



HAL
open science

Étude observationnelle d'évaluation de l'utilisation clinique du Lévosimendan : extrait mono-centrique du registre prospectif national France-Lévo

Hugo Loyer

► **To cite this version:**

Hugo Loyer. Étude observationnelle d'évaluation de l'utilisation clinique du Lévosimendan : extrait mono-centrique du registre prospectif national France-Lévo. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03446424

HAL Id: dumas-03446424

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03446424>

Submitted on 3 Dec 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Hugo LOYER

Le 28/09/2021

**Étude observationnelle d'évaluation de l'utilisation clinique du Lévosimendan :
Extrait mono-centrique du registre prospectif national France-Lévo**

Directeur de thèse : Docteur Philippe GAUDARD

Université de Montpellier, CHU Arnaud-de-Villeneuve à Montpellier

JURY

Président : Professeur Pascal COLSON, *Université de Montpellier, CHU Arnaud-de-Villeneuve à Montpellier*

Assesseurs :

Docteur Philippe GAUDARD *Université de Montpellier, CHU Arnaud-de-Villeneuve à Montpellier*

Professeur François ROUBILLE *Université de Montpellier, CHU Arnaud-de-Villeneuve à Montpellier*

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Hugo LOYER

Le 28/09/2021

**Étude observationnelle d'évaluation de l'utilisation clinique du Lévosimendan :
Extrait mono-centrique du registre prospectif national France-Lévo**

Directeur de thèse : Docteur Philippe GAUDARD

Université de Montpellier, CHU Arnaud-de-Villeneuve à Montpellier

JURY

Président : Professeur Pascal COLSON, *Université de Montpellier, CHU Arnaud-de-Villeneuve à Montpellier*

Assesseurs :

Docteur Philippe GAUDARD *Université de Montpellier, CHU Arnaud-de-Villeneuve à Montpellier*

Professeur François ROUBILLE *Université de Montpellier, CHU Arnaud-de-Villeneuve à Montpellier*

Personnel enseignant - Année universitaire 2020-2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	ASTRUC Jacques	BALDET Pierre
BRUNEL Michel	COSTA Pierre	DUBOIS Jean Bernard
HUMEAU Claude	JOURDAN Jacques	LAPEYRIE Henri
MIRO Luis	PEGURET Claude	RABISCHONG Pierre
ALLIEU Yves	AUSSILLOUX Charles	BALDY-MOULINIER Michel
CANAUD Bernard	D'ATHIS Françoise	DUJOLS Pierre
JAFFIOL Claude	KLEIN Bernard	LEROUX Jean-Louis
NAVARRO Maurice	PELISSIER Jacques	RAMUZ Michel
ALRIC Robert	AVEROUS Michel	BALMES Jean-Louis
CHAPTAL Paul-André	DEMAILLE Jacques	DUMAS Robert
JANBON Charles	LAFFARGUE François	LESBROS Daniel
NAVRATIL Henri	PETIT Pierre	REBOUL Jean
ARNAUD Bernard	AYRAL Guy	BANSARD Nicole
CIURANA Albert-Jean	DESCOMPS Bernard	DUMAZER Romain
JANBON François	LALLEMANT Jean Gabriel	LOPEZ François Michel
OTHONIEL Jacques	POUGET Régis	RIEU Daniel
ASENCIO Gérard	BAILLAT Xavier	BAYLET René
CLOT Jacques	DIMEGLIO Alain	ECHENNE Bernard
JARRY Daniel	LAMARQUE Jean-Louis	LORIOT Jean
PAGES Michel	PUJOL Henri	ROCHEFORT Henri

BILLIARD Michel

SANCHO-GARNIER

SENAC Jean-Paul

FABRE Serge

Hélène

BOUSQUET Jean

LOUBATIERES Marie

BLOTMAN Francis

GUI TER Pierre

Madeleine

GODLEWSKI Guilhem

MICHEL François-

ROUANET DE VIGNE

MARY Henri

Bernard

LAVIT Jean Pierre

SANY Jacques

SERRE Arlette

BLARD Jean-Marie

BONNEL François

BRUEL Jean Michel

FRERE BEAU Philippe

GRASSET Daniel

HEDON berbard

MAGNAN DE

MATHIEU-DAUDE

MION Charles

BORNIER Bernard

Pierre

SOLASSOL Claude

SAINT AUBERT

SEGNARBIEUX

BUREAU Jean-Paul

Bernard

François

HERTAULT Jean

BLAYAC Jean Pierre

BOURGEOIS Jean-

MION Henri

GALIFER René Benoît

Marie

VIDAL Jacques

MARTY ANE Charles

GUILHOU Jean-Jacques

VISI ER Jean Pierre

MEYNADIER Jean

Professeurs Émérites

ARTUS Jean-Claude

MESSNER Patrick

LE QUELLEC Alain

BRINGER Jacques

BLANC François

MILLAT Bertrand

MARES Pierre

CLAUSTRES Mireille

BONAFE Alain

MONNIER Louis

MAUDELONDE Thierry

DAURES Jean-Pierre

BOULENGER Jean-Philippe

MOURAD Georges

MAURY Michèle

DAUZAT Michel

BOURREL Gérard

PREFAUT Christian

DAVY Jean-Marc

PUJOL Rémy

DEDET Jean-Pierre

RIBSTEIN Jean

ELEDJAM Jean-Jacques

SCHVED Jean-François

GROLLEAU RAOUX Robert

SULTAN Charles

GUERRIER Bernard

TOUCHON Jacques

GUILLOT Bernard

UZIEL Alain

JONQUET Olivuer

VOISIN Michel

LANDAIS Paul

ZANCA Michel

LARREY Dominique

Docteurs Émérites

PRAT Dominique

PUJOL Joseph

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Éric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine peri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine peri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale

DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ;gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Éric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine peri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecineinterne;gériatrieetbiologie duvieillissement,méd ecinegénérale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine peri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire

MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Éric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine peri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
TOUITOU Isabelle	Génétique
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1re classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
---------------------------	---------------------------

ASSENAT Eric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine peri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine peri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine peri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique

DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie

MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PERNEY Pascal	Médecine interne; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophthalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie

LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)

POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ;gériatrie et biologie du vieillessement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1re classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1re classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES – Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine peri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine peri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Éric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Remerciements

Au Professeur Pascal COLSON

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et je vous en remercie. Merci pour votre disponibilité, votre approche pédagogique et votre bienveillance

Vous avez eu la gentillesse de me recevoir il y a plus d'un an et de répondre aux attentes d'un jeune interne que vous rencontriez pour la première fois. Je vous en remercie infiniment.

Je vous prie de recevoir l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

Au Professeur François ROUBILLE

Vous avez la gentillesse de participer au jury de cette thèse afin d'apporter le point de vue du cardiologue. Dans nos spécialités, le travail d'équipe est primordial pour permettre la meilleure prise en charge des patients.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Au Docteur Philippe GAUDARD

J'ai apprécié partager ce travail que tu m'as proposé et que tu as accepté de diriger.

Merci de ton accompagnement, de ta patience et de ta bienveillance tout au long de cette thèse. Tes réflexions et tes commentaires précieux m'ont beaucoup aidé pour avancer.

Avec ma gratitude.

TABLE DES MATIERES

PERSONNEL ENSEIGNANT - ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021	3
REMERCIEMENTS	17
TABLE DES MATIERES	18
RESUME	19
ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION	22
METHODE	26
PATIENTS	26
OBJECTIF.....	26
LE LEVOSIMENDAN.....	27
DEFINITIONS	27
RECUEIL DE DONNEES	28
ANALYSES STATISTIQUES.....	29
RESULTATS	31
CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	32
CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAUX.....	32
MODALITES D'UTILISATION DU LEVOSIMENDAN	32
REPONSE HEMODYNAMIQUE	33
DEVENIR APRES LEVOSIMENDAN	34
TOLERANCE	34
DISCUSSION	35
LIMITES DE L'ETUDE.....	37
CONCLUSION	38
ANNEXES	39
BIBLIOGRAPHIE	45
CERTIFICAT DE CONFORMITÉ	49
SERMENT	50

Résumé

Étude observationnelle d'évaluation de l'utilisation clinique du Lévosimendan : Extrait mono-centrique du registre prospectif national France-Lévo.

