



HAL
open science

**Utilisation de la vasopressine dans le choc septique :
étude rétrospective comparative noradrénaline versus
noradrénaline-vasopressine au CHU d'Amiens-Picardie “
VASONORA ”**
Bertrand Fontaine

► **To cite this version:**

Bertrand Fontaine. Utilisation de la vasopressine dans le choc septique : étude rétrospective comparative noradrénaline versus noradrénaline-vasopressine au CHU d'Amiens-Picardie “ VASONORA ”. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04757629

HAL Id: dumas-04757629

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04757629v1>

Submitted on 29 Oct 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°2024 - 142

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Anesthésie-Réanimation et Médecine Péri-opératoire

UTILISATION DE LA VASOPRESSINE DANS LE CHOC SEPTIQUE :
étude rétrospective comparative Noradrénaline versus
Noradrénaline-Vasopressine au CHU d'Amiens-Picardie « VASONORA »

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2024 à 18h
par **Bertrand FONTAINE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB

Monsieur le Docteur Matthieu METZELARD

Monsieur le Docteur Thomas LEFEBVRE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Michaël BERNASINSKI

REMERCIEMENTS

À mon Maître et Président de Jury,

Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Anesthésie-Réanimation)

Chef du Pôle Anesthésie-Réanimation du CHU d'Amiens Picardie

Chef de service d'Anesthésie

Chef de service de Réanimation Polyvalente

Assesseur du Troisième Cycle des Études Médicales UFR de Médecine

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

CHU Amiens-Picardie

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre enseignement tout au long de mon parcours.

Votre expertise et votre dévouement à notre spécialité sont une source d'inspiration.

Je vous prie d'accepter mes remerciements les plus sincères et l'assurance de ma haute considération.

À mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB

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

CHU Amiens-Picardie

Vous me faites l'honneur d'être membre du jury et de juger ce travail.
Je vous remercie sincèrement de votre soutien au cours de mon internat.
Votre sagesse et votre empathie continueront à m'inspirer tout au long de
ma carrière.

À mon Juge,

Monsieur le Docteur Matthieu METZELARD

*Praticien Hospitalier
Service de Réanimation Chirurgicale*

CHU Amiens-Picardie

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.
Ton empathie et ton engagement passionné envers le métier de réanimateur
font de toi un exemple.
Je t'adresse mes sincères remerciements.

À mon Juge,

Monsieur le Docteur Thomas LEFEBVRE,

Chef de Clinique

Service d'Anesthésie-Réanimation

CHU Amiens-Picardie

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Je t'adresse mes sincères remerciements pour l'enseignement que tu m'as prodigué, ta bienveillance et ta confiance.

Ta connaissance de la physiologie et l'application que tu en fais m'impressionnent.

Avec toute mon admiration.

À mon Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Michaël BERNASINSKI

Praticien Hospitalier

Service de Réanimation Cardiaque Vasculaire Thoracique

CHU Amiens-Picardie

Tu m'as fait l'honneur de m'épauler tout au long de cette étude.

Ton soutien, ta bienveillance et ta disponibilité m'ont été d'une aide précieuse.

J'espère que ce travail correspondra à tes attentes.

À mes parents, pour leur soutien indéfectible tout au long de ces études et pour leur amour. Vous m'avez inculqué les valeurs du travail qui m'ont amené jusqu'ici, je vous en suis éternellement reconnaissant.

À mon grand-frère, Vincent, pour ta relecture et tes conseils avisés. Tu représentes pour moi une source d'inspiration continue et j'espère être, un jour, un aussi bon anesthésiste que toi.

À Stéphanie, pour ta bienveillance et ta bonne humeur.

Au petit Hector, que j'ai hâte de voir grandir

À mes grands-parents, j'espère vous rendre fiers de moi.

À Marc, mon pote depuis toujours, merci de me faire rire quotidiennement et j'espère vivre encore plein de bons moments avec toi. À Helen, merci pour ton aide pour la mise en page.

À Guillaume et Waël, mes 2 autres acolytes, bientôt ce sera votre tour, on a parcouru un sacré chemin depuis le lycée. J'ai hâte de vous revoir.

À Richard, ce fut un vrai plaisir d'être ton co-interne, merci d'avoir égayé toutes ces journées partagées ensemble.

À François, pour les sessions de jeux partagées ensemble et à notre amitié.

À Chloé, tu me divertis toujours autant avec histoires. J'espère que tu t'épanouis à Paris.

À Mehdi, Ridwane, Claire, Emma, Jean, Rémi, Max-Paul mes compagnons de promo et aux plus jeunes internes que je n'ai pas cités, je pense notamment à Louis, Baptiste, Adrien, Célestin, David, Alexandre, Justine, Issam, Thomas... merci pour tous les bons moments passés ensemble.

À Dimitri, pour tout ce que tu m'as appris au CHAM et à St Quentin.

À Pépite, pour tes ronronnements qui m'ont grandement apaisé pendant la rédaction de cette thèse.

Aux différentes équipes hospitalières que j'ai côtoyées et à tout ce qu'elles ont pu m'apprendre.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADH : Hormone antidiurétique

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ATP : Adénosine triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVP : Arginine vasopressine

CCL1/2 : Ligand de la chemokine 1/2

CJP : Critère de jugement principal

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

COMT : Catéchol-O-méthyl-transférase

COX-2 : Cyclo-oxygénase-2

CTVR : Cardiaque, thoracique, vasculaire et respiratoire

CXCL10 : Motif C-X-C du ligand 10 de la chémokine

DAMPs : Motifs moléculaires associés aux dommages

DO2 : Délivrance en oxygène

EER : Épuration extra-rénale

EIG : Évènement indésirable grave

ERO2 : Extraction en oxygène

ESICM : Société européenne de médecine intensive/réanimation

FC : Fréquence cardiaque

GCS : Echelle de coma de Glasgow

GMPc : Guanosine monophosphate cyclique

IGS2 : Index de Gravité Simplifiée 2

IMC : Indice de masse corporelle

IOT : Intubation oro-trachéale

IRA : Insuffisance rénale aiguë
MDSC : Cellule myéloïde suppressive
MEWS : Score d'alerte précoce modifié
MAO : Monoamine oxydase
NEWS : Score national d'alerte précoce
MLCK : Kinase de la chaîne légère de la myosine
NAD : Noradrénaline
NET : Pièges extracellulaires des neutrophiles
NF- κ B : Facteur nucléaire kappa B
NO : Monoxyde d'azote
NOS : NO synthase
NOD receptors : Récepteurs de type NOD (Domaine d'oligomérisation des nucléotides)
OR : Risque relatif
PA : Pression artérielle
PAI-1 : Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
PAM : Pression artérielle moyenne
PAMPs : Motifs moléculaires associés aux pathogènes
PARs : Récepteurs activés par la protéase
PAS : Pression artérielle systolique
PICS : Syndrome d'inflammation persistante, d'immunosuppression et de catabolisme
PRR : Récepteurs de reconnaissance des motifs
SCCM : Société de médecine en soins critiques
SD : Déviation standard
SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SIRS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique
SOFA : Évaluation séquentielle de défaillance d'organe
TAFI : Inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine
TaO₂ : Transport artériel en oxygène
TLR : Récepteurs de type Toll
t-PA : Activateur tissulaire du plasminogène
u-PA : Activateur du plasminogène de type urokinase
VO₂ : Consommation d'oxygène

TABLE DES MATIERES

RESUME	12
INTRODUCTION	13
I. Choc septique	13
A. Définition	13
B. Epidémiologie	14
C. Physiopathologie	14
D. Traitement	25
II. Rationnel de l'utilisation de la vasopressine dans le choc septique	33
OBJECTIF	35
MATERIEL ET METHODE	36
I. Type d'étude	36
II. Population étudiée.....	36
III. Critères de jugement.....	38
IV. Ethique	37
V. Collecte de données	37
VI. Analyse statistique	38
RESULTATS	39
I. Population générale	39
A. Caractéristiques démographiques	40
B. Données biologiques à l'admission	42
C. Données du séjour de réanimation	42
DISCUSSION	47
I. Analyse des résultats	47
A. Mortalité à J28	47
B. Recours à l'EER et durée d'oligurie	48
C. Survenue d'un épisode de FA de novo	49
D. Survenue d'un EIG	49
II. Limites de l'étude	51
CONCLUSION	51
BIBLIOGRAPHIE	52
ANNEXE	59

RÉSUMÉ

Introduction : Le choc septique constitue 15 % des admissions en réanimation et représente un enjeu de santé publique majeur en raison de son taux de mortalité important. Les recommandations internationales émises par la SSC positionnent la vasopressine en traitement de seconde ligne, derrière la noradrénaline. Cette étude avait pour objectif d'étudier l'efficacité de la vasopressine en association avec la noradrénaline dans le traitement du choc septique.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective conduite dans le service de réanimation CTVR du CHU d'Amiens. Deux groupes de 40 patients ont été étudiés, l'un traité par noradrénaline et vasopressine et l'autre par noradrénaline seule. La mortalité était le critère de jugement principal. La survenue de FA, le recours à l'EER, la durée d'oligurie et la survenue d'EIG ischémiques constituaient les critères de jugement secondaires. Des analyses univariées ont été menées pour rechercher une différence entre les deux groupes. Une analyse multivariée a été menée pour étudier la survenue d'EER. Par ailleurs, une analyse en sous-groupe a également été menée au sein du groupe vasopressine.

Résultats : Un total de 80 patients a été inclus dans l'étude. Le score IGS2 des 2 groupes différait significativement (69 vs 57 p 0,01). La mortalité était comparable entre les deux groupes (37,5% vs 27,5% p 0,47). La survenue de FA de novo (41% vs 26,6% p 0,21) et la survenue d'EIG (15% vs 2,5% p 0,11) étaient comparables. Le recours à l'EER et la durée d'oligurie étaient significativement augmentés dans le groupe vasopressine (respectivement : 50% vs 25% p 0,02 et 7j vs 3j p 0,01). Cependant, pour le recours à l'EER l'analyse multivariée ne retrouvait plus cette association. L'analyse en sous-groupe ne montrait pas de différence entre les groupes.

Conclusion : La vasopressine en association avec la noradrénaline n'a pas montré de différence en termes de mortalité à J28 chez les patients atteints de choc septique. D'autres investigations sont nécessaires pour préciser la place de la vasopressine dans le traitement du choc septique.

INTRODUCTION

Le choc septique est un état médical grave caractérisé par une défaillance hémodynamique qui met en jeu le pronostic vital. Chaque année, on dénombre près de 11 millions de décès liés au sepsis, soit près d'un décès sur cinq dans le monde [1]. Une méta-analyse estime que la mortalité du choc septique atteint 38,5% à 90 jours dans les pays industrialisés [2]. Sur le plan économique, le choc septique représente un fardeau considérable avec une dépense estimée à 20 milliards de dollars aux États-Unis en 2011 [3]. Malgré une amélioration de la survie ces dernières années, le choc septique demeure un enjeu majeur de santé publique. Un des aspects du traitement vise à restaurer la perfusion des organes par l'intermédiaire de médicaments vasoconstricteurs tels que la noradrénaline, le plus utilisé, ou la vasopressine. Actuellement, les recommandations des sociétés savantes préconisent l'utilisation de la noradrénaline en vasopresseur de première ligne, tandis que la vasopressine est généralement réservée pour une utilisation de deuxième intention. Cependant, l'efficacité de la vasopressine reste controversée et son intégration dans les pratiques n'est pas encore bien établie.

I. Choc septique

A. Définition

En février 2016, l'ESICM et la SCCM ont publié, lors d'une conférence de consensus, des définitions révisées du sepsis et du choc septique (SEPSIS-3) [3].

Il est admis que :

- **Sepsis** : dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital, liée à une réponse inappropriée de l'hôte vis-à-vis d'une infection présumée ou identifiée.

- **Dysfonction d'organe** : modification aiguë du score SOFA ≥ 2 points, secondaire à une infection.
- **Choc septique** : sous-ensemble de sepsis dans lequel les anomalies circulatoires et cellulaires/métaboliques sous-jacentes sont suffisamment profondes pour augmenter considérablement la mortalité.
Cliniquement, le choc septique s'apparente à un sepsis avec persistance d'une hypotension artérielle nécessitant des vasopresseurs afin de maintenir une PAM ≥ 65 mmHg associée à une lactatémie > 2 mmol/L malgré un remplissage vasculaire adéquat.
- Disparition du terme « sepsis sévère ».

Des outils tels que le score quick-SOFA (*qSOFA*, cf. annexe 2) sont disponibles pour dépister précocement le patient à risque de sepsis. Cependant, les recommandations SSC de 2021 suggèrent d'utiliser davantage d'autres scores comme le NEWS, le MEWS ou les critères de SIRS (cf. annexe 1).

