0,2 à 0,5 gamma/kg/min en l'absence d'hypovolémie (3,4).

L'état de choc vasoplégique se rencontre dans le choc septique et l'état de choc vasoplégique en post opératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extra corporelle (CEC).

Le choc vasoplégique réfractaire (CVR) est un choc vasoplégique nécessitant des doses d'équivalent noradrénergique supérieure ou égale à 0,5gamma/kg/min (5)

Le choc septique, représente 60% des admissions en réanimation pour état de choc et est associé à une mortalité proche de 25% (1,6). Il est défini par la présence d'une infection prouvée associé à une hypotension ne répondant pas au remplissage vasculaire avec nécessité d'utilisation de vasopresseurs et d'une lactatémie >2mmol/l (7). Le traitement du choc septique comprend un

traitement anti infectieux précoce, le maintient une PAM ≥ 65mmHg par remplissage vasculaire et l'utilisation de vasopresseurs avec la noradrénaline en première intention (6,7).

En postopératoire de chirurgie cardiaque, l'état de choc vasoplégique touche 10 à 30% des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque sous CEC et augmente le taux de morbimortalité en périopératoire de chirurgie cardiaque (8,9). Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés, liés au type de chirurgie, au patient (par exemple la prise d'inhibiteur d'enzymes de conversions et/ou bétabloquants en préopératoire, fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) <35%, état de choc préopératoire ou encore l'Euroscore II) ou à l'acte chirurgical lui-même (par exemple le temps de CEC ou le temps de clampage aortique) (3,10–14).

***Physiopathologie***

En temps normal le tonus vasculaire est médié par les cellules endothéliales qui va permettre une régulation du tonus selon différents signaux. L'alternance vasoconstriction-vasodilatation au niveau microcirculatoire est primordial pour permettre une régulation du flux régional et optimiser le transport en oxygène selon les besoins en oxygène des différents organes. Le monoxyde d'azote (NO) et l'Hydrogène-sulfuré ($H_2S$) interviennent dans cette régulation du tonus vasculaire (12,15–17).

La vasoplégie résulte d'une cascade inflammatoire complexe dont l'origine est multifactorielle et dépendante de l'étiologie (postopératoire de chirurgie cardiaque et/ou choc septique). Cet état pro-inflammatoire impliquant la voie du complément, avec une activation des plaquettes et des leucocytes qui libèrent des substances vasoactives, entraine une désensibilisation des récepteurs catécholaminergique (down-régulation) et potentialise la production de NO (par la NO synthase) (4,18).

Le NO est un puissant vasodilatateur à médiation endothéliale qui a pour cible l'enzyme guanylate cyclase qui catalyse la génération de GMPc (Guanosine MonoPhosphate Cyclique) et induit l'activation de la phosphatase de la chaîne légère de la myosine (Figure 1). Cette enzyme va déphosphoryler la myosine, permettant le relâchement de l'appareil contractile de la cellule musculaire lisse et, en conséquence, entraîner une vasodilatation (19,20). Cette voie est décrite en chirurgie cardiaque mais également dans le choc septique (18,21). De plus, la phosphorylation des récepteurs catécholaminergiques par le NO a pour conséquence une diminution de l'efficacité des vasopresseurs. Par ailleurs, le NO va activer un canal potassique ATP dépendant conduisant à une hyperpolarisation cellulaire et donc à une diminution de la concentration du calcium ($Ca^{2+}$) intracellulaire. Par toutes ces voies, le NO conduit à une

vasoplégie qui lorsqu'elle est dérégulée entraine un choc vasoplégique (3,4). L'$H_2S$ est sécrété de manière endogène notamment par la cystathionine β-synthase. En raison de différents mécanismes, lors d'un état de choc, l'$H_2S$ s'accumule et va activer tout comme le NO le canal potassique ATP dépendant conduisant à une hyperpolarisation cellulaire et donc in fine à une vasodilatation (17,22,23).

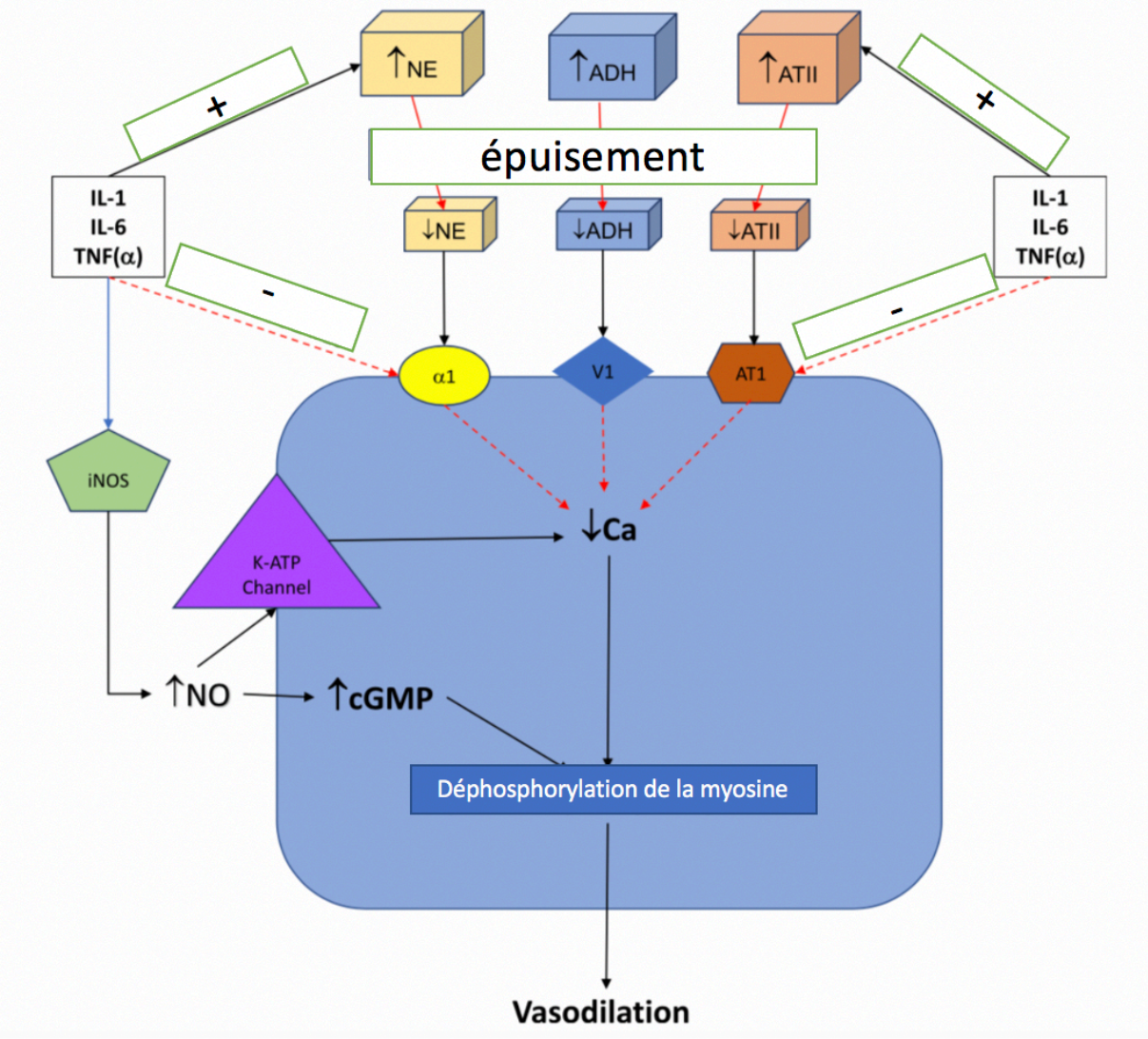



**Figure 1. Physiopathologie de l'état de choc vasoplégique.**

**ADH :** Hormone antidiurétique ; **ATII** : angiotensine 2 ; **cGMP :** guanosine monophosphate cyclique ; **$Ca^{2+}$:** calcium **; IL :** Interleukine ; **iNOS :** NO synthase ; **K-ATP Channel :** canal adénosine triphosphate- potassique dépendant ; **NE :** noradrénaline **; NO :** monoxyde d'azote ; ; **TNF (α)** : facteur de nécrose tumorale

