

2024-2025

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Anesthésie et Réanimation.

NORDIC: Norepinephrine with or without vasopressin for vasoplegic shock after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a retrospective study

NORDIC : Utilisation de la noradrénaline et de la vasopressine dans le choc vasoplégique post chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle : une étude rétrospective

Macé Romain

Né le 20/01/1996 à Caen (14)

Sous la direction du Docteur **DEMARQUETTE** Achille

Membres du jury

Monsieur le Professeur LASOCKI Sigismond		Président
Monsieur le Docteur DEMARQUETTE Achille		Directeur
Monsieur le Professeur RINEAU Emmanuel		Codirecteur
Madame le Docteur JEANNETEAU Audrey		Membre
Monsieur le Docteur LE BASNIER Eliott		Membre

Soutenue publiquement le :
23/10/2025

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Macé Romain
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiant le **08/10/2025**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :

Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBÉE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine

DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie

PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistique	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie

BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIostatISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDEECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFJESSICA	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine

NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine

POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur LASOCKI Sigismond,

Merci pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, pour votre disponibilité et votre dévouement au cours de notre cursus. Soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur RINEAU Emmanuel,

Merci pour m'avoir suivi depuis le début dans ce projet de thèse sur le thème de la cardiaque. Le second sujet fût le bon ! Merci aussi pour votre bienveillance, votre disponibilité, votre écoute et votre gentillesse au fil de ces 4 dernières années.

A Monsieur le Docteur DEMARQUETTE Achille,

Merci pour ton soutien et ton accompagnement tout le long de mon internat ainsi qu'en réanimation cardiaque et tous au long de cette thèse. Ton implication pour les patients, pour la recherche ainsi que notre formation force le respect. En espérant à l'avenir être collègue, ou bien à défaut coéquipier sur un autre terrain ; histoire de protéger mes chevilles...

A Madame le Docteur JEANNETEAU Audrey,

Merci pour ton expertise, ta rigueur et tout cela dans la bonne humeur. Ton énergie est quelque peu déconcertante à toute heure de la journée ou de la nuit, mais elle est proportionnelle à la passion que tu as pour ton métier. L'anticiper aura été des plus formateurs.

A Monsieur le Docteur LE BASNIER Eliott,

Merci pour ton compagnonnage et ta pédagogie dès le début de mon internat. Tu m'as appris très tôt que oui, même s'il est 2h ou 4h du matin, on peut toujours faire le tour de l'histoire des patients et faire pleins d'échographies...à mon grand désarroi à cette époque. Merci aussi pour ton humour pince sans rire et ton panel d'expressions en tout genre qui te caractérisent tellement. J'espère que le tailleur de pierre que tu es, sera ravi de son travail.

Au Docteur TAUZI,

Merci de m'avoir aidé au tout début de cette recherche de sujet de thèse, même si on a fini par souffler, et abandonner les MINS à contrecœur...

À Anne Sylvie Scholastique,

Merci pour l'aide et les conseils que tu m'as apporté dès le début de ce projet, tous n'auraient pas été si simple sans un excel de qualité.

À Valentin et Fawaz,

Merci pour votre travail de recueil qui n'était vraiment pas simple en tant que troisième année dans une réanimation aussi spécialisée. Je vous souhaite du courage et de la réussite pour la suite.

À l'ensemble des médecins, d'Angers, du Mans et de la clinique de l'Anjou,

Merci pour votre compagnonnage tout au long de cet internat. Angers, n'a, je pense, rien à envier aux autres grandes villes grâce à vous et votre investissement.

À l'ensemble de mes co-internes de promo : mon bébou Fanch, champion de France de boudage et de disparition ; au trio infernal Marine, Clara, Xavier, toujours là pour un bon traquenard ; à Arthur et Thomas pour ces petits verres à trois à faire des blagues beaux ; à Clémence et Josépha les forces tranquilles de la promo ; à Marie Chistie... que j'ai redécouvert au Mans ; à mon binôme de réaB Margaux, encore novice en prévention trachéotomie... ; à Kéloïse pour ta bonne humeur à tout moment ; à Laura, représentante TDAH DOMTOM et surtout une amie au grand cœur, et enfin à Maéva, la future tortionnaire du DAR...et ma copine de commérages en post garde à qui j'ai toute ma confiance. Merci à tous !

À Madjid : merci d'avoir été ce « mentor » en ce début d'internat, et d'être devenu cet ami si précieux.

À l'ensemble des copains du Mans : à Rémir, pour ton humour et tous ces smash burgers partagés ; à Gardic pour ta folie et toutes ces corrections au squash que j'aime tant... ; à Clémence sans qui je ne serais jamais fait autant traquenardé jusqu'à 4h du matin ; à Charlotte la plus noble d'entre tous, toujours partante dans nos conneries ; et à tous les autres fous Camille, Carole, Victo, Baptiste, Dédé, Nassim, Kévin.

À tous les autres, sans qui cet internat aurait été moins fun : Jonathan, Alexandra, Simon, Jérémy, Quentin, Anicet, Lucie, Henri, Lucien, Emilie, Marion, Gaël, Camille, Lucas, Baptiste, Vivian, Gaëlle, Morgan, Audrey, Tangui, Martin, Paul, Antoine G, Julien, Antoine D.

REMERCIEMENTS

J'ai choisi d'écrire la suite de ces remerciements en y attachant un souvenir sous différentes formes en fonction de la/les personne(s).

« Le concours de moules » :

À ma mamie et mon papi clown, merci d'avoir cru en moi dès le début de ces longues études. J'ai la certitude que vous m'avez accompagné à chaque moment durant tout ce temps ! En espérant vous rendre fiers !

« La bataille de seaux d'eau » et les « virées en tracteur » :

Merci à vous papi et mamie, pour votre éducation et pour l'amour que vous nous partagez. Merci de m'avoir soutenu pendant toutes ces années de travail. C'est un bonheur de vous rendre fier.

♪ Gorillaz, Ckint Eastwood ♪ :

À mon frère Hugo, qui est ma source de réconfort à chaque retour au bercail. Tu es devenu un indispensable dans ma vie. Merci pour ta folie au quotidien et d'exprimer le beauf en toi (j'aurais sûrement pu mettre une autre musique à base de planche à pain pour toi mais cela reste des remerciements de thèse...). Je te remercie mille fois pour ton soutien et de m'avoir apporté cette bouffée d'air frais durant cette brève période de colocation.

♪ Gangnam style, Psy ♪ :

À ma petite sœur Leyna, pour nous avoir toujours suivi dans cette folie familiale, et ce souvenir en est un merveilleux exemple. Finalement, c'est sûrement toi qui as le plus souffert de cette distance due à ces longues études, à un moment difficile. Pourtant tu es restée admirative et tu m'as toujours soutenu alors même que j'étais le grand frère. Je te remercie d'avoir été cette source de joie et de bonheur, même si ton grand frère peut être chiant... Qui aime bien châtie bien comme j'aime le dire !

♪ Cosy in the rocket, Psapp ♪ :

À toi Maman, à qui dire merci ne sera jamais suffisant pour tout ce que tu nous a apporté et pour tout l'amour que tu nous partages. Cette réussite, je te la dois entièrement. Je t'aime !

♪ Miss Camping, Boris ♪ :

Aux koupaings, papi Coco, papi Grouin, Annouette, mamie Sirène, Alissia et aux deux jeunes T-Rex Raphael et Fabien !! Merci d'être vous tout simplement ! Pas de tour de rond-point cette fois ci, pour vous dire que j'ai beaucoup de chance de vous avoir !!

A mon Valou : de la maternelle, à maintenant bientôt nos 30ans, cela en fait du chemin et pourtant tu es et tu seras toujours là ! Hâte de travailler ensemble, et hâte que tu sois mon sous-fifre !

« Au 5 rue Delahaye, Tours » :

À toi Alexia, pour m'avoir suivi dans cette PACES jusqu'à partager le même immeuble. Merci de m'avoir supporté dans cette première année ; et non merci à toi de m'avoir lâchement abandonné au bout d'un an.

« Parrainage à Vallères » : **merci à ma famille med**, notamment Rose et Enzo, d'être encore présents pour cette étape, malgré la distance. Comptez sur moi pour venir dans votre contrée du Nord.

♪ Fume à fond, Lorenzo ♪ :

À Océane, merci pour tous ces rires de cagole partagés tout au long de ces longues études. Merci à toi d'être devenue ma padawan beauf et mon binôme de diablerie !

« Le Puzzle » :

À toi Maxou, merci d'être devenu ce frère pour moi très tôt dans ces longues études. Les dobby qu'on était, on enfin chacun reçu leur chaussette de liberté...

♪ I'm gonna be, The Proclaimers ♪ :

À vous 4 les infailibles, merci d'être devenus cette seconde famille que j'aime tellement ! A toi Sarah, d'être devenue cette meilleure amie que j'aime tant torturer au quotidien ; à toi Manon, sans qui je n'aurais sûrement pas pris cette super spécialité, sans te regarder réviser en te goinfrant de chocolat H24 ; à toi Adrien (chef crane rouge) pour toutes ces nuits partagées... ; à toi Claire (chef miam miam) pour toutes ces boulettes, qui deviennent de très bons souvenirs in fine.

♪ Feliz Navidad, José Feliciano ♪ :

À toi Esther, ma marmotte, que j'aime et qui partage ma vie depuis déjà 6 ans. Merci d'être cette personne si sensible, bienveillante, râleuse ; ma complice et mon premier public à mes blagues nulles. Merci pour toutes ces catastrophes culinaires qui me feront toujours rire ; de me suivre dans mes folies sportives, même quand il s'agit de sangliers... Merci à toi et Tango de m'avoir apporté ce soutien permanent. A nous la dispo !! Je t'aime !.....« An Doudou, nou alé zooké asoua »

Liste des abréviations

ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
ACT	Activated Clotting Time
ARB	Angiotensin Receptor Blocker
AVR	Aortic Valve Replacement
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CAI	Catecholamine Index
CEC	Circulation ExtraCorporelle
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPB	Cardiopulmonary bypass
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
ICU	Intensive Care Unit
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
IV	Intravenous/Intra Veineux
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MAP	Mean arterial pressure
MVR	Mitral Valve Replacement
POAF	Postoperative Atrial Fibrillation
RVA	Aortic and Valve Replacement surgery
TIA	Transient Ischemic Attack

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE

INTRODUCTION

ARTICLE

1. Abstract

2. INTRODUCTION

3. METHODS

3.1. Trial Design

3.2. Participants

3.3. Standard care

3.4. Treatment protocol

3.5. Outcomes

3.6. Statistical analysis

4. RESULTS

4.1. Patient characteristics

4.2. Primary outcome

4.3. Secondary outcomes

4.4. Norepinephrine trajectories

4.5. Subgroup analyses concerning vasopressin initiation and response

4.6. Complications and safety

5. DISCUSSION

6. CONCLUSION

DISCUSSION ET CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

INTRODUCTION

La chirurgie cardiaque est une chirurgie à haut risque, avec une morbidité et une mortalité élevées(1), liées d'une part à l'utilisation d'une circulation extracorporelle et d'une autre part à la présence de comorbidités aiguës chez des patients souvent fragiles(2).

Le choc vasoplégique est une complication fréquente, survenant dans 6,9% à 40% des cas(3,4). Il entraîne une hypoperfusion d'organe et de multiples complications postopératoires, prolongeant la durée d'hospitalisation et augmentant la morbidité et la mortalité(5,6). De plus il est régulièrement associé à d'autres causes de choc, tels que le choc hémorragique et le choc cardiogénique limitant dans ce dernier cas le remplissage vasculaire ; tout ceci rendant plus difficile le diagnostic de choc vasoplégique en lui-même.

Bien qu'il n'existe pas de définition universellement reconnue, plusieurs propositions ont été avancées. Elles reposent en général sur la présence d'une hypotension à débit cardiaque non altéré avec exclusion d'une cause infectieuse. Certains critères complémentaires peuvent être ajoutés, comme l'absence d'inotropes vasodilatateurs (dobutamine, milrinone) ou la mise en évidence, clinique ou biologique, d'une hypoperfusion tissulaire.

Cette absence de définition claire rend le diagnostic parfois délicat. Il est pourtant essentiel d'identifier rapidement le mécanisme en cause, qu'il s'agisse d'une baisse de précharge liée à une hémorragie, d'une altération de la contractilité myocardique ou d'une tamponnade cardiaque. La situation est d'autant plus complexe que l'utilisation fréquente d'inotropes vasodilatateurs modifie directement le tonus vasculaire.

D'ailleurs plusieurs facteurs de risque pré- et peropératoires de vasoplégie ont été identifiés depuis les années 2000, incluant des facteurs liés au patient tels que l'âge avancé, le sexe féminin, l'insuffisance rénale préopératoire, le traitement par IEC/ARA2, la dysfonction cardiaque préopératoire, les antécédents de chirurgie cardiaque et l'inflammation préopératoire(7-10). D'autres facteurs liés à la chirurgie incluent une durée de CEC supérieure à 120 minutes, une transfusion, et les chirurgies combinées/complexes (coronariennes et valvulaires)(8).

La physiopathologie de la vasoplégie en postopératoire de chirurgie cardiaque est liée à plusieurs mécanismes. En premier lieu, elle est due à l'interruption de la circulation physiologique au cours de la chirurgie, entraînant des phénomènes inévitables d'ischémie-reperfusion postopératoires. Il s'en suit une cascade inflammatoire(7-10) avec un relargage de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α), induisant l'expression de l'oxyde nitrique synthase (iNOS) produisant à son tour, de façon accrue de l'oxyde nitrique (NO). Le NO est un puissant vasodilatateur par deux mécanismes ; en inhibant l'entrée du calcium dans les cellules musculaires vasculaires, empêchant leur contraction ; et en entraînant une hyperpolarisation cellulaire via les canaux potassiques, diminuant davantage la réactivité vasculaire. Physiologiquement diverses molécules vasoconstrictrices (noradrénaline, adrénaline, cortisol, vasopressine et angiotensine II) sont sécrétées en réponse à cette vasodilatation, mais malgré tout, si le choc persiste, les réserves s'épuisent(11).

Ceci rejoint les travaux de I.A. Reid(12), identifiant une carence en vasopressine dans le choc septique vasoplégique, également observée dans la vasoplégie postopératoire de chirurgie cardiaque(13). Cette carence s'accompagne de mécanismes additionnels, tels que la désensibilisation des récepteurs adrénergiques et des récepteurs V1(13-15).

De part cette physiopathologie, on retrouve un intérêt à l'emploi de vasoconstricteurs autres que la noradrénaline tel que la vasopressine.