Entité	Définition
Sepsis	Dysfonction d'organe secondaire à une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection présumée ou identifiée
Dysfonction d'organe	SOFA ≥ 2 (ou modification ≥ 2 si SOFA > 0 de base)
Choc septique	<p>Sepsis</p> <ul style="list-style-type: none"> ↳ + vasopresseurs pour PAM ≥ 65 mmHg ↳ + lactatémie > 2 mmol/L <p>Malgré un remplissage vasculaire adéquat</p>
<i>qSOFA</i>	<p>2 critères parmi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PAS < 100 mmHg - Altération du statut mental (GCS < 15) - FR ≥ 22/min

Tableau 1 : Terminologie des états septiques [4]

B. Épidémiologie

La fréquence du choc septique en réanimation est en augmentation croissante au cours du temps. Selon une méta-analyse menée en Europe et aux États-Unis, 10% des patients admis en réanimation présentent un état de choc septique [5]. Et de manière générale, jusqu'à 50% des patients présents en réanimation, déclarent un sepsis au cours de leur séjour [6]. Cette hausse de l'incidence pourrait s'expliquer par le vieillissement de la population et aussi par une meilleure reconnaissance des cas de sepsis.

Les infections pulmonaires, digestives et urinaires sont les principales causes de choc septique. Par ailleurs, l'identification du micro-organisme est en progression avec une évolution de 50 % en 1993 à 67 % en 2011 [7].

L'OMS évalue à 11 millions le nombre de décès annuels par sepsis. La mortalité liée au sepsis varie entre 35 et 50% selon les séries [5] faisant de lui la première cause de mortalité en réanimation [8]. Cependant, la tendance est à la baisse depuis une vingtaine d'années diminuant de 60 % en 1993 à 39 % en 2010 [7].

Cette baisse de mortalité peut s'expliquer par une reconnaissance plus précoce du sepsis et également par l'élaboration de recommandations sur sa prise en charge et leur diffusion auprès des équipes soignantes.

Les facteurs de gravité identifiés sont principalement l'âge, la gravité de l'état initial (appréhensible via des scores comme l'IGS2 ou le SOFA), le caractère lié aux soins de l'infection et l'existence de comorbidités.

En revanche, l'identification du germe et un délai entre hospitalisation et admission en réanimation inférieur à un jour apparaissent comme des facteurs protecteurs [9].

C. Physiopathologie

L'état de choc correspond à une insuffisance circulatoire aboutissant à une hypoxie tissulaire. Dans le cas du choc septique, il existe une dysrégulation des débits sanguins tissulaires locaux et de l'utilisation en oxygène, on parle de choc distributif ou choc vasoplégique.

Face à ce déficit en oxygène, des systèmes compensateurs sont mis en place afin d'augmenter la délivrance tissulaire en oxygène (DO₂).

Au premier plan des mécanismes vasoconstricteurs :

- Le baroréflexe, mettant en jeu les efférences nerveuses sympathiques.
- Les système neurohormonaux à savoir, le système rénine-angiotensine-aldostérone et l'arginine-vasopressine.
- À un moindre degré, les peptides natriurétiques et le cortisol.

Parallèlement, les tissus peuvent s'adapter en augmentant leur capacité d'extraction en oxygène (ERO₂).

Toutefois, lorsque ces mécanismes sont dépassés, le transport artériel en oxygène (TaO₂) devient insuffisant, on parle d'hypoxie tissulaire. Cette dernière participe grandement à la dysfonction d'organe par la mort cellulaire qu'elle entraîne.

La physiopathologie du sepsis et du choc septique est complexe, les grands principes en seront expliqués ci-après.

a) Inflammation

Le mécanisme principal impliqué dans le sepsis est l'inflammation médiée par le système immunitaire inné. En effet, les pathogènes, qu'ils soient bactériens, viraux ou fongiques présentent en leur surface des motifs moléculaires nommés « *Pathogens Associated Molecular Patterns* » (PAMPs). De même, les organes lésés vont relarguer des alarmines ou « *Damage Associated Molecular Patterns* » (DAMPs) [10].

Ces différents motifs vont interagir avec les cellules de l'immunité innée et le système de complément, par l'intermédiaire des « *Pattern Recognition Receptors* » (PRR) dont les principaux sont les Toll-Like Receptors (TLR), les NOD-Like Receptors ou encore les « *scavenger receptors* ».

L'interaction avec ces récepteurs va aboutir à la transcription de gènes de molécules inflammatoires, l'activation du système immunitaire adaptatif et à des modifications métaboliques cellulaires. Par exemple, la phosphorylation de protéines kinases telles que le NF- κ B, STATs, JAKs ou MAPKs aboutit à la transcription de gènes pro-inflammatoires [11].

Les molécules issues de ces réactions sont des cytokines inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale TNF α ou encore les interleukines IL-1, IL-12, IL-18 et l'interféron de type 1. Elles vont initier une cascade à l'origine de l'expression de plusieurs autres cytokines inflammatoires telles que : IL-6, IL-8, IFN γ , CCL2, CCL3 ou encore CXCL 10. La libération de ces molécules se fait très rapidement après la reconnaissance par les cellules sentinelles grâce à l'existence de pools de cytokines préformées [11].

Par ailleurs, la fraction C5a du complément semble jouer un rôle fondamental dans le chimiotactisme et dans l'amplification de ces phénomènes inflammatoires. C5a interviendrait aussi dans l'apoptose des cellules lymphoïdes, la dysfonction des polynucléaires neutrophiles, la CIVD ou encore la cardiomyopathie septique [10]

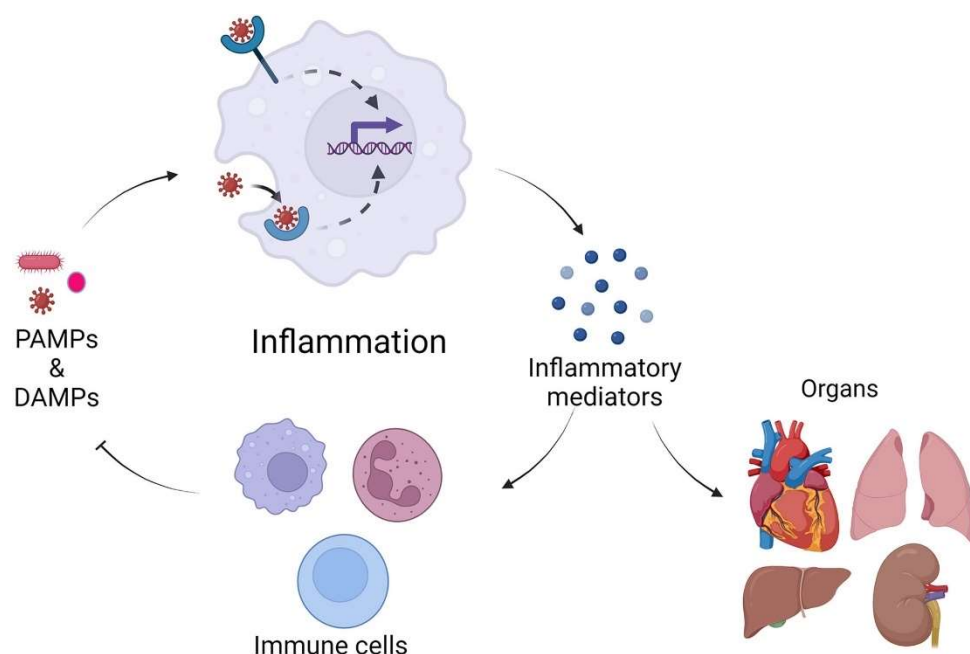


Figure 1 : Réaction inflammatoire au cours du sepsis [12].

b) Immunosuppression

En outre, il a été montré que les patients atteints de sepsis présentent précocement un état d'immunosuppression. Cet état « anti-inflammatoire » peut se prolonger longtemps après l'affection initiale, étant responsable du *Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrom* (PICS). Cette entité pourrait être causée par les alarmines issues des lésions d'organes (ex : ADN mitochondrial, histones, HMGBP1, protéine S100A...). D'autres hypothèses suggèrent que des réactivations virales ou des changements du microbiote pourraient entraîner cette immunosuppression [11].

En outre, l'immunité adaptative est altérée avec une apoptose lymphocytaire et donc une lymphopénie, des neutrophiles immatures, un nombre augmenté de cellules myéloïdes suppressives (MDSCs) dans le sang ou encore une baisse de production de cytokines inflammatoires et présentation d'antigènes par les monocytes. Les MDSCs et les neutrophiles immatures vont sécréter des cytokines anti-inflammatoires de type IL-10 ou TGF- β . Ainsi, l'ensemble de tous ces phénomènes confère aux lymphocytes T Helper 2 un profil immunosuppresseur [11].

De plus, lors du sepsis, les cellules dendritiques et les macrophages perdent l'expression du complexe HLA II (HLA-DR). Cette diminution du marqueur HLA-DR parmi les cellules circulantes est associée à une évolution péjorative du sepsis [11].

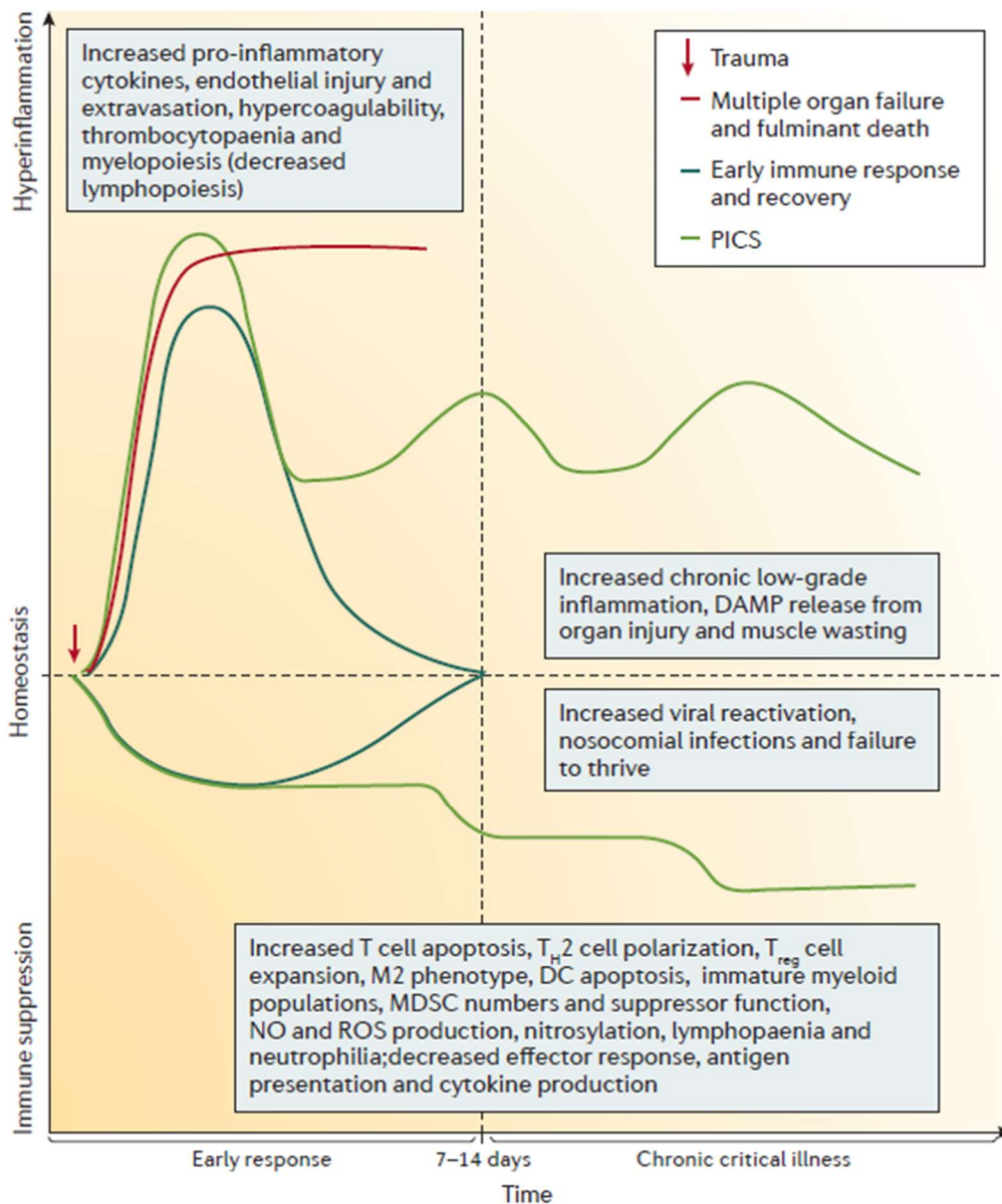


Figure 2 : Evolutions possibles du sepsis [11].

- Courbe bleue : Guérison avec retour à l'homéostasie.
 - Courbe verte : Récupération partielle avec syndrome d'inflammation, immunosuppression et catabolisme persistant, responsable de réactivations virales, d'infections nosocomiales et de déclin cognitif et fonctionnel.
 - Courbe rouge : Réponse inflammatoire sévère avec dysfonction d'organe et décès.
- DC : dendritic cell ; MDSC : myeloid-derived suppressor cell ; NO : nitric oxide, ROS : reactive oxygen species

c) Fuite capillaire

L'état pro-inflammatoire du sepsis provoque une internalisation des cadhérines participant à la perte des jonction serrées de l'endothélium vasculaire et donc à une perméabilité vasculaire augmentée.

