



**HAL**  
open science

# Pronostic de la vasopressine dans les états de choc vasoplégique : étude rétrospective avec pondération inversée

Souheil Chafiqi

► **To cite this version:**

Souheil Chafiqi. Pronostic de la vasopressine dans les états de choc vasoplégique : étude rétrospective avec pondération inversée. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04524987

**HAL Id: dumas-04524987**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04524987v1>**

Submitted on 28 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 - 180

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

Spécialité : ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

**PRONOSTIC DE LA VASOPRESSINE DANS LES ETATS DE CHOC  
VASOPLEGIQUE :  
ETUDE RETROSPECTIVE AVEC PONDERATION INVERSEE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE JEUDI 25 OCTOBRE 2023

PAR

**SOUHEIL CHAFIQI**

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

MEMBRES DU JURY : **Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB**

**Monsieur le Docteur Thomas LEFEBVRE**

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

Année universitaire 2022-2023



A mon président de jury,

**Monsieur le Professeur Hervé DUPONT**

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier*

*(Anesthésie-Réanimation)*

*Chef de Service d'Anesthésie*

*Chef de service de Réanimation Polyvalente*

*Chef du Pôle Anesthésie-Réanimations*

*Assesseur du Troisième Cycle des Etudes Médicales UFR de Médecine*

*Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques*

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Vos enseignements ont été d'une aide précieuse tout au long de ma formation.

Veillez recevoir mes plus sincères remerciements et l'expression de mon profond respect.



**A Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUR**

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier*

*Anesthésiologie, réanimation, médecine d'urgence*

*Responsable de l'Unité de Réanimation Cardiaque Thoracique Vasculaire et Respiratoire*

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Votre accessibilité, votre écoute et vos enseignements m'ont suivi tout au long de ma formation.

Je souhaite vous exprimer ma profonde gratitude et mon respect.



**A Monsieur le Docteur Thomas Lefebvre**

*Chef de clinique*

*Service d'Anesthésie réanimation*

Tu me fais l'honneur de juger mon travail.

Je tenais à te remercier pour tous les enseignements et les conseils que tu m'as prodigués tout au long de mon internat. Ta simplicité et ton humilité t'honorent. J'espère pouvoir suivre ton modèle. Sois assuré de mon plus profond respect.



A mon directeur de thèse,

**Monsieur le Docteur Christophe BEYLS**

*Praticien Hospitalier (Cardiologie)*

*Anesthésie – Réanimation*

*Réanimation Médico-chirurgicale cardio thoracique vasculaire et respiratoire*

Merci de la confiance que tu m'as accordée pour cette thèse.

Je garderai un souvenir impérissable de tes cours et de mon passage en Réanimation CTVR. Ta pédagogie et ta rigueur sont des exemples dont j'espère réussir à m'inspirer. Je souhaite t'exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect.



## REMERCIEMENTS

*Aux compagnons de galère de P1, Quentin, Rudy, Hamza, Robin il est loin le temps des nocturnes à Gallois et à Camus. L'histoire retiendra que j'ai été le vainqueur de la Golden Week*

*Aux frères d'armes de l'externat, Corentin, Ratib, Yassine, Abdelsamad, les fous rires en ED6, les stages pirates, les passages rituels à Portes des Postes en fin d'exams. A quand le prochain pèlerinage ?*

*A l'équipe Vesperiae, Anas, Abdallah, Reda, Lotfallah, Noredine, Abdelmajid, les nocturnes Monopoly, les missions carnets, le bluffeur...trop de souvenirs inoubliables, des barres de rire, des frères sur qui on peut toujours compter, que Dieu vous accorde la réussite.*

*A ma promo, Thomas, Julia, Pierre, Mathilde, Stefan, Jordane, Lou, j'aurai aimé passer plus de temps avec des gens aussi agréables que vous, on peut se le dire, notre promo elle met un boulevard aux autres. (Thomas calme le RedBull s'il te plaît, tu ne verras pas grandir tes enfants)*

*Aux frères d'armes de Ctv, Guillaume au dos large, tu as ri à chacune de mes blagues pendant 4 ans grand respect ; Robin le torréfacteur avec qui j'ai bu que des cafés bien rincé ; Adel frère dans l'épreuve, frère dans le petit déj ; Arnaud, bon médecin, bon ami, humble, bg, s'il te plaît laisse en un peu pour les autres ; Florian, j'ai ri à chacune de tes blagues pendant 4 ans, grand respect varape ; Emilion, c'est grâce à toi que je suis pas nul en écho, mais s'il te plaît lâche nous avec ton amylose ; Louis, futur PU de rythmo vous l'aurez lu ici en avant-première.*

*A tous mes autres cointernes (Je ne vais pas tous vous citer je suis en retard pour l'impression la vérité vous êtes trop nombreux), j'ai passé un internat incroyable avec chacun d'entre vous, vous serez tous et toutes de grand médecin, on aura l'occasion de se revoir je l'espère.*

*A Ridwane, ça fait longtemps que l'élève a dépassé le maître, tu passes même ta thèse avant moi ! Que Dieu t'accorde la réussite.*

*A Abdelilah, je suis anesthésiste en partie grâce à toi, tu m'as guidé, motivé, inspiré. J'espère pouvoir te rattraper un jour.*

*A Alexandre, voisin, ami, frère, votre soutien indéfectible nous a permis d'avancer à travers chaque obstacle, j'espère continuer d'évoluer avec toi. Que Dieu vous accorde la réussite*

*A mes frères et sœurs, Youssra, Salma et Wael, je vous souhaite toute la réussite, j'espère être un grand frère exemplaire, vous pourrez toujours compter sur moi. Que Dieu vous accorde la réussite*

*A ma famille, mes grands-parents, mes tantes et mes oncles, mes cousins et cousines, Nadia pour toute ces fois où tu nous as gardé, Zakiya meilleur prof de math, Fatima pour les soirées jeux avec Nabil, Leila et Karim pour vos accueils toujours chaleureux, Casa est comme une deuxième maison, Karima et ses histoires rocambolesque, Abdelah et Mustapha, mes grands frères mauvais joueurs? Mehdi pour tes mots et ta présence quand j'en avais besoin. Vous partagez tous une part de mes réussites. Que Dieu vous accorde le meilleur*

*A ma belle famille, Ahmed et Najat, votre patience et votre sagesse vous honore, vous avez participé à ma réussite et je vous en suis profondément reconnaissant ; Yazid, Fadia, Amel, vous êtes la fierté de vos parents, vous irez loin. Que Dieu vous accorde le meilleur*

*A mes parents, vos sacrifices m'ont permis d'être la ou je suis, j'espère qu'à mon tour je pourrai offrir à mes enfants l'éducation qui m'a amené jusqu'ici. Que Dieu vous accorde le meilleur*

*A ma femme, comment résumer 12 ans de vie en quelques phrases ? Tu es mon soutien, ma force, ma détermination et ma rigueur. C'est avec toi que j'ai traversé les plus grandes joies et les plus grandes épreuves, et à chaque fois nous en sommes sortis grandi. Je sais tes sacrifices et j'espère pouvoir te rendre tout ce que tu donnes chaque jour. Que Dieu t'accorde la plus grande des réussites.*

*A ma fille, Lina sache que tu es la raison de ma détermination et le carburant qui me fait avancer chaque jour. J'espère pouvoir t'offrir le meilleur. Je t'aime*

*A mon grand père et à Assia, cette thèse vous est dédiée.*

## ABREVIATIONS UTILISEES

<b>ADH</b>	Hormone anti diurétique
<b>ATP</b>	Adénosine Tri Phosphate
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>BPCO</b>	Bronchopathie Chronique Obstructive
<b>CaO<sub>2</sub></b>	Contenu Artériel en Oxygène
<b>CEC</b>	Circulation Extra Corporelle
<b>CTVR ICU</b>	Réanimation CardioThoracique Vasculaire et Respiratoire
<b>DC</b>	Débit cardiaque
<b>ECMO</b>	ExtraCorporeal Membrane Oxygenation
<b>EIG</b>	Effet Indésirable Grave
<b>ERO<sub>2</sub></b>	Extraction tissulaire en Oxygène
<b>ESICM</b>	European Society of Intensive Care Medicine
<b>FA</b>	Fibrillation Atriale
<b>FC</b>	Fréquence Cardiaque
<b>GMPc</b>	Guanosine monophosphate cyclique
<b>Hb</b>	Hémoglobine
<b>IC</b>	Intervalle de Confiance
<b>IGSII</b>	Index de gravité simplifiée II
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>IOT</b>	Intubation Orotrachéale
<b>NEE</b>	Equivalent Noradrénaline
<b>NO</b>	Monoxyde d'Azote
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxygène



<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PAM</b>	Pression Artérielle Moyenne
<b>PAS</b>	Pression Artérielle Systolique
<b>SIRS</b>	Syndrome de réponse inflammatoire systémique
<b>SMD</b>	Différence Moyenne Standardisée
<b>SOFA</b>	Sepsis-related Organ Failure Assesement
<b>SCA</b>	Syndrome Coronarien Aigu
<b>STEMI</b>	Infarctus du Myocarde avec sus-décalage du segment ST
<b>TaO<sub>2</sub></b>	Transport Artériel en Oxygène
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Tumor Necrosis Factor
<b>TV</b>	Tachycardie Ventriculaire
<b>VES</b>	Volume d'Ejection Systolique
<b>VO<sub>2</sub></b>	Consommation en Oxygène



# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS .....	11
ABREVIATIONS UTILISEES.....	13
SOMMAIRE .....	17
1 INTRODUCTION.....	19
1.1 Le choc septique .....	19
1.2 Les catécholamines.....	24
1.3 La vasopressine.....	27
1.4 Problématique.....	32
2 Matériel et Méthode .....	33
2.1 Population étudiée .....	33
2.2 Critères de jugement.....	33
2.3 Ethique.....	34
2.4 Collecte des données .....	34
2.5 Statistiques.....	35
3 Résultats .....	37
3.1 Cohortes.....	37
3.2 Caractéristiques de la population à l'inclusion.....	38
3.3 Evolution au cours du séjour .....	40
3.4 Survie au cours du séjour.....	43
3.5 Ajustement par pondération et score de propension.....	44
4 Discussion .....	49
5 Conclusion.....	53
LISTE DES TABLEAUX.....	55
LISTE DES FIGURES.....	56
REFERENCES.....	57
ANNEXES .....	61



# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Le choc septique

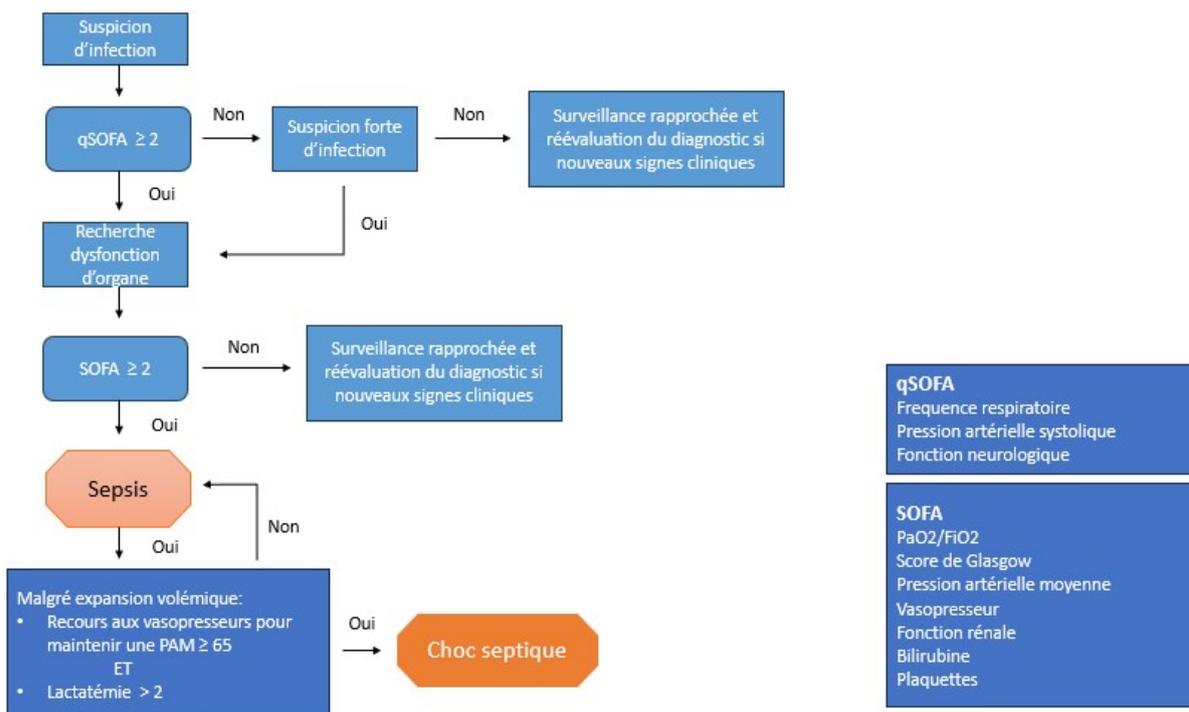
### A. Définition du choc vasoplégique

Le terme de choc circulatoire définit l'état d'un organisme dont les apports en oxygène et en nutriments sont en inadéquation avec la consommation basale d'énergie. Ce déficit est dû à une défaillance circulatoire entraînant une perfusion tissulaire insuffisante et mettant en jeu le pronostic vital du patient.

Il existe plusieurs états de chocs : cardiogénique, hypovolémique, obstructif et distributif. Dans le choc distributif, la défaillance du tonus vasculaire entraîne un défaut de vasoconstriction du système cardiovasculaire, réalisant un tableau de choc vasoplégique dont l'étiologie principale est le sepsis.

La définition du choc septique a elle bénéficiée d'une mise à jour lors de la conférence de consensus *SEPSIS-III*. Là où auparavant il existait de multiples gradations entre SIRS, sepsis, sepsis sévère et choc septique, il a finalement été décidé de simplifier les définitions de sepsis et choc septique pour éviter les retards de diagnostic et diminuer la mortalité [1].

