

Place du Levosimendan dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

Use of Levosimendan in the treatment of heart failure

Ghariani Anis¹, Allouche Emna², Elheraiech Aymen¹, Ben Ahmed Habib², Neffat Elyes¹, Bezdeh Leila²

1. *Servie de cardiologie sahloul sousse*

2. *Servie de cardiologie hopital charle nicolle*

RÉSUMÉ

Introduction : Le levosimendan est un nouveau inotrope qui augmente la contractilité cardiaque sans augmenter la consommation d'oxygène.

Objectif : Décrire l'efficacité clinique, biologique et échographique du Levosimendan.

Méthodes : Nous avons inclus six patients hospitalisés à notre service entre janvier et décembre 2019, ayant reçu une cure de Levosimendan.

Résultats : L'âge moyen était de 49,6ans ±17ans. Le sevrage des inotropes a été possible chez 3 parmi les 4 patients qui étaient sous support inotrope. Le décès est survenu chez un seul patient. Après perfusion de levosimendan, la diurèse moyenne est passée de 0.63cc/kg/heure à 1,51cc/Kg/heure (p=0.007). La fréquence cardiaque moyenne initiale et 48 heures après la cure étaient respectivement de 97 et 85,6bpm (p=0,4). La pression artérielle systolique moyenne est passé de 89mmHg à 92mmHg 48heures après le début de la cure (p=0,42). Biologiquement, les taux moyens de lactatémie sont passés de 5mmol/l à 3,24mmol/l deux jours après le traitement par levosimendan. Il y a eu une amélioration de la FEVG moyenne qui est passée de 21,6% à 25,5%(p=0,05)au bout de 48 heures. Les pressions artérielles pulmonaires systoliques ont diminué au bout du même délai de 64 mmHg à 50 mmHg(p=0.007). La valeur moyenne de S' mesurée à l'anneau tricuspide, est passée de 7,6 cm/s à 8,8 cm/s après 48 heures (p=0,03).

Conclusion : Bien que notre échantillon soit réduit, nos résultats rejoignent les données de la littérature concernant l'efficacité du Levosimendan. Toutefois, Le coût élevé de la molécule limite son utilisation dans notre pratique quotidienne.

MOTS-CLÉS

Cardiotoniques,
Insuffisance cardiaque,
Levosimendan

SUMMARY

Introduction : Levosimendan is a new inotropic agent that improves myocardial contractility without increasing its oxygen consumption.

Aim : To describe the clinical, biological and echocardiographic efficacy of this molecule.

Methods : We included six patients hospitalized in our cardiology department between January and December 2019 and who received a Levosimendan treatment.

Results : The average age was 49.6 ± 17 years. Inotropic agents' withdrawal was possible in 3 of the 4 patients who were on inotropic support. Death occurred in one patient. Two days after levosimendan infusion, mean diuresis increased from 0.63cc/kg/hour to 1.51cc/Kg/hour (p=0.007). The mean heart rates initially and after 48h were 97 and 85.6bpm respectively (p=0.4). Mean Systolic blood pressure increased from 89mmHg to 92mmHg (p=0.42).

Biologically, mean lactatemia levels decreased from 5 mmol/L to 3.24 mmol/L (p=0,255). There was a significant improvement in mean left ventricle ejection fraction from 21.6% to 25.5% (p=0.05). Systolic pulmonary arterial pressures decreased significantly from 64 mmHg to 50 mmHg (p=0.007). The mean value of S' measured at the tricuspid annulus increased from 7.6 cm/s to 8.8 cm/s on the second day of levosimendan treatment (p=0.03).

Conclusion : Although our sample size was small, our results are consistent with the literature regarding the efficacy of Levosimendan. The high cost of the molecule conditions its availability in our country limiting its use in our daily practice.

