



HAL
open science

Évaluation de la perfusion de Terlipressine en association à la Noradrénaline chez les patients en choc septique

Michel Cantaloube

► **To cite this version:**

Michel Cantaloube. Évaluation de la perfusion de Terlipressine en association à la Noradrénaline chez les patients en choc septique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01937378

HAL Id: dumas-01937378

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01937378>

Submitted on 28 Nov 2018

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

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

**Évaluation de la perfusion de Terlipressine en association à la
Noradrénaline chez les patients en choc septique.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 5 Avril 2018

Par Monsieur Michel CANTALOUBE

Né le 16 septembre 1987 à Montpellier (34)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEONE Marc

Président

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas

Assesseur

Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine

Assesseur

Monsieur le Professeur MICHEL Fabrice

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUBE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990 MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991 MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992 MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994 MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995 MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997 MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998 MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999 MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000 MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001 MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002 MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003 M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004 M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005 M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006 M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007 M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIELLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU-PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

SOMMAIRE

- 1. RESUME 2
- 2. INTRODUCTION 3
- 3. MATERIELS ET METHODES 4
 - 3.1. Population..... 4
 - 3.2. Données collectées 5
 - 3.3. Analyse statistique 5
- 4. RESULTATS 7
- 5. DISCUSSION..... 11
- 6. CONCLUSION..... 13
- 7. ABREVIATIONS 14
- 8. BIBLIOGRAPHIE 15
- 9. ANNEXES 18

1. RESUME

Introduction

Le choc septique est un problème de santé publique, il est la première cause de décès en réanimation. La noradrénaline est le vasopresseur de 1^{ère} ligne dans la prise en charge hémodynamique, cependant cette utilisation est limitée par une tachyphylaxie des récepteurs adrénérgiques associée à une mortalité élevée. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'évolution des défaillances d'organes lorsque l'on associe un autre vasopresseur, la terlipressine à la noradrénaline.

Méthodes

Nous avons réalisé cette étude monocentrique, dans le service de réanimation de l'hôpital Nord de Marseille, afin de comparer, rétrospectivement sur la période de mars 2011 à août 2017, un groupe de patients qui à partir de 0,5µg/kg/min de noradrénaline, restait sous noradrénaline seule, et un autre groupe de patients qui recevait de la terlipressine (bolus de 0,25mg suivi d'une perfusion continue de 0,01µg/kg/min) associée à de l'hydrocortisone pour maintenir une pression artérielle moyenne cible. Nous avons exclu de l'étude les patients présentant une défaillance cardiaque et/ou un syndrome coronarien récent. Le critère de jugement principal était la diminution du score SOFA d'au moins 3 points à 72h. L'analyse statistique a été réalisée avec un appariement entre les groupes par la méthode du calcul de score de propension.

Résultats

Un total de 112 patients a été inclus sur la période. Après appariement nous avons analysé 22 patients dans chaque groupe. La diminution du score SOFA d'au moins 3 points était significativement plus fréquente dans le groupe terlipressine par rapport au groupe contrôle (OD = 9,5 [IC95% : 2,5 – 45,1] ; $P < 0,001$). L'analyse de la clairance de la lactatémie à 24h retrouvait une diminution supérieure dans le groupe Terlipressine ($\beta = -26,5\%$ [IC95% : -46,7– -6,3] ; $P = 0,01$) . Il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité à 28 (OD= 0.84 [IC95% : 0,26 – 2,68] ; $P = 0,77$) et à 90 jours (OD= 1 [IC95% : 0,31 – 3,22] ; $P = 1,00$). Les patients du groupe terlipressine ne présentaient pas plus de complication que ceux recevant la noradrénaline seule.

Conclusions

L'association de terlipressine et d'hydrocortisone à partir de 0,5µg/kg/min de noradrénaline a été associée à une diminution de la sévérité des défaillances d'organes chez les patients en choc septique sans défaillance cardiaque initiale. Ce résultat en faveur de l'utilisation de la terlipressine dans le choc septique reste à confirmer par la réalisation d'une étude prospective.

MOTS CLES

Choc septique, terlipressine, noradrénaline, hydrocortisone, SOFA, lactate

2. INTRODUCTION

Avec environ 75 000 cas par an, le choc septique est une pathologie fréquente en France [1]. Elle résulte d'une dérégulation de la réponse de l'hôte à une infection, responsable d'anomalies circulatoires, cellulaires, et métaboliques majeures [2]. Elle entraîne une hypoxie tissulaire puis une dysfonction d'organes. Elle est associée à une mortalité importante supérieure à 40% [3]. La stratégie thérapeutique recommandée consiste à stopper le processus infectieux et à conduire une réanimation hémodynamique symptomatique ayant pour but le maintien de la pression de perfusion des organes[4].

La Noradrénaline est l'agent vasoconstricteur de première ligne pour les patients en choc septique [5]. Cependant son effet vasoconstricteur est limité par une tachyphylaxie des récepteurs α -adrénergiques [6]. Des doses de noradrénaline supérieures à $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sont associées à une mortalité de 90% [7]. L'utilisation précoce d'un autre traitement vasopresseur non adrénérgique, en association avec la noradrénaline, pourrait améliorer le pronostic des patients tout en limitant les effets potentiellement néfastes de la perfusion de catécholamines [7].

La Vasopressine est une alternative, il s'agit d'une hormone synthétisée par l'hypothalamus et libérée par l'hypophyse postérieure. Dans les situations de stress avec chute de la pression artérielle, des quantités importantes de vasopressine peuvent être libérées jouant un rôle important dans la régulation de la pression artérielle [8]. L'activation par la vasopressine des récepteurs V1 induit une vasoconstriction par l'augmentation des concentrations cytoplasmique de calcium ionisé. De nombreuses études cliniques ont documenté le rôle de cette hormone dans les états de chocs septiques [9], [10] où il existe un déficit relatif en Vasopressine [11]–[14] secondaire à une déplétion des stocks pituitaires et une diminution de sa synthèse [15]. Par ailleurs, plusieurs études ont aussi montré que l'instauration de vasopressine permet de restaurer une meilleure sensibilité aux catécholamines et d'en diminuer les besoins [16]–[20].

La terlipressine est un précurseur de la vasopressine. Elle est métabolisée par des endopeptidases en un métabolite actif : la lysine vasopressine. La terlipressine, disponible en France, possède une demi-vie plus longue que la vasopressine, responsable d'une action retardée et prolongée. Elle peut être utilisée dans le choc septique à la place de la vasopressine [21], [22]. Le principal risque est une diminution du débit cardiaque pouvant être limité par l'utilisation de faible dose, d'une perfusion continue [21], [23], et surveillée par le monitoring continu du débit cardiaque [24].