***Les thérapeutiques du choc vasoplégique :***

La pierre angulaire du traitement du choc vasoplégique repose sur la correction de la volémie et sur l'administration d'un traitement vasopresseur afin de restaurer un tonus vasculaire. Le vasopresseur de premier choix est la noradrénaline (NAd) (3). Cependant les catécholamines à hautes doses présentent de nombreux effets secondaires : ischémie digestive (par diminution du débit splanchnique), insulino-résistance, augmentation de la demande en oxygène, immunodépression, augmentation de l'inflammation et augmentation du risque de thrombose (par augmentation de l'activité plaquettaire) (24–26). C'est pour cela qu'un concept de « décatécholaminisation » ou « épargne catécholaminergique » est apparu depuis quelques années parmi la communauté des réanimateurs (27). La vasopressine (l'hormone antidiurétique (ADH) synthétique) agit sur le récepteur V1 présent sur les cellules musculaires lisses et possède un effet vasopresseur. En association avec la noradrénaline, des travaux ont montré que son utilisation était associée à une diminution des doses de catécholamines et de la survenue d'insuffisance rénale (28–31). L'angiotensine (ATII), un vasopresseur non catécholaminergique de la voie du système-rénine-angiotensine-aldostérone agissant via le récepteur AT 1, stimule le relargage de l'aldostérone, l'activité sympathique et augmente la sécrétion d'ADH. L'étude ATHOS-3 montre que l'ajout d'angiotensine 2 dans le choc vasoplégique nécessitant de hautes doses de vasopresseurs augmentait la PAM et diminuait le recours aux catécholamines (32). D'autres auteurs se sont intéressés à la vitamine C associée à la thiamine (vitamine B1) avec des résultats négatifs (33). Les glucocorticoïdes inhibent entre autres la synthèse de la NO synthase et augmentent l'expression des récepteurs adrénergiques à la surface des cellules musculaires lisses. Ils sont recommandés dans le choc septique ne répondant pas au remplissage et nécessitant de hautes doses de catécholamines (6,34).
Parmi d'autres thérapeutiques d'épargne catécholaminergique on trouve aussi des agents jouant sur la voie du NO.

Le bleu de méthylène, indiqué pour l'intoxication aigue à la méthémoglobinémie, inhibe la NO synthase et la Guanylate cyclase (3,35). Cependant, son efficacité dans le choc vasoplégique reste controversée : une étude montre qu'il est un facteur indépendant de mortalité, une autre retrouve une diminution de mortalité chez les patients présentant un choc vasoplégique post-chirurgie cardiaque (36,37). Enfin une récente méta-analyse ne retrouve pas de diminution de mortalité lors de l'utilisation du bleu de méthylène. Il reste comme un traitement de sauvetage, en dehors de toute recommandation (38)

***L'hydroxocobalamine (HCB)***

L'hydroxocobalamine (vitamine B12) est indiquée lors d'intoxication grave, suspectée ou avérée, au cyanure rencontrée lors d'inhalation de fumée notamment : la posologie recommandée est de 5g ou 70mg/kg (39,40). Sa structure moléculaire est composée d'un ion Cobalt ($Co3^{+)}$ lié à un groupe hydroxyle au milieu d'un cycle corrinoïde (41).

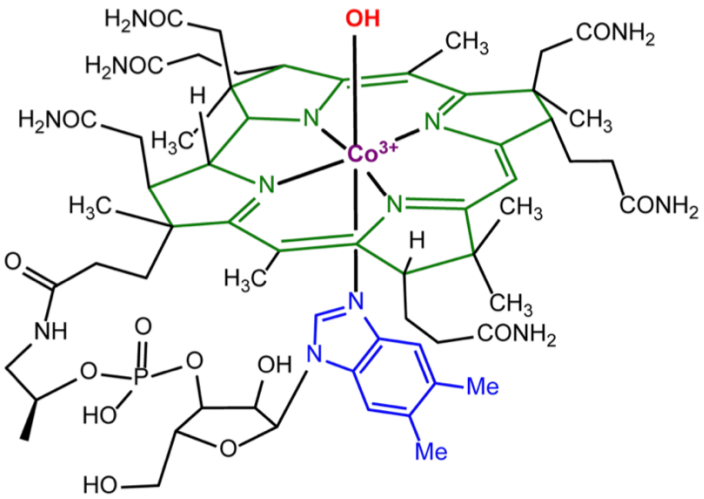



**Figure 2 : structure moléculaire de l'hydroxocobalamine**

L'HCB intervient sur la voie du NO par plusieurs mécanismes :
Il chélate directement le NO qui se fixe sur l'ion cobalt à la place du groupement hydroxyle et inhibe l'action de la NO synthase inductible (42). De plus l'HCB semble être impliqué dans l'élimination de l'hydrogène sulfuré ($H_2S$) qui possède également une fonction vasodilatatrice endogène au niveau de l'endothélium vasculaire. De par ces différentes actions il entrainerait une vasoconstriction au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires (41,42).

En dehors de l'intoxication aux fumées, les premiers travaux sur l'utilisation de l'HCB concernent le sujet sain et ont montré une augmentation significative de la pression artérielle dès la fin de la perfusion d'HCB avec disparition de l'effet hémodynamique dans les 2 heures. Aucun effet secondaire grave n'était rapporté (43).

De plus, au travers de cas cliniques ou de travaux rétrospectifs avec de faibles effectifs, certains auteurs ont constaté une amélioration des paramètres hémodynamiques, avec une diminution voire un sevrage des catécholamines après administration d'une dose d'HCB seule ou en association avec du bleu de méthylène dans le choc vasoplégique réfractaire en périopératoire de chirurgie cardiaque, de transplantation hépatique et au cours choc septique(44–49).

Au vu de la physiopathologie de l'état de choc vasoplégique et du mode d'action de l'HCB, il s'agit d'un traitement émergent dans cette indication, et ce malgré l'absence de données cliniques. De plus, des mises au points récentes (avis d'expert) s'intéressant au choc vasoplégique proposent d'utiliser cette molécule en traitement de sauvetage dans le CVR (3). Par ailleurs, des données préliminaires semblent indiquer une hétérogénéité dans la réponse au traitement par HCB dans le CVR (50).

L'objectif de ce travail était d'évaluer rétrospectivement l'effet hémodynamique de l'HCB dans le CVR dans le service de réanimation Cardiaque thoracique vasculaire et Respiratoire (CTVR), au Centre hospitalo-universitaire (CHU) d'Amiens.

## MATERIELS ET METHODES :

### *Population de l'étude :*

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique réalisée au CHU d'AMIENS dans le service de réanimation CTVR. Tous les patients en CVR de plus de 18 ans ayant reçu une dose d'HCB depuis le 1er janvier 2018 ont été inclus. Les patients ayant reçu le traitement pour une autre indication n'ont pas été inclus.

### *Objectifs de l'étude :*

L'objectif principal était d'évaluer le nombre de patients répondeurs au traitement. Les objectifs secondaires étaient de décrire l'évolution hémodynamique après administration d'HCB, de comparer les patients répondeurs et non répondeurs et d'évaluer le devenir des patients ayant reçu de l'HCB dans cette indication.

### *Critères de jugement principal :*

Nombre de patient répondeur au traitement par HCB. Un patient était défini comme répondeur en cas d'augmentation de plus de 20% de la PAM, par rapport à la valeur avant traitement, pendant au moins 15 minutes dans l'heure suivant l'administration du traitement.

### *Critères de jugements secondaires :*

Les critères de jugements secondaires étaient :

- L'évolution de la PAM au cours du temps ainsi que l'évolution des doses de NAd chez les patients répondeurs et chez les patients non répondeurs au traitement.
- Les données avant l'administration de l'HCB : démographiques, cliniques (hémodynamique) et biologiques.
- L'insuffisance rénale aiguë (IRA) définie selon la classification KDIGO (Annexe 1) par une augmentation de plus de 1.5 fois la créatininémie de base (Stade 1) (51) .
- L'insuffisance hépatocellulaire aigüe définie par un taux de prothrombine (TP) inférieur à 50% (52).
- La survenue d'un SDRA répondant à la définition de Berlin (Annexe 2) (53).
- Les données de tolérance du traitement (chromaturie, arrêt brutal épuration extra rénale, choc anaphylactique)
- La durée de séjour en réanimation et la mortalité.

