



HAL
open science

Utilisation du Levosimendan pour aider au sevrage en traitements inotropes prolongés, dans les suites d'un choc cardiogénique

Jauffrey Albanese

► **To cite this version:**

Jauffrey Albanese. Utilisation du Levosimendan pour aider au sevrage en traitements inotropes prolongés, dans les suites d'un choc cardiogénique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03430774

HAL Id: dumas-03430774

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03430774>

Submitted on 16 Nov 2021

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.

**Utilisation du Levosimendan pour aider au sevrage en traitements inotropes
prolongés, dans les suites d'un choc cardiogénique.**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 22 Octobre 2021

Par Monsieur Jauffrey ALBANESE

Né le 7 janvier 1992 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas

Monsieur le Professeur AMBROSI Pierre

Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine

Monsieur le Docteur TONON David

Président

Assesseur

Assesseur

Directeur

**Utilisation du Levosimendan pour aider au sevrage en traitements inotropes
prolongés, dans les suites d'un choc cardiogénique.**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 22 Octobre 2021

Par Monsieur Jauffrey ALBANESE

Né le 7 janvier 1992 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas

Monsieur le Professeur AMBROSI Pierre

Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine

Monsieur le Docteur TONON David

Président

Assesseur

Assesseur

Directeur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Asseseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE MEDECINE DENTAIRE

Directeur : **Pr. Bruno FOTI**

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
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
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

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

EMERITAT

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	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

EMERITAT

M. le Professeur

NAZARIAN Serge

31/08/2021

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. RADDA (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)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikaël
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEHGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
PANUEL Michel <i>Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
PARRATTE Sébastien <i>Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
RAOULT Didier <i>Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

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 retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE .

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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 détachement
VIVIER Eric
XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

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

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
----------------------	-------------------------

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

ADALIAN Pascal (PR)

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

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) *Surnombre*

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)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

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

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

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

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801
--

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
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)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
-------------------	---------------------------------

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

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

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301	CARDIOLOGIE 5102
---	-------------------------

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

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

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

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

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

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

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (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)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

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)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

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

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 460**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

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)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)
 MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

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

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303**NEPHROLOGIE 5203**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BRUNET Philippe (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NEUROCHIRURGIE 4902

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1, FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

NUTRITION 4404

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

VALERO René (PU-PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROLOGIE 4901**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

FELICIAN Olivier (PU-PH)

DAVID Thierry (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

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

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGÉON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 480

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-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)

UROLOGIE 5204

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

Remerciements

A Monsieur le Professeur Bruder,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury, ainsi que pour vos conseils et la gentillesse dont vous avez fait preuve au cours de mon premier semestre de réanimation au sein de votre service, lors de mes premiers pas dans notre spécialité.

A Madame le Docteur Guidon,

Je vous remercie de siéger aujourd'hui parmi les membres de mon jury de thèse. Le semestre que j'ai passé dans votre service m'a énormément apporté, tant sur le plan médical qu'humain, au sein de votre équipe particulièrement soudée. La bienveillance dont vous faites preuve au quotidien est un exemple pour moi.

A Monsieur le Professeur Ambrosi,

Même si nous n'avons jamais eu l'occasion de travailler ensemble, je vous remercie d'avoir accepté de compléter mon jury de thèse et d'apporter votre expertise de spécialiste en cardiologie. Je garde un excellent souvenir de vos interventions à la faculté concernant la préparation à la lecture critique d'articles.

A Monsieur le Docteur Tonon,

Merci de m'avoir confié ce travail et ensuite accompagné tout au long de mon projet de thèse. Ta disponibilité, ta sympathie, la passion et l'énergie que tu transmets aussi bien au travail qu'en dehors sont un exemple.

A ma famille,

*Mes parents pour leur présence et leur soutien sans limite depuis mon plus jeune âge, et leur patience devant mon caractère parfois difficile.
Je vous aime tellement.*

Mes grands-mères pour l'amour et l'attention dont elles ont toujours fait preuve à chaque instant.

Mon Grand-Père et Fernand que j'aurais aimé avoir encore à mes côtés, je pense à vous.

Lucie, pour tous ces moments de partage, de rires, de complicité. Tu fais de moi quelqu'un de meilleur. Merci de me combler de bonheur au quotidien, je suis si chanceux de t'avoir à mes côtés.

A mes amis,

*Ceux avec qui j'ai passé ces années incroyables à la faculté,
Le GDLM avec qui j'ai partagé tous ces moments inoubliables,
Les fadas Gardannais avec tant d'aventures derrière nous, et beaucoup à vivre encore,
Les Unikorn et cette conversation sans queue ni tête,
A tous mes co-internes croisés durant les différents stages qui ont égayé ces journées hospitalières.*

Mentions spéciales,

*A Momo, tu ne m'as jamais rien appris mais tu as été très important quand même,
A Ahmed, le prince marocain descendant du prophète,
A Julien, mon plus vieil ami, et nos marathons tennistiques,
A Maxime CB23 et toutes ces soirées et ces fous rires ensemble,
A Bastien Gray et son biceps court,
A Pierrot et cette opposition d'ego permanente que nous affectionnons tant.*

Merci pour tous ces moments et ce soutien inconditionnel qui m'ont apporté beaucoup de bonheur.

Table des matières

I Abréviations.....	2
II Introduction.....	3
III Matériels et méthodes.....	4
III.1 Étude et population.....	4
III.2 Prise en charge des patients.....	5
III.3 Recueil des données.....	6
III.4 Objectifs de l'étude.....	6
III.5 Analyse statistique.....	7
IV Résultats.....	10
IV.1 Population.....	10
IV.2 Caractéristiques de base et résultats avant analyse par score de propension.....	10
IV.3 Caractéristiques de base et résultats après appariement sur score de propension.....	12
V Discussion.....	14
VI Conclusion.....	18
VII Bibliographie.....	18
VIII Annexes.....	22

I Abréviations

ACR : Arrêt Cardio-Circulatoire

AP-HM : Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

ECMO : Extra-Corporeal Membrane Oxygenation

EER : Epuration Extra-Rénale

FA : Fibrillation Atriale

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

HAS : Haute autorité de santé

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

LVAD : Left Ventricular Assist Device

OR : Odds Ratio

URCV : Unité de Réanimation cardio-Vasculaire

USIC : Unité de Soins Intensifs Cardiologiques

VM : Ventilation Mécanique

II Introduction

Le choc cardiogénique représente le stade le plus avancé de l'insuffisance cardiaque, quand une inadéquation entre les apports et les besoins en oxygène des tissus périphériques apparaît, conséquence d'un débit cardiaque effondré.

Son origine peut résulter d'une cause ischémique le plus souvent (1), de la décompensation d'une cardiopathie chronique à la faveur d'un évènement aigu (Ischémique, rythmique, infectieux...), survenir au décours d'une chirurgie cardiaque, d'une infection avec la myocardite, être conséquence d'une intoxication médicamenteuse, voire d'un stress aigu comme le syndrome de Tako-Tsubo ou la cardiopathie septique.

Il s'agit d'une pathologie représentant un problème de santé publique devant une incidence en augmentation constante, 7,7% des admissions en soins intensifs/réanimation en 2012, ainsi qu'un enjeu thérapeutique car grevée d'une mortalité majeure de 40-50% (2), malgré les différents traitements à disposition, allant des médicaments inotropes positifs à l'essor de l'assistance cardiaque (3) et de la transplantation (4).

Se pose au cours de la prise en charge de certains de ces patients à la fonction cardiaque altérée sur la durée le problème de la dépendance au traitement inotrope positif pour maintenir un débit cardiaque correct, devenant alors difficilement sevrable. Or, en plus de prolonger les durées de séjour en réanimation, on sait que l'exposition à ce genre de thérapeutique de manière prolongée provoque de nombreux effets adverses, sans compter un taux de mortalité de cette population d'autant plus élevé (5)(6)(7)(8).

