



HAL
open science

Usage de la vasopressine dans le choc septique : étude rétrospective descriptive en vie réelle au CHU d'Amiens-Picardie

Adel Zerima

► **To cite this version:**

Adel Zerima. Usage de la vasopressine dans le choc septique : étude rétrospective descriptive en vie réelle au CHU d'Amiens-Picardie. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04495587

HAL Id: dumas-04495587

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04495587>

Submitted on 8 Mar 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE - FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS



THÈSE N°2023 - 195

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Anesthésie, Réanimation et Médecine Péri-opératoire

**USAGE DE LA VASOPRESSINE DANS LE CHOC SEPTIQUE :
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DESCRIPTIVE EN VIE RÉELLE
AU CHU D'AMIENS-PICARDIE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE VENDREDI 27 OCTOBRE 2023

PAR

ADEL ZERIMA

PRÉSIDENT DU JURY : **Monsieur le Professeur Hervé DUPONT**

MEMBRES DU JURY : **Madame le Professeur Claire ANDREJAK**

Monsieur le Professeur Benoît PLAUD

DIRECTEUR DE THÈSE : **Monsieur le Docteur Christophe BEYLS**

À mon Maître et Président du 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

Assesseur du Troisième Cycle des Études Médicales UFR de Médecine

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour l'honneur que vous me faites en présidant cette thèse.

Je vous suis très reconnaissant d'avoir constitué les fondements, le socle de l'école d'Anesthésie-Réanimation amiénoise, en ayant l'espoir d'avoir l'opportunité de poursuivre ma formation à vos côtés en Réanimation Chirurgicale.

Cher Maître, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de l'admiration que je vous porte.

À mon Maître et Juge,

Madame le Professeur Claire ANDREJAK

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Pneumologie)

Membre du Haut Conseil de Santé Publique

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Vous me faites l'honneur d'être parmi les membres de mon jury, et ainsi pouvoir juger mon travail.

Cher Professeur, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma plus haute considération.

À mon Maître et Juge

Monsieur le Professeur Benoît PLAUD

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Anesthésie-Réanimation)

Responsable médical du service d'Anesthésie-Réanimation-Centre de

Traitement des Brûlés de l'hôpital Saint Louis (APHP)

Directeur médical de crise de l'hôpital Saint Louis

*Médecin en chef dans la réserve opérationnelle du service de santé des armées
affecté à L'Ecole du Val-de-Grâce.*

Chevalier de la Légion d'Honneur

Vous m'honorez de votre présence parmi ce jury et ainsi pouvoir juger mon travail.

Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance toute particulière pour la bénévolence sincère avec laquelle vous m'avez accueilli et intégré parmi l'équipe de l'hôpital Saint-Louis lors de mon stage. Votre Humanisme et vos témoignages sur notre histoire médicale sont une véritable source d'inspiration.

Cher Professeur, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma plus haute considération.

À mon Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Christophe BEYLS

Praticien Hospitalier

(Cardiologie)

Anesthésie – Réanimation

*Réanimation Médico-chirurgicale cardiaque, thoracique, vasculaire et
respiratoire*

Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée et pour ton encadrement au cours de ce travail de thèse. J'ai pu compter sur ton aide précieuse pour garder en tête mes objectifs.

Indéniablement, mon apprentissage en réanimation à tes côtés a été un pivot dans ma formation et restera de façon pérenne dans ma mémoire. Ta force de travail, ta pugnacité et ta soif inextinguible d'exactitude t'honorent, avec toute mon admiration.

Table des matières

I.	Introduction	13
A.	États de choc.....	13
1)	Généralités et définition	13
2)	Choc vasoplégique.....	16
3)	Épidémiologie du choc septique.....	18
4)	Étiologies du choc vasoplégique	18
5)	Quelques éléments sur le choc cardiogénique.....	19
6)	Prise en charge.....	19
B.	La vasopressine	26
1)	Physiopathologie et pharmacologie.....	26
2)	AMM	32
3)	Antériorité des études menées	33
C.	Problématique	34
II.	Matériels et méthodes.....	35
A.	Population étudiée.....	35
B.	Définition du choc cardiogénique.....	35
C.	Critères de jugement	35
D.	Éthique	36
E.	Collecte des données.....	36
F.	Statistiques	38
III.	Résultats.....	41
A.	Diagramme de flux	41
B.	Caractéristiques et analyse de survie à 90 jours de la population totale	42
1)	Caractéristiques démographiques	42
2)	Caractéristiques biologiques et hémodynamiques.....	44
3)	Evolution des doses de catécholamines.....	45
4)	Caractéristiques d'évolution clinique.....	47
5)	Analyse de survie dans la population générale	48
C.	Caractéristiques des patients et analyses de survie à 90 jours dans le sous-groupe choc cardiogénique	49
1)	Caractéristiques démographiques	49
2)	Caractéristiques d'évolution clinique.....	50
3)	Analyse de survie dans le sous-groupe choc cardiogénique.....	52
D.	Analyses univariées et multivariées	53
1)	Modèle de Cox : facteurs associés à la mortalité à 90 jours	53
2)	Modèle de régression logistique : facteurs associés à la survenue d'un EIG.....	55
IV.	Discussion.....	57
E.	Limites	61
V.	Conclusion	63
VI.	Bibliographie	65
VII.	Liste des figures	69

VIII.	Liste des tableaux	71
IX.	Annexes	73

Abréviations :

ADH : Hormone anti diurétique

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ANOVA : Analyse de la variance

AT II : Angiotensine II

ATP : Adénosine monophosphate

AUC : Aire sous la courbe

AUCROC : Aire sous la courbe de la courbe ROC

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVP : Arginine vasopressine

AVP1aR : Récepteur à l'arginine vasopressine de type 1a

AVP1bR : Récepteur à l'arginine vasopressine de type 1b

AVP2R : Récepteur à l'arginine vasopressine de type 2

CA : Calcium

CaO₂ : Contenu artériel en oxygène

CC : Choc cardiogénique

CEC : Circulation extracorporelle

CJP : Critère de jugement principal

CTVR-ICU : Service de soins intensifs cardiaque, thoracique, vasculaire et respiratoire

DO₂ : Délivrance en oxygène

DMS : Durée moyenne de séjour

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine

ECMO : Extra Corporeal Membrane Oxygenation

EER : Épuration extra-rénale

EIG : Évènements indésirables graves

EO2 : Extraction en oxygène

ESICM : European Society of Intensive Care Medicine

FC : Fréquence cardiaque

GMPc : Guanosine monophosphate cyclique

Hb : Hémoglobine

IC : Index cardiaque

IDM: Infarctus du myocarde

IMC : Indice de masse corporelle

IOT : Intubation oro-trachéale

NAD : Noradrénaline

NEE : Norepinephrine Equivalence

NO : Oxyde de nitrite

NS : Non significatif

OR: Odd Ratio

OSFD : Organ Support Free Days

PA : Pression artérielle

PAM : Pression artérielle moyenne

PAS : Pression artérielle systolique

PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

Q : Débit cardiaque

Rc : Récepteurs

RCT : Essai Randomisé Contrôlé (Randomized Controlled Trial)

RVSI : Résistance vasculaire périphérique indexée

SaO2 : Saturation artérielle en oxygène

SAPS II : Simplified Acute Physiology Score II

SCAI : Society for Cardiovascular Angiography and Interventions

SD : Déviation standard

SIRS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

SOFA : Sepsis related Organ Failure Assessment

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

STEMI : Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST

TaO₂ : Transport en oxygène

TV : Tachycardie ventriculaire

VANISH : Vasopressin vs Norepinephrine as Initial Therapy in Septic Shock

VASST : Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock

VIF : Facteurs d'inflation de la variance

VIS : Score vaso-inotrope

VO₂ : Consommation d'oxygène

I. Introduction

A. États de choc

1) Généralités et définition

a. Définition de l'état de choc

La définition clinique du choc est, dans les différentes études et recommandations savantes, caractérisée par une hypotension persistante (pression artérielle systolique (PAS) < 90mmHg ou pression artérielle moyenne < 65mmHg ou nécessité d'amine(s) vasopressive(s) pour maintenir une pression correcte) et s'accompagne de caractéristiques cliniques d'hypoperfusion d'organe, allant jusqu'à la défaillance multiviscérale.

b. Physiopathologie de l'état de choc

L'état de choc se définit comme une défaillance aiguë du système cardiocirculatoire aboutissant à une inadéquation entre apports et besoins en oxygène au niveau des organes et enfin à une diminution de la libération tissulaire en oxygène.

Quatre grands types peuvent être identifiés : **hypovolémique, cardiogénique, obstructif et distributif**. Ces différents mécanismes peuvent être intriqués et associés entre eux.

- Le transport artériel en oxygène (TaO_2) se définit comme le produit du contenu artériel en oxygène (CaO_2) et du débit cardiaque (Q) : $TaO_2 = CaO_2 \times Q$.
- Où le contenu artériel en oxygène (CaO_2) peut être évalué approximativement par la formule suivante : $CaO_2 = 1,34 \times [Hb] \times SaO_2$, dans laquelle $[Hb]$ correspond à la concentration plasmatique en hémoglobine et SaO_2 à la saturation artérielle en oxygène.

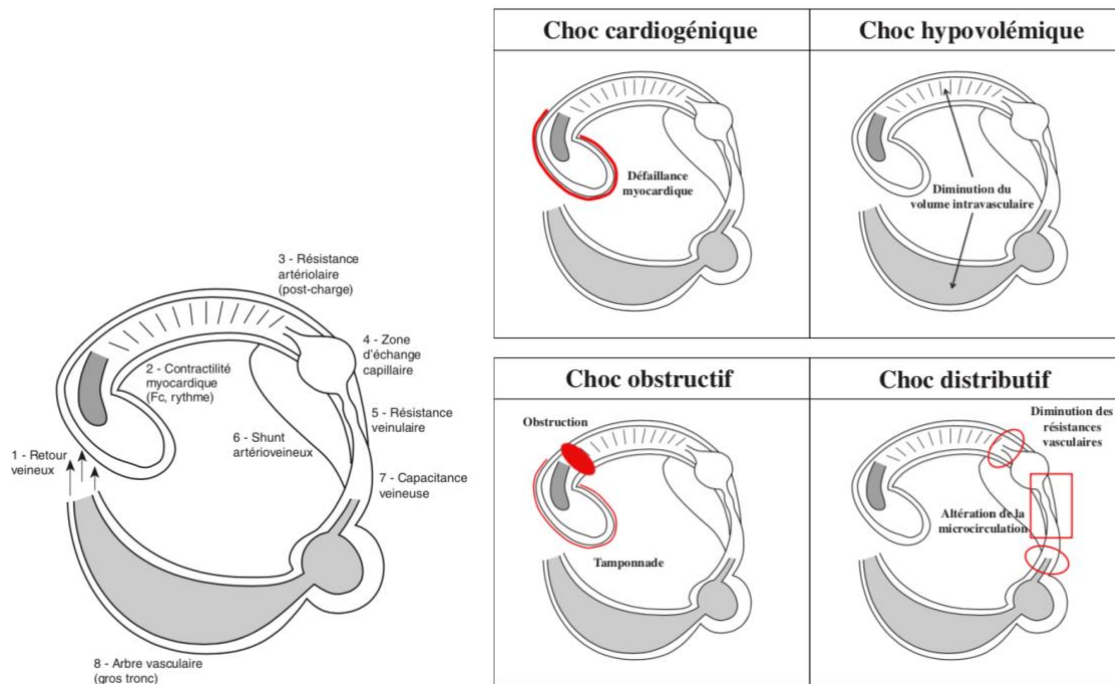


Figure 1 : Schématisation de l'appareil cardiocirculatoire et différents types de chocs

En situation physiologique, la VO_2 est indépendante de TaO_2 avec une extraction d'oxygène à hauteur environ de 30% de l'oxygène disponible.

Lors d'un état de choc, une **phase initiale de compensation** vise à préserver les apports tissulaires en oxygène, en augmentant le TaO_2 (augmentation du DC) et/ou en augmentant l'extraction périphérique de l'oxygène (ERO_2).

Ces mécanismes compensateurs peuvent entraîner une vasoconstriction de la circulation périphérique avec une redistribution des débits sanguins régionaux et un maintien de la volémie efficace ; via une activation des baroréflexes sensibles à la diminution de la pression artérielle est entraînée une stimulation du système sympathique et l'activation :

- D'une sécrétion de **noradrénaline** endogène
- Des **systèmes neurohormonaux** du système rénine-angiotensine-aldostérone et de la vasopressine, impliquant des modifications de la vasomotricité et de la volémie.

Un **TaO₂ critique** est atteint lorsque ces mécanismes adaptatifs sont dépassés ou ne peuvent pas être mis en place, la VO₂ devient dépendante de la TaO₂ ayant pour conséquence

- **une dysoxie cellulaire** aboutissant à un métabolisme cellulaire anaérobie, responsable d'une acidose métabolique par hyperlactatémie,
- conduisant à une **mort cellulaire** par ischémie/nécrose. Cette dysoxie tissulaire est une des causes de la défaillance d'organes.

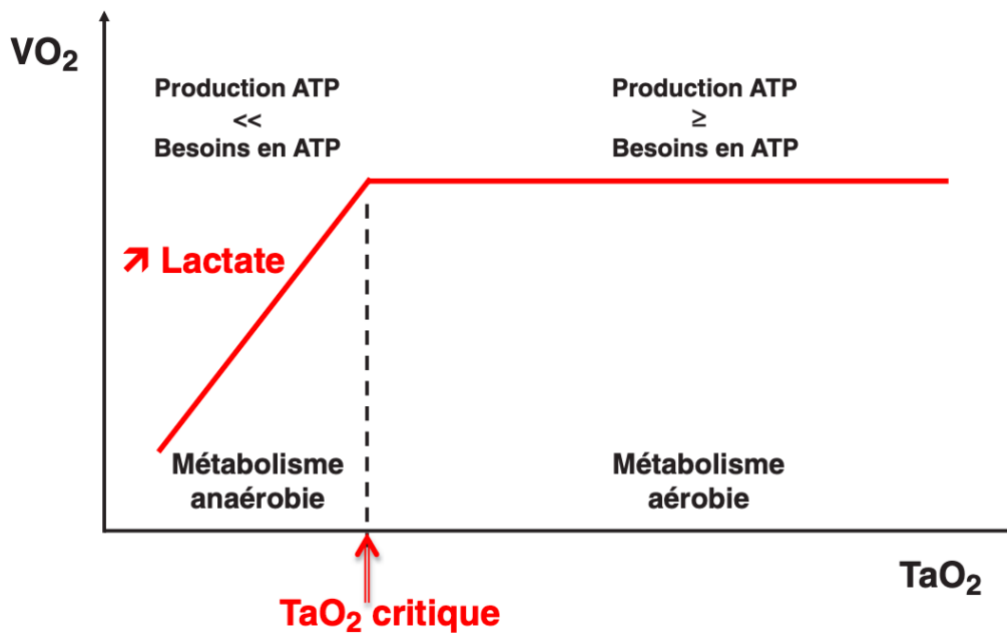


Figure 2 : Relation entre la consommation d'oxygène (VO₂) et le transport en oxygène (TaO₂). D'après¹.

2) Choc vasoplégique

a. Physiologie de la vasoconstriction / vasodilatation

La modification des flux calciques intracellulaires conditionne l'état de la vasomotricité par la modulation de la phosphorylation de la chaîne légère de myosine via une kinase sensible aux taux de calcium cellulaire.

Ainsi la **vasoconstriction** dépend essentiellement de l'activation de la kinase par augmentation du calcium intracellulaire stocké dans le réticulum sarcoplasmique, médiée par plusieurs hormones impliquées dans la vasoconstriction.

- L'angiotensine II (ATII) se fixe sur le récepteur AT1,
- la noradrénaline se fixe sur le récepteur $\alpha 1$ adrénergique ($\alpha 1$),
- la vasopressine (AVP) se fixe sur le récepteur AVPR1a.

Les récepteurs sont couplés à une protéine G cytoplasmique. L'activation de ces récepteurs entraîne l'augmentation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et l'augmentation du calcium (Ca^{2+}) par la voie de la phospholipase C et de l'inositol-3-phosphate.

Par ailleurs, une dépolarisation de la membrane cellulaire active le canal calcique voltage dépendant avec une entrée de calcium.

La vasodilatation est induite par

- l'activation de la guanylate monophosphate cyclique (GMPC) activant elle-même une myosine phosphatase qui déphosphoryle la chaîne légère de myosine.

Les molécules responsables de ce phénomène sont la diffusion de monoxyde d'azote (NO) et de radicaux libres.

- Une baisse d'ATP cellulaire lors d'un métabolisme anaérobie active un canal potassique (canal K^+ ATP) avec un courant sortant de potassium hyperpolarisant. L'hyperpolarisation désactive le canal calcique voltage dépendant.

La vasoplégie correspond au dérèglement des phénomènes vasomoteurs aboutissant à la relaxation de la cellule musculaire lisse, engendrant une vasodilatation excessive.²

b. Inflammation systémique et reperfusion

L'hypoperfusion tissulaire induite par l'état de choc va engendrer une composante inflammatoire majeure, le SIRS, médiée essentiellement par la libération de médiateurs pro-inflammatoires susceptibles d'initier, de prolonger ou d'aggraver l'état de choc initial, notamment par des troubles de coagulation, de la microcirculation altérant l'oxygénation ; ou encore avec un phénomène d'ischémie reperfusion majorant la charge cytokinique pro inflammatoire.