Ce vasoconstricteur connu également sous le nom d'arginine-vasopressine, est une hormone endogène, produite par l'hypothalamus, puis stockée et libérée par la post hypophyse en réponse à des stimuli hémodynamiques (barorécepteurs) ou osmotiques (osmorécepteurs).

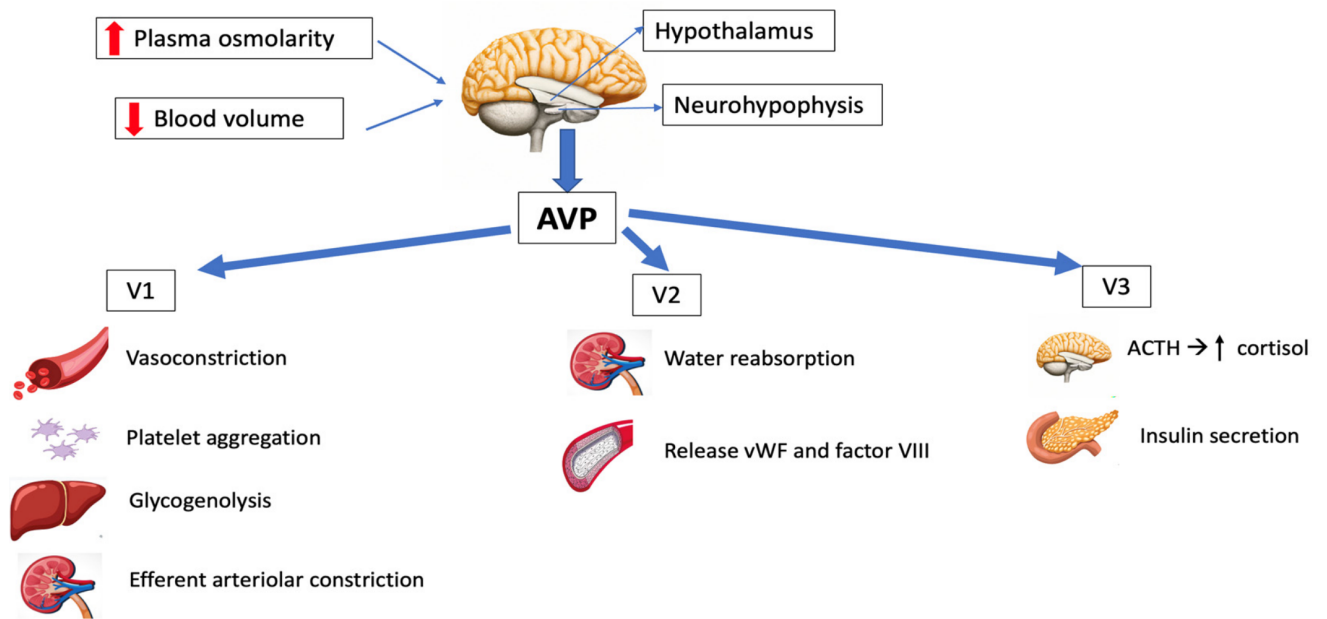


Figure 1- Physiologie de la vasopressine endogène

Une fois libéré, ce peptide (VSP) se fixe aux différents récepteurs V1a (AVPR1a) situés sur le muscle lisse vasculaire, V1b (AVPR1b) situés au niveau de l'hypophyse antérieure, et V2 (AVPR2) situés au niveau tube collecteur du rein. Il en résulte une correction de la vasodilatation par vasoconstriction en inhibant l'ouverture des canaux potassiques KATP, réduisant ainsi la production et l'effet du NO, sans effet catécholaminergique(16). Le rationnel de son utilisation s'explique du fait de ces récepteurs avec un potentiel effet de protection rénal par vasoconstriction de l'artère efférente, augmentant la filtration rénale, mais également par l'amélioration de la perfusion via les récepteurs non adrénergiques permettant de restaurer un tonus vasculaire augmentant in fine la pression artérielle. Lorsque celle-ci est employée conjointement à la noradrénaline, elle permet d'obtenir des pressions artérielles cibles en faisant de l'épargne en catécholamines(17,18). Néanmoins ceci amène à utiliser deux vasoconstricteurs avec des risques d'effets indésirables à type d'ischémie (cardiaque, splanchnique, digestive, périphériques).

Ainsi, l'utilisation de la vasopressine s'est progressivement développée au cours des dernières années, dans des indications précises comme le choc septique et le choc vasoplégique post-CEC, soit en première ligne(19), soit en association à la noradrénaline(20). Cette stratégie a montré des bénéfices reproductibles sur la morbidité (atteintes rénales et troubles du rythme) et sur l'épargne catécholaminergique, mais sans preuve robuste d'un impact sur la mortalité

Actuellement, la prise en charge du choc vasoplégique repose sur l'utilisation d'agents vasopresseurs(21,22). La noradrénaline est l'agent de première intention le plus fréquemment utilisé, en peropératoire comme en postopératoire(19,23). Le choc vasoplégique peut nécessiter de fortes doses de noradrénaline, définies dans la littérature comme supérieures à 0,5-1 µg/kg/min(24,25) généralement associées à une augmentation significative de la mortalité.

À partir des données de la littérature et des connaissances physiopathologiques, un protocole d'initiation et d'utilisation de la vasopressine dans la prise en charge du choc vasoplégique post-CEC a été mis en place en juillet 2023 dans le service de réanimation cardiaque du CHU d'Angers. Nous avons souhaité en évaluer rétrospectivement l'impact sur le pronostic des patients.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'évolution postopératoire des patients nécessitant de fortes doses de vasopresseurs, en comparant leur devenir selon qu'ils aient reçu ou non de la vasopressine.

ARTICLE

Soumis pour publication au Journal of intensive Care Medicine le 12/10/2025

Norepinephrine with or without vasopressin for vasoplegic shock after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a retrospective study

Romain Mace^{1*}, Emmanuel Rineau^{1,2}, Anne-Sylvie Scholastique¹, Emmanuelle Longeau¹, Jonathan Petit-Phan¹, Sigismond Lasocki^{1,2}, Achille Demarquette¹

1. Département d'Anesthésie Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, France

2. Université Angers, INSERM 1083, CNRS 6015, MITOVASC, Equipe CARME, Angers, France

* Corresponding author

Romain Macé - Anaesthesiology and Critical Care Department, Angers University Hospital – France: romain.mace@chu-angers.fr

Emmanuel Rineau : Emmanuel.Rineau@chu-angers.fr

Anne-Sylvie Scholastique : annesylvie.scholastique@chu-angers.fr

Emmanuelle Longeau : Emmanuelle.Longeau@chu-angers.fr

Jonathan Petit-Phan : Jonathan.Petit@chu-angers.fr

Sigismond Lasocki: SiLasocki@chu-angers.fr

Achille Demarquette: achille.demarquette@chu-angers.fr

Soumis pour publication : Journal of intensive Care Medicine (ID : JICM-25-0971)

Word count: 4461

Keywords: Cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, catecholamine-sparing, norepinephrine, vasoplegic shock, vasopressin

1. Abstract

Background: Vasoplegic shock is a common complication after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). In some cases, vasoplegia is severe and may require very high doses of vasopressors, particularly norepinephrine. Vasopressin (VSP) has been proposed as a catecholamine-sparing agent, alone or with norepinephrine, to reduce morbidity, though its effect on mortality remains unclear. This study aimed to compare postoperative outcomes between patients requiring high-dose vasopressors with or without vasopressin.

Methods: This single-center, retrospective study at Angers University Hospital compared two groups of patients with vasoplegic shock receiving high-dose norepinephrine (>0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$): a control group (norepinephrine alone) and a VSP group (norepinephrine + VSP). The primary endpoint was 90-day mortality. Secondary endpoints included early mortality, renal, arrhythmic, neurological, respiratory outcomes, and VSP-related complications.

Results: Between January 1, 2022, and November 13, 2024, 82 patients were included, of whom 26 received vasopressin in addition to norepinephrine and 56 received norepinephrine alone. Baseline and perioperative characteristics were comparable, except for hypertension and angiotensin II receptor blockers use. Ninety-day mortality did not differ significantly between groups (19.2% vs. 14.3% in VSP and control groups respectively; OR 1.43 [0.42–4.88], $p=0.57$).

Similarly, no significant differences were observed regarding early mortality, acute kidney injury, renal replacement therapy, or arrhythmic complications. Vasopressin administration was not associated with a change in the incidence of ischemic or digestive events.

Conclusion: In this study, administration of vasopressin in conjunction with norepinephrine during post-CPB vasoplegic shock was not associated with a significant change in mortality. No impact of vasopressin on the occurrence of postoperative complications was observed.

2. INTRODUCTION

Cardiac surgery is a high-risk surgery, with substantial morbidity and mortality(1), partly related to the use of cardiopulmonary bypass and to acute or chronic comorbidities(2).

Vasoplegic shock is a frequent complication, occurring in 6.9% to 40% of cases(3). It can lead to organ hypoperfusion and multiple postoperative complications, and increase hospital stay, morbidity and mortality(5,6). Its impact is further aggravated when combined with other causes of shock, such as hemorrhage or cardiac dysfunction, the latter limiting fluid resuscitation.

Although no universally accepted definition exists, several working definitions have been proposed, generally requiring the hypotension in the absence of a low cardiac output state, and the exclusion of infection to distinguish it from septic shock(22,26). Additional criteria may include the absence of vasodilatory inotropes such as dobutamine or milrinone, or the presence of biochemical or clinical evidence of tissue hypoperfusion.

Due to the lack of definition, diagnosis can be challenging. It is essential to promptly identify the underlying mechanism, in particular to distinguish between decreased preload due to bleeding, impaired myocardial contractility, and cardiac tamponade. A further complicating factor is the frequent use of vasodilatory inotropes, which directly alter vascular tone.

Moreover, several pre- and perioperative risk factors for vasoplegia have been identified since the 2000s, including patient-related risk factors such as advanced age, female gender, preoperative renal failure, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors/angiotensin II receptor blockers (ARB) treatment, preoperative cardiac dysfunction, a history of cardiac surgery, and preoperative inflammation(7–10). Other risk factors related to surgery include CPB duration exceeding 120 minutes, transfusion, and combined/complex surgery (coronary and valvular)(8).

The pathophysiology of vasoplegia is related to the interruption of physiological circulation during surgery, leading to inevitable postoperative ischemia–reperfusion phenomena. This situation leads to an inflammatory cascade(27) that can progress to a state of vasoplegic shock.

Also, a deficiency in vasopressin has been identified in septic vasoplegic shock(12), and similarly observed in postoperative vasoplegia following cardiac surgery(13). This deficiency is accompanied by additional mechanisms, such as desensitization of adrenergic and V1 receptors(13–15). Consequently, the use of vasopressin has progressively expanded in recent years for specific indications such as septic shock and post-CPB vasoplegic shock, either as first-line therapy(19) or in combination with norepinephrine(20). This strategy has consistently shown benefits in terms of morbidity (renal injury and arrhythmias) and catecholamine-sparing effects, but without evidence of a mortality benefit.

Nowadays, to manage vasoplegic shock, the use of vasopressor agents is recommended(21,22). Norepinephrine is the first-line agent and the most frequently administered in both intraoperative and postoperative settings(19,23). However, vasoplegic shock may require high doses of norepinephrine, defined in the literature as exceeding 0.5–1 µg/kg/min(24,25), which are generally associated with significantly increased mortality.

Based on existing literature and pathophysiological insights, a protocol for the initiation and use of vasopressin in the management of post-CPB vasoplegic shock was implemented in July 2023 in the cardiac intensive care unit of our hospital.

The aim of this study was to assess the outcomes of patients requiring high-dose vasopressors, comparing those who received vasopressin with those who did not.

3. METHODS

3.1. Trial Design

The study is a retrospective, observational, single-center study conducted at Angers University Hospital. We screened patients who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass between January 2022 and November 2024. The study was registered with the CNIL registry (French Data Protection Authority) of Angers University Hospital under number ar25-0089v0, and received approval from the local ethics committee (Comité d'éthique du CHU d'Angers, No. 2025-161).

The non-invasive nature of the study allowed exemption from informed consent and patient information requirements. The study protocol was finalized before study initiation.

3.2. Participants

Eligible patients were adults who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass between January 2022 and November 2024, and who were admitted to the cardiac intensive care unit with norepinephrine doses $>0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ within the first 12 hours after admission. Vasoplegia was identified based on medical records, which included clinical assessments and echocardiographic findings obtained during hospitalization, without invasive measurement of cardiac output or vascular resistance.

Patients with vasoplegic shock receiving high doses of norepinephrine were divided into two groups, a VSP group and a control group, based on whether or not they received VSP within 24 hours of admission to the postoperative intensive care unit.

If VSP was administered beyond 24 hours, patients were not included in the data (5 patients). Exclusion criteria included shock of another predominant origin (severe cardiogenic shock with left ventricular ejection fraction (LVEF) $<20\%$, anaphylactic shock, hemorrhagic shock with massive transfusion), pre- or postoperative ECMO implantation, rapid norepinephrine weaning (<6 hours), initial norepinephrine dose $>1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, death within 24 hours after surgery, pregnancy, and patients under legal protection.

3.3. Standard care

The conduct of general anesthesia, mechanical ventilation, and cardiopulmonary bypass (CPB) was standardized for all patients. Both intraoperative and postoperative hemodynamic management followed a uniform protocol. Hemodynamic goals included optimization of intravascular volume assessed by echocardiography, maintenance of mean arterial pressure (MAP) > 65mmHg, transfusion when hemoglobin < 7.5-8 g/dL, and correction of inotropic support with dobutamine or epinephrine as required. Weaning from mechanical ventilation was initiated as soon as patients had emerged from anesthesia, provided hemodynamic stability and normothermia had been achieved.

A optimized "biocompatible" cardiopulmonary bypass circuit with reduced goal-directed anticoagulation was used for all patient(28,29). Heparin was administered before CPB (dose adjusted to body weight, with a target activated clotting time [ACT] of 250–350 ms), with additional dosing as needed to maintain ACT within the same range during CPB. Cannulation was performed using a conventional approach, and CPB was conducted under moderate normothermia with the absence of an air-blood interface(28). Myocardial protection was achieved with repeated doses of antegrade or retrograde cold blood cardioplegia (4:1 ratio). The composition of blood cardioplegia consisted of Plegisol solution (1 L) enriched with 5.1 g KCl (20.1 mmol/L) and 0.84 g NaHCO₃. Nonpulsatile flow was maintained at > 2.0–2.2 L/min/m² during CPB, in association with continuous monitoring of oxygen delivery (DO₂).