De plus, l'adhésion des polynucléaires, des plaquettes et le relargage de médiateurs inflammatoires et oxydatifs contribuent à la disjonction des cellules endothéliales. L'expression d'intégrines et de sélectines va permettre l'adhésion des leucocytes et leur passage à travers la barrière endothéliale. Il faut également souligner le rôle du glycocalyx qui est une couche de glycoprotéines et de polysaccharides présente à la surface des cellules endothéliales. À l'état physiologique il a un rôle anticoagulant et contribue à l'étanchéité de l'endothélium. Au cours du sepsis, il est agressé par les nombreux médiateurs inflammatoires. Les lésions du glycocalyx contribuent aux dysfonctions d'organes telles que l'IRA, le SDRA ou l'insuffisance hépatique.

d) Vasoplégie

À l'état physiologique, la vasoconstriction résulte de l'interaction des filaments d'actine et de myosine au sein de la paroi vasculaire.

La protéine nommée MLCK (*myosin light-chain kinase*) joue un rôle fondamental en phosphorylant la myosine. Elle est activée par le calcium et la calmoduline [13]. Une fois la myosine phosphorylée, l'interaction avec l'actine est possible et provoque la vasoconstriction.

La figure 4 présente les effets physiologiques des récepteurs adrénergiques sur la cellule musculaire lisse vasculaire.

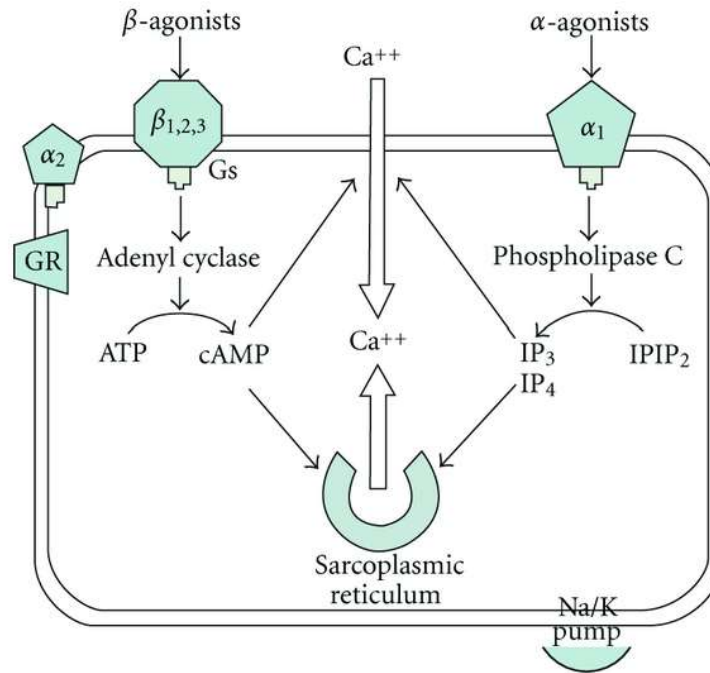


Figure 3 : Voies cellulaires de la vasoconstriction médiée par les récepteurs α_1 et β [14].

Les récepteurs adrénergiques sont couplés à des protéines G. D'un côté l'activation des récepteurs β entraîne la hausse de l'AMPc, et de l'autre côté le récepteur α_1 , la hausse d'IP3. La conséquence est la vasoconstriction par la hausse du calcium intra-cytosolique qui provient du réticulum sarcoplasmique et de l'influx médié par les canaux calciques.

AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; ATP : adénosine triphosphate ; Gs : complexe lié à une protéine G ; IP3 : inositol triphosphate ; IP2 : phosphatidylinositol bisphosphate.

Le sepsis est la cause la plus fréquente de choc vasoplégique. Les médiateurs de l'inflammation (NF- κ B, TNF α et l'IL-1 β) empêchent la CML de se contracter en réduisant le calcium intra-cytosolique. Il en résulte une dysfonction vasculaire et cardiaque.

Le NF- κ B semble occuper une place fondamentale dans l'expression de TNF α , iNOS et COX2 diminuant la réponse vasculaire aux vasopresseurs.

Le NO est vasodilatateur endogène, sécrété par la NO synthase endothéliale (eNOS). Au cours du sepsis, il s'y ajoute une production secondaire par la NO synthase inducible (iNOS) augmentant ainsi les concentrations jusqu'à 1000 fois le taux habituel. [15].

Il faut souligner que les concentrations en NO ou vasoconstricteurs (endothéline, noradrénaline) sont inégales entre les différents territoires, voire parfois au sein d'un même organe [16,17][17].

L'hypotension causée par le choc septique constitue un inducteur intense de la sécrétion de vasopressine. Par la suite, la concentration plasmatique va diminuer pour être à des niveaux insuffisants du fait de l'épuisement des stocks endogènes et d'une synthèse perturbée par le sepsis. On parle de déficit « relatif » car la concentration est insuffisante par rapport au niveau attendu [18].

D'autres mécanismes sont reconnus comme participant à la vasoplégie septique [19] :

- Expression de la COX-2 avec augmentation de la prostacycline.
- Activation des canaux K⁺ ATP-dépendants.
- Synthèse d'adrénomédulline, dont le taux élevé constituerait un facteur pronostique au cours du sepsis.
- Rôle de l'anion superoxyde (radical libre de l'oxygène) qui par interaction avec le NO aboutit à la formation de peroxyneutre.

Molécule	Mécanisme	Conséquence
NO	Activation de iNOS Activation de la GMPC	Vasodilatation ↗
COX-2	Synthèse de prostacycline (PGI ₂) Activation de l'AMPc	Vasodilatation ↗
Vasopressine	Déficit relatif	Vasoconstriction ↘
Anion superoxyde	Formation de peroxyneutre Hyperpolarisation cellulaire Baisse de l'efficacité des catécholamines	Vasodilatation ↗
Adrénomédulline	Mécanisme mal expliqué	Vasodilatation ↗
Canaux K ⁺ ATP dépendants	Activation entraînant une sortie de K ⁺ de la cellule avec hyperpolarisation et inactivation des canaux calciques	Vasodilatation ↗

Tableau 2 : Principaux mécanismes impliqués dans la vasoplégie septique.

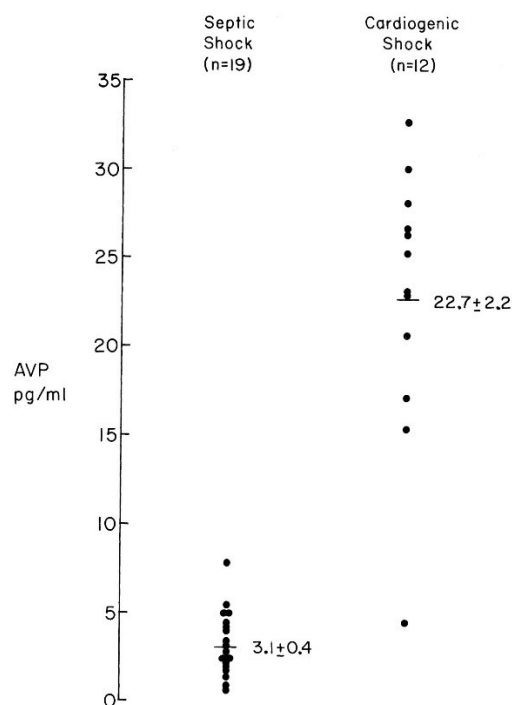


Figure 4 : Concentrations plasmatiques en vasopressine au cours du choc septique et du choc cardiogénique. Les concentrations sont significativement abaissées dans l'état septique comparativement au choc cardiogénique, d'où la qualification de « déficit relatif » [20].

e) Coagulation

Au cours du sepsis et, *a fortiori*, du choc septique, les lésions endothéliales vont aboutir à un état d'hypercoagulabilité avec génération de fibrine et de microthrombi. Les neutrophiles contribuent à la thrombogenèse via la NETose (*Neutrophils Extracellular Traps*) qui consiste en la libération d'ADN et de protéines à visée anti-infectieuse. Les thrombi ainsi générés vont altérer la perfusion des organes.

Les lésions endothéliales retrouvées dans le sepsis vont libérer du facteur tissulaire et ainsi activer le facteur VII qui activera le facteur X (ou *facteur Stuart*). Il en résulte l'activation de la cascade de coagulation avec la génération de thrombine et de fibrine. Le facteur tissulaire va aussi se lier aux PARs (*Protease Activated Receptors*) et induire une activation cellulaire et la sécrétion de cytokines [11].

La thrombine est une protéase sérique qui joue un rôle crucial en transformant le fibrinogène en amas de fibrine insoluble et en catalysant nombreuses réactions enzymatiques. De plus, elle augmente la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance.

L'activation du complément induit aussi une hémolyse avec libération de microvésicules pro-thrombotiques par les hématies. Ces phénomènes thrombotiques issus de l'inflammation auraient, en fait, un rôle immunitaire à la phase précoce du sepsis, limitant la propagation de l'agent infectieux, on parle d'immunothrombose. Par ailleurs, le sepsis perturbe le métabolisme des érythrocytes qui perdent en déformabilité et concourent à l'obstruction capillaire [21].

En parallèle, les systèmes d'anticoagulations naturels et de fibrinolyse sont réprimés avec baisse de concentration en protéine C activée et antithrombine [22]. De même, l'héparane sulfate, une molécule anticoagulante du glycocalyx est abaissée. D'autre part, le PAI-1, va inhiber le t-PA et u-PA et la thrombine se lie à la thrombomoduline pour activer le TAFI, aboutissant à la baisse de plasmine [11].

Même si cet état prédomine au cours du sepsis, il peut à l'inverse exister des saignements incontrôlés secondaires à une CIVD avec consommation de plaquettes et de facteurs de coagulation.

f) Dysfonction d'organe

Comme indiqué précédemment, le choc septique se caractérise par l'apparition d'une ou plusieurs dysfonctions d'organes secondaires au sepsis. L'hypoxie tissulaire constitue la principale cause de ces défaillances. Elle est plurifactorielle et découle directement des mécanismes présentés ci-dessus à savoir :

- Diminution du transport artériel en oxygène par l'hypoperfusion et les microthrombi.
- Diminution de l'extraction en oxygène par l'œdème tissulaire et la cytopathie hypoxique (perturbation de la respiration mitochondriale par le stress oxydatif) [23].

En conséquence, les principaux systèmes peuvent être affectés : neurologique (confusion), pulmonaire (SDRA), néphrologique (oligo-anurie), cardiovasculaire (choc), hépatique

(cholestase) et hématologique (thrombopénie). La gravité de la dysfonction d'organe est communément appréciée par le score SOFA (cf. annexe 2).

D. Traitement

Les deux grands axes de traitement du choc septique reposent sur le contrôle de l'infection et la stabilisation hémodynamique. En ce sens, des recommandations internationales concernant la prise en charge du sepsis et du choc septique ont été élaborées par la Surviving Sepsis Campaign.

Ainsi en 2021, les dernières recommandations préconisent d'utiliser la noradrénaline comme vasopresseur de 1^{ère} ligne avec un objectif de PAM ≥ 65 mmHg et suggèrent désormais d'ajouter précocement la vasopressine si la PAM n'est pas restaurée.

Nous ne reviendrons pas sur les autres aspects du traitement à savoir la nécessité d'un remplissage vasculaire adéquat et d'un traitement anti-infectieux précoce.

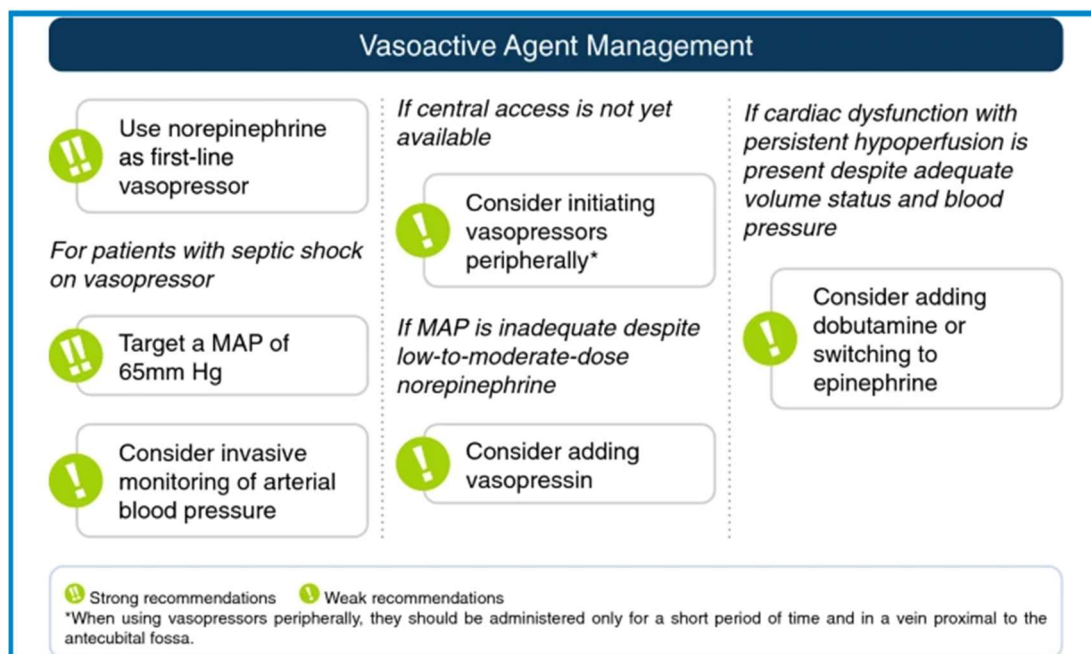


Figure 5 : Recommandations quant à la gestion du traitement vasopresseur dans le choc septique [24].

a) Noradrénaline

1- Physiologie

Il s'agit d'une catécholamine endogène qui constitue le traitement de premier choix pour restaurer la PAM et la perfusion des organes. Elle exerce un effet α -agoniste puissant et un effet β -agoniste plus modeste.