Figure 1 : Arbre diagnostique du choc septique [1]



*Le choc septique est donc défini par SEPSIS III* comme : (1) une altération de l'hémodynamique avec une hypotension prolongée (pression artérielle systolique (PAS) < 90mmHg ou diminution de 40mmHg et/ou de la pressions artérielle diastolique < 40mmhg et/ou de la pression artérielle moyenne < 65mmHg) associée à (2) des marqueurs d'altération de la perfusion tissulaire (hyperlactatémie > 2mmol/L) et, dernièrement, la présence d'une défaillance d'organe[2].

## **B. Epidémiologie**

En soins critique, un patient sur trois admis présente un état de choc à son admission[3]. Dans l'étude SOAP II qui comptait 1679 patients admis en soins critique, le choc septique représentait plus de 60% d'entre eux, suivi par le choc cardiogénique et hypovolémique (17 et 16% respectivement)[4]. Des progrès ont été réalisés dans la gestion de ces patients, permettant une diminution de la mortalité globale. A titre d'exemple, elle a diminué de 60 à 45% pour le choc cardiogénique et de 60 à 40% dans le choc septique entre 1995 et 2015 [5] [6]. Ces chiffres, bien qu'en amélioration, reste très élevé et l'incidence des admissions en soin critique pour choc est en augmentation depuis plusieurs années, de même que les durées d'hospitalisation, représentant un coup humain et financier croissant [7], [8].

## **C. Rappel de physiologie**

### ***Macrocirculation***

A l'état basal, l'oxygénation tissulaire dépend de plusieurs facteurs :

- le contenu artériel en O<sub>2</sub> (CaO<sub>2</sub>) dépendant du taux d'hémoglobine (Hb), de la Saturation artériel en O<sub>2</sub> et du pouvoir oxyphorique de l'hémoglobine soit sa capacité à fixer l'O<sub>2</sub> (l'oxygène dissous est considéré négligeable en situation physiologique)
- Le débit cardiaque (DC), dépendant du volume d'éjection systolique (VES) et de la fréquence cardiaque (FC)
- L'extraction périphérique de l'O<sub>2</sub> (ERO<sub>2</sub>), pourcentage d'O<sub>2</sub> extrait entre le secteur artériel et le secteur veineux au niveau capillaire

De ces différents paramètres il est possible de déduire deux grands principes :

- Le transport artériel en oxygène ( $TaO_2$ ), représentant le débit d' $O_2$  transporté chaque minute par la circulation, exprimé par l'équation :

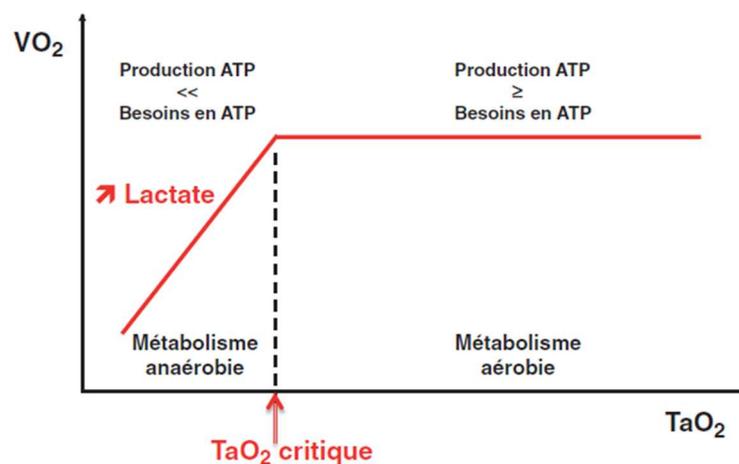
$$TaO_2 = DC \times CaO_2$$

- La consommation du corps en  $O_2$  exprimé par :

$$VO_2 = TaO_2 \times ERO_2$$

En condition physiologique la  $VO_2$  est indépendante du  $TaO_2$  et reste stable tant que l'apport en  $O_2$  est suffisant pour entretenir le cycle de Krebs. Lors d'une situation de stress pour l'organisme, que cela soit un effort intense, un sepsis ou un saignement, le  $TaO_2$  peut diminuer jusqu'à un seuil critique à partir duquel la balance métabolique va progressivement pencher vers la production anaérobie d'énergie entraînant alors la production de lactates par les cellules.

*Figure 2 : Relation  $TaO_2/VO_2$*



### ***Microcirculation***

La vasomotricité résulte de la présence de cellule musculaire lisses autour de la paroi des vaisseaux, pouvant entraîner en fonction des médiateurs impliqués une vasodilatation ou une vasoconstriction. Elle intéresse la quasi-totalité des vaisseaux du réseau artériel, et constitue un mécanisme d'adaptation permettant une amélioration du  $TaO_2$  par redistribution des volumes sanguins régionaux, en privilégiant la perfusion des organes dit nobles (cœur, cerveau) aux dépens des territoires accessoires (peau, tube digestif). En résulte des signes cliniques caractéristiques des états de choc : les marbrures ou les ischémies digestives.

### ***Phénomènes compensatoires***

Devant une altération de la  $VO_2$ , l'organisme s'adaptera par différents mécanismes permettant un retour à l'état d'équilibre en augmentant le  $TaO_2$  et/ou l' $ERO_2$  [9]:

- Régulation réflexe rapide par le biais des barorécepteurs et chémorécepteurs à la suite d'une baisse de pression artérielle ou d'une hypoxie, mobilisant le système sympathique, la production de catécholamines endogène, la vasoconstriction ou vasodilatation des différents territoires artériel et veineux, l'augmentation du débit cardiaque.
- Modulation à moyen terme par activation du système rénine angiotensine aldostérone, entraînant une vasoconstriction, une rétention hydrosodée et un remodelage vasculaire.
- Activation hypothalamique sur le long terme avec sécrétion d'ADH (*Anti Diuretic Hormon*) ou vasopressine, dont les effets pléiotropes seront détaillés plus tard.

### **D. Physiopathologie des chocs vasoplégique**

Le *primum movens* est l'inflammation (exception faite du choc spinal) : on parle de Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (*SIRS*). Cette inflammation, causée par un pathogène, une circulation extra corporelle, une réaction anaphylactique, représente une réaction initialement adaptée de l'organisme, patient finalement s'emballer et aura pour conséquence une surproduction de cytokines pro inflammatoire tel que le  $TNF\alpha$ , les interleukines 1 et 6.

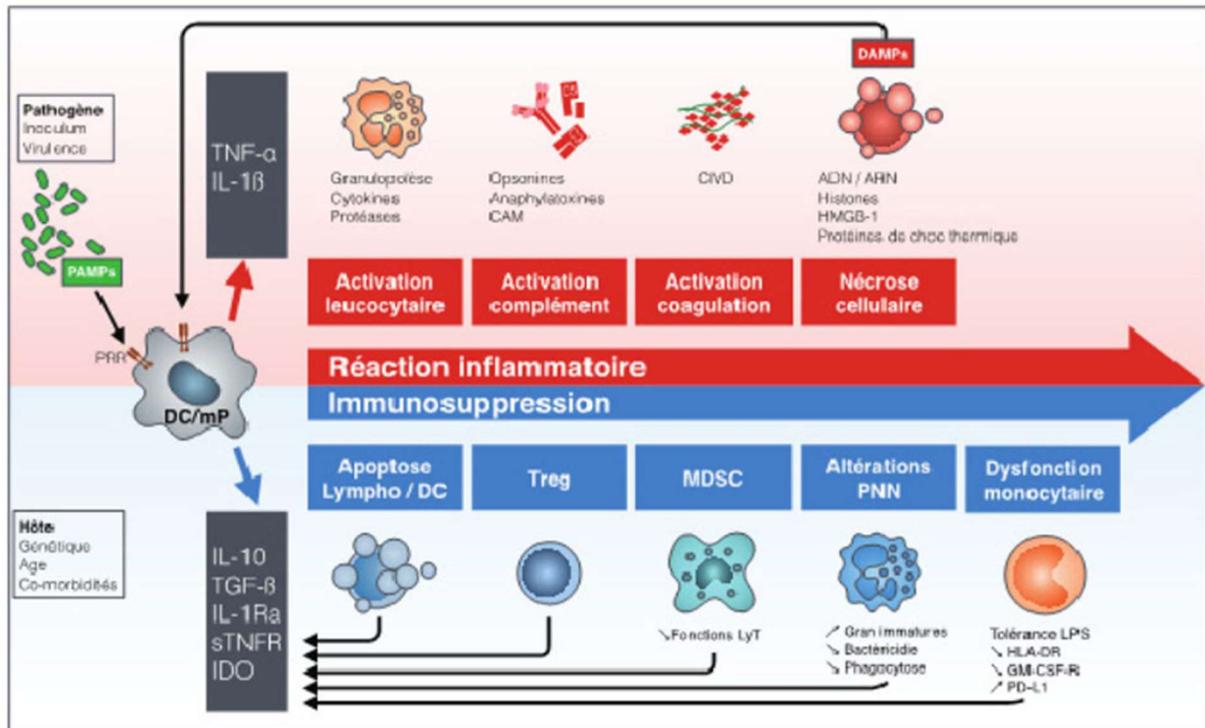
L'inflammation provoque alors l'altération de l'endothélium vasculaire, qui entraîne une hyperperméabilité avec une fuite plasmatique dans le tissu interstitiel à l'origine des œdèmes, une production de NO participant à l'installation de l'hypotension, une production de radicaux libres et une démargination leucocytaire qui participeront alors à l'auto-entretien de l'inflammation.

Suite à la mise à nue de l'endothélium, une activation du complément et des facteurs de coagulation entraînent la formation de micro thrombi pouvant aller jusqu'à la CIVD.

L'ensemble de ces phénomènes abouti à une hypoxie tissulaire, provoquant la nécrose des tissus, laquelle participera à la pérennisation de cette cascade par le relargage de radicaux libre

et de NO. Apparaîtront alors les dysfonctions d'organes si rien n'est fait pour stopper ce cercle vicieux [10].

Figure 3 : Cascade de l'inflammation



### Physiopathologie de la vasoplégie.

Sur le plan cellulaire, l'altération du tonus vasculaire entraînant la vasoplégie est lié à l'interaction de plusieurs mécanismes physiopathologiques, majoritairement médiés par le calcium intracellulaire.

### Augmentation de la production de NO par la iNOS

A l'état physiologique, le NO, en diffusant dans la cellule, permet l'activation de la guanylyle cyclase, augmentant le GMP cyclique et entraînant, ainsi, une vasodilatation. Dans le choc septique, les cytokines inflammatoires favorisent l'expression de la iNOS permettant une augmentation importante du NO systémique. Dans les états de choc réfractaire, l'inhibition de la voie moléculaire de la guanylyle cyclase peut être une cible thérapeutique notamment lors de l'administration de bleu de méthylène [11].

## Déficit en vasopressine

Le mécanisme du déficit en vasopressine lors du choc septique demeure encore inconnu. Dans ce contexte, les niveaux plasmatiques de vasopressine sont considérablement réduits, entraînant une vasodilatation plus prononcée [12]. La physiopathologie ainsi que la justification de l'utilisation thérapeutique de la vasopressine seront abordées en détail ultérieurement dans le manuscrit.

## 1.2 Les catécholamines

### A. Mécanisme d'action

Les vasopresseurs de type catécholamines sont la principale option thérapeutique pour traiter les états de choc vasoplégiques. En effet, ces agents agissent en induisant la constriction des artères grâce aux récepteurs adrénergiques  $\alpha$  et  $\beta$  situés sur les cellules musculaires lisses. Parmi les catécholamines largement utilisées, on retrouve la noradrénaline et l'adrénaline, qui présentent une forte activité alpha-agoniste.

Tableau 1 : Principaux mécanismes d'action des catécholamines et recommandations

Molécule	Cible/récepteur	Action	Intérêt	ESICM 2021
Noradrénaline	$\alpha$ -1 ++ $\beta$ -1 à faible dose	Vasoconstriction périphérique Chronotrope - Inotrope +	Médicament de première intention pour le maintien de la PAM	Recommandation Forte[13]
Adrénaline	$\alpha$ -1 $\beta$ -1 $\beta$ -2	Inotrope+ Vasopresseur	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Sur-risque d'ischémie digestive[14]</li><li>➤ Majoration de l'hyperlactatémie[15]</li><li>➤ En 2eme ou 3eme ligne</li></ul> <i>(comparé à la Nad)</i>	Recommandation Faible Grade C
Dopamine	$\alpha$ -1 $\beta$ -1 D1	Inotrope + Chronotrope + à moyenne dose Vasodilatation à faible dose Vasoconstriction à haute dose	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Surrisque de mortalité[16]</li><li>➤ Surrisque d'arythmie[17]</li><li>➤ Plus recommandé</li></ul> <i>(comparé à la Nad)</i>	Grade A

La Noradrénaline constitue la molécule de choix pour le maintien d'une pression artérielle satisfaisante par son action  $\alpha_1$  et  $\beta_1$  entraînant une vasoconstriction sans grande répercussion sur la fonction cardiaque. Son utilisation fait l'objet de recommandation forte par l'ESICM dans ses guidelines concernant la prise en charge du choc septique[13]. La dopamine, l'adrénaline et les autres vasopresseurs adrénergique n'ont pas démontré d'efficacité supérieur dans le maintien d'une pression artérielle satisfaisante, et provoque moins d'effets indésirables tels que la majoration des arythmies sous Dobutamine [4], [17], les ischémies digestives et l'hyperlactatémie sous Adrénaline[18] ayant relégué leur utilisation à des cas spécifique, en deuxième voir troisième ligne dans les chocs réfractaires[16].

## **B. En pratique clinique**

Afin de diminuer la mortalité, le traitement du choc repose sur 3 piliers : l'antibiothérapie, l'expansion volémique et le maintien d'une PAM  $\geq 65$ mmhg par l'utilisation de vasopresseurs[19].

## **C. Choc réfractaire et résistance aux catécholamines**

On parle de choc réfractaire lorsque les objectifs tensionnels pour un patient ne sont pas atteints malgré des doses élevées de catécholamines. La définition du seuil à partir duquel on peut l'évoquer a fait l'objet de nombreuses études[20], [21], mais aucun consensus n'est à ce jour trouvé. Son incidence et sa mortalité sont de ce fait difficilement calculable, mais il semble que le seuil de  $0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  d'équivalent noradrénaline soit associé à un pronostic plus sombre[22], [23]. Les mécanismes qui sous-tendent la survenue du choc réfractaire sont multiples et fortement intriqués.