KEYWORDS

Cardiotonic agents,
Heart failure,
Levosimendan

Correspondance

Ghariani Anis

Servie de cardiologie sahloul sousse

Ce qui est connu sur le Levosimendan :

- Il s'agit d'un nouveau inotrope dit « sensibilisateur calcique » qui améliore la contractilité sans augmenter la consommation d'oxygène
- Il peut être considéré pour inverser les effets des bêtabloquants s'il est pensé que les bêtabloquants contribuent à l'hypotension avec hypoperfusion significative
- Un bolus initial peut être administré suivie d'une perfusion continue sur 24h

Ce qu'apporte notre article :

- Il s'agit d'une série de cas dont les résultats confortent les données de la littérature concernant l'efficacité et la sécurité de cette molécule
- Le bolus initial est associé à plus d'épisodes d'hypotension et n'est plus de ce fait recommandé
- Nos patients qui ont reçu le Levosimendan se sont améliorés sur le plan fonctionnel avec un résultat qui a duré au moins 2 à 3 mois.

INTRODUCTION

Le Levosimendan est un nouveau inotrope dit « sensibilisateur calcique » qui augmente la contractilité cardiaque sans augmenter sa consommation d'oxygène. Depuis son introduction dans le début du 21^{ème} siècle, il a fait l'objet de plusieurs études évaluant son efficacité dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aigüe et dans d'autres indications (1) some studies have suggested a possible association between inotrope administration and increased mortality. We therefore performed a meta-analysis of randomized trials published in the last 20 yr to investigate the effect of these drugs on mortality. Methods BioMedCentral, PubMed, Embase and the Cochrane Central Register were searched (all updated April 8th, 2015). Contrairement à la dobutamine, le Levosimendan est efficace chez les patients traités par bêtabloquants (2) et contrairement au milrinone, il

n'est pas délétère chez les patients en insuffisance cardiaque aigüe d'origine ischémique (3).

L'objectif de notre étude était de décrire l'efficacité clinique, biologique et échographique de cette molécule sur une série de 6 patients admis au service de Cardiologie du CHU Sahloul dans un tableau d'insuffisance cardiaque aigüe sévère.

MÉTHODES

1. Patients

Il s'agit d'une étude mono-centrique, rétrospective, descriptive, à propos de patients hospitalisés au service de Cardiologie du CHU Sahloul entre janvier et décembre 2019 et ayant reçu une cure de Levosimendan.

Nous avons relevé les antécédents médico-chirurgicaux des patients, l'indication de la cure de Levosimendan, ainsi que des paramètres cliniques, paracliniques et l'évolution des patients.

2. Les données cliniques

Nous avons relevé les données cliniques suivantes :

- L'âge du patient, son sexe, ses antécédents médico-chirurgicaux et les facteurs de risque cardiovasculaire.
- L'examen physique avec la pression artérielle (PA), la fréquence cardiaque (FC) et la diurèse le jour du début de la perfusion du Levosimendan et 48h après.
- Les données de l'électrocardiogramme (ECG).

3. Les données biologiques

Nous avons relevé le taux des lactates sanguins et la créatininémie de chaque patient, le jour de la perfusion du Levosimendan et 48 heures après.

4. Les données échocardiographiques

Les examens échocardiographiques étaient réalisés au lit du patient avant le début de la cure et 48h après. Les données relevées étaient

la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et les pressions artérielles pulmonaires systoliques (PAPS) et la vitesse de déplacement systolique de l'anneau tricuspide (onde S') mesurée en mode doppler tissulaire.

RÉSULTATS

I. Analyse descriptive de la population

• Mode d'utilisation du Levosimendan

Six cures de Levosimendan ont été administrées à six malades du service de cardiologie du CHU Sahloul durant toute l'année de 2019. Quatre patients étaient de sexe masculin et deux de sexe féminin. L'âge moyen était de 49,6 ans \pm 17 ans.

Deux de nos patients avaient une cardiomyopathie dilatée post-myocardite et 3 avaient une cardiopathie ischémique dilatée. Le 6^{ème} patient avait une cardiopathie dilatée avec un réseau coronarien angiographiquement sain. L'étiologie de sa cardiopathie n'a pas été déterminée.

Quatre parmi ces patients étaient déjà sous drogues inotropes au moment de l'administration du Levosimendan.

• Tolérance

Les cures de Levosimendan se sont déroulées sur 24 heures en moyenne.