3.4. Treatment protocol

In our center, a standardized protocol for vasopressin initiation was implemented on July 13, 2023. Vasopressin (*Arginine Vasopressine AOP*) was to be started in cases of vasoplegic shock once norepinephrine (*Noradrénaline tartrate VIATRIS*) doses exceeded 0.5 µg/kg/min and after elimination of a low preload due to hemorrhage, an alteration in myocardial contractility, and/or the development of cardiac tamponade, assessed by echocardiography. Arginine vasopressin was administered intravenously via a central venous catheter using a syringe pump, without bolus injection. The solution was prepared by diluting 40 IU of arginine vasopressin in 250 mL of 0.9% NaCl, corresponding to a concentration of 0.16 IU/mL.

Vasopressin infusion was initiated at a rate of 6 mL/h, corresponding to 1 IU/h (0.016 IU/min), with a target mean arterial pressure (MAP) of 60–70 mmHg. The dose was titrated to maintain this target, without exceeding 16 mL/h (2.5 IU/h)(20,30,31).

In this procedure, vasopressin weaning should be initiated once norepinephrine requirements decreased below 0.3 µg/kg/min, by reducing the infusion rate by 2 mL/h. If norepinephrine remained below 0.3 µg/kg/min, vasopressin was further tapered until complete discontinuation. Conversely, if norepinephrine increased following vasopressin reduction, the vasopressin infusion rate should be increased again by 2 mL/h. Weaning vasopressin was prioritized over norepinephrine tapering. All dose adjustments of vasopressin were made exclusively under physician prescription.

In both the norepinephrine and vasopressin groups, the target mean arterial pressure was above 65 mmHg.

3.5. Outcomes

The primary endpoint was 90-day mortality after admission to the cardiac intensive care unit, verified through the French national death registry (INSEE) in cases of inter-hospital transfer. Secondary endpoints included day-7 and day-28 mortality, renal outcomes according to the KDIGO classification (appendix) within the first 7 days, the development of chronic kidney disease assessed by creatinine at day 28, and the need for renal replacement therapy, with indications recorded when required. Additional outcomes included the duration of hospitalization, mechanical ventilation, vasopressor and vasopressin administration, as well as postoperative arrhythmias.

Vasopressin safety was evaluated through the occurrence of digestive, neurological, or peripheral ischemic events, defined according to clinical and/or radiological criteria.

According to the protocol, secondary subgroup analyses were performed to assess the potential impact of VSP initiation conditions on mortality, acute kidney injury, arrhythmias, and treatment-related complications. The first analysis evaluated the impact of the dose of norepinephrine at the start of VSP (0.5–0.75 µg/kg/min ; 0.75–1 µg/kg/min; >1 µg/kg/min) on these criteria, in order to explore the effect of early administration, as suggested in septic shock by Kalimouttou et al(32). The second analysis compared two groups based on the time of initiation of VSP: less than 6 hours or between 6 and 24 hours after admission.

A third subgroup was defined based on the response to vasopressin introduction, as determined by a catecholamine index (CAI) [dopamine + dobutamine + (norepinephrine + epinephrine) × 100 µg/kg/min]. Patients were classified as non-responders if the CAI was ≤0

at 6 hours after vasopressin initiation, based on the reduction in norepinephrine dose between 0 and 6 hours(33).

3.6. Statistical analysis

Statistical analyses were performed using R++ software (version 4.4.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), including all patients according to their treatment group. Quantitative variables are presented as mean \pm standard deviation or as median (25th–75th percentiles) depending on the normality of their distribution. Categorical variables are expressed as counts and percentages.

Between-group comparisons were performed using the Student's t test or the Mann–Whitney U test for quantitative variables, and the χ^2 test or Fisher's exact test for categorical variables, depending on sample size and distribution.

Survival curves were constructed using the Kaplan–Meier method and compared using the log-rank test.

For the analysis of norepinephrine dose trajectories, an unsupervised classification using the k-means method was performed based on the values collected at each time point (H0 to day 7). The optimal number of clusters was determined using the Calinski–Harabasz index. The resulting profiles were graphically represented and compared according to the study endpoints. In the case of occasional missing data, no imputation was performed, and analyses were conducted on available cases ("available case analysis").

Due to the exploratory nature of the work, no correction for multiple comparisons was applied. The significance threshold was set at $p < 0.05$.

4. RESULTS

4.1. Patient characteristics

Between January 1, 2022, and November 13, 2024, a total of 2,562 adult cardiac surgeries were performed at Angers University Hospital (Figure 1). Of these surgeries, 2,479 were performed under cardiopulmonary bypass, and 124 patients had norepinephrine doses greater than or equal to 0.5 ug/kg/min within the first 12 hours postoperatively.

A total of 82 patients were included in a vasoplegic situation (3.3%), comprising 56 patients in the control group and 26 patients in the VSP group (Figure 2. Study Flow Chart).

The patient's characteristics are shown in Table 1. The two groups were comparable in terms of age, gender, BMI, and major comorbidities (diabetes, atrial fibrillation, COPD, history of stroke/TIA, peripheral arterial disease). Endocarditis was present in 11 patients (13.4%), with no relevant difference between groups (12.5% vs. 15.4%). Chronic kidney disease was observed in 9 patients (11.0%), similarly distributed across groups (8.9% vs. 15.4%) (Supplementary Table S1). Other comorbidities (stroke/TIA, peripheral arterial disease, pulmonary hypertension, COPD) as well as chronic treatments (statins, beta-blockers, SGLT2 inhibitors) were infrequent or comparable between groups, with no significant differences. The use of hemofiltration, autologous retransfusion, preoperative hemoglobin levels and iron deficiency did not differ significantly between groups. Similarly, transfusion requirements (red blood cells and platelets), postoperative lactate and arterial pH at J1, as well as intraoperative dobutamine use, were comparable. Reoperation was necessary in 25% of patients overall, with causes (pericardial effusion, infection, hemorrhage, or ischemia) similarly distributed between groups.

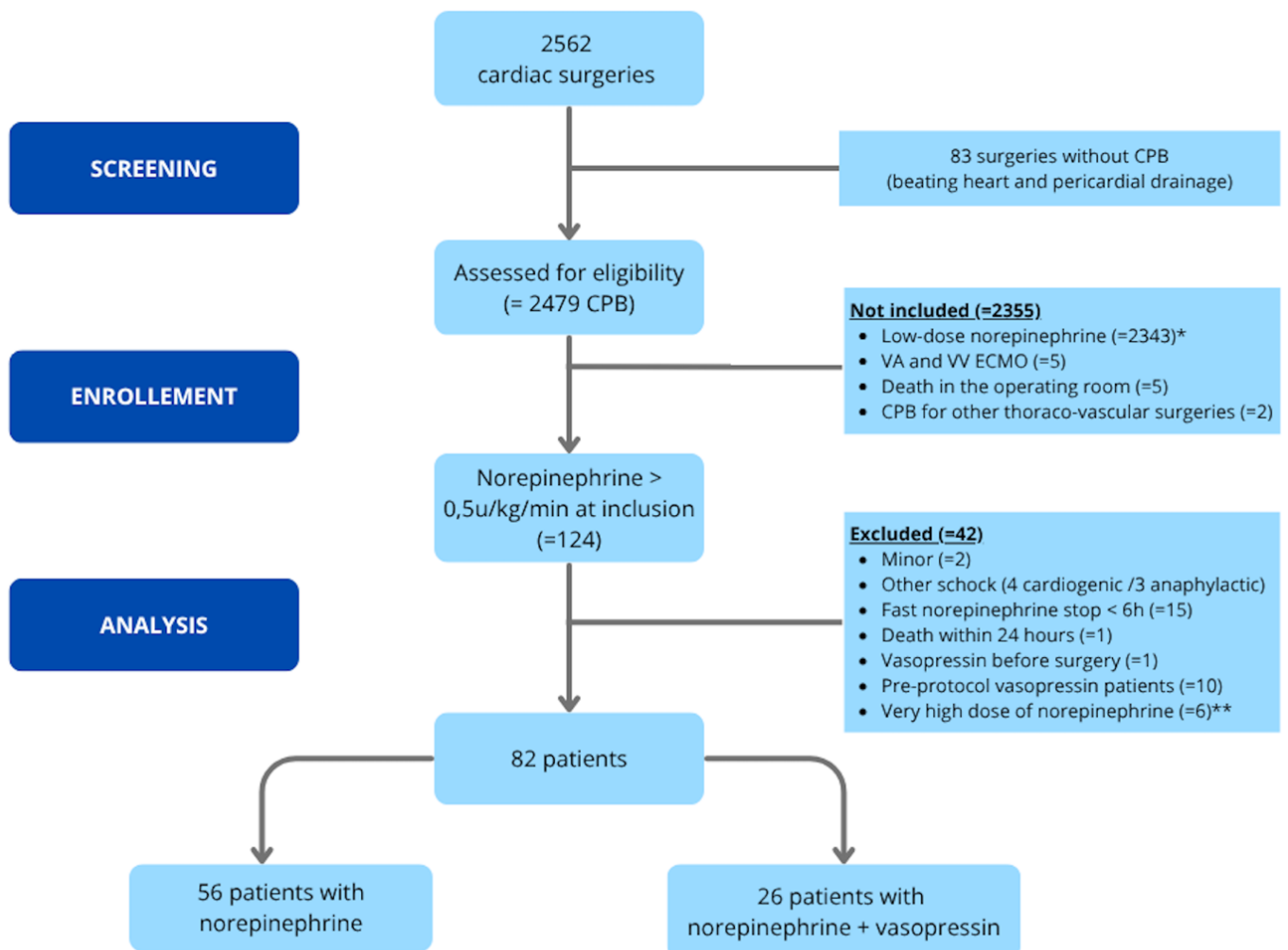


Figure 2. Study Flow Chart

Abbreviations: CPB, cardiopulmonary bypass; ECM, extracorporeal membrane oxygenation; VA, venoarterial; VV, venovenous

*Low-dose norepinephrine was defined as <0.5 µg/kg/min at inclusion

**Very high-dose norepinephrine as >1.5 µg/kg/min at inclusion.

Table I. Baseline and perioperative characteristics of the study population

Characteristics	Norepinephrine (N=56)	Norepinephrine + Vasopressin (N=26)	Overall (N=82)	p-value
Baseline characteristics				
Age, median (IQR), y	71 [65.8–74.3]	66 [60.3–72.0]	71 [63.3–74.0]	0.08
Male sex, n (%)	40 (71.4)	19 (73.1)	59 (72.0)	1.00
BMI, median (IQR), kg/m ²	26.2 [23.5–29.4]	28.2 [24.4–31.4]	26.6 [23.5–30.1]	0.42
Hypertension, n (%)	34 (60.7)	8 (30.8)	42 (51.2)	0.02
Diabetes, n (%)	11 (19.6)	7 (26.9)	18 (22.0)	0.65
Preoperative ejection fraction				0.21
> 60%	27 (48.2)	11 (42.3)	38 (46.3)	
40–60%	24 (42.9)	9 (34.6)	33 (40.2)	
< 40%	5 (8.9)	6 (23.1)	11 (13.4)	
ACE inhibitors/ARBs, n (%)	37 (66.1)	9 (34.6)	46 (56.1)	0.01
Perioperative characteristics				
EUROSCORE II, mean (SD)	5.92 (6.43)	7.91 (7.13)	6.53 (6.67)	0.24
Type of surgery				0.64
Combined	14 (25.0)	3 (11.5)	17 (20.7)	
CABG	11 (19.6)	5 (19.2)	16 (19.5)	
Aortic surgery	9 (16.1)	4 (15.4)	13 (15.9)	
Valve surgery (MVR/AVR)	13 (23.2)	11 (42.3)	24 (29.3)	
Aortic and valve surgery (RVA)	2 (3.57%)	1 (3.85%)	3 (3.66%)	
Redux	5 (8.93%)	1 (3.85%)	6 (7.32%)	
Other	2 (3.57%)	1 (3.85%)	3 (3.66%)	
CPB time, mean (SD), min	193.7 (100.3)	190.8 (92.3)	192.7 (97.2)	0.90
Aortic clamp time, mean (SD), min	136.8 (72.3)	125.0 (62.9)	133.0 (69.3)	0.45
Arterial pH H0, mean (SD)	7.29 (0.06)	7.22 (0.08)	7.27 (0.07)	0.001
Lactate J0, mean (SD), mmol/L	3.29 (2.59)	3.99 (2.76)	3.51 (2.65)	0.28
Norepinephrine H0, median (IQR),	0.66 [0.51 – 0.87]	0.81 [0.6 – 0.99]	0,7 [0.55 – 0.91]	0,07

Values are expressed as median [interquartile range], mean (standard deviation) or n (%). Comparisons were performed between the norepinephrine group and the norepinephrine + vasopressin group. Abbreviations : ACE, angiotensin-converting enzyme ; ARB, angiotensin receptor blocker ; AVR, aortic valve replacement ; BMI, body mass index ; CABG, coronary artery bypass graft ; CPB, cardiopulmonary bypass, EUROSCORE II, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II ; H0, hour 0 (time of arrival in the intensive care unit); J0, postoperative day 0 ; LVEF, left ventricular ejection fraction ; MVR, mitral valve replacement ; RVA, aortic and valve replacement surgery

4.2. Primary outcome

At 90 days, mortality did not differ significantly between groups: 19.2% (n=5) in the vasopressin group vs 14.3% (n=8) in the norepinephrine-only group (OR 1.43 [95% CI, 0.42–4.88], p=0.57). Kaplan–Meier survival curves (Supplementary figure 1) showed no significant difference between the two groups (log-rank test, p=0.56).

4.3. Secondary outcomes

Secondary analyses did not show significant differences between groups (Table II).

The incidence of acute kidney injury was high in both groups without significant difference and total of renal replacement was similar. There was also no difference in renal insufficiency according to the three KDIGO classifications, with 46.2% (n=12) KDIGO 3 in the VSP group and 41.0% (n=23) in the norepinephrine alone group. Only the KDIGO 2 classification was different, with 15.4% (n=4) and 26.8 (n=15) respectively for the VSP group and the NAD group alone.

Fluid balance and dobutamine doses did not differ significantly between groups; at admission, mean dobutamine infusion was 5.4 µg/kg/min in the control group vs 4.2 µg/kg/min in the vasopressin group.

A 2-sample Welch t test comparing dobutamine infusion duration (80 hours in the control group vs 68 hours in the vasopressin group) showed a nonsignificant difference (difference, 12.5h; 95% CI, –46.8 to 71.8; $t(28.65)=0.48$; p=0.67). Cumulative fluid expansion at day 7 was similar between groups (3000 mL vs 2992 mL in norepinephrine and VSP groups respectively).