On peut citer en premier lieu la désensibilisation des cellules musculaires lisses aux catécholamines lors d'un état d'acidose intense et prolongé, provoqué par l'activation de canaux  $\text{K}^+$  membranaire entraînant une hyperpolarisation cellulaire et empêchant donc leur contractions[24]

Il est également établi que l'utilisation des catécholamines à haute doses et de manière prolongé entraîne une down régulation de leur récepteurs, qui seront alors internalisés, entraînant alors un phénomène de tachyphylaxie voir de résistance acquise aux catécholamines[25], [26].

La nécessité de majorer les doses de catécholamines au-delà des seuils habituels entrainera alors une majoration des effets adverse de ces molécules :

- Ischémie par vasoconstriction excessive
- Augmentation du travail myocardique et de la consommation en O<sub>2</sub> et effet pro arythmogène[27]
- Effet immunosuppresseur[28]

En résulte une relation dose dépendante entre les catécholamine et la mortalité[29], [30].

De ces constatations sont nés plusieurs concepts visant à freiner cet emballement :

- La *décatécholaminisation*, consistant à réduire l'utilisation des molécules adrénérgique afin d'en diminuer leurs effets néfastes. Elle passe par l'utilisation de molécules utilisant d'autres cibles thérapeutiques[31], [32]
- L'approche multimodale ou *Broad spectrum vasopressor*, consistant à l'utilisation simultanée de plusieurs classe de vasopresseur à plus faible dose afin d'entraîner une synergie d'action et trouver la molécule la plus adapté au patient[33]

## 1.3 La vasopressine

### A. Physiologie

La vasopressine ou Hormone Anti-Diurétique est un peptide sécrété par les noyaux supraoptique et paraventriculaire de l'hypothalamus et relargué par la post-hypophyse. Sa sécrétion est médiée par la pression artérielle et l'osmolarité plasmatique

Sa principale fonction est le maintien de la volémie par action son action sur le tube collecteur au niveau rénal. Elle participe à la réabsorption de l'eau par surexpression d'aquaporine. Son activité vasoconstrictrice n'est pas observée en condition normale de concentration plasmatique [34].

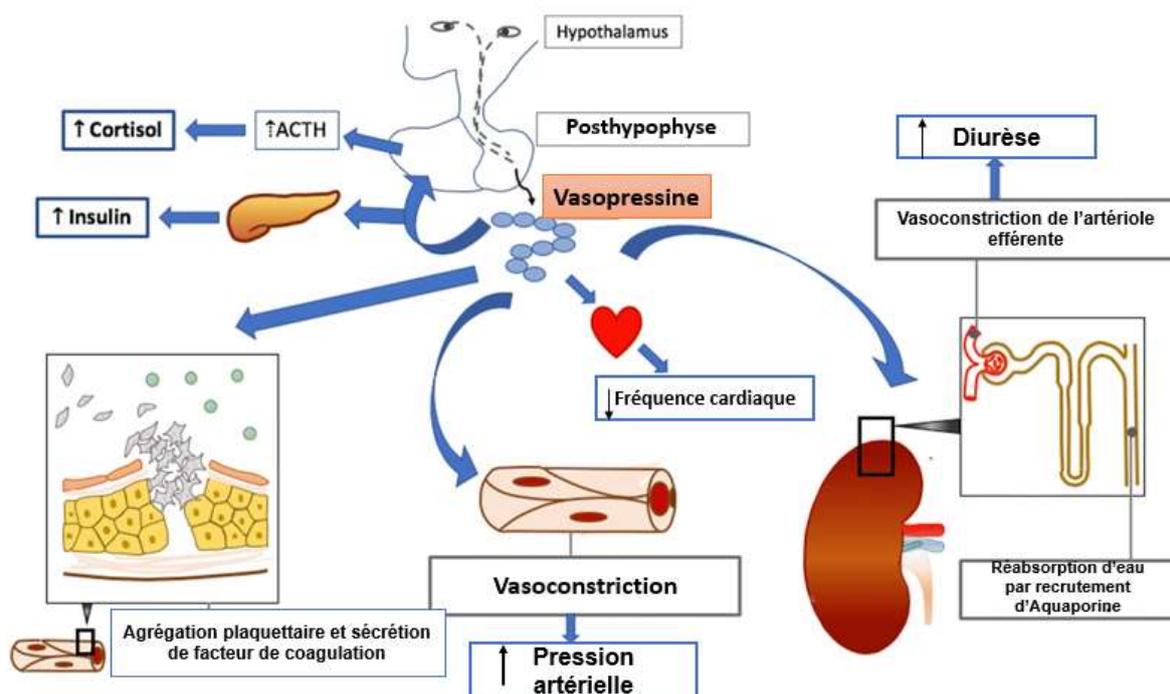
Elle possède plusieurs récepteurs répartis sur différents tissus avec une activité spécifique à chacun d'entre eux.

*Tableau 2 : effet de la vasopressine sur les sous types de récepteurs*

Sous type de récepteur	Localisation	Effet
V1a	Muscle lisse vasculaire	Vasoconstriction
	Plaquette	Agrégation plaquettaire
	Rénale	Vasoconstriction artériole efférente
	Hépatique	Glycogénèse
V1b	Hypophyse et hypothalamus	Sécrétion d'ACTH
V2	Rénale	Vasodilatation artériole afférente
	Canal collecteur	Réabsorption d'eau
	Endothélium vasculaire	Relargage vWF et FVIII
V3	Antéhypophyse	Rétrocontrôle et sécrétion cortisol, prolactine et somatotropine

Légende : vWF : facteur de Von Willebrand ; FVIII : facteur VIII

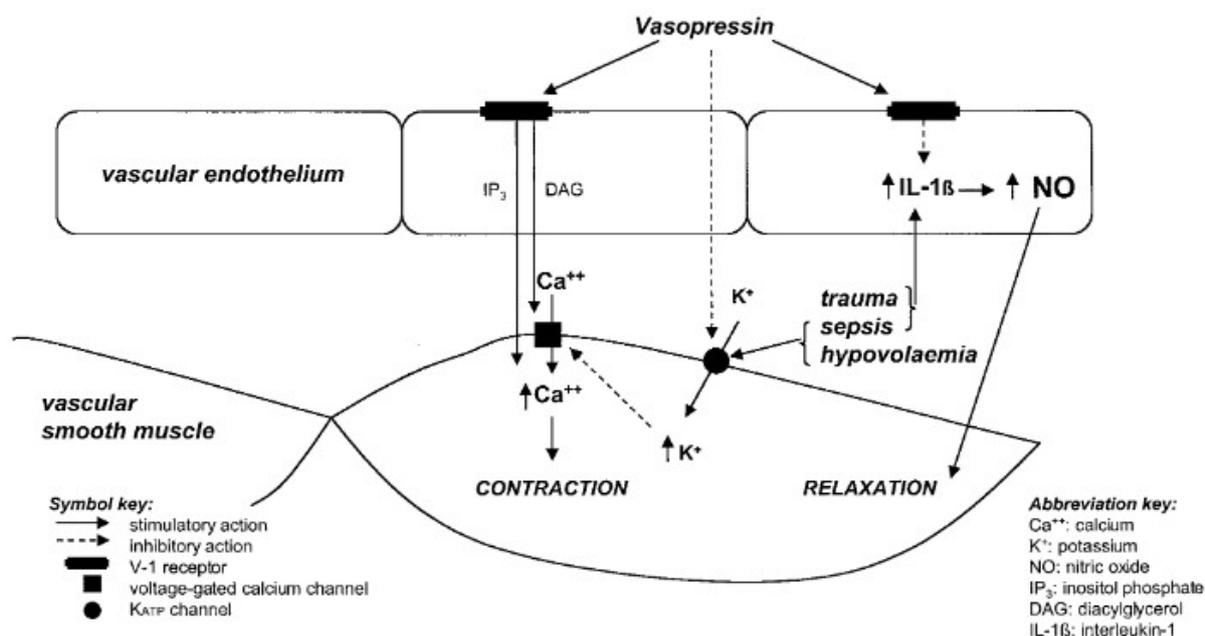
Figure 4 : Effets physiologique de la vasopressine



## B. Rationnel

La vasopressine est une hormone impliquée dans la réponse physiologique au stress. Cependant lors de certains chocs, notamment septique et post Circulation Extra Corporelle, sa concentration plasmatique se retrouve effondrée[12].

Figure 5 : action sur les cellules musculaires lisses



Par l'intermédiaire de ses récepteurs V1, la vasopressine entraîne la libération d'inositol triphosphate qui va permettre, l'ouverture des canaux calcique voltage dépendant. Ces canaux vont induire la libération de calcium du réticulum sarcoplasmique et provoquer la contraction musculaire. De plus, la fixation au récepteur V1 entraîne également une inhibition de la production d'interleukine pro inflammatoire, réduisant ainsi la production de NO. Il permet également l'inhibition des canaux K<sup>+</sup> ATP dépendant, responsable de la résistance aux catécholamines[35],[36] ce qui représente une voie possible du traitements des chocs réfractaires[37].

### ***L'utilisation de la vasopressine dans le choc septique***

Les études randomisées VASST et VANISH ont été réalisées pour évaluer l'intérêt et la sécurité de l'utilisation dans l'état de choc septique.

L'étude VASST : essai randomisé en double aveugle comparant la mortalité sous vasopressine à la noradrénaline dans le choc septique chez 778 patients ; elle n'a pas montré de différence sur la mortalité à 28 et 90 jours et pas de différence dans la survenue d'effets indésirables grave (EIG) ; l'analyse en sous-groupe (26.5% vs 35.5% p=0.05) retrouvait une diminution de la mortalité dans le groupe vasopressine pour les patients les moins grave [38].

L'étude VANISH : essais randomisé en double aveugle comparant la survie sans recours à la l'épuration extra rénale (EER) sur 409 patients recevant de la vasopressine ou de la noradrénaline; il n'était pas retrouvé de différence significative sur le nombre de jours sans insuffisance rénale et sur la mortalité, mais a permis de montrée une diminution du recours à l'EER comparativement au traitement par Noradrénaline [39]. De plus, des méta-analyses portant sur l'utilisation de la vasopressine dans le choc septique ont également été réalisés

Méta-analyse Cochrane : 28 essais randomisés (3497 patients au total) avec pour critère de jugement principal la mortalité dans le choc septique comparant 6 vasopresseurs dont la noradrénaline et la vasopressine ; aucun traitement n'avait d'effet supérieur sur la mortalité [40].

Méta-analyse ESICM : 10 essais randomisés (1134 patients) sur l'utilisation de vasopressine ou terlipressine dans les chocs vasoplégiques ; il n'était pas retrouvé de bénéfice en termes de mortalité, mais l'usage de vasopressine permettait une diminution des doses de noradrénaline sans majoration des EIG.

### ***Les bénéfiques et les effets secondaires***

L'effet de la vasopressine sur le rein est désormais bien documenté. Elle permet la vasoconstriction de l'artériole efférente et une vasodilatation de l'artériole afférente, entraînant de fait une augmentation de la filtration glomérulaire[41], [42]. De plus, elle permet un maintien de la PAM efficace, réduisant ainsi les doses de noradrénaline utilisées, diminuant ainsi leurs effets adverses[43], [44].

Parmi les effets indésirables rapportés, le risque de nécrose cutanée et d'ischémie digitale est le mieux documenté[45]. Même si il n'est pas retrouvé de majoration des EIG dans les différentes études pré-citées, ce risque reste décrit dans d'autres méta analyses [46].

Ces études ont amenées à modifier la place de la vasopressine dans la prise en charge du choc septique avec une utilisation en deuxième ligne thérapeutique derrière la noradrénaline, notamment de par sa relative sécurité par rapport à l'adrénaline en termes d'effet indésirable cardiaque et son épargne catécholaminergique bien réelle[13].

### ***Utilisation de la vasopressine dans les états de choc vasoplégiques non septiques***

Dans le choc vasoplégique post CEC, dont la physiopathologie partage des similitudes avec le choc septique, notamment les phénomènes d'inflammation systémique, de dysfonction endothéliale et de déficit en vasopressine, plusieurs études ont été menées sur l'intérêt de son administration. L'étude VANCS a permis de mettre en évidence une diminution de la mortalité et/ou d'événements graves en comparaison à la noradrénaline [47].

### ***Les analogues de la vasopressine***

Des dérivés de la vasopressine tel que la terlipressine ou la selepressine ont également fait l'objet d'études dans le choc septique mais n'ont pas montré de bénéfice en terme de mortalité [48].

### C. AMM en France

Depuis 2019, la vasopressine est commercialisée en France sous la dénomination *Reverpleg*. Ce traitement possède une Autorisation de Mise sur le Marché « dans le traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique chez les patients âgés de plus de 18 ans. L'hypotension réfractaire aux catécholamines est définie par une pression artérielle moyenne qui ne peut être stabilisée à une valeur cible en dépit d'un remplissage vasculaire adéquat et d'un traitement par les catécholamines ». Elle ne bénéficie cependant pas d'un remboursement pour un Service Médical Rendu jugé insuffisant, notamment par un effet sur la morbi mortalité non démontrée.

*Tableau 3 : Posologie recommandée du Reverpleg*

Dose de REVERPLEG / minute	Dose de REVERPLEG / heure	Vitesse de perfusion
0,01 U.I.	0,6 U.I.	0,75 ml / heure
0,02 U.I.	1,2 U.I.	1,50 ml / heure
0,03 U.I.	1,8 U.I.	2,25 ml / heure

Elle est administrée par voie veineuse en continue par palier croissant jusqu'à l'obtention d'un PAM satisfaisante en respectant la dose maximale de 0.03UI/min.

## 1.4 Problématique

Au sein du CHU d'Amiens-Picardie, nous bénéficions de la vasopressine depuis janvier 2022 afin d'améliorer la prise en charge hémodynamique des patients en choc septique ou choc vasoplégique post-cardiotomie.