Cet effet $\alpha 1$ aboutit à une vasoconstriction non sélective de tous les vaisseaux à des intensités variables suivant la densité en récepteurs $\alpha 1$ [25]. Le système veineux capacitif est également affecté par cette vasoconstriction permettant de réduire le volume sanguin non contraint.

Il faut noter qu'au cours du sepsis, il semble exister une hyporéactivité à la noradrénaline avec une chute de la concentration en α -récepteurs (*down-regulation* par internalisation) et une désensibilisation de ces récepteurs par de nombreux mécanismes [26].

Par ailleurs, la noradrénaline exerce un effet $\beta 1$ -agoniste, majoré à forte dose, avec hausse de la contractilité cardiaque et de la fréquence cardiaque. Cet effet couplé avec la vasoconstriction artérielle, permettrait d'améliorer le couplage ventriculo-artériel [27]. De façon intéressante, Guinot *et al* ont montré que le VES n'était amélioré que si le couplage VA était altéré lors de l'introduction de noradrénaline [28]. Cependant, cet effet pourrait s'estomper au fil du temps par *down-regulation* des récepteurs β .

De plus, l'effet de la noradrénaline peut varier selon les organes. Chez le chien, au niveau coronarien, Jones *et al* ont montré que les effets de la noradrénaline semblent multiples avec une vasoconstriction médiée par les récepteurs α et une vasodilatation médiée par les récepteurs β [29]. Mais l'augmentation de la PAD pourrait augmenter la pression de perfusion coronaire.

Sur le plan de la circulation artérielle pulmonaire, elle augmenterait légèrement la PAP mais exercerait un effet inotrope positif compensateur sur le ventricule droit [30].

Au niveau rénal, les effets semblent complexes, elle semble restaurer le débit de perfusion par augmentation de la PAM et du débit cardiaque, mais entraîne une vasoconstriction de l'artériole afférente aboutissant à une baisse du DFG [31]. Ainsi, chez la brebis elle augmenterait

le débit sanguin rénal pour le diminuer chez le rat septique. Chez l'homme, les effets macro-hémodynamiques semblent l'emporter, elle pourrait donc permettre de restaurer une perfusion rénale correcte et préserver le rein [32].

En ce qui concerne le territoire splanchnique, la noradrénaline entraîne une vasoconstriction artérielle comme artériolaire mais les effets sur le débit sanguin splanchnique sont assez controversés. Ruokonen et *al* [33], retrouvait des effets variés sur le débit sanguin splanchnique, alors que Marik observait une augmentation du pH intramuqueux sous noradrénaline [34]. Une autre étude, chez le rongeur endotoxémique montre qu'elle restaure la perfusion villositaire avec une PAM à 70 mmHg sous réserve d'un remplissage vasculaire adéquat pour optimiser le débit cardiaque [35].

Au niveau cérébral, les modèles animaux retrouvent une augmentation dose-dépendante du débit sanguin cérébral. Les études humaines ne montrent pas d'effet délétère voire une augmentation du DSC dans une étude chez des sujets en arrêt cardiaque [36].

Sur le plan de la coagulation, une étude récente confirme les effets pro-thrombotiques de la noradrénaline, qui seraient médiés en partie par les récepteurs α [37].

Enfin, d'un point de vue immunologique, Stolk et *al* ont montré que chez des souris septiques, la noradrénaline exerçait une « immunoparalysie » avec baisse des cytokines pro-inflammatoires et hausse des cytokines anti-inflammatoires, cela résultait en une plus grande dissémination bactérienne au niveau hépatique, splénique et sanguin. Cet effet n'était pas retrouvé sous vasopressine [38].

2- Pharmacologie

Elle est administrée par voie parentérale et constitue un médicament très maniable de par sa demi-vie courte de 2,5 minutes. La métabolisation est principalement hépatique par les enzymes catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) et monoamine oxydase (MAO). L'élimination est urinaire [39]. Son coût est faible et elle est commercialisée sous 2 formes : la noradrénaline base et la noradrénaline tartrate (commercialisée en France), 2 fois moins puissante.

b) Vasopressine

1- Physiologie

L'arginine vasopressine (AVP) est une hormone non catécholaminergique de 9 acides aminés. Produite au niveau des neurones magnocellulaires situés dans l'hypothalamus antérieur, elle va cheminer le long du tractus supraoptico-hypophysaire comme prohormone jusqu'à la *pars nervosa* de la post-hypophyse. Elle y est stockée sous la forme de vésicules qui seront relarguées dans la circulation sous l'effet d'un stimulus comme la hausse de l'osmolalité plasmatique ou la baisse de la volémie sanguine [40]. Ce processus de synthèse, transport et stockage dure en moyenne 1 à 2 heures. La demi-vie de la vasopressine est estimée à 5-15 min [41]. Les concentrations physiologiques de vasopressine sont autour de 1 à 5 pg/mL.

Lors d'un état de choc, seulement 10 à 20% du stock peut être libéré. Les concentrations plasmatiques s'élèvent rapidement pour redescendre par la suite, au cours du choc septique, on parle de réponse biphasique.

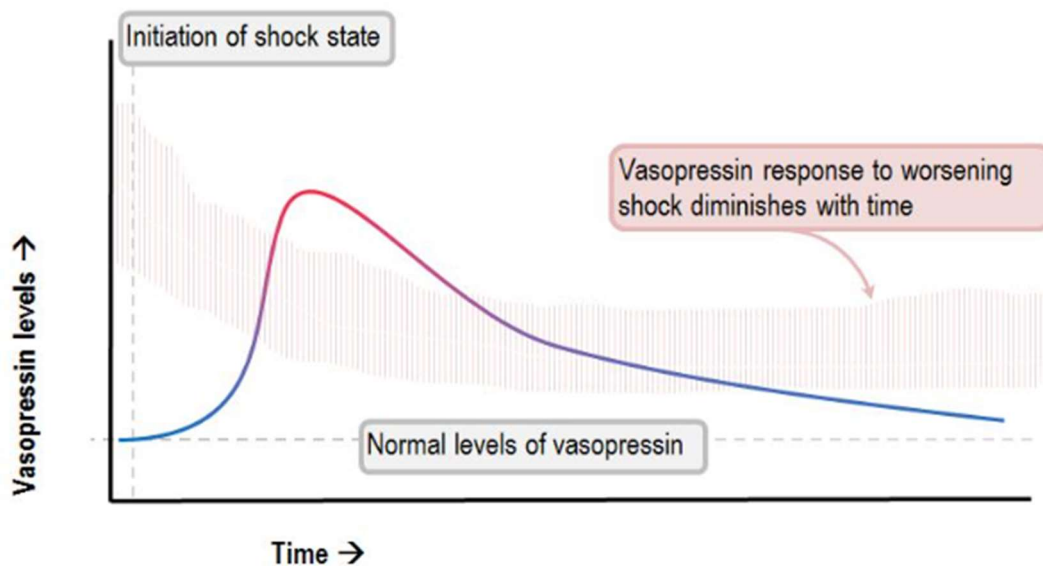


Figure 6 : Réponse biphasique de la concentration plasmatique en vasopressine au cours du choc septique, liée à la déplétion des stocks endogènes [42].

C'est un agent pléiotrope agissant sur de multiples récepteurs spécifiques que sont V1 (ou V1a, principalement vasculaire), V2 (principalement rénal) et V3 (ou V1b, principalement central). À l'état basal, elle n'a que peu d'effet sur la pression artérielle et agit davantage sur la réabsorption d'eau au niveau des tubules rénaux via le récepteur V2.

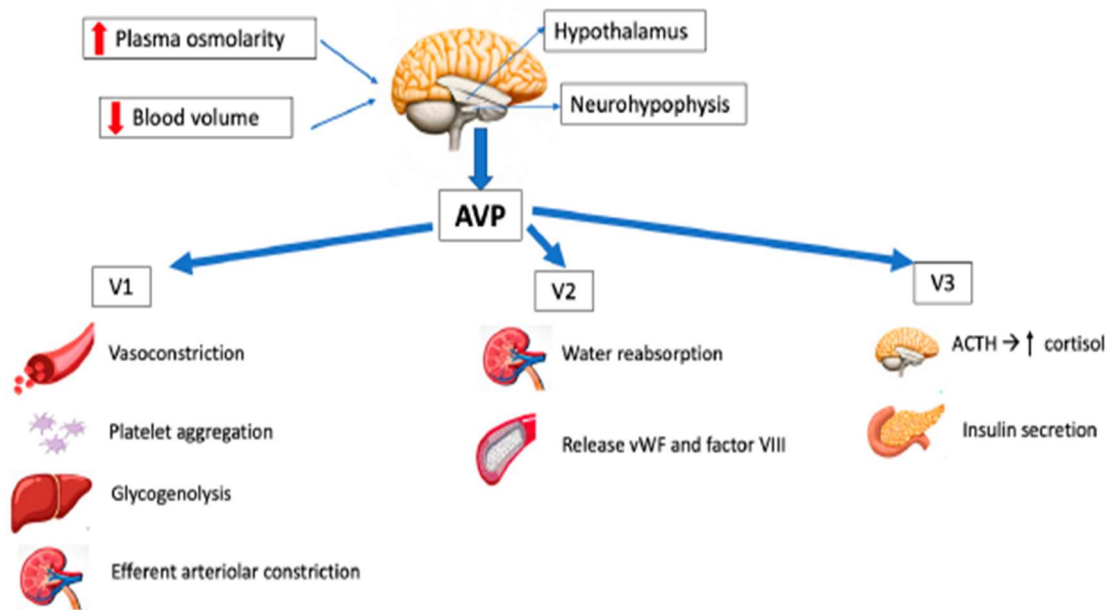


Figure 7 : Effets de la vasopressine [43].

L'effet prédominant en tant que vasopresseur est médié par le récepteur V1 dont l'activation au niveau de la CML induit une vasoconstriction via la voie de l'inositol triphosphate.

Par ailleurs, il induit également une libération de NO responsable d'une vasodilatation coronarienne et pulmonaire [41,44] et d'une agrégation plaquettaire.

Les récepteurs V2 sont quant à eux localisés au niveau des tubes contournés distaux et des tubes collecteurs rénaux. Ils exercent un effet antidiurétique par stimulation de l'expression d'aquaporines permettant la réabsorption d'eau. De plus, on note un effet sur la coagulation par libération du vWF et du facteur VIII, d'où l'utilisation de la desmopressine (analogue

synthétique de la vasopressine, cible spécifiquement le récepteur V2) en périopératoire lors d'hémophilie A ou de maladie de Willebrand de type 1.

Les récepteurs V3 se situent au niveau de l'antéhypophyse induisant une libération d'ACTH, ainsi qu'au niveau pancréatique avec libération d'insuline [45].

En outre, la vasopressine partage de grandes similitudes moléculaires avec l'ocytocine (7 acides aminés en commun) et peut ainsi, agir sur les récepteurs à l'ocytocine.

Il faut souligner que le rôle de la vasopressine au niveau cardiovasculaire reste mineur en situation physiologique chez des sujets sains. En revanche, si le système sympathique et le SRAA deviennent défaillants, *a fortiori* dans une situation de déficit en vasopressine comme le sepsis ou les chocs vasoplégiques, elle peut jouer un rôle important [43].

Au niveau splanchnique, les données animales semblaient suggérer une diminution du débit hépatosplanchnique [46], cependant les études humaines sont rassurantes avec une conservation du débit sanguin mésentérique et de la perfusion iléale sous réserve d'un remplissage vasculaire adéquat [47].

Sur le plan rénal, la vasopressine permettrait d'augmenter la filtration glomérulaire du fait de la présence prédominante des récepteurs V1 sur l'artériole efférente par rapport à l'artériole afférente [48].