Table II. Primary and secondary outcomes

Outcomes	Norepinephrine (N=56)	Norepinephrine + VSP (N=26)	Unadjusted OR (95% CI)	P- value
Primary outcome				
90-day mortality, No. (%)	8 (14.3)	5 (19.2)	1.43 (0.42–4.88)	0.57
Secondary outcomes				
7-day mortality, No. (%)	4 (7.1)	0 (0.0)	0 (0–NA)	0.16
28-day mortality, No. (%)	6 (10.7)	4 (15.4)	1.52 (0.39–5.91)	0.55
Duration of mechanical ventilation, mean (SD), days	3.74	5.83	-2.09 (-5.41-1.23)	0.21
Duration of norepinephrine, mean (SD), hours	93,8	114,3	-20,5 (-78,4-37,5)	0,48
Acute kidney injury, No. (%)	48 (85.7)	22 (84.6)	0.92 (0.25–3.37)	0.90
Renal replacement therapy, No. (%)	9 (16.1)	5 (19.2)	1.24 (0.37–4.16)	0.72
Mediastinitis, No. (%)	4 (7.1)	1 (3.9)	0.52 (0.06–4.90)	0.56
Atrial fibrillation/flutter, No. (%)	36 (64.3)	19 (73.1)	1.51 (0.54–4.20)	0.43
Ventricular arrhythmia, No. (%)	10 (17.9)	5 (19.2)	1.10 (0.33–3.60)	0.88

Values are expressed as number (%) or mean (SD). ORs are unadjusted with 95% CIs.

4.4. Norepinephrine trajectories

The duration of exposure to norepinephrine at 24 hours was not statistically significant between the two groups (Supplementary figure 2). The evolution of norepinephrine doses ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) in the two groups is shown in Figure 3. Overall, both groups showed a gradual decrease in dosage during follow-up with a comparable withdrawal profile between groups around day 5 to day 7. Statistically significant differences were observed at certain time points.

Three patient clusters were identified in each group by grouping patients with comparable norepinephrine doses at different time points (Figure 4).

In the vasopressin group, cluster A comprised 8 patients, cluster B 7 patients, and cluster C 11 patients. The Calinski–Harabasz scores were 16.26. The median time to VSP initiation was 12 hours [6.75–16] for cluster A, 0 hours [0–2] for cluster B, and 0 hours [0–2] for cluster C. Clusters A and B in the vasopressin group had similar dose patterns, although cluster A showed a peak at 24 hours. Cluster C displayed high norepinephrine doses with an early prolonged peak between 2 and 6 hours, followed by a rapid decline at 12 hours.

Vasopressin was initiated a median of 2 [0–10] hours after ICU admission, with a median duration of 46 [21–79.5] hours (Supplementary figure 3). It was introduced at norepinephrine doses of approximately $0.95 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (median, $0.9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), consistent with the protocol (median initiation, 0.96 IU/L). Five patients received the maximum dose of 2.56 IU/L.

One patient reached the maximum dose within the first hour of admission, a second patient within the second hour, and the other three at 12, 24, and 48 hours, respectively.

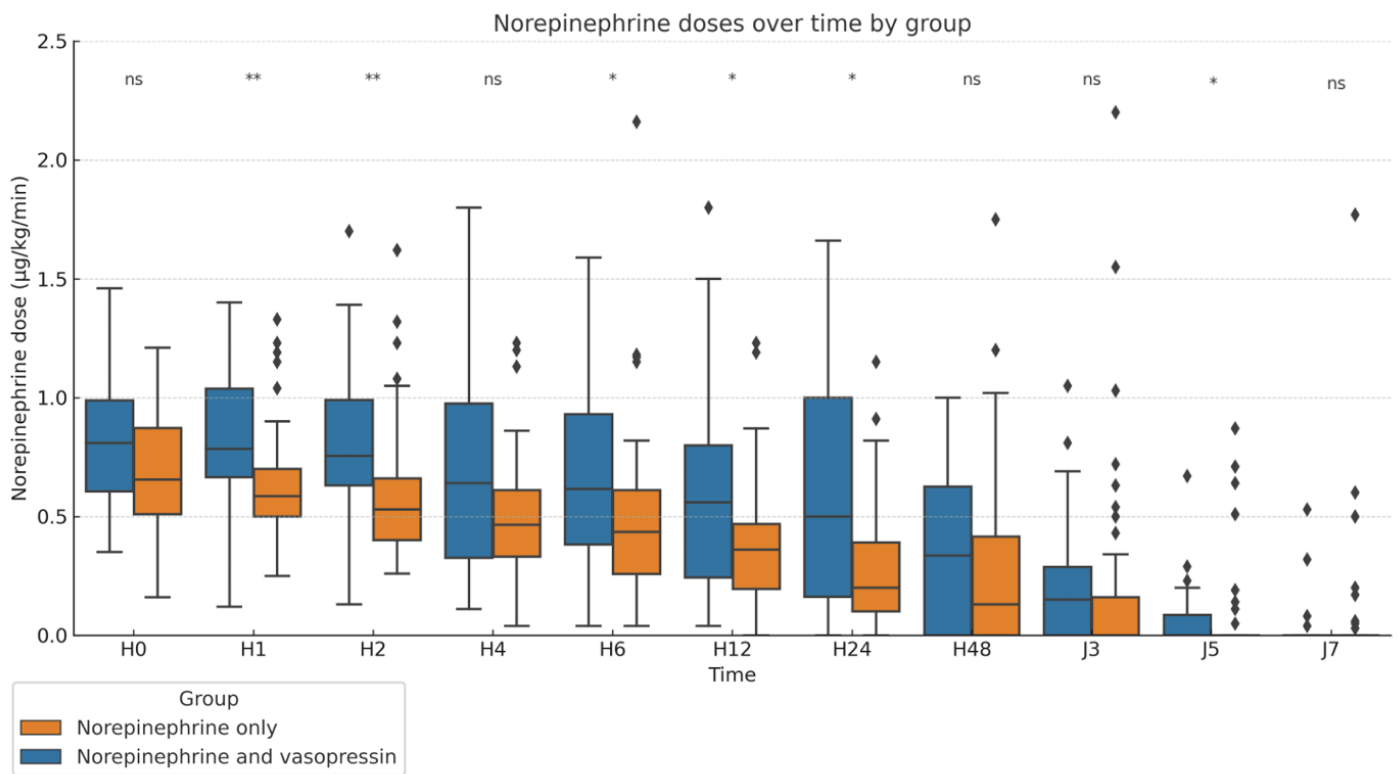


Figure 3. Evolution of norepinephrine doses over time in the two groups.

Box-and-whisker plots showing norepinephrine infusion doses (µg/kg/min) at each time point (H0 to J7) in patients treated with norepinephrine alone (orange) and in those receiving additional vasopressin (blue). Boxes represent the interquartile range (IQR) with the median, whiskers denote the minimum and maximum values within 1.5×IQR, and outliers are displayed as individual points. Asterisks indicate statistically significant differences between groups at the corresponding time point (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$).

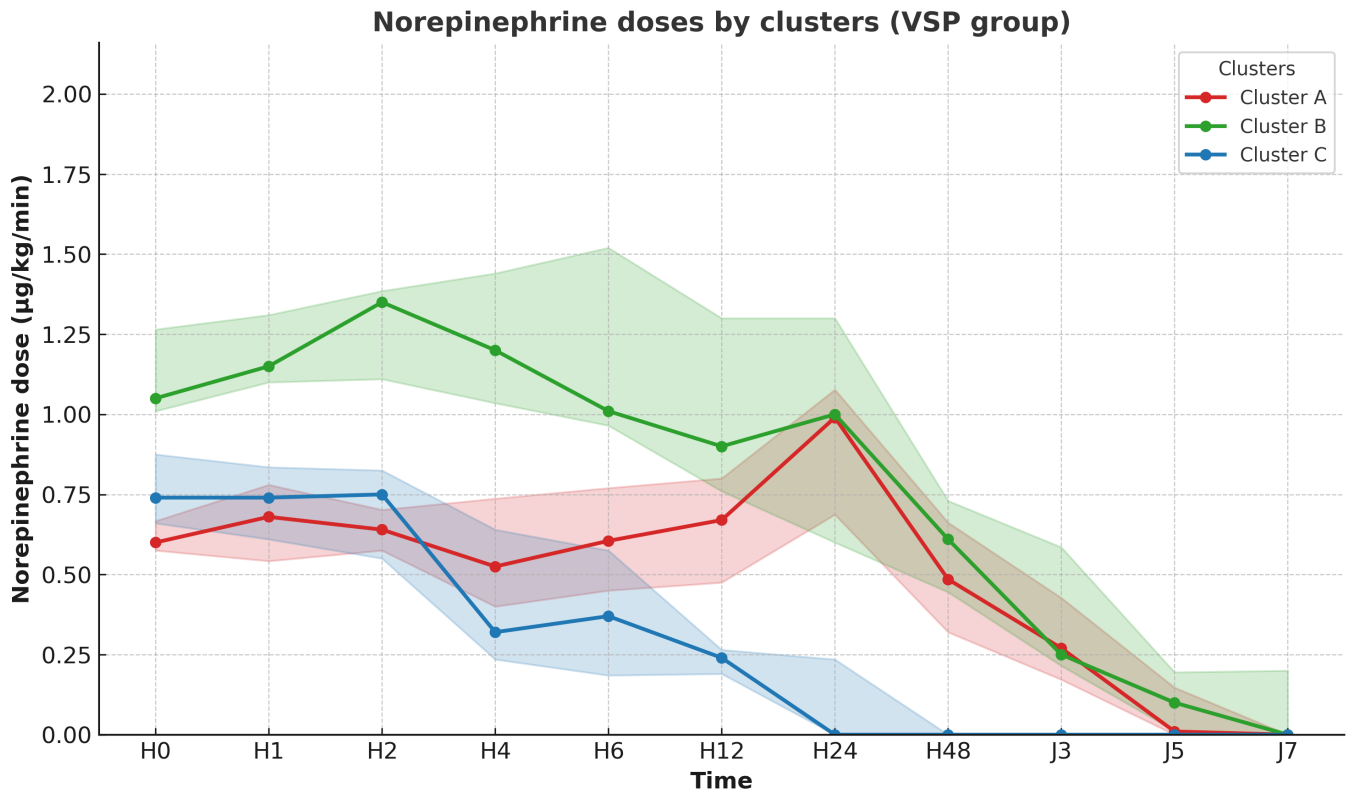


Figure 4. Norepinephrine doses by clusters (Vasopressin group).

Line plots showing norepinephrine infusion doses ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) over time for the three identified clusters (A = red, B = green, C = blue). Curves represent medians and shaded areas represent the interquartile range (IQR, Q1–Q3). Cluster A comprised 8 patients, cluster B 7 patients, and cluster C 11 patients. On average, the VSP was introduced at 12.6 hours for cluster A, 2.6 hours for cluster B, and 2.9 hours for cluster C

4.5. Subgroup analyses concerning vasopressin initiation and response

The initial norepinephrine dose at the time of vasopressin introduction had no significant impact on the duration of norepinephrine infusion ($p = 0.28$). In contrast, the duration of vasopressin infusion was strongly correlated with the initial norepinephrine dose: it averaged 31 hours in the [0.5–0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] group, 45 hours in the [0.75–1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] group, and 84 hours in the [1–1.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] group (ANOVA $p = 0.016$; Kruskal–Wallis $p = 0.011$).

Regarding the subgroup comparing early (<6 hours) versus late (>6 hours) vasopressin initiation; the duration of norepinephrine exposure was shorter in patients receiving early vasopressin (median 54.5 h) compared with those with later initiation (median 113 h; Wilcoxon test, $p = 0.049$).

Observational analysis showed a crossing of dose curves with those of patients in whom vasopressin was initiated later. The curves intersect between H12 and H24, with a peak at H24 for the late group, which is absent in the early group (Supplementary figure 4).

Finally, in the third subgroup analysis, we identified 18 patients who responded to vasopressin and 8 who did not respond. Vasopressin response was associated with better renal outcomes: non-responders more frequently developed severe acute kidney injury (KDIGO ≥ 2) ($p = 0.026$) and required renal replacement therapy more often (50% vs. 5.6%; $p = 0.020$). The odds ratio was 17 (95% CI: 1.47–196.4; $p = 0.009$), confirming a markedly increased risk of severe renal dysfunction among non-responders. In contrast, no significant difference was observed in 90-day mortality (11.1% in responders vs. 37.5% in non-responders; $p = 0.28$).

4.6. Complications and safety

No significant differences in complications were observed with vasopressin use (Table 3). Ischemic events were rare and comparable between groups. The incidence of postoperative stroke was not statistically different (10.7% vs 7.7%, $p=0.669$). Peripheral ischemic events were significantly more frequent in patients with the highest initial norepinephrine requirements [1–1.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$], with 33% of cases, whereas no ischemic events were reported in the lower-dose groups (Fisher’s exact test, $p = 0.043$) (Supplementary figure 5). Regarding digestive complications, no significant differences were observed, either for ileus or for intestinal ischemia.

Table III. Safety outcomes in patients with post-CPB vasoplegic shock treated with norepinephrine alone or norepinephrine plus vasopressin.

Safety outcomes	Norepinephrine (N=56)	Norepinephrine + VSP (N=26)	Unadjusted OR (95% CI)	P value
Ischemia of extremities, No. (%)	1 (1.8)	3 (11.5)	7.17 (0.71–72.62)	0.06
Myocardial ischemia, No. (%)	3 (5.4)	2 (7.7)	1.47 (0.23–9.39)	0.68
Postoperative stroke, No. (%)	6 (10.7)	2 (7.7)	0.13–3.70	0.67
Digestive complications (ileus/ischemia), No. (%)	31 (55.4)	11 (42.3)	0.59 (0.23–1.51)	0.27
Ileus, No. (%)	32 (57.1)	11 (42.3)	0.55 (0.21–1.41)	0.21
Digestive ischemia, No. (%)	3 (5.4)	1 (3.9)	0.71 (0.12–4.19)	0.77

Values are expressed as number (%). ORs are unadjusted with 95% CIs.

5. DISCUSSION

In this retrospective study, vasopressin addition to norepinephrine was not associated with a change in mortality or major outcomes. However, our findings suggest that its early use at moderate norepinephrine doses may facilitate faster weaning and limit cumulative catecholamine exposure, whereas delayed initiation may increase ischemic risk.