Notre étude vise principalement à évaluer rétrospectivement l'impact de l'administration de vasopressine sur la mortalité des patients dans ce contexte d'état de choc. Notre étude concerne les états de choc en dehors des choc cardiogéniques car nous avons déjà réalisé un travail similaire au sein de cette population.

L'objectif secondaire de notre recherche est d'analyser les effets indésirables graves (EIGs) potentiellement associés à l'administration de vasopressine.

Pour ce faire, nous allons comparer deux groupes de patients atteints d'un état de choc : un groupe rétrospectif, qualifié d'historique, comprenant des patients ayant connu un état de choc, en dehors de la période COVID-19, à une époque où la vasopressine n'était pas disponible et, et un groupe prospectif de patients atteints d'un état de choc traités avec la vasopressine.

## 2 Matériel et Méthode

### 2.1 Population étudiée

L'étude a été menée au sein du service de soins critiques cardio-thoracique-vasculaires et respiratoire (CTVR-ICU) du CHU d'Amiens-Picardie.

L'analyse a été réalisée de manière rétrospective sur une cohorte historique de patients atteints d'un état de choc ayant nécessité de la noradrénaline admis au CTVR-ICU de janvier 2018 à juillet 2019. De plus, nous avons inclus une cohorte prospective composée de tous les patients consécutifs ayant reçu un traitement par vasopressine pour un état de choc en CTVR-ICU entre janvier 2022 et juillet 2023.

*Les critères d'inclusions* étaient les patients adultes admis avec un état de choc ou qui l'avaient développé au cours de leur séjour au CTVR-ICU. L'état de choc étant défini comme une altération de l'hémodynamique (PAM < 65 mmHg) ayant nécessité l'introduction de noradrénaline pour une durée > 24h. Les patients ont été inclus le jour de l'admission ou de l'apparition de l'état de choc.

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

### 2.2 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 au CTVR-ICU.

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

## 2.3 Ethique

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'Institut de Recherche Biomédical du CHU d'Amiens (Numéro : PI2022-843-0071 pour la cohorte rétrospective et PI2022-843-0071 pour la cohorte prospective) 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. Une information orale et écrite a cependant été fournie aux patients lorsque cela était possible et systématiquement à leurs familles, en précisant qu'une opposition à l'utilisation de leurs données était toujours possible.

## 2.4 Collecte des données

Les données cliniques, biologiques, écho cardiographiques et opératoires ont été collectées rétrospectivement pour la cohorte historique et prospectivement pour la cohorte vasopressine 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).

Sur le plan clinique était recueilli : les caractéristiques principales des sujets (âge, sexe, IMC), leurs principaux antécédants médicaux cardiovasculaire (angor, pontage, AVC..), de BPCO, et néphrologique (Insuffisance Rénale, dialyse), les motifs d'admission en Soins Critiques, les paramètres cliniques (Pression artérielle, fréquence cardiaque, saturation, dose de vasopresseur), les complications survenues durant l'hospitalisation (intubation, recours à l'EER, événement cardiovasculaire grave..), ainsi que leur statut à 90j.

Sur le plan biologique était recueilli à J0, J1, J2 et J3 : Gaz du sang, fonction rénale, NFS, enzyme cardiaque, enzymes hépatique.

Sur le plan hémodynamique : le NorEpinephrine Equivalence ou NEE et le SOFA ont été calculés à J0, J1, J2 et J3. Le NEE pour « NorEpinéphrine Equivalence » traduit par Dose Equivalente de Noradrénaline, est une table de conversion des doses de vasopresseurs vers la noradrénaline. Il permet la description des traitements vasopresseur de manière standardisée et permet donc une comparaison entre différentes populations / études plus précise [49].

## 2.5 Statistiques

Dans le cadre de notre étude, les variables catégoriques ont été présentées en termes de fréquences et pourcentages, puis comparées à l'aide du test du  $\chi^2$  ou du test exact de Fisher, selon la pertinence. Les patients ont été répartis en deux groupes distincts : le groupe sous vasopressine et le groupe sans vasopressine. 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.

L'analyse de l'évolution du NEE a été réalisée par une ANOVA mixte sur mesures répétées.

### *Pondération sur la mortalité à 90 jours*

Pour effectuer l'analyse sur l'effet moyen du traitement dans l'ensemble de la population, il a été attribué un poids à chaque patient des groupes sous vasopressine et sans vasopressine. Cette méthode, basée sur la pondération stabilisée par l'inverse de la probabilité de traitement (IPTW), a permis d'assurer l'équivalence des deux groupes pour les variables incluses dans le score de propension.

À la suite d'une analyse univariée, les variables associées à la mortalité à 90 jours, (DMS  $>0,1$ ) ont été incluses dans le score de propension : le score SOFA à l'admission, l'âge, les antécédents de BPCO et de SCA, un traitement par bêtabloquant à domicile et la survenue du choc après une chirurgie cardiaque sous CEC.

L'hypothèse de positivité du score de propension (c'est-à-dire l'existence d'un support commun entre les deux groupes) ainsi que l'équilibre des caractéristiques à l'aide des différences moyennes standardisées ( $<10\%$ ) ont été rigoureusement évalués pour chaque critère analysé.

L'analyse des courbes de survie avant pondération a été réalisée par la méthode de Kaplan-Meier et le test du Log-rank a permis de comparer la différence de survie entre les 2 groupes. Après pondération, la comparaison des courbes de survie a été réalisée à l'aide d'un test de Wilcoxon généralisé pondéré sur le score de propension. Les données manquantes ont été traitées par une imputation de données multiples.

### ***Pondération sur les EIGs***

Les variables identifiées par une analyse univariée ( $DMS > 0,1$ ) comme étant associés à la survenue d'un EIG ont été inclus dans le score de propension : le score SOFA à l'inclusion, la lactatémie et la créatininémie à l'inclusion, l'antécédent de cancer actif et un  $NEE > 0.97$  (valeur moyenne du NEE dans la population générale).

Les rapports de cotes (ORs) de la vasopressine pour la mortalité à 90 jours et la survenue d'un EIG ont été estimés après pondération sur le score de propension et comparés à l'aide du test du  $\chi^2$  de Pearson.

Toutes nos analyses étaient bilatérales, avec un seuil de significativité fixé à 5 %. L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel R, version 4.2.3 ©2023, en utilisant les packages "tableone", "survey", "mice", "PSweight", "WeightIt", "cobalt", "twang", "RISCA", "survival" et "survminer".

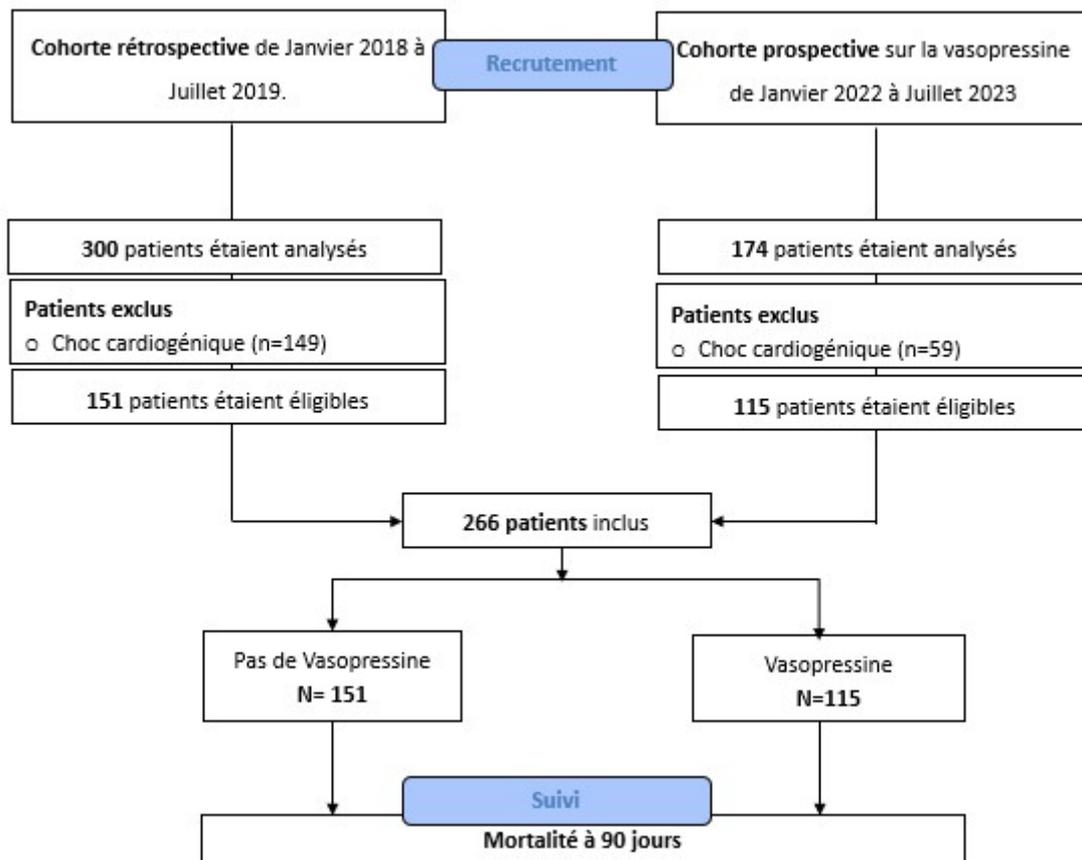
### 3 Résultats

#### 3.1 Cohortes

Durant la période de recrutement, un total de 474 patients étaient éligible, avec 174 patients recruté de manière prospective et 300 de manière rétrospective. Dans la cohorte rétrospective, 149 patients ont été exclus car présentant un choc cardiogénique soit 50% de l'effectif initial et 151 ont été analysé, contre 59 patients pour la cohorte prospective soit 34% de l'effectif initial et 115 analysés.

Un total de 266 patients a alors été suivi pendant une période de 90 jours : 151 dans le groupe sans vasopressine et 115 dans le groupe vasopressine.

Figure 6 : diagramme de flux



### 3.2 Caractéristiques de la population à l'inclusion

Les 2 groupes présentaient des caractéristiques globalement similaires sur le plan démographique, avec des différences marquées dans les antécédents : on dénombrait plus de diabète insulino-requérant dans le groupe vasopressine ( $n=28/115$ , 28% vs  $n=16/151$ , 10% ;  $p = 0.005$ ) alors que le groupe sans vasopressine présentait une proportion plus importante de patient avec antécédent d'angor ( $n=28/151$ , 18.5% vs  $n=7/115$ , 6.1% ;  $p = 0.005$ ).

Il existait une différence significative dans le motif d'entrée également, avait une proportion beaucoup plus importante de patient en postopératoire de chirurgie cardiaque dans le groupe dans le groupe sans vasopressine ( $n=81/151$ , 54% vs  $35/115$ , 30% ;  $p < 0,001$ )

La prévalence de traitements par antiagrégant et par metformine était significativement plus élevée dans le groupe sans vasopressine ( $n=73/151$ , 48.3% vs  $n=28/115$ , 24.3% et  $n=24/151$ , 15.9% vs  $n=2/115$ , 1.7% respectivement ;  $p < 0.001$ ). Sur le plan clinique, le groupe prospectif présentait des caractéristiques initiales plus grave : la différence était significative sur l'IGS2, la créatinine à l'entrée, les lactates, le taux d'hémoglobine et de troponine.

**Tableau 4 : caractéristiques initiales**

Variables	Pas de vasopressine (N=151)	Vasopressine (N=115)	Valeur P
Âge (ans)	67 [58-73]	66 [47-77]	0.59
IMC (kg.m-2)	26.5 [23.2-30.1]	26.3 [23.5-30.6]	0.67
Sexe féminin n (%)	44 (29.1)	26 (22.6%)	0.29
<b>Antécédents médicaux, n (%)</b>			
Tabagisme actif	34 (22.5%)	24 (20.9%)	0.86
Hypertension artérielle	79 (52.3%)	69 (60%)	0.26
Diabète	28 (18.5%)	19 (16.5%)	0.79
Diabète insulinorequérant	16 (10.5%)	28 (24.3%)	<b>0.005</b>
Dyslipidémie	57 (37.7%)	49 (42.6%)	0.50
Angor	28 (18.5%)	7 (6.1%)	<b>0.005</b>
SCA	22 (14.6%)	18 (15.6%)	0.94
Angioplastie coronaire	17 (11.2%)	22 (19.1%)	0.10
Pontage coronaire	5 (3.3%)	6 (5.2%)	0.54
BPCO	27 (17.9%)	21 (18.3%)	1.00
IRC	17 (11.3%)	14 (12.2%)	0.97
Dialyse	5 (3.3%)	3 (2.6%)	1.00
AVC	18 (11.9%)	9 (7.8%)	0.37
FA / Flutter	28 (18.5 %)	26 (22.6%)	0.50
Cancer actif	32 (21.2%)	22 (19.1%)	0.79
<b>Traitement à domicile, n (%)</b>			
Bêta-bloquants	57 (37.7%)	45 (39.1%)	0.92
AAP	73 (48.3%)	28 (24.3%)	<b>&lt;0.001</b>
IEC / ARA2	47 (31.1%)	36 (31.3%)	1.00
Metformine	24 (15.9%)	2 (1.7%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>IGS2 d'entrée, n (%)</b>	46 [38 ; 57]	67.00 [53; 83]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Motif d'entrée, n (%)</b>			
Sepsis pulmonaire	78 (52%)	60 (52.17%)	1.00
Sepsis digestif	17 (11.3%)	10 (8.7%)	0.63
Post op cardiaque	81 (54%)	35 (30.4%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Données biologiques</b>			
Créatinine (µmol/L)	95 [64 ;139]	135 [87 ;192]	<b>&lt;0.001</b>
Bactérie initiale documentée	59 (39.1%)	45 (39.1%)	1.00
Gram +	23 (18.8%)	21 (18.3%)	1.00
Gram -	38 (31.1%)	21 (18.3%)	<b>0.03</b>
Lactate(mmol/L)	2.4 [1.4 ;4.2]	3.5 [2.1 ;5.6]	<b>0.001</b>
Hb (g/dL)	10.8 [9.3 ;12.3]	10.10 [9.1 ;11.2]	<b>0.020</b>
Troponine(ng/mL)	0.22 [0.05 ;3.3]	381.00 [54.0; 2848.5]	<b>&lt;0.001</b>

Données exprimées sous forme de médiane [intervalle interquartile] ou de nombre (%).