Le Levosimendan apparaît comme une alternative thérapeutique, aux vues de ses propriétés inotrope positive et vasodilatatrice, ainsi que ses caractéristiques pharmacologiques originales de part son mode d'action « calcium-sensibilisateur » et sa durée d'effet prolongée.

Malgré des débuts prometteurs avec des premiers travaux positifs (9)(10), le Levosimendan n'a pas confirmé son efficacité sur des études randomisées de plus haut

niveau de preuve dans l'insuffisance cardiaque décompensée (11), ni en contexte de chirurgie cardiaque (12)(13)(14). Celui-ci est pourtant utilisé de façon croissante en pratique clinique depuis sa mise en autorisation temporaire d'utilisation en 2004.

L'utilisation du Levosimendan chez les patients dépendants des inotropes, afin d'en faciliter le sevrage, est une indication qui ne relève d'aucune étude spécifique dans la littérature, bien que citée par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans la commission de transparence du produit (15), lors de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché en 2016. Nous avons réalisé cette étude, la première à notre connaissance, dans le but d'évaluer si l'utilisation du Levosimendan pouvait faciliter le sevrage en traitements inotropes continus dans une cohorte de patients qui en sont dépendants, dans les suites d'un choc cardiogénique.

III Matériels et méthodes

III.1 Étude et population

Nous avons mené une étude monocentrique, rétrospective, observationnelle et comparative sur une cohorte de patients hospitalisés à l'hôpital universitaire de la Timone à Marseille (Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (AP-HM), France), dans les services de réanimation cardio-vasculaire (URCV) et soins intensifs cardiologiques (USIC).

Tous les patients hospitalisés à l'URCV ou à l'USIC entre janvier 2019 et décembre 2020 et ayant reçu plus de 6 jours de traitement inotrope continu (Dobutamine ou Milrinone) avec au moins un échec de sevrage, dans les suites d'un choc cardiogénique, étaient éligibles à l'étude.

Les critères d'exclusion étaient l'âge < 18 ans, la grossesse, la mise en place précoce d'une assistance cardio-circulatoire (Extra-Corporeal Membrane Oxygenation, ECMO) avant le 6ème jour de traitement inotrope, l'arrêt cardio-respiratoire (ACR) avant le 6ème jour de traitement inotrope, les patients ayant reçu du Levosimendan pour une autre indication que le sevrage en inotropes.

Le protocole de recherche a été approuvé par le Comité d’Ethique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation, et par le délégué à la protection des données de l’AP-HM. Les données recueillies étant rétrospectives et le protocole d’étude observationnel, il n’était pas nécessaire d’obtenir un consentement écrit de la part des patients inclus, ces derniers ayant également été anonymisés.

III.2 Prise en charge des patients

L’état de choc cardiogénique était défini et les patients pris en charge selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (16) et de la Société Française d’Anesthésie-Réanimation (17). Le moment d’introduction et la dose du support inotrope étaient déterminés à la discrétion des médecins spécialistes des services concernés. Le sevrage en inotropes reposait sur une évaluation clinico-biologique et échocardiographique, chez un patient en euvoémie et stabilisé sur le plan hémodynamique. La stabilité hémodynamique était définie par une pression artérielle moyenne > 65 mmHg, un temps de recoloration cutanée < 3 sec, une lactatémie < 2 mmol/L, une saturation veineuse en oxygène > 70%, une intégrale temps-vitesse sous-aortique > 10 cm. La posologie d’inotrope était sensiblement diminuée régulièrement avec une évaluation horaire du patient.

L’échec de sevrage était défini par la nécessité de ré-introduire ou de ré-augmenter les doses en inotropes durant l’hospitalisation, pour retrouver une stabilité hémodynamique. En plus du critère d’échec de sevrage, la durée de plus de 6 jours de traitement inotrope pour l’inclusion a été choisie car les dossiers difficiles de patients hospitalisés dans les services concernés sont discutés une fois par semaine en réunion pluridisciplinaire entre réanimateurs, chirurgiens cardiaques et cardiologues (Shock Team).

Le Levosimendan était administré en perfusion continue chez les patients en échec de sevrage en inotropes après un choc cardiogénique, une fois stabilisés sur le plan hémodynamique sous traitement. Les doses étaient comprises entre 0,1 et 0,2 mcg/kg/min pendant 1 à 2 jours. L’indication était posée par les médecins spécialistes en charge des patients, dans les services concernés. Tous les dossiers de patients sous traitement inotrope prolongé avec échec de sevrage étaient discutés au préalable en Shock Team. Le produit était ensuite délivré après relecture du dossier et accord par le Comité de Sécurisation des Produits de Santé de l’AP-HM.

III.3 Recueil des données

Les données ont été collectées à l'admission à l'URCV ou l'USIC pour: L'âge; le genre; l'indice de masse corporelle (IMC); les scores IGSII et Cardshock; l'étiologie de la décompensation cardiaque; la présence d'une insuffisance cardiaque chronique; le score NYHA avant décompensation; la présence d'une défaillance cardiaque droite; les antécédents de chirurgie cardiaque, de valvulopathie, de cardiopathie ischémique, de cardiomyopathie dilatée, de troubles du rythme (Fibrillation atriale (FA), flutter, tachycardie ou fibrillation ventriculaires), d'insuffisance rénale chronique, d'accident vasculaire cérébral (AVC), de diabète; les données biologiques à l'admission (Lactatémie, Hémoglobininémie, créatininémie, bilirubinémie, ASAT/ALAT, NT-proBNP, troponinémie).

Durant l'hospitalisation sont recueillis: Le score SOFA à 6 jours de l'introduction des inotropes; les posologies maximales de noradrénaline et d'inotropes (Dobutamine et milrinone); la durée sous traitement inotrope et vasopresseur; le délai sous inotrope avant introduction du Levosimendan; la présence à l'inclusion (J6 de traitement inotrope) de ventilation mécanique (VM) ou d'épuration extra-rénale (EER); la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) à l'introduction du traitement inotrope.

Les données manquantes concernant la FEVG à introduction des inotropes dans le groupe témoin ont été remplacées par la moyenne des données disponibles sur ce même groupe, considérée cliniquement pertinente, afin de pouvoir poursuivre les analyses statistiques.

III.4 Objectifs de l'étude

Le critère de jugement principal était le succès du sevrage en inotrope, défini par le traitement inotrope sevré et la sortie vivant d'hospitalisation.

Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité à J30 et J90 d'introduction des inotropes; les durées de séjour en réanimation-soins intensifs; les durées d'hospitalisation totales; les ré-hospitalisations à J30 et J90 de la sortie; les troubles du rythme de novo (FA, flutter, tachycardie/fibrillation ventriculaires) apparus secondairement après introduction des inotropes (Hors FA permanente connue); les jours libres d'EER (« EER-Free days ») et de VM (« VM-Free days ») à J30 et J90

d'introduction du support inotrope; la survenue d'un évènement cardiovasculaire (Infarctus du myocarde ou AVC); le recours secondaire à une ECMO, à une assistance cardiaque longue durée (Left Ventricular Assist Device, LVAD), à une greffe cardiaque. Chez les patients décédés au cours de la période d'interprétation des Free days, les jours restants après décès étaient comptabilisés par défaut comme non-sevrés de l'EER et de la VM.

III.5 Analyse statistique

Les résultats des variables catégorielles étaient exprimés en fréquences et pourcentages, et comparés via le test du X^2 ou le test exact de Fisher, selon les conditions d'analyse.

Pour les variables quantitatives, les résultats étaient émis sous forme de moyennes, et comparés en utilisant le test de Student ou de Mann Whitney.