Ces médiateurs vont provoquer une vasodilatation par le biais du NO et l'activation de la voie du GMPc, et des radicaux libres.²

c. Altération endothéliale et fuite capillaire

L'altération du glycocalyx endothélial médié par les cytokines inflammatoires lors de l'agression systémique va altérer voire supprimer cette zone tampon des forces oncotiques localisées à la surface de l'endothélium (principe de Starling modifié), engendrant une extravasation majeure protéique ainsi que des mouvements d'eau vers l'interstitium.³

d. Cas du choc septique

Le choc septique reprend les éléments physiopathologiques du choc vasoplégique dont une inflammation systémique majeure associée à une infection. La vasodilatation résultante est liée à une activation inappropriée des mécanismes vasodilatateurs et une défaillance des mécanismes vasoconstricteurs des cellules musculaires lisses vasculaires malgré des mécanismes de compensation ⁴ :

- activation des canaux potassiques ATP et Ca²⁺ dépendants des membranes des cellules musculaires lisses
- activation de la forme inductible de la NO synthétase
- déplétion des stocks de vasopressine ^{5 6 7}

e. Cas du choc vasoplégique post CEC ³

Après une chirurgie cardiaque avec un recours à la CEC s'ensuit un **choc vasoplégique majeur** plus ou moins **transitoire** (environ 48h généralement), basé sur un modèle de SIRS intense faisant intervenir différents facteurs à l'origine de l'inflammation systémique :

- la maladie vasculaire athéromateuse
- les lésions d'ischémie reperfusion liées aux cardioplégies
- les forces de cisaillement sanguin au contact d'un flux laminaire dans le circuit de CEC
- l'interface du sang avec les polymères synthétiques du circuit de CEC

3) Épidémiologie du choc septique

L'état de choc représente environ 1/3 des admissions en réanimation.

Le choc septique est l'état de choc le plus fréquemment rencontré en réanimation (62%). Il représente 10 à 15 % des admissions en réanimation. On estime l'incidence du sepsis et du choc septique en réanimation à 75 000 cas par an en France, 750 000 aux États-Unis et probablement plus de 19 millions de cas dans le monde. Il présente un pronostic sombre avec une mortalité estimée à environ 40%.⁸

4) Étiologies du choc vasoplégique

Concernant le choc vasoplégique, les causes sont nombreuses avec une prédominance claire du choc septique en réanimation.

Tableau 1 : Liste non exhaustive des principales étiologies de choc vasoplégique. D'après³

En anesthésie	En réanimation
Chirurgie cardiaque avec CEC	Sepsis – choc septique
Lésions d'ischémie reperfusion	Insuffisance surrénalienne aiguë
Chirurgie majeure	Trouble métabolique (hypocalcémie, hypomagnésémie, acidose)
Anaphylaxie	Intoxications : inhibiteur calcique
Traitement chronique : IEC, bêta-bloquant, inhibiteur calcique	Grand brûlé
Anesthésie générale	Polytraumatisé
	Syndrome de reperfusion post arrêt cardio-circulatoire

5) Quelques éléments sur le choc cardiogénique

Le choc cardiogénique représente à peu près 15% des états de chocs, avec une mortalité importante, aux environs de 40%, un décès dans les 24h suivant l'hospitalisation survenant dans plus de 50% des cas et un risque de décès majoré également dans l'année, à l'instar du risque de réhospitalisation.⁹

Le choc cardiogénique présente également de nombreuses étiologies, prédominées par la cause ischémique (dans le cadre d'une atteinte de plus de 40% du myocarde). À noter que l'étiologie peut être une décompensation de pathologie cardiaque préexistante qu'elle soit ischémique ou valvulaire.

Le choc cardiogénique résulte d'une physiopathologie complexe et peut parfois survenir en association avec le choc vasoplégique dans des situations cliniques spécifiques, en chirurgie cardiaque avec CEC en post cardiectomie notamment, nécessitant parfois un recours à une assistance mécanique de type ECMO.

La classification SCAI employée dans le choc cardiogénique permet de stratifier les patients en fonction de leur gravité (groupe A à E) de manière simple afin de catégoriser des sous-populations de choc cardiogénique.¹⁰

6) Prise en charge

a. Générale

La prise en charge est bien entendu **étiologique** avec une recherche active de l'origine du choc, mais également **symptomatique** avec une correction rapide de la volémie, une oxygénation adaptée, et la mise en place de traitement inotrope ou vasopresseur si nécessaire.

b. Vasopresseurs

Il existe 10 recommandations de l'ESICM¹¹ décrivant les pratiques préconisées concernant l'usage des vasopresseurs lors d'un choc circulatoire (*cf annexe 2*) parmi lesquelles :

- les vasopresseurs doivent être initiés précocement avant la restauration de la volémie,
- la noradrénaline doit être utilisée en première intention,¹²
- une cible de PAM de 65 mmHg est requise pour assurer une perfusion tissulaire suffisante (en cas d'hypotension réfractaire, les cibles plus basses sont tolérées).

La vasopressine intervient en seconde ligne en cas d'hypotension réfractaire (rôle également retrouvé dans les indications HAS¹³).

Les autres vasopresseurs comme la dopamine et l'adrénaline ne sont plus utilisés en raison, respectivement, soit d'effets secondaires graves, soit d'une surmortalité et d'un surrisque de choc réfractaire.^{3,11,14}

L'ECMO intervient dans un certain nombre d'indications limitées pour une certaine population de patients lors d'échappement thérapeutique au soutien pharmacologique par vasopresseurs.

D'autres molécules, sans avoir fait preuve de leur efficacité, sont également utilisées en se basant sur un rationnel pharmacologique notamment le bleu de méthylène (inhibition de la guanylate cyclase régulant la sécrétion endothéliale de NO), mais également la cyanocobalamine, la vitamine C,...

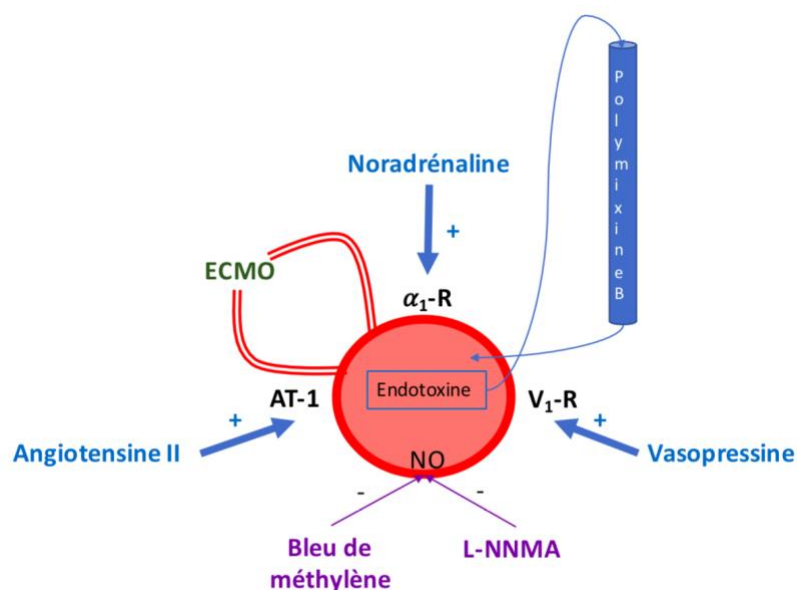


Figure 3 : Schématisation des différents modes d'action des agonistes vasopresseurs sur l'endothélium vasculaire

Tableau 2 : Résumé des différents médicaments vasopresseurs dans le choc vasoplégique. D'après ³.

Vasopresseur	Récepteur	Pharmacologie	Indication
En première intention			
Noradrénaline	Effet α_1 ++ Effet β +	Activité couplée à une protéine G et libération du calcium	Choc vasoplégique
Vasopressine	AVPR1a AVPR1b AVPR2	Activité couplée à une protéine G et libération du calcium Épargne des catécholamines Stimulation de l'ACTH Effet antidiurétique Augmentation de synthèse de NO	0,03 UI/min dans le choc septique réfractaire sous noradrénaline
Terlipressine	AVPR1a	Activité couplée à une protéine G et libération du calcium	Pas de recommandation dans le choc vasoplégique
Adjuvant aux catécholamines			
Hydrocortisone		Insuffisance surrénalienne relative	200 mg/j dans le choc septique réfractaire
Du domaine de la recherche clinique			
Angiotensine II	AT 1	Activité couplée à une protéine G et libération du calcium	Non commercialisée en France
Bleu de méthylène		Inhibition de l'activité GMPC Baisse de la production de NO	Pas de recommandation dans le choc vasoplégique
Hydroxycobalamine		Chélateur de NO Inhibition de la NO synthase	Pas de recommandation dans le choc vasoplégique

c. Charge du soutien pharmacologique en vasopresseurs

Score VIS¹⁵

Le score vasoactif inotrope représente une mesure quantitative de l'ampleur du soutien pharmacologique apporté au système cardiovasculaire. Il est déterminé suite à une évaluation pondérée de la somme totale des agents inotropes et vasoconstricteurs administrés. Ce score offre la capacité de prédire le risque de morbidité et de mortalité consécutif à une intervention chirurgicale cardiaque. Initialement conçu pour une utilisation en pédiatrie, il a ensuite été étendu pour englober la population adulte subissant une chirurgie cardiaque.

VIS 2020:

$$\begin{aligned} &10,000 \times \text{Vasopressin dose (U/kg/min)} + \\ &100 \times \text{Epinephrine dose (}\mu\text{g/kg/min)} + \\ &100 \times \text{Norepinephrine dose (}\mu\text{g/kg/min)} + \\ &50 \times \text{Levosimendan dose (}\mu\text{g/kg/min)} + \\ &25 \times \text{Olprinone dose (}\mu\text{g/kg/min)} + \\ &20 \times \text{Methylene blue dose (mg/kg/h)} + \\ &10 \times \text{Milrinone dose (}\mu\text{g/kg/min)} + \\ &10 \times \text{Phenylephrine dose (}\mu\text{g/kg/min)} + \\ &10 \times \text{Terlipressin dose (}\mu\text{g/min)} + \\ &0.25 \times \text{Angiotensin II dose (ng/kg/min)} + \\ &\text{Dobutamine dose (}\mu\text{g/kg/min)} + \\ &\text{Dopamine dose (}\mu\text{g/kg/min)} + \\ &\text{Enoximone dose (}\mu\text{g/kg/min)} \end{aligned}$$

Figure 4 : Méthode de calcul du score VIS (score Vasoactif-Inotrope)

NEE (NorEpinephrine Equivalence)¹⁶

La notion de NEE, abréviation de "NorEpinephrine Equivalence", se réfère à une échelle permettant de quantifier l'exposition aux vasopresseurs et de convertir chaque dose d'agents vasopresseurs en une équivalence de dose de noradrénaline, si elle était administrée seule. Le NEE est couramment employé dans le cadre d'essais cliniques pour standardiser la mesure du soutien vasopresseur fourni par les catécholamines.

Tableau 3 : *Équivalence des doses de noradrénaline.*

Médicament	Dose	NEE
Adrénaline	1 µg/kg/min	1µg/kg/min
Dopamine	0,01µg /kg/min	1µg/kg/min
Phenylephérine	0,06µg/kg/min	1µg/kg/min
Vasopressine	2,5Ui/heurs	1µg/kg/min

d. Choc réfractaire

Physiologiquement, le nombre de récepteurs adrénergiques fonctionnels est finement régulé. Lors d'une stimulation intense et/ou prolongée survient une diminution de la réponse de ces récepteurs avec un phénomène de tolérance, ou **désensibilisation**¹⁷, dont le mécanisme touche la signalisation cellulaire avec une phosphorylation de la protéine G puis une internalisation et donc une diminution du pool de récepteurs disponibles.

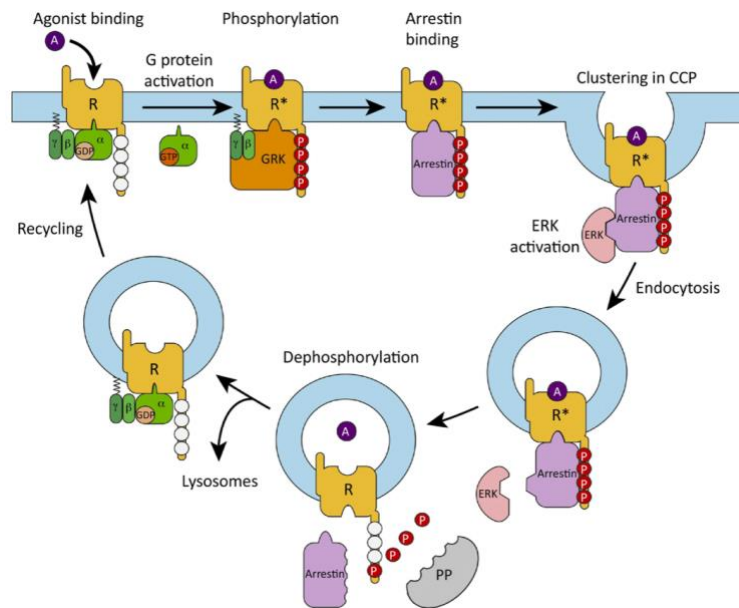


Figure 5 : Schéma des mécanismes de désensibilisation et resensibilisation des récepteurs couplés aux protéines G

Dans le choc septique, le *primum movens* est une stimulation sympathique aboutissant au **choc septique réfractaire aux catécholamines**^{5,17,18} par :

- Une désensibilisation des récepteurs bêta-1
- Une stimulation de la synthèse du NO : effet antagoniste à la stimulation alpha-1

e. Approche multimodale vers une épargne des catécholamines

Afin de garantir un soutien vasopresseur approprié tout en évitant de dépasser la marge thérapeutique par l'utilisation de doses élevées de catécholamines, susceptibles d'engendrer des effets indésirables, une approche multimodale, similaire à l'épargne morphinique, a donné lieu à l'émergence de concepts essentiels :

- **Réduction de la stimulation adrénérgique** prolongée par la décatecholaminisation, impliquant l'utilisation d'agents tels que l'esmolol ou la dexmédétomidine (agoniste alpha-2 sélectif) dans le contexte du sepsis.¹⁹⁻²²
- L'approche multimodale par l'utilisation de **vasopresseurs à large spectre**, dans le but de potentiellement créer une synergie des mécanismes d'action contre la vasoplégie.²³

B. La vasopressine

1) Physiopathologie et pharmacologie

a. Synthèse et rôle

La vasopressine ou hormone anti diurétique (ADH), est un aminopeptide sécrété par les noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus, puis stocké dans l'hypophyse postérieure après transport axonal conjointement à l'oxytocine. Elle est formée de 9 acides aminés. Sa concentration est médiée par l'osmolarité plasmatique et la pression artérielle. La forme majoritaire est l'arginine vasopressine. Cependant différents analogues existent tels que la terlipressine et sont présentés en annexe (cf *annexe 3*).

Ses fonctions principales sont :

- Une **action antidiurétique, majoritaire en condition physiologique** responsable de la régulation de la pression artérielle par vasomotricité, et de la volémie par son action antidiurétique. Son action est dépendante de sa concentration, du type de récepteur et de l'organe cible.
- Une **vasoconstriction intense** en réponse à un stress tel que l'hypotension aiguë .

En pathologie endocrinienne, un déficit en vasopressine conduit au diabète insipide, avec une insuffisance de réabsorption d'eau se manifestant par une diurèse hypotonique notamment. ²⁴

b. Récepteurs

Il existe trois types de récepteurs (Rc), spécifiques à la vasopressine, répartis dans l'organisme :

- **AV1aR**, localisé essentiellement au niveau des vaisseaux, responsable d'une vasoconstriction. Mais il agit également au niveau plaquettaire (favorise l'agrégation)²⁵, au niveau rénal (avec une vasoconstriction principalement de l'artériole efférente²⁶) et hépatique. Elle induit également une vasoconstriction splanchnique importante.
- **AV1bR** hypophysaire, responsable d'une augmentation de la cortisolémie (ACTH).
- **AV2R** au niveau rénal, et permet une réabsorption d'eau pure via la modulation de la synthèse des aquaporines au niveau des tubes collecteurs (action antidiurétique).

Récepteur V1

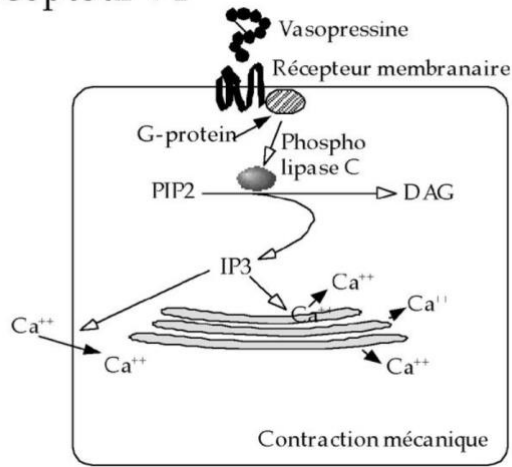


Figure 6 : Mécanisme d'action cellulaire de la vasopressine sur le récepteur V1.

Récepteur V2

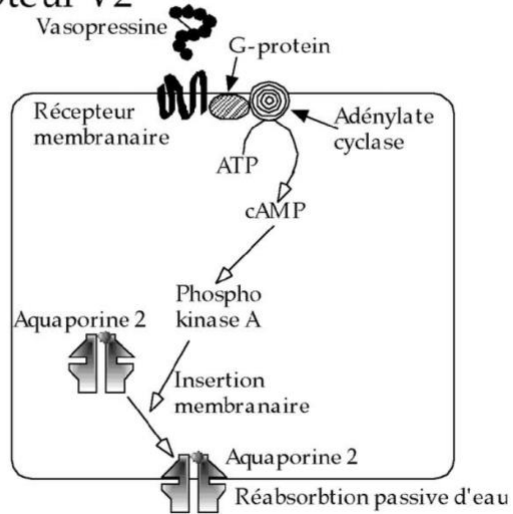


Figure 7 : Mécanisme d'action cellulaire de la vasopressine sur le récepteur V2.