**Légende :** **IMC** : Indice de Masse corporelle ; **SCA** : Syndrome Coronarien Aigu ; **BPCO** : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; **IRC** : Insuffisant rénal chronique ; **AVC** : Accident vasculaire cérébral ; **FA** : Fibrillation Atriale ; **AAP** : Antiagrégant Plaquettaire ; **IEC** : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ; **ARA2** : Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II ; **IGS II** : Index de gravité simplifié II ; **Hb** : Hémoglobine

### 3.3 Evolution au cours du séjour

#### A. Usage des vasopresseurs

Il existait une différence significative dans les doses de vasopresseurs utilisées dans le groupe sous vasopressine qui avait un NEE globalement plus élevé et cela durant les 72 premières heures de l'hospitalisation ( $p < 0.001$ ).

A l'inclusion, la dose de noradrénaline était plus élevée dans le groupe vasopressine que dans le groupe sans vasopressine ( $0.43 [0.12-0.99] \mu\text{kg}/\text{min}$  vs.  $0.10 [0.04-0.26] \mu\text{kg}/\text{min}$  ;  $P < 0.001$ ).

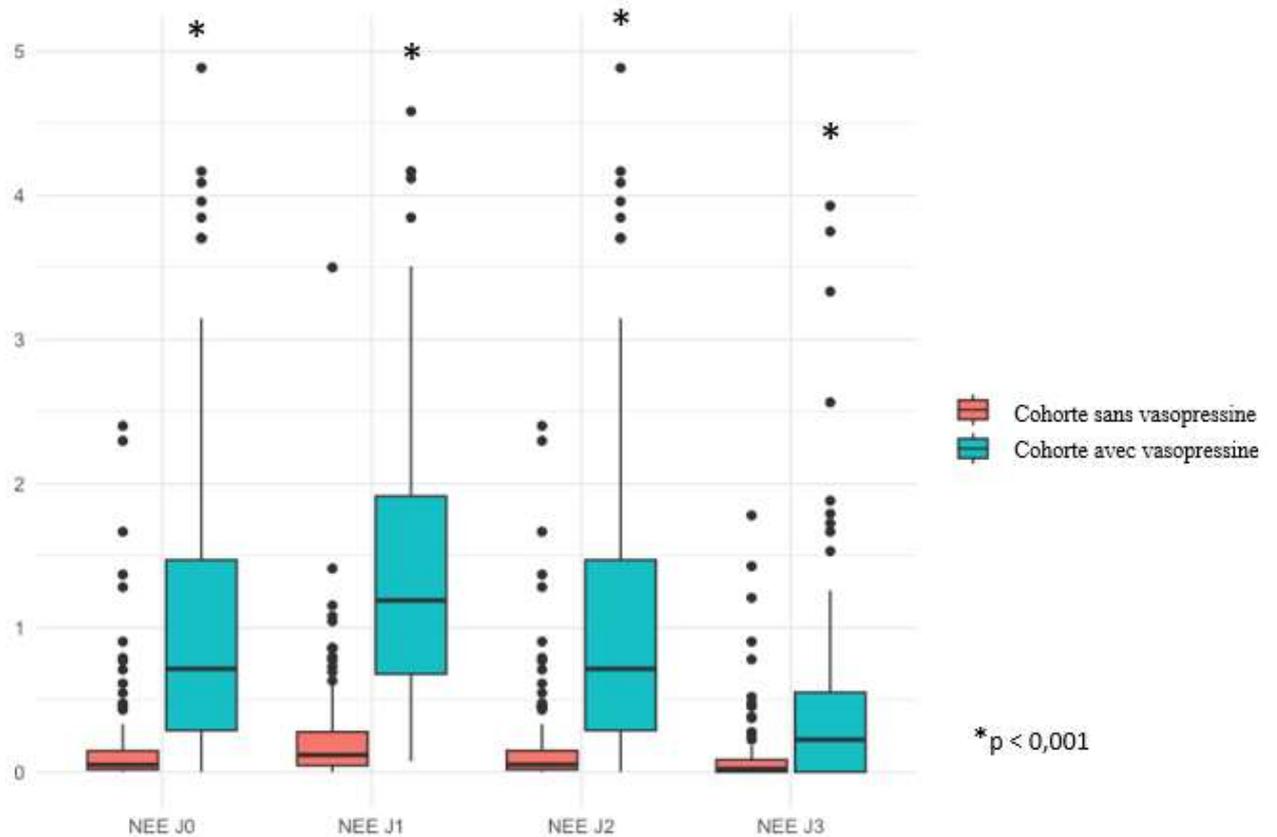
**Tableau 5 : Recours aux vasopresseurs durant les 72 premières heures**

	Pas de vasopressine (N=151)	Vasopressine (N=115)	Valeur p
<b>Vasopresseurs à l'inclusion (<math>\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}</math>)</b>			
<b>Noradrénaline</b>	0.10 [0.04-0.26]	0.43 [0.12-0.99]*	<0.001
<b>Adrénaline</b>	0	0	-
<b>NEE</b>			
<b>J0</b>	0.05 [0.02; 0.16]	0.72 [0.29; 1.54]	<0.001
<b>J1</b>	0.12 [0.05; 0.28]	1.24 [0.70; 2.62]	<0.001
<b>J2</b>	0.05 [0.02; 0.15]	0.72 [0.29; 1.54]	<0.001
<b>J3</b>	0.02 [0.00; 0.08]	0.22 [0.00; 0.55]	<0.001
<b>Traitement adjuvant dans les 72h</b>			
<b>Hydrocortisone</b>	65 (43)	98 (85)	<0.001
<b>Bleu de méthylène</b>	0	16 (14)	<0.001
<b>Hydroxocobalamine</b>	3 (2)	2 (2)	1

Données exprimées sous forme de médiane [intervalle interquartile]

Légende : NEE : Dose noradrénaline équivalente

Figure 7 : diagramme box plot du NEE sur les 72 premières heures



Légende : NEE : Dose Noradrénaline équivalente

Le box plot (figure 7) permet d'illustrer la différence majeure et constante du NEE entre les deux groupes, aussi bien par la médiane du NEE que par ses valeurs extrêmes.

L'analyse par l'ANOVA des mesures répétées mixte montrait une augmentation de la NEE dans les 2 groupes, avec un pic à J1, puis une décroissance à des J2.

## B. Complication durant le séjour

Il existait une différence significative dans le nombre de Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique (PAVM) pour les patients ayant reçu de la vasopressine (n= 56/115, 49.1% vs n= 52/151, 34,4%). Les patients sous vasopressine présentaient également plus de fibrillation atriale ou de tachycardie ventriculaire (respectivement n= 38/115, 33.3% vs n= 32/151, 21.2% et n= 12/115, 10.5% vs n= 3/151, 2.6%). La durée du séjour en réanimation était significativement plus longue pour les patients sous vasopressine (14.00 [4.5 ;28] vs 8.00 [4 ;18] p= 0,022). Concernant le critère de jugement principal, il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité à 90j (p= 0.59) ; on ne retrouvait pas de différence sur l'incidence des ischémies digestives et digitales (p=0.34 et p=0.70 respectivement), de même pour le recours à l'EER (p=0.88)

**Tableau 6 : Comparaison de survenu de complication**

Complication au cours du séjour	Pas de vasopressine (N=151)	Vasopressine (N=115)	Valeur p
<b>Respiratoire</b>			
IOT	147 (97.3%)	102 (89.5%)	<b>0.016</b>
Trachéotomie	14 (9.3%)	11 (9.6%)	1.000
PAVM	52 (34.4%)	56 (49.1%)	<b>0.022</b>
Durée VM (j)	5 [2 ; 14]	8 [2 ; 17]	0.28
<b>EER, n(%)</b>	68 (45.64%)	54 (47.4%)	0.88
<b>Circulatoire, n(%)</b>			
ECMO	20 (13.2%)	17 (14.9%)	0.83
Ischémie digestive documentée	32 (21.2%)	18 (15.8%)	0.34
Ischémie digitale	5 (3.3%)	2 (1.7%)	0.70
IDM documenté	3 (2%)	3 (2.6%)	1.000
ACR	18 (11.9%)	22 (19.3%)	0.14
AVC	13 (8.7%)	7 (6.1%)	0.59
<b>Trouble du Rythme, n(%)</b>			
FA	32 (21.2%)	38 (33.3%)	<b>0.038</b>
TV	3 (2.6%)	12 (10.5%)	<b>0.033</b>
<b>Décès, n(%)</b>	81 (53.6%)	61 (53%)	1.000
<b>EIG</b>	46 (30.4%)	39 (33.9%)	0.64
<b>Durée de séjour (j)</b>			
DMS hôpital	14 [4 ;26]	18 [5;35]	0.21
DMS réanimation	8.00 [4 ;18.]	14 [4;28]	<b>0.022</b>

Données exprimées sous forme de médiane [intervalle interquartile] ou de nombre (%).

**Légende :** PAVM : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique ; ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation ; EER : Epuration Extra Rénale ; IDM : Infarctus du Myocarde ; ACR : Arrêt Cardiorespiratoire ; FA : Fibrillation Atriale ; TV : Tachycardie Ventriculaire ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; EIG : Effet Indésirable Grave ; DMS : Durée Moyenne de Séjour ; VM : Ventilation Mécanique

### 3.4 Survie au cours du séjour

Dans le groupe traité à la vasopressine, la survie à 90 jours a été de 47% (n=55/115), un pourcentage identique à celui observé dans le groupe sans vasopressine (n=70/151, 47% ; P=1). Avant l'application de la pondération, l'analyse des courbes de survie à 90 jours selon la méthode de Kaplan-Meier n'a révélé aucune disparité significative entre les deux groupes (test de log-rank à 0,90).

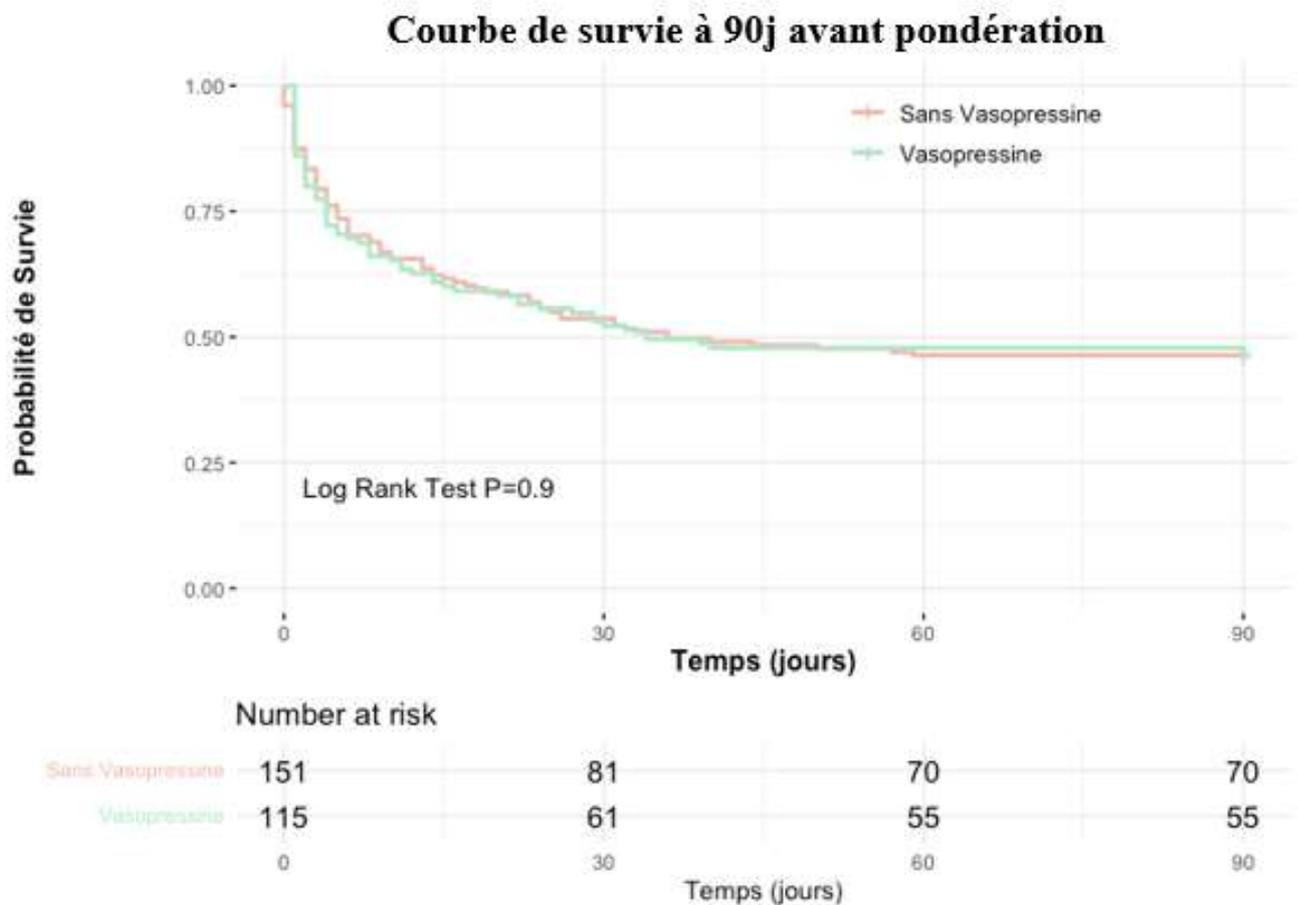


Figure 8 : Courbe de survie à 90 jours

### 3.5 Ajustement par pondération et score de propension

#### A. Ajustement sur la mortalité

Nous avons réalisé une analyse univarié permettant d'identifier les différentes variables associées à la mortalité à 90 jours dans les deux groupes. L'âge, l'antécédent de SCA, la BPCO, la prise de bêta bloquant, le SOFA à l'inclusion et l'admission post chirurgie cardiaque étaient associés à la mortalité à 90 jours (DMS > 0.10). Après ajustement par pondération inversée, l'ensemble des variables avaient une DMS < 0.10 (tableau 7 et Figure 9).