Trois patients ont reçu un bolus initial suivi d'une perfusion sur 24h.

La posologie utilisée dans la perfusion continue était comprise entre 0,1 et 0,2 μ gr/kg/min.

Nous avons rapporté une hypotension artérielle survenu chez deux de nos patients.

Nous n'avons pas rapporté d'effets secondaires ayant entraîné l'arrêt du traitement.

2. Évolution

• Évolution clinique

Le sevrage des inotropes a été possible chez 3 parmi les 4 patients qui étaient sous support inotrope. Le décès est survenu chez un seul patient.

• Évolution hémodynamique et biologique

Le tableau I résume l'évolution des principaux paramètres hémodynamiques, biologiques et

échographiques au bout de 48h du traitement par Levosimendan.

L'amélioration était significative pour la diurèse et les paramètres échocardiographiques (La FEVG, les PAPS et l'onde S' de l'anneau tricuspide au doppler tissulaire)

Tableau I : L'évolution des principaux paramètres hémodynamiques, biologiques et échographiques au bout de 48h du début de la cure par le Levosimendan

Paramètre	Moyenne avant	Moyenne 48h après	Valeur de p
FC (bpm)	97	85,6	0.444
PAS (mmHg)	89	92	0.421
Diurèse (ml/Kg/min)	0.63	1,51	0.007
Lactates (mmol/l)	5	3,24	0.255
FEVG (%)	21,67	25,5	0.05
PAPS (mmHg)	64	50	0.007
S' (cm/s)	7,6	8,8	0.03

Bpm : battement par minute ; FC : fréquence cardiaque ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique ; PAS : pression artérielle systolique

3. Les observations

• Observation I

Monsieur M.B. âgé de 30 ans, sans antécédents notables, a présenté une myocardite virale aiguë confirmée par IRM en 2017. Il garde depuis une dysfonction VG sévère avec une FEVG estimée à 22%. Actuellement il a été admis pour décompensation cardiaque aiguë.

L'examen à l'admission a révélé une pression artérielle à 98/63 mmHg, une tachycardie à 121 bpm, une polypnée à 32cpm, la saturation à l'air ambiant était à 94%. Il existait par ailleurs des signes d'insuffisance cardiaque droite. L'Échocardiographie a montré une dysfonction systolique sévère du ventricule gauche avec une FEVG estimée à 18%. Une dilatation bi-atriale et bi-ventriculaire. Une HTAP à 70mmHg. La fonction systolique du VD était également altérée. A la biologie, il existait une hyper-

lactatémie modérée à 2,9 mmol/l.

Le patient a été mis sous traitement diurétique intra-veineux (IV). L'évolution a été marquée par l'aggravation de l'état hémodynamique avec la chute de la pression artérielle à 76/51 mmHg, une cassure de la diurèse avec l'apparition de signes périphériques de choc. La biologie a révélé une aggravation de la fonction rénale, une cytolysé hépatique avec l'apparition d'une acidose métabolique hyperlactatémique avec des lactates à 5,6 mmol/l

Il y a été mis sous Noradrénaline (NAD) pour rétablir une pression de perfusion périphérique adéquate. Le patient était sous bêtabloquant, on a posé alors l'indication d'une cure de levosimendan au lieu de la dobutamine en première ligne. Le patient a bénéficié d'une dose de charge de levosimendan (6 µg/Kg sur 10 minutes) suivie d'une dose d'entretien de 0,2 µg/Kg/minute pendant 24h. Malheureusement, l'évolution était marquée par la persistance des signes de choc et l'aggravation des défaillances viscérales. L'échocardiographie 48 heures après le début de la cure n'a pas montré d'amélioration des valeurs mesurées initialement.

Le décès est survenu le 4^{ème} jour après la cure suite à une asystolie qui a persisté malgré 30 minutes de réanimation cardio-pulmonaire.

• Observation 2

Monsieur M.N. âgé de 63ans, diabétique, dyslipidémique et hypertendu, était suivi depuis deux ans pour une cardiomyopathie ischémique dilatée à FEVG altérée (22%). avait une insuffisance rénale chronique dans le cadre d'un syndrome cardio-rénal type 2.