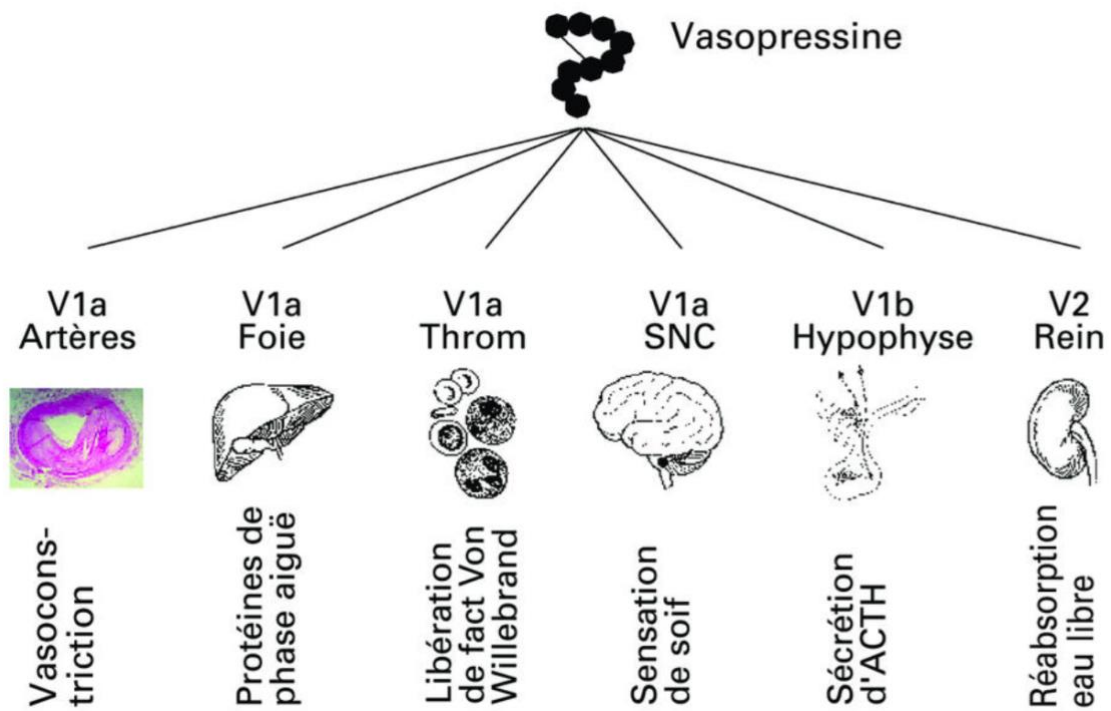


Figure 8 : *Résumé des différentes actions de la vasopressine sur ses récepteurs spécifiques*

c. Régulation

Une régulation osmotique^{25,27} :

- **L'augmentation de l'osmolalité plasmatique** est le mode de stimulation largement prédominant et en particulier en cas d'hypernatrémie. Une augmentation moindre d'osmolalité entraîne un pic rapide de sécrétion de vasopressine dans un intervalle cependant restreint (5 à 15 pg/ml).
- Ce sont des osmorécepteurs périphériques (veine porte), centraux (région antérieure du 3^e ventricule) ainsi que la dépolarisation des noyaux magnocellulaires en condition hypotonique qui sont à l'origine de cette régulation.
- Une faible variation de vasopressine plasmatique suffit pour impacter la concentration urinaire. Elle permet le maintien de l'osmolalité plasmatique entre 284 et 295 mOsmol/kg.

Les autres stimuli sont l'hypovolémie efficace, l'hypotension artérielle sévère et les situations de stress.

Une barorégulation

- En condition physiologique elle n'intervient que dans une part moindre par rapport à la régulation osmotique.
- Les faibles changements de volume sanguin efficace et de pression artérielle ont peu d'effet sur la libération de vasopressine. Mais à partir de 20% de réduction du volume efficace ou de la pression artérielle (en cas d'hypotension artérielle aiguë), les taux de vasopressine augmentent fortement à plus de 20 ou 30 fois la normale, avec un lien exponentiel inverse à la baisse la PAM.²⁸
- Il existe à la fois des barorécepteurs cardiaques (l'OG et le VG) sensibles aux variations de volume et des barorécepteurs vasculaires (crosse aortique et sinus carotidien) sensibles aux variations de pression artérielle.
- L'hypotension altère la relation entre osmolalité plasmatique et vasopressine.

Rétrocontrôle

Plusieurs boucles de rétrocontrôle interviennent pour inhiber la sécrétion de vasopressine²⁹ :

- L'augmentation du taux de glucocorticoïdes (stimulation des récepteurs V1BR).
- La stimulation des barorécepteurs en cas d'augmentation de la pression artérielle : le maintien de l'osmolalité requiert des doses plus élevées.
- La vasopressine par désensibilisation des récepteurs V1a et V2 par phosphorylation, inhibant l'interaction avec la protéine G, accompagnée par l'internalisation et la séquestration des récepteurs. (cf *figure 5*)

d. En situation pathologique

Répondant à un stimulus de stress, une **variation plasmatique du taux de vasopressine** est observée en fonction du type de choc.^{24,30}

- Un **taux plasmatique bas** est observé dans les types de chocs **distributifs**.^{6,7 31-33}
À l'inverse, des taux très élevés de catécholamines sont observés avec à terme un risque de désensibilisation aux catécholamines, aboutissant au phénomène de **choc réfractaire**.¹⁸
- Une **élévation des taux plasmatiques** est observée dans les chocs **cardiogénique** et **post arrêt cardiaque**.

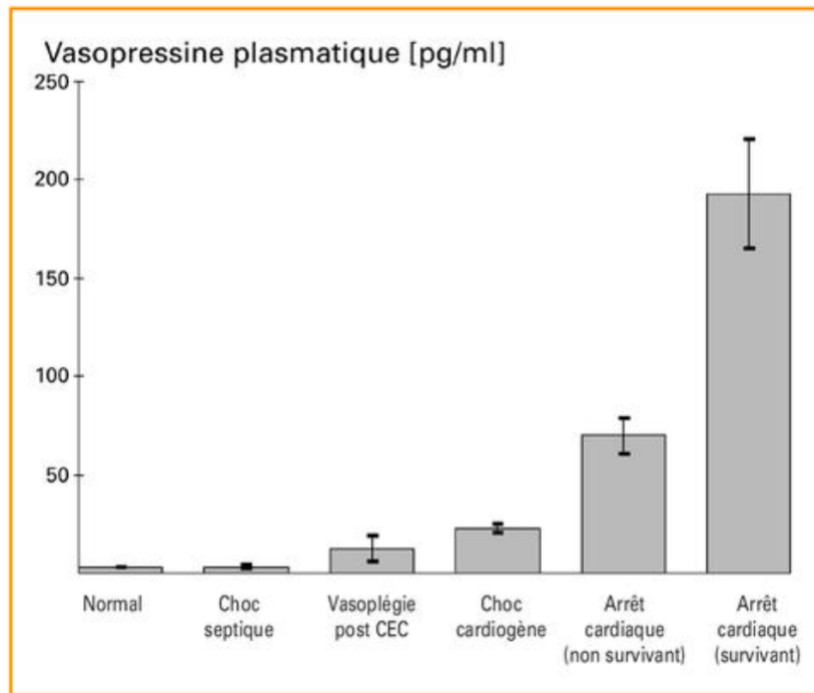


Figure 9 : Concentration plasmatique d'ADH en fonction du type de choc. D'après ²⁴.

2) AMM

En France, l'usage récent du REVERPLEG (acétate d'argipressine), analogue de la vasopressine, est **indiqué dans le traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique**¹³ aux posologies recommandées (0,01 à 0,03 U/min) (cf *annexe 2*) en perfusion continue et en complément des catécholamines déjà instaurées.

L'hypotension réfractaire aux catécholamines étant définie par une PAM hors plage cible recommandée (≥ 65 mmHg) malgré un remplissage vasculaire adéquat et un traitement par catécholamines de première intention.

L'incrémenter des doses au-delà des posologies recommandées n'apporte pas de bénéfice sur l'évolution hémodynamique des patients³⁴ et s'accompagne de la survenue d'effets indésirables notamment ischémiques cutanés et digestifs, ainsi qu'un risque accru d'arrêt cardiaque et d'arythmies. De même que l'adjonction de vasopressine à faible dose à la noradrénaline n'a pas démontré d'avantages en termes de tolérance.

À l'instar de la noradrénaline, le sevrage de la vasopressine doit être progressif selon l'évolution clinique du patient, du fait d'un risque potentiel d'hypotensions accrues.³⁵

3) Antériorité des études menées

Concernant le choc septique, plusieurs études ont été menées, essentiellement comparant l'activité de l'AVP seule comparativement à la NAD. Elles ont été conduites selon le rationnel d'un déficit en vasopressine avec des taux plasmatiques bas étant corrélés à la vasoplégie.

L'étude VASST³⁶ était un essai randomisé en double aveugle portant sur 778 patients en état de choc septique, comparant la mortalité entre ceux recevant de la vasopressine et ceux recevant de la noradrénaline. L'étude VANISH³⁷, également un essai randomisé en double aveugle, portait sur 409 patients recevant de la vasopressine ou de la noradrénaline et évaluait la survie sans recours à l'épuration extrarénale (EER). Cependant, aucune de ces études n'a pu montrer de significativité concernant la réduction de la mortalité, ou le nombre de jours sans insuffisance rénale pour l'essai VANISH, ne pouvant prouver le bénéfice de l'usage de la vasopressine sur des critères forts. On peut toutefois évoquer, dans l'étude VASST, que l'analyse en sous-groupe a révélé un signal de réduction de la mortalité dans le groupe de la vasopressine pour les patients moins gravement atteints. Également un signal concernant la réduction du recours à l'EER ou de l'amélioration de la récupération après insuffisance rénale est retrouvé dans l'essai VANISH en critère de jugement secondaire et également dans une autre étude randomisée contrôlée³⁸. Ce signal pourrait être lié au rationnel d'une action de protection de la fonction rénale par la vasopressine par vasoconstriction sélective de l'artériole efférente avec pour conséquence une augmentation du débit de filtration glomérulaire.²⁶

En observant certaines méta-analyses³⁹⁻⁴³ dont celle de la base de données Cochrane⁴⁴ (28 essais randomisés avec un total de 3497 patients, comparant six vasopresseurs dont noradrénaline et vasopressine) et celle de l'ESICM⁴⁰ (10 essais randomisés avec 1134 patients évaluant l'usage de la vasopressine ou de la terlipressine dans les chocs vasoplégiques), il n'a pas été possible de démontrer une supériorité significative d'un traitement par vasopressine (ou analogue) en termes de réduction de la mortalité. Seule une méta-analyse semblerait retrouver une mortalité diminuée dans la vasopressine.⁴⁵

La méta-analyse de l'ESICM retrouve toutefois un signal indiquant une réduction des doses de noradrénaline sans augmentation des effets indésirables graves avec l'usage de la vasopressine. La vasopressine a également été étudiée concernant les chocs vasoplégiques post chirurgie cardiaque (post CEC)⁴⁶ et de manière plus récente dans le choc cardiogénique⁴⁷ (ne retrouvant pas de lien avec la survie, mais un effet hémodynamique avec une augmentation de la PAM et pharmacologique avec une diminution de la NEE).

Des effets indésirables sont décrits concernant l'usage de la vasopressine, avec notamment la survenue d'ischémie digitale et d'ischémie cutanée avec nécrose, selon Dünser et al.⁴⁸ et dans la méta-analyse de Nagendran et al.³⁹. Les différents essais randomisés contrôlés principaux évoqués plus haut ne retrouvent pas de différence significative cependant entre le groupe vasopressine et le groupe contrôle.

L'évaluation d'une nouvelle molécule, la sélépressine, agoniste spécifique AVP1aR, suscite l'intérêt de certains investigateurs pour son effet vasoconstricteur pur, tout en s'affranchissant de l'action de régulation osmotique et hydrosodée de la vasopressine physiologique.^{49,50}

Les résultats d'un certain nombre d'études concernant l'usage de la vasopressine sont indiqués dans le tableau en *annexe 7*.

C. Problématique

Au sein du CHU d'Amiens-Picardie, nous bénéficions de l'utilisation de la vasopressine depuis janvier 2022 afin d'améliorer l'efficacité hémodynamique des vasopresseurs dans le contexte de choc septique ou de choc vasoplégique post-cardiotomie.

Notre étude vise principalement à évaluer rétrospectivement l'impact de l'administration de vasopressine sur la mortalité des patients traités. Dans notre service, la vasopressine n'était pas soumise à un protocole de service strict et était prescrite à la discrétion du médecin en charge du patient.

Les objectifs secondaires de notre recherche étaient : (1) d'analyser les effets indésirables graves (EIGs) potentiellement associés à l'administration de vasopressine et (2) étudier les caractéristiques et l'évolution clinique des patients présentant un choc cardiogénique et ayant bénéficié de la vasopressine.

II. Matériels et méthodes

A. Population étudiée

L'étude a été menée au sein du service de soins critiques cardiaque, thoracique, vasculaire et respiratoire (CTVR-ICU) du CHU d'Amiens-Picardie durant la période des mois de Janvier 2022 à Juillet 2023.

Les critères d'inclusion étaient les patients adultes hospitalisés en CTVR-ICU et ayant développé un état de choc nécessitant la mise en place de vasopressine par le médecin responsable du patient. Les patients ont été inclus le jour de la mise en place de la vasopressine.

Les critères d'exclusion comprenaient les patients moribonds, les personnes sous tutelle ou curatelle légale, les sujets pour lesquels des données manquantes étaient importantes et ceux perdus de vue.

B. Définition du choc cardiogénique

Les patients présentant au moins un stade C de la définition SCAI ¹⁰ du choc cardiogénique ont été inclus. Le stade C ou choc cardiogénique « classique » a été défini comme une hypoperfusion qui nécessite un ensemble initial d'interventions (inotropes, vasopresseurs, support mécanique ou ECMO) au-delà de la réanimation volémique pour restaurer la perfusion selon les récentes directives de classification du choc cardiogénique. Les patients admis dans notre centre avec un stade D et E de choc cardiogénique ont également été inclus dans l'étude.

C. Critères de jugement

Le critère de jugement principal de cette étude était la mortalité à 90 jours, définie comme la mortalité toute cause survenant après l'admission en CTVR-ICU.

Le critère de jugement secondaire était la survenue d'un EIG, déterminé par la présence de l'un des événements suivants : ischémie digestive (ischémie mésentérique aiguë et/ou colite ischémique), ischémie digitale et infarctus du myocarde avec élévation du segment ST(STEMI) confirmé par un électrocardiogramme à 12 dérivations.

D. Éthique

L'étude a été menée dans le cadre de la Déclaration d'Helsinki et approuvée par le comité d'examen institutionnel (ou comité d'éthique) de l'IRB du CHU d'Amiens (Numéro : PI2022-843-0071) pour les études non interventionnelles impliquant des humains. Le consentement éclairé a été renoncé par la loi française sur la recherche clinique pour les études non interventionnelles. Cependant, une information orale et écrite a quand même été fournie lorsque cela était possible aux patients et systématiquement à leurs familles, en précisant qu'ils pouvaient s'opposer à l'utilisation de leurs données.

E. Collecte des données

Les données cliniques, biologiques, échocardiographiques et opératoires ont été collectées prospectivement dans notre cohorte dans une base de données informatisée. Nous avons effectué une extraction informatisée des données de notre système de données local DxCare® (DxCare®, Medasys), Diane Rea (Bow Medical, France) et Clinisoft® (Centricity Critical Care Clinisoft®, GE Healthcare).

Les données cliniques suivantes ont été collectées :

- Données démographiques et antécédents : âge, sexe, Indice de masse corporelle, tabagisme actif, hypertension artérielle, diabète, diabète insulinoquérant, dyslipidémie, angor, syndrome coronarien aigu, angioplastie, pontage, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale chronique, dialyse, accident vasculaire cérébral, fibrillation atriale ou flutter, cancer actif.
- Traitements médicaux : bêtabloquants, antiagrégants plaquettaires, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, metformine.

Les données biologiques suivantes ont été collectées : pH, lactate, troponinémie, natrémie, créatininémie.

Les données d'évolution clinique suivantes ont été collectées :

- Scores à l'entrée : IGS II, SOFA, score de Charlson.
- Étiologie du choc à l'admission : choc médical ou post opératoire.
- Données hémodynamiques : évolution du VIS score aux jours 1, 2 et 3 ; évolution du NEE aux jours 0, 1, 2 et 3.
- Évènements cliniques : infarctus du myocarde documenté, arrêt cardio-respiratoire, fibrillation atriale, tachycardie ventriculaire, accident vasculaire cérébral, ischémie digestive documentée, ischémie digitale, infection à Gram + ou Gram -, accident vasculaire cérébral documenté, mise en place d'ECMO, choc cardiogénique, intubation oro-trachéale, trachéotomie, pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

Sur le plan hémodynamique :

- La dose équivalente de noradrénaline (NEE) a été calculée le jour d'inclusion (jour 0), jour 1, jour 2 et jour 3.
- Le score vaso-inotrope a été calculé au jour 0, jour 1, jour 2 et jour 3 pour la quantité de vasopresseurs.