**Tableau 7 : Différence moyenne standardisée avant et après pondération inversé des variables associées à la mortalité à 90j**

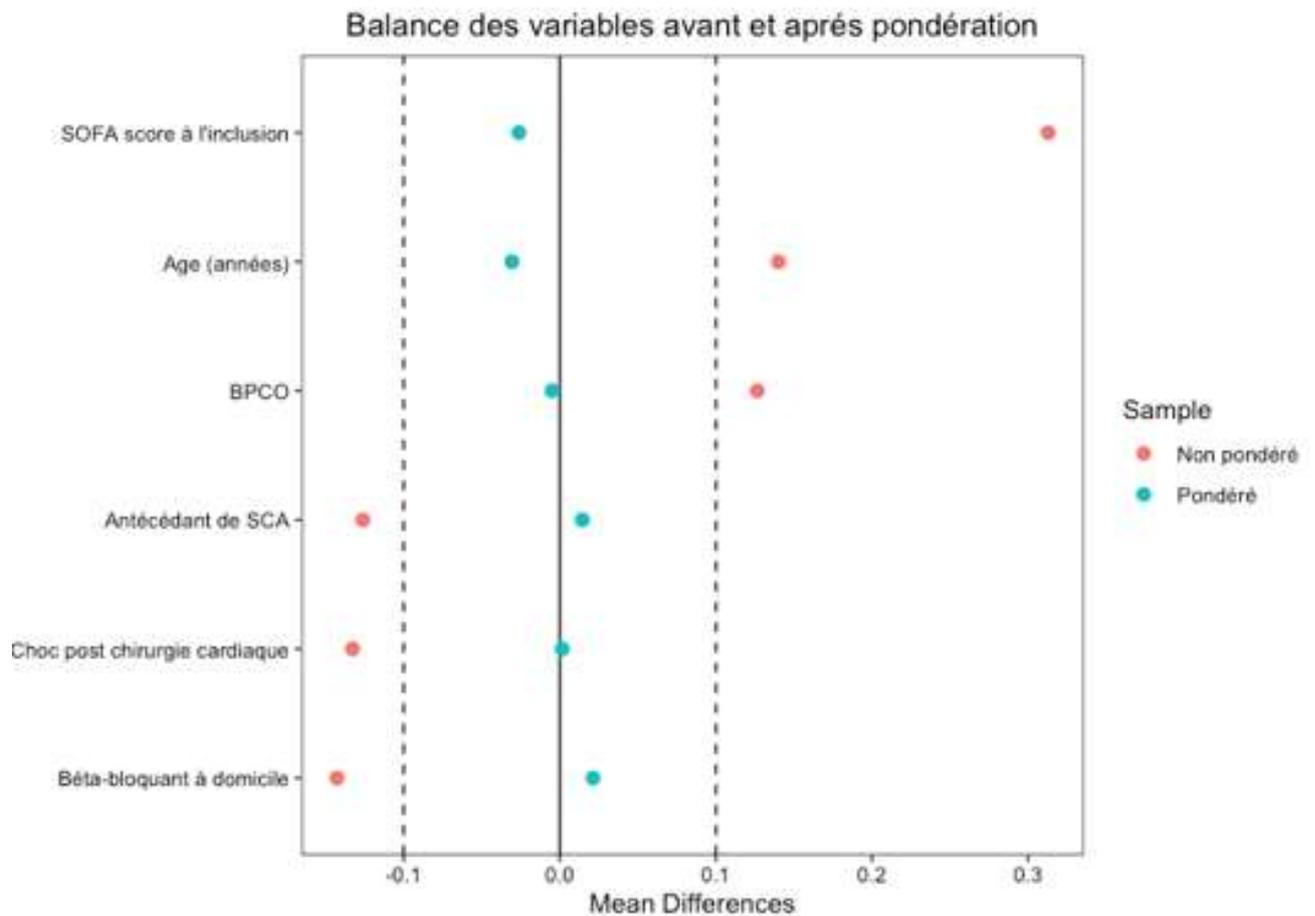
Variables	Avant pondération par IPTW			Après pondération par IPTW		
	No Vasopressine (n=151)	Vasopressine (N=115)	SMD	No vasopressine (N=150)	Vasopressine (N=116)	SMD
Age (années)	65 ± 13	63 ± 13	0.140	65 ± (13)	63 ± (13)	0.031
Syndrome coronarien aigue	22 (14)	18 (16)	0.354	20 (13)	22 (19)	0.039
BPCO	27 (18)	21 (18)	0.337	29 (19)	18 (15)	0.013
Bétabloquant à domicile	57 (37)	45 (39)	0.296	54 (36)	50 (42)	0.044
SOFA score à l'inclusion	13 ± 2.5	10 ± 3.7	0.264	13 ± (2.4)	9.8 ± (4.0)	0.025
Choc post chirurgie cardiaque*	81 (54)	35 (31)	0.189	74 (50)	33 (29)	0.003

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± déviation standard ou en nombres (pourcentages).

*Légende : SMD : Différence Moyenne standardisée*

\*Patients ayant bénéficiés d'une chirurgie cardiaque sous CEC

Figure 9 : love plot avant et après score de propension sur la mortalité à 90j

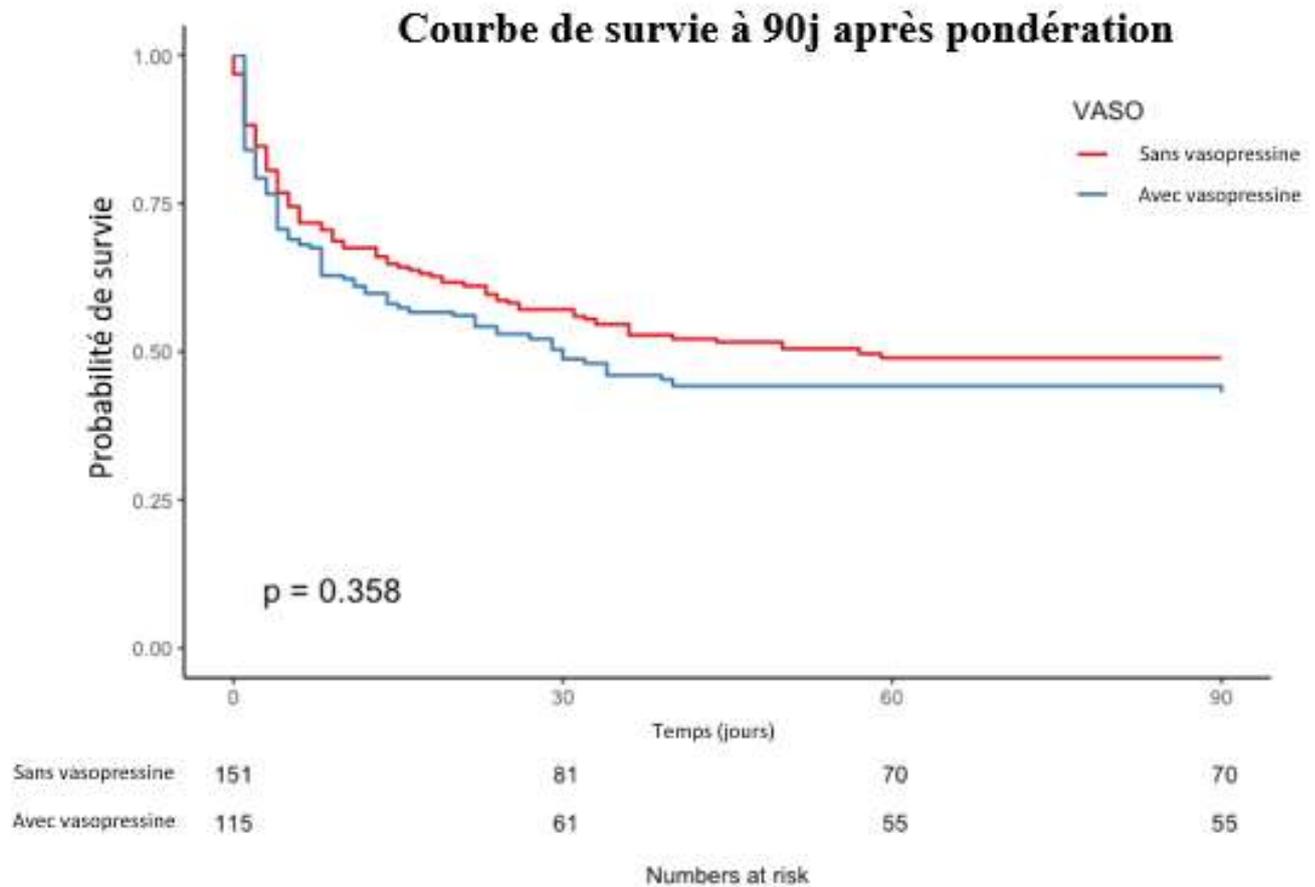


Avant ajustement, la vasopressine n'était pas associée à la mortalité à 90 jours (OR= 0,98 [IC à 95% 0,60-1,59] ;  $P=0,92$ ). Après pondération sur les valeurs univarié associées à la mortalité à 90 jours, la vasopressine n'était pas associée à la mortalité à 90 jours (OR=1,27 [IC à 95% 0,74-2,16] ;  $P=0.40$ ).

## B. Analyse des courbes de survie après pondération

Après pondération sur les facteurs associés à la mortalité, l'analyse des courbes de survie par la méthode de Kaplan-Meier ne retrouvait pas de différence entre les 2 groupes avec un test de Wilcoxon à 0.358 (Figure 10).

Figure 10 : Courbe de survie après pondération



### C. Ajustement sur le critère de jugement secondaire

Dans le groupe vasopressine, l'occurrence d'un EIG était de 34% (n=39/115) avec notamment 18% (n= 18/115) d'ischémie digestive, 1,7% (n= 2/115) d'ischémie digitale, 2,6% (n= 3/115) d'IDM documenté. Les TV était le seul EIG revenu significatif (n=12/115, 10% vs n=3/151, 2.6% ; p= 0.033)

Avant pondération, aucune différence significative n'avait été retrouvée entre les 2 groupes (n=46/151, 30%) vs n=39/115 (34%) ; P=0,64 ; Tableau 6).

L'analyse univarié des différentes variables associées à la survenue d'une EIG est résumé dans le tableau 11. A l'inclusion présence d'un cancer actif, l'IGSII, la créatinine, le taux de lactate et le NEE > 0.97 étaient associée à la mortalité à 90 jours (DMS > 0.10). Après ajustement par pondération inversée, l'ensemble des variables avaient une DMS < 0.10 (tableau 8 et Figure 11).

Variables	Avant pondération par IPTW			Après pondération par IPTW		
	No Vasopressine (n=151)	Vasopressine (n=115)	SMD	No vasopressine (n=182)	Vasopressine (n=84)	SMD
Cancer actif	32 (21)	22 (19)	0.281	38 (21)	19 (22)	0.038
IGSII à l'inclusion	49 ± 16	69 (20)	0.467	56 ± 20	60 ± 29	0.005
Créatinine à l'inclusion	125 ±106	159 (124)	0.158	139 ± 126	137 ±79	0.018
Lactate artériel à l'inclusion	4.2 ± 5.2	5.1 (6.0)	0.495	4.8 ± 5.8	4.8 ±5.0	0.016
NEE > 0.97 à l'inclusion	5 (3)	70 (61)	0.266	51 (29)	24 (29)	0.003

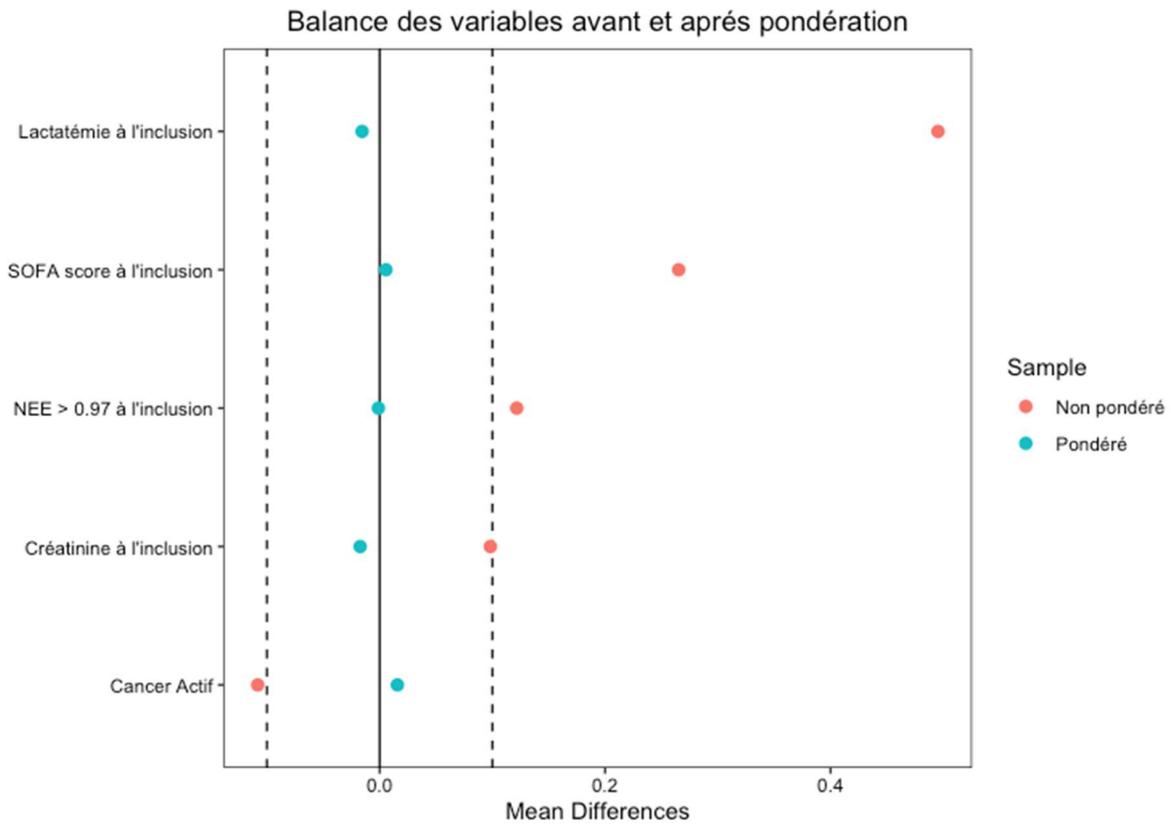
**Tableau 8 : Différence moyenne standardisée avant et après pondération inversé des variables associées à la survenue d'un EIG**

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± déviation standard ou en nombres (pourcentages).