Nous avons ensuite utilisé un score de propension défini par la probabilité de recevoir le traitement par Levosimendan. Pour ce faire nous avons réalisé une régression logistique après avoir sélectionné les variables susceptibles d'engendrer un biais de sélection, en les choisissant selon leur différence entre les groupes, ainsi qu'avec des arguments à la fois cliniquement pertinents et basés sur la littérature (18). Ces variables sont l'âge; le genre; le score IGSII à l'admission; le score SOFA à J6 d'introduction du traitement inotrope; la lactatémie à l'admission; l'étiologie du choc cardiogénique; la FEVG à l'introduction du traitement inotrope; la durée sous inotrope.

Les patients ont ensuite été appariés un pour un entre le groupe traité et le groupe témoin, d'après leur score de propension, selon la méthode du plus proche voisin.

Après appariement, les caractéristiques de base ont à nouveau été comparées afin d'évaluer l'exactitude de la procédure et la similitude entre les groupes.

Nous avons étudié les courbes de survie des deux groupes à 30 jours d'introduction du traitement inotrope et les avons reportées sur une courbe de Kaplan-Meier, en les comparant via le log-rank test.

Nous avons ensuite réalisé une analyse multivariée, en utilisant un modèle de Cox, pondérée sur les facteurs de confusion potentiels, choisis selon leur pertinence clinique et une valeur de $p < 0,20$ après analyse univariée, en prenant soin de sélectionner des variables indépendantes les unes des autres.

Les résultats étaient rapportés selon leur Odds Ratio (OR), et leurs intervalles de confiance (IC) à 95%. Une valeur de p en situation bilatérale $< 0,05$ était considérée statistiquement significative. Nous n'avons pas réalisé de correction du risque alpha pour tenir compte de la multiplicité des tests statistiques.

Le logiciel statistique employé était IBM SPSS Statistics version 20.