Nous émettons l'hypothèse que la perfusion de Terlipressine associée à l'hydrocortisone dans le cadre du traitement du choc septique nécessitant des doses de noradrénaline supérieure à $0,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ améliore le pronostic des patients en comparaison à l'utilisation de noradrénaline comme seul vasopresseur.

L'objectif principal de notre étude est de comparer l'évolution des défaillances d'organes par la diminution du score SOFA (Sequential Organe Failure Assessment) d'au moins 3 points après 72h de traitement (Δ SOFA72) entre les patients recevant de la Terlipressine et ceux traités par noradrénaline seule [25]–[27].

Les objectifs secondaires sont de comparer la clairance de la lactatémie plasmatique à 24h, la proportion de variation du score SOFA à 72H, la mortalité à 28 et 90 jours et la fonction rénale sur 28jours [28].

3. MATERIELS ET METHODES

3.1. Population

Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique dans le service de réanimation polyvalente de l'hôpital Nord de Marseille, sur la période de mars 2011 à août 2017. Nous avons inclus tous les patients présentant un choc septique avec des doses de noradrénaline supérieures à 0,5 μ g/kg/min pour maintenir une pression artérielle moyenne entre 65mmhg et 75mmhg.

Nous avons comparé 2 groupes. Le premier groupe était constitué de patient en choc septique recevant de la Noradrénaline seule, plus ou moins associée à de l'hydrocortisone, s'étendant de la période de mars 2011 à janvier 2016. Le second groupe était constitué de patient ayant reçu un nouveau protocole de soin, introduit en janvier 2016, régissant l'utilisation de terlipressine au cours du choc septique (Annexe A).

Le protocole prévoyait la perfusion systématique, en l'absence des critères d'exclusion, d'un bolus de Terlipressine de 0,25mg, suivi d'une perfusion continue de 0,01 μ g/kg/min et d'hydrocortisone avec une dose de charge de 50mg, suivie d'une perfusion continue de 200mg par 24h. La co-administration de terlipressine et d'hydrocortisone était effectuée dès que la posologie de noradrénaline était supérieure à 0,5 μ g/kg/min. La posologie de Terlipressine demeurait constante au cours de la prise en charge, seules les vitesses de perfusion de Noradrénaline étaient modifiées afin d'atteindre les objectifs de pression de perfusion fixée par le protocole (65mmHg ou 75mmHg pour les patients hypertendus). La terlipressine était arrêtée de manière progressive après sevrage complet de la noradrénaline.

Les critères d'exclusion étaient la présence d'une défaillance cardiaque gauche qui contre-indiquait la perfusion de terlipressine. Cette défaillance cardiaque était définie par une échographie transthoracique avec une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieure à 30%, ou par thermodilution transpulmonaire avec un index cardiaque inférieur à 2,5 l/min/m² après optimisation de la volémie, ou une saturation veineuse centrale en oxygène (SVcO₂) inférieure à 70% après optimisation de la volémie, ou le besoin d'inotrope positif avant le seuil de posologie de noradrénaline de 0,5 μ g/kg/min. Nous avons également exclu les patients ayant un syndrome coronarien aigu défini par une augmentation de la troponine et une élévation du segment ST à l'échocardiogramme ainsi que les patients ayant un antécédent de syndrome

coronarien aigu dans les 3 mois précédents le choc septique, et enfin les patients ayant une allergie connue à la terlipressine ou aux excipients.

3.2. Données collectées

Nous avons collecté les caractéristiques cliniques et biologiques des patients à partir des dossiers médicaux informatiques et manuscrits, parmi lesquels l'âge, le sexe, le poids, les antécédents médicaux et chirurgicaux, le score IGS2 (Index Gravité Simplifié) à l'admission, les portes d'entrées infectieuses et l'expansion volémique total.

Nous avons noté à partir de 0,5µg/kg/min de noradrénaline, le score SOFA initial et à 72h, la lactatémie initiale et à 24h, la posologie maximale de noradrénaline, la durée de perfusion de noradrénaline, la durée d'hospitalisation en réanimation et en milieu hospitalier, le volume d'expansion volémique pendant la perfusion d'amine, la survenue de décès à 28 jours et à 90 jours secondaire au choc septique ou non.

Nous avons évalué à partir de 0.5µg/kg/min de noradrénaline la fonction rénale des patients par l'utilisation de la classification KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) [29], [30] (annexe B). Nous avons recensé le nombre de jour sans insuffisance rénale sévère (stade KDIGO 3) sur une période de 28 jours après l'inclusion. Le stade 3 de cette classification est défini par des critères biologiques comprenant une créatinine plasmatique à 3 fois la créatinine de base, ou une créatinine plasmatique supérieure ou égale à 354µmol/l, et des critères cliniques, comprenant la mise en route d'une épuration extra rénale, ou une diurèse inférieure à 0.3ml/kg/h pendant plus de 24h ou une anurie pendant plus de 12h.

Nous avons identifié à partir de 0,5µg/kg/min de noradrénaline les patients ayant des défaillances cardiaques nécessitant l'utilisation d'inotropes positifs, la survenue d'évènement ischémique (nécrose cutané et ischémie myocardique par monitoring du segment ST), des complications de coagulation en collectant le taux de plaquettes (thrombopénie définit par un taux de plaquettes inférieurs à 150000/µL) et la survenue d'évènements thromboemboliques (définis cliniquement par la survenue d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire).

Le critère de jugement principal était la diminution d'au moins 3 points du score SOFA à 72h (annexe C). Cette diminution permettait de classer les patients en amélioration sous traitement. Pour les patients du groupe terlipressine, H0 était l'administration de la perfusion de terlipressine. Pour le groupe Noradrénaline seule, H0 était l'heure à laquelle la posologie de noradrénaline dépassait 0,5µg/kg/min.

3.3. Analyse statistique

Les caractéristiques des sujets ont d'abord été décrites, puis comparées entre les deux groupes. Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne (et écart-type), et comparées par le test t de Student lorsque les conditions d'application étaient respectées, ou par le test de Mann-Whitney dans les autres cas. Les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs (et pourcentages), et comparées par le test du Chi-2 lorsque les conditions d'application étaient respectées, ou par le test de Fisher dans les autres cas.