Introduction :

La place du Lévosimendan dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du choc cardiogénique reste encore à définir. L'HAS a demandé, en 2016, la mise en place d'un registre national de données, post-mise sur le marché.

Cet extrait mono-centrique a permis de décrire les profils cliniques de base, la gestion et les résultats des patients traités par Lévosimendan, dans des conditions réelles d'utilisation en réanimation et en soins intensifs cardiologiques.

Méthodes :

Pendant une période de 8 mois, de Février à Novembre 2020, sur l'ensemble des patients ayant reçu du Lévosimendan en réanimation chirurgicale et en soins intensifs cardiologique à Montpellier, nous avons recueilli de manière rétrospective des données d'utilisation, de sécurité et de résultats cliniques, associé à un suivi prospectif de 30 et 90 jours après la sortie d'hospitalisation. Les critères d'évaluation principaux étaient l'amélioration hémodynamique définie par le statut vivant sans assistance cardiaque mécanique et sans amine à 7 jours de la cure de Lévosimendan et la récupération myocardique à distance définie comme le statut vivant, non greffé, sans assistance cardiaque mécanique à 30 jours de la cure de Lévosimendan.

Résultats :

Les données de 48 patients (34 issus de réanimation, 14 d'USIC) et de 56 cures de Lévosimendan ont été analysées. Tous les patients étaient en choc cardiogénique. À 7 jours du début du Lévosimendan, on observait un succès hémodynamique chez 35 patients (62,5 %). À 30 jours du début du Lévosimendan, on observait une récupération myocardique chez 25 patients (52 %). L'indication principale était le sevrage d'ECMO en réanimation, et le choc cardiogénique enUSIC. La cure était débutée, en médiane, à 4 [3-7] jours du début du choc cardiogénique et à 3 [1-5] jours de la pose d'une assistance cardiaque mécanique.

Conclusion :

L'analyse de notre cohorte de patients recevant une perfusion continue de 24 heures de Lévosimendan, suggère une amélioration hémodynamique à 7 jours et une récupération myocardique partielle à 30 jours de la cure. Nos résultats seront à confronter avec les projets actuels France-Lévo et Lévo-ECMO.

Mots clés : Lévosimendan, Choc cardiogénique, Réanimation, Indication, Soins intensifs, Tolérance.

Abréviations

ACFA : Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

ACM : Assistance circulatoire mécanique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARA2 : Antagoniste du récepteur à l'angiotensine 2

ATP : Adénosine-tri-phosphate

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

AVC : Accident vasculaire cérébral

DAI : Défibrillateur automatique implantable

ECMO VA : Oxygénation par membrane extracorporelle veino-artérielle

EER : Épuration extra-rénale

ETT : Échographie transthoracique

EIG : Évènement indésirable grave

FeVG : Fraction éjection du ventricule gauche

HAS : Haute autorité de santé

HTA : Hypertension artérielle

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IGS2 : Index de Gravité Simplifié II

IMC : Index de masse corporelle

LVAD : Left Ventricular Assist Device

MACE : Major adverse cardiovascular events

PAM : Pression artérielle moyenne

PAS : Pression artérielle systolique

SCA : Syndrome coronarien aigu

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

USIC : Unité de soins intensif cardiologique

Étude observationnelle d'évaluation de l'utilisation clinique du Lévosimendan : Extrait mono-centrique du registre prospectif national France-Lévo

Introduction

Le Lévosimendan est un médicament inotrope et vasodilatateur (ou inodilatateur) développé dans les années 1990, qui trouve son indication dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aigue réfractaire.

Le choc cardiogénique représente la forme la plus sévère de l'insuffisance cardiaque aigue. C'est un état de défaillance cardiaque avec diminution du débit cardiaque et altération hémodynamique entraînant une hypo-perfusion tissulaire globale et aboutissant à des défaillances d'organes. Malgré l'amélioration de sa prise en charge, le pronostic reste grevé d'une mortalité hospitalière importante de plus de 30% (1).

Son diagnostic repose sur :

- Une PAS < 90 mmHg ou une PAM < 65 mmHg pendant plus de 30 min, ou le recours à un vasopresseur pour maintenir une PAS >90mmHg
- Une congestion pulmonaire ou une augmentation des pressions de remplissage cardiaque
- Des signes d'hypo-perfusion tissulaires (altération de la conscience, marbrures, oligurie, augmentation du lactate artériel)

Dans plus de 30 % des cas, le choc cardiogénique est lié à un infarctus du myocarde ou une de ses complications mécaniques (2). De manière non exhaustive, on retrouve ensuite les cardiomyopathies dilatées, les myocardites, le syndrome de bas débit cardiaque post-opératoire (ou post-cardiotomie), les dysfonctions valvulaires, les troubles du rythme, la cardiopathie septique et l'intoxication aux cardiotropes (3).

La prise en charge du choc cardiogénique associe un traitement étiologique (par exemple, une revascularisation coronaire lors d'un syndrome coronaire aigu (SCA) ou la cure chirurgicale d'une valvulopathie aiguë), à un traitement symptomatique qui vise à rétablir la perfusion de l'organisme.

Guidé par le tableau clinique et les éventuelles mesures hémodynamiques (pression artérielle invasive, échographie cardiaque, thermodilution transpulmonaire, cathétérisme cardiaque droit) ou biologiques (lactate artériel, SvO₂), le traitement symptomatique associe des vasopresseurs pour atteindre une PAM supérieur à 65 mmHg (noradrénaline en première intention), des inotropes en cas de bas débit cardiaque (en pratique, dobutamine en première intention ; en deuxième intention un inhibiteur de la phosphodiesterase (milrinone) ou le Lévosimendan). En cas de choc cardiogénique réfractaire aux catécholamines, le recours aux assistances circulatoires mécaniques (ACM) temporaires peut être envisagé, soit de type monoventriculaire gauche telle que les pompes Impella, soit de type globale par une *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO VA) (4).

Dans la littérature, malgré leur tendance à l'amélioration des constantes hémodynamiques, ces drogues inotropes n'ont pas démontré une amélioration de la survie dans le choc cardiogénique (5).

Le Lévosimendan par ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques originales représente une éventualité thérapeutique séduisante. En effet, il possède deux principaux mécanismes d'action :

Le Lévosimendan est un sensibilisateur du calcium qui agit par l'intermédiaire d'une liaison (dépendante du calcium intracellulaire) à la troponine C des myofilaments myocardiques. Sa fixation stabilise le changement de conformation de la troponine dans une conformation qui favorise la contraction musculaire (6) (7). Il entraîne un effet inotrope positif, sans altération de la relaxation myocardique, responsable d'une augmentation du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique (8),(9),(10). Aux doses thérapeutiques, le Lévosimendan exerce son effet

selon un mécanisme énergétiquement économique, sans augmentation significative de la consommation en oxygène du myocarde. En effet contrairement aux autres inotropes, le Lévosimendan entraîne peu de modification de la concentration intracellulaire de calcium, qui est, en situation pathologique, source d'un déséquilibre de la balance énergétique du myocarde (11),(12).

Son deuxième grand mécanisme d'action passe par l'ouverture des canaux potassiques ATP dépendants des cellules musculaires lisses vasculaires, responsable de ses propriétés vasodilatatrices et d'une diminution des résistances du réseau vasculaire coronaire, pulmonaire et systémique (9),(11),(13),(14).

On lui confère également des propriétés anti-ischémiques, anti-inflammatoires et à des doses plus importantes, un effet inhibiteur de la phospho-diestérase-3, responsable d'un effet inotrope positif supplémentaire (mais consommateur d'oxygène) (15).

Au plan pharmacocinétique le Lévosimendan présente une demi-vie relativement courte d'une heure et demi (16),(17). Malgré cela une perfusion de 24 heures de Lévosimendan entraîne des effets hémodynamiques jusqu'au septième jour après l'arrêt de la perfusion (18)(17)(19). Cela est rendu possible par une métabolisation du Lévosimendan en un composé pharmacologiquement actif, OR-1896, aux propriétés inotropes et lusitropes similaires au Lévosimendan mais à la pharmacocinétique différente (15),(20). OR-1896 est formé lentement (concentration maximale atteinte à 48-72 heures du début d'une perfusion de 24 heures) et présente une demi-vie d'élimination d'environ 70-80 heures (16),(17),(18),(19).