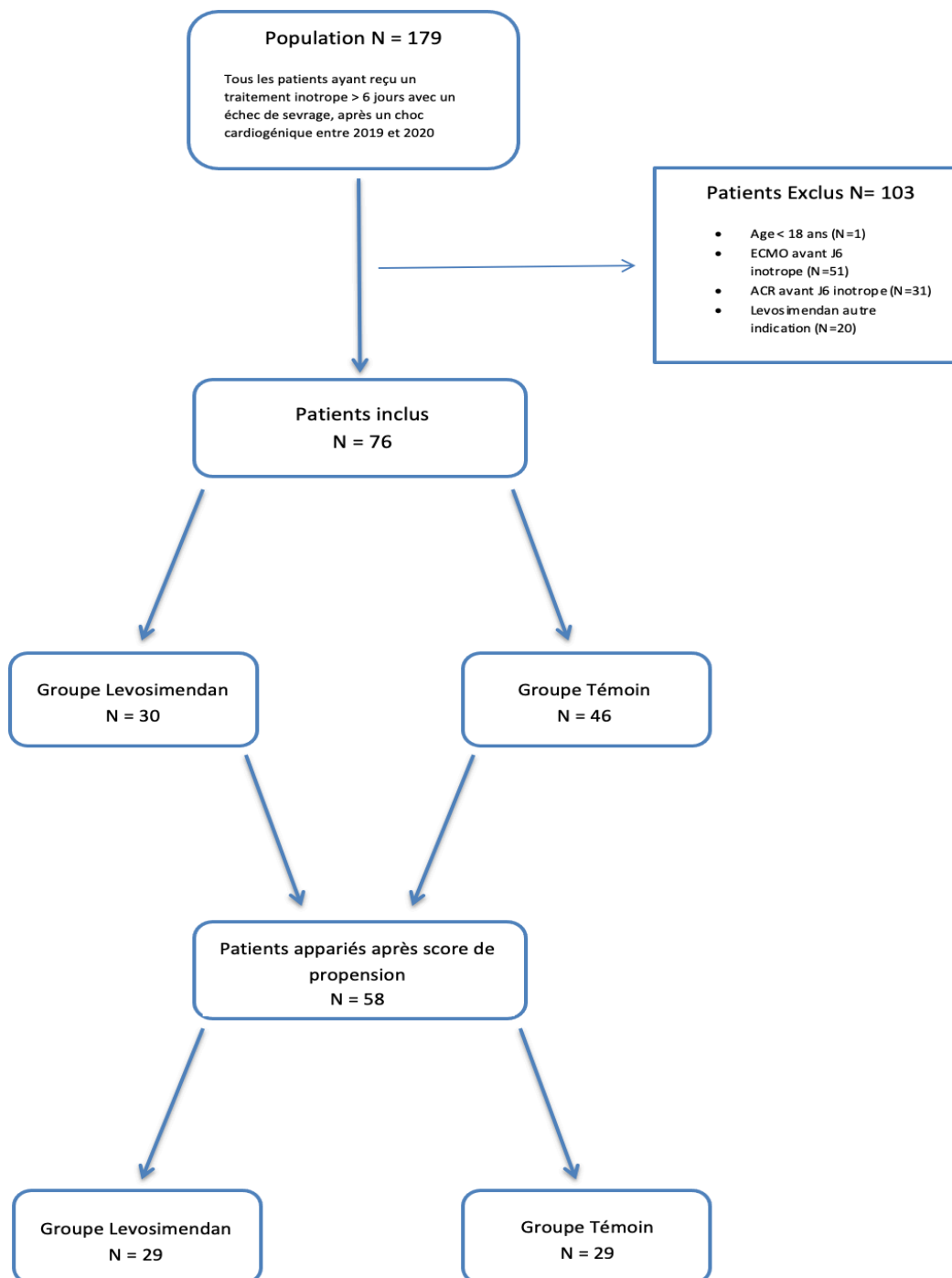


Figure 1: Diagramme de Flux de l'étude

	Population n=58	Levosimendan n=29	Contrôle n=29	Valeurs p
Age	57.21 ± 15.6	54.7 ± 12.3	59.8 ± 18.2	0.216
Homme	43 (74.1%)	22 (75.9%)	21 (72.4%)	0.764
IMC (kg/m²)	25.8 ± 5.34	26.6 ± 5.72	25.1 ± 4.98	0.322
Etiologie choc cardiogénique				0.003
Décompensation cardiopathie chronique	33 (56.9%)	23 (79.3%)	10 (34.5%)	
Post-cardiotomie	16 (27.6%)	3 (10.3%)	13 (44.8%)	
Syndrome coronarien aigu	6 (10.3%)	2 (6.9%)	4 (13.8%)	
Valvulopathie aiguë	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Autres	3 (5.2%)	1 (3.4%)	2 (6.9%)	
IGS II Admission	34.2 ± 13.2	35.3 ± 16.0	33.2 ± 9.74	0.542
Cardshock score Admission	3.81 ± 1.26	3.79 ± 1.21	3.83 ± 1.34	0.918
SOFA J6 inotropes	5.28 ± 2.01	5.17 ± 1.47	5.38 ± 2.46	0.699
Durée totale inotropes (Jours)	20.8 ± 18.3	25.0 ± 16.7	16.7 ± 19.1	0.083
Durée totale Noradrénaline (Jours)	6.95 ± 8.95	5.03 ± 9.70	8.86 ± 8.20	0.110
Posologie max Noradrénaline (mcg/kg/min)	0.37 ± 0.20	0.35 ± 0.22	0.39 ± 0.19	0.532
Posologie max Dobutamine (mcg/kg/min)	9.7 ± 3.2	9.4 ± 3.6	10 ± 2.6	0.425
Posologie max Milrinone (mcg/kg/min)	0.48 ± 0.15	0.44 ± 0.077	0.51 ± 0.18	0.490
FEVG à introduction inotrope (%)	23.3 ± 6.52	20.3 ± 5.33	26.3 ± 6.31	< 0.001
Défaillance cardiaque droite	37 (64.9%)	19 (65.5%)	18 (64.3%)	0.922
EER à J6 inotrope	16 (27.6%)	8 (27.6%)	8 (27.6%)	1.000
VM à J6 inotrope	4 (6.9%)	1 (3.4%)	3 (10.3%)	0.611
NYHA chronique	2.51 ± 0.912	2.52 ± 0.975	2.50 ± 0.860	0.942
Insuffisance cardiaque chronique	49 (84.5%)	26 (89.7%)	23 (79.3%)	0.470
Antécédent de chirurgie cardiaque	12 (20.7%)	6 (20.7%)	6 (20.7%)	1.000
Antécédent de valvulopathie	40 (69%)	19 (65.5%)	21 (72.4%)	0.570
Antécédent de cardiopathie ischémique	22 (37.9%)	10 (34.5%)	12 (41.4%)	0.588
Antécédent de cardiomyopathie dilatée	21 (36.2%)	16 (55.2%)	5 (17.2%)	0.003
Antécédent de troubles du rythme	27 (46.6%)	14 (48.3%)	13 (44.8%)	0.792
Antécédent insuffisance rénale chronique	10 (17.2%)	5 (17.2%)	5 (17.2%)	1.000
Antécédent AVC	8 (13.8%)	5 (17.2%)	3 (10.3%)	0.706
Antécédent diabète	10 (17.2%)	5 (17.2%)	5 (17.2%)	1.000
Lactate admission Réa/USIC (mmol/L)	3.19 ± 2.60	2.71 ± 1.41	3.56 ± 3.21	0.209
Hémoglobine admission Réa/USIC (g/dL)	11.8 ± 2.50	11.7 ± 2.60	12.0 ± 2.43	0.735
Créatinine admission Réa/USIC (mcmol/L)	154 ± 83	175 ± 100	134 ± 55.8	0.059
Bilirubine admission Réa/USIC (mcmol/L)	30.0 ± 23.1	30.4 ± 15.7	29.6 ± 28.9	0.887
ASAT admission Réa/USIC (UI/L)	274 ± 776	332 ± 900	218 ± 647	0.584
ALAT admission Réa/USIC (UI/L)	285 ± 675	293 ± 664	278 ± 696	0.932
NT-proBNP admission Réa/USIC (ng/L)	13176 ± 14767	16306 ± 17988	9656 ± 9158	0.099
Troponine admission Réa/USIC (ng/L)	612 ± 2336	642 ± 2906	576 ± 1474	0.922
Durée sous inotropes avant Levosimendan (Jours)		11.6 ± 7.15		

Tableau 1: Caractéristiques initiales après analyse par score de propension

IV Résultats

IV.1 Population

Durant la période d'étude, nous avons identifié 179 patients ayant reçu des inotropes de manière prolongée plus de 6 jours avec un échec de sevrage, dans les suites d'un choc cardiogénique.

103 patients ont été exclus (1 était âgé de moins de 18 ans, 51 ont bénéficié d'une ECMO précocement avant J6 d'inotropes, 31 ont présenté un ACR avant J6 d'inotropes et 20 ont reçu du Levosimendan pour une autre indication que le sevrage en inotropes). Au total, 76 patients étaient éligibles à l'étude, 30 dans le groupe Levosimendan, 46 dans le groupe témoin.

L'âge moyen était de 59,1 ans (\pm 14,9), le Levosimendan a été administré en moyenne 11,5 jours (\pm 7,1) après l'introduction du traitement inotrope.

Après analyse par score de propension, 58 patients ont été sélectionnés, 29 dans le groupe Levosimendan et 29 dans le groupe témoin.

Le diagramme de flux de l'étude est décrit en figure 1.

IV.2 Caractéristiques de base et résultats avant analyse par score de propension

Sur notre première analyse avant appariement, nous retrouvons des variables comparables entre le groupe Levosimendan et le groupe contrôle concernant la gravité des patients à l'admission en soins critiques, avec les scores IGS II et Cardshock, ainsi que le SOFA à J6 d'introduction des inotropes, correspondant à l'inclusion. De même les posologies maximales d'amines étaient similaires entre les groupes, tout comme le taux de lactate à l'admission. La majorité des autres caractéristiques de base concernant les antécédents et les données biologiques ne différait pas statistiquement. Les étiologies du choc cardiogénique étaient représentées par l'acutisation d'une cardiopathie chronique, la défaillance dans les suites d'une cardiectomie, le syndrome coronarien aigu, les valvulopathies aiguës et les autres étiologies plus rares, et étaient statistiquement différentes entre les groupes ($p < 0,001$). Nous retrouvons des différences significatives également, respectivement entre le groupe Levosimendan et le

groupe témoin, pour l'âge ($54,7 \text{ ans} \pm 12,1$ vs $61,9 \text{ ans} \pm 15,9$, $p = 0,038$), la FEVG à l'introduction du traitement inotrope ($20,3\% \pm 5,24$ vs $28,5\% \pm 8,07$, $p < 0,001$), la durée totale sous Inotrope ($26,6 \text{ jours} \pm 18,6$ vs $15,2 \text{ jours} \pm 15,6$, $p = 0,005$), la durée sous noradrénaline ($4,97 \text{ jours} \pm 9,53$ vs $9,15 \text{ jours} \pm 8,43$, $p = 0,048$), le taux de créatinine ($173 \text{ mcmol/L} \pm 101$ vs $132 \text{ mcmol/L} \pm 50$, $p = 0,047$).

L'ensemble des caractéristiques de base des deux groupes à l'inclusion est décrit dans l'Annexe 1. Les résultats obtenus sur les critères de jugement avant appariement sont décrits dans l'Annexe 2.