Par ailleurs, l'étude VANISH [49] retrouve une diminution du recours à l'EER dans le groupe vasopressine. Une méta-analyse de 2019 confirme ces résultats avec moindre incidence d'IRA et un moindre recours à l'EER dans le groupe avec association de catécholamines et de vasopressine [50].

Au niveau cardiaque, elle occasionnerait moins d'arythmies [51] que la noradrénaline. Ce résultat est corroboré par l'étude VANCS qui retrouve une diminution de l'incidence de FA chez les patients en choc vasoplégique post-chirurgie cardiaque [52].

Le débit sanguin coronarien pourrait être amélioré par la hausse de pression artérielle coronarienne. Les effets vasoactifs sur les coronaires sont complexes avec une vasodilatation médiée par une libération de NO [53] ou via les récepteurs à l'ocytocine [54]. La vasoconstriction est toutefois décrite dans plusieurs études, serait retrouvée à hautes concentrations principalement et médiée par le récepteur V1 [55–57]. Concernant l'inotropisme, Walker et *al* ont retrouvé

chez le rat un effet inotrope positif à faible concentration et inotrope négatif à haute concentration [56].

Au niveau cérébral, les effets sont aussi controversés, une étude montre un effet double sur les artérioles avec une vasodilatation à faible concentration et vasoconstriction à haute concentration [58]. Une autre étude retrouve une vasodilatation des vaisseaux méningés [59].

Il faut souligner que la vasoconstriction la plus intense est retrouvée au niveau des vaisseaux cutanés exposant au risque de nécrose des extrémités [51,60].

On ne note pas d'effet immunomodulateur pour la vasopressine. L'étude VANCS retrouvait une tendance à un taux d'infections rétrosternales réduites en post-opératoire de chirurgie cardiaque [52].

Site d'action	Mécanismes	Conséquences
Circulation pulmonaire	Libération de NO	Baisse de la PAP
Cœur	Complexes	Pas ou peu d'effet chronotrope Effet inotrope + à faible dose / - à forte dose Baisse du débit cardiaque à forte dose
Débit coronaire	Faible dose : Libération de NO / Activation R.oxycytocine Forte dose : Effet V1R prédominant	Faible dose : Vasodilatation Forte dose : Vasoconstriction
Rein	V1R : Vasoconstriction principale de a. efférente V2R : Expression d'aquaporines au niveau du TCD	Augmentation du DFG
Circulation cérébrale	Controversés	Faible dose : Vasodilatation Forte dose : Vasoconstriction
Vaisseau	V1R --> Voie de l'IP3 --> hausse du Ca ²⁺ intracellulaire	V1R : Vasoconstriction
Circulation splanchnique	Complexes	Maintien du débit sanguin splanchnique
Coagulation	V1R : Aggrégation plaquettaire V2R : Libération de vWF et FVIII	Thrombogenèse
Immunologie	Complexes	Pas ou peu d'effet immunoparalytique

Tableau 3 : Effets de la vasopressine par organe.

2- Pharmacologie

La vasopressine est administrée par voie parentérale intraveineuse. Elle est éliminée par les vasopressinases du foie et du rein [61]. Elle doit être administrée en continue du fait de sa demi-vie courte. Les posologies sont habituellement comprises entre 0,01 et 0,03 UI/min. Elles sont donc non ajustées au poids.

En France, elle est commercialisée sous le nom de REVERPLEG® (acétate d'argipressine), un analogue de la vasopressine, ayant l'AMM dans le traitement du choc septique réfractaire chez les patients âgés de plus de 18 ans.

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

Tableau 4 : Doses recommandées en REVERPLEG®.

Concernant le choc réfractaire, les définitions ne sont pas consensuelles mais un seuil de 0,25 µg/kg/min de noradrénaline peut être retenu [62], soit environ un débit d'1 mg/h pour un sujet de 70 kg. Au cours du choc réfractaire, les concentrations plasmatiques de catécholamines sont très élevées mais leur effet est réduit par désensibilisation.

Certaines études ont étudié des doses allant jusque 0,06 UI/min mais il faut souligner que des doses trop élevées exposent à des effets indésirables sévères comme une ischémie cardiaque, splanchnique ou digitale [63]. En outre, une étude de Nakamura et al montre qu'une dose de charge sous la forme d'un bolus d'1 UI lors de l'initiation du traitement pourrait s'avérer utile pour restaurer plus rapidement la pression artérielle et prédire la réponse à l'AVP [64].

Concernant le sevrage de la vasopressine, le risque de rebond hypotensif semble moindre lorsque l'arrêt de la vasopressine est réalisé après le sevrage de la noradrénaline [65]. Au-delà d'une heure après le sevrage, la probabilité d'hypotension devient faible [66].

En France, il existe deux autres analogues synthétiques de la vasopressine qui sont commercialisés [43] :

- Terlipressine : plus grande sélectivité envers le récepteur V1 que l'AVP et demi-vie supérieure (6h). Principalement utilisée dans les saignements liés aux ruptures varices œsophagiennes chez le cirrhotique ou dans le syndrome hépato-rénal. Non recommandé dans le choc septique du fait d'effets secondaires sévères à type d'ischémies digitales [67].
- Desmopressine : agoniste synthétique des récepteurs V2, utilisé dans le traitement du diabète insipide.

II. Rationnel de l'utilisation de la vasopressine dans le choc septique

❖ Déficit en vasopressine

Comme expliqué précédemment le choc septique fait état d'un déficit en vasopressine. Suite à une augmentation brutale, la concentration va diminuer dès les 72 premières heures pour atteindre des niveaux insuffisants [18]. Plus l'infection est sévère, plus les taux sont abaissés [43]. De plus, Landry et *al*, ont montré que les patients septiques répondaient particulièrement bien à l'administration de vasopressine exogène [20].

❖ Épargne en catécholamines

De la même façon que le concept d'analgésie multimodale s'est développé, la notion d'épargne en catécholamines a pris de l'importance ces dernières années. Elle repose sur le fondement qu'en associant plusieurs médicaments aux mécanismes d'actions variés, on pourrait réduire les doses de catécholamines et ainsi réduire les complications.

En effet, des doses élevées de catécholamines exposent à des complications variées (arythmies, ischémie d'organe, immunoparalysie). Une méta-analyse de 2018 semble confirmer la tendance de baisse de passage en FA lors de l'association de vasopressine à la noradrénaline [68]. Une étude française retrouve une mortalité de 90% chez les patients recevant plus de 1 µg/kg/min de noradrénaline [69]. Ainsi l'AVP tout comme les corticoïdes participent à la « *dé-cathécolaminisation* ».

De façon plus précise, l'AVP pourrait exercer un effet complémentaire avec les catécholamines. En effet, la vasopressine augmenterait la réponse des CML endothéliales aux catécholamines dans une étude menée par Barrett [70]. De plus, la vasopressine pourrait inhiber la synthèse de NO par les cellules endothéliales et donc jouer un rôle crucial dans le traitement de la vasoplégie [71]. Enfin, alors que l'effet des vasoconstricteurs des catécholamines est altéré en situation d'acidose, il semblerait préservé pour la vasopressine [72]. Toutefois, une étude américaine vient contredire cette théorie [73].

Les études VASST [74] et VANISH [49] viennent confirmer l'effet « *catecholamin-sparing* » (épargne en catécholamines) lié à la vasopressine avec des doses réduites de catécholamines dans le groupe vasopressine.

❖ *Néphroprotection*

L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente du sepsis grevée d'une mortalité atteignant les 70% [75].

La répartition des récepteurs V1a est hétérogène au niveau rénal. Ils sont majoritairement situés au niveau de l'artériole efférente, ainsi la vasopressine épargne le débit afférent rénal et permettrait d'augmenter le DFG.

Plusieurs études confirment cette thèse, une analyse post-hoc de l'étude VASST retrouve chez les patients à risque selon la classification RIFLE, une moindre incidence de l'IRA ou de la perte de fonction rénale dans le groupe vasopressine (20% vs 40%) [76]. D'autre part, l'étude VANISH montre une diminution du recours à l'EER dans le groupe vasopressine [49]. Enfin, la méta-analyse menée par Nagendran et *al* retrouve, elle aussi, une baisse du recours à l'EER [51].

❖ *Baisse de mortalité*

L'étude VASST a retrouvé une tendance à la baisse de la mortalité à J28 et J90 dans le sous-groupe de patients présentant un choc septique moins sévère avec des doses de noradrénaline comprises entre 5 et 14 µg/min [74].

OBJECTIF

Cette étude rétrospective menée dans le service de réanimation CTVR du CHU d'Amiens-Picardie vise à étudier l'efficacité de la vasopressine dans le traitement du choc septique en association avec la noradrénaline comparativement à un traitement par noradrénaline seule.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. Type d'étude

Ce travail rétrospectif observationnel s'est déroulé de décembre 2022 à juin 2024 de manière monocentrique dans le service de réanimation CTVR du CHU d'Amiens-Picardie.

II. Population étudiée

Les critères d'inclusion étaient les patients âgés de plus de 18 ans hospitalisés en réanimation CTVR ayant développé un état de choc septique ou mixte combinant une part septique nécessitant l'introduction de vasopressine associée à la noradrénaline par le médecin réanimateur ou traités par noradrénaline seule pour le groupe contrôle.

Les critères d'exclusion étaient l'absence d'infection probable ou certaine dans les 48 heures, les personnes sous tutelle ou curatelle légale et les sujets pour lesquels les données manquantes étaient importantes.

III. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la mortalité à 28 jours, définie comme le décès toute cause confondue survenant dans les 28 jours après le diagnostic d'état de choc.

Les critères de jugement secondaires étaient le recours à l'épuration extra-rénale, la durée d'oligurie, la survenue d'un épisode de fibrillation atriale de novo et la survenue d'effet indésirable grave (ischémie digestive ou ischémie de membre).

IV. Ethique

L'étude a été menée dans le respect de la déclaration d'Helsinki et validée par la DRCI et le comité éthique du CHU d'Amiens (Référence PI20238_843_0009) en tant qu'étude non interventionnelle n'impliquant pas la personne humaine. L'étude a également été déclarée conforme par le CNIL. Une information a été délivrée par courrier aux patients ou à leur famille (si décédé) précisant qu'ils pouvaient s'opposer à l'utilisation de leurs données.

V. Collecte des données

Les données cliniques et biologiques étaient collectées manuellement sur les logiciels en vigueur au CHU d'Amiens soit : DxCare® et DianeRéa®.

Les données cliniques suivantes ont été collectées :

- Données démographiques et antécédents : âge, sexe, poids, taille, indice de masse corporelle, tabagisme, dyslipidémie, HTA, diabète, MTEV (EP et/ou TVP), coronaropathie, HTAP, FA, insuffisance cardiaque à FEVG altérée, AVC, ischémie digestive, insuffisance rénale chronique.
- Traitements au long cours : metformine, statine, bêta-bloquants, antiagrégant plaquettaire, anticoagulant, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartan, ENTRESTO®, glifozine.

Les données biologiques suivantes ont également été recueillies : pH sanguin, bicarbonates, créatinine et urée plasmatiques.

Les données recueillies en cours d'hospitalisation étaient les suivantes :

- Score IGS2 à l'admission et score ASA (*cf. annexes 3 et 4*)
- Étiologie du choc (médical ou chirurgical).

- Dose maximale (ou « palier ») de vasopressine (la dose maximale administrée dans le service est de 0,03 UI/min), dose maximale de noradrénaline et dose de noradrénaline immédiatement avant l'introduction de vasopressine.
- L'administration d'hydrocortisone avant la vasopressine ou non.
- Survenue d'une oligurie (définie comme une diurèse < 0,5 mL/kg/h sur 24h), recours à l'EER (intermittente ou continue), fibrillation atriale, embolie pulmonaire, ischémie de membre, ischémie digestive, accident vasculaire cérébral.
- Mortalité à J28 et durée d'hospitalisation.

Des analyses en sous-groupe ont été menées au sein du groupe vasopressine, entre les patients ayant reçu la vasopressine dès une dose faible de noradrénaline contre ceux l'ayant reçue à une dose plus élevée. Le seuil de 0,7 µg/kg/min a été choisi car il permettait d'avoir suffisamment de sujets dans le groupe « dose faible ».

VI. Analyse statistique

Les caractéristiques de base de chaque groupe ont été comparées grâce à des tests non paramétriques (test de Wilcoxon ou test Chi² de Pearson) ou le test exact de Fisher selon la situation.

La mortalité J28, le recours à l'EER et la survenue de FA ont été comparées selon une analyse univariée en utilisant un test t de Student pour les variables quantitatives et le test du Chi² pour les variables qualitatives.

Le recours à l'EER a également été étudié en analyse multivariée selon une régression logistique en ajustant sur 3 variables : le groupe, l'IGS2 et la dose maximale de noradrénaline

La durée d'oligurie a été comparée dans chacun des 2 groupes selon un test de Wilcoxon. La survenue d'EIG a été étudiée de façon univariée grâce à un test exact de Fischer. Dans l'ensemble des tableaux, les variables quantitatives sont représentées selon : moyenne (écart-type) et les variables qualitatives selon : nombre (proportion dans le groupe).