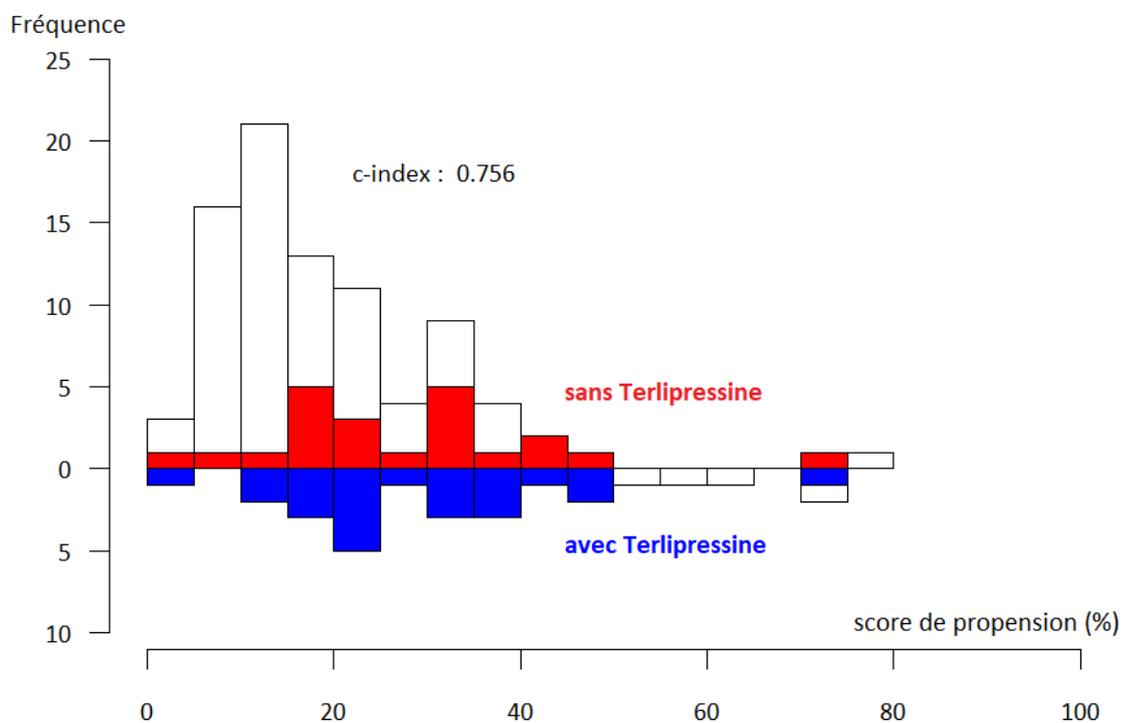
Pour limiter le biais d'indication, un appariement selon la méthode du score de propension a été réalisé [31], prenant en compte les caractéristiques initiales des patients pouvant être associées à la fois à l'indication de terlipressine et aux différents critères de jugement évalués. Les caractéristiques initiales ainsi retenues a priori (pas de sélection sur des critères statistiques) pour le score de propension étaient : score SOFA initial, score IGS2, origine du choc septique, et lactatémie. L'appariement a été réalisé selon un ratio 1 pour 1, et selon la méthode « nearest » avec un caliper fixé à 0.2.

Enfin, des modèles de régression logistique univariée ont été utilisés afin d'estimer les odds-ratios (et leur intervalle de confiance à 95%) entre l'administration de terlipressine et chaque critère de jugement considéré, dans la sous-population des sujets appariés.

Tous les tests ont été réalisés en situation bilatérale, et pour toutes les analyses une p-value inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative.

Toutes les analyses ont été réalisées sous le logiciel R version 3.4.3 [32].

Figure 1, histogramme en miroir, distribution du score de propension en fonction de chaque groupe dans la population totale et dans la sous population des sujets appariés.



4. RESULTATS

Nous avons inclus rétrospectivement dans l'étude 112 patients, dont les caractéristiques initiales sont décrites dans le tableau 1. Vingt-six patients ont reçu de la noradrénaline associée à de la terlipressine et à de l'hydrocortisone, et 86 patients ont reçu de la noradrénaline seule. Parmi les 86 patients du groupe noradrénaline seule 37 patients ont reçus de l'hydrocortisone soit 43%. La population de notre étude comprenait 69% d'homme. La mortalité était à 54%. Les 2 groupes avaient des différences significatives sur leurs caractéristiques initiales entre le groupe terlipressine et le groupe contrôle : score IGS2 ($62,6 \pm 15,9$ vs $53,3 \pm 18,3$; $P = 0,03$), score SOFA ($10,9 \pm 2,29$ vs $8,8 \pm 2,4$; $P = 0,002$), et lactatémie initiale ($5,3\text{mmol/L} \pm 3,5$ vs $4,1\text{mmol/L} \pm 2,9$; $P = 0,04$). Les patients du groupe terlipressine ont également reçu une expansion volémique plus importante ($5,4\text{L} \pm 4,0$ vs $2,7\text{L} \pm 1,8$; $P < 0,001$), et étaient plus souvent sous épuration extra rénale (4 vs 1 ; $P = 0,01$) avant l'adjonction de terlipressine. Les caractéristiques des patients après appariement par la méthode du score de propension sont décrites dans le Tableau 2. Vingt-deux patients ont été appariés dans les deux groupes.

L'analyse du critère de jugement principal retrouvait un ΔSOFA_{72} d'au moins 3 points plus fréquent dans le groupe recevant la terlipressine par rapport au groupe noradrénaline seule (OD = 9,5 [IC95% : 2,5 – 45,1]; $P < 0,001$). (Figure 2). La proportion de variation du ΔSOFA_{72} était également en faveur du groupe recevant la terlipressine ($\beta = -30,9$ [IC95% : -50,4 – -11,45] ; $P = 0,003$).

L'analyse de la clairance de la lactatémie à 24h retrouvait une diminution supérieure dans le groupe Terlipressine par rapport au groupe contrôle ($\beta = -26.5\%$ [IC95% : -46.7– -6.3] ; $P = 0,01$) (Figure 3). Il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité à 28 jours (OD= 0.84 [IC95% : 0.26 – 2.68] ; $P = 0.77$), à 90 jours (OD= 1 [IC95% : 0.31 – 3.22] ; $P = 1.00$) et sur les jours vivant sans être au stade KDIGO3 ($\beta = 3.1$ [IC95% -3.9 – 10.1] ; $P = 0.38$).