Le Lévosimendan est utilisé par voie parentérale, avec ou sans bolus initial, suivi d'une perfusion continue de vingt-quatre heures à la dose de 0,1 à 0,2 µg/kg/min (21).

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont les hypotensions artérielles, les troubles du rythme supraventriculaires, les céphalées et les nausées (22–25). Son utilisation est contre-indiquée en cas d'antécédent de torsade de pointe, lors d'hypotensions artérielles sévères, d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique sévère.

A l'heure actuelle le Lévosimendan dispose en France d'une AMM dans le « traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque chronique sévère en décompensation aiguë (ICDA) lorsque le traitement habituel est insuffisant et lorsque l'utilisation d'un agent inotrope est appropriée ». Des investigations sont en cours pour démontrer son intérêt dans le sevrage d'une ECMO et dans le choc cardiogénique.

Dans la littérature, le Lévosimendan a montré son efficacité en matière d'amélioration des paramètres hémodynamiques, mais son bénéfice à long terme sur la mortalité reste encore débattu (24). En chirurgie cardiaque, les données de la littérature restent contradictoires. Trois essais contrôlés, randomisés, multicentriques n'ont pas réussi à démontrer une supériorité du Lévosimendan versus placebo en termes de réduction de mortalité ou diminution de l'incidence du syndrome de bas débit post-opératoire. (26–28) Mais une méta-analyse récente semble suggérer une efficacité en chirurgie coronaire isolée. (29)

C'est pourquoi l'HAS a demandé la mise en place d'un registre national de données, post mise sur le marché, de suivi des patients traités par Lévosimendan.

Le but de l'étude est de décrire les profils cliniques de base, la gestion et les résultats des patients traités par Lévosimendan en fournissant des données réelles sur l'utilisation, la sécurité et les résultats cliniques en condition de pratique clinique à Montpellier en réanimation chirurgicale et en soins intensifs cardiologiques.

Méthode

Patients

Il s'agit d'une étude mono-centrique, observationnelle, en situation clinique réelle dans notre département d'anesthésie et réanimation D ainsi qu'en unité de soins intensifs cardiologique de l'Hôpital Arnaud de Villeneuve à Montpellier.

Nous avons recueilli de manière rétrospective sur une période de 8 mois, de Février à Novembre 2020, le « registre » des patients ayant reçus du Lévosimendan pendant leur hospitalisation en Réanimation et en soins intensifs cardiologiques, associé à un suivi prospectif de 90 jours après leur première sortie de l'hôpital.

Les critères d'inclusion comprenaient l'ensemble des patients ayant reçus du Lévosimendan dans les deux services, en l'absence de refus à participer à une étude clinique manifesté par la famille ou le patient. Il n'y avait aucun critère d'exclusion de l'étude.

Objectif

Cette étude présente deux critères de jugements composites principaux.

Le premier est un critère hémodynamique, évalué après chaque cure de Lévosimendan, dont le succès requière le statut vivant et sans perfusion d'amines et sans assistance cardiaque mécanique, à 7 jours du début de la cure de Lévosimendan.

Le deuxième est un critère de récupération myocardique évalué pour chaque patient, dont le succès nécessite le statut vivant et non greffé et sans assistance cardiaque mécanique, à 30 jours de la première cure de Lévosimendan.

L'absence d'assistance cardiaque mécanique est définie par l'absence d'ECMO VA, d'Impella ou de LVAD.

Les objectifs secondaires étaient de décrire les indications du Lévosimendan, les modalités d'administration, l'utilisation concomitante d'inotropes, d'évaluer la tolérance et les évènements indésirables graves (EIG) pendant l'hospitalisation.

Le Lévosimendan

L'indication du Lévosimendan, sa dose, la durée de perfusion, la suspension ou l'arrêt de la perfusion, l'indication à une réinjection, les traitements associés, ainsi que les éléments de monitoring et les procédures diagnostiques ou thérapeutiques étaient entièrement laissés à la discrétion des cliniciens.

Le Lévosimendan était conservé entre 2°- 5°C. Il était reconstitué immédiatement avant l'administration, par dilution d'une ou de deux ampoules de Zimino de 5 ml à 2.5 mg/ml dans une solution glucosée à 5% pour obtenir 48 cc. Deux concentrations de Lévosimendan étaient ainsi obtenues 260 µg/ml ou 520 µg/ml.

L'administration était ensuite réalisée sur une voie dédiée de la voie veineuse centrale, en perfusion continue sur 24 heures, sans dose de charge, à la vitesse de 2 ml/h jusqu'à la fin de la perfusion.

Définitions

Une hypotension artérielle était considérée comme significative si la PAM était inférieure à 60 mmHg.

Un MACE (Major Adverse Cardio-vascular Events) est défini comme la survenue d'un décès d'origine cardiaque ou d'un œdème aigu du poumon ou d'un trouble du rythme nécessitant une cardioversion ou d'un accident vasculaire cérébrale ou d'un syndrome coronarien aigu.

Un évènement indésirable grave (EIG) est défini, après le début du Lévosimendan, par le recours à une épuration extra-rénale ou à une assistance cardiaque mécanique ou la survenue d'une hémorragie digestive ou d'un choc septique ou de tout autre évènement engageant le pronostic vital ou d'un décès d'origine non cardiaque.

Recueil de données

A partir du dossier informatisé, du dossier papier ainsi que des feuilles journalières de réanimation ont été recueillis: Données démographiques (âge, sexe); Durée de séjour à l'hôpital, enUSIC, en réanimation; Motif d'admission; Présence d'un choc cardiogénique à l'admission (si oui: début des symptômes); Prescription de Lévosimendan (indication, dose, durée); Prescription concomitante d'inotrope (nom, dose maximale, durée d'administration); Fibrillation atriale chronique connue; Traitement par Amiodarone préalable; Épuration extra-rénale préexistante (si oui: date début/fin, durée); Assistance cardiaque mécanique préexistante (si oui: date début/fin, type, durée); Décès durant l'hospitalisation (si oui: cause).

Les scores suivants ont été calculés: IGS2 et SOFA à l'entrée en réanimation ou enUSIC selon le lieu de la première administration, SOFA au début de la cure de Lévosimendan, puis, à 3 jours et à 7 jours.

Des données de tolérance ont été recueillies: Hypotension artérielle significative (délai de survenue, durée, besoin en noradrénaline); Fibrillation atriale (Durée, Cardio-version électrique, FA persistante); Survenue d'un effet indésirable grave (Date début/fin, Durée); Survenue d'un MACE. Le recueil des EIG et MACE était exhaustif, il ne tenait pas compte d'une appréciation de causalité avec le Lévosimendan.

Ont également été collectés, des paramètres hémodynamiques et biologiques après le début du Lévosimendan. Les valeurs minimales et maximales, par jour, durant une période de 7 jours, après le début du Lévosimendan concernant: PAM; Pression pulsée; Dose de noradrénaline; Dose de vasopressine; Débit ECMO; Débit Impella; Lactate sanguin.

Le suivi était réalisé à 30 jours (+/- 15 jours) et à 90 jours (+/- 15 jours) après la première sortie de l'hôpital, soit par analyse d'un dossier médical informatisé (consultation ou hospitalisation), soit par appel téléphonique du patient ou de la famille dans le cas où aucun dossier n'était disponible.

Les données de suivi recueillies étaient : Hospitalisation durant les 30 et 90 jours suivant la première sortie de l'hôpital (si oui : durée, motif, administration de Lévosimendan) ; Décès (si oui : date, cause).

Analyses statistiques

L'analyse des données décrit la population totale (réanimation etUSIC) et par groupe réanimation ouUSIC, sans réaliser de comparaison entre ces 2 groupes car les patients n'ont pas le même niveau de gravité par nature. Deux analyses sont réalisées :

- une analyse par patient. Les analyses en sous-groupe sont réalisées selon le lieu de la première injection de Lévosimendan.
- une analyse par cure de Lévosimendan.

Les critères décrivant le devenir, l'hospitalisation, les complications etEIG étaient analysés dans la cohorte de patients. Les critères relatant l'effet hémodynamique et la tolérance au cours des 7 premiers jours étaient analysés pour l'ensemble des cures de Lévosimendan.