***Méthodologie :***

Le recueil de données était réalisé en rétrospectif à partir des 2 logiciels informatiques utilisés en réanimation CTVR au CHU AMIENS Sud, le logiciel Clinisoft® pour les données en réanimation et le logiciel DxCARE® pour les données biologiques.

***Analyse statistique :***

Deux groupes de patients ont été définis en fonction de la réponse au traitement par HCB sur la PAM. Un patient était défini répondeur au traitement si sa PAM augmentait de plus de 20% pendant plus de 15 minutes par rapport à sa PAM avant l'administration d'HCB.

Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne (déviation standard) ou médiane [25e ; 75e percentiles]. Les variables qualitatives étaient exprimées en valeur brute associée à leur pourcentage. Les variables quantitatives et qualitatives étaient comparées par le test de Student, le test apparié de Student, le test non paramétrique de Mann-Whitney, Wilcoxon, ou le test de Fisher selon le cas.

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel IBM® SPSS® Statistics 18 (IBM). Un test statistique est significatif quand p est inférieur à 0,05.

Concernant la Figure 3, les données sont présentées en médiane [25 %-75 %]. Les barres représentent l'intervalle interquartile. Dans toutes les figures, seules les valeurs au début et après le début de l'administration d'HCB ont été prises en compte, et les valeurs avant le début de l'administration sont uniquement présentées à but graphique. Tous les graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Prism Version 8 pour Mac. Les mesures répétées de PAM ont été comparées en utilisant un modèle ANOVA mixte.

# RESULTATS :

***Données démographiques (Tableur 1)***

Nous avons inclus 18 patients. L'âge médian était de 65 ans [51-75], et l'indice de masse corporelle de 25,3 kg $m^{-2}$ [22.1-26.4]. Il s'agissait majoritairement d'hommes (16/18 soit 89%). 7 patients (39%) présentaient comme antécédents une coronaropathie, 3 patients (17%) une artériopathie oblitérante des membres inférieure (AOMI), 9 (57%) une insuffisance cardiaque chronique, 14 (78%) une hypertension, 7 (39%) une insuffisance rénale chronique (IRC). L'IGS II médian était de 57 [34-68] et le SOFA de 11 [9-13]. L'ensemble des caractéristiques démographiques sont présentés dans le Tableau 1.

***Réponse hémodynamique à l'HCB (Figure 3)***

Parmi les 18 patients, 6 patients (33%) étaient répondeurs et 12 patients (66%) étaient non répondeurs.

***Évolution hémodynamique (PAM et doses de noradrénaline) au cours du temps chez les répondeurs et chez les non répondeurs (Figure 3)***

Chez les patients répondeurs au traitement, pendant les 120 minutes suivant l'administration, nous avons observé une augmentation significative de la PAM ($p<0,0001$) associée à une diminution non significative des doses de noradrénaline ($p=0,9$).

Nous avons observé un effet maximum du traitement dans les 10 minutes de l'administration du traitement puis à 30 minutes avant d'observer une phase de stabilisation de la PAM.

Chez les patients non répondeurs, dans les 120 minutes suivant l'administration, nous n'avons observé aucune modification de la PAM ($p=1,00$) ou de la dose de NAd ($p=0,92$).

De manière non significative, nous avons observé une persistance de la phase de plateau jusqu'à la 4ème heure puis une phase de décroissance avec un retour à l'état basal à la 6ème heure.

***Caractéristiques cliniques avant administration de l'HCB (Tableur 2)***

Parmi les 18 patients inclus, l'HCB a été administrée chez 11 patients (61%) dans le cadre d'un état de choc vasoplégique en post-opératoire de chirurgie cardiaque et chez 7 patients (39%) dans le cadre d'un état de choc vasoplégique d'origine septique.

Avant l'administration d'HCB, les caractéristiques hémodynamiques cliniques et les paramètres biologiques étaient non différents entre les deux groupes. La PAM était de 63mmHg [57-74] dans la population générale, de 68 mmHg [59-77] chez les non-répondeurs et 58 mmHg

[57-69] chez les répondeurs (p=0,33). La fréquence cardiaque (FC) était de 98 battements/minute (bpm) [85-123], 103 bpm [85-123] chez les non répondeurs et 98 bpm [86-116] chez les répondeurs (p=0,82). Les doses de NAd étaient de 2,4 gamma/kg/min [1,0-3,3], de 2,1 [1-3,3] chez les non répondeurs et 2,8 [1,3-3,2] chez les répondeurs (p=1,00). Il n'existait aucune différence significative sur les données biologiques avant l'administration d'HCB.
Le pH était de 7.26 [7.15-7.35], 7.26 [7.14-7.36] chez les non répondeurs, et 7.24 [7.18-7.32] chez les répondeurs (p=0,82). Il existait une tendance significative pour l'hémoglobine qui était de 9.3g/dL [8.4-11.3], 10.4g/dL [8.7-11.5] chez les non répondeurs et 8.5g/dL [7.7-9.1] (p=0,08) et pour la SvO2 qui était de 71% [61-83], 67 % [60-75] chez les non répondeurs et 88 % [74-93] chez les répondeurs (0,07).

***Complications au cours du séjour (Tableur 3)***

Aucune différence significative n'a été observée, entre les 2 groupes, sur les complications associées à l'état de choc vasoplégique réfractaire au cours du séjour en réanimation.
Sur les 18 patients 16 (89%) sont décédés, 10 (83%) chez les non répondeurs et 6 (100%) chez les répondeurs (p=0,52). L'ensemble des complications est présenté dans le tableur 3.
11 patients (61%) ont présenté un SDRA modéré ou sévère, 7 (58%) chez les non répondeurs et 4 (66%) chez les répondeurs (p=0,52). 16 patients (89) ont présenté une insuffisance hépatocellulaire aiguë, 11 (92%) chez les non répondeurs et 5 (83%) chez les répondeurs (p=0,14). L'ensemble des patients a présenté une IRA KDIGO 3. 9 patients (50%) ont présenté des troubles du rythme, 6 (50%) chez les non répondeurs et 3 (50%) chez les répondeurs (p=1,00). La durée moyenne de séjour en réanimation était de 5 jours [2-17], 5,5 jours [4-15] chez les non répondeurs et 7 jours [6-23] chez les répondeurs (p=0,29).

## DISCUSSION :

33% des patients étaient répondeurs au traitement par HCB dans notre population (augmentation de la PAM supérieure à 20% et pendant au moins 15 minutes dans l'heure suivant l'administration de l'HCB par rapport à la PAM avant l'administration). Shah *et al.* ont réalisé une étude rétrospective de 33 patients ayant bénéficié d'une administration d'HCB (associée ou non à du bleu de méthylène) pour un CVR pendant ou peu de temps après la CEC dans le but d'obtenir une PAM supérieure à 65mmHg. Ils ont différencié 4 profils de réponses hémodynamiques : un groupe « non répondeur », un groupe « répondeur » mais non soutenu, un groupe « répondeur avec un maintien prolongé dans le temps » et un groupe « rebond » caractérisé par un pic hypertensif avec une diminution brutale de la PAM (50). Dans notre travail, uniquement deux profils étaient identifiés (répondeurs et non répondeurs). Au cours de leur travail, les patients non répondeurs étaient plus graves, avec un temps de CEC et de clampage aortique plus long. Nous n'avons retrouvé aucune différence avant administration du traitement entre les répondeurs et les non répondeurs. La gravité de nos patients associée à de hautes doses de catécholamines, l'administration tardive, en dernier recours de l'HCB, ainsi que la probable importante down-régulation des récepteurs aux vasopresseurs causée par le CVR, pourrait expliquer la présence de patients non répondeurs. S'agissant d'un travail rétrospectif, l'hétérogénéité de réponses au traitement peut également refléter les différences d'étiologies du choc vasoplégique ou encore les différences de mode d'administration du médicament entre les patients (débit d'administration notamment).

Il existe peu de données dans la littérature sur l'effet hémodynamique de l'HCB dans l'état de choc vasoplégique. Uhl *et al.* au cours d'une étude de tolérance , ont réalisé une étude contrôlée randomisée en double aveugle à 4 bras (un dosage par bras (2,5-5-7,5-10g)) contre placebo dans chaque bras chez des volontaires sains. Ils constataient une augmentation de la PAM 2 à 5 minutes après le début de l'administration dans chaque bras avec un retour à la valeur de base 4h après la fin de l'administration (43).