L'histoire actuelle remonte à quelques jours, marquée par une aggravation progressive de sa dyspnée de base. L'examen physique a objectivé des signes d'insuffisance cardiaque droite et gauche sans signe d'hypo-perfusion périphérique. La biologie a révélé une insuffisance rénale aiguë aggravant son insuffisance rénale chronique. Le taux de pro-BNP était à 9786 pg/ml. Le patient a reçu un traitement diurétique par furosémide

en IV sans amélioration clinique. Vu l'insuffisance rénale et l'hypotension artérielle, on n'a pas pu associer un thiazidique au diurétique de l'anse. On a eu alors recours au levosimendan qui a été administré en perfusion continue à une dose de 0,1 µg/Kg/minute sans dose de charge.

L'évolution était marquée par l'amélioration de la diurèse concomitante à une amélioration des chiffres de la créatininémie. La pression artérielle est restée stable. L'échocardiographie, deux jours après la cure, a montré que de la FEVG est passée de 22% à 28%. Il y a eu également baisse des PAPS de 63 mmHg à 45 mmHg. Les chiffres de créatinine ont baissé jusqu'à leur taux de base au bout de 5 jours. Les pro-BNP ont également baissé jusqu'à 3210 pg/ml. Le patient a été déchargé le 7^{ème} jour après la cure de levosimendan.

Le suivi à 4 mois, le patient est resté stable sans aggravation de sa symptomatologie de base, sous traitement médical.

• Observation 3

Monsieur H.B. âgé de 60 ans, diabétique, était suivi depuis deux ans pour une cardiomyopathie dilatée ischémique. La FEVG était à 26%. Il a été hospitalisé pour aggravation de sa dyspnée de base associée à des palpitations. L'examen initial a montré une pression artérielle à 90/60 mmHg, une fréquence cardiaque à 150 bpm et des signes d'insuffisance cardiaque droite. L'ECG, a révélé un flutter typique à conduction variable (figure 1).

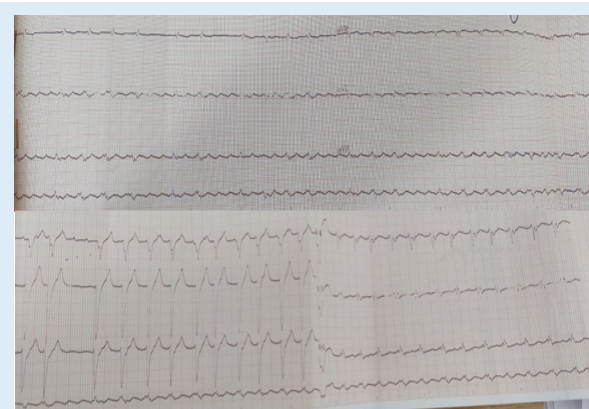


Figure 1: ECG montrant un flutter auriculaire typique à conduction 2:1

L'évolution était marquée par une chute tensionnelle à 63/46 mmHg avec une oligurie. Les taux de lactate sont revenus élevés à 8 mmol/l. Le patient a été mis sous support inotrope : dobutamine à dose rénale (5 gamma/Kg/minute) avec NAD 4mg/heure. Une cardioversion électrique urgente a été réalisée après échec des moyens pharmacologiques (figure 2).