Toutes les données sont présentées en valeurs absolues et pourcentage (%) pour les variables qualitatives ou en médianes et écarts interquartiles (EI) pour les variables quantitatives, compte tenu du faible effectif de notre étude. Pour les mesures répétées, une analyse de variance (ANOVA) est réalisée avec correction de Bonferoni pour les comparaisons multiples. Une estimation des données manquantes par la méthode des moyennes a été réalisée pour permettre l'analyse des mesures répétées de pression artérielle et de lactate. Les patients avec des données manquantes sur les mesures répétées duSOFA étaient exclus de l'ANOVA.

La majorité des variables ne se distribuant pas selon la loi normale, les comparaisons étaient réalisées par des tests non paramétriques (test de Friedman pour le SOFA et test de Wilcoxon pour la FeVG). Un seuil de significativité était retenu pour des valeurs de $p < 0,05$. Les analyses ont été effectuées sous GraphPad Prism et XLStat.

Résultats

Parmi les 49 patients ayant reçu un traitement par Lévosimendan, entre Février 2020 et Novembre 2020, 48 patients ont été inclus dans l'analyse après exclusion d'un patient de réanimation par manque de donnée. Parmi les 48 patients, 8 patients ont reçu 2 cures de Lévosimendan, donc au total, 56 cures de Lévosimendan ont été analysées (Figure 1). Parmi les 48 patients, 34 ont reçu leur première injection en réanimation et 14 en USIC. Parmi les 56 cures, 42 ont eu lieu en réanimation, 14 en USIC. Toutes les réinjections ont eu lieu en réanimation.

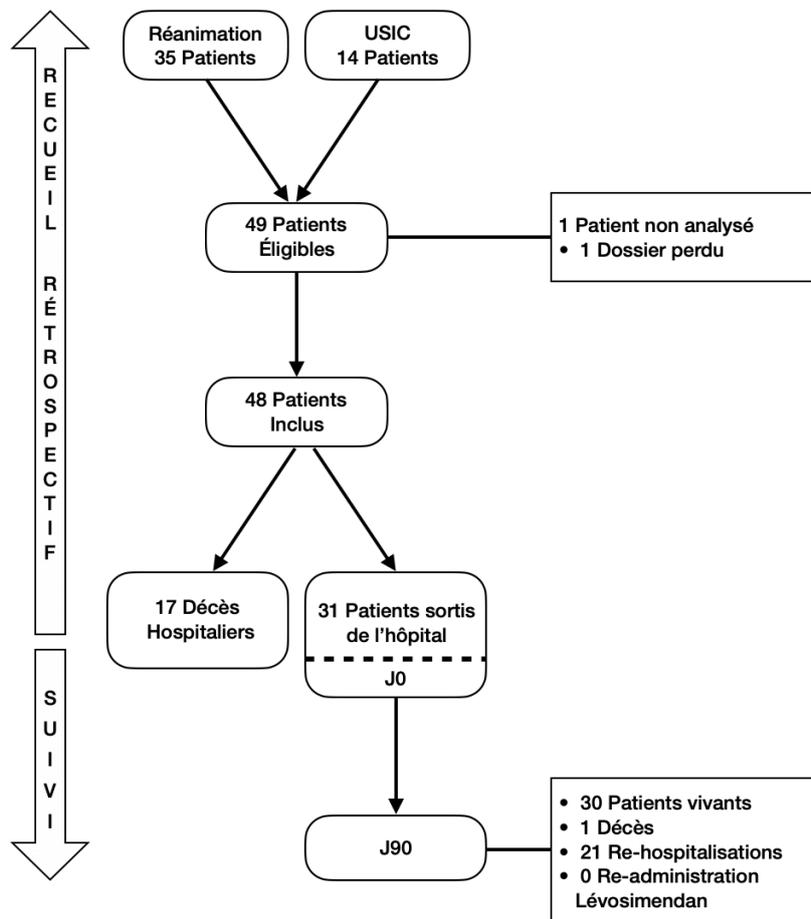


Figure 1 : Diagramme de flux

Caractéristiques de la population

Les caractéristiques détaillées de la population sont présentées dans le Tableau 1. Le sexe masculin était le plus représenté (69%). Les scores SOFA et IGS2 d'admission semblaient plus élevés dans la sous-population de réanimation (62 [49-75] et 10 [9-12] respectivement contre 38 [35-43] et 5 [3-7] enUSIC). Tous les patients étaient en choc cardiogénique à l'admission.

Dans la majorité des cas, la cure de Lévosimendan s'est déroulée sur 24 heures. Six cures de Lévosimendan ont vu leur débit de perfusion diminué ou arrêté précocement. Aucun patient n'a reçu de dose de charge. L'ensemble des patients sous ACM ou EER avant la cure de Lévosimendan appartenaient au groupe réanimation.

Critères de jugement principaux

Les résultats du critère hémodynamique et de récupération myocardique sont présentés dans le tableau 2.

Parmi les 56 cures de Lévosimendan, le critère d'amélioration hémodynamique à 7 jours est retenu au décours de 35 cures (62,5%) dont 23 (55%) avaient eu lieu en réanimation et 12 (86 %) enUSIC.

Au sein de notre cohorte de 48 patients, la récupération myocardique à 30 jours est observée chez 25 patients (52%) dont 15 (44%) patients appartenant au groupe réanimation et 10 (71%) appartenant au groupeUSIC.

Modalités d'utilisation du Lévosimendan

Les indications principales des cures de Lévosimendan sont rapportées dans le tableau 3.

En réanimation, l'indication du Lévosimendan est dominée par le sevrage d'ECMO à plus de 60 %. EnUSIC, la seule indication est le choc cardiogénique avec ou sans décompensation d'une insuffisance cardiaque.

La perfusion de Lévosimendan était débutée, en médiane, à 4 jours du début du choc cardiogénique et à 3 jours de la pose d'une assistance circulatoire mécanique. Le score SOFA à l'initiation du Lévosimendan était similaire au score SOFA d'admission. La posologie médiane de Lévosimendan était supérieure en réanimation qu'enUSIC (0,14 [0,12-0,17] $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ versus 0,10 [0,10-0,10] $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $p < 0,0001$) (Tableau 4).

Sur l'ensemble des cures de Lévosimendan, 84% d'entre elles étaient associées à un soutien inotrope ou vasopresseur, 40% par Dobutamine et 74% par Noradrénaline ou à une ACM (55% des cures) (Tableau 5).

Réponse hémodynamique

Les données hémodynamiques sont disponibles uniquement pour les patients de réanimation (Figure 2 à 5).

Les données hémodynamiques étaient significativement améliorées entre J -1 et J3 de l'administration de Lévosimendan en ce qui concerne, la pression pulsée maximale ($p=0,009$), le débit maximal d'ACM ($p < 0,0001$) et la dose maximale de noradrénaline ($p=0,002$). Il n'y avait pas de modification significative de la PAM ou du lactate artériel dans les sept premiers jours suivant la cure de Lévosimendan.

La FeVG était significativement améliorée, entre la première et la dernière mesure, au cours des sept premiers jours suivant la cure de Lévosimendan (15% [10%-30%] versus 30% [18%-40%], $p = 0,001$).

Le score SOFA J3 et J7 de la cure de Lévosimendan était significativement diminué par rapport à l'admission (10 [9-11] à l'admission versus 7 [4,5-10] à J3 et 7 [4-10] à J7, $p < 0,05$).

Devenir après Lévosimendan

Les résultats sur l'évolution des patients sont présentés dans les Tableaux 6 et 7.

Le sevrage de l'ACM avait lieu, en médiane, à 3 [2-6] jours de la cure de Lévosimendan, la Dobutamine était sevrée à 1 [0,5-2] jours. Trente-et-uns patients sont sortis de l'hôpital, 17 sont décédés. Aucun patient n'est décédé dans les 30 premiers jours suivant la sortie. Un patient est décédé entre le 30^{eme} et le 90^{eme} jour suivant la sortie.

Tolérance

Les données de tolérance sont présentées dans le Tableau 8.

Dans 90% des cas, les hypotensions avaient lieu dans les 3 jours suivant le début de la cure. Toutes les hypotensions, en réanimation, ont nécessité l'introduction ou une augmentation de Noradrénaline, contre 71% des hypotensions enUSIC. Quatre hypotensions ont nécessité le recours à la vasopressine, uniquement en réanimation. Quatre fibrillations auriculaires, mal tolérées, ont nécessité le recours à une cardioversion électrique.