Dans le groupe terlipressine, il n'a pas été retrouvé plus de complications, que ce soit concernant les défaillances cardiaques (OD= 0.5 [IC95% : 0.12 – 1.90] ; $P = 0.31$), les évènements coronariens (OD= 3.14 [IC95% : 0.16 – 468.56] ; $P = 0.46$), une thrombopénie (OD= 0.39 [IC95% : 0.11 – 1.31] ; $P = 0.13$), les nécroses cutanés (OD= 3.14 [IC95% : 0.16 – 468.56] ; $P = 0.46$) et les évènements thromboemboliques (OD= 1.0 [IC95% : 0.005 – 188.46] ; $P = 0.99$).

Tableau 1, Caractéristiques des patients avant appariement.

Variables	Terli/nor (n=26)	Nor (n=86)	P value
Age (années)	66,1 ± 15,2	63,1 ± 14,2	0,15
Femme, n (%)	6 (23)	28 (32)	0,36
Poids (kg)	78,5 ± 21,2	71,4 ± 16,2	0,17
Antécédents, n (%)			
Cardio-vasculaire	13 (50)	49 (57)	0,53
Métabolique	15 (57)	33 (38)	0,08
Digestif	11 (42)	44 (51)	0,43
Respiratoire	11 (42)	28 (32)	0,36
Rénales	4 (15)	18 (20)	0,53
Hématologique	3 (12)	5 (6)	0,38
Neurologique	4 (15)	17 (20)	0,77
Oncologique	10 (38)	30 (35)	0,73
Psychiatrique	2 (7)	8 (9)	1
Porte d'entrée infectieuse, n (%)			
Pulmonaire	12 (46)	36 (41)	0,74
Digestive	7 (26)	30 (34)	
Autre	7 (26)	20 (23)	
IGS2	62,6 ± 15,9	53,3 ± 18,3	0,03
SOFA	10,9 ± 2,29	8,8 ± 2,4	0,002
Lactate (mmol/L)	5,3 ± 3,5	4,1 ± 2,9	0,04
SvcO2 (%)	80,8 ± 6,9	80,4 ± 9,0	0,82
DCI (L/min/m ²)	3,6 ± 0,9	3,6 ± 0,9	0,7
Expansion volémique totale (L)	5,38 ± 4	2,7 ± 1,8	0,0003
Défaillances, n (%)			
Respiratoire	18 (69)	74 (86)	0,07
Hématologique	8 (31)	20 (23)	0,43
Rénale	19 (73)	51 (59)	0,2
Hépatique	10 (38)	20 (23)	0,12
Neurologique	7 (27)	15 (17)	0,28
EER, n (%)	4 (15)	1 (1)	0,01
Créatininémie (μmol/L)	143,6 ± 80,4	133,3 ± 98,7	0,35
Hydrocortisone, n (%)	26 (100%)	37 (43%)	<0,001

Les variables quantitatives sont présentées par leurs moyennes avec leurs écart-types. Les défaillances étaient définies par organe pour un score de SOFA par organe supérieur ou égale à 2.

Abréviations : Terli=terlipressine, Nor=noradrénaline, SvcO2=saturation veineuse central en oxygène, DCI=débit cardiaque indexé, EER=épuración extrarénale, IGS2=Indice de Gravité Simple 2, SOFA=Sequential Organ Failure Score

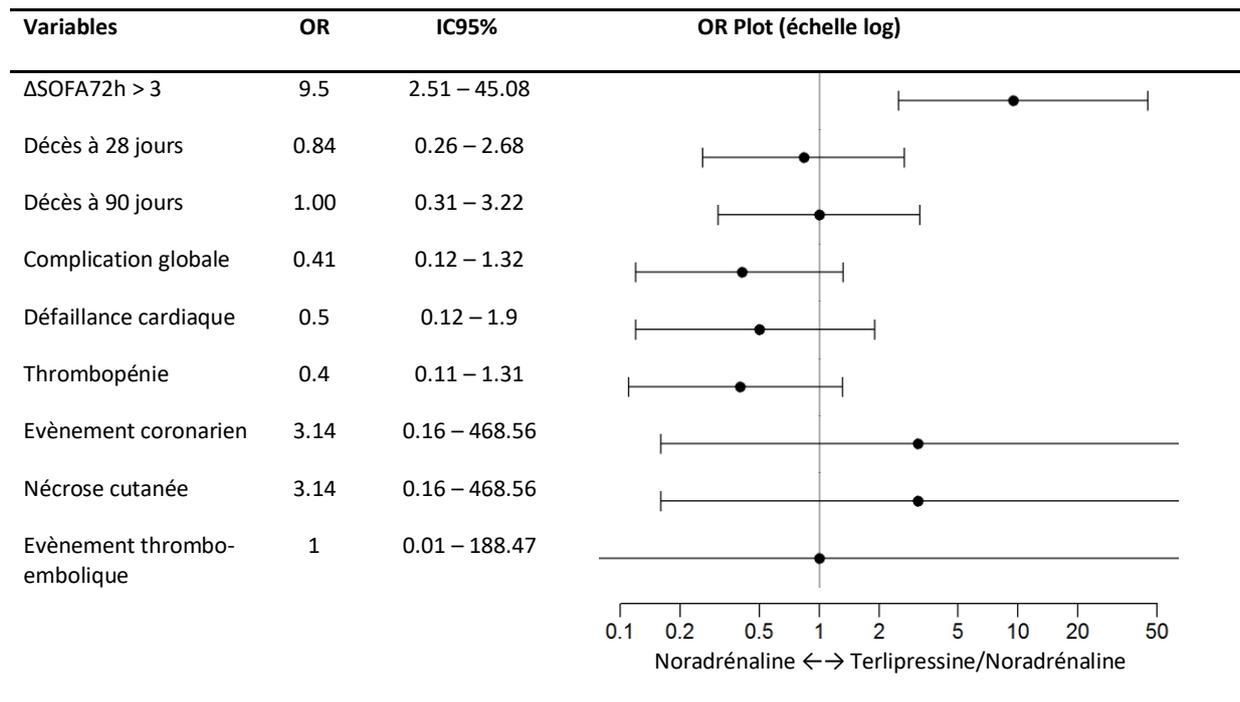
Tableau 2, Caractéristiques des patients après appariement.