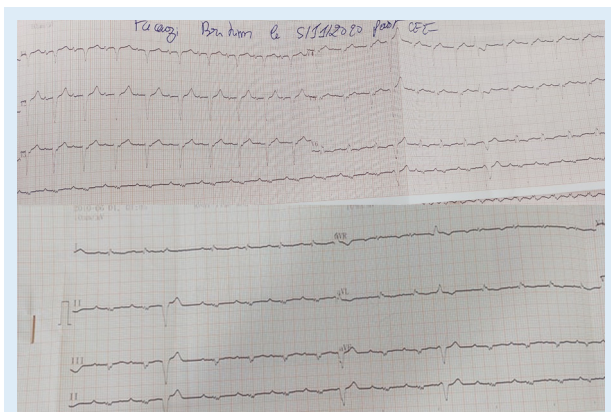


Figure 2: ECG post réduction du flutter auriculaire

Après stabilisation des constantes hémodynamiques et respiratoires, Une échocardiographie a montré une dysfonction systolique sévère avec une FEVG estimée à 15%. Les PAPS étaient élevées avec altération de la fonction systolique longitudinale du VD. Le patient est resté dépendant des drogues inotropes. On a décidé d'introduire le Levosimendan avec une dose d'entretien faible à 0.1 µg/Kg/minute sur une durée de 30 heures sans bolus initial devant la TA limite. On a pu le sevrer de la dobutamine dès le lendemain de la cure avec persistance d'une bonne perfusion rénale. Le sevrage de la NAD était plus progressif. Dix jours après la cure de levosimendan, le patient a été déchargé à son domicile.

• Observation 4

Madame A.B. âgée de 26 ans, aux antécédents d'une myocardite aiguë en 2018. Elle a gardé une dysfonction VG sévère séquellaire. A l'ECG, le rythme était sinusal avec un bloc de branche gauche complet (BBGC) dont la durée des QRS

supérieure à 150ms. La patiente a bénéficié d'une thérapie de resynchronisation.

La patiente a été ré-hospitalisée devant un tableau d'insuffisance cardiaque aiguë sévère. L'échocardiographie a montré une FEVG à 20%, des PAPS à 68mmHg avec dysfonction systolique du VD. L'évolution était marquée par la résistance au traitement diurétique et la persistance d'une oligurie. La patiente a reçu initialement une perfusion continue de Dobutamine à une dose de 5 gamma/Kg/minute avec de la NAD (2mg/heure). L'évolution était marquée par la reprise de la diurèse. Le sevrage de la dobutamine était marqué à chaque tentative par la réapparition de l'oligurie et l'aggravation des chiffres de créatinine. L'indication à une cure de levosimendan a alors été posée. Un bolus initial a été donné sur 10 minutes et un relais par une perfusion continue à la dose de 0,2 µg/KG/minutes. Le sevrage de la dobutamine était possible le 2^{ème} jour après le début de la cure de Levosimendan. A l'ETT, il y a eu une amélioration modeste de la fonction systolique du VG et du VD et une baisse des PAPS de 68mmHg à 45mmHg. La patiente a été déchargée à son domicile après 8 jours d'hospitalisation.

• Observation 5

Madame K.H. âgée de 58ans, diabétique, dyslipidémique, hypertendue en fibrillation auriculaire (FA) permanente a été hospitalisée 6 mois au paravent pour un infarctus antérieur compliqué d'insuffisance ventriculaire gauche Killip III. L'échocardiographie a montré une dysfonction systolique gauche avec une FEVG à 25% avec une HTAP modérée à 55mmHg.

La patiente a été réhospitalisée pour une décompensation cardiaque aiguë sévère nécessitant le recours à la NAD. Une cure de levosimendan a été indiquée vu que la patiente était sous bisoprolol. Un bolus initial a été administré sur 10 minutes suivi d'une dose d'entretien à 0,2 µg/Kg/minute.

L'évolution clinique a été favorable avec rétablissement d'un bon état hémodynamique. Une échocardiographie faite deux jours après la cure de levosimendan a montré une FEVG

estimée à 28% et des PAPS à 39mmHg. La patiente a été déchargée 7 jours après la cure de levosimendan.

• **Observation 6**

Monsieur A.A. âgé de 61ans, aux antécédents de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et de diabète est admis pour décompensation cardiaque aigue. Une échocardiographie a été réalisée montrant une dysfonction systolique gauche sévère avec une FEVG à 30%. Le réseau coronaire était sain à la coronarographie. Le patient a reçu un traitement déplétif par un diurétique de l'anse en IV sans pouvoir atteindre une diurèse convenable. Étant donné qu'il était sous bêtabloquant, on a privilégié une cure de levosimendan avec une perfusion continue à une dose de 0,2µg/Kg/minute qui s'est déroulée sur 24heures sans incidents. L'évolution a été marquée par l'amélioration de la symptomatologie fonctionnelle avec une amélioration de la diurèse et régression des signes de surcharge après cinq jours. Le patient a été déchargé chez lui au bout de 7 jours.