Pour l'analyse en sous-groupes, les patients présentant un choc cardiogénique ont été analysés. Le choc cardiogénique était défini comme la présence d'un choc cardiogénique de stade C d'après la classification SCAI.¹⁰ Les stades D et E ont également été inclus.

F. Statistiques

Dans le cadre de notre étude, les variables catégoriques ont été présentées en termes de fréquences et pourcentages. Les patients ont été répartis en deux groupes distincts : **le groupe avec les patients décédés et le groupe avec les patients vivants**. Les variables entre les 2 groupes ont été comparées à l'aide du test du χ^2 ou du test exact de Fisher, selon la pertinence. Les variables continues ont été exprimées en moyenne \pm écart type (SD) et comparées au moyen du test t de Student non apparié ou du test de Mann-Whitney, selon la distribution des données.

Dans la population générale

Modèle de Cox

Une régression univariée puis multivariée par des modèles proportionnels de Cox ont été réalisées. Les données se présentent sous forme de hazard ratio (HR) et d'intervalles de confiance (IC) à 95 %. Les variables significatives en modèle univarié ($P < 0.05$) ont été incluses dans un modèle multivarié. La discrimination des modèles aux données de la cohorte était évaluée par le test C-statistique représenté par une aire sous la courbe (AUC). Un modèle avec une AUC supérieure à 0.7 était considéré comme ayant une précision raisonnable et une AUC supérieure à 0.8 ayant une précision forte.

Evolution des scores hémodynamiques

L'analyse de l'évolution du VIS et du NEE à J0, J1, J2 et J3 a été réalisée par un test d'Anova pour mesures répétées. Une correction de Bonferroni a été réalisée pour la comparaison intrasujet.

Analyse de la survie à 90 jours

Pour évaluer la survie des patients, nous avons élaboré des courbes de survie à 90 jours par la méthode de Kaplan-Meier et analysées par le test du Log-rank la différence de survie entre les 2 sous-groupes avec et sans choc cardiogénique.

Analyse des facteurs associés à la survenue d'un EIG

Un modèle de régression logistique multivariée a été utilisé pour déterminer les facteurs associés à la survenue d'un EIG. Les résultats étaient exprimés sous forme d'odds ratio (OR) et d'IC95%. Les facteurs présentant une valeur univariée $P < 0,05$ ont été soumis à un modèle de régression logistique binaire. La discrimination du modèle a été évaluée par l'aire sous la courbe de la courbe ROC (AUCROC) et la calibration par le test de qualité d'ajustement de Hosmer-Lemeshow. La mesure de la colinéarité des variables était estimée par les facteurs d'inflation de la variance (VIF). L'absence de colinéarité était définie par un VIF < 2 .

Choc cardiogénique

Nous avons réalisé une analyse en sous-groupes pour évaluer les caractéristiques et l'évolution clinique des patients présentant un choc cardiogénique et ayant bénéficié de la vasopressine. Pour évaluer la survie des patients, nous avons élaboré des courbes de survie à 90 jours par la méthode de Kaplan-Meier et analysé par le test du Log-rank la différence de survie entre les 2 groupes (choc cardiogénique et sans choc cardiogénique).

Un test statistique était considéré significatif lorsque la valeur P était inférieure à 0,05. Toutes les valeurs P étaient les résultats de tests bilatéraux. Les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 24 (IBM Corp, Armonk, NY) et du logiciel R pour macOS (version 2021.09.01 +372). Les bibliothèques utilisées pour l'analyse statistique étaient : 'compareGroups', 'survival', 'AucUno', 'dyplyr' et 'survminer'.

III. Résultats

A. Diagramme de flux

Sur la période d'inclusion de janvier 2022 à juillet 2023, 1520 patients étaient éligibles. Seulement 174 de ces patients ont bénéficié de l'administration de vasopressine et ont donc été inclus. La population générale a été dichotomisée en 2 groupes après la récupération du statut vital à 90 jours : 53 % (n=92/174) dans le groupe de patients décédés et 47% (n=82/174) dans le groupe de patients vivants.

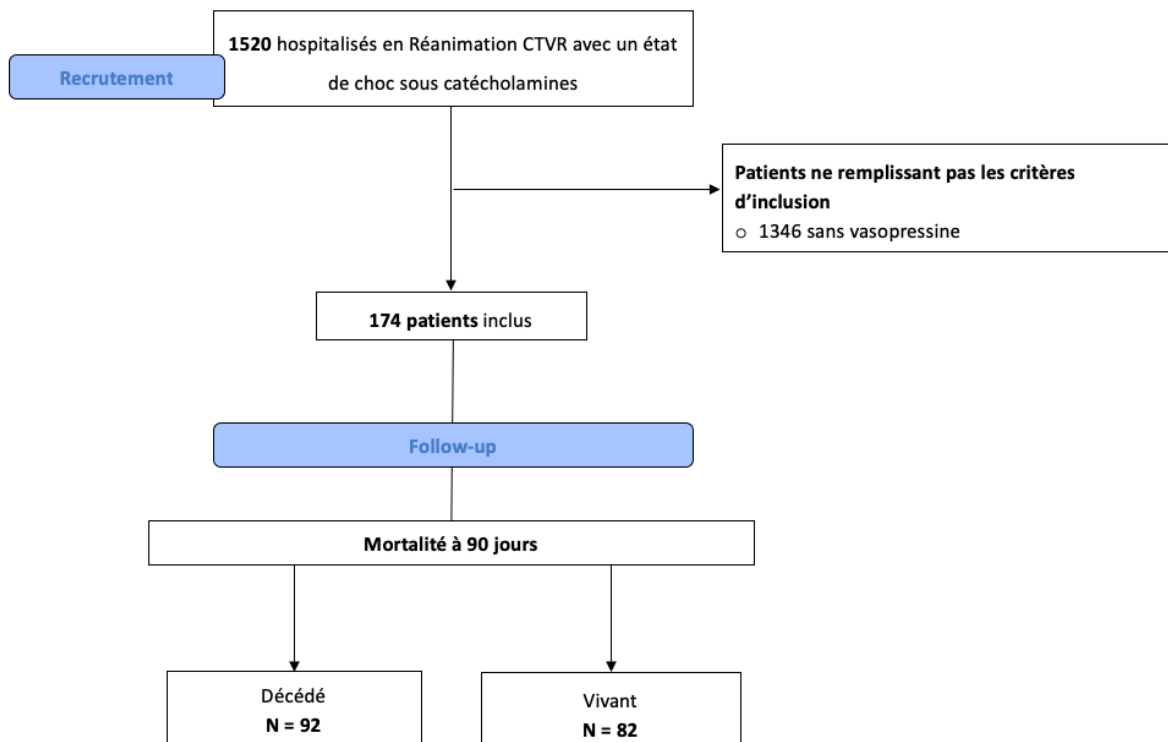


Figure 10 : Diagramme de flux de la population de l'étude.

B. Caractéristiques et analyse de survie à 90 jours de la population totale

1) Caractéristiques démographiques

Après dichotomisation de la population générale, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant, notamment, l'âge, le sexe, l'IMC ($p>0.05$). Concernant les antécédents, le groupe décès présentait une proportion plus élevée de BPCO que parmi les patients du groupe vivants ($n = 26/92$ (28%) vs. $n=6/82$ (7%) ; $P=0,001$).

A l'inclusion, les patients du groupe décès présentaient un score IGS II (74 [54-90] vs. 65 [53-77] ; $P=0.011$) et un score de Charlson plus important (5 [3-6] vs. 3.5 [1-5]; $P<0.001$).

Tableau 4 : Données démographiques de la population générale

Variables	Population générale	Vivants (N=82)	Décédés (N=92)	Valeur P
Âge (ans)	66 [57 - 74]	66 [52 - 74]	67 [59 - 72]	0.48
IMC (kg.m-2)	27 [24 - 30]	28 [24 - 31]	27 [24 - 30]	0.58
Sexe féminin n (%)	41 (24)	14 (17)	27 (29)	0.08
Antécédents médicaux, n (%)				
Angor	16 (9)	5 (6)	11 (12)	0.28
SCA	31(18)	17 (21)	14 (15)	0.45
Angioplastie	38 (22)	15 (18)	23 (25)	0.38
Pontage coronarien	11 (6)	6 (7)	5 (6)	0.84
HTA	105 (60)	50 (61)	55 (60)	0.99
Fumeur actif	41 (24)	17 (21)	24 (26)	0.51
Diabète	28 (16)	9 (11)	19 (21)	0.12
Diabète insulino-requérant	40 (23)	20 (24)	20 (22)	0.81
Dyslipidémie	80 (46)	36 (44)	44 (48)	0.71
Insuffisance rénale chronique	20 (11)	6 (7)	14 (15)	0.16
Dialyse	4 (2)	0 (0)	4 (4)	0.12
AVC	15 (9)	5 (6)	10 (11)	0.39
FA / Flutter	41 (24)	20 (24)	21 (23)	0.95
BPCO	32 (18)	6 (7)	26 (28)	0.001
Cancer actif	25 (14)	8 (10)	17 (18)	0.15
AOMI	24 (14)	9 (11)	15 (16)	0.42
Traitement à domicile n (%)				
Bêta-bloquants	74 (43)	37 (45)	37 (41)	0.66
Anti agrégants plaquettaires	51 (29)	24 (29)	27 (29)	1
Inhibiteurs de l'ECA	52 (30)	23 (28)	29 (31)	0.74
Metformine	9 (5)	3 (4)	6 (7)	0.5
Diagnostic du choc initial				
Choc médical	111 (64)	49 (60)	62 (67)	0.37
Choc post opératoire	63 (36)	33 (40)	30 (31)	0.22
Scores à l'entrée				
IGSII	69 [52 - 78]	65 [53 - 77]	74 [54 - 90]	0.011
SOFA score	11 [9 - 13]	11 [9 - 13]	11 [9 - 13]	0.76
Score Charlson	4 [3 - 6]	3.5 [1 - 5]	5 [3 - 6]	<0.001

Les données sont présentées sous forme de moyenne, de nombre (pourcentage) et en médiane [inter-quartile].

IMC : Indice de masse corporelle ; **HTA** : hypertension artérielle ; **SCA** : Syndrome coronarien aigu ; **ACR** : Arrêt cardio-respiratoire ; **FA** : Fibrillation atriale ; **BPCO** : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; **NEE** : Norepinephrine équivalence = dose équivalente de noradrénaline ; **ECA** : enzyme de conversion de l'angiotensine

2) Caractéristiques biologiques et hémodynamiques

Les patients du groupe décès présentaient un pH (7.3 [7.2 – 7.36] vs. 7.34 [7.26 – 7.41] ; $P=0,006$) et un taux de troponine (mmol/L) (425 [53 - 3344] vs. 1449 [121 - 10118] ; $P=0,03$) plus bas que les patients du groupe vivants. A J1, dans le groupe de patients décédés, la dose de vasopressine (2.8 [1.7-3.7] (UI/kg/min) vs 1.9 [1.2-3.0] ; $P<0.001$) et le score NEE étaient plus importants (1.84 [1 – 3.09] vs. 0.97 [0.63 – 1.3] ; $P=0.001$).

Tableau 5 – Biologie à l'inclusion et évolution hémodynamique

Variables	Population générale	Vivants (N=82)	Décès à 90 jours (N=92)	Valeur P
Données biologiques à l'inclusion				
pH	7.32 [7.21 - 7.39]	7.34 [7.26 - 7.41]	7.3 [7.2 - 7.36]	0.006
Lactate(mmol/L)	3.2 [2.1 - 5.9]	2.6 [1.9 - 4.2]	4.0 [2.2 - 8]	0.004
Créatinine(μ mol/L)	131 [94 - 190]	130 [88 - 190]	135 [90 - 196]	0.61
Troponine(ng/mL)	658 [73 - 6800]	1449 [121 - 10118]	425 [53 - 3344]	0.03
Catécholamines lors de l'inclusion :				
○ Vasopressine (UI/kg/min) J1	2.28 [1.34 - 3.43]	1.9 [1.2 - 3]	2.8 [1.7 - 3.7]	<0.001
○ Noradrénaline	0.43 [0.11 - 1.13]	0.50 [0.20 - 0.90]	0.42 [0.09 - 1,29]	0.59
○ Adrénaline	0	0	0	-
Traitement adjuvants, n (%)				
○ Hydrocortisone	149 (86)	67 (82)	82 (89)	0.23
○ Bleu de méthylène	39 (22)	11 (13)	28 (30)	0.012
○ Hydroxocobalamine	6 (3)	3 (3)	3 (3)	1
Evolution des données hémodynamiques				
Vasopressine (UI/kg/min) J2	2.2 [1.3 - 3.3]	1.8 [1.2 - 3]	2.7 [1.6 - 3.6]	<0.001
Vasopressine (UI/kg/min) J3	1.1 [0 - 2.1]	1.1 [0 - 2]	1.1 [0 - 2.85]	0.764

Les données sont présentées sous forme de moyenne, de nombre (pourcentage) et en médiane [inter-quartile].

3) Evolution des doses de catécholamines

Concernant l'évolution des doses de catécholamines, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes sur l'évolution du score VIS ($p > 0.05$) (*Tableau 6*). Dans la population générale, l'analyse ANOVA par mesures répétées montrait une évolution du score du score VIS de J0 à J3 avec un pic à J2 puis une décroissance de J2 à J3 (*Figure 11*).

Tableau 6 - Évolution du VIS score

Variables	Population générale	Vivants (N=82)	Décès à 90 jours (N=92)	Valeur P
Évolution des données hémodynamiques				
Score VIS au jour 0	53 [14 - 134]	57 [21 - 107]	49 [10 - 177]	0.74
Score VIS au jour 1	56 [16 - 138]	59 [23 - 109]	53 [12 - 183]	0.82
Score VIS au jour 2	123 [68 - 249]	103 [65 - 191]	139 [76 - 269]	0.14
Score VIS au jour 3	101 [39 - 188]	73 [37 - 135]	121 [46 - 212]	0.091

Les données sont présentées sous forme de médiane [inter-quartile].

VIS : vasoactive-inotropic score.

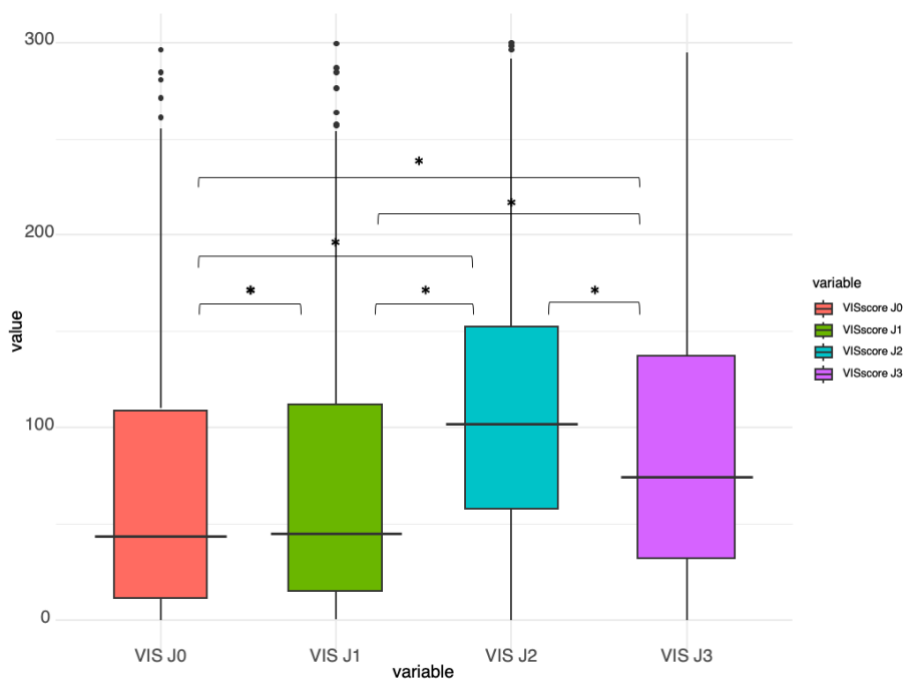


Figure 11 - Evolution du VIS score dans la population générale

Concernant l'évolution du NEE, les patients du groupe décès avait un score NEE plus important à J1 que ceux du groupe vivants (1.84 [1.0-3.09] vs. 0.97 [0.63-1.30] ; $P=0.001$) (Tableau 7) Concernant, les doses équivalentes de noradrénaline, l'analyse en ANOVA montrait une évolution du score NEE de J0 à J3 avec notamment un pic à J1 puis une décroissance (Figure 12).

Tableau 7 - Évolution du score NEE

Variables	Population générale	Vivants (N=82)	Décès à 90 jours (N=92)	Valeur P
Evolution des données hémodynamiques				
NEE au jour 0	0.51 [0.12 - 1.28]	0.56 [0.21 - 0.98]	0.45 [0.09 - 1.7]	0.8
NEE au jour 1	1.30 [0.74 - 2.63]	0.97 [0.63 - 1.3]	1.84 [1 - 3.09]	0.001
NEE au jour 2	0.92 [0.37 - 1.78]	0.69 [0.37 - 1.32]	1.16 [0.43 - 2.06]	0.07
NEE au jour 3	0.26 [0 - 0.6]	0.30 [0.06 - 0.55]	0.19[0.0 - 0.71]	0.41

Les données sont présentées sous forme de médiane [inter-quartile].