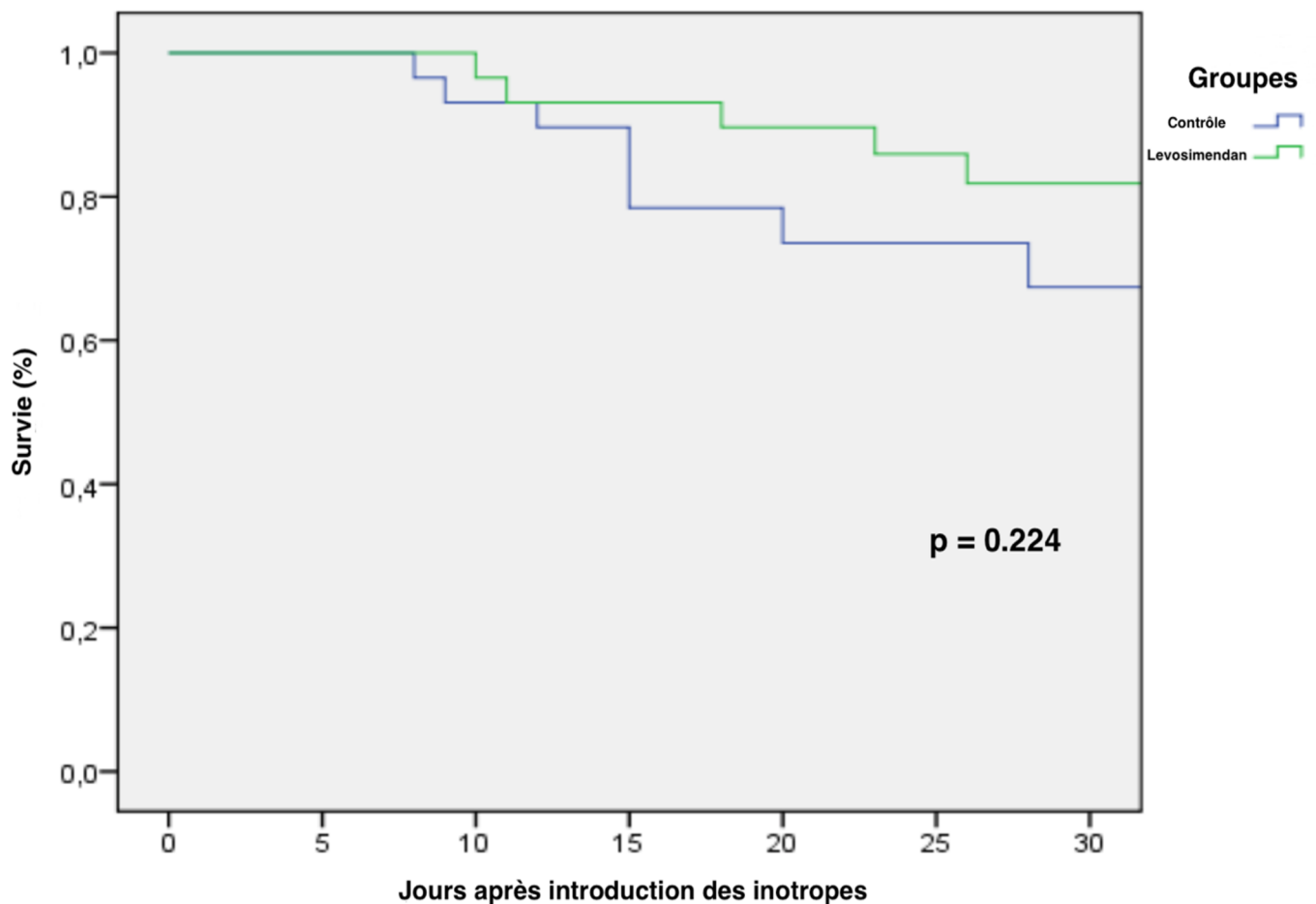


Figure 2: Courbe de survie de Kaplan-Meier après analyse par score de propension

IV.3 Caractéristiques de base et résultats après appariement sur score de propension

Après avoir apparié les 58 patients sélectionnés selon leur score de propension, sur la majorité des caractéristiques de base, nous ne retrouvons plus de différence statistiquement significative.

Il persiste une différence, respectivement dans le groupe Levosimendan et le groupe témoin, seulement concernant les étiologies du choc cardiogénique ($p = 0,003$), la FEVG à l'introduction du traitement inotrope ($20,3 \pm 5,33$ vs $26,3 \pm 6,31$, $p < 0,001$) et l'antécédent de cardiomyopathie dilatée (16 (55,2%) vs 5 (17,2%), $p = 0,003$) (Tableau 1).

Après analyse univariée, concernant le critère de jugement principal sur le succès du sevrage en inotrope, nous ne retrouvons pas de différence significative (Groupe Levosimendan 23 patients (79,3%) vs groupe témoin 20 patients (69%), $p = 0,368$).

Nous avons réalisé une courbe de Kaplan-Meier étudiant la survie à 30 jours d'introduction du support inotrope (Figure 2), avec un taux de survie retrouvé dans le groupe Levosimendan à 82,8% contre 72,4% dans le groupe témoin ($p = 0,224$). Nous ne retrouvons pas non-plus de différence significative concernant la mortalité à J30 et à J90 du traitement inotrope. Les ré-hospitalisations à J30 et à J90 de la sortie ne différaient pas non-plus, tout comme le recours à une ECMO, une LVAD ou une greffe cardiaque. Les patients traités par Levosimendan avaient statistiquement moins de troubles du rythme de novo (9 (31%) vs 21 (72,4%), $p = 0,002$), et plus de jours libres de VM à 30 jours d'introduction des inotropes ($27,2 \pm 5,91$ vs $22,0 \pm 9,34$, $p = 0,016$). Les résultats sont énoncés dans le tableau 2.

L'analyse multivariée a été ajustée sur les variables suivantes: Durée sous inotrope, durée sous noradrénaline, étiologie du choc cardiogénique, antécédent de cardiomyopathie dilatée, FEVG à l'introduction du traitement inotrope, taux de créatinine et NT-proBNP à l'admission.

Nous ne retrouvons pas d'efficacité significative du Levosimendan sur le succès du sevrage en inotrope (OR = 1,39, IC 95% 0,231-8,36 ; $p = 0,719$), ni sur la majorité des critères secondaires de l'étude (Tableau 3).

Le Levosimendan n'a notamment pas amélioré significativement la mortalité après introduction des inotropes à J30 (OR = 1,18, IC 95% 0,135-10,3 ; $p = 0,880$) et à J90 (OR = 1,12, IC 95% 0,182-6,89 ; $p = 0,904$), et n'a pas eu d'impact statistique sur l'utilisation de l'EER, la VM ou les assistances et la greffe cardiaque.

Nous retrouvons seulement une différence concernant la durée d'hospitalisation en réanimation/soins intensifs (Coeff. non-standardisé 7,03 (Erreur standard 3,20) ; $p = 0,034$).

	Levosimendan n = 29	Contrôle n = 29	Valeurs p
Succès sevrage inotrope	23 (79.3%)	20 (69%)	0.368
Mortalité J30 introduction inotrope	5 (17.2%)	8 (27.6%)	0.345
Mortalité J90 introduction inotrope	7 (24.1%)	8 (27.6%)	0.764
Durée hospitalisation Réa/USIC	34.1 ± 21.2	21.5 ± 18.8	0.020
Durée hospitalisation totale	41.6 ± 22.6	31.1 ± 19.6	0.066
Ré-hospitalisation à J30 de la sortie	8 (34.8%)	2 (10%)	0.076
Ré-hospitalisation à J90 de la sortie	10 (43.5%)	6 (30%)	0.362
Troubles du rythme de novo	9 (31%)	21 (72.4%)	0.002
Événements cardiovasculaires	0 (0%)	1 (3.4%)	0.99
Recours ECMO	1 (3.4%)	5 (17.2%)	0.194
Recours Greffe/LVAD	2 (6.9%)	3 (10.3%)	0.99
Ventilation mécanique free-days à J30 introduction inotrope	27.2 ± 5.91	22.0 ± 9.34	0.016
Ventilation mécanique free-days à J90 introduction inotrope	75.2 ± 28.1	63.8 ± 35.6	0.185
EER free-days à J30 introduction inotrope	24.5 ± 8.63	21.0 ± 11.3	0.183
EER free-days à J90 introduction inotrope	70.1 ± 32.0	62.1 ± 37.6	0.385

Tableau 2: Résultats de l'analyse univariée après appariement par score de propension

	OR	IC 95%	Valeurs p
Succès sevrage inotrope	1.39	0.231 - 8.364	0.719
Mortalité J30 introduction inotrope	1.18	0.135 – 10.3	0.880
Mortalité J90 introduction inotrope	1.12	0.182 – 6.89	0.904
Ré-hospitalisation à J30 de la sortie	4.59	0.135 - 156	0.397
Ré-hospitalisation à J90 de la sortie	0.315	0.025 – 4.02	0.374
Troubles du rythme de novo	0.215	0.035 – 1.33	0.099
Événements cardiovasculaires	NA	NA	NA
Recours ECMO	NA	NA	NA
Recours Greffe/LVAD	NA	NA	NA
	Coefficient non-standardisé	Erreur standard	Valeurs p
Durée hospitalisation Réa/USIC	7.03	3.20	0.034
Durée hospitalisation totale	3.52	4.40	0.428
Ventilation mécanique free-days à J30 introduction inotrope	1.93	2.88	0.506
Ventilation mécanique free-days à J90 introduction inotrope	2.99	12.6	0.813
EER free-days à J30 introduction inotrope	- 0.345	3.57	0.924
EER free-days à J90 introduction inotrope	0.456	13.4	0.973

Tableau 3: Résultats de l'analyse multivariée concernant l'impact du Levosimendan sur les critères de jugement, après appariement par score de propension

V Discussion

Dans notre étude observationnelle rétrospective, le Levosimendan n'a pas significativement amélioré le taux de succès du sevrage en inotrope après un premier échec, dans les suites d'un choc cardiogénique. Nous ne retrouvons pas statistiquement de différence sur la survie à 30 jours d'introduction des inotropes, ni d'impact significatif du Levosimendan sur la mortalité aux 30ème et 90ème jours.