DISCUSSION

Six patients en tout ont bénéficié d'une cure de levosimendan pendant l'année 2019 à l'unité de soins intensifs au service de cardiologie du CHU à Sahloul. L'âge moyen était de 49,6 ans. Tous ces patients présentaient une insuffisance cardiaque à FEVG sévèrement altérée (FEVG moyenne était de 21,6 %). Certains de ces patients étaient déjà sous drogues inotropes au moment de l'introduction du levosimendan (quatre parmi six). Un seul patient est décédé au cours de l'hospitalisation. Le coût moyen d'une cure de Levosimendan est estimé à trois milles dinar par la pharmacie interne de l'hôpital.

I. Forces et limites

La première limite de notre étude est la taille réduite de l'échantillon. En effet, le levosimendan est un traitement couteux et le manque de sa disponibilité empêche son utilisation plus courante dans notre service et en Tunisie.

C'est ce qui ne nous a pas permis une analyse spécifique des facteurs pronostic et a pu atténuer la puissance de notre étude.

Il s'agit également d'une étude rétrospective. Le recueil de données fait à postériori, comporte plus de risque d'erreurs et surtout de données manquantes.

I. Efficacité de la molécule dans notre série

Les deux principales indications du levosimendan dans notre série étaient la difficulté au sevrage des inotropes et une insuffisance cardiaque aigue sévère avec signes d'hypoperfusion périphériques chez des patients traités par des bêtabloquants. La nature de la cardiopathie était surtout ischémique ou post-myocardite. La société européenne de cardiologie a réservé dans les recommandations sur le traitement de l'insuffisance cardiaque parues en 2016, une indication classe IIb niveau d'évidence C au levosimendan dans les situations où il est jugé que les bêtabloquants sont à l'origine ou du moins participent à une hypotension accompagnée de signes d'hypoperfusion (5). Cette recommandation est étayée par l'efficacité démontrée du levosimendan chez les patients traités par bêtabloquants dans l'étude LIDO (6). L'effet hémodynamique du levosimendan était significativement plus élevé chez les patients sous bêtabloquants, que chez les patients non traités par bêtabloquants, et cela pour des conditions de base voisines.

Le sevrage d'au moins un inotrope était possible chez trois parmi quatre patients.

Les constantes hémodynamiques se sont améliorées après la cure de levosimendan. Au bout de 48 heures, la diurèse a augmenté de 0.79cc/kg/h, la FC a diminué de 8 bpm et la TA systolique a augmenté de 5mmHg. L'effet sur la diurèse qui est le reflet de la perfusion rénale, et sur la TA est comparable aux données de la littérature (7). L'élévation de la TA n'est pas contradictoire avec l'action vasodilatatrice du levosimendan. En effet, l'effet sur la post-charge

conjointement avec l'effet inotrope positif du levosimendan permet une augmentation de l'index cardiaque et par conséquent, une hausse de la TA systémique.

Trois patients ont reçu une dose de charge de levosimendan administrée sur 10 minutes. Ces trois patients étaient sous inotropes. Le sevrage était possible chez deux patients et le décès est survenu chez le troisième patient.

Nous avons ensuite changé notre pratique et nous avons opté pour une perfusion continue de levosimendan sans bolus initial en raison du risque d'hypotension artérielle sévère et de l'absence de preuve d'efficacité supplémentaire d'une dose de charge (7). D'après un comité d'experts internationaux, l'administration d'une dose de charge n'est actuellement justifiée que lorsqu'un effet immédiat est requis et que la pression artérielle est normale (8) and reduction in unplanned hospitalizations and the costs associated with such episodes. All of these goals must be attained without compromising survival. Encouraging findings with intermittent cycles of intravenous levosimendan have emerged from a range of exploratory studies and from three larger controlled trials (LevoRep, LION-HEART, and LAICA(9) placebo-controlled, randomized, multicenter, parallel-group study included 151 adult patients. Levosimendan was given as a 10-min intravenous bolus of 3, 6, 12, 24 or 36 µg/kg, followed by a 24-h infusion of 0.05, 0.1, 0.2, 0.4 or 0.6 µg/kg/min, respectively. Dobutamine, for comparative purposes, was given as an open-label infusion (6 µg/kg/min).