NEE : Equivalence dose de noradrénaline

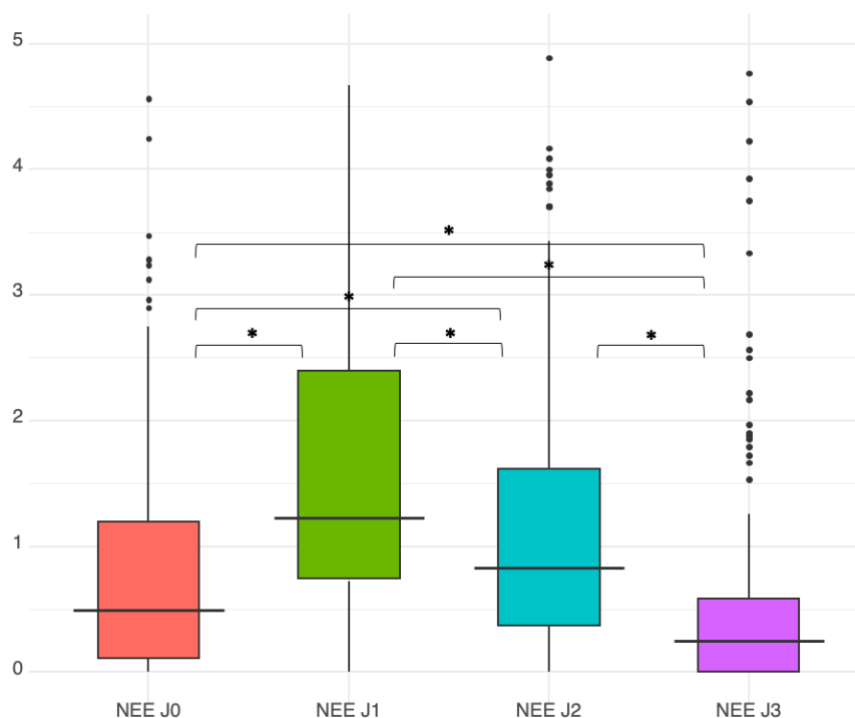


Figure 12 - Évolution du NEE dans la population générale

4) Caractéristiques d'évolution clinique

Lors de l'évolution clinique en réanimation, les patients du groupes décès présentaient une incidence d'EIG (n = 34/92 (37%) vs. n=14/82 (17%) ; $P=0,006$), d'ACR (n = 27/92 (29%) vs. n=11/82 (14%) ; $P=0,02$) et de recours à l'EER plus élevées (n=61/92 (66%) vs. n = 31/82 (38%) ; $P<0,001$). L'incidence des EIG était notamment portée par une incidence plus importante des ischémies digestives documentées (n=24/92 (26%) vs. n=1/82 (1%) ; $P<0,001$).

Tableau 8 – Evolution clinique

Variables	Population générale	Vivants (N=82)	Décès à 90 jours (N=92)	Valeur P
Évènements cliniques				
Infection à Gram +	35 (20)	17 (21)	18 (20)	0.96
Infection à Gram –	25 (14)	13 (16)	12 (13)	0.73
Choc cardiogénique	59 (34)	28 (34)	31 (34)	1
○ STEMI	11 (6)	3 (4)	8 (9)	0.29
ACR	38 (22)	11 (14)	27 (29)	0.02
FA	59 (34)	32 (40)	27 (29)	0.21
ECMO	33 (19)	12 (15)	21 (23)	0.25
EER	92 (53)	31 (38)	61 (66)	<0.001
Evenement indésirables graves, n (%)				
○ Ischémie digestive documentée	25 (14)	1 (1)	24 (26)	<0.001
○ Ischémie digitale	7 (4)	2 (2)	5 (5)	0.45
○ AVC ischémique	10 (6)	7 (9)	3 (3)	0.19
○ Infarctus aigue du myocarde	10 (6)	5 (6)	5 (5)	1
Données ventilatoires				
Ventilation mécanique	157 (90)	70 (86)	87 (95)	0.114
Trachéotomie	15 (9)	11 (14)	4 (4)	0.06
PAVM	78 (45)	38 (47)	40 (43)	0.76
Durée de la ventilation mécanique, (jours)	6 [1-16]	4 [1 - 12]	7 [2 - 18]	0.13
Durées de séjour, (jours)				
Durée de séjour en réanimation	11 [5 - 34]	25 [15 - 42]	9 [2 - 22]	<0.001
Durée de séjour à l'hôpital	6 [1 - 15]	17 [9 - 29]	9 [2 - 22]	<0.001

Les données sont présentées sous forme de nombre (pourcentage) et en médiane [inter-quartile].

IGSII : Index de gravité simplifié II ; **SOFA** : Sepsis related organ Failure Assessment ; **EIG** : Évènement indésirable grave ; **STEMI** : ST segment Elevation Myocardial Infarction (infarctus du myocarde avec élévation du segment ST) ; **IDM** : Infarctus du myocarde ; **ACR** : Arrêt cardio-respiratoire ; **FA** : Fibrillation atriale ; **TV** : Tachycardie ventriculaire ; **AVC** : Accident vasculaire cérébral ; **ECMO** : Extra Corporeal Membrane Oxygenation ; **EER** : Épuration extra-rénale ; **IOT** : Intubation oro-trachéale ; **PAVM** : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

5) Analyse de survie dans la population générale

La médiane de survie retrouvée parmi l'ensemble des patients était de 40 jours sur la courbe de Kaplan Meier. L'incidence de la mortalité à 90 jours était de 53%.

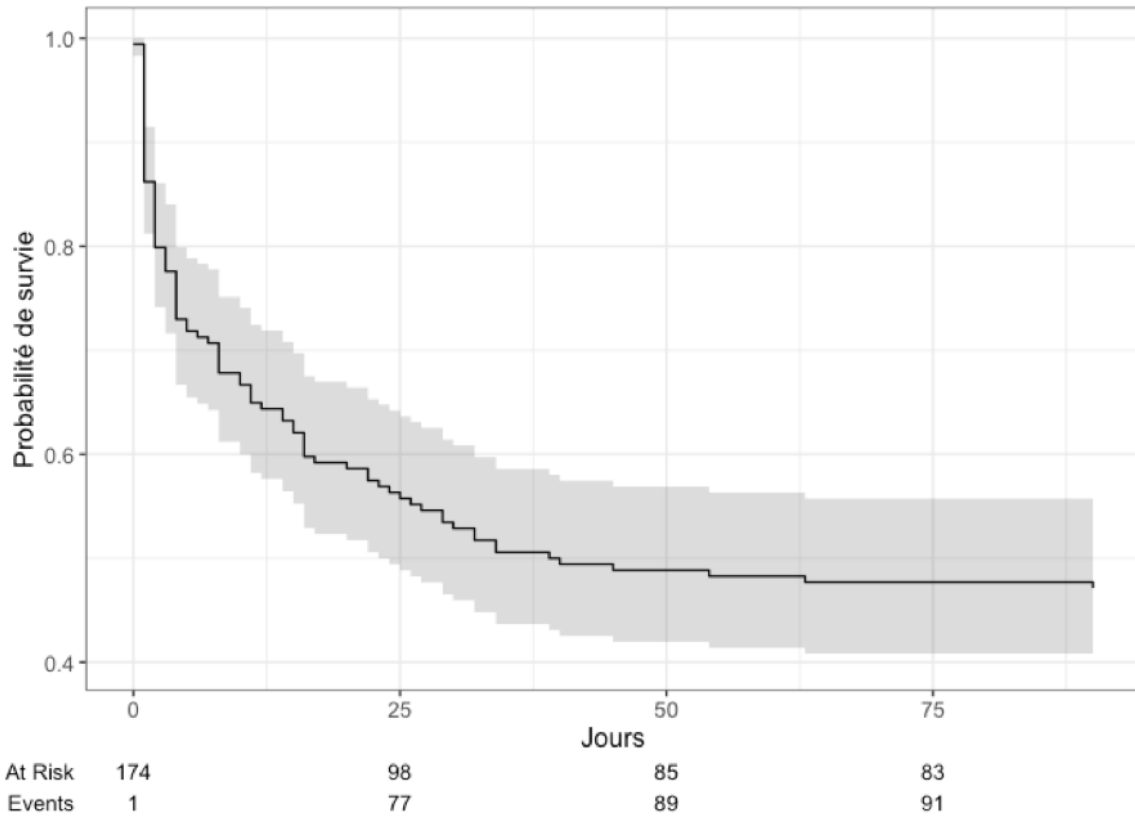


Figure 13: Courbe de survie à 90 jours selon la méthode de Kaplan Meier.

C. Caractéristiques des patients et analyses de survie à 90 jours dans le sous-groupe choc cardiogénique

1) Caractéristiques démographiques

Le sous-groupe avec choc cardiogénique comportait une proportion moins élevée de cancers actifs (n=3/59 (5%) vs. n = 22/115 (19%) ; $P=0,02$) et un taux plus élevé de prise de metformine (n=7/59 (12%) vs. n = 2/115 (2%) ; $P=0,008$) que dans le sous-groupe de patients sans choc cardiogénique.

Tableau 9 : Données démographiques

Variabiles	Absence de choc cardiogénique (N=115)	Choc cardiogénique (N=59)	Valeur P
Âge (ans)	66 [57 - 74]	68 [57 - 74]	0.78
IMC (kg.m-2)	26 [23 - 31]	28 [25 - 31]	0.51
Sexe féminin n (%)	26 (23)	15 (25)	0.82
Antécédents médicaux, n (%)			
Angor	7 (6)	9 (15)	0.09
SCA	18 (16)	13 (22)	0.41
Angioplastie	22 (19)	16 (27)	0.31
Pontage coronarien	6 (5)	5 (8)	0.5
HTA	69 (60)	36 (61)	1
Fumeur actif	24 (21)	17 (29)	0.32
Diabète	19 (17)	9 (15)	0.98
Diabète insulinoquéranant	28 (24)	12 (20)	0.69
Dyslipidémie	49 (43)	31 (53)	0.28
Insuffisance rénale chronique	14 (12)	6 (10)	0.89
Dialyse	3 (3)	1 (2)	1
AVC	9 (8)	6 (10)	0.81
FA / Flutter	26 (23)	15 (25)	0.82
BPCO	21 (18)	11 (18)	1
Cancer actif	22 (19)	3 (5)	0.02
AOMI	17 (15)	7 (12)	0.76
Traitement à domicile n (%)			
Bêta-bloquants	45 (39)	29 (49)	0.29
Anti agrégants plaquettaires	28 (24)	23 (39)	0.07
Inhibiteurs de l'ECA	36 (31)	16 (27)	0.69
Metformine	2 (2)	7 (12)	0.008

Les données sont présentées sous forme de moyenne, de nombre (pourcentage) et en médiane [inter-quartile].

IMC : indice de masse corporelle ; **HTA** : hypertension artérielle ; **SCA** : Syndrome coronarien aigu ; **ACR** : Arrêt cardio-respiratoire ; **FA** : Fibrillation atriale ; **BPCO** : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; **NEE** : Norepinephrine equivalence = dose équivalente de noradrénaline ; **ECA** : enzyme de conversion de l'angiotensine.

2) Caractéristiques d'évolution clinique

Concernant le diagnostic initial du choc et les scores à l'entrée, les patients du sous-groupe choc cardiogénique présentaient une proportion plus basse de choc post-opératoire ($n=29/59$ (49%) vs. $n = 34/115$ (30%) ; $P=0,017$), un score SOFA plus élevé (12 [11 - 14] vs. 11 [8 - 13] ; $P=0,007$) et un recours à l'EER plus important ($n=38/59$ (64%) vs. $n = 54/115$ (47%) ; $P=0,049$).

Sur le plan des EIGs, aucune différence n'a été retrouvée entre les 2 groupes ($30/115$ (26%) vs $n=34/59$ (58%) ; $p=0.35$) avec cependant une incidence plus élevée d'IDM dans le sous-groupe choc cardiogénique ($n=7/59$ (12%) vs. $n=3/115$, 3% ; $P=0.03$).

Aucune différence n'a été retrouvée concernant la mortalité à 90 jours, avec une incidence de 52% ($n=31/59$) dans le sous-groupe choc cardiogénique et une incidence de 53% ($n=61/115$) dans le sous-groupe sans choc cardiogénique ($p=1$)

Tableau 10 – Évolution clinique des patients en fonction de la présence d'un choc cardiogénique

Variables	Absence de choc cardiogénique (N=115)	Choc cardiogénique (N=59)	Valeur P
Diagnostic du choc initial			
Choc médical	78 (68)	33 (56)	0.17
Choc post opératoire	34 (30)	29 (49)	0.017
Scores à l'entrée			
IGSII	67 [53 - 83]	73 [58 - 86]	0.48
SOFA	11 [8 - 13]	12 [11 - 14]	0.007
Charlson	4 [3 - 5]	4 [2 - 6]	0.869
Evenement indésirables graves, n (%)	30 (26)	34 (58)	0.35
○ Ischémie digestive documentée	18 (16)	16 (27)	0.64
○ Ischémie digitale	2 (2)	7 (12)	0.046
○ AVC ischémique	7 (6)	3 (5)	1
○ Infarctus aigü du myocarde	3 (3)	7 (12)	0.03
Biologie à l'entrée			
Troponine (ng/mL)	381 [54 - 2849]	2799 [281-15017]	0.001
Lactate (mmol/L)	3.5 [2.1 - 5.6]	2.6 [2.1 - 6.10]	0.837
Créatinine (µmol/L)	135 [87 - 192]	127 [100 - 196]	0.66
Catécholamines à l'inclusion :			
○ Dobutamine	0 [0 - 5]	2.5 [0 - 10]	<0.001
○ Vasopressine (UI/kg/min) J1	2.2 [1.3 - 3.4]	2.5 [1.3 - 3.5]	0.45
○ Noradrénaline	0.43 [0.12 - 0.99]	0.47 [0.09 - 1.74]	0.96
○ Adrénaline	0	0	0.20
○ VIS score	51 [15 - 111]	54 [12 - 185]	0.78
Evolution en réanimation			
IOT	102 (89)	55 (93)	0.6
Trachéotomie	11 (10)	4 (7)	0.73
PAVM	56 (49)	22 (37)	0.19
Durée Ventilation mécanique	7.5 [1 - 17]	3 [1 - 13]	0.36
EER	54 (47)	38 (64)	0.05
FA	38 (33)	21 (35)	0.89
ECMO	17 (15)	16 (27)	0.08
Décès à 90 jours	61 (53)	31 (52)	1
Durée de séjour en réanimation, (jours)	14 [5 - 28]	10 [4 - 21]	0.25
Durée de séjour à l'hôpital, (jours)	18 [6 - 36]	15 [6 - 26]	0.31

Les données sont présentées sous forme de nombre (pourcentage) et en médiane [inter-quartile].

IGSII : Index de gravité simplifié II ; **SOFA** : Sepsis related organ Failure Assessment ; **IDM** : Infarctus du myocarde ; **ACR** : Arrêt cardio-respiratoire ; **FA** : Fibrillation atriale ; **TV** : Tachycardie ventriculaire ; **AVC** : Accident vasculaire cérébral ; **ECMO** : Extra Corporeal Membrane Oxygenation ; **EER** : Épuration extra-rénale ; **VIS** : score Vasoactif Inotrope ; **IOT** : Intubation oro-trachéale ; **PAVM** : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

3) Analyse de survie dans le sous-groupe choc cardiogénique

L'analyse des courbes de la survie à 90 jours par la méthode de Kaplan-Meier ne retrouvait pas de différence entre les 2 groupes dans le sous-groupe choc cardiogénique (test de log-rank à 0.90). Dans le sous-groupe choc cardiogénique, la médiane de survie était de 45 jours avec une mortalité à 90 jours de 52%.

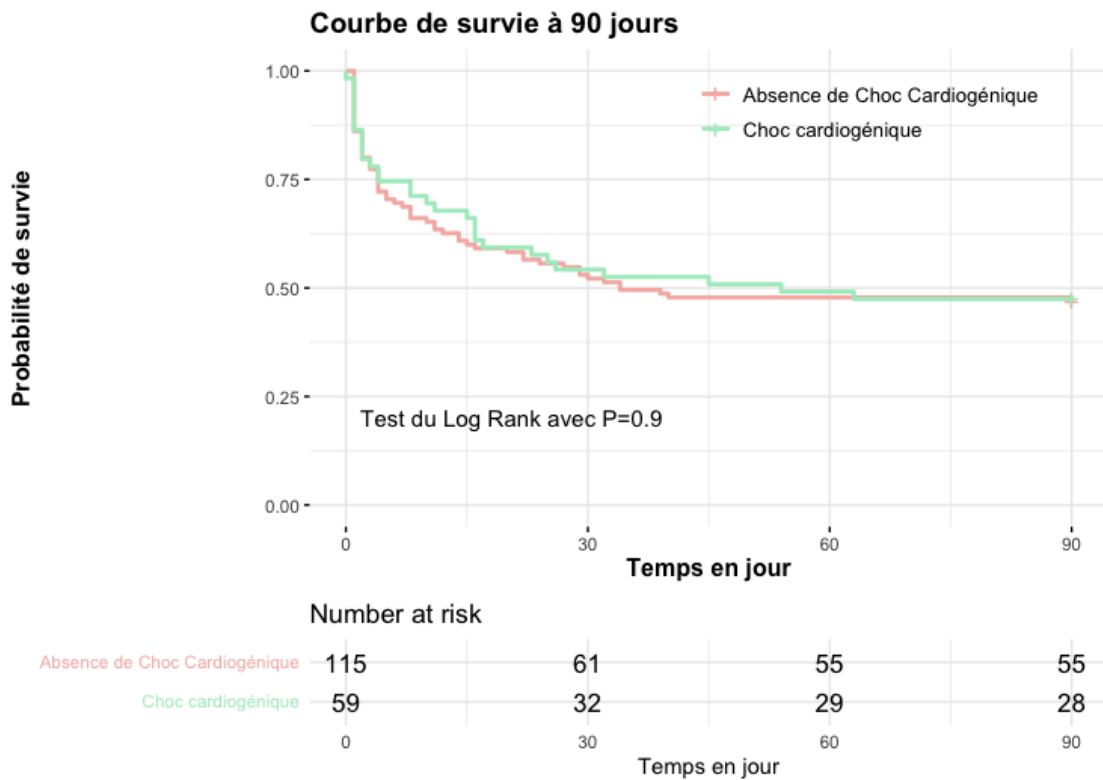


Figure 14 - Courbe de survie à 90 jours selon la méthode de Kaplan Meier dans le sous-groupe choc cardiogénique.