Le Levosimendan est un médicament ayant des caractéristiques pharmacologiques très intéressantes, de par son action inotrope positive par « calcium-sensibilisation » (19)(20) n'engendrant pas de surconsommation d'oxygène et donc moins de risque d'ischémie myocardique (21), son action vasodilatatrice diminuant la post-charge cardiaque et facilitant le travail ventriculaire (22), son action cardioprotectrice via une interaction avec les mitochondries au niveau des cardiomyocytes (23)(24), ainsi que sa durée d'action prolongée avec un métabolite actif jusqu'à 9 jours après l'administration (25).

Malgré des méta-analyses suggérant une réduction de la mortalité en contexte de chirurgie cardiaque (26)(27), il s'agit d'un médicament n'ayant jamais prouvé formellement son efficacité dans des études prospectives randomisées, notamment dans les essais LICORN (12) et LEVO-CTS (13) concernant l'administration prophylactique en chirurgie cardiaque, ou de l'étude CHEETAH (14) en cas de défaillance cardiaque post-cardiotomie, et de même en cas de choc cardiogénique sur cardiopathie chronique dans l'essai SURVIVE (11). Il est pourtant toujours employé régulièrement en pratique clinique depuis 2004 d'abord en autorisation temporaire d'utilisation, puis a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2016.

Le Levosimendan connaît au cours des dernières années un nouvel engouement dans l'indication de sevrage d'ECMO avec des résultats discordants sur des études rétrospectives de Guilherme et al. (28), Vally et al. (29) et Distelmaier et al. (30), débouchant sur des essais cliniques randomisés actuellement en cours. De façon similaire et grâce à sa durée d'action prolongée notamment, le Levosimendan est également utilisé de plus en plus fréquemment après un échec de sevrage en traitements inotropes continus dans les services de réanimation cardiaque et soins intensifs cardiologiques de l'hôpital de la Timone à Marseille (AP-HM, France) (Figure 3), après discussion entre spécialistes. Il s'agit d'une indication pour laquelle nous ne retrouvons pas d'étude spécifique dans la littérature, et qui pourrait avoir un intérêt avec d'une part un nombre de patients croissant qui reçoivent un traitement inotrope continu pendant des périodes prolongées, et d'autre part les effets indésirables reconnus des traitements inotropes tels que les arythmies ventriculaires (6), les lésions d'ischémie-reperfusion myocardique induites (31) et un taux de mortalité plus élevé que ce soit en période périopératoire (7) ou non (8). Nous retrouvons d'ailleurs dans nos

résultats une incidence significativement moins importante de troubles du rythme cardiaque dans le groupe traité par Levosimendan, non retrouvée après analyse multivariée mais tendant possiblement vers un effet protecteur, allant dans le sens de la diminution des posologies en inotropes.

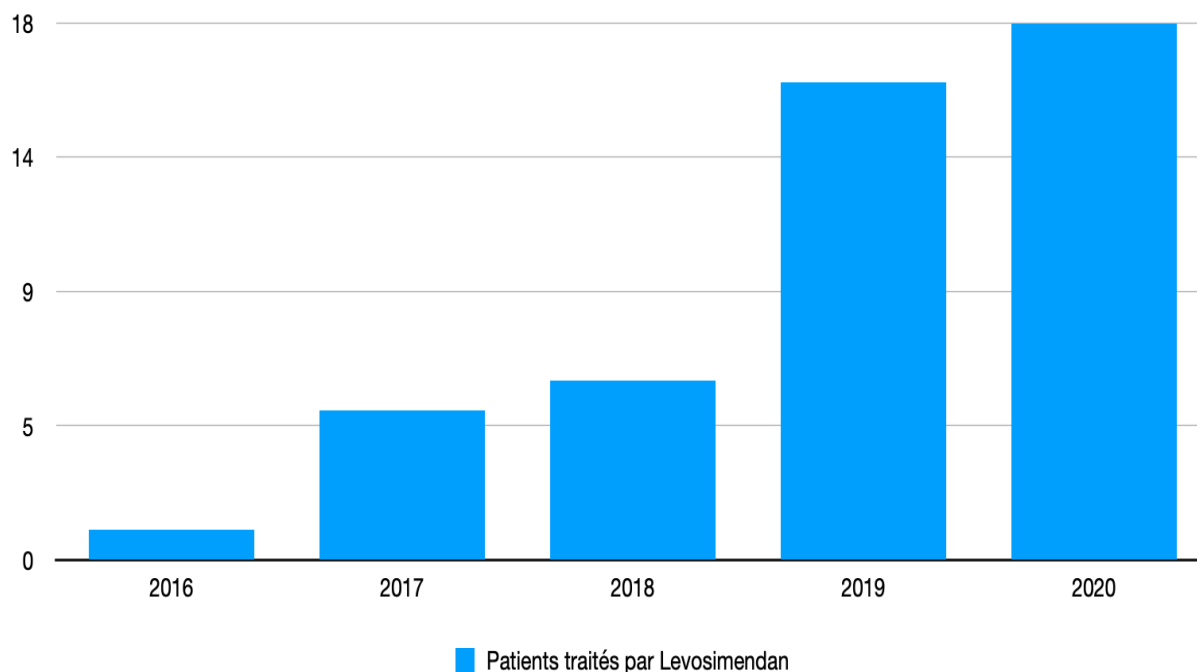


Figure 3: Nombre de patients par an traités par Levosimendan avec pour indication le sevrage en inotropes, à l'hôpital de la Timone (Marseille, AP-HM)

Nos analyses représentent un état des lieux des pratiques réalisées dans notre centre. Le moment d'introduction et les modalités d'administration du traitement étaient réalisés selon l'appréciation des médecins spécialistes des services en question. Le Levosimendan a été utilisé en moyenne plus de 11 jours après l'introduction du traitement inotrope, ce qui a pu engendrer dans nos résultats une durée d'hospitalisation en soins critiques statistiquement plus élevée dans le groupe traité, alors que la durée d'hospitalisation totale est comparable. Nous pouvons penser qu'une administration plus précoce pourrait se révéler plus favorable, comme cela est le cas dans les études de Distelmaier et al. (30), Vally et al. (29) et Gaudard et al. (32) qui ont retrouvé une efficacité sur la survie et le sevrage d'ECMO, celle de Treskatsch et al. après une chirurgie cardiaque (33), ou l'étude LevoHeartShock (34) encore en cours et étudiant l'effet d'une administration précoce dans le contexte de choc cardiogénique en

prospectif randomisé. De même, la posologie du Levosimendan était variable selon le service et le médecin en charge du patient, avec des doses comprises entre 0,1 et 0,2 mcg/kg/min. Bien que limitant les hypotensions artérielles induites, ce ne sont pas les posologies maximales recommandées par la HAS (15), et cela peut avoir réduit l'efficacité du traitement. Nous n'avons d'ailleurs pu à notre regret étudier l'incidence des hypotensions artérielles induites par le Levosimendan, du fait d'un manque de données répertoriées accessibles sur les tensions artérielles relevées en service. Il s'agit pourtant de l'un des effets redoutés de ce traitement, de part son action vasoplégique, qui peut mener jusqu'à imposer une réduction des posologies voire une interruption de son administration si la mauvaise tolérance hémodynamique persiste.