RÉSULTATS

I. Population générale

Entre décembre 2022 et juin 2024, 219 patients ont été identifiés. Sur ces 219 patients, 80 ont pu être sélectionnés et intégrés dans l'étude : 40 dans le groupe noradrénaline seule et 40 dans le groupe vasopressine/noradrénaline. Les patients étaient exclus s'ils présentaient un état de choc cardiogénique, vasoplégique post-CEC ou encore si aucune infection n'était retrouvée dans le dossier médical.

La figure 7 décrit le processus de recrutement puis d'inclusion des patients.

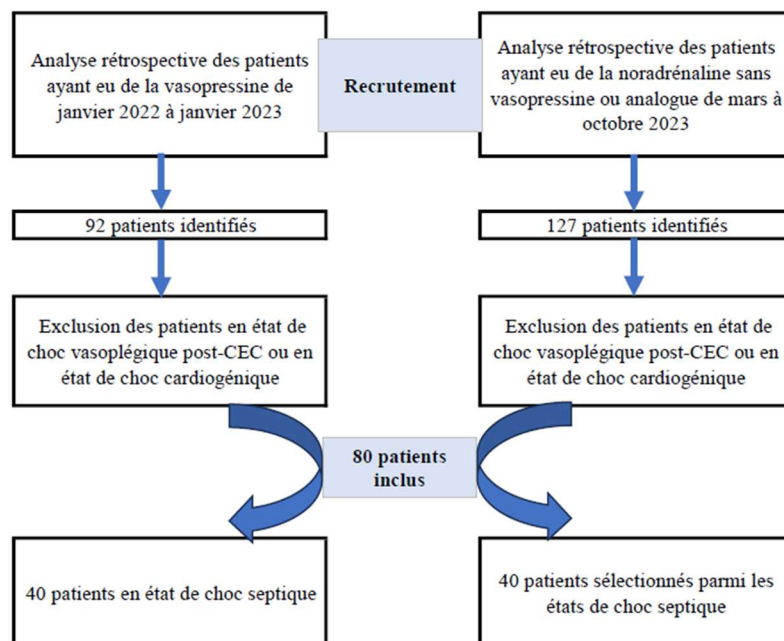


Figure 7 : Diagramme de flux.

A. Caractéristiques démographiques

La moyenne d'âge des 2 groupes était statistiquement comparable, respectivement de 66 ans dans le groupe NAD seule et 62 ans dans le groupe NAD/AVP. Il s'agissait d'état de choc chirurgical dans 43,5% et 55% des cas.

La comparaison des 2 groupes a mis en évidence des différences significatives concernant :

- Le sexe avec davantage de femmes dans le groupe NAD.
- Le score IGS2 plus élevé dans le groupe NAD/AVP.
- Le score ASA plus élevé dans le groupe NAD/AVP avec une proportion d'ASA 4 supérieure.
- Les antécédents de FA et le traitement par anticoagulant, plus élevés dans le groupe NAD.
- La prise de metformine plus élevée dans le groupe NAD/AVP.

Variables	Noradrénaline seule = 40	Noradrénaline + vasopressine = 40	p
Age (ans)	66 (13)	62 (17)	0,525
Sexe féminin	13 (33)	4 (10)	0,014
IMC (kg/m ²)	29,2 (5,7)	27,2 (5,2)	0,130
ASA 4	14 (35)	22 (55)	0,024
Choc chirurgical	18 (43,5)	22 (55)	0,147
IGS2	57 (20)	69 (16)	0,014
Antécédents médicaux			
FA	12 (30)	4 (10)	0,025
tabagisme	3 (7,5)	1 (2,5)	0,615
HTA	21 (53)	16 (40)	0,262
MTEV	0 (0)	2 (5)	0,494
AOMI	9 (23)	3 (7,5)	0,060
Diabète	7 (18)	14 (35)	0,075
AVC	5 (13)	1 (2,5)	0,201
Dyslipidémie	11 (28)	10 (25)	0,799
Coronaropathie	7 (18)	11 (28)	0,284
HTAP	7 (18)	7 (18)	> 0,999
Insuffisance cardiaque à FEVG altérée	11 (28)	17 (43)	0,389
ischémie digestive	0 (0)	0 (0)	> 0,999
insuffisance rénale chronique	4 (10)	0 (0)	0,163
Traitement à domicile			
bêta-bloquant	17 (43)	14 (35)	0,491
anticoagulant	11 (28)	4 (10)	0,045
antiagrégant	11 (28)	12 (30)	0,805
metformine	3 (7,5)	11 (28)	0,019
IEC - sartan - ENTRESTO®	18 (45)	15 (38)	0,496
statine	14 (35)	13 (33)	0,813
glifozine	2 (5)	3 (7,5)	> 0,999

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques des 2 groupes.

ASA : American Society of Anesthesiologists Score ; IMC : indice de masse corporelle ; IGS2 : index de gravité simplifiée 2 ; HTA : hypertension artérielle ; MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

B. Données biologiques à l'admission

Après analyse univariée, il n'y avait pas de différence concernant les taux d'urée et de créatinine à l'admission entre les 2 groupes.

Variables	NAD seule	NAD/AVP	<i>p</i>
Urée à l'admission (mmol/L)	9,4 (7,4)	9,4 (4,8)	0,258
Créatinine à l'admission (µmol/L)	146 (148)	136 (83)	0,322

Tableau 5 : Analyse univariée des taux d'urée et de créatinine à l'admission dans chaque groupe.

C. Données du séjour de réanimation

a) Dose de noradrénaline pré-vasopressine

La posologie de noradrénaline pré-vasopressine était de 1,67 µg/kg/min (± 2,28) chez les sujets du groupe NAD/AVP.

b) Dose maximale de noradrénaline

Il existait une différence significative entre les 2 groupes avec une dose supérieure dans le groupe NAD/AVP à 2,02 µg/kg/min contre 0,61 µg/kg/min.

Variables	NAD seule	NAD/AVP	<i>p</i>
Dose maximale de NAD (µg/kg/min)	0,61 (0,72)	2,02 (1,85)	<0,001

Tableau 6 : Analyse univariée de la dose de noradrénaline maximale dans chaque groupe

c) Mortalité à J28

La mortalité à J28 ne différait pas significativement entre les 2 groupes. On décomptait 15 décès dans le groupe vasopressine (37,5%) contre 11 dans le groupe noradrénaline seule (27,5 %).

L'analyse univariée retrouvait une association péjorative de : l'IGS2, la dyslipidémie et le recours à l'EER en réanimation. En revanche, le sevrage de l'EER apparaissait comme protecteur. En raison du faible nombre d'événements, une analyse multivariée s'est révélée impossible.

Variables	OR (IC 95%)	p
Groupe vasopressine	1,42 (0,55-3,73)	0,469
IGS2	1,05 (1,02-1,09)	<0,001
Dyslipidémie	3,54 (1,25-10,3)	0,017
EER en réanimation	5,00 (1,83-14,5)	0,002
Sevrage de l'EER	0,13 (0,02-0,71)	0,001

Tableau 7 : Analyse univariée des facteurs associés à la mortalité à J28.

d) Survenue d'un épisode de FA de novo

Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes en analyse univariée. On dénombrait 16 épisodes de FA dans le groupe NAD/AVP (41 %) contre 8 cas dans le groupe NAD seule (26,6 %). Un modèle multivarié n'a pas pu être réalisé par manque d'événements.

On retrouvait une association entre la concentration maximale en urée et la survenue de FA de novo. Par ailleurs, l'introduction d'hydrocortisone avant la vasopressine semblait être associée à une moindre survenue de FA de novo.

Variables	OR (IC 95%)	p
Groupe Vasopressine	1,91 (0,70-5,56)	0,211
Concentration maximale en urée	1,05 (1,00-1,11)	0,038
HC avant la vasopressine	0,27 (0,04-1,30)	0,105

Tableau 8 : Analyse univariée des facteurs associés à la survenue de FA de novo.

e) Durée d'oligurie

Il y avait une différence entre les 2 groupes avec une durée d'oligurie supérieure dans le groupe NAD/AVP, avec en moyenne 7 jours contre 3 jours pour le groupe NAD seule.

Variables	NAD seule	NAD/AVP	p
Durée d'oligurie (j)	3 (6)	7 (9)	0,010

Tableau 9 : Durée d'oligurie dans chaque groupe.

f) Recours à l'EER

Il existait une différence significative entre les 2 groupes avec davantage de recours à l'EER dans le groupe NAD/AVP en analyse univariée.

On comptait un total de 20 recours à l'EER dans le groupe vasopressine (50%) contre 10 dans le groupe noradrénaline seule (25%).

En analyse univariée, de nombreuses variables étaient associés péjorativement au recours à l'EER dont : score IGS2 élevé, diabète, taux d'urée/créatinine à l'admission, doses et durées maximales en vasopresseurs (que ce soit la noradrénaline ou la vasopressine).

Toutefois, l'analyse multivariée ajustée sur le groupe, l'IGS2 et la dose de noradrénaline, ne retrouve pas de différence entre les 2 groupes.

Variabes	OR (IC 95%)	p
Groupe vasopressine	3,00 (1,19-7,99)	0,020
IGS2	1,03 (1,01-1,07)	0,012
Diabète	4,01 (1,44-11,9)	0,008
Urée à l'admission	1,12 (1,04-1,23)	0,004
Créatinine à l'admission	1,01 (1,00-1,01)	0,008
Palier maximum de vasopressine	2,64 (1,21-6,36)	0,014
Durée de vasopressine	1,31 (1,05-1,92)	0,011
Dose maximale de noradrénaline	1,56 (1,12-2,39)	0,007
Durée de noradrénaline	1,07 (1,01-1,14)	0,014

Tableau 10 : Analyse univariée des facteurs associés au recours à l'EER.

Variabes	OR (IC 95%)	p
Groupe vasopressine	1,59 (0,53-4,80)	0,403
IGS2	1,03 (1,00-1,06)	0,096
Dose maximale de noradrénaline	1,35 (0,95-2,08)	0,127

Tableau 11 : Analyse multivariée des facteurs associés au recours à l'EER.

g) Survenue d'effet indésirable grave

Il n'existait pas de différence en termes de survenue d'effet indésirable grave entre les 2 groupes. On recensait un total de 6 ischémies (1 digitale et 5 digestives) soit 15% dans le groupe NAD/AVP contre 1 ischémie (digestive) soit 2,5% dans le groupe NAD seule.

Variabes	NAD	NAD/AVP	p
Effet indésirable grave	1 (2,5%)	6 (15%)	0,108

Tableau 12 : Effet indésirable grave dans chaque groupe.

h) Analyse en sous-groupe

Chaque groupe comportait respectivement 15 et 25 patients. Elle n'a pas permis de retrouver une différence entre les 2 groupes d'un point de vue de la mortalité J28, recours à l'EER, survenue de FA ou en termes de durée d'oligurie. Il s'agissait d'analyses univariées compte tenu du faible nombre d'événements.

Variables	NAD pré-AVP $\leq 0,7$ $\mu\text{g/kg/min} = 15$	NAD pré-AVP $> 0,7$ $\mu\text{g/kg/min} = 25$	<i>p</i>
Durée d'oligurie	8 (11)	6 (8)	0,469
Mortalité J28	5 (33%)	9 (36%)	0,864
Survenue de FA de novo	4 (27%)	8 (32%)	$>0,999$
recours à l'EER	7 (47%)	13 (52%)	$>0,999$

Tableau 13 : Analyse en sous-groupe.

DISCUSSION

Cette étude a étudié de manière rétrospective l'association de la vasopressine à la noradrénaline dans le traitement du choc septique. Les résultats obtenus peuvent être résumés de la façon suivante :

- La mortalité à J28 ne diffère pas significativement entre les 2 groupes. Toutefois, une tendance semble se dégager avec une mortalité plus importante dans le groupe vasopressine avec 37,5% contre 27,5%.
- La survenue de FA et l'occurrence d'EIG sont non significativement différents entre les 2 groupes, mais là aussi, on recense davantage d'événements dans le groupe vasopressine.
- Le recours à l'EER et la durée d'oligurie sont significativement supérieurs dans le groupe vasopressine en analyse univariée. En revanche, il n'y a pas de différence retrouvée en analyse multivariée pour le recours à l'EER.
- L'analyse en sous-groupe ne montre pas de différence entre les patients ayant reçu la vasopressine à des doses réduites de noradrénaline ($\leq 0,7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) et les patients l'ayant reçue à une dose plus élevée ($> 0,7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

I. Analyse des résultats

A. Mortalité à J28

Dans notre étude, la mortalité à J28 dans le groupe vasopressine s'élevait à 37,5% ce qui apparaît comme normal voire faible en comparaison avec la mortalité retrouvée habituellement dans le choc septique réfractaire (pouvant être supérieure à 80% au-delà d' $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de noradrénaline). Ce résultat est comparable à celui des études VASST et VANISH avec respectivement 35% et 31% à J28.

De plus, les patients de l'étude VASST étaient moins sévèrement atteints avec un score APACHE à 27 (mortalité prédite de 60%) contre un IGS2 à 69 dans notre groupe vasopressine (mortalité prédite de 83%).