The literature reports a variable incidence of vasoplegic shock after cardiopulmonary bypass, ranging from 5% to 50%, with a mean around 20% according to meta-analyses(23,34), This condition is frequently associated with higher postoperative mortality, reported between 5.6% and 15%(14,19,34), compared with 2% to 5% depending on the type of procedure in cardiac surgery without vasoplegia(35,36) which is consistent with our findings. Some studies have even highlighted a more than threefold increase in the risk of death (OR \approx 3.3, $p = 0.005$) among vasoplegic patients(14).

Post-CPB vasoplegic shock is defined as persistent arterial hypotension despite adequate cardiac output, explained by a decrease in systemic vascular resistance(6). Several pathophysiological mechanisms contribute to this condition, including adrenergic receptor desensitization (down-regulation of α -adrenergic receptors) and vasopressin receptor (V1a) desensitization. This phenomenon may be further aggravated by a relative vasopressin deficiency, as described in the literature, related to depletion of pituitary stores during the early phase(37). This last physiological point explains the interest in vasopressin for the treatment of post-CPB vasoplegic shock, most often as a second-line agent.

However, to date, no study has demonstrated a significant reduction in mortality with vasopressin use in this setting.

Nevertheless, the potential benefit of vasopressin likely lies in other clinical advantages, particularly in reducing postoperative complications and limiting exposure to high doses of catecholamines. The only major study in recent years is the VANCS trial(19), a randomised, double-blind, controlled trial comparing vasopressin alone with noradrenaline alone, which demonstrated a significant reduction in severe complications (arrhythmias and renal dysfunction) with vasopressin as first-line therapy after cardiac surgery (32% vs 49%, $p = 0.0014$). This effect was also observed in the meta-analysis by McIntyre WF et al. (JAMA)(38), which reported a reduction in atrial fibrillation, although the majority of included studies involved septic shock. These findings are explained by the catecholamine-sparing effect of

vasopressin, which helps to avoid complications associated with catecholamines, such as myocardial ischemia, arrhythmias, and digital necrosis(7,38).

In our study, vasopressin administration did not reduce the overall incidence of acute kidney injury. From a pathophysiological perspective, vasopressin may provide renal protection, primarily through vasoconstriction of the efferent renal arteriole, improving medullary blood flow, and secondarily by reducing catecholamine exposure(17,18). However, the literature remains conflicting on this topic, with some studies even reporting an increased risk of renal dysfunction associated with vasopressin use(39).

We also did not demonstrate a reduction in postoperative arrhythmic complications (postoperative atrial fibrillation), with a high frequency observed in both groups (64% and 73%), compared with the usual reported rates ranging from 15% to 50% depending on the study(40,41). This may be explained by the fact that our cohort mainly included patients already receiving high-dose vasopressors, whereas a true benefit may be more apparent in vasoplegia treated with lower catecholamine doses or in monotherapy, as in the VANCS trial(19).

We observed that patients who received early administration of vasopressin (<6 h) had a reduced duration of norepinephrine infusion, and did not present a norepinephrine rebound at 24 hours, compared with later initiation. A norepinephrine rebound was reported in the literature on vasoplegic shock(3) and objectified in the VANCS study by repeated vasopressin measurements(19) In the latter study, vasopressin concentration decreased significantly from H+12 in the norepinephrine-alone group. Thus, we can correlate a pathophysiological parameter with the decrease in vasopressin concentrations from H12, which could be avoided by early IV administration, reducing the rebound effect of vasoplegia at H12-H24. This effect was not observed with late administration, as it did not cover this critical period of vasopressin plasma concentration.

In the septic shock, recent data suggest that earlier initiation of vasopressin, at moderate norepinephrine doses, may be associated with better clinical outcomes(32). From a pathophysiological standpoint, post-CPB vasoplegic shock is characterized by a relative endogenous vasopressin deficiency combined with adrenergic receptor desensitization, which progressively reduces responsiveness to catecholamines. Early administration of vasopressin

may therefore help restore vascular tone via V1 receptor stimulation, decrease cumulative catecholamine exposure, and limit their adverse effects (myocardial ischemia, atrial fibrillation, acute kidney injury).

However, this question has been barely investigated in post-CPB vasoplegic shock. Recently, Smith et al.(42) reported that early vasopressin initiation (<6h) was associated with a shorter duration of vasoplegia (39h vs 60h) and reduced ICU and hospital length of stay, without a significant difference in the incidence of postoperative atrial fibrillation (POAF).

Considering previous studies on vasopressin and the current trend toward increasingly individualized medicine, the real benefit of this agent may be greater in patients selected according to hormonal status, hemodynamic profile (low systemic vascular resistance with preserved cardiac output), and clinical response to initial administration. In our study, we defined non-response as a negative or null catecholamine index (CAI) at 6 hours, indicating a lack of efficacy of vasopressin in reducing norepinephrine doses under the targeted perfusion objectives. We identified a small subgroup of 8 non-responders, who exhibited a significantly higher rate of renal complications and a greater proportion of deaths (11.1% in responders vs 37.5% in non-responders; $p = 0.28$), although the latter was not statistically significant. From a pathophysiological perspective, this lack of response may be related to reduced receptor expression, as demonstrated in septic shock studies, with limiting vascular sensitivity to vasopressin(33,43). The distinction between responders and non-responders to vasopressin is still rarely found in the literature and is most often cited in septic shock(33,43).

Our study has several limitations. First, it was a single-center study with a small sample size, as inclusion was restricted to patients with vasoplegic shock requiring high-dose vasopressors, also referred to as refractory shock in other studies(44), which limits generalizability.

Second, although a standardized protocol for vasopressin initiation was in place, prescription remained at the discretion of the attending physician, leading to heterogeneous practices. Patients receiving vasopressin had higher norepinephrine doses at admission, further supporting the notion of greater initial severity.

Third, the groups were not comparable regarding the use of renin-angiotensin system (RAS) inhibitors. Consequently, the incidence of vasoplegia may have been higher in the NAD group, which received a greater proportion of RAS antagonists compared with the VSP group(9).

Furthermore, due to the retrospective design, precise measurements of systemic vascular resistance could not be obtained; vasoplegic shock was therefore defined according to the attending physicians' clinical assessment at the time of management. As a result, we chose to apply stringent inclusion and exclusion criteria and did not report cardiac output or systemic vascular resistance values, given the high variability in their calculation during hospitalization.

Nevertheless, our study also presents several strengths. First, it is one of the few studies focusing specifically on post-CPB vasoplegic shock requiring high-dose vasopressors, a condition associated with substantial postoperative morbidity.

Second, it is an original study that assessed norepinephrine trajectories at multiple time points, an approach rarely described in the literature, although it was already used in the earliest descriptions of vasoplegic shock(3). This lack of reporting is likely related to the heterogeneity of patients, surgical procedures, and postoperative cardiac adaptation.

Third, thanks to the use of a service protocol with rather strict inclusion criteria, patients are comparable upon admission to intensive care.

Finally, our study highlights the safety of vasopressin use, whereas other studies have suggested a significant risk of ischemic adverse events(23,38,43). Our findings are consistent with the literature in demonstrating an increased risk of complications when vasopressin is introduced late, in patients already requiring norepinephrine doses exceeding 1 µg/kg/min.

The use of vasopressin in vasoplegic state after cardiac surgery still requires larger-scale studies, given the relative rarity of the event, with prospective evaluation needed to determine the potential benefits of catecholamine sparing without increasing the risk of adverse effects. A new randomized controlled trial, NOVACC, is currently ongoing to assess the impact of vasopressin on mortality, acute kidney injury, and healthcare costs after CPB(45).

6. CONCLUSION

The administration of vasopressin in combination with norepinephrine for post-CPB vasoplegic shock did not demonstrate a reduction in 90-day mortality or a significant impact on major postoperative complications. However, our results suggest that earlier initiation at moderate norepinephrine doses may facilitate faster weaning and limit cumulative catecholamine exposure, whereas later initiation at higher doses appears to be associated with an increased risk of ischemic complications. The distinction between responders and non-responders, as well as the optimal timing of vasopressin administration, remain key issues that need to be further addressed in larger prospective studies.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Dans cette étude rétrospective, l'ajout de vasopressine à la noradrénaline n'a pas été associé à une modification de la mortalité ou d'une diminution de la morbidité. Cependant, nos résultats suggèrent que son utilisation précoce à des doses modérées de noradrénaline peut faciliter un sevrage plus rapide et limiter l'exposition cumulative aux catécholamines, tandis qu'un démarrage tardif peut augmenter le risque d'ischémie.

La littérature rapporte une incidence variable du choc vasoplégique après CEC, estimée entre 5% et 50%, avec une moyenne autour de 20% selon les méta-analyses(23,34), souvent lié à une mortalité post-opératoire plus élevée de 5,6% à 15%(14,19,34), contre 2 et 5% selon le type d'intervention dans la chirurgie cardiaque sans vasoplégie(35,36) ce qui est comparable avec notre étude. Certains travaux soulignent même un risque de décès multiplié par plus de trois ($OR \approx 3,3$, $p = 0,005$) chez les patients vasoplégiques(14).

Le choc vasoplégique post-CEC est défini comme une hypotension artérielle persistante malgré un débit cardiaque adéquat, expliquée par une diminution de la résistance vasculaire systémique(6). Plusieurs mécanismes physiopathologiques contribuent à cette affection, notamment la désensibilisation des récepteurs adrénergiques (régulation à la baisse des récepteurs α -adrénergiques) et la désensibilisation des récepteurs de la vasopressine (V1a). Ce phénomène peut être aggravé par une carence relative en vasopressine, comme décrit dans la littérature, liée à l'épuisement des réserves hypophysaires au cours de la phase précoce(11,37). Ce dernier point physiologique explique l'intérêt de la vasopressine dans le traitement du choc vasoplégique post-CEC, le plus souvent en tant qu'agent de deuxième intention.

Cependant, à ce jour, aucune étude n'a démontré une réduction significative de la mortalité grâce à l'utilisation de la vasopressine dans ce contexte.

Néanmoins, son intérêt réside probablement dans d'autres avantages cliniques, notamment en réduisant les complications postopératoires et l'exposition aux fortes doses de catécholamines.

La seule étude conséquente ces dernières années est l'étude VANCS(19), seul essai randomisé contrôlé en double aveugle comparant la vasopressine seule à la noradrénaline seule,

démontrant une réduction significative des complications sévères (arythmies et insuffisance rénale) par rapport à la noradrénaline en première intention (32 % vs 49 %, $p = 0,0014$) en postopératoire de chirurgie cardiaque. Cet effet est également retrouvé dans la méta-analyse de McIntyre WF et al (JAMA)(38) avec une réduction de la fibrillation atriale, mais comprenant principalement des études sur le choc septique. Cela est expliqué par une épargne catécholaminergique permettant de s'astreindre des complications de celles-ci (ischémie myocardique, troubles du rythme, nécrose digitale)(7,38).

Dans notre travail, l'administration de vasopressine n'a pas réduit l'incidence globale des insuffisances rénales aiguës. D'un point de vue physiopathologique, la vasopressine peut offrir une protection rénale, principalement par la vasoconstriction de l'artériole rénale efférente, améliorant ainsi le flux sanguin médullaire, et secondairement en réduisant l'exposition aux catécholamines(17,18). Cependant la littérature est contrastée sur ce sujet avec certaines études mettant en évidence une augmentation d'insuffisance rénale à l'emploi de vasopressine(39).

Nous n'avons pas démontré non plus de baisse de complication rythmique en post opératoire (fibrillation atriale post opératoire), avec une fréquence élevée dans les deux groupes (64 et 73%) comparé aux taux habituels estimés, allant de 15 à 50 % selon les études(40,41). Cela pourrait être expliqué par le fait d'avoir essentiellement des patients déjà sous hautes doses d'amines avec probablement un réel effet sur des vasoplégies avec des doses moins élevées en catécholamines ou en monothérapie comme dans l'étude VANCS(19).

Nous avons observé que les patients ayant reçu une administration précoce de vasopressine (<6h) avaient une durée de perfusion réduite de noradrénaline et ne présentaient pas de rebond de noradrénaline à 24 heures, par rapport à ceux ayant reçu une administration plus tardive (>6h). Un rebond de noradrénaline est rapporté dans la littérature sur le choc vasoplégique de cause septique(3), également objectivé dans l'étude VANCS par des mesures répétées de la vasopressine.

Dans cette dernière, la concentration de vasopressine diminuait significativement dès H+12 dans le groupe traité uniquement par noradrénaline. Ainsi, on peut corrélérer ce paramètre physiopathologique à la baisse des concentrations de vasopressine à partir de H12 ; baisse qui peut être évitée par une administration intraveineuse précoce, réduisant ainsi l'effet rebond

de vasoplégie entre H12 et H24. Cet effet n'est pas observé lors d'une administration tardive, car elle ne couvre pas cette période critique de la concentration plasmatique en vasopressine.

Pour recouper ce dernier point, le timing de l'administration de la VSP est devenu une question importante, et est de plus en plus étudié notamment dans le choc septique, comme l'étude OVISS(32), dont les résultats tendent à montrer qu'une initiation plus précoce de la vasopressine, à des doses modérées de noradrénaline, serait associée à de meilleurs résultats cliniques.

Sur le plan physiopathologique, il existe en effet un déficit relatif en vasopressine endogène dans le choc vasoplégique post CEC, associé à une désensibilisation des récepteurs adrénérgiques, rendant la réponse aux catécholamines de moins en moins efficace. L'administration précoce de VSP permet ainsi de restaurer le tonus vasculaire via les récepteurs V1, de réduire l'exposition cumulative aux fortes doses de catécholamines et de limiter leurs effets indésirables (ischémie myocardique, fibrillation atriale, insuffisance rénale aiguë).

Néanmoins cette question est peu étudiée dans le choc vasoplégique post CEC pour le moment. Récemment l'étude de Smith and all(42) a montré une durée de choc vasoplégique plus courte (39h vs 60h), ainsi qu'un séjour en réanimation/hospitalier plus court, à l'administration précoce (<6h) de VSP sans différence significative pour l'apparition de fibrillation auriculaire postopératoire.

Compte tenu des études antérieures sur la vasopressine et de la tendance actuelle vers une médecine de plus en plus individualisée, le bénéfice réel de cet agent pourrait être plus important chez les patients sélectionnés en fonction de leur statut hormonal, de leur profil hémodynamique (faible résistance vasculaire systémique avec débit cardiaque préservé) et de leur réponse clinique à l'administration initiale. Dans notre étude, nous avons défini la non-réponse comme un indice de catécholamine (CAI) négatif ou nul à 6 heures, indiquant un manque d'efficacité de la vasopressine dans la réduction des doses de noradrénaline dans le cadre des objectifs de perfusion visés. Nous avons identifié un petit sous-groupe de 8 non-répondeurs, qui présentaient un taux significativement plus élevé de complications rénales et une plus grande proportion de décès (11,1 % chez les répondeurs contre 37,5 % chez les non-répondeurs ; $p = 0,28$), bien que ce dernier chiffre ne soit pas statistiquement significatif. D'un point de vue physiopathologique, cette absence de réponse peut être liée à une expression réduite des récepteurs, comme le démontrent les études sur le choc septique, ce qui limite la

sensibilité vasculaire à la vasopressine(33,43). La distinction entre les répondeurs et les non-répondeurs à la vasopressine est encore rarement mentionnée dans la littérature et est le plus souvent cité dans le choc septique(33,43).