Variables	Terli/nor (n=22)	Nor (n=22)	P value
Age (années)	65,3 ± 16,4	66,4 ± 13,1	0,8
Femme, n (%)	23	23	1
Poids (kg)	80,0 ± 22,5	71,8 ± 16,8	0,3
Antécédents, n (%)			
Cardio-vasculaire	10 (45)	14 (64)	0,23
Métabolique	13 (59)	11 (50)	0,54
Digestif	9 (41)	11 (50)	0,54
Respiratoire	9 (41)	7 (32)	0,53
Rénales	2 (9)	5 (23)	0,41
Hématologique	2 (9)	1 (5)	1
Neurologique	3 (14)	4 (18)	1
Oncologique	9 (41)	10 (45)	0,76
Psychiatrique	2 (9)	1 (5)	1
Porte d'entrée infectieuse, n (%)			
Pulmonaire	11 (50)	9 (41)	0,61
Digestive	5 (23)	8 (36)	
Autre	6 (27)	5 (23)	
IGS2	59,8 ± 14,3	55,1 ± 20,3	0,6
SOFA	10,3 ± 2,1	10,4 ± 2,6	0,9
Lactate (mmol/L)	4,8 ± 3,4	4,8 ± 3,7	1
SvcO2 (%)	80,5 ± 6,7	80,6 ± 7,4	1
DCI (L/min/m ²)	3,6 ± 1,1	3,4 ± 0,9	0,6
Expansion volémique totale (L)	5,1 ± 3,5	2,9 ± 2,4	0,01
Défaillances, n (%)			
Respiratoire	15 (68)	19 (86)	0,15
Hématologique	7 (32)	9 (41)	0,53
Rénale	15 (68)	16 (73)	0,74
Hépatique	8 (36)	6 (27)	0,51
Neurologique	13 (59)	8 (36)	0,13
EER, n (%)	2 (9)	1 (5)	1
Créatininémie (μmol/L)	131,8 ± 78,9	169,7 ± 110,9	0,3
Hydrocortisone, n (%)	22 (100%)	11 (50%)	<0,001

Les variables quantitatives sont présentées par leurs moyennes avec leurs écart-types. Les défaillances étaient définies par organe pour un score de SOFA par organe supérieur ou égale à 2.

Abréviations : Terli=terlipressine, Nor=noradrénaline, SvcO2=saturation veineuse central en oxygène, DCI=débit cardiaque indexé, EER=épuraison extrarénale, IGS2=Indice de Gravité Simple 2, SOFA=Sequential Organ Failure Score

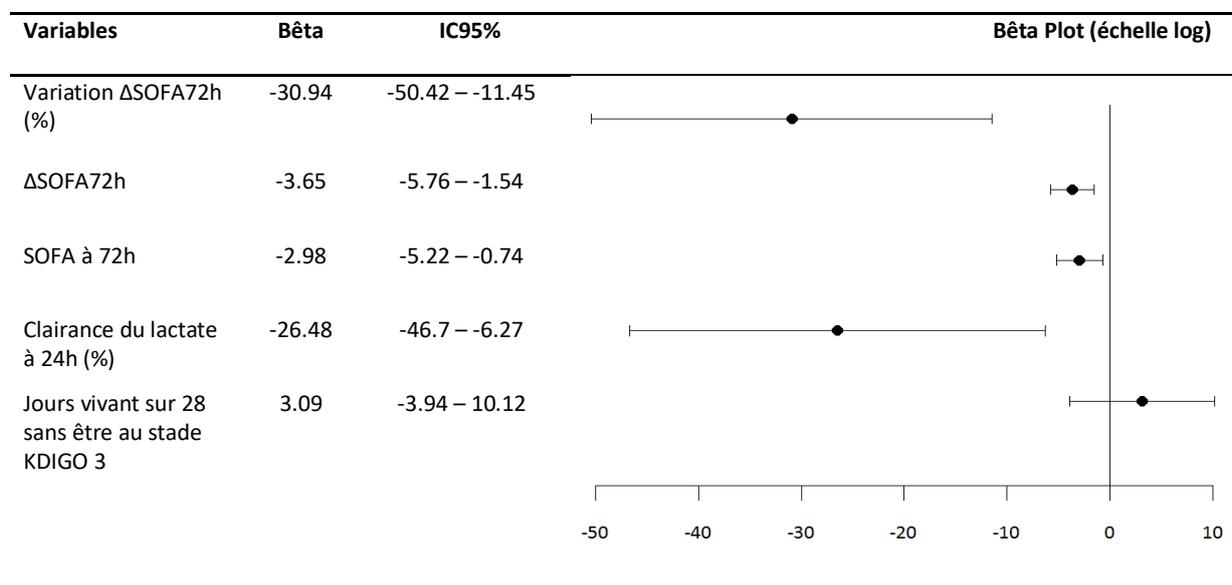
Figure 2, Forest-plot, résultats des critères de jugements des variables qualitatives



Les résultats des variables qualitatives sont exprimés en Odds Ratio avec leur intervalle de confiance à 95%.

Abréviations : Δ SOFA72h : diminution du score SOFA à 72h du début de traitement, SOFA : Sequential Organ Failure Score, OR : Odds Ratio, IC95% : intervalle de confiance à 95%

Figure 3, Forest-plot, résultats des critères de jugements des variables quantitatives



Les résultats des variables quantitatives sont exprimés en coefficient Bêta avec leur intervalle de confiance à 95%.

Abréviations : Δ SOFA72h : diminution du score SOFA à 72h du début de traitement, SOFA : Sequential Organ Failure Score, KDIGO : Kidney Disease : Improving Global Outcomes

5. DISCUSSION

Nos résultats retrouvent une fréquence plus importante de la diminution du score de SOFA de 3 points à 72h et une clairance de la lactatémie plus rapide à 24H lors de l'utilisation de terlipressine en association à la noradrénaline chez les patients en choc septique par rapport à l'utilisation de la noradrénaline seule. Aucune différence n'a été retrouvée sur la mortalité à 28 et à 90 jours, la fonction rénale ou la survenue de complications entre les deux groupes. Ces résultats semblent renforcer l'hypothèse d'une utilisation précoce de la terlipressine au cours du choc septique.

Ces résultats vont dans le sens de l'étude VASST [33], essai contrôlé et randomisé, qui a évalué les effets de la vasopressine par rapport à l'administration de noradrénaline dans le choc septique. En comparaison à notre travail, cette étude après randomisation a comparé la vasopressine à la noradrénaline seule et non leur association. Ils ont observé une différence significative de mortalité en faveur de la vasopressine dans le groupe le moins sévère pour des posologies de noradrénaline faible avant randomisation, inférieure à 14 μ g/min. Ces résultats supportent l'hypothèse

d'une co-administration précoce. De plus, dans une analyse en sous-groupe, il a été montré une augmentation significative de la survie à 28 jours lorsque la vasopressine était associée à l'hydrocortisone en comparaison à l'association noradrénaline et hydrocortisone [34]. L'interaction entre la vasopressine et l'hydrocortisone semble être intéressante dans la prise en charge des chocs septiques. Des études ont montré que leur association pouvait jouer un rôle sur l'inflammation et l'immunité par une interaction avec le monoxyde d'azote (NO) [35]–[39].