Dans notre étude, 43 patients ont présenté au moins un évènement indésirable grave (EIG). Parmi ceux-ci, 19 patients ont eu un évènement côté en MACE : 11 décès d'origine cardiaque, 6 troubles du rythme ayant nécessité une cardioversion, 1 AVC, 1 œdème aigu du poumon. Les autres EIG relevés étaient : 7 décès d'origine non cardiaque, 5 chocs septiques, 3 mises en place d'ACM, 3 recours à une épuration extra-rénale, 3 épisodes d'hémorragie digestive et 3 troubles du rythme grave.

Discussion

Les données rétrospectives de notre cohorte de patients ayant reçu une administration de Lévosimendan, en réanimation chirurgicale ou en soins intensifs cardiologiques, suggèrent une possible amélioration hémodynamique à sept jours et une récupération d'une fonction myocardique permettant une autonomie sur cœur natif à 30 jours de l'initiation d'une cure de Lévosimendan.

Notre cohorte regroupe des patients hospitalisés en soins critiques, sur une période de Février 2020 et Novembre 2020. Du fait d'un profil très différent des patients issus de la réanimation et de l'USIC, la réalisation de tests comparatifs entre ces deux groupes n'est pas appropriée. Il est pourtant utile de décrire séparément les profils de ces deux catégories de patients qui peuvent également passer d'une unité à l'autre en fonction de l'évolution de l'état de choc.

En condition réelle d'utilisation, dans notre cohorte, le Lévosimendan était prescrit exclusivement chez des patients en choc cardiogénique et, majoritairement sous assistance circulatoire mécanique en réanimation. L'origine ischémique de ce choc cardiogénique ou décompensation cardiaque, ici à 33%, était retrouvée dans une proportion similaire à celle décrite dans la littérature (2). Le Lévosimendan était introduit chez des patients graves, avec une mortalité prédite par le score IGS2 à l'admission de 72% en réanimation et de 22 % en USIC.

Actuellement, le Lévosimendan demeure un traitement de deuxième intention dans l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque décompensée, hormis dans la situation particulière d'un patient traité par bêtabloquant au long cours où le Lévosimendan a fait preuve d'une supériorité en comparaison à la Dobutamine (30,31). Grâce à sa pharmacocinétique particulière, il pourrait y avoir une indication à des cures répétées chez les patients en insuffisance cardiaque chronique évoluée, en attente de greffe ou de suppléance mécanique, afin de réduire les ré-hospitalisations. Dans le choc cardiogénique, la littérature n'a pas pu affirmer son intérêt de manière formelle. Son utilité dans le sevrage des ECMO VA en réanimation est à l'étude et fait actuellement l'objet d'un PHRC. En chirurgie cardiaque, l'intérêt du Lévosimendan a été évalué

en prophylaxie du syndrome de bas débit post-opératoire (LCOS), mais les études récentes de bonne puissance n'ont pas permis de prouver sa supériorité en termes de protection myocardique (26,28). Seules une étude post-hoc et une méta-analyse suggèrent une diminution de la mortalité en chirurgie de pontage coronaire isolé (29,32). En traitement du LCOS, le Lévosimendan n'a pas non plus fait preuve de son efficacité sur la mortalité (27). Dans notre cohorte monocentrique, les résultats montrent que malgré l'absence d'AMM, il est largement utilisé pour le sevrage de l'ECMO VA et le traitement du choc cardiogénique.

La posologie du Lévosimendan correspondait, dans notre cohorte, aux recommandations de la littérature qui préconisent une initiation, avec ou sans dose de charge, suivi d'une perfusion continue de 0,1 à 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Cependant, la posologie utilisée en réanimation était significativement supérieure à celle administrée en USIC tandis que les patients semblaient moins à risque d'une hypotension sévère. Il n'y a pas de recommandation précise, dans la littérature, sur le délai d'administration du Lévosimendan par rapport au début du choc cardiogénique ou de la pose d'une ACM. Son initiation est en générale limitée par la vasoplégie initiale qui semble freiner l'utilisation du Lévosimendan. Dans notre série, la cure de Lévosimendan était débutée, en médiane, à 4 jours du début du choc cardiogénique et à 3 jours de la pose d'une ACM. Dans la littérature, les complications sous ACM et en particulier sous ECMO-VA augmentent avec la durée de l'assistance et viennent grever le pronostic. Ceci suggère qu'une récupération myocardique rapide est un facteur de meilleur pronostic et peut expliquer le délai d'initiation précoce du Lévosimendan (33).

Concernant l'évolution des paramètres hémodynamiques, on a observé une amélioration à 3 jours du début de la cure de Lévosimendan, avec notamment une diminution des débits d'assistance circulatoire, une augmentation de la pression pulsée maximale (reflet d'une augmentation du volume d'éjection cardiaque), et une diminution des doses de Noradrénaline nécessaires au maintien d'une perfusion correcte. Ces résultats sont en accord avec la littérature qui montre, à 3 jours du début de la perfusion, une concentration maximale de métabolites actif du Lévosimendan et une amélioration des paramètres hémodynamiques (18,34). L'absence de variation significative de la PAM aussi bien que des doses de Noradrénaline au cours des 7 premiers jours à partir de l'administration du Lévosimendan est un élément globalement rassurant même si ponctuellement de nombreux épisodes d'hypotension sont relevés.

L'incidence de survenue d'une fibrillation auriculaire de novo, proche de 30%, est proche de celle observée dans de nombreuses études en réanimation sous catécholamines comme en postopératoire de chirurgie cardiaque allant de 10 à 60% (35,36).

Nous avons également constaté une amélioration de la fraction éjection du ventricule gauche échographique, à nuancer avec l'interférence entre les ACM et les variations des conditions de charge ventriculaires influençant les mesures échographiques. Il est intéressant de noter un taux de récupération myocardique à 30 jours proche des 50% malgré la sévérité initiale. Ce critère permet d'évaluer le potentiel de préservation de la fonction cardiaque native qui limite ou repousse ainsi le recours à des thérapeutiques rares telles que la transplantation cardiaque ou couteuses telles que les assistances cardiaques de longue durée.

La mortalité reste élevée (47% pour les patients de réanimation) dans cette cohorte de patients très sévères avec des prédictions de survie basées sur les scores à l'admission très faibles, inférieure à 30% pour les patients de réanimation. La mortalité du choc cardiogénique reste proche des 50% malgré le recours à l'ECMO (37).

Limites de l'étude

Il s'agit d'un extrait monocentrique d'une cohorte multicentrique avec un effectif limité mais représentatif de l'activité réalisée sur notre centre sur la période écoulée avec très peu d'exclusions. De plus, la collection de données initialement prévue en prospectif a finalement dû être réalisée en rétrospectif pour la plupart des données à cause du contexte sanitaire de pandémie à SARS-CoV2. On peut également soulever l'hétérogénéité de notre cohorte qui regroupe deux populations de gravité très différente, et la disproportion de ses effectifs qui tend à attirer les résultats vers ceux de la population de réanimation. Les patients issus de la réanimation et de l'USIC ne sont manifestement pas comparables et il n'y a pas possibilité de juger de l'efficacité du traitement par rapport à un comparateur. Cependant, l'objectif était de décrire les pratiques actuelles avec le Lévosimendan ainsi que la réponse au traitement et sa tolérance dans les conditions actuelles d'utilisation. Il existe un biais de sélection des patients qui reçoivent ce traitement en fonction des stratégies individuelles de prise en charge décidée

par l'équipe médicale. En pratique, il s'agit souvent d'un traitement de seconde ligne ou de recours après échec des stratégies initiales.

Conclusion

Cette étude rétrospective suggère, dans le contexte du choc cardiogénique, une amélioration hémodynamique à 7 jours et une récupération au moins partielle de la fonction myocardique à 30 jours de l'initiation d'une cure de Lévosimendan pour une large proportion de patients. Il est cependant impossible de conclure devant l'absence de groupe contrôle. L'utilisation majoritaire du Lévosimendan en réanimation pour le sevrage d'ECMO VA souligne l'importance d'études prospectives multicentriques randomisées telles que l'étude Lévo-ECMO pour valider ou non cette pratique.