*Légende : SMD : Différence Moyenne standardisée*

\*Patients ayant bénéficiés d'une chirurgie cardiaque sous CEC

**Figure 11 : Différence moyenne standardisée avant et après pondération inversé des variables associées à la survenue d'un EIG**



Avant ajustement, la vasopressine n'était pas associée à survenue d'un EIG (OR= 1,17 [IC à 95% 0,69-1,97] ;  $P=0,60$ ). Après pondération sur les valeurs univarié associées à la survenue d'un EIG, la vasopressine n'était pas associée à la survenue d'un EIG (OR=0.94 [IC à 95% 0,54-1,64] ;  $P=0.80$ ).

## 4 Discussion

Les résultats de notre étude sur l'utilisation de la vasopressine dans les chocs septiques en réanimation après analyse par un score de propension peuvent être résumé par : (1) la mortalité à 90 jours des patients dans le groupe vasopressine était de 53% ; (2) la vasopressine n'était pas associée à la mortalité à 90 jours avant et après pondération ; (3) la vasopressine n'était pas associée à la survenue d'EIG avant et après pondération ; (4) la survenue de fibrillation atriale était plus importante dans le groupe vasopressine.

### *Mortalité dans le choc septique et vasopressine*

Dans notre étude, la mortalité à 90 jours s'est élevée à 53% dans le groupe vasopressine, un résultat en adéquation avec l'incidence de mortalité observée, laquelle varie de 47% à 94% lors de la gestion d'un état de choc septique réfractaire [20]. Cependant, nos résultats diffèrent significativement des données épidémiologiques récentes [5], [50] ainsi que des résultats des études de référence VAST et VANISH, où l'incidence de mortalité était respectivement de 43% et 33% dans les groupes traités à la vasopressine [38], [39].

Cette augmentation notable de la mortalité dans notre étude peut être attribuée à plusieurs facteurs. Tout d'abord, dans l'étude VASST, les patients étaient dans un état moins grave, avec un score APACHE II de 27 et une mortalité prédite de 60%, alors que dans notre étude, le score IGS II médian était de 66, prédisant une mortalité de 79%. De plus, l'administration de vasopressine dans l'étude VASST était initiée précocement au cours de l'état de choc, avec des patients présentant un taux de noradrénaline à  $0.26 \pm 0.27$   $\mu\text{kg}/\text{min}$  comparativement à notre étude où le taux médian de noradrénaline était de 0.43 [0.12-0.99]  $\mu\text{kg}/\text{min}$ . Ces différences dans la gravité de la maladie à l'inclusion ainsi que dans la gestion du choc pourraient expliquer en partie l'écart observé dans les taux de mortalité entre notre étude et les études antérieures.

### ***Association entre vasopressine et mortalité***

Il n'a pas été retrouvé d'association entre mortalité et vasopressine dans notre étude avant pondération (OR= 0,98 [IC à 95% 0,60-1,59] ;  $P=0,92$ ) et après pondération (OR=1,27 [IC à 95% 0,74-2,16] ;  $P=0,40$ ). Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude *VASST*, qui ne retrouvait pas de différence significative sur la mortalité entre les patients recevant de la noradrénaline et ceux recevant de la vasopressine (49.6% vs 43.9%, respectivement;  $p = 0.11$ ), même après analyse multivariées (OR= 0,81 [IC 95% 0.57-1.16]).

De plus, ces résultats sont en conformité avec les différentes méta-analyse sur l'utilisation de la vasopressine en réanimation [40], [51]

Cependant, il semblerait que la vasopressine puisse améliorer la mortalité au sein de certains sous-groupes de patients. Une étude post hoc de l'étude *VASST*, se penchant sur l'interaction entre les corticoïdes et la vasopressine, a révélé une réduction de la mortalité chez les patients traités à l'hydrocortisone en association avec la vasopressine par rapport à ceux recevant la même corticothérapie sous noradrénaline (36% vs 45%,  $p=0.03$ ) [52]. Dans notre étude, cette association n'a pas été observée, probablement en raison du fait que les patients du groupe traité à la vasopressine ont reçu davantage d'hydrocortisone (98/115, 85% vs. 63/151, 43% ;  $p<0.001$ ).

### ***Association entre vasopressine et complications au cours de l'hospitalisation***

Dans notre étude, la vasopressine n'était pas associée à la survenue d'un EIG avant (OR= 1,17 [IC à 95% 0,69-1,97] ;  $P=0,60$ ) et après pondération (OR=0.94 [IC à 95% 0,54-1,64] ;  $P=0,80$ ). Sur les 39 EIGs, 15,8% ( $n=18/115$ ) concernaient les ischémies digestives documentées et 10,5% ( $n=12/115$ ) la survenue d'un trouble du rythme grave soutenu. Dans l'étude *VASST* : la survenue des EIGs était de 10,3 % avec notamment un taux d'ischémie digestive de 2,3% et de 2% pour les troubles du rythmes graves.

L'occurrence des EIGs dans notre étude semble également plus importante que dans la méta-analyse réalisée par l'ESICM incluant notamment les études *VANISH* et *VASST* où la survenue d'EIG était plus faible de l'ordre 10% pour le groupe vasopressine, 12% pour le groupe

noradrénaline, sans démontré de différence entre les deux groupe également (RR = 0.90; 95% CI 0.49–1.67; P = 0.75)[51].

### *Association entre vasopressine et fibrillation atriale*

Dans notre étude, nous avons observé une association entre l'utilisation de la vasopressine et l'incidence de troubles du rythme cardiaque, en particulier la fibrillation auriculaire (FA) et la tachycardie ventriculaire (TV) (n=38/115, 33.3% vs n=32/151, 21.2% et n=12/115, 10.5% vs n=3/151, 2.6%). Ces troubles du rythme cardiaque présentent des mécanismes physiopathologiques différents et ont des pronostics variés. Ces résultats contrastent avec ceux de l'étude VANCS, qui a montré une diminution de l'incidence de la FA (63.8% vs. 82.1%; P = 0.0004) [47]. De plus, les effets connus de la vasopressine via ses récepteurs V1A sur le cœur sont généralement associés à une diminution de la fréquence cardiaque [56].

Dans notre étude, l'augmentation de l'incidence de la FA dans le groupe vasopressine peut probablement être attribuée à la gravité des patients et à l'avancement de l'état de choc. En effet, l'incidence de la FA dans le contexte du choc septique est d'environ 30% [53]. De plus, il est important de noter que l'incidence de la FA dans l'étude VANCS était considérablement plus élevée que celle rapportée dans la littérature concernant les chirurgies cardiaques sous circulation extracorporelle (avec une incidence variant généralement de 20 à 30%), ce qui pourrait expliquer la réduction de l'incidence de la FA observée dans cette étude spécifique.

### ***Limites de l'étude***

Cette étude est une étude monocentrique, de patients hospitalisés dans la Réanimation CTVR du CHU d'Amiens, ce qui peut créer un biais dit effet centre. L'absence de résultat significatif pourrait aussi être expliqué par nos effectifs de patient faible, entraînant un manque de puissance de l'étude.

De par son design, cette étude comporte inévitablement des pertes de données inhérentes aux cohortes rétrospectives. Ce biais a été limité par l'utilisation de la technique d'imputation de données multiples.

Il existait également un biais de sélection dans notre cohorte rétrospective, significativement moins grave que la cohorte prospective. Cela peut être expliqué par les critères d'inclusion asymétrique de cette étude, avec d'une part des patients inclus dès le diagnostic de choc et l'introduction de la noradrénaline dans le groupe sans vasopressine, alors que l'inclusion des patients sous vasopressine était par définition sous-tendue à l'introduction de vasopressine, laquelle est utilisé lorsque les thérapeutiques habituelles sont insuffisantes. Ce biais n'altère cependant pas la qualité de notre étude, qui a réussi à démontrer une absence de différence sur la mortalité malgré une gravité plus importante.

De même, l'administration de vasopressine n'était soumise à aucune protocolisation, que ce soit pour son introduction initiale, ou pour les doses utilisées qui étaient uniquement soumise aux limites fournies par son AMM. Des études récentes montrent également que la précocité d'administration de la vasopressine peut avoir un impact sur la mortalité

Enfin, l'utilisation du score de propension permet certes une pondération des éventuels facteurs confondants, mais il persiste une possibilité que des paramètres non monitorés durant cette étude aient un impact sur nos critères de jugement, créant un risque de biais de confusion.

## 5 Conclusion

Notre étude évaluant l'intérêt à l'utilisation de la vasopressine dans le choc septique n'a montré aucune différence significative en ce qui concerne la mortalité à 90 jours entre les groupes traités par vasopressine et ceux qui ne l'ont pas été, avec des résultats similaires concernant les effets indésirables graves.

Ces résultats restaient présents après l'utilisation d'un score de propension. La réalisation d'études multicentriques randomisées, dans une population sélectionnée pourrait avoir un intérêt afin de déterminer la place de la vasopressine dans le choc réfractaire.



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux mécanismes d'action des catécholamines et recommandations.....	24
Tableau 2 : Effet de la vasopressine sur les sous types de récepteurs.....	27
Tableau 3 : Posologie recommandée du Reverpleg .....	31
Tableau 4 : Caractéristiques initiales .....	39
Tableau 5 : Recours aux vasopresseurs durant les 72 premières heures .....	40
Tableau 6 : Comparaison de survenu de complication .....	42
Tableau 7 : Différence moyenne standardisée avant et après pondération inversé des variables associées à la mortalité à 90j .....	44
Tableau 8 : Différence moyenne standardisée avant et après pondération inversé des variables associées à la survenue d'un EIG .....	47

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Arbre diagnostic du choc septique [1] .....	19
Figure 2 : Relation $TaO_2 / VO_2$ .....	21
Figure 3 : Cascade de l'inflammation .....	23
Figure 4 : Effets physiologique de la vasopressine .....	28
Figure 5 : action sur les cellules musculaires lisses .....	28
Figure 6 : diagramme de flux .....	37
Figure 7 : diagramme box plot du NEE sur les 72 premières heures .....	41
Figure 8 : Courbe de survie à 90 jours .....	43
Figure 9 : love plot avant et après score de propension sur la mortalité à 90j .....	45
Figure 10 : Courbe de survie après pondération .....	46
Figure 11 : Différence moyenne standardisée avant et après pondération inversé des variables associées à la survenue d'un EIG .....	48

## REFERENCES

- [1] M. Singer *et al.*, « The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) », *JAMA*, vol. 315, n° 8, p. 801-810, févr. 2016, doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] M. Cecconi *et al.*, « Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine », *Intensive Care Med.*, vol. 40, n° 12, p. 1795-1815, déc. 2014, doi: 10.1007/s00134-014-3525-z.
- [3] Y. Sakr *et al.*, « Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study », *Crit. Care Med.*, vol. 34, n° 3, p. 589-597, mars 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000201896.45809.E3.
- [4] D. De Backer *et al.*, « Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock », *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, n° 9, p. 779-789, mars 2010, doi: 10.1056/NEJMoa0907118.
- [5] J. P. Quenot, A. Pavon, I. Fournel, S. D. Barbar, et R. Bruyère, « Le choc septique de l'adulte en France : vingt ans de données épidémiologiques », *Réanimation*, vol. 24, n° 3, p. 303-309, mai 2015, doi: 10.1007/s13546-015-1062-6.
- [6] A. Babaev *et al.*, « Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock », *JAMA*, vol. 294, n° 4, p. 448-454, juill. 2005, doi: 10.1001/jama.294.4.448.
- [7] C. J. Paoli, M. A. Reynolds, M. Sinha, M. Gitlin, et E. Crouser, « Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States—An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level\* », *Crit. Care Med.*, vol. 46, n° 12, p. 1889, déc. 2018, doi: 10.1097/CCM.0000000000003342.
- [8] C. Fleischmann-Struzek *et al.*, « Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis », *Intensive Care Med.*, vol. 46, n° 8, p. 1552-1562, 2020, doi: 10.1007/s00134-020-06151-x.
- [9] P. T. Schumacker et S. M. Cain, « The concept of a critical oxygen delivery », *Intensive Care Med.*, vol. 13, n° 4, p. 223-229, 1987, doi: 10.1007/BF00265110.
- [10] F. Uhel, J.-M. Tadié, et Y. Le Tulzo, « Choc septique : mécanismes du décès », *Réanimation*, vol. 24, n° S2, p. 352-360, janv. 2015, doi: 10.1007/s13546-015-1019-1.
- [11] B. K. Saha et S. L. Burns, « The Story of Nitric Oxide, Sepsis and Methylene Blue: A Comprehensive Pathophysiologic Review », *Am. J. Med. Sci.*, vol. 360, n° 4, p. 329-337, oct. 2020, doi: 10.1016/j.amjms.2020.06.007.
- [12] D. W. Landry *et al.*, « Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock », *Circulation*, vol. 95, n° 5, p. 1122-1125, mars 1997, doi: 10.1161/01.cir.95.5.1122.
- [13] L. Evans *et al.*, « Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 », *Crit. Care Med.*, vol. 49, n° 11, p. e1063, nov. 2021, doi: 10.1097/CCM.0000000000005337.