Notre étude a plusieurs limites. Pour commencer cela reste une étude monocentrique avec un petit échantillon de patient dû à l'inclusion des patients limitée aux choc vasoplégiques à hautes doses d'amines aussi appelés réfractaire dans d'autres études(44), sa généralisation est donc limitée.

Deuxièmement, bien qu'un protocole standardisé pour l'administration de vasopressine ait été mis en place, la prescription restait à la discrétion du médecin, ce qui conduisait à des pratiques hétérogènes. Les patients recevant de la vasopressine avaient des doses de noradrénaline plus élevées à leur admission, ce qui confirmait encore davantage l'idée d'une gravité initiale plus importante.

Troisièmement, les groupes n'étaient pas comparables en ce qui concerne l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA). Par conséquent, l'incidence de la vasoplégie pourrait avoir été plus élevée dans le groupe noradrénaline seule, qui a reçu une plus grande proportion d'antagonistes du système rénine-angiotensine que le groupe VSP(9). Enfin du fait du caractère rétrospectif, des mesures précises des résistances vasculaires systémiques n'étaient pas possibles ; le choc vasoplégique était donc statué par la déclaration des praticiens au moment de la prise en charge. Nous avons donc décidé d'avoir des critères d'inclusion et d'exclusion sévère et de ne pas renseigner les valeurs de débit cardiaque ou des résistances vasculaires systémiques au vu de la grande hétérogénéité du calcul de ses valeurs au cours de l'hospitalisation.

Toujours est-il, que notre étude a plusieurs avantages. C'est d'abord une des rares études s'intéressant spécifiquement au choc vasoplégique post CEC avec de hautes doses d'amines, une entité qui est fortement pourvoyeuse de morbidité post opératoire.

C'est également une étude originale, qui étudie les trajectoires de noradrénaline à plusieurs intervalle de temps ce qui est peu retrouvées dans les études, même si déjà réalisées dans les premières description de ce choc(3). Cette absence de publication est probablement liée à l'hétérogénéité des patients, des procédures chirurgicales et de l'adaptation cardiaque postopératoire.

Pour finir c'est également un travail permettant de montrer la sécurité de l'emploi de la vasopressine malgré un protocole employant des doses plus hautes qu'administrées habituellement alors que d'autres études mettent en évidence un risque majeur d'effet secondaire à type d'ischémies(23,38,43). Notre étude rejoint la littérature en mettant en évidence un surrisque de complication chez les patients recevant de la vasopressine tardivement avec des doses en noradrénaline dépassant 1u/kg/min.

L'utilisation de la vasopressine dans la vasoplégie post chirurgie cardiaque nécessite encore des études à plus grande échelle, compte tenu de la relative rareté de ces événements. Une évaluation prospective est nécessaire pour déterminer les avantages potentiels d'une économie de catécholamines sans augmentation du risque d'effets indésirables. Un nouvel essai contrôlé randomisé, NOVACC, est actuellement en cours afin d'évaluer l'impact de la vasopressine sur la mortalité, les lésions rénales aiguës et les coûts des soins de santé après une CEC(45).

En effet la vasopressine peut représenter un coût non négligeable en réanimation par rapport à d'autres catécholamines classique telle que la noradrénaline, moins onéreuse. Cependant ce « surcoût » doit être mis en balance devant les différents bénéfices potentiels expliqués ci-dessus comme l'épargne en catécholamines, la diminution de l'insuffisance rénale, voire de la dialyse. Or la dialyse et les complications rénales ou rythmiques entraînent elles-mêmes des coûts élevés et prolongent la durée d'hospitalisation. Ainsi, même si la vasopressine a un prix d'acquisition élevé, son utilisation précoce pourrait s'avérer justifiée si celle-ci permet de réduire les complications, les durées de séjour et les traitements lourds comme l'épuration extra-rénale.

L'administration de vasopressine en association à la noradrénaline dans le choc vasoplégique post-CEC n'a pas permis de réduire la mortalité à 90 jours, ni d'avoir un impact significatif sur les complications postopératoires majeures. Toutefois, nos résultats suggèrent qu'une introduction plus précoce, à des doses modérées de noradrénaline, pourrait favoriser un sevrage plus rapide et limiter l'exposition cumulative aux catécholamines, alors qu'une administration plus tardive, à des doses plus élevées, semble associée à un risque accru de complications ischémiques. La distinction entre les répondeurs et les non-répondeurs, ainsi que le moment optimal pour l'administration de vasopressine, restent des questions clés qui doivent être approfondies dans le cadre d'études prospectives à plus grande échelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Metkus TS, Alviar CL, Baird-Zars VM, Barsness GW, Berg DD, Bohula EA, et al. Presentation and Outcomes of Patients With Preoperative Critical Illness Undergoing Cardiac Surgery. *JACC Adv.* 2023 Mar 1;2(2):100260.
2. Bohula EA, Katz JN, van Diepen S, Alviar CL, Baird-Zars VM, Park JG, et al. Demographics, Care Patterns, and Outcomes of Patients Admitted to Cardiac Intensive Care Units: The Critical Care Cardiology Trials Network Prospective North American Multicenter Registry of Cardiac Critical Illness. *JAMA Cardiol.* 2019 Sept 1;4(9):928–35.
3. Gomes WJ, Erlichman MR, Batista-Filho ML, Knobel M, Almeida DR, Carvalho AC, et al. Vasoplegic syndrome after off-pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003 Feb 1;23(2):165–9.
4. Sun X, Zhang L, Hill PC, Lowery R, Lee AT, Molyneaux RE, et al. Is incidence of postoperative vasoplegic syndrome different between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Oct 1;34(4):820–5.
5. Levin MA, Lin HM, Castillo JG, Adams DH, Reich DL, Fischer GW. Early On-Cardiopulmonary Bypass Hypotension and Other Factors Associated With Vasoplegic Syndrome. *Circulation.* 2009 Oct 27;120(17):1664–71.
6. Carrel T, Englberger L, Mohacsi P, Neidhart P, Schmidli J. Low Systemic Vascular Resistance After Cardiopulmonary Bypass: Incidence, Etiology, and Clinical Importance. *J Card Surg.* 2000;15(5):347–53.
7. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: Identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998 Dec 1;116(6):973–80.
8. Dayan V, Cal R, Giangrossi F. Risk factors for vasoplegia after cardiac surgery: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019 June 1;28(6):838–44.
9. Mekontso-Dessap A, Houël R, Soustelle C, Kirsch M, Thébert D, Loisançe DY. Risk factors for post-cardiopulmonary bypass vasoplegia in patients with preserved left ventricular function. *Ann Thorac Surg.* 2001 May 1;71(5):1428–32.
10. Barrera Sánchez M, Royo Villa C, Ruiz de Gopegui Miguelena P, Gutiérrez Ibañes P, Carrillo López A. Factors associated with vasoplegic shock in the postoperative period of cardiac surgery and influence on morbidity and mortality of the use of arginine vasopressin as rescue therapy. *Med Intensiva Engl Ed.* 2024 July 1;48(7):392–402.

11. 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*. 1997 Mar 4;95(5):1122–5.
12. Reid IA. Role of Vasopressin Deficiency in the Vasodilation of Septic Shock. *Circulation*. 1997 Mar 4;95(5):1108–10.
13. Kunkes JH, Baker WL, Hammond JA, Gluck J. Vasopressin therapy in cardiac surgery. *J Card Surg*. 2019;34(1):20–7.
14. Ltaief Z, Ben-Hamouda N, Rancati V, Gunga Z, Marcucci C, Kirsch M, et al. Vasoplegic Syndrome after Cardiopulmonary Bypass in Cardiovascular Surgery: Pathophysiology and Management in Critical Care. *J Clin Med*. 2022 Oct 29;11(21):6407.
15. Levy B, Fritz C, Tahon E, Jacquot A, Auchet T, Kimmoun A. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care*. 2018 Feb 27;22(1):52.
16. García-Álvarez R, Arboleda-Salazar R. Vasopressin in Sepsis and Other Shock States: State of the Art. *J Pers Med*. 2023 Oct 29;13(11):1548.
17. Okazaki N, Iguchi N, Evans RG, Hood SG, Bellomo R, May CN, et al. Beneficial Effects of Vasopressin Compared With Norepinephrine on Renal Perfusion, Oxygenation, and Function in Experimental Septic Acute Kidney Injury. *Crit Care Med*. 2020 Oct;48(10):e951.
18. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Ritsch N, Knotzer H, Pajk W, et al. The Effects of Vasopressin on Systemic Hemodynamics in Catecholamine-Resistant Septic and Postcardiotomy Shock: A Retrospective Analysis. *Anesth Analg*. 2001 July;93(1):7.
19. 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*. 2017 Jan 1;126(1):85–93.
20. 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*. 2016 Aug 2;316(5):509–18.
21. Guarracino F, Habicher M, Treskatsch S, Sander M, Szekely A, Paternoster G, et al. Vasopressor Therapy in Cardiac Surgery—An Experts' Consensus Statement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021 Apr 1;35(4):1018–29.
22. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):419–30.

23. Busse LW, Barker N, Petersen C. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery—review of pathophysiology and update of treatment options. *Crit Care*. 2020 Feb 4;24(1):36.
24. Bassi E, Park M, Azevedo LCP. Therapeutic Strategies for High-Dose Vasopressor-Dependent Shock. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:654708.
25. Auchet T, Regnier MA, Girerd N, Levy B. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy. *Ann Intensive Care*. 2017 Apr 20;7(1):43.
26. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care*. 2018 July 6;22(1):174.
27. Viikinkoski E, Aittokallio J, Lehto J, Ollila H, Relander A, Vasankari T, et al. Prolonged Systemic Inflammatory Response Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024 Mar 1;38(3):709–16.
28. Eid M, Dang Van S, Hamon Y, Rineau E, Riou J, Baufreton C. Postoperative bleeding in myocardial revascularization under cardiopulmonary bypass for patients treated with aspirin or dual antiplatelet therapy using reduced goal-directed anticoagulation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2025 Jan 1;67(1):ezae436.
29. Shapira OM, Korach A, Pinaud F, Dabah A, Bao Y, Corbeau JJ, et al. Safety and efficacy of biocompatible perfusion strategy in a contemporary series of patients undergoing coronary artery bypass grafting – a two-center study. *J Cardiothorac Surg*. 2014 Dec 18;9(1):196.
30. 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*. 2021 Nov 1;47(11):1181–247.
31. Jozwiak M, Cousin VL, De Backer D, Malbrain MLNG, Monnet X, Messina A, et al. Vasopressin use across shock states: international insights from an international ESICM-endorsed survey: the PRESS Survey. *Crit Care*. 2025 July 3;29:273.
32. Kalimouttou A, Kennedy JN, Feng J, Singh H, Saria S, Angus DC, et al. Optimal Vasopressin Initiation in Septic Shock: The OVISS Reinforcement Learning Study. *JAMA*. 2025 May 20;333(19):1688–98.
33. Nakamura K, Nakano H, Naraba H, Mochizuki M, Takahashi Y, Sonoo T, et al. Vasopressin Loading for Refractory Septic Shock: A Preliminary Analysis of a Case Series. *Front Med*. 2021 May 4;8:644195.
34. Papazisi O, Schoot MM van der, Berendsen RR, Arbous SM, Cessie S le, Dekkers OM, et al. Vasoplegia in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Current Definitions and Their Influence on Clinical Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2025 June 1;39(6):1451–63.

35. Kim KM, Arghami A, Habib R, Daneshmand MA, Parsons N, Elhalabi Z, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2022 Update on Outcomes and Research. *Ann Thorac Surg*. 2023 Mar 1;115(3):566–74.
36. Mori M, Nasir K, Bao H, Jimenez A, Legore SS, Wang Y, et al. Administrative Claims Measure for Profiling Hospital Performance Based on 90-Day All-Cause Mortality Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021 Feb;14(2):e006644.
37. Jochberger S, Velik-Salchner C, Mayr VD, Luckner G, Wenzel V, Falkensammer G, et al. The vasopressin and copeptin response in patients with vasodilatory shock after cardiac surgery: a prospective, controlled study. *Intensive Care Med*. 2009 Mar 1;35(3):489–97.
38. 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*. 2018 May 8;319(18):1889–900.
39. Porhomayon J, Davari-Farid S, Li CM, Arora P, Pourafkari L, Nader ND. Intraoperative administration of vasopressin during coronary artery bypass surgery is associated with acute postoperative kidney injury. *J Crit Care*. 2015 Oct 1;30(5):963–8.
40. Suero OR, Ali AK, Barron LR, Segar MW, Moon MR, Chatterjee S. Postoperative atrial fibrillation (POAF) after cardiac surgery: clinical practice review. *J Thorac Dis [Internet]*. 2024 Feb 29 [cited 2025 Sept 15];16(2). Available from: <https://jtd.amegroups.org/article/view/83529>
41. Almassi GH, Wagner TH, Carr B, Hattler B, Collins JF, Quin JA, et al. Postoperative Atrial Fibrillation Impacts on Costs and One-Year Clinical Outcomes: The Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Trial. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jan;99(1):109–14.
42. Smith K, Montealegre R, Blough B, Kataria V. Comparison of Early Versus Delayed Initiation of Vasopressin in Post-Cardiothoracic Surgery Vasoplegic Shock and the Effect on Post-Operative Atrial Fibrillation. *J Intensive Care Med*. 2025 Sept 1;8850666251364773.
43. 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*. 2008 Feb 28;358(9):877–87.
44. Bacchi B, Cabrucci F, Chiarello B, Dokollari A, Bonacchi M. Severe Refractory Vasoplegic Shock Syndrome after OPCABG Successfully Treated with Hydroxycobalamin: A Case Report and Review of the Literature. *J Clin Med*. 2023 Dec 28;13(1):169.