Dans notre travail l'augmentation de la pression artérielle était constatée dès le début de l'administration avec un pic à 10 minutes et un pic à 30 minutes, avant d'observer une phase de stabilisation pendant 120 minutes. Ceci semble confirmer l'effet « scavenger » du NO de l'HCB découvert par Gerth *et al*. sur des lapins anesthésiés (42).

L'ensemble des données hémodynamiques de nos patients était connecté à notre logiciel de réanimation ce qui permet d'avoir une fiabilité des données récupérées.

Enfin, une étude rétrospective de Furnish *et al.* comparait le bleu de méthylène à l'HCB pour l'augmentation de la pression artérielle et la diminution des doses de catécholamines dans le CVR en post-chirurgie cardiaque sous CEC. L'HCB était administrée sur 15min à la dose de 5g, tandis que le bleu de méthylène était administré soit en bolus, soit en bolus puis en perfusion soit en perfusion seule. Il y avait 16 patients dans le groupe Bleu de méthylène et 19 patients dans le groupe HCB. La pression artérielle augmentait dans les 2 groupes mais le besoin en catécholamine était identique après l'administration d'une des 2 thérapies. Cependant l'HCB ne faisait pas mieux que le bleu de méthylène (54). Dans notre étude nous avons une cohorte de 18 patients relativement hétérogènes : 11 ont eu une chirurgie cardiaque et 7 présentaient un CVR secondaire à un choc septique. Aucun patient n'a reçu de bleu de méthylène.

Bien qu'il existe peu de données dans la littérature sur l'effet hémodynamique de l'HCB, sur la population cible et la posologie à utiliser, plusieurs revues de la littérature (avis d'expert) sur le CVR suggèrent l'utilisation de l'HCB dans l'arsenal thérapeutique en thérapies de sauvetage dans l'état de choc vasoplégique (3,4,10,13). Il ne s'agit que de faibles niveaux de preuves et aucune étude clinique ne permet à l'heure actuelle de valider l'utilisation de l'HCB dans cette indication.

Sur le plan de l'évolution hémodynamique, nous avons observé une persistance de la phase de plateau jusqu'à la 4$^{ème}$ heure puis une phase de décroissance avec un retour à l'état basal à la 6$^{ème}$ heure. La posologie décrite et utilisée (5g sur 15min) est adaptée de la posologie utilisée dans l'intoxication au cyanure mais n'est peut-être pas adéquate dans le CVR, il faudrait peut-être l'administrer soit en dose continue sur 24h soit réaliser un bolus et relayer avec un entretien sur 24h. Ceci doit être le sujet d'une étude spécifique. En effet, dans une étude expérimentale randomisée à 3 bras sur 30 porcs (10 porcs par bras : un bras HCB, un bras sérum physiologique et un bras noradrénaline) sur un modèle de choc septique, les porcs qui recevaient de l'HCB avait une meilleure survie que ceux recevant du sérum physiologique ou de la noradrénaline : la posologie était de 200mg/kg en bolus puis 15mg/kg/h (55). D'autres cas cliniques montrent une efficacité avec un bolus puis un entretien de 1g/h (56). En effet l'HCB, bloque la NO synthase inductible mais est surtout un « scavenger » du NO (42). On peut donc penser qu'une fois qu'il a fixé le NO, il ne fixera pas les nouvelles molécules de NO produites et entretenues par la soupe inflammatoire à la base du choc vasoplégique (16,41). Pour cela de futures études sur la pharmacocinétique et pharmacodynamie de l'HCB sont nécessaires.

Nous ne rapportons pas d'effets secondaires associés au traitement. En effet, nous avons observé une chromaturie chez l'ensemble des patients ayant reçu une dose d'HCB mais sans impact mesuré sur le fonctionnement de l'épuration extra rénale. S'agissant d'une étude à caractère rétrospectif n'ayant pas pour objectif de recueillir les complications de l'utilisation du traitement, les complications associées au traitement peuvent être sous estimées telles que l'interruption d'épuration extra rénale par une détection d'une fausse hématurie par les capteurs de machine d'épuration extra-rénale en raison de la chromaturie ou encore le choc anaphylactique (43,57).

***Limites de l'étude :***

Notre étude est une cohorte, rétrospective et de petite taille et le design de notre étude n'est pas conçu pour évaluer l'efficacité de l'HCB sur les défaillances d'organes et la mortalité. La principale limite de ce travail concerne la sélection des patients. L'indication d'administration du traitement était à la discrétion du médecin et souvent utilisé en dernier recours, en thérapie de sauvetage, compassionnelle. En effet, les patients ayant reçu de l'HCB avaient des doses importantes de catécholamines avec une posologie médiane de NAd de 2,4 gamma/kg/min [1,0-3,3]. Or on sait que les fortes doses de catécholamines présentent de multiples effets secondaires tels que l'ischémie mésentérique, les troubles du rythme cardiaque et l'immunodépression (24–26). La majorité de nos patients décèdent durant leur séjour en réanimation. De plus Martin *et al.* avaient observé que les doses de noradrénaline supérieure à 1gamma/kg/min était un facteur de risque indépendant de mortalité (58) ;

Ainsi, un des messages clefs est de sélectionner des patients avec un CVR mais plus précocement par exemple dès qu'une dose de 0,5gamma/kg/min d'équivalent noradrénergique est atteinte avec une injection d'HCB à faible dose en administration continue (5). Enfin il parait intéressant d'étudier le traitement en utilisation précoce afin de limiter la survenue de défaillances d'organes plutôt qu'en traitement de « secours » comme il est actuellement décrit. En effet, dans le choc septique, l'administration tardive des antibiotiques, du remplissage vasculaire ou des vasopresseurs est associée à une augmentation de la mortalité (6,59). Quand l'état de choc devient réfractaire et prolongé, la mortalité reste élevée, peu importe l'étiologie ou le traitement utilisé.

De plus, il n'y a aucuns travaux sur le dosage de la vitamine B12 dans le choc vasoplégique. Enfin le coût de l'HCB n'est pas négligeable, il est de 600 euros par flacon de 5g.

## CONCLUSION

Chez les patients en CVR nous avons observé que 33% des patients (6 des 18 patients) étaient répondeurs au traitement par HCB avec une augmentation de la PAM de plus de 20% pendant plus de 15 minutes dans l'heure suivant l'administration de l'HCB. Il n'existait aucune différence entre les non répondeurs et les répondeurs concernant les paramètres cliniques et biologiques avant administration. Il existe trop peu de données dans la littérature permettant d'indiquer le traitement par HCB dans l'état de CVR. Des données supplémentaires sont nécessaires afin d'étudier l'utilisation précoce de l'HCB chez des patients sélectionnés, à une posologie adaptée en perfusion continue.

**Tableur 1 Données démographiques**

| Variables | Population globale (n=18) | Non répondeurs (n=12) | Répondeurs (n=6) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| Age (années) | 65 [51-75] | 67 [52-76] | 58 [51-71] | *0,62* |
| IMC ($kg.m^{-2}$) | 25.3 [22.1-26.4] | 25.3 [23.9-29.8] | 27.1 [19.3-32.5] | *1,00* |
| Hommes (n; %) | 16 (89) | 10 (83) | 6 (100) | *0,87* |
| *ATCD médicaux(n;%)* | | | | |
| Maladie coronarienne | 7 (39) | 6 (50) | 1 (17) | *0,32* |
| AOMI | 3 (17) | 3 (25) | 0 | *0,51* |
| ICC | 9 (50) | 7 (58) | 2 (33) | *0,62* |
| HTA | 14 (78) | 11 (92) | 3 (50) | *0,08* |
| Dyslipidémie | 9 (50) | 7 (58 | 2 (33) | *0,62* |
| BPCO | 2 (11) | 2 (17) | 0 | *0,53* |
| IRC | 7 (39) | 6 (50) | 1 (17) | *0,32* |
| Diabète | 7 (39) | 5 (42) | 2 (33) | *1,00* |
| AVC | 3 (17) | 1 (8) | 2 (33) | *0,24* |
| Fibrillation atriale | 4 (22) | 1 (8) | 3(50) | *0,08* |
| *Traitements à domicile (n;%)* | | | | |
| Inhibiteur du SRAA | 11 (61) | 8 (67) | 3 (50) | *0,63* |
| Bétabloquant | 5 (28) | 3 (25) | 2 (33) | *1,00* |
| Inhibiteurs calciques | 8 (44) | 7 (58) | 1 (17) | *0,15* |
| *Score de gravité (n ;%)* | | | | |
| IGS 2 | 57 [34-68] | 63 [53-68] | 40 [30-47] | *0,12* |
| SOFA | 11 [9-13] | 11 [8-13] | 12 [11-13] | *0,43* |

Les valeurs sont exprimées en pourcentage (%) ou en médiane [25e-75e].