Notre étude est limitée par son caractère rétrospectif et non-randomisé ne permettant pas de contrôler le biais de sélection que nous avons atténué au maximum via l'analyse par score de propension, et d'autre part le faible nombre de patients de notre population, témoignant d'un manque de puissance, a pu minimiser les effets du traitement sur le succès de sevrage en inotrope et la mortalité notamment. Les patients demeuraient comparables malgré tout au niveau de leurs scores de gravité clinique après appariement. Nous retrouvions des différences persistantes entre les deux groupes principalement concernant la FEVG à l'introduction des inotropes qui était inférieure dans le groupe Levosimendan et a pu minimiser l'effet du traitement, et les étiologies des chocs cardiogéniques. Cette dernière variable reflétant notre travail réalisé sur le terrain, « au lit du patient », incluant des sujets à la fois médicaux et chirurgicaux, à la différence de beaucoup d'études sur ce traitement ne se focalisant que sur un seul de ces domaines.

Devant le manque de littérature sur cette indication d'utilisation du Levosimendan et le bénéfice potentiel pour des patients souvent en impasse thérapeutique devant leur dépendance aux inotropes en continu et exposés à leurs effets indésirables, d'autres études pourraient avoir un intérêt. Notamment la réalisation d'un essai prospectif randomisé d'une puissance suffisante pour étudier l'effet d'une administration précoce du Levosimendan après le premier échec de sevrage, dans cette population spécifique.

VI Conclusion

Notre étude rétrospective n'a pas montré d'efficacité du Levosimendan sur le sevrage en traitement inotrope continu chez les patients qui en sont dépendants, dans les suites d'un choc cardiogénique.

Devant le regain d'intérêt pour ce médicament ces dernières années avec de multiples études récemment publiées et le manque de littérature dans cette indication précise malgré une utilisation en pratique clinique, de nouveaux travaux sont attendus afin de comparer nos résultats.

VII Bibliographie

- 1. Delmas C, Puymirat E, Leurent G, Elbaz M, Manzo-Silberman S, Bonello L, et al. Design and preliminary results of FRENSHOCK 2016: A prospective nationwide multicentre registry on cardiogenic shock. Arch Cardiovasc Dis. 2019;112(5):343-53.**
- 2. Puymirat E, Fagon JY, Aegerter P, Diehl JL, Monnier A, Hauw-Berlemont C, et al. Cardiogenic shock in intensive care units: evolution of prevalence, patient profile, management and outcomes, 1997-2012. Eur J Heart Fail. 2017;19(2):192-200.**
- 3. Sanaiha Y, Bailey K, Downey P, Seo Y-J, Aguayo E, Dobaria V, et al. Trends in mortality and resource utilization for extracorporeal membrane oxygenation in the United States: 2008-2014. Surgery. 2019;165(2):381-8.**
- 4. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2019;38(10):1056-66.**
- 5. Hasenfuss G, Teerlink JR. Cardiac inotropes: current agents and future directions. Eur Heart J. 2011;32(15):1838-45.**
- 6. Fellahi J-L, Parienti J-J, Hanouz J-L, Plaud B, Riou B, Ouattara A. Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome: propensity-adjusted analyses. Anesthesiology. 2008;108(6):979-87.**

7. Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K, Jakobsen C-J. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology*. 2014;120(5):1098-108.
8. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):290-301.
9. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet Lond Engl*. 2002;360(9328):196-202.
10. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J*. 2002;23(18):1422-32.
11. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297(17):1883-91.
12. Cholley B, Caruba T, Grosjean S, Amour J, Ouattara A, Villacorta J, et al. Effect of Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass: The LICORN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(6):548-56.
13. Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, Meza J, Wang A, Jankowich R, et al. Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2032-42.
14. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, Lobreglio R, Pisano A, Guarracino F, et al. Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2021-31.
15. HAS Commission de la transparence Levosimendan avis du 13 avril 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14865_ZIMINO_PIC_INS_Avis3_CT14865.pdf
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.

17. SFAR 2019 - Choc Cardiogénique.
Disponible sur: <https://sfar.org/download/choc-cardiogenique/?wpdmdl=24804&refresh=61227aa50cf891629649573>
18. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol.* 2006;163(12):1149-56.
19. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Lindén IB. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol.* 1995;27(9):1859-66.
20. Lancaster MK, Cook SJ. The effects of levosimendan on $[Ca^{2+}]_i$ in guinea-pig isolated ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol.* 1997;339(1):97-100.
21. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Effects of levosimendan and milrinone on oxygen consumption in isolated guinea-pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;43(4):555-61.
22. Erdei N, Papp Z, Pollesello P, Edes I, Bagi Z. The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K(ATP) and BK(Ca) channels in rat isolated arterioles. *Br J Pharmacol.* 2006;148(5):696-702.
23. Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50(3):257-63.
24. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris N-EL. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol.* 2004;68(5):807-12.
25. Lilleberg J, Laine M, Palkama T, Kivikko M, Pohjanjousi P, Kupari M. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(1):75-82.
26. Lim JY, Deo SV, Rababa'h A, Altarabsheh SE, Cho YH, Hang D, et al. Levosimendan Reduces Mortality in Adults with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Card Surg.* 2015;30(7):547-54.
27. Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, Levin R, Harrington RA, Alexander JH. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(6):1224-32.
28. Guilherme E, Jacquet-Lagrèze M, Pozzi M, Achana F, Armoiry X, Fellahi J-L. Can levosimendan reduce ECMO weaning failure in cardiogenic shock?: a cohort study with propensity score analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2020;24(1):442.
29. Vally S, Ferdynus C, Persichini R, Bouchet B, Braunberger E, Lo Pinto H, et al. Impact of levosimendan on weaning from peripheral venoarterial

extracorporeal membrane oxygenation in intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):24.

- 30. Distelmaier K, Roth C, Schrutka L, Binder C, Steinlechner B, Heinz G, et al. Beneficial effects of levosimendan on survival in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation after cardiovascular surgery. *Br J Anaesth*. 2016;117(1):52-8.**
- 31. Fellahi J-L, Fischer M-O, Daccache G, Gerard J-L, Hanouz J-L. Positive inotropic agents in myocardial ischemia-reperfusion injury: a benefit/risk analysis. *Anesthesiology*. 2013;118(6):1460-5.**
- 32. Gaudard P, Cloarec S, Eliet J, David H, Colson P. Early versus late treatment with levosimendan during temporary mechanical circulatory support. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32:S48-9.**
- 33. Treskatsch S, Balzer F, Geyer T, Spies CD, Kastrup M, Grubitzsch H, et al. Early levosimendan administration is associated with decreased mortality after cardiac surgery. *J Crit Care*. 2015;30(4):859.e1-6.**
- 34. Central Hospital, Nancy, France. Effect of Early Use of Levosimendan Versus Placebo on Top of a Conventional Strategy of Inotrope Use on a Combined Morbidity-mortality Endpoint in Patients With Cardiogenic Shock [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019. Report No.: NCT04020263. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04020263>**