Notre étude n'a pas trouvé d'amélioration de la fonction rénale par l'utilisation de la terlipressine. La vasopressine a des effets rénaux potentiellement intéressants lors du choc septique [40]. Par son interaction avec le récepteur V1, elle entraîne un effet vasodilatateur médié par les prostaglandines et le NO [41], prédominant sur les artérioles efférentes par rapport aux artérioles afférentes, favorisant ainsi la perfusion et la filtration glomérulaire [42], [43]. Ces effets physiologiques ne se traduisent par aucun impact clinique dans notre travail. Dans la littérature récente, l'étude VANISH [44], étude prospective, randomisée, dont le critère de jugement principal était l'évaluation du nombre de jour vivant sans être au stade 3 de la classification KDIGO sur les 28 jours suivant la randomisation n'a pas montré de résultat significatif en faveur de la vasopressine.

Nos résultats ne retrouvent pas de différence en termes de survenue de complication liée à l'administration de terlipressine. Plusieurs risques sont décrits lors de son utilisation dont un risque d'ischémie myocardique par vasoconstriction coronarienne [45], survenant surtout lors d'utilisation de doses importantes de terlipressine (de 2 à 4mg/j) ou de vasopressine (de 0,2 à 0,8UI/minute) [46], [47]. L'un des risques également décrit est la survenue d'une ischémie mésentérique [46], également liée à l'utilisation de doses importantes. La vasoconstriction prédominant au niveau de la peau et des muscles striés, des ischémies de membres ont été décrites, la coexistence d'une maladie vasculaire athéromateuse préalable et d'un choc septique sont des facteurs de risque [48]. Elle peut également induire une agrégation plaquettaire responsable de thrombopénie [49], [50]. L'administration de faible dose semble permettre de s'affranchir des complications et des effets secondaires liées à son utilisation [51], [52]. Dans notre étude l'absence de complication est probablement liée aux faibles posologies utilisées de terlipressine.

Les limites de cette étude sont le caractère rétrospectif et monocentrique. En effet ce travail a été réalisé dans un seul service de réanimation. Bien qu'il s'agisse d'un centre où la prise en charge du choc septique est protocolisée selon les recommandations internationales, un effet centre ne peut être écarté. Le caractère rétrospectif peut également être une limite. En effet on compare 2 groupes à des moments différents, bien que les recommandations de prise en charge aient peu évoluées entre 2011 et 2016. Par ailleurs les patients avaient des caractéristiques initiales différentes avec un groupe de patient recevant la terlipressine sensiblement plus grave à l'admission. Ce biais de sélection a été corrigé par la réalisation d'un score de propension afin de rendre comparable les deux groupes. Malgré cette normalisation les résultats restent en faveur d'une amélioration plus importante du groupe terlipressine. Le dernier écueil est l'administration non systématique de l'hydrocortisone dans le groupe noradrénaline

seule, en effet seulement 50% en ont reçu dans ce groupe, ne permettant pas de conclure quant à l'effet propre de la terlipressine.

6. CONCLUSION

Dans notre étude, l'introduction de terlipressine associée à l'hydrocortisone à partir de 0,5µg/kg/min de noradrénaline a été associée à une diminution de la sévérité des défaillances d'organes chez les patients en choc septique sans défaillance cardiaque initiale. Ce résultat encourageant en faveur de l'utilisation de la terlipressine dans le choc septique doit être confirmé par la réalisation d'autres études prospectives, de plus grands effectifs, randomisées et multicentriques.