ANNEXES

Tableau 1 : Caractéristique de la population

N (Patient)	Population Générale 48	Réanimation 34	USIC 14
Sexe (Mâle), n (%)	33 (69 %)	21 (62 %)	12 (85 %)
Âge (ans)	62 (54-71)	62 (52-71)	63 (42-70)
IMC	24 (23-29)	26 (23-29)	23 (21-25)
Antécédents			
Insuffisance cardiaque (FeVG <50%)	13 (27 %)	7 (21 %)	6 (43 %)
IDM	16 (33%)	12 (35 %)	4 (29 %)
Pacemaker/DAI	8 (17 %)	4 (12 %)	4 (29 %)
HTA	18 (38 %)	14 (41 %)	4 (29 %)
Diabète	15 (31 %)	12 (35 %)	3 (21 %)
Fibrillation auriculaire	5 (10 %)	3 (9 %)	2 (14 %)
Traitements habituels			
IEC / ARA2	12 (25 %)	7 (21 %)	5 (36 %)
Béta-bloquant	22 (46 %)	16 (47 %)	6 (43 %)
Diurétique	19 (40 %)	11 (32 %)	8 (57 %)
Entresto	4 (8 %)	3 (9 %)	1 (7 %)
Inhibiteur calcique	3 (6 %)	3 (9 %)	0 (0 %)
Raisons d'admission			
Médicale	37 (77 %)	24 (71 %)	13 (93%)
Ischémique	16 (33 %)	11 (32 %)	5 (36 %)
Rythmique	9 (19%)	7 (21 %)	2 (14 %)
Dilatée	5 (10 %)	2 (6 %)	3 (21 %)
Septique	4 (8 %)	4 (12 %)	0 (0 %)
Valvulaire	3 (6 %)	2 (6 %)	1 (7 %)
Congénitale	3 (6 %)	0 (0 %)	3 (21 %)
Myocardite	1 (2 %)	1 (3 %)	0 (0 %)
Chirurgicale	8 (17 %)	7 (21 %)	1 (7 %)
Autre	3 (6 %)	3 (9 %)	0 (0 %)
Score d'entrée			
IGS2		62 (49-75)	38 (35-43)
SOFA		10 (9-12)	5 (3-7)
Suppléance pré-lévosimendan			
EER	11 (20 %)	11 (100 %)	0 (0 %)
Durée EER (jours)	11 (6-13)	11 (6-13)	
ACM	28 (58 %)	28 (100%)	0 (0 %)
Durée ACM (jours)	9 (5-11)	9 (5-11)	
Première injection Lévosimendan			
Réanimation	34 (70 %)		
USIC	14 (30 %)		

Valeurs sont exprimées en nombre (pourcentage) ; Médiane (IQR 25-75)

IDM Infarctus du myocarde, HTA Hypertension artérielle, EER Épuration extra-rénale, ACM Assistance cardiaque mécanique, IMC Index de masse corporelle, IEC Inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA2 Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2, USIC Unité de soins intensifs cardiologiques

Tableau 2 : Critère hémodynamique et critère de récupération myocardique

N (Cure)	Population Générale 56	Réanimation 42	USIC 14
Critère Hémodynamique à J7			
Succès	35 (62,5 %)	23 (55 %)	12 (86 %)
Échec	21 (37,5 %)	19 (45 %)	2 (14 %)
N (Patient)	Population Générale 48	Réanimation 34	USIC 14
Récupération Myocardique à J30			
Succès	25 (52 %)	15 (44 %)	10 (71 %)
Échec	23 (48 %)	19 (56 %)	4 (29 %)

Valeurs sont exprimées en nombre (pourcentage)

J0 représentant le début de la cure de Lévosimendan, USIC unité de soins intensifs cardiologiques

Tableau 3 : Indications du Lévosimendan

N (Cure)	Population Générale 56	Réanimation 42	USIC 14
Indication Lévosimendan			
Hors ACM			
Choc cardiogénique / Décompensation insuffisance cardiaque	20 (36 %)	6 (14 %)	14 (100 %)
Syndrome de bas débit post-opératoire	3 (5 %)	3 (7 %)	0 (0 %)
Sous ACM			
Sevrage ECMO	27 (48 %)	27 (64 %)	0 (0 %)
Augmentation Qc natif / Sevrage Dobutamine	6 (11 %)	6 (14 %)	0 (0 %)

Valeurs sont exprimées en nombre (pourcentage)

ACM Assistance cardiaque mécanique, Qc Débit cardiaque

Tableau 4 : Données pratiques d'utilisation du Lévosimendan

N (Patient)	Population Générale 48	Réanimation 34	USIC 14
Début ACM – J0 Lévosimendan (jour)			
		3 (1-5)	
Début CC – J0 Lévosimendan (jour)			
	4 (3-7)	4 (3-7)	5 (3-10)
SOFA J0 Lévosimendan			
		9 (8-11)	5 (4-7)
Débit Massique Lévosimendan ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)			
	0,12 (0,10-0,16)	0,14 (0,12-0,17)	0,10 (0,10-0,10)
Réinjection Lévosimendan			
	8 (17 %)	6 (18 %)	2 (14 %)

Valeurs sont exprimées en nombre (pourcentage) ; Médiane (IQR 25-75)

ACM Assistance cardiaque mécanique, CC choc cardiogénique

Tableau 5 : Amines concomitantes au Lévosimendan

N (Cures)	Population Générale 56	Réanimation 42	USIC 14
Amine Per-Lévosimendan			
Amine	46 (84 %)	34 (83 %)	12 (86 %)
Dobutamine	22 (40 %)	13 (32 %)	9 (64 %)
Noradrénaline	41 (74 %)	32 (78 %)	9 (64 %)

Valeurs sont exprimées en nombre (pourcentage)

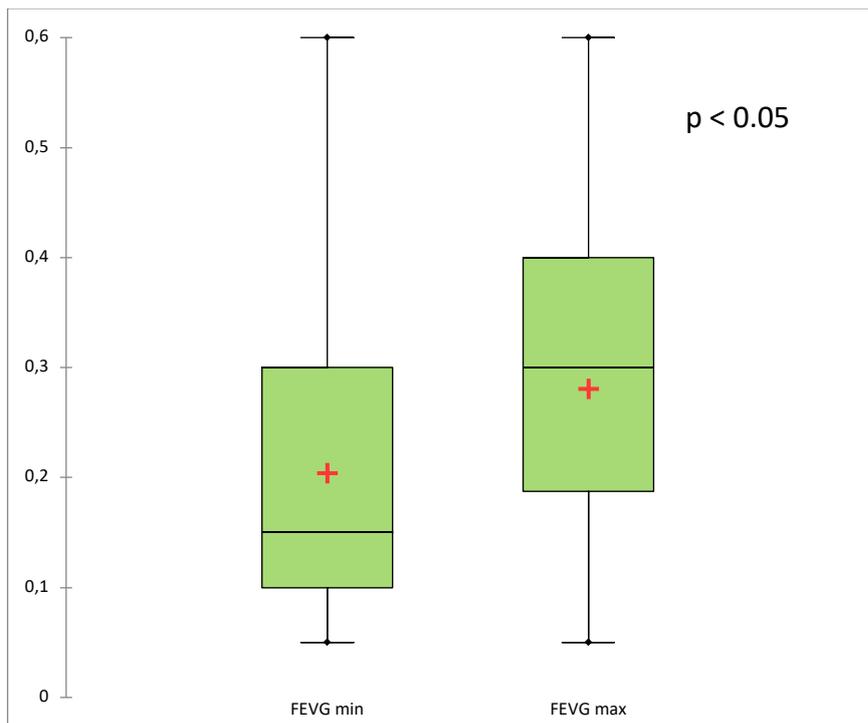


Figure 2 : Fraction d'éjection du ventricule gauche minimale et maximale (%), entre J0 et J7 du début de la cure de Lévosimendan.