D. Analyses univariées et multivariées

1) Modèle de Cox : facteurs associés à la mortalité à 90 jours

L'analyse univariée des différentes variables associées à la mortalité à 90 jours est résumée dans le *tableau 11*. Un IGS II > 70 à J0 (HR = 2.12 ; IC95% [1.40-3.21] ; $P = 0.001$), un score de Charlson >4 à J0 (HR = 1.8 ; IC95% [1.20-2.73] ; $P = 0.01$), la BPCO (HR = 2.2 ; IC95% [1.40-3.49] ; $P = 0.001$), la survenue d'un EIG (HR = 2.03 ; IC95% [1.34-3.12] ; $P = 0.001$), un lactate > 3,2 à J0 (HR = 2.01 ; IC95% [1.33-3.05] ; $P = 0.001$), une dose de vasopressine > 2.27 UI/kg/min à J1 (HR = 2.34 ; IC95% [1.52-3.57] ; $P = 0.001$), étaient associés à la mortalité à 90 jours.

Concernant l'analyse multivariée, il est suggéré que les patients présentaient un risque plus élevé de mortalité à 90 jours en présence d'un score de Charlson >4 à J0 (HR = 1.6 ; IC95% [1.04-2.4] ; $P = 0.032$), du sexe féminin (HR = 1.7 ; IC95% [1.06-2.7] ; $P = 0.026$), de BPCO (HR = 1.6 ; IC95% [1.01-2.7] ; $P = 0.046$), de la survenue d'un EIG (HR = 1.6 ; IC95% [1.02-2.6] ; $P = 0.04$), d'un lactate > 3.2 mmol/L à J0 (HR = 1.6 ; IC95% [1.03-2.5] ; $P = 0.035$) et d'une dose de vasopressine > 2.27 UI/kg/min à J1 (HR = 1.6 ; IC95% [1.01-2.6] ; $P = 0.044$).

Tableau 11 – Analyse univariée et multivariée selon modèle de Cox des facteurs associés à la mortalité à 90 jours

Variables	Analyse Univariée		Analyse Multivariée	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
IGS II > 70 à J0	2.12 (1.40-3.21)	0.001	1.40 (0.89-2.20)	0.143
Score de Charlson > 4 à J0	1.80 (1.20-2.73)	0.01	1.60 (1.04-2.40)	0.032
Sexe Féminin	1.62 (1.03-2.53)	0.04	1.70 (1.06-2.70)	0.026
BPCO	2.20 (1.40-3.49)	0.001	1.60 (1.01-2.70)	0.046
Diabète	1.55 (0.94-2.59)	0.09	-	
Insuffisance Rénale Chronique	1.63 (0.92-2.89)	0.09	-	
Survenue d'un EIG	2.03 (1.34-3.12)	0.001	1.60 (1.02-2.60)	0.04
Ventilation mécanique > 24h	1.99 (0.81-4.91)	0.13	-	
ECMO	1.32 (0.81-2.15)	0.27	-	
Lactate > 3.2 mmol/L à J0	2.01 (1.33-3.05)	0.001	1.60 (1.03-2.50)	0.035
Vasopressine > 2.27 UI/kg/min à J1	2.34 (1.52-3.57)	0.001	1.60 (1.01-2.60)	0.044
NEE à J1 > 1.29 µg/kg/min à J1	1.38 (1.34-3.22)	0.001	1.40 (0.88-2.22)	0.152

Les données sont présentées sous forme de médianes [intervalles interquartiles] ou de nombres (%).

IGSII : Index de gravité simplifié II ; **BPCO** : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; **EIG** : Évènement indésirable grave ; **ECMO** : Extra Corporeal Membrane Oxygenation ; **NEE** : Norepinephrine equivalence = dose équivalente de noradrénaline

2) Modèle de régression logistique : facteurs associés à la survenue d'un EIG

L'analyse univariée des différentes variables associées à la survenue d'un EIG est résumée dans le *tableau 12*. Une BPCO (OR = 2.47 ; IC95% [1.10-5.49] ; $P = 0.02$), une FA (OR = 0.37 ; IC95% [0.13-0.89] ; $P = 0.03$), un IGS II >70 (OR = 2.67 ; IC95% [1.35-5.45] ; $P = 0.006$), le recours à l'EER (OR = 2.81 ; IC95% [1.40-5.88] ; $P = 0.005$) étaient associés à la survenue d'un EIG.

Concernant l'analyse multivariée, il est suggéré que les patients présenteraient un risque plus élevé de survenue d'EIG en association avec la présence de facteurs tels qu'une BPCO (OR = 2.47 ; IC95% [1.10-5.49] ; $P = 0.02$), le recours à l'EER (OR = 2.17 ; IC95% [1.02-4.74] ; $P = 0.04$), le score NEE > 1,29 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ retrouvé à J1 (OR = 2.11 ; IC95% [1.09-4.13] ; $P = 0.028$).

La FA (OR = 0.35 ; IC95% [0.12-0.87] ; $P = 0.03$) semblerait être associée à une diminution du risque de survenue d'EIG.

Les variables intégrées dans le modèle ne présentaient pas de colinéarité avec un VIF < 1.2 pour l'ensemble des variables étudiées.

Le modèle multivarié a montré une bonne calibration telle qu'évaluée par le test d'ajustement de Hosmer-Lemeshow [χ^2 (à degrés de liberté) = 4,13 ; $p = 0,73$] et une discrimination acceptable telle qu'évaluée par le C-statistique (AUC 0,73).

Tableau 12 – Facteurs associés à la survenue d'un EIG

Variables	Analyse Univariée		Analyse Multivariée	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
	Age > 65 ans	0.70 (0.36-1.36)	0.29	-
Sexe Féminin	1.11 (0.50-2.38)	0.78	-	-
Diabète	1.62 (0.67-3.77)	0.27	-	-
AOMI	1.37 (0.52-3.38)	0.49	-	-
BPCO	2.47 (1.10-5.49)	0.02	2.67 (1.11-6.47)	0.02
Antécédent d'AVC	2.252 (0.84-7.45)	0.09	-	-
Fibrillation atriale	0.37 (0.13-0.89)	0.03	0.35 (0.12-0.87)	0.03
IGSII > 70	2.67 (1.35-5.45)	0.006	-	-
Choc cardiogénique post ischémique*	2.33 (0.64-8.11)	0.18	-	-
Épuration extra rénale	2.81 (1.40-5.88)	0.005	2.17 (1.02-4.74)	0.04
NEE > 1.29 µg/kg/min à J1	2.48 (1.32-4.74)	0.005	2.11 (1.09-4.13)	0.028
Vasopressine > 2,27 UI/kg/min à J1	1.26 (0.65-2.47)	0.49	-	-

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; IGSII : Index de gravité simplifié II ; NEE : Norepinephrine equivalence = dose équivalente de noradrénaline

* Le choc cardiogénique post-ischémique était défini par un état de choc cardiogénique sur un SCA ST+.

IV. Discussion

Les résultats de notre étude rétrospective descriptive portant sur des patients hospitalisés en Unité de Soins Intensifs de Cardiologie et de Réanimation Cardiaque, Thoracique, Vasculaire et Respiratoire pour un état de choc, et analysant l'utilisation de la vasopressine dans des conditions réelles, en particulier son impact sur la mortalité à 90 jours, peuvent être résumés comme suit : **(1)** la mortalité à 90 jours était de 58% ; **(2)** une dose de vasopressine supérieure à 2.27 UI/kg/min, un lactate à 3.2 mmol.l⁻¹ et la survenue d'un EIG sont des facteurs associés à la mortalité ; **(3)** un score NEE > 1.29 µg/kg/min et le recours à l'EER favoriseraient la survenue d'un EIG ; **(4)** la fibrillation atriale diminuerait le risque d'incidence d'un EIG, et **(5)** la mortalité à 90 jours n'était pas différente dans le sous-groupe des patients présentant un choc cardiogénique et bénéficiant de la vasopressine.

Incidence de la mortalité et vasopressine

Dans notre étude, la mortalité à 90 jours dans la cohorte de patients traitée par la vasopressine s'est élevée à 58%. Ce chiffre est conforme à l'incidence de mortalité observée, qui varie de 47% à 94% selon les études lors de la prise en charge d'un état de choc septique réfractaire. Cependant, nos résultats diffèrent considérablement des données des résultats des études prospectives et randomisées de référence VASST et VANISH. Dans ces dernières, l'incidence de mortalité était respectivement de 43% et 33% dans les groupes traités à la vasopressine ^{36,37}.

Plusieurs facteurs peuvent être avancés pour expliquer l'augmentation notable de la mortalité dans notre étude. Tout d'abord, l'administration précoce de vasopressine dans l'étude VASST, initiée au début de l'état de choc, concernait des patients dont le taux de noradrénaline était de 0,26-0,27 µg/kg/min. En revanche, dans notre étude, le taux médian de noradrénaline était de 1,29 [0,73-2,63] µg/kg/min. De plus, les participants de l'étude VASST présentaient un état clinique moins grave, illustré par un score APACHE II de 27 et une mortalité prédite de 60%. À l'inverse, notre étude a inclus des patients avec un score médian IGS II de 70, prévoyant un taux de mortalité de 85%. Dans l'ensemble, ces disparités dans la gravité des cas au moment de l'inclusion, ainsi que dans le moment d'administration de la vasopressine, pourraient partiellement expliquer les divergences observées dans les taux de mortalité entre notre étude et les études précédentes.

Facteurs associés à la mortalité à 90 jours

Dans notre modèle d'analyse multivariée, l'apparition d'un EIG, une dose de vasopressine supérieure à 2,27 UI/kg/min à J1, ainsi qu'un taux de lactate supérieur à 3,2 mmol/l étaient associés à une augmentation significative du risque de mortalité à 90 jours. Il est probable que le maintien de l'administration de la vasopressine à une dose élevée, conjugué à l'utilisation simultanée d'autres catécholamines, reflète un état de choc réfractaire, porteur d'un risque de mortalité accru. Dans notre étude, le VIS au jour 2 était particulièrement élevé chez les patients décédés, avec une régression moins prononcée par rapport au groupe de patients survivants. L'emploi de fortes doses de catécholamines, un facteur de risque connu de mortalité, renforce également le lien d'une mortalité accrue avec la survenue d'un EIG. Cela s'explique par la vasoconstriction périphérique induite par les catécholamines, favorisant le développement d'ischémies non occlusives au niveau digestif, ce qui aggrave le pronostic global du patient. La vasopressine est également un puissant vasoconstricteur splanchnique.

En ce qui concerne l'hyperlactatémie au moment de l'instauration de la vasopressine, nos résultats sont cohérents avec l'étude menée par Sacha et al., qui ont étudié la relation entre la vasopressine et la mortalité intra-hospitalière dans le choc septique. Leur recherche a également révélé une association entre l'hyperlactatémie au début de l'administration de la vasopressine et l'augmentation de la mortalité ⁵¹. Cette association entre l'hyperlactatémie et la mortalité dans le contexte du choc septique est bien documentée dans la littérature, soulignant l'importance de l'optimisation hémodynamique dans le but de réduire la dette en oxygène, composante essentielle de la prise en charge médicale. ^{52,53}

Incidence de la survenue d'EIG

Dans notre étude, l'incidence de la survenue d'un EIG était de 30% (n=54/174) avec notamment une proportion importante d'ischémie digestive documentée (46%, n=25/54). Notre résultat est supérieur au résultat de l'étude VASST retrouvant une incidence d'EIG à 10,3% et semble également plus importante que les résultats des méta-analyses rapportant une incidence d'EIG de 10 à 12% suivant le groupe de patients³⁶. Cette augmentation notable pourrait probablement s'expliquer par les fortes doses de noradrénaline déjà administrées au moment de l'introduction de la vasopressine. Cependant, notre constat se rapproche de celui de l'étude menée par Nguyen, qui a analysé l'impact de la vasopressine dans les cas de choc cardiogénique réfractaire et a trouvé une incidence de complications ischémiques (digestives et digitales) d'environ 29%⁴⁷.

Facteurs associés à la survenue d'EIG

Dans notre analyse, la dose de vasopressine n'a pas été associée à la survenue d'un EIG, contrairement aux doses équivalentes de noradrénaline ($NEE > 1,29 \mu\text{g/kg/min}$) et à l'utilisation de l'EER. En ce qui concerne les doses de vasopressine, nos résultats concordent avec ceux des études randomisées précédentes, qui n'ont pas mis en évidence d'association entre la vasopressine et la survenue d'un EIG. Ces constats rejoignent également les résultats de l'étude de Nguyen, qui n'a pas relevé de lien entre la dose administrée et la survenue d'un EIG, mais un signal suggère un lien avec un autre indicateur qui est la durée d'exposition à la vasopressine⁴⁷. Cet indicateur n'a pas été relevé dans notre étude.

En ce qui concerne l'utilisation de l'EER, il est probable que ce résultat soit influencé par divers facteurs confondants. Il est bien établi que l'emploi d'une EER peut être associé à une instabilité hémodynamique, favorisant les ischémies d'organes telles que l'intestin ou le mésentère. De plus, des caractéristiques spécifiques liées au type d'EER utilisé (en continu ou intermittent, température élevée du dialysat, hypocalcémie) peuvent également encourager l'apparition d'ischémies d'organes⁵⁴.

Dans notre étude, la fibrillation atriale semble être associée à une diminution du risque de faire un EIG (OR = 0.35 ; IC95% [0.12-0.87]) ; $P = 0.03$. Habituellement dans la littérature, la fibrillation atriale est décrite comme un facteur indépendamment associé à la mortalité, la morbidité et à l'augmentation de la durée de séjour⁵⁵⁻⁵⁷. Ce résultat est probablement dû à l'anticoagulation curative utilisée pour ces patients aux antécédents de fibrillation atriale qui protégerait probablement de la survenue d'une ischémie d'origine vasculaire.

Notre étude étant purement descriptive, nous n'avons pas pu évaluer l'impact clinique de la vasopressine sur l'incidence d'une fibrillation atriale, afin de comparer à la littérature

Choc cardiogénique et vasopressine

Dans notre étude, le taux de mortalité à 90 jours parmi les patients du groupe présentant un choc cardiogénique sous vasopressine était établi à 53%, résultat non significatif entre les 2 groupes. Cette valeur est en accord avec les taux de mortalité observés, qui se situent généralement entre 40% et 60% dans le contexte du choc cardiogénique. Cependant, notre résultat présente un taux de mortalité inférieur à celui observé dans l'étude menée par Nguyen⁴⁷, une étude rétrospective évaluant l'impact clinique de la vasopressine sur la PAM chez les patients présentant un choc cardiogénique.

Dans cette étude, le taux de mortalité à 30 jours atteignait 79% (n=79/100). Il est à noter qu'un nombre significatif de patients étaient sous ECMO VA (n=56/100 ; 56%), avec une dose médiane de noradrénaline de 1,44 [1,02-2,40] $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ au moment de l'introduction de la vasopressine. En comparaison, dans notre étude, seulement 16 patients (27%) étaient sous ECMO VA et la dose médiane de noradrénaline était de 0,47 [0,09-1,75] $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ lors de l'initiation de la vasopressine. Il est probable que notre population était à un stade moins avancé du choc cardiogénique lors de l'introduction de la vasopressine par rapport à celle de l'étude de Nguyen. Cela est corroboré par le délai médian d'introduction de la vasopressine, qui était de 8 heures [4-20], indiquant un stade déjà avancé du choc chez leurs patients.

E. Limites

Cette étude comporte un certain nombre de limites, et celles-ci doivent être prises en compte dans l'interprétation des résultats.

Premièrement, le manque de puissance : le faible nombre de sujets inclus dans notre étude rétrospective et le fait qu'elle soit mono-centrique affecte la puissance de cette étude, ce qui signifie qu'elle peut ne pas avoir été en mesure de détecter certaines différences significatives entre les groupes.

Secondairement, le caractère descriptif de l'étude et l'absence de randomisation ne permettent pas de conclure formellement concernant les associations retrouvées en raison de l'existence de nombreux autres facteurs confondants n'ayant pas été pris en compte.

Troisièmement, il n'a pas été possible, rétrospectivement, de recueillir de manière fiable le délai d'introduction de la vasopressine au début de l'état de choc.

En outre, tous nos patients ont été traités avec de la vasopressine, ce qui a rendu impossible la comparaison avec un autre vasopresseur.

V. Conclusion

Notre étude évaluant l'effet de la vasopressine en vie réelle dans le choc septique retrouvait une mortalité à 90 jours de 58% avec notamment une augmentation du risque de mortalité lors de la survenue d'un EIG et d'une dose de vasopressine importante. La vasopressine n'était pas associée à la survenue d'un EIG contrairement à la noradrénaline et au recours à l'EER. Dans le choc cardiogénique, la vasopressine ne semble pas être associée à la mortalité à 90 jours.