7. ABREVIATIONS

DCI : débit cardiaque indexé

EER : Epuration Extra Rénale

IGS 2 : Indice de Gravité Simple 2

KDIGO : Kidney Disease : Improving Global Outcomes

NO : monoxyde d'azote

SOFA : Sequential Organ Failure Score

SvcO₂ : saturation veineuse central en oxygène

8. BIBLIOGRAPHIE

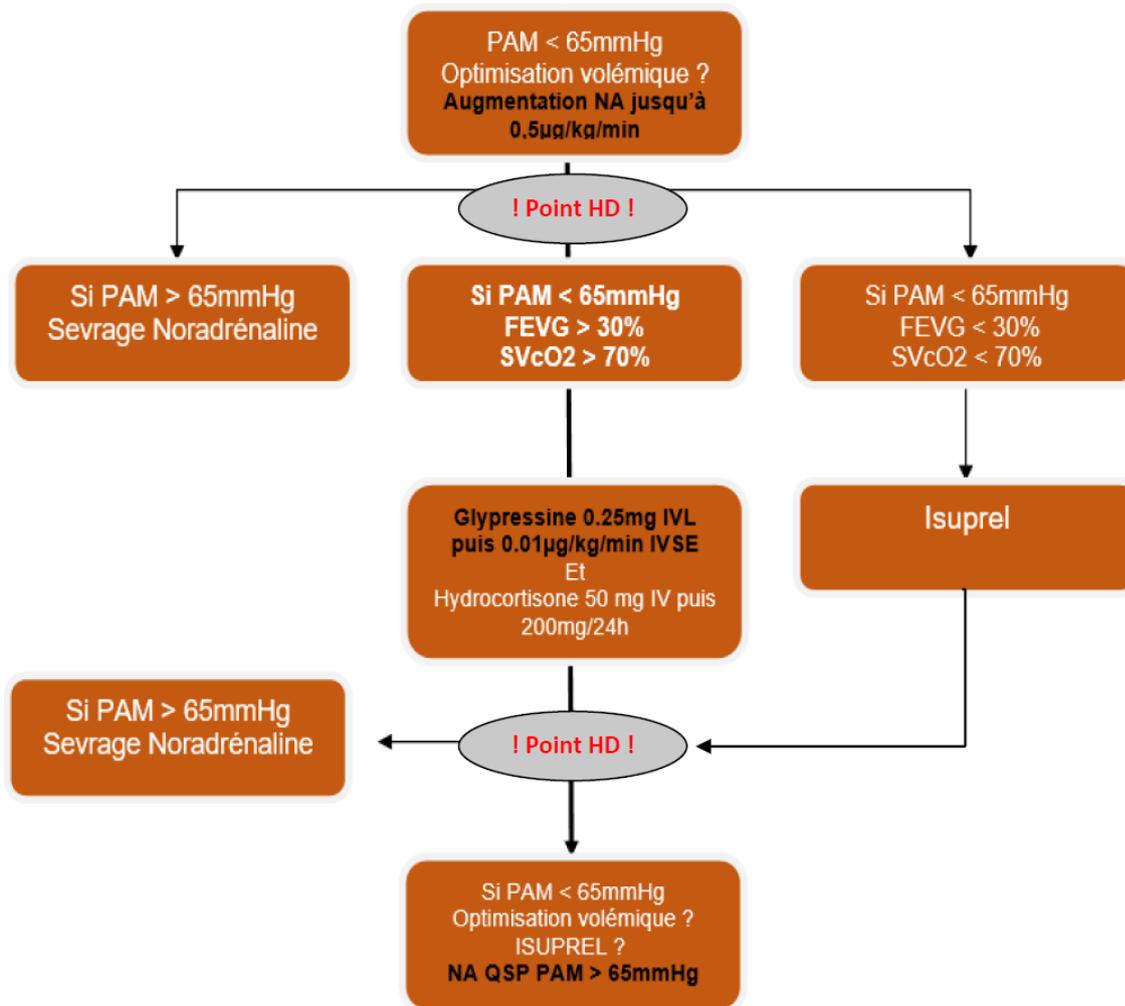
- [1] C. Brun-Buisson, P. Meshaka, et P. Pinton, « EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units », *Intensive Care Med.*, vol. 30, n° 4, p. 580-588, 2004.
- [2] D. W. Landry et J. A. Oliver, « The pathogenesis of vasodilatory shock », *N. Engl. J. Med.*, vol. 345, n° 8, p. 588-595, 2001.
- [3] M. Singer, C. S. Deutschman, et C. W. Seymour, « The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) », *JAMA*, vol. 315, n° 8, p. 801-810, 2016.
- [4] A. Rhodes, L. E. Evans, et W. Alhazzani, « Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 », *Intensive Care Med.*, vol. 43, n° 3, p. 304-377, 2017.
- [5] D. De Backer, C. Aldecoa, et H. Njimi, « Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis* », *Crit. Care Med.*, vol. 40, n° 3, p. 725-730, 2012.
- [6] K. Takakura, T. Taniguchi, et I. Muramatsu, « Modification of alpha1-adrenoceptors by peroxynitrite as a possible mechanism of systemic hypotension in sepsis », *Crit. Care Med.*, vol. 30, n° 4, p. 894-899, 2002.
- [7] C. Martin, S. Medam, et F. Antonini, « NOREPINEPHRINE: NOT TOO MUCH, TOO LONG », *Shock Augusta Ga*, vol. 44, n° 4, p. 305-309, 2015.
- [8] A. W. Cowley, E. Monos, et A. C. Guyton, « Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog », *Circ. Res.*, vol. 34, n° 4, p. 505-514, 1974.
- [9] L. G. Hall, L. J. Oyen, et C. B. Taner, « Fixed-dose vasopressin compared with titrated dopamine and norepinephrine as initial vasopressor therapy for septic shock », *Pharmacotherapy*, vol. 24, n° 8, p. 1002-1012, 2004.
- [10] A. Polito, E. Parisini, et Z. Ricci, « Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis », *Intensive Care Med.*, vol. 38, n° 1, p. 9-19, 2012.
- [11] D. W. Landry, H. R. Levin, et E. M. Gallant, « Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock », *Circulation*, vol. 95, n° 5, p. 1122-1125, 1997.
- [12] T. Sharshar, A. Blanchard, et M. Paillard, « Circulating vasopressin levels in septic shock », *Crit. Care Med.*, vol. 31, n° 6, p. 1752-1758, 2003.
- [13] S. Jochberger, J. Dörler, et G. Luckner, « The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock », *Crit. Care Med.*, vol. 37, n° 2, p. 476-482, 2009.
- [14] I.-Y. Lin, H.-P. Ma, et A. C.-M. Lin, « Low plasma vasopressin/norepinephrine ratio predicts septic shock », *Am. J. Emerg. Med.*, vol. 23, n° 6, p. 718-724, 2005.
- [15] T. Sharshar, R. Carlier, et A. Blanchard, « Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock », *Crit. Care Med.*, vol. 30, n° 3, p. 497-500, 2002.
- [16] D. W. Landry, H. R. Levin, et E. M. Gallant, « Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock », *Crit. Care Med.*, vol. 25, n° 8, p. 1279-1282, 1997.
- [17] A. O'Brien, L. Clapp, et M. Singer, « Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 359, n° 9313, p. 1209-1210, 2002.
- [18] F. Lauzier, B. Lévy, et P. Lamarre, « Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial », *Intensive Care Med.*, vol. 32, n° 11, p. 1782-1789, 2006.
- [19] M. Leone et W. A. Boyle, « Decreased vasopressin responsiveness in vasodilatory septic shock-like conditions », *Crit. Care Med.*, vol. 34, n° 4, p. 1126-1130, 2006.
- [20] K. Ohsugi, T. Kotani, et S. Fukuda, « Does vasopressin improve the mortality of septic shock patients treated with high-dose NA », *Indian J. Crit. Care Med. Peer-Rev. Off. Publ. Indian Soc. Crit. Care Med.*, vol. 20, n° 3, p. 137-140, 2016.
- [21] A. Morelli, C. Ertmer, et S. Rehberg, « Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 13, n° 4, p. R130, 2009.