FeVG Fraction éjection du ventricule gauche

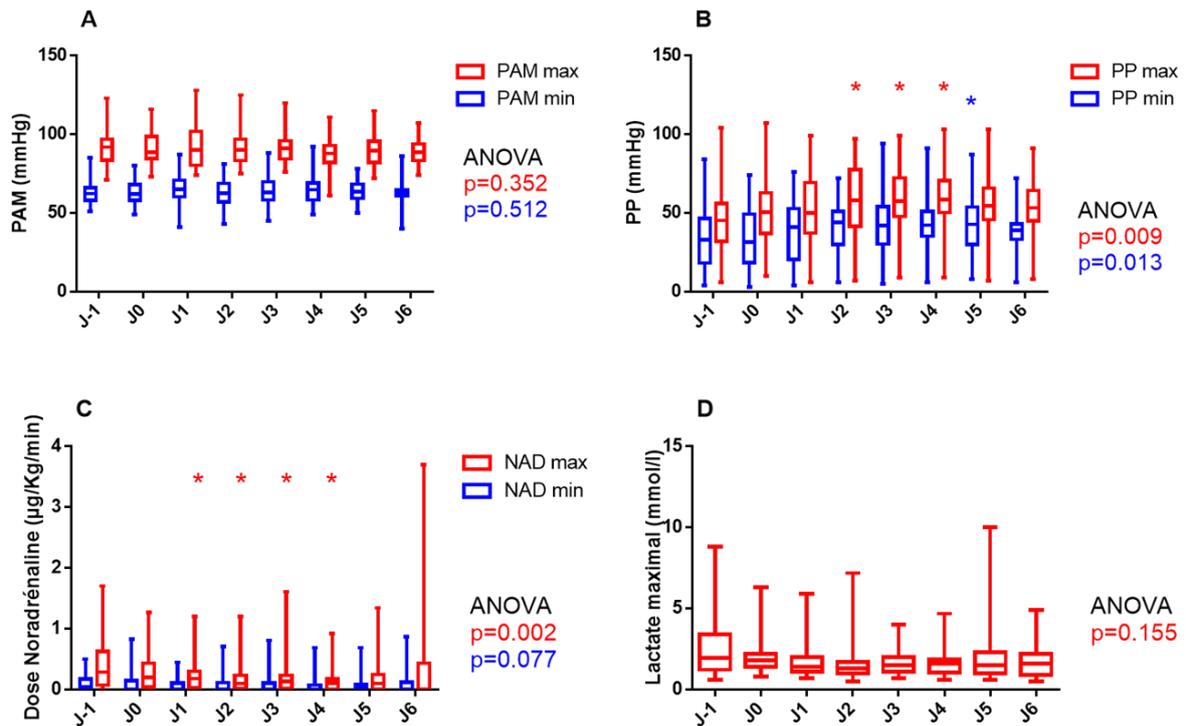


Figure 3 : Données hémodynamiques, dose de Noradrénaline et représentées par leur minimum et maximum par jour et valeur maximale de lactate, pendant 7 jours, de J -1 à J6 de l'initiation de la cure de Lévosimendan.

** p < 0,05*

Pressions artérielles moyennes (en mmHg, Pressions artérielles pulsées (en mmHg)

Dose de Noradrénaline (en µg/kg/min) , Lactate Artériel (en mmol/L)

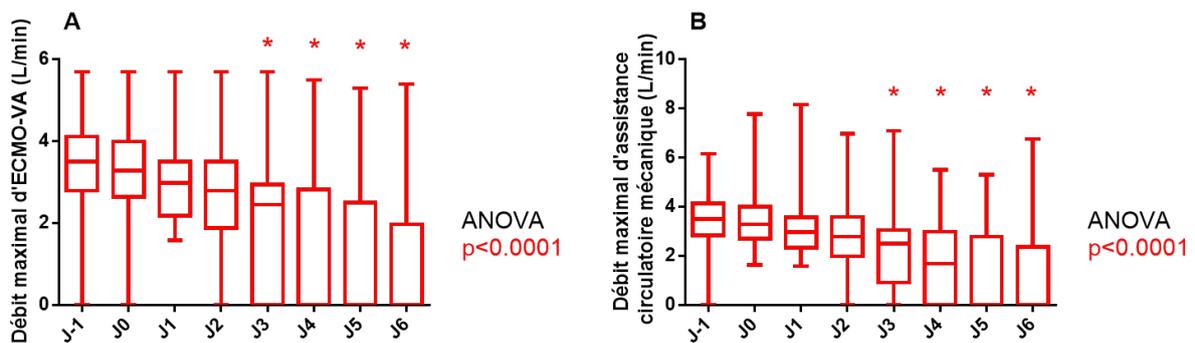


Figure 4 : Débit maximal d'ECMO-VA et d'assistance circulatoire mécanique, représentant en pratique la combinaison du débit d'ECMO-VA et d'Impella, (en L/min) par jour, pendant 7 jours, de J -1 à J6 de l'initiation de la cure de Lévosimendan.

** p < 0,05*

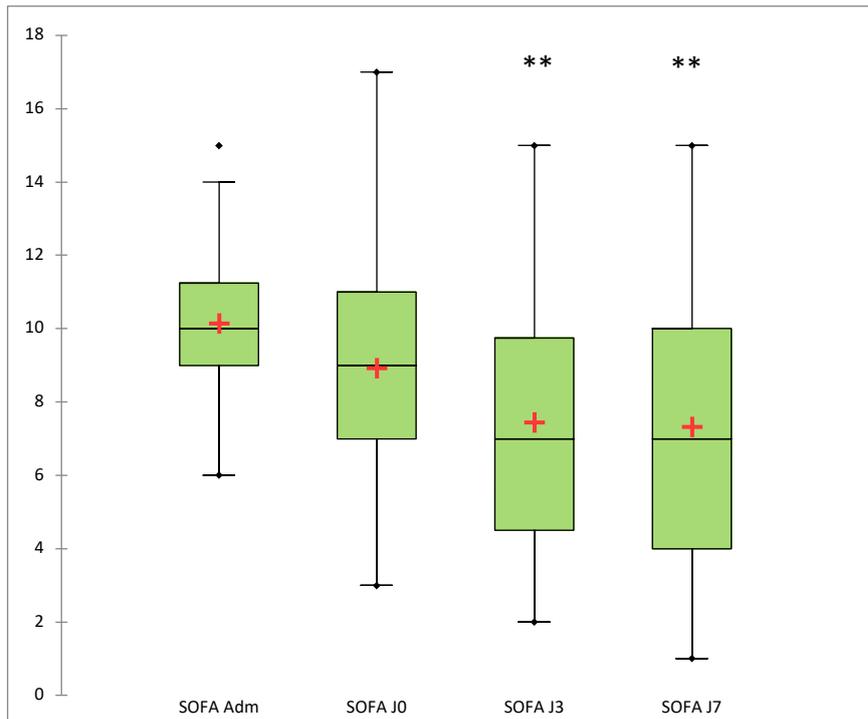


Figure 5 : SOFA à l'admission, puis à J0, J3 et J7 de l'initiation de la cure de Lévosimendan.
 ** $p < 0,05$ pour une comparaison avec le SOFA d'admission
 SOFA Sepsis-related Organ Failure Assessment

Tableau 6 : Devenir

N (Patient)	Population Générale 48	Réanimation 34	USIC 14
Durée Hospitalisation (jours)	23 (11-31)	26 (17-42)	11 (6-27)
Décès Intra-Hospitalier	17 (35 %)	16 (47 %)	1 (7 %)
Sortie de l'Hôpital (J0)	31 (65 %)	18 (53 %)	13 (93 %)
dont ré-hospitalisation à J30	9 (29 %)	2 (11 %)	7 (54 %)
dont ré-hospitalisation à J90	12 (40 %)	9 (50 %)	3 (25 %)
Survie à J90	30 (62 %)	18 (53 %)	12 (86 %)

Valeurs sont exprimées en nombre (pourcentage) ; médiane (IQR 25-75)
 * Nombre de jours passées en dehors de l'hôpital à J30 et à J90 de la cure de lévosimendan

Tableau 7 : Jours libres d'hospitalisation

N (Patient)	Population Générale 48	Réanimation 34	USIC 14
Jours libres d'hospitalisation à J30 *	0 (0-13)	0 (0-5)	1 (12-20)
Jours libres d'hospitalisation à J90 *	43 (0-71)	0 (0-65)	70 (58-76)

Valeurs sont exprimées en médiane (IQR 25-75)

* Nombre de jours passées en vie et en dehors de l'hôpital à J30 et à J90 de la cure de lévosimendan