**AOMI** : Artérite oblitérante des membres inférieurs ; **ATCD** : antécédents ; **AVC** : accident vasculaire cérébral ; **BPCO** : bronchopneumopathie chronique obstructive **; IGS II :** indice de gravité simplifié 2ème version ; **ICC** : insuffisance cardiaque chronique ; **IRC :** Insuffisance rénale chronique ; **SOFA** : Sequential Organ Failure Assessment ; **SRAA** : système rénine angiotensine aldostérone

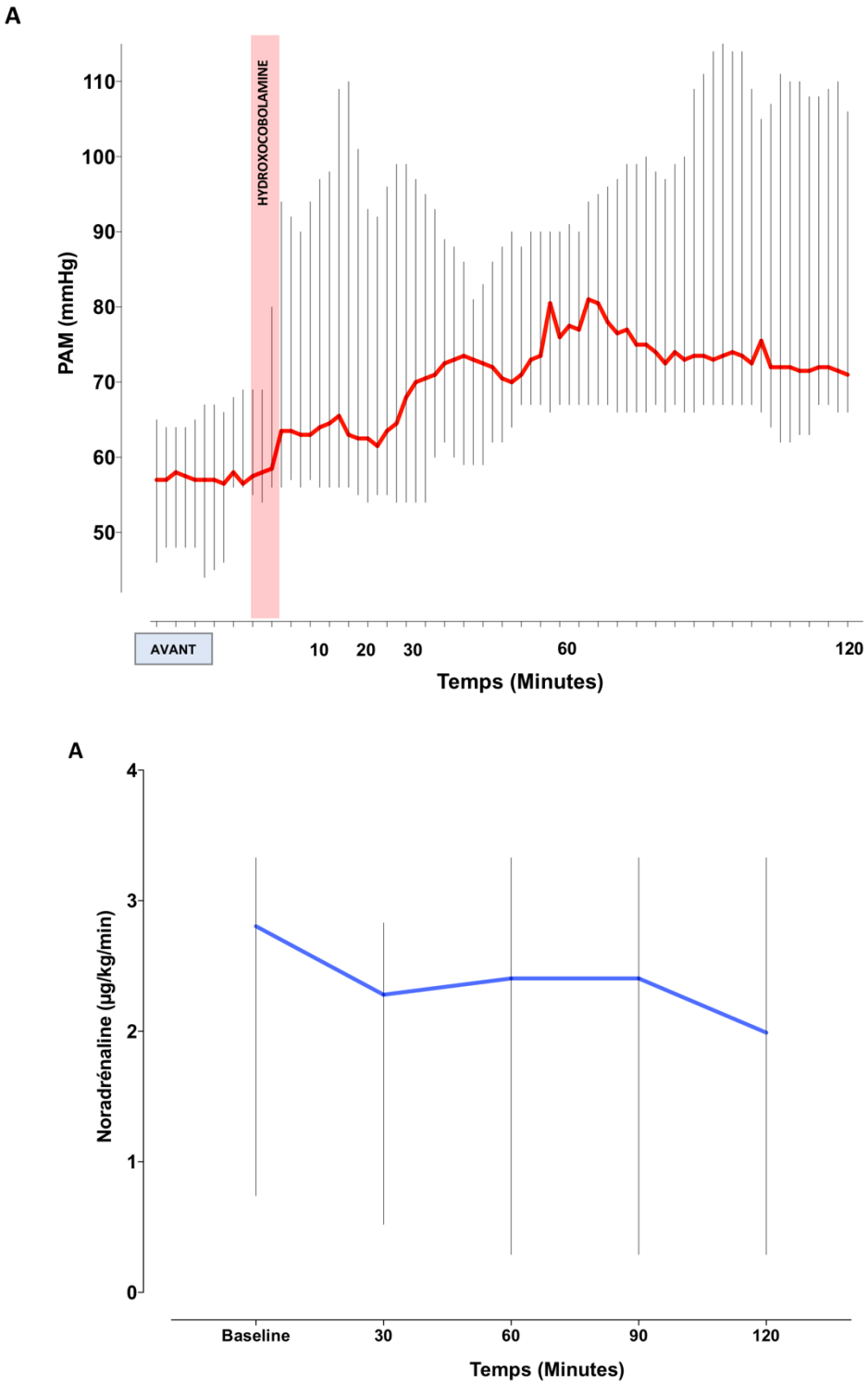
**Tableur 2 Caractéristiques cliniques avant administration**

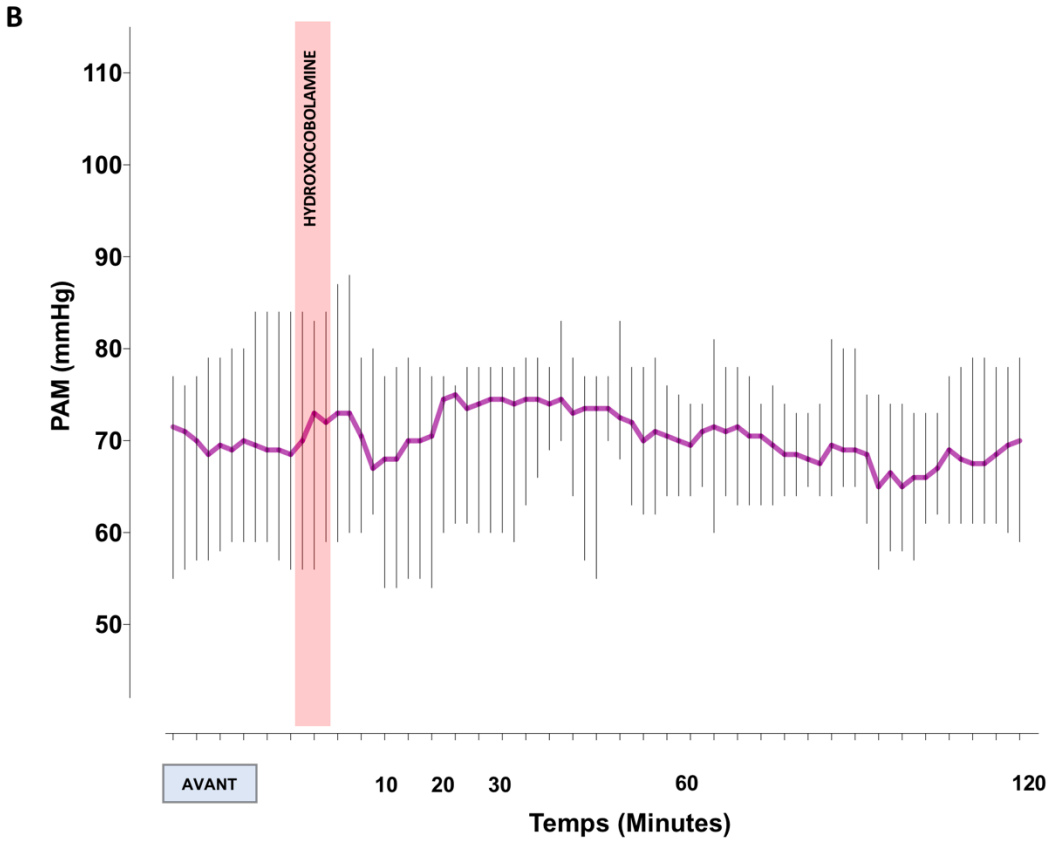
| Variables | Population globale (n=18) | Non Répondeurs (n=12) | Répondeurs (n=6) | p |
|---|---|---|---|---|
| *Indication (n,%)* | | | | |
| *Postopératoire cardiaque* | 11 (61) | 6 (50) | 5 (83) | |
| *Choc septique* | 7 (39) | 6 (50) | 1 (17) | 0,32 |
| *Données hémodynamiques avant l'administration* | | | | |
| PAS (mmHg) | 94 [85-110] | 97 [83-111] | 91 [87-103] | 0,55 |
| PAD (mmHg) | 51 [45-61] | 51 [45-65] | 50 [45-56] | 0,89 |
| PAM (mmHg) | 63 [57-74] | 68 [59-77] | 58 [57-69] | 0,33 |
| FC (batt/min) | 98 [85-123] | 103 [85-123] | 98 [86-116] | 0,82 |
| NAd (µ/kg/min) | 2,4 [1,0-3,3] | 2,1 [1-3,3] | 2,8 [1,3-3,2] | 1,00 |
| Dobutamine (µ/kg/min) | 5 [3.75-7.50] | 5 [2,5-12,5] | 5,2 [5-7.5] | 1,00 |
| Lactate (mmol/l) | 5 [2.3-14.3] | 4,2 [2.2-8,7] | 12 [3,5-20] | 0,12 |
| Sv02 (%) | 71 [61-83] | 67 [60-75] | 88 [74-93] | 0,07 |
| *Données biologiques* | | | | |
| pH | 7.26 [7.15-7.35] | 7.26 [7.14-7.36] | 7.24 [7.18-7.32] | 0,82 |
| PaCO2 (mmHg) | 37 [33-46] | 39 [35-46] | 36 [29-43] | 0,55 |
| $CO_2$ total (mmol/l) | 19.7 [15.4-21.4] | 20 [17-21] | 18 [11-25] | 0,75 |
| PaO2 (mmHg) | 133 [113-183] | 147 [110-188] | 123 [120-137] | 0,49 |
| Créatininémie (µmol/l) | 156 [124-326] | 165 [124-189] | 140 [91-162] | 0,33 |
| Hémoglobine (g/dL) | 9.3 [8.4-11.3] | 10.4 [8.7-11.5] | 8.5 [7.7-9.1] | 0,08 |