Des études multicentriques, randomisées, portant notamment sur le délai d'administration de la vasopressine, seront nécessaires à mener pour déterminer la place de la vasopressine au sein de l'arsenal thérapeutique dans le cadre du choc septique.

VI. Bibliographie

1. Elsevier. *Nouvelle édition du Référentiel des Collèges Médecine Intensive*. Elsevier Connect. Accessed October 8, 2023. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/etudes-de-medecine/nouvelle-edition-du-referentiel-des-colleges-medecine-intensive>.
2. Landry, D. W. & Oliver, J. A. The Pathogenesis of Vasodilatory Shock. *N. Engl. J. Med.* **345**, 588–595 (2001).
3. Fischer MO, Mahjoub Y. *Manuel d'hémodynamique appliquée en anesthésie réanimation et médecine péri-opératoire*. Presses universitaires François-Rabelais; 2020.
4. Singer, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **315**, 801 (2016).
5. Russell, J. A. Vasopressin in septic shock: *Crit. Care Med.* **35**, S609–S615 (2007).
6. Sharshar, T. *et al.* Circulating vasopressin levels in septic shock: *Crit. Care Med.* **31**, 1752–1758 (2003).
7. Landry, D. W. *et al.* Vasopressin Deficiency Contributes to the Vasodilation of Septic Shock. *Circulation* **95**, 1122–1125 (1997).
8. Angus, D. C. & Van Der Poll, T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* **369**, 840–851 (2013).
9. Shah, R. U. *et al.* Post-Hospital Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction With Cardiogenic Shock. *J. Am. Coll. Cardiol.* **67**, 739–747 (2016).
10. Baran, D. A. *et al.* SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* **94**, 29–37 (2019).
11. Scheeren TWL, Bakker J, De Backer D, *et al.* Current use of vasopressors in septic shock. *Ann Intensive Care* 2019;9:20.
12. Russell, J. A. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med.* **45**, 1503–1517 (2019).
13. REVERPLEG (argipressine (acétate d')). *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/c_2909816/fr/reverpleg-argipressine-acetate-d.
14. Chioncel, O. *et al.* Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* **22**, 1315–1341 (2020).
15. Koponen, T. *et al.* Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* **122**, 428–436 (2019).
16. Kotani, Y., Di Gioia, A., Landoni, G., Belletti, A. & Khanna, A. K. An updated “norepinephrine equivalent” score in intensive care as a marker of shock severity. *Crit. Care* **27**, 29 (2023).
17. Akinaga, J. *et al.* Differential Phosphorylation, Desensitization, and Internalization of α 1A-Adrenoceptors Activated by Norepinephrine and Oxymetazoline. *Mol. Pharmacol.* **83**, 870–881 (2013).
18. Meresse, Z., Medam, S., Mathieu, C. & Leone, M. Choc septique réfractaire à la noradrénaline. *Anesth. Réanimation* **5**, 315–321 (2019).
19. Morelli, A. *et al.* Effects of vasopressinergic V1 receptor agonists on sublingual microcirculatory blood flow in patients with catecholamine-dependent septic shock. *Crit. Care* **15**, P91, cc9511 (2011).
20. Golzari, S. J. & Mahmoodpoor, A. Decatecholaminization and calcium sensitizers in critically ill patients. *Res. Cardiovasc. Med.* **3**, 8 (2014).

21. Rudiger, A. & Singer, M. Decatecholaminisation during sepsis. *Crit. Care* **20**, 309, s13054-016-1488-x (2016).
22. Andreis, D. T. & Singer, M. Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. *Intensive Care Med.* **42**, 1387–1397 (2016).
23. Chawla LS, Ostermann M, Forni L, Tidmarsh GF. Broad spectrum vasopressors: a new approach to the initial management of septic shock? *Crit Care Lond Engl.*
24. Bracco D, Revelly JP, Chiolé RL, Bouali R. Utilisation de la vasopressine lors d'états de choc et d'arrêts cardiaques. *Rev Med Suisse.* 2001;2372:2491-2496.
25. Vincent, J.-L. & Su, F. Physiology and pathophysiology of the vasopressinergic system. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **22**, 243–252 (2008).
26. Fage, N., Asfar, P., Radermacher, P. & Demiselle, J. Norepinephrine and Vasopressin in Hemorrhagic Shock: A Focus on Renal Hemodynamics. *Int. J. Mol. Sci.* **24**, 4103 (2023).
27. Quillen EW, Cowley AW. Influence of volume changes on osmolality-vasopressin relationships in conscious dogs. *Am J Physiol* 1983;244:H73-79.
28. Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:1276–1291.
29. Keller-Wood M. Hypothalamic-Pituitary--Adrenal Axis-Feedback Control. *Compr Physiol* 2015;5:1161–1182.
30. Yerke, J. R. *et al.* Vasopressin Plasma Concentrations Are Not Associated with Hemodynamic Response to Exogenous Vasopressin for Septic Shock. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* **40**, 33–39 (2020).
31. Demiselle, J., Fage, N., Radermacher, P. & Asfar, P. Vasopressin and its analogues in shock states: a review. *Ann. Intensive Care* **10**, 9 (2020).
32. Leone, M. & Boyle, W. A. Decreased vasopressin responsiveness in vasodilatory septic shock-like conditions*: *Crit. Care Med.* **34**, 1126–1130 (2006).
33. Lin, I.-Y. *et al.* Low plasma vasopressin/norepinephrine ratio predicts septic shock. *Am. J. Emerg. Med.* **23**, 718–724 (2005).
34. Bauer, S. R. *et al.* Hemodynamic Response to Vasopressin Dosage of 0.03 Units/Min vs. 0.04 Units/Min in Patients With Septic Shock. *J. Intensive Care Med.* **37**, 92–99 (2022).
35. Wu, Z. *et al.* Norepinephrine vs Vasopressin: Which Vasopressor Should Be Discontinued First in Septic Shock? A Meta-Analysis. *Shock* **53**, 50–57 (2020).
36. Russell, J. A. *et al.* Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *N. Engl. J. Med.* **358**, 877–887 (2008).
37. Gordon, A. C. *et al.* Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* **316**, 509 (2016).
38. Gordon, A. C. *et al.* The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med.* **36**, 83–91 (2010).
39. Nagendran, M. *et al.* Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* **45**, 844–855 (2019).
40. Polito, A., Parisini, E., Ricci, Z., Picardo, S. & Anne, D. Vasopressin for the treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and a meta-analysis. *Crit. Care* **15**, P92, cc9512 (2011).
41. Huang, L. *et al.* Terlipressin for the treatment of septic shock in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* **20**, 58 (2020).
42. Huang, H. *et al.* The effect of early vasopressin use on patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* **48**, 203–208 (2021).
43. Zhou, F.-H. & Song, Q. Clinical trials comparing norepinephrine with vasopressin in patients with septic shock: a meta-analysis. *Mil. Med. Res.* **1**, 6 (2014).
44. Gamper, G. *et al.* Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst. Rev.*

(2016) doi:10.1002/14651858.CD003709.pub4.

45. Jiang, L., Sheng, Y., Feng, X. & Wu, J. The effects and safety of vasopressin receptor agonists in patients with septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit. Care* **23**, 91 (2019).
46. Hajjar, L. A. *et al.* Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery. *Anesthesiology* **126**, 85–93 (2017).
47. Nguyen, M., Berthoud, V., Rizk, A., Bouhemad, B. & Guinot, P.-G. Real life use of vasopressin in patients with cardiogenic shock: a retrospective cohort analysis. *Crit. Care* **27**, 291 (2023).
48. Dünser, M. W. *et al.* Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: Incidence and risk factors*. *Crit. Care Med.* **31**, 1394–1398 (2003).
49. Laterre, P.-F. *et al.* Effect of Selepressin vs Placebo on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Septic Shock: The SEPSIS-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA* **322**, 1476 (2019).
50. Russell, J. A. *et al.* Selepressin, a novel selective vasopressin V1A agonist, is an effective substitute for norepinephrine in a phase IIa randomized, placebo-controlled trial in septic shock patients. *Crit. Care* **21**, 213 (2017).
51. Sacha, G. L. *et al.* Association of Catecholamine Dose, Lactate, and Shock Duration at Vasopressin Initiation With Mortality in Patients With Septic Shock*. *Crit. Care Med.* **50**, 614–623 (2022).
52. Evans, L. *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* **47**, 1181–1247 (2021).
53. Lee, S. G. *et al.* Prognostic value of lactate levels and lactate clearance in sepsis and septic shock with initial hyperlactatemia: A retrospective cohort study according to the Sepsis-3 definitions. *Medicine (Baltimore)* **100**, e24835 (2021).
54. Douvris, A. *et al.* Mechanisms for hemodynamic instability related to renal replacement therapy: a narrative review. *Intensive Care Med.* **45**, 1333–1346 (2019).
55. Klein Klouwenberg PM, Frencken JF, Kuipers S, et al; MARS Consortium. Incidence, predictors, and outcomes of new-onset atrial fibrillation in critically ill patients with sepsis: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(2):205-211.
56. Moss TJ, Calland JF, Enfield KB, et al. New-onset atrial fibrillation in the critically ill. *Crit Care Med.* 2017;45(5):790-797.
57. Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *JAMA.* 2011;306(20):2248-2254.
58. Hajjar, L. A. *et al.* Vasopressin Versus Norepinephrine for the Management of Septic Shock in Cancer Patients: The VANCS II Randomized Clinical Trial*. *Crit. Care Med.* **47**, 1743–1750 (2019).
59. Choudhury, A. *et al.* A randomized trial comparing terlipressin and noradrenaline in patients with cirrhosis and septic shock. *Liver Int.* **37**, 552–561 (2017).
60. Sacha, G. L. *et al.* Association of Catecholamine Dose, Lactate, and Shock Duration at Vasopressin Initiation With Mortality in Patients With Septic Shock*. *Crit. Care Med.* **50**, 614–623 (2022).
61. Hammond, D. A. *et al.* Efficacy and Safety of the Early Addition of Vasopressin to Norepinephrine in Septic Shock. *J. Intensive Care Med.* **34**, 910–916 (2019).

VII. Liste des figures

Figure 1 : Schématisation de l'appareil cardiocirculatoire et différents types de chocs.....	9
Figure 2 : Relation entre la consommation d'oxygène (VO ₂) et le transport en oxygène (TaO ₂)	10
Figure 3 : Schématisation des différents modes d'action des agonistes vasopresseurs sur l'endothélium vasculaire.....	15
Figure 4 : Méthode de calcul du score VIS (score Vasoactif-Inotrope).....	17
Figure 5 : Schéma des mécanismes de désensibilisation et resensibilisation des récepteurs couplés aux protéines G.....	19
Figure 6 : Mécanisme d'action cellulaire de la vasopressine sur le récepteur V1.....	22
Figure 7 : Mécanisme d'action cellulaire de la vasopressine sur le récepteur V2.....	22
Figure 8 : Résumé des différentes actions de la vasopressine sur ses récepteurs spécifiques.....	23
Figure 9 : Concertation plasmatique d'ADH en fonction du type de choc.....	26
Figure 10 : Diagramme de flux de la population de l'étude.....	36
Figure 11 - Evolution du VIS score dans la population générale.....	40
Figure 12 - Evolution du NEE dans la population générale.....	41
Figure 13 : Courbe de survie à 90 jours selon la méthode de Kaplan Meier.....	43
Figure 14 - Courbe de survie à 90 jours selon la méthode de Kaplan Meier dans le sous-groupe choc cardiogénique.....	47

VIII. Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Liste non exhaustive des principales étiologies de choc vasoplégique</i>	<i>13</i>
<i>Tableau 2 : Résumé des différents médicaments vasopresseurs dans le choc vasoplégique...</i>	<i>16</i>
<i>Tableau 3 : Équivalenc des doses de noradrénaline</i>	<i>18</i>
<i>Tableau 4 : Données démographiques de la population générale</i>	<i>38</i>
<i>Tableau 5 – Biologie à l’inclusion et évolution hémodynamique.....</i>	<i>39</i>
<i>Tableau 6 - Evolution du VIS score.....</i>	<i>40</i>
<i>Tableau 7 - Evolution du NEE.....</i>	<i>41</i>
<i>Tableau 8 – Evolution clinique.....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 9 : Données démographiques.....</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 10 – Evolution clinique des patients en fonction de la présence d’un choc cardiogénique.....</i>	<i>46</i>
<i>Tableau 11 – Analyse univariée et multivariée selon modèle de Cox des facteurs associés à la mortalité à 90 jours.....</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 12 – Facteurs associés à la survenue d’un EIG.....</i>	<i>52</i>

IX. Annexes

Annexe 1 : Score SOFA

SOFA Score	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FiO ₂ <u>OR</u> SaO ₂ /FiO ₂	>400	<400 221-301	<300 142-220	<200 67-141	<100 <67
Coagulation					
Platelets (x 10 ³ /ul)	>150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin (mmol/l)	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Cardiovascular					
Hypertension	none	MAP <70	Dopamine ≤ 5 or any	Dopamine > 5 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine >15 or norepinephrine > 0.1
CNS (GCS)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine (umol/l) or Urine output (ml/day)	<110	110-170	171-299	300-440 <500	>440 <200

Annexe 2 : résumé des 10 recommandations ESICM pour la prise en charge symptomatique du choc circulatoire par vasopresseurs

Item	Degré de consensus	Grade de recommandation
Monitoring de la pression artérielle : 1. Chez les patients en état de choc, la pression artérielle devrait être monitorée de façon invasive et continue via un cathéter artériel.	Parfait	Fort
Moment idéal pour initier une thérapie par vasopresseur dans le traitement du choc circulatoire : 2. Les vasopresseurs devraient être initiés précocement, avant la restauration (complète) de la volémie. 3. La PAM, ou la combinaison de la PAM et PAD, devrait être considérée comme le seuil pour initier un traitement vasopresseur.	Raisonnable Bon	Conditionnelle Fort
Traitement vasopresseur de première intention : 4. La noradrénaline devrait être utilisée comme vasopresseur de première intention.	Parfait	Fort
Cible du traitement vasopresseur : 5. La cible du traitement vasopresseur devrait être une PAM de 65 mmHg. 6. Des niveaux de PAM plus bas sont tolérés en cas d'hypotension réfractaire malgré un traitement approprié par remplissage vasculaire et vasopresseur.	Bon Bon	Fort Fort
Options thérapeutiques en cas d'hypotension réfractaire : 7. Addition d'un second vasopresseur en cas d'hypotension réfractaire. 8. Utilisation de vasopressine ou terlipressine en deuxième vasopresseur.	Bon Bon	Fort Fort
Argument pour interrompre un traitement vasopresseur : 9. Un traitement vasopresseur devrait être diminué/arrêté lorsque le patient s'améliore cliniquement, en cas d'apparition d'effets secondaires ou d'inefficacité.	Parfait	Fort
Usage de stéroïdes pour atteindre les cibles : 10. Les stéroïdes devraient être envisagés dans le choc septique.	Bon	Fort

Annexe 3 : Arginine vasopressine et analogues

Peptide et séquence ³	Activité ²		Indications, présentation commerciale (Suisse) et posologie habituelle
	Anti-diurétique	Pressive	
Arginine Vasopressine (= Vasopressine, = ADH, = Argipressine) Cys-Tyr-Phe-Glu-Asp-Cys-Pro-L-Arg-Gly-(NH 2)	1	1	Hormone post-hypophysaire physiologique Peptide utilisé comme antidiurétique et comme vasopresseur (1 U = 2,5 µg) Pitressin®: ampoules de 20 UI/1 ml
Ornithine vasopressine Cys-Tyr-Phe-Glu-Asp-Cys-Pro-Orn-Gly-(NH 2)	0,22	0,9	Utilisé de façon topique pour induire une vasoconstriction locale facilitant la chirurgie (plastique, ORL). Utilisation systémique en cas d'hémorragie par varices œsophagiennes POR-8®: ampoules de 1 ml/5 UI Systémique: 20 U en perfusion courte sur 30-60 minutes. Localement: 1 à 5 UI
Terlipressine <i>N-α-Triglycyl-</i> (Cys-Tyr-Phe-Glu-Asp-Cys-Pro-L-Arg-Gly-(NH 2))	1	1	Précurseur lysé en arginine vasopressine au niveau rénal. Durée d'action plus longue que la vasopressine. Utilisé comme vasoconstricteur splanchnique lors d'hémorragie sur varices œsophagiennes. Bolus de 1 mg à répéter toutes les 4 à 6 heures Glypressine®: Ampoules de 1 mg/5 ml
DDAVP (= Desmopressine, = Desmethyl-D-Arginine Vasopressine) Cys-Tyr-Phe-Glu-Asp-Cys-Pro-D-Arg-Gly-(NH 2)	12	0,004	Utilisé principalement comme antidiurétique lors de diabète insipide Augmente également l'activité du facteur de coagulation VIII (Hémophilie A, maladie de Von Willebrand type 1) Minirin®: ampoules de 4 µg/1 ml, Octosim®: ampoules de 15 µg/1 ml. Diabète insipide: 1 à 4 µg à répéter en fonction de la diurèse (chaque 8-12 h) Effet hémostatique: 0,3 µg/kg 30 minutes avant procédure chirurgicale ou dentaire
Oxytocine Cys-Tyr-Ile-Glu-Asp-Cys-Pro-Leu-Gly-(NH 2)	0,8	0,6	Hormone post-hypophysaire. Utilisé comme utérotonique Syntocinon®: ampoules de 5 UI/1 ml Hémorragies du post-partum: 5 UI i.v. lent (quelques minutes) puis 1 UI/h