Tableau 8 : Tolérance précoce et effets indésirables

N (Cure)	Population Générale 56	Réanimation 42	USIC 14
Hypotension J0-J7	37 (67 %)	30 (73 %)	7 (50 %)
FA J0-J7	15 (27 %)	11 (27 %)	4 (29 %)
N (Patient)	Population Générale 48	Réanimation 34	USIC 14
EIG	24 (50 %)	22 (64 %)	2 (14 %)
MACE	19 (40 %)	18 (52 %)	1 (7 %)

Valeurs exprimées en nombres (pourcentage)

FA Fibrillation auriculaire, EIG Évènement indésirable grave, MACE Major adverse cardiovascular event

BIBLIOGRAPHIE

1. Jentzer JC, Ahmed AM, Vallabhajosyula S, Burstein B, Tabi M, Barsness GW, et al. Shock in the cardiac intensive care unit: Changes in epidemiology and prognosis over time. *Am Heart J.* févr 2021;232:94-104.
2. 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.* mai 2019;112(5):343-53.
3. 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. *European Heart Journal.* 14 juill 2016;37(27):2129-200.
4. Levy B, Bastien O, Karim B, Benjelid K, Cariou A, Chouihed T, et al. Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock. *Ann Intensive Care.* déc 2015;5(1):52.
5. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med.* mars 2012;38(3):359-67.
6. Pollesello P, Ovaska M, Kaivola J, Tilgmann C, Lundström K, Kalkkinen N, et al. Binding of a new Ca²⁺ sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study. *J Biol Chem.* 18 nov 1994;269(46):28584-90.
7. Haikala H. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* sept 1995;27(9):1859-66.
8. Haikala H. Troponin C-mediated Calcium Sensitization by Levosimendan Accelerates the Proportional Development of Isometric Tension. :11.
9. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation.* 31 oct 2000;102(18):2222-7.
10. Givertz MM, Andreou C, Conrad CH, Colucci WS. Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction: alteration of force-frequency and relaxation-frequency relationships. *Circulation.* 13 mars 2007;115(10):1218-24.

11. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti J, Karanko M, Iida H, et al. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* nov 2000;68(5):522-31.
12. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Effects of levosimendan and milrinone on oxygen consumption in isolated guinea-pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* avr 2004;43(4):555-61.
13. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol.* 27 août 1997;333(2-3):249-59.
14. De Witt BJ, Ibrahim IN, Bayer E, Fields AM, Richards TA, Banister RE, et al. An analysis of responses to levosimendan in the pulmonary vascular bed of the cat. *Anesth Analg.* juin 2002;94(6):1427-33, table of contents.
15. Szilágyi S, Pollesello P, Levijoki J, Kaheinen P, Haikala H, Edes I, et al. The effects of levosimendan and OR-1896 on isolated hearts, myocyte-sized preparations and phosphodiesterase enzymes of the guinea pig. *Eur J Pharmacol.* 13 févr 2004;486(1):67-74.
16. Antila S, Kivikko M, Lehtonen L, Eha J, Heikkilä A, Pohjanjousi P, et al. Pharmacokinetics of levosimendan and its circulating metabolites in patients with heart failure after an extended continuous infusion of levosimendan. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2004;57(4):412-5.
17. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikäinen PJ. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol.* janv 2002;42(1):43-51.
18. 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.* janv 2007;9(1):75-82.
19. Antila S, Sundberg S, Lehtonen LA. Clinical pharmacology of levosimendan. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(7):535-52.
20. Takahashi R, Talukder MA, Endoh M. Inotropic effects of OR-1896, an active metabolite of levosimendan, on canine ventricular myocardium. *Eur J Pharmacol.* 14 juill 2000;400(1):103-12.
21. ZIMINO (lévosimendan), stimulant cardiaque [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2629887/fr/zimino-levosimendan-stimulant-cardiaque

22. 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*. sept 2002;23(18):1422-32.
23. 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*. 20 juill 2002;360(9328):196-202.
24. 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*. 2 mai 2007;297(17):1883-91.
25. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail*. avr 2013;1(2):103-11.
26. 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*. 25 mai 2017;376(21):2032-42.
27. 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*. 25 mai 2017;376(21):2021-31.
28. 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*. 8 août 2017;318(6):548-56.
29. Wang W, Zhou X, Liao X, Liu B, Yu H. The efficacy and safety of prophylactic use of levosimendan on patients undergoing coronary artery bypass graft: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth*. août 2019;33(4):543-50.
30. Bergh C-H, Andersson B, Dahlström U, Forfang K, Kivikko M, Sarapohja T, et al. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. *Eur J Heart Fail*. avr 2010;12(4):404-10.
31. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail*. mars 2009;11(3):304-11.

32. van Diepen S, Mehta RH, Leimberger JD, Goodman SG, Fremes S, Jankowich R, et al. Levosimendan in patients with reduced left ventricular function undergoing isolated coronary or valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juin 2020;159(6):2302-2309.e6.
33. Smith M, Vukomanovic A, Brodie D, Thiagarajan R, Rycus P, Buscher H. Duration of veno-arterial extracorporeal life support (VA ECMO) and outcome: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. *Crit Care.* 6 mars 2017;21(1):45.
34. Gaudard P, Cloarec S, Eliet J, David H, Colson P. OP05-2 - Early versus late treatment with levosimendan during temporary mechanical circulatory support. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 1 août 2018;32:S48-9.
35. Moss TJ, Calland JF, Enfield KB, Gomez-Manjarres DC, Ruminski C, DiMarco JP, et al. New-Onset Atrial Fibrillation in the Critically Ill. *Crit Care Med.* mai 2017;45(5):790-7.
36. Peretto G, Durante A, Limite LR, Cianflone D. Postoperative arrhythmias after cardiac surgery: incidence, risk factors, and therapeutic management. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:615987.
37. El Sibai R, Bachir R, El Sayed M. ECMO use and mortality in adult patients with cardiogenic shock: a retrospective observational study in U.S. hospitals. *BMC Emerg Med.* 4 juill 2018;18(1):20.

SERMENT

⚕ En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

⚕ Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

⚕ Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

⚕ Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

⚕ Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.

Étude observationnelle d'évaluation de l'utilisation clinique du Lévosimendan : Extrait mono-centrique du registre prospectif national France-Lévo.

Introduction :

La place du Lévosimendan dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du choc cardiogénique reste encore à définir. L'HAS a demandé, en 2016, la mise en place d'un registre national de données, post-mise sur le marché.

Cet extrait mono-centrique a permis de décrire les profils cliniques de base, la gestion et les résultats des patients traités par Lévosimendan, dans des conditions réelles d'utilisation en réanimation et en soins intensifs cardiologiques.

Méthodes :

Pendant une période de 8 mois, de Février à Novembre 2020, sur l'ensemble des patients ayant reçu du Lévosimendan en réanimation chirurgicale et en soins intensifs cardiologique à Montpellier, nous avons recueilli de manière rétrospective des données d'utilisation, de sécurité et de résultats cliniques, associé à un suivi prospectif de 30 et 90 jours après la sortie d'hospitalisation. Les critères d'évaluation principaux étaient l'amélioration hémodynamique définie par le statut vivant sans assistance cardiaque mécanique et sans amine à 7 jours de la cure de Lévosimendan et la récupération myocardique à distance définie comme le statut vivant, non greffé, sans assistance cardiaque mécanique à 30 jours de la cure de Lévosimendan.

Résultats :

Les données de 48 patients (34 issus de réanimation, 14 d'USIC) et de 56 cures de Lévosimendan ont été analysées. Tous les patients étaient en choc cardiogénique. À 7 jours du début du Lévosimendan, on observait un succès hémodynamique chez 35 patients (62,5 %). À 30 jours du début du Lévosimendan, on observait une récupération myocardique chez 25 patients (52 %). L'indication principale était le sevrage d'ECMO en réanimation, et le choc cardiogénique enUSIC. La cure était débutée, en médiane, à 4 [3-7] jours du début du choc cardiogénique et à 3 [1-5] jours de la pose d'une assistance cardiaque mécanique.

Conclusion :

L'analyse de notre cohorte de patients recevant une perfusion continue de 24 heures de Lévosimendan, suggère une amélioration hémodynamique à 7 jours et une récupération myocardique partielle à 30 jours de la cure. Nos résultats seront à confronter avec les projets actuels France-Lévo et Lévo-ECMO.

Mots clés : *Lévosimendan, Choc cardiogénique, Réanimation, Indication, Soins intensifs, Tolérance.*