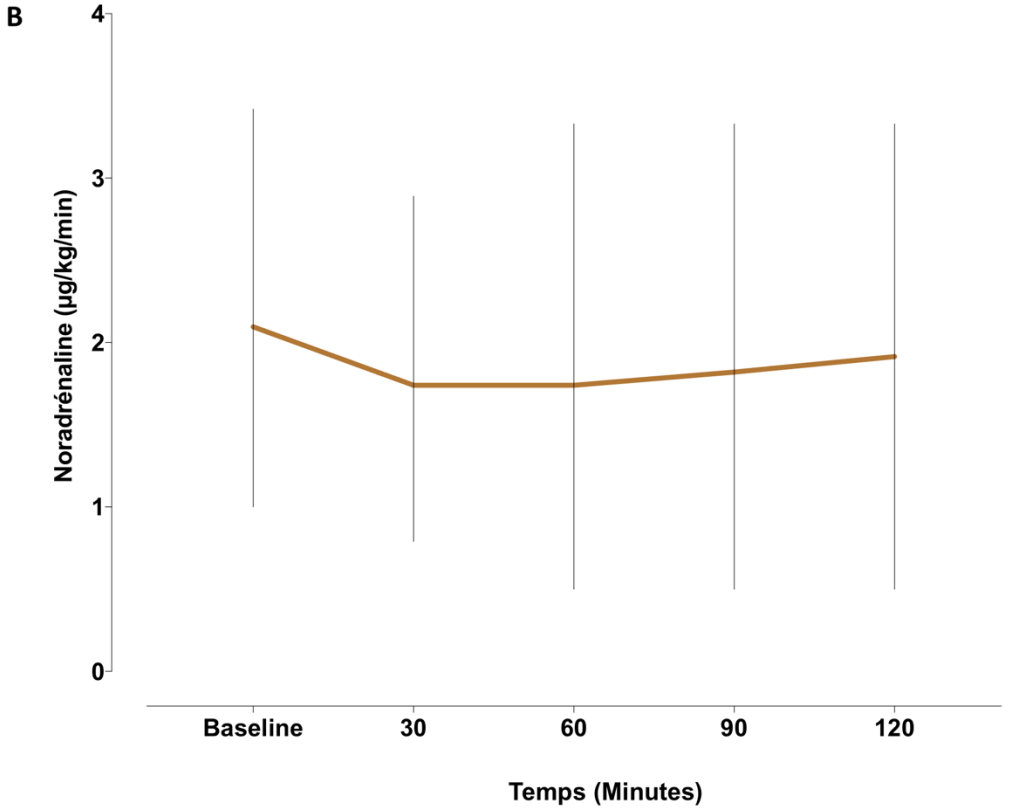
Les valeurs sont exprimées en pourcentage (%) ou en médiane [25e-75e].

**$CO_2$ :** dioxyde de carbone **; DC :** débit cardiaque **; FC :** fréquence cardiaque **; NAd :** noradrénaline ; **PaCO2** : pression partielle artérielle en dioxyde de carbone **; PAD :** pression artérielle diastolique **; PAM :** pression artérielle moyenne **; PaO2** : pression partielle artérielle en oxygène **; PAS :** pression artérielle systolique **; SvO2** : Saturation veineuse en oxygène

**Figure 3 : Évolution de la pression artérielle moyenne et de la dose de noradrénaline dans les 120 minutes suivant l'administration d'hydroxocobalamine chez les répondeurs (Figure 3A) et chez les non répondeurs (Figure 3B)**




B
HYDROXOCOBOLAMINE
PAM (mmHg)
110
100
90
80
70
60
50
AVANT
10
20
30
60
120
Temps (Minutes)


B
Noradrénaline (µg/kg/min)
4
3
2
1
0
Baseline
30
60
90
120
Temps (Minutes)

**Tableur 3 : Évolution**

| Variables | Population étudiée (n=18) | Non-répondeurs (n=12) | Répondeurs (n=6) | p |
|---|---|---|---|---|
| *Décès* | 16 (89) | 10 (83) | 6 (100) | 0 ,52 |
| Complications neurologiques | 1 (11) | 0 | 1 (17) | 0,88 |
| SDRA (PaO2/FiO2 <200) | 11 (61) | 7 (58) | 4 (66) | 0,52 |
| IHA (TP<50%) | 16 (89) | 11 (92) | 5 (83) | 0,14 |
| IRA (KDIGO 3) | 18 (100) | 12 (100) | 6 (6) | 1,00 |
| EER | 18 (100) | 12 (100) | 6 (100) | 1,00 |
| Troubles du rythme | 9 (50) | 6 (50) | 3 (50) | 1,00 |
| Arrêt cardiaque ressuscité | 9 (50) | 6 (50) | 3 (50) | 1,00 |
| Durée de séjour en réanimation (j) | 5 [2-17] | 5,5 [4-15] | 7 [6-23] | 0,29 |

Les valeurs sont exprimées en pourcentage (%) ou en médiane [25e-75e]

**EER** : épuration extra-rénale **; FiO2 :** fraction inspiratoire en oxygène **; IHA** : insuffisance hépatocellulaire aigue ; **IRA** : insuffisance rénale Aigue ; **KDIGO** : Kidney Disease Improving Global Outcomes **PaO2 :** Pression partielle artérielle en oxygène **; SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aiguë ; **TP :** Taux de prothrombine

## REFERENCES


1. Vincent J-L, De Backer D. Circulatory shock. N Engl J Med. 31 oct 2013;369(18):1726-34.

2. Weil MH, Shubin H. Proposed reclassification of shock states with special reference to distributive defects. Adv Exp Med Biol. oct 1971;23(0):13-23.

3. Busse LW, Barker N, Petersen C. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery-review of pathophysiology and update of treatment options. Crit Care. 04 2020;24(1):36.

4. Levy B, Fritz C, Tahon E, Jacquot A, Auchet T, Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. Crit Care. 27 févr 2018;22(1):52.

5. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of Refractory Vasodilatory Shock. CHEST. 1 août 2018;154(2):416-26.

6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. mars 2017;43(3):304-77.

7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23 févr 2016;315(8):801-10.

8. Ortoleva JP. A Systematic Approach to the Treatment of Vasoplegia Based on Recent Advances in Pharmacotherapy. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019;33(5):1310-4.

9. Tsiouris A, Wilson L, Haddadin AS, Yun JJ, Mangi AA. Risk assessment and outcomes of vasoplegia after cardiac surgery. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 1 oct 2017;65(10):557-65.

10. Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac Vasoplegia Syndrome: Pathophysiology, Risk Factors and Treatment. The American Journal of the Medical Sciences. 1 janv 2015;349(1):80-8.

11. Liu H, Yu L, Yang L, Green MS. Vasoplegic syndrome: An update on perioperative considerations. J Clin Anesth. août 2017;40:63-71.

12. Shaefi S, Mittel A, Klick J, Evans A, Ivascu NS, Gutsche J, et al. Vasoplegia After Cardiovascular Procedures-Pathophysiology and Targeted Therapy. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018;32(2):1013-22.

13. Shapeton AD, Mahmood F, Ortoleva JP. Hydroxocobalamin for the Treatment of Vasoplegia: A Review of Current Literature and Considerations for Use. J Cardiothorac Vasc Anesth. avr 2019;33(4):894-901.

14. St André AC, DelRossi A. Hemodynamic management of patients in the first 24 hours after cardiac surgery. Crit Care Med. sept 2005;33(9):2082-93.

15. Ait-Oufella H, Gibot S, Guillon A, Mira J-P, Monneret G, Pène F, et al. Endothélium et microcirculation au cours des états critiques. Actes du séminaire de recherche translationnelle de la Société de réanimation de langue française (1er décembre 2015). Réanimation. 1 juill 2016;25(4):431-9.

16. Patel JJ, Venegas-Borsellino C, Willoughby R, Freed JK. High-Dose Vitamin B12 in Vasodilatory Shock: A Narrative Review. Nutr Clin Pract. août 2019;34(4):514-20.

17. Ng PC, Hendry-Hofer TB, Witeof AE, Brenner M, Mahon SB, Boss GR, et al. Hydrogen Sulfide Toxicity: Mechanism of Action, Clinical Presentation, and Countermeasure Development. J Med Toxicol. 2019;15(4):287-94.

18. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. N Engl J Med. 23 août 2001;345(8):588-95.

19. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. Hypertension. 1 janv 1986;8(1):37-44.

20. Surks HK, Mochizuki N, Kasai Y, Georgescu SP, Tang KM, Ito M, et al. Regulation of Myosin Phosphatase by a Specific Interaction with cGMP- Dependent Protein Kinase Iα. Science. 19 nov 1999;286(5444):1583-7.

21. Kerbaul F, Guidon C, Lejeune PJ, Mollo M, Mesana T, Gouin F. Hyperprocalcitonemia is related to noninfectious postoperative severe systemic inflammatory response syndrome associated with cardiovascular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 1 févr 2002;16(1):47-53.

22. Ujike A, Otsuguro K, Miyamoto R, Yamaguchi S, Ito S. Bidirectional effects of hydrogen sulfide via ATP-sensitive K+ channels and transient receptor potential A1 channels in RIN14B cells. European Journal of Pharmacology. 5 oct 2015;764:463-70.

23. McCook O, Radermacher P, Volani C, Asfar P, Ignatius A, Kemmler J, et al. H2S during circulatory shock: Some unresolved questions. Nitric Oxide. 15 sept 2014;41:48-61.

24. Hartmann C, Radermacher P, Wepler M, Nußbaum B. Non-Hemodynamic Effects of Catecholamines. Shock. oct 2017;48(4):390–400.

25. Andreis DT, Singer M. Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. Intensive Care Med. sept 2016;42(9):1387-97.

26. Jentzer JC, Wiley B, Bennett C, Murphree DH, Keegan MT, Kashani KB, et al. Temporal Trends and Clinical Outcomes Associated with Vasopressor and Inotrope Use In The Cardiac Intensive Care Unit. Shock. 4 juin 2019;

27. Singer M, Matthay MA. Clinical review: Thinking outside the box--an iconoclastic view of current practice. Crit Care. 26 juill 2011;15(4):225.

28. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. J Thorac Cardiovasc Surg. déc 1998;116(6):973-80.

29. Morales DLS, Garrido MJ, Madigan JD, Helman DN, Faber J, Williams MR, et al. A double-blind randomized trial: prophylactic vasopressin reduces hypotension after cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. mars 2003;75(3):926-30.

30. Mehta S, Granton J, Gordon AC, Cook DJ, Lapinsky S, Newton G, et al. Cardiac ischemia in patients with septic shock randomized to vasopressin or norepinephrine. Crit Care. 20 juin 2013;17(3):R117.

31. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. Anesthesiology. 2017;126(1):85-93.

32. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. N Engl J Med. 03 2017;377(5):419-30.

33. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, et al. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. JAMA. 4 févr 2020;323(5):423-31.

34. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. Critical Care Medicine. déc 2017;45(12):2078–2088.

35. Arevalo VN, Bullerwell ML. Methylene Blue as an Adjunct to Treat Vasoplegia in Patients Undergoing Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass: A Literature Review. AANA J. déc 2018;86(6):455-63.

36. Weiner MM, Lin H-M, Danforth D, Rao S, Hosseinian L, Fischer GW. Methylene Blue is Associated With Poor Outcomes in Vasoplegic Shock. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 1 déc 2013;27(6):1233-8.

37. Levin RL, Degrange MA, Bruno GF, Mazo CDD, Taborda DJ, Griotti JJ, et al. Methylene blue reduces mortality and morbidity in vasoplegic patients after cardiac surgery. The Annals of Thoracic Surgery. 1 févr 2004;77(2):496-9.

38. Pasin L, Umbrello M, Greco T, Zambon M, Pappalardo F, Crivellari M, et al. Methylene blue as a vasopressor: a meta-analysis of randomised trials [Internet]. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2013 [cité 5 juin 2020]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK159305/

39. Fiche Piratox n°1: « Cyanures et dérivés cyanés ». 2010;12.

40. Anseeuw K, Delvau N, Burillo-Putze G, De Iaco F, Geldner G, Holmström P, et al. Cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. Eur J Emerg Med. févr 2013;20(1):2-9.

41. Charles F-G, Murray LJ, Giordano C, Spiess BD. Vitamin B12 for the treatment of vasoplegia in cardiac surgery and liver transplantation: a narrative review of cases and potential

biochemical mechanisms. Can J Anaesth. déc 2019;66(12):1501-13.

42. Gerth K, Ehring T, Braendle M, Schelling P. Nitric oxide scavenging by hydroxocobalamin may account for its hemodynamic profile. Clin Toxicol (Phila). 2006;44 Suppl 1:29-36.

43. Uhl W, Nolting A, Golor G, Rost KL, Kovar A. Safety of hydroxocobalamin in healthy volunteers in a randomized, placebo-controlled study. Clin Toxicol (Phila). 2006;44 Suppl 1:17-28.

44. Zundel MT, Feih JT, Rinka JRG, Boettcher BT, Freed JK, Kaiser M, et al. Hydroxocobalamin With or Without Methylene Blue May Improve Fluid Balance in Critically Ill Patients With Vasoplegic Syndrome After Cardiac Surgery: A Report of Two Cases. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018;32(1):452-7.

45. Feih JT, Rinka JRG, Zundel MT. Methylene Blue Monotherapy Compared With Combination Therapy With Hydroxocobalamin for the Treatment of Refractory Vasoplegic Syndrome: ARetrospective Cohort Study. J Cardiothorac Vasc Anesth. mai 2019;33(5):1301-7.

46. Lin Y, Vu TQ. Use of High-Dose Hydroxocobalamin for Septic Shock: A Case Report. A A Pract. 1 mai 2019;12(9):332-5.

47. Cai Y, Mack A, Ladlie BL, Martin AK. The use of intravenous hydroxocobalamin as a rescue in methylene blue-resistant vasoplegic syndrome in cardiac surgery. Ann Card Anaesth. déc 2017;20(4):462-4.

48. Cios TJ, Havens B, Soleimani B, Roberts SM. Hydroxocobalamin treatment of refractory vasoplegia in patients with mechanical circulatory support. J Heart Lung Transplant. avr 2019;38(4):467-9.

49. An SS, Henson CP, Freundlich RE, McEvoy MD. Case report of high-dose hydroxocobalamin in the treatment of vasoplegic syndrome during liver transplantation. Am J Transplant. 2018;18(6):1552-5.

50. Shah PR, Reynolds PS, Pal N, Tang D, McCarthy H, Spiess BD. Hydroxocobalamin for the treatment of cardiac surgery-associated vasoplegia: a case series. Can J Anaesth. 2018;65(5):560-8.

51. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. NEC. 2012;120(4):c179-84.

52. Paugam-Burtz C, Levesque E, Louvet A, Thabut D, Bureau C, Camus C, et al. LIVER FAILURE IN INTENSIVE CARE UNIT. :53.

53. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. JAMA. 20 juin 2012;307(23):2526-33.

54. Furnish C, Mueller SW, Kiser TH, Dufficy L, Sullivan B, Beyer JT. Hydroxocobalamin Versus Methylene Blue for Vasoplegic Syndrome in Cardiothoracic Surgery: A Retrospective Cohort. J Cardiothorac Vasc Anesth. 23 janv 2020;

55. Bebarta VS, Garrett N, Maddry JK, Arana A, Boudreau S, Castaneda M, et al. A prospective, randomized trial of intravenous hydroxocobalamin versus noradrenaline or saline for treatment of lipopolysaccharide-induced hypotension in a swine model. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2019;46(3):216-25.

56. Tawil JN, Khatib D, Jakobsons JJ, Woehlck HJ. Rainbow after the storm. British Journal of Anaesthesia. 1 avr 2017;118(4):641.

57. Crouch C, Hendrickse A, Gilliland S, Mandell MS. Unexpected Complication of Hydroxocobalamin Administration for Refractory Vasoplegia in Orthotopic Liver Transplant: A Case Report. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. déc 2019;23(4):409-12.

58. Martin C, Medam S, Antonini F, Alingrin J, Haddam M, Hammad E, et al. NOREPINEPHRINE: NOT TOO MUCH, TOO LONG. Shock. oct 2015;44(4):305-9.

59. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 8 nov 2001;345(19):1368-77.

## ANNEXES :

### Annexe 1 : classification de l'IRA selon les critères KDIGO :

TABLEAU I
**Classification de l'IRA selon les critères KDIGO [1]**

| Stade | Créatinine plasmatique | Diurèse |
|---|---|---|
| 1 | ≥ 26,5 µmol/L ou 1,5 à 1,9 fois la créatinine plasmatique de base | < 0,5 mL/kg/h pendant 6 h à 12 h |
| 2 | 2,0 à 2,9 fois la créatinine plasmatique de base | < 0,5 mL/kg/h pendant ≥ 12 h |
| 3 | 3,0 fois la créatinine plasmatique de base ou créatinine plasmatique ≥ 354 µmol/L ou mise en route de l'épuration extra-rénale | < 0,3 mL/kg/h pendant ≥ 24 h ou anurie pendant ≥ 12 h |

Le stade est déterminé par le critère le plus péjoratif entre « créatinine plasmatique » et « diurèse ».

**IRA :** insuffisance rénale aigue ; **KDIGO** : Kidney Disease Improving Global Outcomes

### Annexe 2 : Définition de BERLIN

**DEFINITION**

- ❑ insuffisance respiratoire aiguë évoluant depuis moins d'une semaine
- ❑ opacités bilatérales sur l'imagerie thoracique (verre dépoli bilatéral, multifocal, prédominance périphérique, images de pneumonie organisée)
- ❑ absence d'arguments pour un œdème hydrostatique prédominant
- ❑ hypoxémie avec rapport PaO2 (mmHg)/FIO2 (0,21 à 1) < 300 pour une pression expiratoire positive (PEP) réglée à 5 cm H2O

**SEVERITE**

- ❑ 3 stades de gravité définis en fonction de l'hypoxémie

**Stades sévérité (critères de Berlin)**

- ❑ **Mineur → P/F ]300-200]**
- ❑ **Modéré → P/F ]200-100]**
- ❑ **Sévère → P/F ≤ 100**

**FiO2 :** fraction inspirée en oxygène ; **PaO2** : pression partielle artérielle en oxygène ; **P/F :** rapport Pa02/FiO2

## RESUME

**Introduction** : Le choc vasoplégique (CV) est caractérisé par un effondrement des résistances vasculaires aboutissant à une chute de pression de perfusion des organes conduisant au décès. Au travers de cas cliniques, l'hydroxocobalamine (HCB) a été décrite comme ayant un effet vasopresseur. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'effet hémodynamique de l'HCB dans le CV.

**Matériel et méthode :** Nous avons conduit une étude rétrospective observationnelle monocentrique au CHU d'Amiens en réanimation CTVR. Ont été inclus les patients ayant reçu de l'HCB pour un état de CV. L'objectif de l'étude était de déterminer le nombre de patients répondeurs à l'HCB. Un patient était répondeur s'il avait une augmentation de plus de 20% de la pression artérielle moyenne (PAM), par rapport à la valeur avant le traitement, pendant au moins 15 minutes dans l'heure suivant l'administration de l'HCB. Les objectifs secondaires étaient de décrire l'évolution hémodynamique après administration d'HCB, de comparer les patients répondeurs (R) et non répondeurs (NR), et d'évaluer le devenir des patients ayant reçu de l'HCB dans cette indication.

**Résultats :** 18 patients ont été inclus, 6 patients (33%) étaient R et 12 (66%) étaient NR. Chez les patients R, pendant les 120 minutes suivant l'administration, nous avons observé une augmentation significative de la PAM ($p<0,0001$) associée à une diminution non significative des doses de noradrénaline ($p=0,9$). Nous avons observé un effet maximum dans les 10 minutes de l'administration puis à 30 minutes avant d'observer une phase de stabilisation de la PAM. Avant l'administration d'HCB, les caractéristiques hémodynamiques cliniques et les paramètres biologiques étaient non différents entre les deux groupes. La PAM était de 63mmHg [57-74] dans la population générale, de 68 mmHg [59-77] chez les NR et 58 mmHg [57-69] chez les R ($p=0,33$). Il n'existait aucune différence significative sur les données biologiques avant l'administration d'HCB. Il existait une tendance significative pour l'hémoglobine qui était de 10.4g/dL [8.7-11.5] chez les NR et 8.5g/dL [7.7-9.1] ($p=0,08$) chez les R et pour la SvO2 qui était de 67 % [60-75] chez les NR et 88 % [74-93] chez les R ($p=0,07$).

**Conclusion :** 33% des patients étaient R à l'HCB. Il n'existait aucune différence entre les NR et les R concernant les paramètres cliniques et biologiques avant administration.



**Mots-clés :** Vasoplégie, hydroxocobalamine, hémodynamique, réanimation, choc

## ABSTRACT

**Introduction:** Vasoplegic shock (SV) is characterized by a decrease in vascular resistance resulting in a drop in organ perfusion pressure leading to death. Throught case reports or case series, hydroxocobalamin (HCB) has been described as having a vasopressor effect. The objective of this study was to evaluate the hemodynamic effect of HCB in SV.

**Material and method:** We conducted an observational retrospective study at the University Hospital of Amiens. Patients who received HCB for SV were included. The objective of the study was to determine the rate of responders. A patient was a responder in case of an increase of more than 20% in mean arterial pressure (MAP), for at least 15 minutes within one hour of HCB administration. The secondary objectives were to describe the hemodynamic course after hydroxocobalamin administration, to compare responder (R) and non-responder (NR) patients, and to assess the outcome of patients who received hydroxocobalamin in this indication.

**Results:** Of the 18 patients included, 6 patients (33%) were R and 12 (66%) were NR. In R patients, during the 120 minutes following administration, we observed a significant increase in MAP ($p<0.0001$) associated with a non-significant decrease in norepinephrine doses ($p=0.9$). We observed a peak treatment effect within 10 minutes of dosing and again at 30 minutes before a stabilization phase of MAP was observed. Prior to HCB administration, the clinical hemodynamic characteristics and biological parameters were not different between the two groups. MAP was 63 mmHg [57-74] in the general population, 68 mmHg [59-77] in NR and 58 mmHg [57-69] in R ($p=0.33$). There were no significant differences in the biological data prior to HCB administration. There was a significant trend for hemoglobin which was 10.4g/dL [8.7-11.5] in NR and 8.5g/dL [7.7-9.1] ($p=0.08$) in R and for SvO2 which was 67% [60-75] in NR and 88% [74-93] in R ($p=0.07$).

**Conclusion:** 33% of patients were R to HCB. There was no difference between NR and R in clinical and biological parameters prior to administration.



**Keywords:** vasoplegia, hydroxocobalamin, hemodynamics, intensive care unit, shock