45. Guinot PG, Desebbe O, Besch G, Guerci P, Gaudard P, Lena D, et al. Prospective randomized double-blind study to evaluate the superiority of Vasopressin versus Norepinephrine in the management of the patient at renal risk undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (NOVACC trial). *Am Heart J.* 2024 June 1;272:86–95.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Physiologie de la vasopressine endogène	3
Figure 2 - Study Flow Chart.....	15
Figure 3 - Evolution of norepinephrine doses over time in the two groups..	20
Figure 4 - Norepinephrine doses by clusters (VSP group).....	21

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I - Baseline and perioperative characteristics of the study population.....	16
Tableau II - Primary and secondary outcomes.....	18
Tableau III - Safety outcomes in patients with post-CPB vasoplegic shock treated with norepinephrine alone or norepinephrine plus vasopressin.....	23

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE	
INTRODUCTION	1
ARTICLE	5
1. Abstract	7
2. INTRODUCTION.....	8
3. METHODS	10
3.1. Trial Design	10
3.2. Participants.....	10
3.3. Standard care	11
3.4. Treatment protocol	11
3.5. Outcomes	12
3.6. Statistical analysis	13
4. RESULTS.....	14
4.1. Patient characteristics	14
4.2. Primary outcome	17
4.3. Secondary outcomes	17
4.4. Norepinephrine trajectories	19
4.5. Subgroup analyses concerning vasopressin initiation and response	22
4.6. Complications and safety	23
5. DISCUSSION	24
6. CONCLUSION.....	28
DISCUSSION ET CONCLUSION	29
BIBLIOGRAPHIE	34
LISTE DES FIGURES	39
LISTE DES TABLEAUX.....	40
TABLE DES MATIERES	41
ANNEXES	

ANNEXES

Annexe 1. Protocole d'utilisation de la vasopressine au sein du service de réanimation post chirurgie cardiaque du CHU d'Angers :



Administration de l'ARGININE VASOPRESSINE (REVERPLEG®) en Réanimation	Réanimation Chirurgicale B
BP-0579 - Version1	13/07/2023 Page 1 sur 2

1. OBJECTIF et DOMAINE D'APPLICATION

Fournir une aide à la prescription médicale et à la conduite d'un traitement d'Arginine Vasopressine (Reverpleg®) injectable par voie intraveineuse continue, après prescription médicale réalisée par un médecin senior de réanimation chirurgicale B.
Aider à la préparation et à l'administration médicamenteuse recommandée de l'Arginine Vasopressine (Reverpleg®) en réanimation chirurgicale B.

2. DESTINATAIRES POUR APPLICATION

Médecins réanimateurs anesthésistes et étudiants en médecine
Infirmier(e)s et étudiants infirmiers

3. REFERENCES

Vidal

4. UTILISATION DU REVERPLEG®

Dilution	40 UI dans 250ml de NaCl 0.9% (= 0,16 UI/ml)
Administration	Débuter à 6ml/h (= 1 UI/h) Vitesse max 16ml/h (= 2,5 UI/h) <u>ATTENTION : Pas de Bolus</u>
Sevrage	Diminution par 2ml/h dès que Noradrénaline < 0,3 µg/kg/min

a. Indications

- Hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique chez les patients âgés de plus de 18 ans
- Choc vasoplégique post-cardiotomie réfractaire = Noradrénaline > 0,5µg/kg/min

b. Pharmacologie

- Hormone endogène :
 - Effet vasopresseur artériel (récepteurs vasopressinergiques)
 - Effet anti-diurétique (sécrétion ACTH)

c. Conservation et préparation

Validation	Approbation
Emmanuelle LONGEAU, Jonathan PETIT PHAN Fonction et secteur d'activité : Signé le 19/06/2023, 22/06/2023	Emmanuel RINEAU, Cyril SARGENTINI Fonction et secteur d'activité : Signé le 12/07/2023, 11/07/2023
Vérification rédacteur	
Amelie BOUILLE-BRAULT Signé le 19/06/2023	Fonction et secteur d'activité :

- Conservation au réfrigérateur
- 1 ampoule (40UI) diluée dans 250ml de NaCl 0,9 % soit 0,16 UI par ml
- A administrer sur pompe à perfusion et sur la voie des catécholamines du KTC

d. Mode d'administration et posologie

L'introduction :

- Débuter à 6ml/h ce qui correspond à environ 1UI /h => 0,016 UI /min
- Ne pas faire de bolus
- Monter progressivement de 2ml/h toutes les 20 minutes
- Maximum 2,5 UI/h soit 16ml/h => risque d'ischémie périphérique majorée
- **Modifications sur prescription médicale uniquement**

Le sevrage :

- Diminuer de 2ml/h jusqu'à sevrage quand la NORADRENALINE est inférieure à 0,3 µg/kg/min
- Sevrage du REVERPLEG en priorité

e. Les effets indésirables

- Arythmies
- Ischémies coronariennes, digestives, des extrémités
- Hyponatrémie

f. La surveillance

- Le patient est scopé : FC, PA, débit cardiaque si disponible
- La diurèse
- Les signes d'hypoperfusion périphérique : Ischémie des extrémités, aggravation des marbrures déjà présentes

5. EVALUATION

Suivi des évènements indésirables

Annexe 2. Fiche de calcul de l'EUROSCORE II :

Patient-related factors		Cardiac-related factors	
age	<input type="text"/>	CCS angina class 4	<input type="text" value="no"/>
biological sex	<input type="text" value="Male"/>	LV function	<input type="text" value="good (LVEF > 50%)"/>
chronic lung disease	<input type="text" value="no"/>	recent MI	<input type="text" value="no"/>
extracardiac arteriopathy	<input type="text" value="no"/>	pulmonary hypertension	<input type="text" value="No"/>
poor mobility	<input type="text" value="no"/>	NYHA class	<input type="text" value="I"/>
previous cardiac surgery	<input type="text" value="no"/>	Operation-related factors	
active endocarditis	<input type="text" value="no"/>	surgery on thoracic aorta	<input type="text" value="no"/>
critical preoperative state	<input type="text" value="no"/>	urgency of operation	<input type="text" value="elective"/>
renal impairment	<input type="text" value="normal (CC > 85 ml/min)"/>	weight of operation	<input type="text" value="isolated CABG"/>
creatinine clearance	<input type="text"/>		
diabetes on insulin	<input type="text" value="no"/>		

EuroSCORE II	
0.00 %	<p>Based on the information you have provided... if 100 people with a similar condition had a similar operation, 0 may be expected to die, whereas 100 would be expected to survive. Your EuroSCORE is 0.00.</p> <p>reset</p>

Annexe 3. KDIGO Classification for Acute Kidney Injury (2012) :

Stage	Increase in serum creatinine	Urine output criteria
1	↑ ≥0.3 mg/dL (≥26.5 μmol/L) within 48 h or ↑ ≥1.5–1.9× baseline within 7 days	<0.5 mL/kg/h for 6–12 h
2	↑ 2.0–2.9× baseline	<0.5 mL/kg/h for ≥12 h
3	↑ ≥3× baseline or serum creatinine ≥4.0 mg/dL (≥353.6 μmol/L) or initiation of renal replacement therapy	<0.3 mL/kg/h for ≥24 h or anuria for ≥12 h

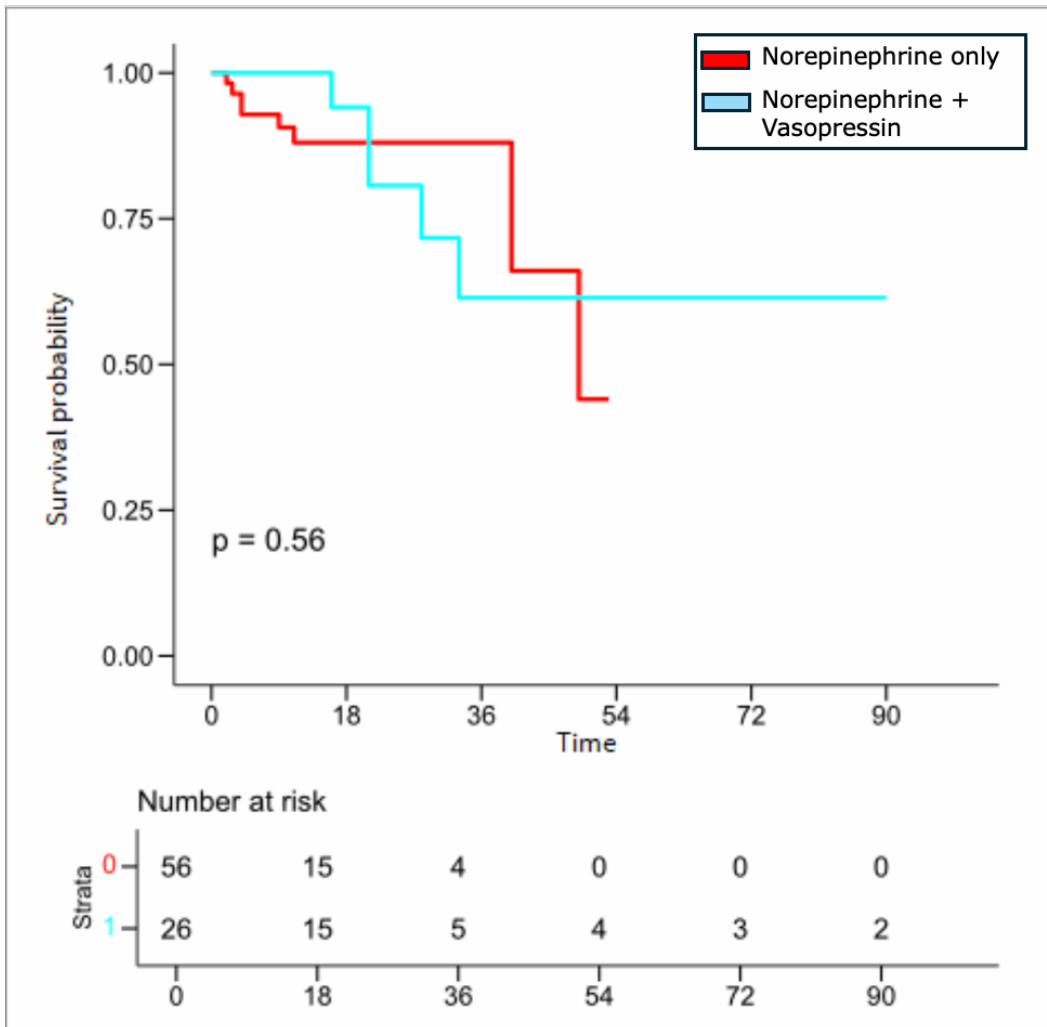
Source: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* (2012) 2:1–138. DOI: 10.1038/kisup.2012.1

Annexe 4. Supplementary Table I: Additional baseline comorbidities and treatments

Characteristics	Norepinephrine (N=56)	Norepinephrine + VSP (N=26)	Overall (N=82)	p-value
Baseline characteristics				
Chronic kidney disease, n (%)	5 (8.9)	4 (15.4)	9 (11.0)	0.62
Endocarditis, n (%)	7 (12.5)	4 (15.4)	11 (13.4)	0.99
Atrial fibrillation, n (%)	9 (16.1)	3 (11.5)	12 (14.6)	0.84
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	3 (5.4)	2 (7.7)	5 (6.1)	1.00
Stroke/TIA, n (%)	4 (7.1)	3 (11.5)	7 (8.5)	0.81
Peripheral arterial disease, n (%)	7 (12.5)	0 (0)	7 (8.5)	0.15
Pulmonary arterial hypertension, n (%)	6 (10.7)	6 (23.1)	12 (14.6)	0.25
Statins, n (%)	36 (64.3)	11 (42.3)	47 (57.3)	0.10
Beta-blockers, n (%)	28 (50.0)	15 (57.7)	43 (52.4)	0.68
SGLT2 inhibitors, n (%)	6 (10.7)	5 (19.2)	11 (13.4)	0.48

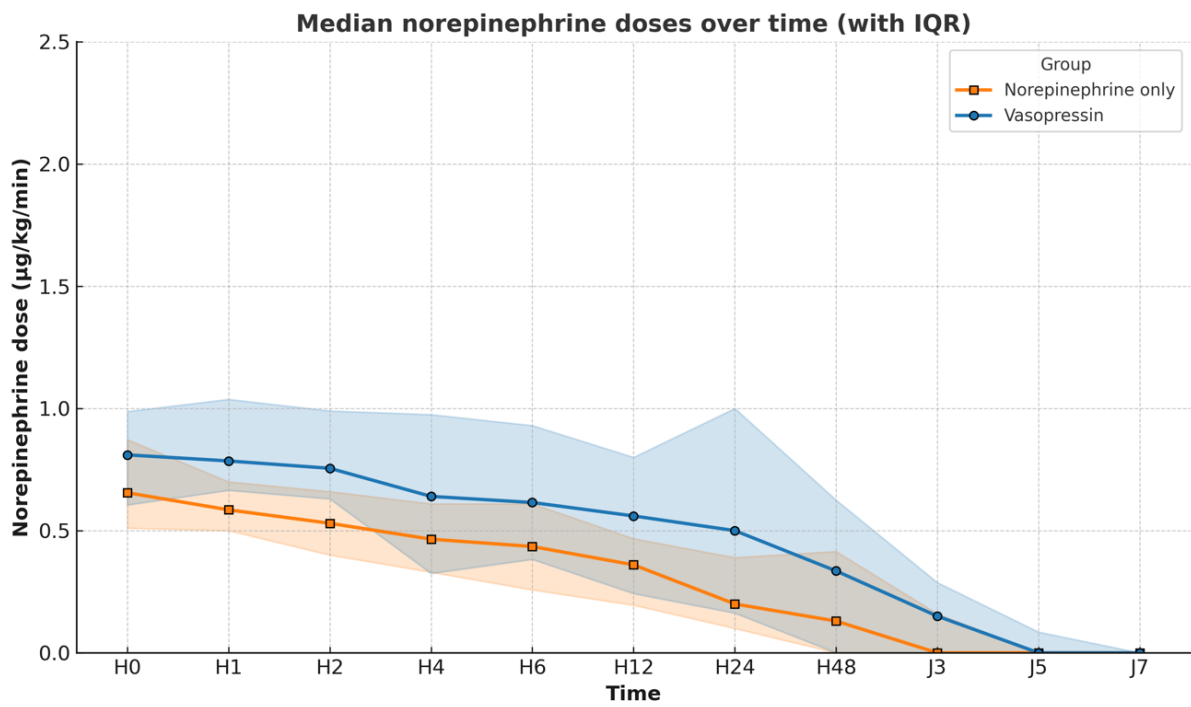
Perioperative characteristics				
Intraoperative hemofiltration, n (%)	27 (48.2)	15 (57.7)	42 (51.2)	0.57
Cellsaver, mean (SD), mL	2222.1 (1906.5)	2166.5 (1168.8)	2204.4 (1700.1)	0.87
Preoperative Hb, mean (SD), g/dL	13.35 (2.01)	12.68 (1.87)	13.13 (1.98)	0.15
Iron deficiency, n (%)	25 (56.8)	12 (60.0)	37 (57.8)	1.00
Peroperative transfusion, median [IQR], units	0 [0-2]	2 [0-3]	1 [0-2]	0.41
Platelet transfusion, n (%)	18 (32.1)	14 (53.8)	32 (39.0)	0.10
Arterial pH J1, mean (SD)	7.35 (0.06)	7.35 (0.07)	7.35 (0.07)	0.75
Lactate J1, mean (SD), mmol/L	2.65 (1.40)	2.82 (1.53)	2.70 (1.44)	0.63
Dobutamine, n (%)	28 (50.0)	14 (53.8)	42 (51.2)	0.93
Reoperation, n (%)	14 (25.0)	9 (37.5)	23 (28.7)	0.25
Pericardial effusion	7 (12.5%)	3 (12.5%)	10 (12.5%)	
Infectious	3 (5.4%)	1 (4.2%)	4 (5.0%)	
Hemorrhagic	1 (1.8%)	3 (12.5%)	4 (5.0%)	
Other	3 (5.4%)	1 (4.2%)	4 (5.0%)	
Ischemic	0 (0%)	1 (4.2%)	1 (1.3%)	

Values are expressed as n (%). Comparisons were performed between the norepinephrine group and the norepinephrine + vasopressin group.