VIII Annexes

	Population n=76	Levosimendan n=30	Contrôle n=46	Valeurs p
Age	59.1 ± 14.9	54.7 ± 12.1	61.9 ± 15.9	0.038
Homme	59 (77.6%)	23 (76.7%)	36 (78.3%)	0.871
IMC (kg/m²)	25.9 ± 5.1	26.4 ± 5.71	25.7 ± 4.73	0.593
Etiologie choc cardiogénique				< 0.001
Décompensation cardiopathie chronique	34 (44.7%)	24 (80%)	10 (21.7%)	
Post-cardiotomie	24 (31.6%)	3 (10%)	21 (45.7%)	
Syndrome coronarien aigu	7 (9.2%)	2 (6.7%)	5 (10.9%)	
Valvulopathie aiguë	7 (9.2%)	0 (0%)	7 (15.2%)	
Autres	4 (5.3%)	1 (3.3%)	3 (6.5%)	
IGS II Admission	33.6 ± 12.3	34.9 ± 15.9	32.8 ± 9.4	0.511
Cardshock score Admission	3.8 ± 1.2	3.8 ± 1.2	3.7 ± 1.3	0.833
SOFA J6 inotropes	5.2 ± 2.2	5.1 ± 1.6	5.3 ± 2.6	0.689
Durée totale inotropes (Jours)	19.7 ± 17.6	26.6 ± 18.6	15.2 ± 15.6	0.005
Durée totale Noradrénaline (Jours)	7.50 ± 9.06	4.97 ± 9.53	9.15 ± 8.43	0.048
Posologie max Noradrénaline (mcg/kg/min)	0.38 ± 0.21	0.34 ± 0.22	0.40 ± 0.20	0.306
Posologie max Dobutamine (mcg/kg/min)	9.8 ± 3.2	9.6 ± 3.7	10 ± 2.8	0.594
Posologie max Milrinone (mcg/kg/min)	0.46 ± 0.14	0.44 ± 0.08	0.47 ± 0.17	0.713
FEVG à introduction inotropes (%)	24.9 ± 8.0	20.3 ± 5.24	28.5 ± 8.07	< 0.001
Défaillance cardiaque droite	43 (56.6%)	20 (66.7%)	23 (51.1%)	0.182
EER à J6 inotropes	24 (31.6%)	9 (30%)	15 (32.6%)	0.811
VM à J6 inotropes	7 (9.2%)	1 (3.3%)	6 (13%)	0.234
NYHA chronique	2.4 ± 0.88	2.5 ± 0.96	2.4 ± 0.82	0.408
Insuffisance cardiaque chronique	61 (80.3%)	27 (90%)	34 (73.9%)	0.085
Antécédent de chirurgie cardiaque	19 (25%)	6 (20%)	13 (28.3%)	0.416
Antécédent de valvulopathie	52 (68.4%)	19 (63.3%)	33 (71.7%)	0.441
Antécédent de cardiopathie ischémique	31 (40.8%)	10 (33.3%)	21 (45.7%)	0.285
Antécédent de cardiomyopathie dilatée	25 (32.9%)	17 (56.7%)	8 (17.4%)	< 0.001
Antécédent de troubles du rythme	33 (43.4%)	14 (46.7%)	19 (41.3%)	0.645
Antécédent insuffisance rénale chronique	14 (18.4%)	5 (16.7%)	9 (19.6%)	0.750
Antécédent AVC	11 (14.5%)	6 (20%)	5 (10.9%)	0.326
Antécédent diabète	14 (18.4%)	5 (16.7%)	9 (19.6%)	0.750
Lactate admission Réa/USIC (mmol/L)	3.2 ± 2.6	2.7 ± 1.4	3.4 ± 3.0	0.176
Hémoglobine admission Réa/USIC (g/dL)	11.7 ± 2.4	11.8 ± 2.6	11.6 ± 2.3	0.732
Créatinine admission Réa/USIC (mcmol/L)	148 ± 76	173 ± 101	132 ± 50	0.047
Bilirubine admission Réa/USIC (mcmol/L)	27.7 ± 21.2	29.8 ± 15.8	26.3 ± 24.1	0.494
ASAT admission Réa/USIC (UI/L)	228 ± 682	325 ± 884	167 ± 517	0.328
ALAT admission Réa/USIC (UI/L)	229 ± 596	288 ± 653	192 ± 561	0.503
NT-proBNP admission Réa/USIC (ng/L)	11684 ± 13603	15951 ± 17751	8455 ± 8231	0.046
Troponine admission Réa/USIC (ng/L)	562 ± 2091	621 ± 2854	516 ± 1260	0.844
Durée sous inotropes avant Levosimendan (Jours)		11.5 ± 7.1		

	Levosimendan n = 30	Contrôle n = 46	Valeurs p
Succès sevrage inotrope	24 (80%)	34 (73.9%)	0.542
Mortalité J30 introduction inotrope	5 (16.7%)	11 (23.9%)	0.449
Mortalité J90 introduction inotrope	7 (23.3%)	11 (23.9%)	0.954
Durée hospitalisation Réa/USIC	35.5 ± 22.3	20.7 ± 16.0	0.003
Durée hospitalisation totale	43.0 ± 23.6	31.2 ± 18.3	0.016
Ré-hospitalisation à J30 de la sortie	8 (33.3%)	2 (5.9%)	0.011
Ré-hospitalisation à J90 de la sortie	10 (41.7%)	8 (23.5%)	0.141
Troubles du rythme de novo	10 (33.3%)	30 (65.2%)	0.007
Événements cardiovasculaires	0 (0%)	2 (4.3%)	0.516
Recours ECMO	1 (3.3%)	6 (13%)	0.234
Recours Greffe/LVAD	3 (10%)	3 (6.5%)	0.675
Ventilation mécanique free-days à J30 introduction inotrope	27.3 ± 5.83	22.2 ± 9.50	0.005
Ventilation mécanique free-days à J90 introduction inotrope	75.7 ± 27.7	66.8 ± 34.6	0.225
EER free-days à J30 introduction inotrope	24.6 ± 8.50	21.2 ± 11.3	0.132
EER free-days à J90 introduction inotrope	70.6 ± 31.6	65.4 ± 36.3	0.521

Annexe 2: Résultats de l'analyse univariée avant appariement par score de propension

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.

Résumé

Introduction : Dans les suites d'un choc cardiogénique, un certain nombre de patients restent dépendants du support inotrope continu qui devient alors difficilement sevrable. Du fait de ses caractéristiques pharmacologiques le Levosimendan pourrait avoir un intérêt dans cette population, sans que cette indication n'ait été étudiée spécifiquement. Le but de cette étude est d'évaluer si le Levosimendan peut faciliter le sevrage en traitements inotropes continus dans une cohorte de patients qui en sont dépendants, dans les suites d'un choc cardiogénique.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle de cohorte rétrospective monocentrique. Tous les patients entre janvier 2019 et décembre 2020 ayant reçu au moins 6 jours de traitement inotrope continu (Dobutamine ou Milrinone) avec au moins un échec de sevrage, dans les suites d'un choc cardiogénique, étaient éligibles à l'étude. Nous avons pratiqué une analyse par score de propension et comparé le groupe Levosimendan au groupe témoin.

Résultats : 76 patients ont été sélectionnés dans l'étude (30 dans le groupe Levosimendan, 46 dans le groupe témoin), pour au final 58 (29 dans chaque groupe) retenus dans l'analyse par score de propension, où leurs caractéristiques étaient comparables exceptés la FEVG à l'introduction des inotropes, l'antécédent de cardiomyopathie dilatée et l'étiologique du choc cardiogénique. Le Levosimendan a été administré en moyenne 11,5 jours après l'initiation du traitement inotrope. Nous ne retrouvons pas d'efficacité significative du Levosimendan sur le succès du sevrage en inotrope après analyse multivariée (OR = 1,39, IC 95% 0,231-8,36; $p = 0,719$), ni sur la mortalité à J30 et J90 d'introduction des inotropes.

Conclusion : Notre étude n'a pas montré d'efficacité du Levosimendan chez les patients en échec de sevrage aux inotropes, dans les suites d'un choc cardiogénique.

Mots-clés : Levosimendan, choc cardiogénique, sevrage, inotrope, mortalité.