En comparaison avec l'étude VASST qui avait retrouvé une mortalité abaissée dans le groupe noradrénaline « faible dose » (comprise entre 5 et 14 $\mu\text{g}/\text{min}$), les patients de notre étude ont eu une administration de vasopressine plus tardive, avec en moyenne une posologie d'1,67 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ce qui pourrait expliquer l'absence de résultat de notre étude.

Enfin, les 2 groupes étaient hétérogènes avec une sévérité plus élevée dans le groupe vasopressine (IGS2 69 vs 57). On peut donc imaginer que la décision d'utiliser la vasopressine survenait lorsque le patient ne présentait pas d'amélioration sous noradrénaline seule.

Au total, on pourrait expliquer ce résultat par une sévérité du choc supérieure dans le groupe vasopressine ou par une administration trop tardive de la vasopressine dans ce groupe. Il faut néanmoins souligner que malgré la sévérité supérieure des sujets du groupe vasopressine, la mortalité n'était pas différente.

B. Recours à l'EER et durée d'oligurie

Les résultats associés à la vasopressine apparaissent comme décevants avec un recours à l'EER de près de 50%. En comparaison, une étude prospective retrouve des taux de 50% et de 20%, respectivement pour l'IRA et le recours à l'EER dans le choc septique [77].

Là aussi, la sévérité de l'état de choc initial, plus importante dans le groupe vasopressine, est certainement un paramètre clé.

En outre ces données pourraient s'expliquer par l'administration tardive de la vasopressine. Dans l'étude VANISH, la vasopressine était administrée très précocement dès les 6 premières heures et les doses de noradrénaline avant l'introduction de la vasopressine étaient, là aussi, bien inférieures en moyenne à 0,16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (contre 2,02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dans notre étude). Cette stratégie semble plus efficace pour préserver la fonction rénale.

C. Survenue d'un épisode de FA de novo

Elle n'était pas significativement modifiée dans notre étude malgré les effets positifs retrouvés dans l'étude VANCS ou encore la méta-analyse menée par Nagendran et *al* [51,52]. Les patients du groupe AVP recevaient des doses élevées en catécholamines or la diminution de l'occurrence de FA sous vasopressine est principalement sous-tendue par l'hypothèse d'une épargne en catécholamines.

Par ailleurs, il semble exister un effet protecteur quand l'hydrocortisone était administrée avant la vasopressine. Cette interaction synergique entre corticoïdes et vasopressine est retrouvée dans l'analyse post hoc de l'étude VASST avec réduction de la mortalité chez les sujets traités par vasopressine et corticoïdes contre ceux traités par noradrénaline et corticoïdes (35,9% contre 44,7%) [74]. D'autres études suggèrent que les corticoïdes pourraient élever les taux plasmatiques de vasopressine ou encore en améliorer la réponse [78,79]. Enfin, on peut supposer que l'effet positif de l'AVP sur l'axe corticotrope via le récepteur V3, soit sous-estimé et qu'il joue un rôle non négligeable dans la prévention des épisodes de FA.

D. Survenue d'un EIG

Notre analyse confirme les données rapportées par les études VASST et VANISH, à savoir une absence de surrisque en termes d'événements ischémiques. Ces études retrouvaient une incidence d'EIG de l'ordre de 10%, proche des 15% retrouvés dans notre groupe vasopressine.

Cependant, c'est près du triple du résultat (4,8%) de la méta-analyse menée par Nagendran [51]. Cette hausse est probablement en lien avec les fortes doses de vasopresseurs du groupe AVP. En effet, dans l'étude VANISH, les patients recevaient une dose moyenne de 0,06 UI/min de vasopressine ou 0,55 µg/kg/min de noradrénaline au moment de la survenue de l'événement ischémique.

Enfin, l'hypovolémie est un facteur de risque bien connu d'ischémie digestive, sachant que ce paramètre n'était pas évalué dans notre étude, il est possible qu'une hypovolémie ait participé à la survenue de ces événements [80].

Néanmoins, ce constat est rassurant quant à l'utilisation de la vasopressine et semble, là aussi, davantage lié à la sévérité de l'état de choc qu'à la molécule elle-même.

II. Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites. L'effectif est faible ce qui occasionne un manque de puissance. De plus, le caractère monocentrique, descriptif et rétrospectif est propice à l'apparition de biais, diminuant le niveau de preuve en raison de l'existence de nombreux facteurs de confusion.

La faiblesse principale de cette étude réside certainement dans l'hétérogénéité des groupes, à savoir la sévérité supérieure des patients traités par vasopressine.

Certains antécédents ont probablement été négligé comme le tabagisme qui paraît très rare dans la population étudiée. De plus, il est possible que des événements aient été sous-déclarés comme les ischémies digitales.

CONCLUSION

Notre étude évaluant l'efficacité de la vasopressine en association avec la noradrénaline dans le traitement du choc septique n'a pas montré de bénéfice en termes de mortalité à 28 jours. Les résultats ont également été décevants avec une hausse du recours à l'EER.

Cependant, les limites de cette étude amènent à interpréter ces données prudemment. D'autres études de haut niveau de preuve sont à réaliser afin de préciser la place de la vasopressine dans l'arsenal thérapeutique du choc septique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond Engl.* 18 janv 2020;395(10219):200-11.
2. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 19 mai 2020;24(1):239.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):801.
4. Abou Arab O, Lorne E. Choc vasoplégique. In: Manuel d'hémodynamique appliquée en anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire. p. 242.
5. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 31 mai 2019;23(1):196.
6. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis.* déc 2018;5(12):ofy313.
7. Quenot JP, Pavon A, Fournel I, Barbar SD, Bruyère R. Le choc septique de l'adulte en France : vingt ans de données épidémiologiques. *Réanimation.* 1 mai 2015;24(3):303-9.
8. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):775-87.
9. Manon Munoz. Choc septique : incidence, mortalité et taux de ré hospitalisation dans les réanimations Françaises, une étude de cohorte nationale. *Sciences du Vivant [q-bio].* 2021. ffdumas-03199417.
10. Nessler N, Matthey MA, Seguin P, Nessler N. Choc septique : définitions, épidémiologie, monitoring et principes thérapeutiques.

11. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primer*. 30 juin 2016;2(1):16045.
12. Zhang H, Dong N, Yao Y. Optimal strategy for treatment of sepsis based on the host inflammatory reaction and immune response. *J Intensive Med*. avr 2024;4(2):175-80.
13. Kishi H, Ye LH, Nakamura A, Okagaki T, Iwata A, Tanaka T, et al. Structure and Function of Smooth Muscle Myosin Light Chain Kinase. In: Sugi H, Pollack GH, éditeurs. *Mechanisms of Work Production and Work Absorption in Muscle* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1998 [cité 16 sept 2024]. p. 229-34. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 453). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4684-6039-1_26
14. Papastylianou A, Mentzelopoulos S. Current Pharmacological Advances in the Treatment of Cardiac Arrest. *Emerg Med Int*. 2012;2012:1-9.
15. Titheradge MA. Nitric oxide in septic shock. *Biochim Biophys Acta BBA - Bioenerg*. mai 1999;1411(2-3):437-55.
16. De Cruz SJ, Kenyon NJ, Sandrock CE. Bench-to-bedside review: the role of nitric oxide in sepsis. *Expert Rev Respir Med*. oct 2009;3(5):511-21.
17. Wanecek M, Weitzberg E, Rudehill A, Oldner A. The endothelin system in septic and endotoxin shock. *Eur J Pharmacol*. oct 2000;407(1-2):1-15.
18. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock: *Crit Care Med*. juin 2003;31(6):1752-8.
19. Jeanneret S, Sanchez B, Liaudet L. [b]Physiopathologie[/b] et traitement de la vasoplégie au cours du sepsis. *Rev Médicale Suisse*. 2011;7(321):2435-8.
20. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*. 4 mars 1997;95(5):1122-5.
21. Bateman R, Sharpe M, Singer M, Ellis C. The Effect of Sepsis on the Erythrocyte. *Int J Mol Sci*. 8 sept 2017;18(9):1932.
22. Shorr AF, Bernard GR, Dhainaut JF, Russell JR, Macias WL, Nelson DR, et al. Protein C concentrations in severe sepsis: an early directional change in plasma levels predicts outcome. *Crit Care*. 2006;10(3):R92.
23. Neviere R. Physiopathologie mitochondriale et syndrome septique. *Réanimation*. mai 2008;17(3):185-91.
24. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. nov 2021;47(11):1181-247.
25. Kakizoe E, Kobayashi Y, Shimoura K, Hattori K, Jidoi J. SPECTROPHOTOMETRIC STUDY OF α -ADRENOCEPTORS AFFECTING MICROCIRCULATION OF RAT SKIN. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. juin 1993;20(6):421-7.

26. Collin S, Levy B. Physiopathologie de l'hyporéactivité vasculaire au cours des états de choc. *Réanimation*. mars 2008;17(2):101-10.
27. Foulon P, De Backer D. The hemodynamic effects of norepinephrine: far more than an increase in blood pressure! *Ann Transl Med*. nov 2018;6(S1):S25-S25.
28. Guinot PG, Longrois D, Kamel S, Lorne E, Dupont H. Ventriculo-Arterial Coupling Analysis Predicts the Hemodynamic Response to Norepinephrine in Hypotensive Postoperative Patients: A Prospective Observational Study. *Crit Care Med*. janv 2018;46(1):e17-25.
29. Chilian WM, Jones CJH, Kuo L, Davis MJ. α -Adrenergic responses of isolated canine coronary microvessels. *Basic Res Cardiol*. janv 1995;90(1):61-9.
30. Legrand M, Zarbock A. Ten tips to optimize vasopressors use in the critically ill patient with hypotension. *Intensive Care Med*. juin 2022;48(6):736-9.
31. Yusuf AE, He W, Yu R, Sun L. Effect of Vasopressin and its Analogs versus Catecholamines on the Renal Outcomes in Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials [Internet]. 2021 [cité 20 août 2024]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-779297/v1>
32. Muller G, Boulain T. Vasopresseurs et choc septique. *Réanimation*. mars 2014;23(2):135-47.
33. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxén H, Mertsola J, Hansen EJ. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med*. sept 1993;21(9):1296-303.
34. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA*. 2 nov 1994;272(17):1354-7.
35. Pullamsetti SS, Maring D, Ghofrani HA, Mayer K, Weissmann N, Rosengarten B, et al. Effect of nitric oxide synthase (NOS) inhibition on macro- and microcirculation in a model of rat endotoxic shock. *Thromb Haemost*. avr 2006;95(4):720-7.
36. Froese L, Dian J, Gomez A, Unger B, Zeiler FA. The cerebrovascular response to norepinephrine: A scoping systematic review of the animal and human literature. *Pharmacol Res Perspect*. oct 2020;8(5):e00655.
37. von Känel R, Heimgartner N, Stutz M, Zuccarella-Hackl C, Hänsel A, Ehlert U, et al. Prothrombotic response to norepinephrine infusion, mimicking norepinephrine stress-reactivity effects, is partly mediated by α -adrenergic mechanisms. *Psychoneuroendocrinology*. juill 2019;105:44-50.
38. Stolk RF, van der Pasch E, Naumann F, Schouwstra J, Bressers S, van Herwaarden AE, et al. Norepinephrine Dysregulates the Immune Response and Compromises Host Defense during Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2020;202(6):830-42.
39. Smith M. Norepinephrine [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537259/>

40. Sklar AH, Schrier RW. Central nervous system mediators of vasopressin release. *Physiol Rev.* oct 1983;63(4):1243-80.
41. Sai Y, Okamura T, Amakata Y, Toda N. Comparison of responses of canine pulmonary artery and vein to angiotensin II, bradykinin and vasopressin. *Eur J Pharmacol.* août 1995;282(1-3):235-41.
42. Yartsev A. Vasopressin. In: *Deranged Physiology* [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/cardiovascular-system/Chapter-978/vasopressin>
43. García-Álvarez R, Arboleda-Salazar R. Vasopressin in Sepsis and Other Shock States: State of the Art. *J Pers Med.* 29 oct 2023;13(11):1548.
44. Rotondo F, Butz H, Syro LV, Yousef GM, Di Ieva A, Restrepo LM, et al. Arginine vasopressin (AVP): a review of its historical perspectives, current research and multifunctional role in the hypothalamo-hypophysial system. *Pituitary.* août 2016;19(4):345-55.
45. Demiselle J, Fage N, Radermacher P, Asfar P. Vasopressin and its analogues in shock states: a review. *Ann Intensive Care.* 22 janv 2020;10(1):9.
46. Westphal M, Freise H, Kehrel BE, Bone HG, Van Aken H, Sielenkämper AW. Arginine vasopressin compromises gut mucosal microcirculation in septic rats. *Crit Care Med.* janv 2004;32(1):194-200.
47. Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Uusaro A, Ruokonen E. The effects of vasopressin on systemic and splanchnic hemodynamics and metabolism in endotoxin shock. *Anesth Analg.* déc 2003;97(6):1756-63.
48. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med.* août 2001;27(8):1416-21.
49. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2 août 2016;316(5):509.
50. Nedel WL, Rech TH, Ribeiro RA, Pellegrini JAS, Moraes RB. Renal Outcomes of Vasopressin and Its Analogs in Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med.* janv 2019;47(1):e44-51.
51. Nagendran M, Russell JA, Walley KR, Brett SJ, Perkins GD, Hajjar L, et al. Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* juin 2019;45(6):844-55.
52. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin *versus* Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 1 janv 2017;126(1):85-93.
53. Okamura T, Ayajiki K, Fujioka H, Toda N. Mechanisms underlying arginine vasopressin-induced relaxation in monkey isolated coronary arteries. *J Hypertens.* mai 1999;17(5):673-8.

54. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, Plesnicher CL, Dweik RA, Erzurum SC. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology*. mars 1999;140(3):1301-9.
55. Fernández N, García JL, García-Villalón AL, Monge L, Gómez B, Diéguez G. Coronary vasoconstriction produced by vasopressin in anesthetized goats. Role of vasopressin V1 and V2 receptors and nitric oxide. *Eur J Pharmacol*. 26 janv 1998;342(2-3):225-33.
56. Walker BR, Childs ME, Adams EM. Direct cardiac effects of vasopressin: role of V1- and V2-vasopressinergic receptors. *Am J Physiol*. août 1988;255(2 Pt 2):H261-265.
57. Bax WA, Van Der Graaf PH, Stam WB, Bos E, Nisato D, Saxena PR. [Arg8]Vasopressin-induced responses of the human isolated coronary artery: effects of non-peptide receptor antagonists. *Eur J Pharmacol*. oct 1995;285(2):199-202.
58. Kumazawa M, Iida H, Uchida M, Iida M, Takenaka M, Fukuoka N, et al. The effects of transient cerebral ischemia on vasopressin-induced vasoconstriction in rabbit cerebral vessels. *Anesth Analg*. mars 2008;106(3):910-5, table of contents.
59. Rossberg MI, Armstead WM. Role of cyclic nucleotides in vasopressin-induced piglet pial artery dilation and opioid release. *Pediatr Res*. avr 1997;41(4 Pt 1):498-504.
60. García-Villalón AL, Garcia JL, Fernández N, Monge L, Gómez B, Diéguez G. Regional differences in the arterial response to vasopressin: role of endothelial nitric oxide. *Br J Pharmacol*. août 1996;118(7):1848-54.
61. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of Vasopressin Relevant to Management of Septic Shock. *Chest*. sept 2001;120(3):989-1002.
62. Bakker J, Kattan E, Annane D, Castro R, Cecconi M, De Backer D, et al. Current practice and evolving concepts in septic shock resuscitation. *Intensive Care Med*. févr 2022;48(2):148-63.
63. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, Pajk W, Barbara F, Knotzer H, et al. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med*. mai 2003;31(5):1394-8.
64. Nakamura K, Nakano H, Ikechi D, Mochizuki M, Takahashi Y, Koyama Y, et al. The Vasopressin Loading for Refractory septic shock (VALOR) study: a prospective observational study. *Crit Care*. 21 juill 2023;27(1):294.
65. Hammond DA, McCain K, Painter JT, Clem OA, Cullen J, Brotherton AL, et al. Discontinuation of Vasopressin Before Norepinephrine in the Recovery Phase of Septic Shock. *J Intensive Care Med*. oct 2019;34(10):805-10.
66. Jeon K, Song JU, Suh GY. Response to “Incidence of hypotension according to the discontinuation order of vasopressors: a matter of pharmacokinetics”. *Crit Care*. déc 2019;23(1):137.
67. Mårtensson J, Gordon AC. Terlipressin or norepinephrine, or both in septic shock? *Intensive Care Med*. nov 2018;44(11):1964-6.

68. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, et al. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 8 mai 2018;319(18):1889-900.
69. Martin C, Medam S, Antonini F, Alingrin J, Haddam M, Hammad E, et al. NOREPINEPHRINE: NOT TOO MUCH, TOO LONG. *Shock* Augusta Ga. oct 2015;44(4):305-9.
70. Barrett LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med*. janv 2007;35(1):33-40.
71. Yamamoto K, Ikeda U, Okada K, Saito T, Shimada K. Arginine vasopressin inhibits nitric oxide synthesis in cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. sept 1997;20(3):209-16.
72. Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med*. juill 2004;30(7):1276-91.
73. Bauer SR, Sacha GL, Siuba MT, Lam SW, Reddy AJ, Duggal A, et al. Association of Arterial pH With Hemodynamic Response to Vasopressin in Patients With Septic Shock: An Observational Cohort Study. *Crit Care Explor*. févr 2022;4(2):e0634.
74. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 28 févr 2008;358(9):877-87.
75. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. févr 1996;11(2):293-9.
76. Gordon AC, Russell JA, Walley KR, Singer J, Ayers D, Storms MM, et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med*. janv 2010;36(1):83-91.
77. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 11 janv 1995;273(2):117-23.
78. Russell JA, Walley KR, Gordon AC, Cooper DJ, Hébert PC, Singer J, et al. Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med*. mars 2009;37(3):811-8.
79. Gordon AC, Mason AJ, Perkins GD, Stotz M, Terblanche M, Ashby D, et al. The interaction of vasopressin and corticosteroids in septic shock: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care Med*. juin 2014;42(6):1325-33.
80. Bala M, Catena F, Kashuk J, De Simone B, Gomes CA, Weber D, et al. Acute mesenteric ischemia: updated guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*. 19 oct 2022;17(1):54.

81. McCaffery M, Onikoyi O, Rodrigopulle D, Syed A, Jones S, Mansfield L, et al. Sepsis-review of screening for sepsis by nursing, nurse driven sepsis protocols and development of sepsis hospital policy/protocols. *Nurs Palliat Care*. 2016;1(2):33-7.
82. Rapsang A, Shyam DC. Scoring systems in the intensive care unit: A compendium. *Indian J Crit Care Med*. avr 2014;18(4):220-8.
83. Niimura Del Barrio MC, David F, Hughes JML, Clifford D, Wilderjans H, Bennett R. A retrospective report (2003–2013) of the complications associated with the use of a one-man (head and tail) rope recovery system in horses following general anaesthesia. *Ir Vet J*. déc 2018;71(1):6.

ANNEXE

Annexe 1 : Critères du SIRS [81].

Systemic Inflammatory Response Syndrome
Temperature >38.3°C, or <36°C
Heart Rate >90 bmp
Respiratory rate >20 breaths/min
White cell count <4 or >12 g/L
Blood glucose >7.7 mmol/L not diabetic
New altered mental state

Annexe 2 : Score SOFA [3].

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Annexe 3 : score IGS2 (SAPS2) [82].

Variables	Score																			
	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	9	10
HR (beats/min)				<40								40-69	70-119							
SBP (mmHg)	<70							70-99					100-199		≥200					
Temperature (°C)													<39		≥39					
PaO ₂ /FiO ₂ only if VENT or CPAP				<100	100-199	≥200														
Urine output (L/day)				<0.5					0.5-0.999				≥1							
Urea (g/L)													<0.6				0.6-1.7			>1.8
TLC		<1											1-19.9		≥20					
Potassium										<3			3-4.9		≥5					
Sodium								<125					125-144		≥145					
Bicarbonate							<15			15-19			>20							
Bilirubin (mg/dl)													<40			40-59.9				≥60
GCS	<6	6-8				9-10		11-13					14-15							

Age	Score	Chronic disease	Score	Type of admission	Score
<40	0	Metastatic cancer	9	Scheduled surgical	0
40-59	7	Hematological malignancy	10	Medical	6
60-69	12	AIDS	17	Emergency surgical	8
70-74	15				
75-79	16				
>80	18				
SAPS II score	29	40	52	64	77
Mortality risk %	10	25	50	75	90

GCS: Glasgow coma score; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; PaO₂ (mm Hg) arterial oxygen tension; FiO₂: Fractional concentration of inspired oxygen; VENT: Ventilator; CPAP: Continuous positive airway pressure; TLC: Total leukocyte count; AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome. Probability of death, *P* may be calculated using the following equation: $P = (e^{L+95}) / (1 + e^{L+95})$; $Logit = -7.7631 + 0.0737 (score) + 0.9971 (\log [score + 1])$

Annexe 4 : Score ASA [83].

Category	Physical Status
ASA 1	Normal healthy patient
ASA 2	Patient with mild systemic disease
ASA 3	Patient with severe systemic disease that is not a constant threat to life
ASA 4	Patient with severe systemic disease that is a constant threat to life
ASA 5	Moribund patient not expected to survive with or without surgery

UTILISATION DE LA VASOPRESSINE DANS LE CHOC SEPTIQUE : étude rétrospective comparative Noradrénaline vs Noradrénaline-Vasopressine au CHU d'Amiens Picardie « VASONORA »

Résumé :

Introduction : Le choc septique constitue 15 % des admissions en réanimation et représente un enjeu de santé publique majeur en raison de son taux de mortalité important. Les recommandations internationales émises par la SSC positionnent la vasopressine en traitement de seconde ligne, derrière la noradrénaline. Cette étude avait pour objectif d'étudier l'efficacité de la vasopressine en association avec la noradrénaline dans le traitement du choc septique.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective conduite dans le service de réanimation CTVR du CHU d'Amiens. Deux groupes de 40 patients ont été étudiés, l'un traité par noradrénaline et vasopressine et l'autre par noradrénaline seule. La mortalité était le critère de jugement principal. La survenue de FA, le recours à l'EER, la durée d'oligurie et la survenue d'EIG ischémiques constituaient les critères de jugement secondaires. Des analyses univariées ont été menées pour rechercher une différence entre les deux groupes. Une analyse multivariée a été menée pour étudier la survenue d'EER. Par ailleurs, une analyse en sous-groupe a également été menée au sein du groupe vasopressine.

Résultats : Un total de 80 patients a été inclus dans l'étude. Le score IGS2 des 2 groupes différait significativement (69 vs 57 p 0,01). La mortalité était comparable entre les deux groupes (37,5% vs 27,5% p 0,47). La survenue de FA de novo (41% vs 26,6% p 0,21) et la survenue d'EIG (15% vs 2,5% p 0,11) étaient comparables. Le recours à l'EER et la durée d'oligurie étaient significativement augmentés dans le groupe vasopressine (respectivement : 50% vs 25% p 0,02 et 7j vs 3j p 0,01). Cependant, pour le recours à l'EER l'analyse multivariée ne retrouvait plus cette association. L'analyse en sous-groupe ne montrait pas de différence entre les groupes.

Conclusion : La vasopressine en association avec la noradrénaline n'a pas montré de différence en termes de mortalité à J28 chez les patients atteints de choc septique. D'autres investigations sont nécessaires pour préciser la place de la vasopressine dans le traitement du choc septique.

Mots-clés : choc septique, vasopressine, noradrénaline, mortalité, épuration extra-rénale, effets indésirables graves

Use of Vasopressin in Septic Shock : retrospective study Comparing Norepinephrine vs Norepinephrine-Vasopressin at Amiens-Picardie University Hospital « VASONORA »

Abstract :

Introduction : Septic shock accounts for 15% of ICU admissions and represents a major public health issue due to its high mortality rate. International guidelines issued by the SSC position vasopressin as a second-line treatment, behind norepinephrine. This study aimed to evaluate the efficacy of vasopressin in combination with norepinephrine in the treatment of septic shock.

Materials and Methods : This is a retrospective study conducted in the CTVR ICU at Amiens University Hospital. Two groups of 40 patients were studied, one treated with norepinephrine and vasopressin and the other with norepinephrine alone. Mortality was the primary outcome measure. Secondary outcome measures included the occurrence of atrial fibrillation (AF), the need for renal replacement therapy (RRT), the duration of oliguria, and the occurrence of serious ischemic adverse events (SIAEs). Univariate analyses were performed to identify differences between the two groups. A multivariate analysis was conducted to study the occurrence of RRT. Additionally, a subgroup analysis was performed within the vasopressin group.

Results : A total of 80 patients were included in the study. The IGS2 score of the groups differed significantly (69 vs 57, p 0,01). Mortality was comparable between the two groups (37,5% vs 27,5%, p 0,47). The incidence of new-onset AF (41% vs 26,6%, p 0,21) and the occurrence of serious adverse events (15% vs 2,5%, p 0,11) were comparable. The use of RRT and the duration of oliguria were significantly increased in the vasopressin group (50% vs 25%, p 0,02 and 7d vs 3d, p 0,01 respectively). However, multivariate analysis no longer found this association for the use of RRT. Subgroup analysis showed no difference between the groups.

Conclusion : Vasopressin in combination with norepinephrine did not show difference in terms of 28-days mortality in patients with septic shock. Further investigations are needed to clarify the role of vasopressin in the treatment of septic shock.

Keywords : septic shock, vasopressin, norepinephrine, mortality, renal replacement therapy, serious adverse events