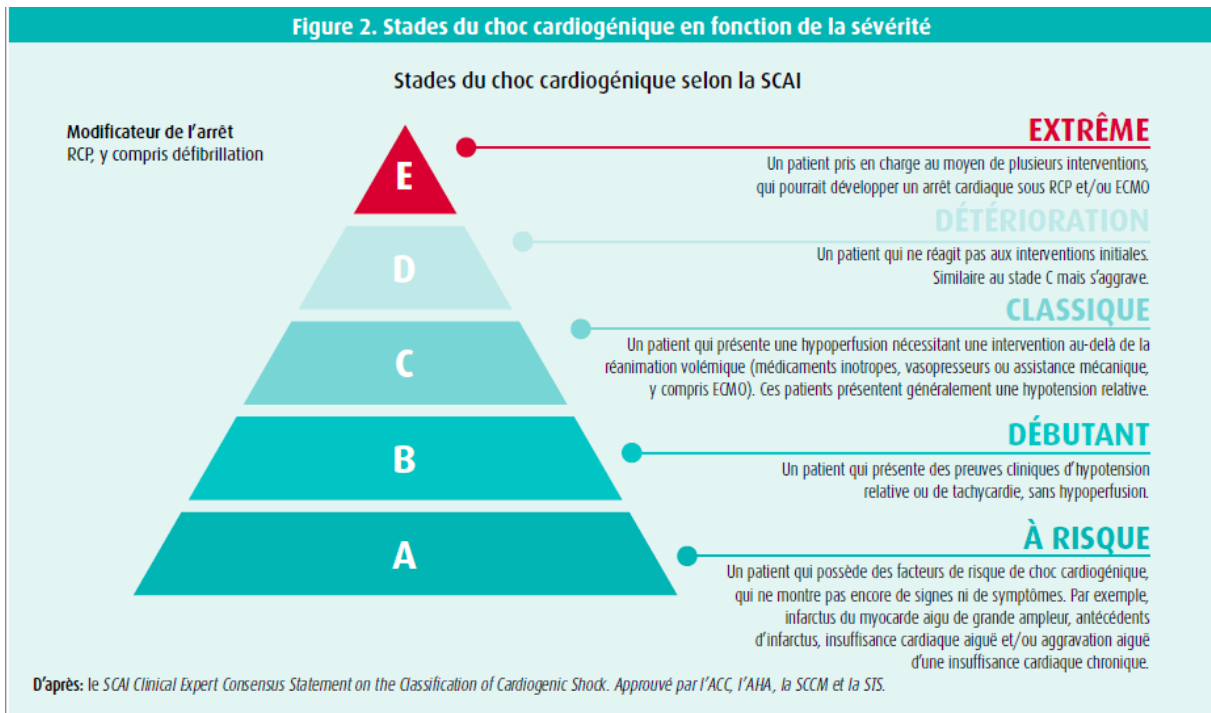
Annexe 4 : score de Charlson

Comorbidité	Présente	Points
Infarctus myocarde		1
Insuffisance cardiaque congestive		1
AOMI		1
Maladie cérébrovasculaire (sauf hémiplégie)		1
Démence		1
Maladie pulmonaire chronique		1
Connectivite		1
Ulcère GastroDuodéal		1
Maladie hépatique légère		1
Diabète sans complication		1
Diabète avec complications viscérales		2
Hémiplégie		2
Mal rénale modérée /sévère		2
2° tumeur solide (non métastatique)		2
Leucémie		2
Lymphome, myélome		2
Mal hépatique modérée/sévère		3
2° tumeur solide métastatique		6
SIDA		6
Total points		30

Annexe 5 : Score IGS II (ou SAPS II)

SAPS II	0 points	Abnormal value points				
Age (years)	< 40	50-59	60-69	70-74	75-79	≥ 80
		7 points	12 points	15 points	16 points	18 points
Heart rate (bpm)	70-119	40-69	120-159	≥ 160	< 40	
		2 points	4 points	7 points	11 points	
Systolic blood pressure (mmHg)	100-199	≥ 200	70-99	< 70		
		2 points	5 points	13 points		
Body temperature (°C)	< 39	≥ 39				
		3 points				
Only if on mechanical ventilation: PaO ₂ (mmHg/FiO ₂)		≥ 200	100-199	< 100		
		6 points	9 points	11 points		
Urinary output (L/day)	≥ 1	0.5-0.9	< 0.5			
		4 points	11 points			
Blood urea nitrogen (mmol/l)	< 10	10-29.9	≥ 30			
		6 points	10 points			
White blood cells (/mm ³)	1-19.9	≥ 20	< 1.0			
		3 points	12 points			
Potassium (mmol/L)	3-4.9	< 3 or ≥ 5				
		3 points				
Sodium (mmol/L)	125-144	≥ 145	< 125			
		1 points	5 points			
Bicarbonate (mmol/L)	≥ 20	15-19	< 15			
		3 points	6 points			
Bilirubin (μmol/L)	< 68.4	68.4-102.5	≥ 102.6			
		4 points	9 points			
Glasgow Coma Scale	14-15	11-13	9-10	6-8	< 6	
		5 points	7 points	13 points	26 points	
SAPS II	0 points	Abnormal value points				
Chronic disease		Metastatic cancer	Haematological malignancy		AIDS	
		9 points	10 points		17 points	
Type of admission	Scheduled surgical	Medical	Unscheduled surgical			
		6 points	8 points			

Annexe 6 : classification SCAI



Annexe 7 : Résumé de différentes études concernant la vasopressine

Étude	Nature	Population étudiée	Année	Distribution géographique	N	Hypothèse	Critère de jugement principal	Outcomes
ESSAIS RANDOMISÉS CONTRÔLÉS								
VASST <i>Russell et al.</i> ⁵	RCT double aveugle	Choc septique	2008	Multicentrique	778	Faibles doses AVP seule vs NAD : baisse mortalité	Mortalité toutes causes à 28 jours	<ul style="list-style-type: none"> - NS sur la mortalité à 28 jours - NS sur le taux de survenue d'EIG - Signal d'une baisse de mortalité dans le sous groupe choc septique « moins sévère »
VANISH <i>Gordon et al.</i> ³⁷	RCT double aveugle factoriel	Choc septique	2016	Multientrique	409	AVP seule précoce vs NAD : baisse durée insuffisance rénale	Nombre de jours sans IR	<ul style="list-style-type: none"> - NS sur nombre de jours sans IR - Signal d'un recours plus faible à l'EER dans le groupe AVP - NS sur mortalité globale - NS sur taux d'EIG
VANCS <i>Hajjar et al.</i> ⁴⁶	RCT double aveugle supériorité	Choc vasoplégie post chirurgie cardiaque	2017	Monocentrique	330	AVP vs NAD : meilleure survie / réduction des complications post opératoires	Composite : mortalité ou complication sévère dans les 30 jours suivant l'admission	<ul style="list-style-type: none"> - Survenue du CJP moins élevée dans le groupe AVP - Signal taux plus bas FA dans le groupe AVP - NS incidence autres types EIG
VANCS II <i>Hajjar et al.</i> ⁵⁸	RCT double aveugle + méta-analyse	Choc septique et cancer	2019	Monocentrique	250	AVP vs NAD : baisse mortalité	Mortalité toutes causes à 28 jours	<ul style="list-style-type: none"> - NS mortalité à 28 jours - NS mortalité à 90 jours, nombre de jours de survie, nombre d'OSFD (organ support free days), taux d'incidence d'EIG, score SOFA
<i>Choudhury et al.</i> ⁵⁹	RCT en ouvert	Choc septique et cirrhose	2016	Monocentrique	84	Terlipressine vs NAD : efficacité similaire	PAM > 65 mmHg à 48h	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion patients avec PAM >65mmHg plus importante dans le groupe terlipressine - Signal sur prévention hémorragie sur varices oeso, survie 48h, clairance lactate

MÉTA-ANALYSES								
<i>Nagendran et al.</i> ³⁹	Méta-analyse 4 RCT	Choc septique	2019	Multicentrique	1453	Comparaison AVP vs vasopresseur	Mortalité à 28 jours Survenue d'EIG	<ul style="list-style-type: none"> - NS mortalité à 28 jours et survenue EIG - Signal augmentation taux ischémies digitales - Signal diminution du recours à l'EER - NS interactions sous-groupes définis - NS ischémies digestives et SCA
<i>Polito et al.</i> ⁴⁰	Méta-analyse 10 RCT	Choc vasoplégique	1111	Multicentrique	1111	AVP/terlipressine VS placebo ou vasopresseur : impact sur morbi- mortalité	Mortalité toutes causes à court terme	<ul style="list-style-type: none"> - NS sur mortalité - NS survenue EIG - Signal sur une réduction des doses de noradrénaline - Tendance diurèse plus élevée dans les 24h de l'instauration du traitement
<i>Gamper et al.</i> ⁴⁴	Méta-analyse 28 RCT	Tout type de choc	2016	Multicentrique	3497	Comparaison différents vasopresseurs entre eux	Mortalité globale	<ul style="list-style-type: none"> - NS mortalité - Surrisque d'arythmies dans le groupe dopamine vs groupe NAD
<i>Zhou et al.</i> ⁴³	Méta-analyse 6 RCT + 1 cohorte	Choc septique	2014	Multicentrique	2323	AVP vs NAD : baisse mortalité	Mortalité à 28 jours	<ul style="list-style-type: none"> - NS mortalité à 28 jours - NS sur FC, PAM, IC, RVSI, DO2, VO2, lactate
<i>Lili Huang et al.</i> ⁴¹	Méta-analyse 9 RCT	Choc septique	2020	Multicentrique	850	Terlipressine vs NAD : baisse mortalité	Mortalité globale	<ul style="list-style-type: none"> - NS sur mortalité globale - Signal baisse mortalité dans sous groupe âge < 60 ans - NS sur DMS réanimation et survenue EIG - Signal amélioration fonction rénale - Signal risque ischémie périphérique
<i>Haijun Huang et al.</i> ⁴²	Méta-analyse 5 RCT	Choc septique	2020	Multicentrique	788	AVP précoce vs NAD : baisse mortalité	Mortalité à court terme	<ul style="list-style-type: none"> - NS sur mortalité - Signal recours moindre EER - NS sur survenue arythmies - NS DMS réanimation et DMS hôpital
<i>Jiang et al.</i> ⁴⁵	Méta-analyse 20 RCT	Choc septique	2019	Multicentrique	3217	AVP seule ou en association : baisse mortalité	Mortalité globale	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalité diminuée dans le groupe vasopressine - NS DMS réanimation, durée VM - Signal surrisque ischémie digitale - NS survenue EIG, événements cardiovasculaires

COHORTES RÉTROSPECTIVES								
<i>Sacha et al.</i> ⁶⁰	Essai observationnel rétrospectif	Choc septique	2022	Multicentrique	1610	Association mortalité intrahospitalière avec dose catécholamines, lactate, délai instauration AVP	Mortalité intrahospitalière	<ul style="list-style-type: none"> - NEE plus élevé à l'instauration de l'AVP associé à la mortalité - Lactate élevé à l'initiation AVP associé à la mortalité
<i>Nguyen et al.</i> ⁴⁷	Cohorte rétrospective	Choc cardiogénique	2023	Monocentrique	100	Étude réponse clinique à AVP	Réponse de la PAM	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse de la PAM à l'AVP n'était pas associée au SCAL, à l'ECMO, le pH ou le lactate - NS réponse PAM entre vivants et décédés mais PAM à H4 plus élevée chez vivants - Complications ischémiques associées à la durée prolongée AVP mais NS sur doses et réponse précoce - NEE doses plus élevées chez décédés à H8 et H12
<i>Hammond et al.</i> ⁶¹	Cohorte rétrospective	Choc septique	2019	Monocentrique	96	Ajout AVP à la NAD dans les 4h d'un choc septique	Délai obtention cible PAM \geq 65 mmHg pendant \geq 4h	<ul style="list-style-type: none"> - Délai d'obtention cible PAM plus court - Baisse score SOFA plus importante à 72h

USAGE DE LA VASOPRESSINE DANS LE CHOC SEPTIQUE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DESCRIPTIVE EN VIE RÉELLE AU CHU D'AMIENS-PICARDIE

Résumé :

Introduction : Le choc septique constitue une entité nosologique à la fois fréquente et grave, grevée d'une forte mortalité malgré la structuration de sa prise en charge et l'existence de traitements efficaces, la noradrénaline en tête. La vasopressine a rapidement suscité l'intérêt de nombreux investigateurs comme atout dans l'arsenal thérapeutique du choc septique afin de pallier aux limites d'efficacité et de sécurité de la noradrénaline et est maintenant recommandée en seconde intention dès l'identification d'un choc réfractaire aux catécholamines.

Objectif : Cette étude a pour objectif d'évaluer l'effet de la vasopressine en vie réelle dans le cadre du choc septique.

Méthode : Nous avons conduit une étude monocentrique de cohorte rétrospective sur les patients atteints d'un choc septique admis dans le service CTVR-ICU au CHU d'Amiens et ayant bénéficié de l'administration de vasopressine. Une dichotomisation a été réalisée entre les patients vivants et les patients décédés afin de pouvoir étudier la survie par la méthode de Kaplan Meier. Nous avons effectué des analyses multivariées afin d'étudier les critères associés à la mortalité et à la survenue d'EIG. Le critère de jugement principal était la mortalité à 90 jours. Le critère de jugement secondaire était la survenue d'événements indésirables graves, critère composite constitué d'événements ischémiques.

Résultats : Nous avons inclus un total de 174 patients. L'incidence de la mortalité à 90 jours était de 53% avec une médiane de survie de 40 jours. La survenue d'un EIG (HR = 1.6 ; IC95% [1.02-2.6] ; P = 0.04), d'un lactate > 3.2 mmol/L à J0 (HR = 1.6 ; IC95% [1.03-2.5] ; P = 0.035) et d'une dose de vasopressine > 2.27 UI/kg/min à J1 (HR = 1.6 ; IC95% [1.01-2.6] ; P = 0.044) étaient associés à un risque plus élevé de mortalité à 90 jours. Le recours à l'EER (OR = 2.17 ; IC95% [1.02-4.74] ; P = 0.04), le score NEE > 1,29 µg/kg/min retrouvé à J1 (OR = 2.11 ; IC95% [1.09-4.13] ; P = 0.028) étaient associés à la survenue d'un EIG. Dans le sous-groupe choc cardiogénique, avec une mortalité à 90 jours de 52% et l'analyse des courbes de survie ne retrouvait pas de différence entre les deux groupes (test de log-rank à 0.90).

Conclusion : Nous avons constaté une mortalité à 90 jours de 58% avec notamment une augmentation du risque de mortalité lors de la survenue d'un EIG et d'une dose de vasopressine importante. La vasopressine n'était pas associée à la survenue d'un EIG contrairement à la noradrénaline et au recours à l'EER. Dans le choc cardiogénique, la vasopressine ne semble pas être associée à la mortalité à 90 jours.

Mots clés : choc septique, réfractaire, vasopressine, catécholamine, mortalité, effet secondaire grave

Abstract:

Background: Septic shock is a common and severe medical entity characterized by high mortality rates, despite the structured approach to its management and the availability of effective treatments, norepinephrine being the primary choice. Vasopressin quickly garnered the interest of many investigators as a therapeutic tool in the arsenal against septic shock, aiming to address the limitations in both effectiveness and safety of norepinephrine. It is now recommended as a second-line intervention once refractory shock to catecholamines is identified.

Objective: This study aims to evaluate the real-life patient data of vasopressin use in the context of septic shock.

Methods: We conducted a single-center retrospective cohort study on patients diagnosed with septic shock and admitted to the CTVR-ICU service at Amiens University Hospital, who received vasopressin treatment. We dichotomized patients into survivors and non-survivors to analyze survival using the Kaplan-Meier method. Multivariate analyses were performed to study factors associated with mortality and the occurrence of severe adverse events.

The primary outcome measure was 90-day mortality, and the secondary outcome measure was the occurrence of severe adverse events, a composite criterion consisting of ischemic events.

Results: A total of 174 patients were included in the study. The 90-day mortality incidence was 53% with a median survival of 40 days. The occurrence of a severe adverse event (HR = 1.6; 95% CI [1.02-2.6]; p = 0.04), a lactate level > 3.2 mmol/L on Day 0 (HR = 1.6; 95% CI [1.03-2.5]; p = 0.035), and a vasopressin dose > 2.27 IU/kg/min on Day 1 (HR = 1.6; 95% CI [1.01-2.6]; p = 0.044) were associated with a higher risk of 90-day mortality. The use of renal replacement therapy (OR = 2.17; 95% CI [1.02-4.74]; p = 0.04) and a NE score > 1.29 µg/kg/min on Day 1 (OR = 2.11; 95% CI [1.09-4.13]; p = 0.028) were associated with the occurrence of severe adverse events. In the subgroup of cardiogenic shock patients, with a 90-day mortality rate of 52%, survival curve analysis showed no significant difference between the two groups (log-rank test at 0.90).

Conclusion: We observed a 90-day mortality of 58%, with a notable increase in mortality risk associated with the occurrence of a severe adverse event, hyperlactatemia and a high vasopressin dose. Vasopressin was not linked to severe adverse event occurrence, unlike norepinephrine and the use of renal replacement therapy. In cardiogenic shock, vasopressin does not appear to be associated with 90-day mortality.

Keywords: septic shock, vasopressin, refractory, catecholamines, mortality, severe adverse effects.