- [14] D. De Backer, J. Creteur, E. Silva, et J.-L. Vincent, « Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? », *Crit. Care Med.*, vol. 31, n° 6, p. 1659, juin 2003, doi: 10.1097/01.CCM.0000063045.77339.B6.
- [15] J. Cui *et al.*, « The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis », *Ann. Intensive Care*, vol. 9, n° 1, p. 27, févr. 2019, doi: 10.1186/s13613-019-0501-3.
- [16] T. Avni, A. Lador, S. Lev, L. Leibovici, M. Paul, et A. Grossman, « Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis », *PLOS ONE*, vol. 10, n° 8, p. e0129305, août 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0129305.
- [17] B. Regnier, D. Safran, J. Carlet, et B. Teisseire, « Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock », *Intensive Care Med.*, vol. 5, n° 3, p. 115-120, sept. 1979, doi: 10.1007/BF01683192.
- [18] J. A. Myburgh *et al.*, « A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients », *Intensive Care Med.*, vol. 34, n° 12, p. 2226-2234, déc. 2008, doi: 10.1007/s00134-008-1219-0.
- [19] I. Cinel, U. S. Kasapoglu, F. Gul, et R. P. Dellinger, « The initial resuscitation of septic shock », *J. Crit. Care*, vol. 57, p. 108-117, juin 2020, doi: 10.1016/j.jcrc.2020.02.004.
- [20] E. Bassi, M. Park, et L. C. P. Azevedo, « Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock », *Crit. Care Res. Pract.*, vol. 2013, p. 654708, 2013, doi: 10.1155/2013/654708.
- [21] J. Benbenishty, C. Weissman, C. L. Sprung, M. Brodsky-Israeli, et Y. Weiss, « Characteristics of patients receiving vasopressors », *Heart Lung J. Crit. Care*, vol. 40, n° 3, p. 247-252, 2011, doi: 10.1016/j.hrtlng.2010.04.007.
- [22] A. Khanna *et al.*, « Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock », *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, n° 5, p. 419-430, août 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1704154.
- [23] S. M. Brown *et al.*, « Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy », *Chest*, vol. 143, n° 3, p. 664-671, mars 2013, doi: 10.1378/chest.12-1106.
- [24] A. Kimmoun, E. Novy, T. Auchet, N. Ducrocq, et B. Levy, « Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 19, n° 1, p. 175, avr. 2015, doi: 10.1186/s13054-015-0896-7.
- [25] D. A. Heck et D. B. Bylund, « Mechanism of down-regulation of alpha-2 adrenergic receptor subtypes », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 282, n° 3, p. 1219-1227, sept. 1997.
- [26] J. Akinaga *et al.*, « Differential phosphorylation, desensitization, and internalization of  $\alpha$ 1A-adrenoceptors activated by norepinephrine and oxymetazoline », *Mol. Pharmacol.*, vol. 83, n° 4, p. 870-881, avr. 2013, doi: 10.1124/mol.112.082313.
- [27] H. N. Coleman, E. H. Sonnenblick, et E. Braunwald, « Mechanism of norepinephrine-induced stimulation of myocardial oxygen consumption », *Am. J. Physiol.*, vol. 221, n° 3, p. 778-783, sept. 1971, doi: 10.1152/ajplegacy.1971.221.3.778.

- [28] R. F. Stolk, T. van der Poll, D. C. Angus, J. G. van der Hoeven, P. Pickkers, et M. Kox, « Potentially Inadvertent Immunomodulation: Norepinephrine Use in Sepsis », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 194, n° 5, p. 550-558, sept. 2016, doi: 10.1164/rccm.201604-0862CP.
- [29] R. Domizi *et al.*, « Relationship between norepinephrine dose, tachycardia and outcome in septic shock: A multicentre evaluation », *J. Crit. Care*, vol. 57, p. 185-190, juin 2020, doi: 10.1016/j.jcrc.2020.02.014.
- [30] M. Agael, K. De Vasconcellos, et D. Skinner, « Early catecholamine dose as a predictor of outcome among patients in a multidisciplinary intensive care unit », *South Afr. Med. J. Suid-Afr. Tydskr. Vir Geneesk.*, vol. 111, n° 7, p. 674-679, juin 2021, doi: 10.7196/SAMJ.2021.v111i7.14385.
- [31] S. E. J. Golzari et A. Mahmoodpoor, « Decatecholaminization and calcium sensitizers in critically ill patients », *Res. Cardiovasc. Med.*, vol. 3, n° 1, p. e16714, févr. 2014, doi: 10.5812/cardiovascmed.16714.
- [32] A. Rudiger et M. Singer, « Decatecholaminisation during sepsis », *Crit. Care*, vol. 20, n° 1, p. 309, oct. 2016, doi: 10.1186/s13054-016-1488-x.
- [33] M. Leone *et al.*, « Multimodal strategy to counteract vasodilation in septic shock », *Anaesth. Crit. Care Pain Med.*, vol. 42, n° 3, p. 101193, juin 2023, doi: 10.1016/j.accpm.2023.101193.
- [34] S. R. Goldsmith, « Vasopressin as vasopressor », *Am. J. Med.*, vol. 82, n° 6, p. 1213-1219, juin 1987, doi: 10.1016/0002-9343(87)90228-2.
- [35] D. W. Landry et J. A. Oliver, « The ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog », *J. Clin. Invest.*, vol. 89, n° 6, p. 2071-2074, juin 1992, doi: 10.1172/JCI115820.
- [36] A. L. Salzman, A. Vromen, A. Denenberg, et C. Szabó, « K(ATP)-channel inhibition improves hemodynamics and cellular energetics in hemorrhagic shock », *Am. J. Physiol.*, vol. 272, n° 2 Pt 2, p. H688-694, févr. 1997, doi: 10.1152/ajpheart.1997.272.2.H688.
- [37] P. Forrest, « Vasopressin and shock », *Anaesth. Intensive Care*, vol. 29, n° 5, p. 463-472, oct. 2001, doi: 10.1177/0310057X0102900503.
- [38] J. A. Russell, P. C. Hébert, J. T. Granton, et D. Ayers, « Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock », *N Engl J Med*, 2008.
- [39] A. C. Gordon *et al.*, « Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial », *JAMA*, vol. 316, n° 5, p. 509, août 2016, doi: 10.1001/jama.2016.10485.
- [40] G. Gamper *et al.*, « Vasopressors for hypotensive shock », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2016, n° 2, p. CD003709, févr. 2016, doi: 10.1002/14651858.CD003709.pub4.
- [41] R. M. Edwards, W. Trizna, et L. B. Kinter, « Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists », *Am. J. Physiol.*, vol. 256, n° 2 Pt 2, p. F274-278, févr. 1989, doi: 10.1152/ajprenal.1989.256.2.F274.
- [42] B. M. Patel, D. R. Chittock, J. A. Russell, et K. R. Walley, « Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock », *Anesthesiology*, vol. 96, n° 3, p. 576-582, mars 2002, doi: 10.1097/00000542-200203000-00011.

- [43] G. L. Sacha *et al.*, « Predictors of response to fixed-dose vasopressin in adult patients with septic shock », *Ann. Intensive Care*, vol. 8, n° 1, p. 35, mars 2018, doi: 10.1186/s13613-018-0379-5.
- [44] O. Lesur, E. Delile, P. Asfar, et P. Radermacher, « Hemodynamic support in the early phase of septic shock: a review of challenges and unanswered questions », *Ann. Intensive Care*, vol. 8, n° 1, p. 102, oct. 2018, doi: 10.1186/s13613-018-0449-8.
- [45] M. W. Dünser *et al.*, « Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors », *Crit. Care Med.*, vol. 31, n° 5, p. 1394-1398, mai 2003, doi: 10.1097/01.CCM.0000059722.94182.79.
- [46] M. Nagendran *et al.*, « Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials », *Intensive Care Med.*, vol. 45, n° 6, p. 844-855, juin 2019, doi: 10.1007/s00134-019-05620-2.
- [47] L. A. Hajjar *et al.*, « Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery », *Anesthesiology*, vol. 126, n° 1, p. 85-93, janv. 2017, doi: 10.1097/ALN.0000000000001434.
- [48] J. A. Russell *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 Lond. Engl.*, vol. 21, n° 1, p. 213, août 2017, doi: 10.1186/s13054-017-1798-7.
- [49] Y. Kotani, A. Di Gioia, G. Landoni, A. Belletti, et A. K. Khanna, « An updated “norepinephrine equivalent” score in intensive care as a marker of shock severity », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 27, n° 1, p. 29, janv. 2023, doi: 10.1186/s13054-023-04322-y.
- [50] J.-P. Quenot *et al.*, « The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 17, n° 2, p. R65, avr. 2013, doi: 10.1186/cc12598.
- [51] A. Polito, E. Parisini, Z. Ricci, S. Picardo, et D. Annane, « Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis », *Intensive Care Med.*, vol. 38, n° 1, p. 9-19, janv. 2012, doi: 10.1007/s00134-011-2407-x.
- [52] J. A. Russell *et al.*, « Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock », *Crit. Care Med.*, vol. 37, n° 3, p. 811-818, mars 2009, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181961ace.
- [53] R. Meierhenrich *et al.*, « Incidence and prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with septic shock: a prospective observational study », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 14, n° 3, p. R108, 2010, doi: 10.1186/cc9057.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Score SOFA.

**Tableau 9.1** Score SOFA

Type de défaillance	Points				
	0	1	2	3	4
Pulmonaire PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 400	301–400	201–300	101–200 et ventilation	≤ 100 et ventilation
Hématologique Plaquettes (Giga/l)	> 150	101–150	51–100	21–50	≤ 20
Hépatique Bilirubinémie : μmol/l mg/dl	< 20 < 1,2	20–32 1,2–1,9	33–101 2,0–5,9	102–204 6,0–11,9	> 204 > 12,0
Cardiovasculaire	PAM ≥ 70 mm Hg	PAM < 70 mm Hg	DOPA ≤ 5 μg/ kg/min OU dobutamine	DOPA > 5 μg/kg/min OU adrénaline ≤ 0,1 μg/kg/min OU noradrénaline ≤ 0,1 μg/kg/min	DOPA > 5 μg/kg/min OU adrénaline > 0,1 μg/kg/min OU noradrénaline > 0,1 μg/kg/min
Neurologique Score de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Rénal Créatinine μmol/l mg/dl Diurèse	< 110 < 1,2	110–170 1,2–1,9	171–299 2,0–3,4	300–440 3,5–4,9 OU < 500 ml/j	> 440 > 5,0 OU < 200 ml/j

DOPA = dopamine; FiO<sub>2</sub> = fraction d'oxygène dans l'air inspiré; PAM = pression artérielle moyenne; PaO<sub>2</sub> = pression partielle du sang artériel en oxygène.



**PRONOSTIC DE LA VASOPRESSINE DANS LES ETATS DE CHOC VASOPLEGIQUE :  
ETUDE RETROSPECTIVE AVEC PONDERATION INVERSEE**

**Résumé :**

**Introduction :** Le choc septique est une pathologie grave dont la mortalité reste à ce jour élevée malgré une amélioration de sa prise en charge. Celle-ci repose notamment sur l'utilisation de la noradrénaline. Elle présente toutefois des limites en termes d'efficacité et de sécurité notamment à haute dose. La vasopressine constitue une alternative intéressante, et est récemment devenue un traitement de seconde ligne dans le traitement du choc septique.

**Objectif :** Cette étude vise à évaluer la sécurité de la vasopressine dans la prise en charge du choc septique

**Méthode :** Nous avons réalisé une étude monocentrique de cohorte rétrospective sur les patients atteints d'un choc septique admis en Réanimation CTVR au CHU d'Amiens. Les patients étaient répartis en deux groupes selon l'administration ou non de vasopressine. Les éventuelles différences entre les groupes étaient pondérées par un score de propension. Le critère de jugement principal était la mortalité à 90 jours. Le critère de jugement secondaire était un critère composite des événements indésirables graves.

**Résultats :** Un total de 266 patients a été recruté. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes sur la mortalité avant pondération ( $n=81/151$ , 53.6% vs  $61/115$ , 53%,  $p=1.000$ ; OR= 0,98 [IC à 95% 0,60-1,59];  $P=0,92$ ). Après pondération, la vasopressine n'était pas associée à la mortalité à 90 jours (OR=1,27 [IC à 95% 0,74-2,16];  $P=0,40$ ). Concernant les EIGs, les patients sous vasopressine présentaient plus de fibrillation atriale et de tachycardie ventriculaire (respectivement  $n=38/115$ , 33.3% vs  $n=32/151$ , 21.2% et  $n=12/115$ , 10.5% vs  $n=3/151$ , 2.6%), mais globalement la vasopressine n'était pas associée à la survenue d'un EIG avant pondération (OR= 1,17 [IC à 95% 0,69-1,97];  $P=0,60$ ) et également après pondération (OR=0.94 [IC à 95% 0,54-1,64];  $P=0,80$ ).

**Conclusion :** Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les patients traités ou non par vasopressine concernant la mortalité à 90 jours et la survenue d'EIG.

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

**Abstract:**

**Background:** Septic shock is a serious condition with persistently high mortality rates despite improvements in its management. Noradrenaline is a key component of treatment, but it has limitations in terms of both efficacy and safety, particularly at high doses. Vasopressin has emerged as a promising alternative and has recently become a second-line treatment for septic shock.

**Objective:** This study aims to assess the safety of vasopressin in the management of septic shock.

**Methods:** We conducted a retrospective, single-center cohort study involving septic shock patients admitted to the CTVR Intensive Care Unit at the University Hospital of Amiens. Patients were divided into two groups based on the administration of vasopressin or not. Propensity scores were used to account for potential differences between the groups. The primary outcome was 90-day mortality, and the secondary outcome was a composite of severe adverse events.

**Results:** A total of 266 patients were included. There was no significant difference in mortality between the two groups before propensity score weighting ( $n=81/151$ , 53.6% vs.  $n=61/115$ , 53%,  $p=1.000$ ; OR=0.98 [95% CI 0.60-1.59];  $p=0.92$ ). After propensity score weighting, vasopressin was not associated with 90-day mortality (OR=1.27 [95% CI 0.74-2.16];  $p=0.40$ ). Regarding adverse events, patients receiving vasopressin showed a higher incidence of atrial fibrillation and ventricular tachycardia ( $n=38/115$ , 33.3% vs.  $n=32/151$ , 21.2%, and  $n=12/115$ , 10.5% vs.  $n=3/151$ , 2.6%, respectively). However, overall, vasopressin was not associated with adverse events before propensity score weighting (OR=1.17 [95% CI 0.69-1.97];  $p=0.60$ ) and remained non-associated after propensity score weighting (OR=0.94 [95% CI 0.54-1.64];  $p=0.80$ )

**Key Words:** septic shock, vasopressin, catecholamin, mortality, severe adverse effect