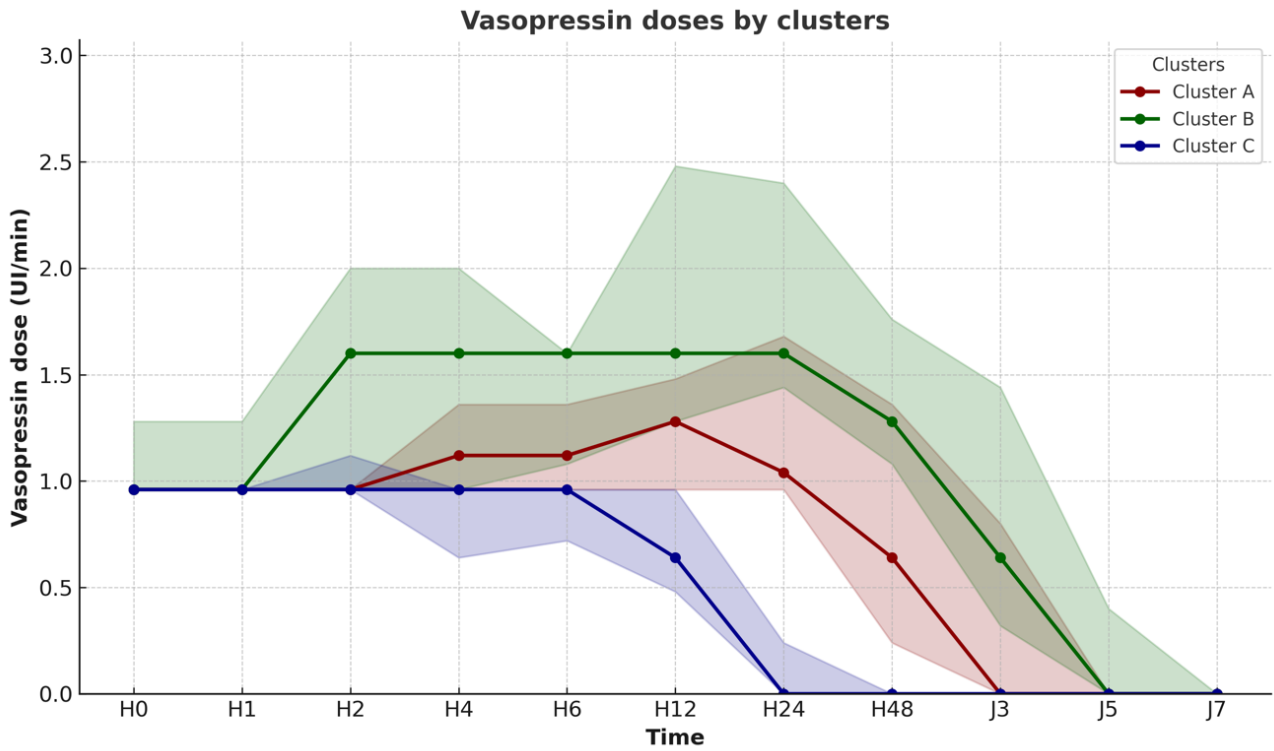
Annexe 5. Supplementary figure S1: Kaplan–Meier Survival Curves at 90 Days According to Vasopressor Treatment

Kaplan–Meier curves comparing 90-day survival between patients treated with norepinephrine alone (red line) and those receiving norepinephrine plus vasopressin (blue line). Numbers at risk at each time point are indicated below the graph. No significant difference in survival was observed between groups (log-rank $p = 0.56$).



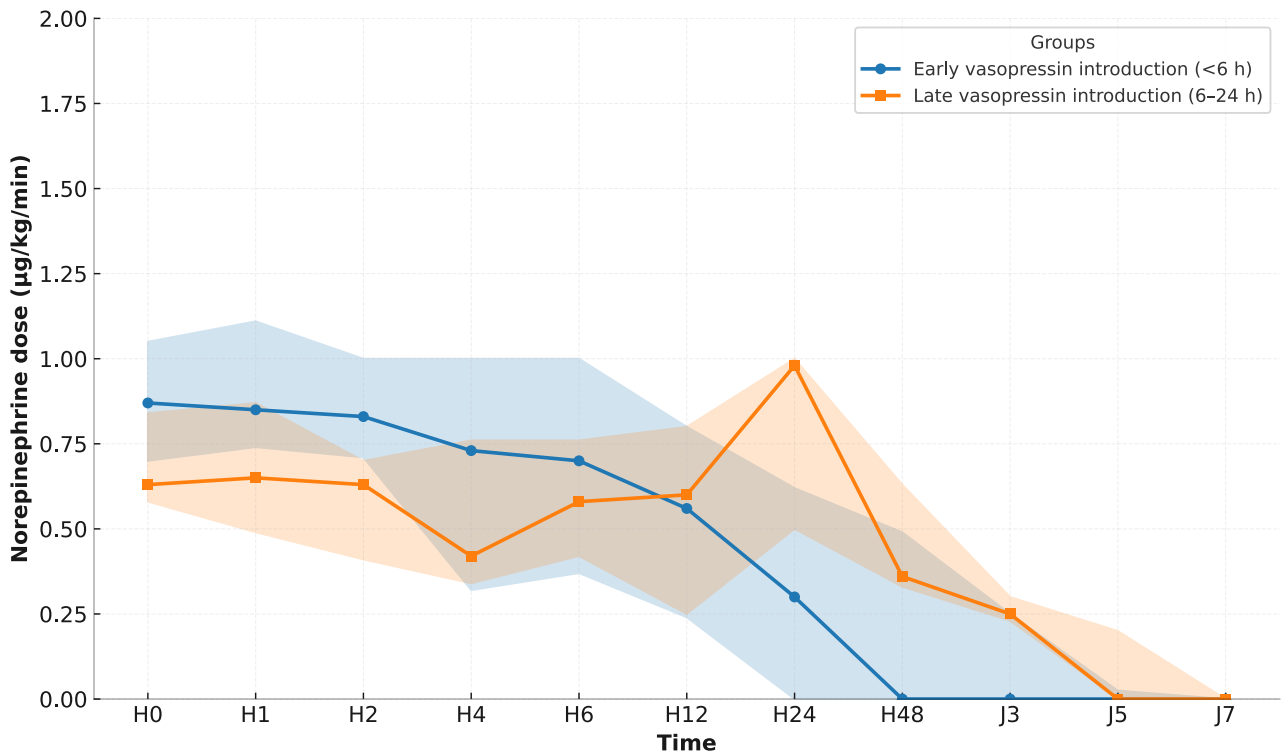
Annexe 6. Supplementary figure S2: Evolution of norepinephrine doses over time

Line plot showing the median norepinephrine infusion doses ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) at each time point (H0 to J7) in patients treated with norepinephrine alone (orange, squares) and those receiving additional vasopressin (blue, circles). Shaded areas represent the interquartile range (IQR).

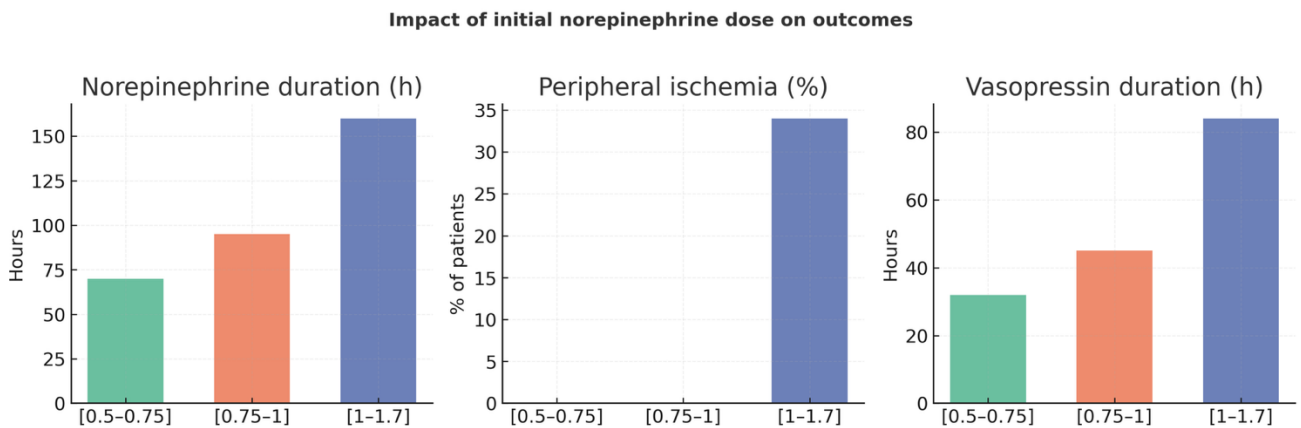


Annexe 7. Supplementary figure S3: Vasopressin doses by clusters (VSP group)

Line plots showing vasopressin infusion doses (UI/min) over time for the three different clusters (A = dark red, B = dark green, C = dark blue). Curves represent medians and shaded areas represent the interquartile range (IQR, Q1-Q3).



Annexe 8. Supplementary figure S4: Norepinephrine doses over time by timing of vasopressin initiation (<6 h vs 6–24 h after ICU admission). Values are expressed as median norepinephrine doses over time (H0–J7). Curves represent medians and shaded areas represent the interquartile range (IQR, Q1–Q3)



Annexe 9. Supplementary figure S5, Impact of Initial Norepinephrine Dose on Outcomes

Association between the norepinephrine dose at vasopressin initiation and clinical outcomes. Patients were stratified into three groups according to norepinephrine dose (0.5–0.75, 0.75–1, and >1 µg/kg/min).

NORDIC : Utilisation de la noradrénaline et de la vasopressine dans le choc vasoplégique post chirurgie cardiaque sous CEC : une étude rétrospective

RÉSUMÉ

Contexte : Le choc vasoplégique est une complication fréquente après une chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC). Dans certains cas, il peut être grave et nécessiter des doses élevées de vasopresseurs. La vasopressine (VSP) a été proposée comme agent épargnant les catécholamines, seule ou en association avec la noradrénaline, afin de réduire la morbidité, bien que son effet sur la mortalité reste incertain.

Matériels et Méthodes : Étude monocentrique, rétrospective et observationnelle au CHU d'Angers, comparant deux groupes de patients, parmi ceux ayant un choc vasoplégique sous haute dose en noradrénaline (>0,5ug/kg/min) : le groupe control (noradrénaline seule) et le groupe vasopressine (VSP + noradrénaline). Le critère de jugement principal était la mortalité à 90 jours. Les critères secondaires incluaient la mortalité précoce, les complications rénales, rythmique, neurologique, respiratoire ainsi que celles liées à l'utilisation de VSP.

Résultats : Entre le 01 janvier 2022 et le 13 novembre 2024, 82 patients ont été inclus, 26 ont reçu de la vasopressine en association à la noradrénaline et 56 uniquement de la noradrénaline. La mortalité à 90 jours ne différait pas significativement entre les groupes (19,2 % vs. 14,3 % ; OR 1,43 [0,42–4,88], p=0,57). De même, aucune différence n'était observée concernant les critères de jugement secondaire. L'administration de vasopressine n'a pas été associée à une augmentation des événements ischémiques ou digestifs.

Conclusion : L'administration de vasopressine à la noradrénaline lors d'un choc vasoplégique post-CEC, ne semble pas réduire la mortalité. Il n'est pas constaté d'impact de la VSP sur la survenue de complications post-opératoires.

Mots-clés : chirurgie cardiaque, choc vasoplégique, circulation extracorporelle, épargnes en catécholamines, noradrénaline, vasopressine

NORDIC: Norepinephrine with or without vasopressin for vasoplegic shock after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a retrospective study

ABSTRACT

Background: Vasoplegic shock is a common complication after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). In some cases, vasoplegia is severe and may require very high doses of vasopressors, particularly norepinephrine. Vasopressin (VSP) has been proposed as a catecholamine-sparing agent, alone or with norepinephrine, to reduce morbidity, though its effect on mortality remains unclear.

Methods: This single-center, retrospective study at Angers University Hospital compared two groups of patients with vasoplegic shock receiving high-dose norepinephrine (>0.5 µg/kg/min): a control group (norepinephrine alone) and a VSP group (norepinephrine + VSP). The primary endpoint was 90-day mortality. Secondary endpoints included early mortality, renal, arrhythmic, neurological, respiratory outcomes, and VSP-related complications.

Results: Between January 1, 2022, and November 13, 2024, 82 patients were included, of whom 26 received vasopressin in addition to norepinephrine and 56 received norepinephrine alone. Ninety-day mortality did not differ significantly between groups (19.2% vs. 14.3% in VSP and control groups respectively; OR 1.43 [0.42–4.88], p=0.57). Similarly, no significant differences were observed regarding early mortality, acute kidney injury, renal replacement therapy, or arrhythmic complications. Vasopressin administration was not associated with a change in the incidence of ischemic or digestive events.

Conclusion: Administration of VSP with norepinephrine during post-CPB vasoplegic shock was not associated with a significant change in mortality. No impact of VSP on the occurrence of postoperative complications was observed.

Keywords : Cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, catecholamine-sparing, norepinephrine, vasoplegic shock, vasopressin