- [22] J. Albanèse, M. Leone, et A. Delmas, « Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study », *Crit. Care Med.*, vol. 33, n° 9, p. 1897-1902, 2005.
- [23] A. Morelli, C. Ertmer, et M. Westphal, « "Terlipressin in the treatment of septic shock: the earlier the better"? », *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, vol. 22, n° 2, p. 317-321, 2008.
- [24] M. Leone, J. Albanèse, et A. Delmas, « Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients », *Shock Augusta Ga*, vol. 22, n° 4, p. 314-319, 2004.
- [25] A. E. Jones, S. Trzeciak, et J. A. Kline, « The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation », *Crit. Care Med.*, vol. 37, n° 5, p. 1649-1654, 2009.
- [26] F. L. Ferreira, D. P. Bota, et A. Bross, « Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients », *JAMA*, vol. 286, n° 14, p. 1754-1758, 2001.
- [27] R. Moreno, J. L. Vincent, et R. Matos, « The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM », *Intensive Care Med.*, vol. 25, n° 7, p. 686-696, 1999.
- [28] H. B. Nguyen, E. P. Rivers, et B. P. Knoblich, « Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock », *Crit. Care Med.*, vol. 32, n° 8, p. 1637-1642, 2004.
- [29] J. A. Kellum, N. Lameire, et KDIGO AKI Guideline Work Group, « Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 17, n° 1, p. 204, 2013.
- [30] R. L. Mehta, J. A. Kellum, et S. V. Shah, « Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 11, n° 2, p. R31, 2007.
- [31] P. R. Rosenbaum et D. B. Rubin, « The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects », *Biometrika*, vol. 70, n° 1, p. 41-55, 1983.
- [32] Foundation for Statistical Computing, « A language and environment for statistical computing », Vienna, Austria, 2014.
- [33] J. A. Russell, K. R. Walley, et VASST Investigators, « Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock », *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, n° 9, p. 877-887, 2008.
- [34] J. A. Russell, K. R. Walley, et A. C. Gordon, « Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock », *Crit. Care Med.*, vol. 37, n° 3, p. 811-818, 2009.
- [35] C. Ertmer, H.-G. Bone, et A. Morelli, « Methylprednisolone reverses vasopressin hyporesponsiveness in ovine endotoxemia », *Shock Augusta Ga*, vol. 27, n° 3, p. 281-288, 2007.
- [36] D. Annane, « Vasopressin plus corticosteroids: the shock duo! », *Crit. Care Med.*, vol. 37, n° 3, p. 1126-1127, 2009.
- [37] C. Torgersen, M. W. Dünser, et V. Wenzel, « Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock: a randomized, controlled, open-label trial », *Intensive Care Med.*, vol. 36, n° 1, p. 57-65, 2010.
- [38] M. S. Buckley et R. MaClaren, « Concomitant vasopressin and hydrocortisone therapy on short-term hemodynamic effects and vasopressor requirements in refractory septic shock », *J. Crit. Care*, vol. 42, p. 6-11, 2017.
- [39] D. Annane, A. Renault, et C. Brun-Buisson, « Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock », *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, n° 9, p. 809-818, 2018.
- [40] B. M. Patel, D. R. Chittock, et J. A. Russell, « Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock », *Anesthesiology*, vol. 96, n° 3, p. 576-582, 2002.
- [41] V. M. Rudichenko et W. H. Beierwaltes, « Arginine vasopressin-induced renal vasodilation mediated by nitric oxide », *J. Vasc. Res.*, vol. 32, n° 2, p. 100-105, 1995.
- [42] C. L. Holmes, K. R. Walley, et J. A. Russell, « The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series », *Intensive Care Med.*, vol. 27, n° 8, p. 1416-1421, 2001.
- [43] A. C. Gordon, J. A. Russell, et K. R. Walley, « The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock », *Intensive Care Med.*, vol. 36, n° 1, p. 83-91, 2010.

- [44] A. C. Gordon, A. J. Mason, et N. Thirunavukkarasu, « Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial », *JAMA*, vol. 316, n° 5, p. 509-518, 2016.
- [45] F. Ryckwaert, A. Virsolvy, et A. Fort, « Terlipressin, a provasopressin drug exhibits direct vasoconstrictor properties: consequences on heart perfusion and performance », *Crit. Care Med.*, vol. 37, n° 3, p. 876-881, 2009.
- [46] T. F. Imperiale, J. C. Teran, et A. J. McCullough, « A meta-analysis of somatostatin versus vasopressin in the management of acute esophageal variceal hemorrhage », *Gastroenterology*, vol. 109, n° 4, p. 1289-1294, 1995.
- [47] M. F. Wilson, D. J. Brackett, et L. T. Archer, « Mechanisms of impaired cardiac function by vasopressin », *Ann. Surg.*, vol. 191, n° 4, p. 494-500, 1980.
- [48] M. W. Dünser, A. J. Mayr, et A. Tür, « Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors », *Crit. Care Med.*, vol. 31, n° 5, p. 1394-1398, 2003.
- [49] R. J. Haslam et G. M. Rosson, « Aggregation of human blood platelets by vasopressin », *Am. J. Physiol.*, vol. 223, n° 4, p. 958-967, 1972.
- [50] J. E. Kaufmann et U. M. Vischer, « Cellular mechanisms of the hemostatic effects of desmopressin (DDAVP) », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 1, n° 4, p. 682-689, 2003.
- [51] S. Mehta, J. Granton, et A. C. Gordon, « Cardiac ischemia in patients with septic shock randomized to vasopressin or norepinephrine », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 17, n° 3, p. R117, 2013.
- [52] Q. Sun, G. Dimopoulos, et D. N. Nguyen, « Low-dose vasopressin in the treatment of septic shock in sheep », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 168, n° 4, p. 481-486, 2003.

9. ANNEXES

Annexe A, Protocole de prise en charge du choc septique à partir d'une posologie de noradrénaline de 0.5µg/kg/min, mise en place depuis janvier 2016 dans le service de réanimation polyvalente de l'hôpital Nord de Marseille



Annexe B, Classification de l'insuffisance rénale aigue selon les critères KDIGO [29]

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

Le stade est déterminé par le critère le plus péjoratif entre "créatinine plasmatique" et "diurèse"

Annexe C : score SOFA [26]

Table 1. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score*

Variables	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg	>400	≤400	≤300	≤200†	≤100†
Coagulation Platelets ×10 ³ /µL‡	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Liver Bilirubin, mg/dL‡	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular Hypotension	No hypotension	Mean arterial pressure <70 mm Hg	Dop ≤5 or dob (any dose)§	Dop >5, epi ≤0.1, or norepi ≤0.1§	Dop >15, epi >0.1, or norepi >0.1§
Central nervous system Glasgow Coma Score Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinine, mg/dL or urine output, mL/d	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 or <500	>5.0 or <200

*Norepi indicates norepinephrine; Dob, dobutamine; Dop, dopamine; Epi, epinephrine; and Fio₂, fraction of inspired oxygen.

†Values are with respiratory support.

‡To convert bilirubin from mg/dL to µmol/L, multiply by 17.1.

§Adrenergic agents administered for at least 1 hour (doses given are in µg/kg per minute).

||To convert creatinine from mg/dL to µmol/L, multiply by 88.4.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.