La diminution modérée de la FC est également cohérente avec les données de la littérature (10) randomized, double-blind, placebo-controlled trial involving patients in whom perioperative hemodynamic support was indicated after cardiac surgery, according to prespecified criteria. Patients were randomly assigned to receive levosimendan (in a continuous infusion at a dose of 0.025 to 0.2 µg per kilogram of body weight per minute. L'augmentation de la FC est le premier moyen compensateur pour maintenir le débit cardiaque, en cas de baisse du volume d'éjection systolique. La diminution de

la FC est en faveur de l'augmentation du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque et donc de l'efficacité du levosimendan.

Sur le plan biologique, la lactatémie représentait un marqueur fiable du bas débit circulatoire et de l'hypoperfusion périphérique. Elle est corrélée à la gravité de la défaillance hémodynamique. Ce paramètre biologique a été étudié et les résultats ont montré que son taux diminuait rapidement après la cure de levosimendan (- 3,1 mmol/l au bout du 2^{ème} jour), témoignant de l'amélioration progressive de la perfusion périphérique. Cette diminution de la lactatémie après la perfusion de levosimendan est également rapportée dans la littérature (11).

Sur le plan échocardiographique, le FEVG s'améliorait modérément après la cure de levosimendan (augmentation de 4,4 % après 48 heures) et les PAPS diminuaient également (-8 mmHg après 48 heures). Ces données sont concordantes avec la littérature (11). La diminution de la post-charge du VD par baisse de la PAPS améliorait le couplage VD-AP et améliorait la fonction systolique longitudinale comme en témoigne une augmentation de la valeur de l'onde S au doppler tissulaire de l'anneau tricuspide de 1 cm/s après 48 heures du traitement. Une revue récente de la littérature confirmait ses données (12). Yilmaz et al. ont également retrouvé une amélioration de la fonction systolique du VD avec une efficacité supérieure à celle de la dobutamine (13).

Ce qui nous mène à la question : Levosimendan ou Dobutamine, qui serait meilleur ?

Dans l'étude LIDO précédemment citée qui est une étude multicentrique randomisée en double aveugle à groupe parallèle, l'efficacité et la sécurité du levosimendan ont été comparées à la dobutamine chez les patients en insuffisance cardiaque sévère avec bas débit cardiaque. De façon inattendue, le levosimendan avait réduit la mortalité par rapport à la dobutamine. La différence est statistiquement significative à 6 mois.

Cependant, si l'étude LIDO suggère que l'administration de levosimendan est associée à une mortalité moins élevée que l'administration

de dobutamine, elle ne permet pas de conclure au bénéfice absolu du levosimendan. En effet, en l'absence d'un bras placebo, on peut interpréter ces résultats comme découlant d'un excès de mortalité dans le groupe sous dobutamine. Le levosimendan entraînerait alors moins de mortalité chez ces patients que ne le fait la dobutamine. Le risque d'une surmortalité induite par la dobutamine a déjà été suggéré par de nombreux travaux dont une méta-analyse récente (14). Plusieurs autres études ont conforté ces résultats (15). Une large revue de la littérature de 2012 a inclus 45 études sur le Levosimendan et a conclu à une réduction de mortalité toutes utilisations confondues de 17%, malgré l'inclusion de quelques études qui affirment le contraire (16).

C'était l'étude SURVIVE de 2007 qui a conclu en l'absence de différence de mortalité entre le Levosimendan et la dobutamine à 180 jours malgré une baisse plus significative du taux de BNP dans le groupe du levosimendan (17). Survive était la première étude prospective randomisée qui a évalué la survie à long terme. La survie à court terme était plus importante dans le groupe du levosimendan. Cette différence s'explique par la demi-vie plus longue du métabolite actif du levosimendan. Cet effet se dissipe avec le temps pour ne plus avoir de différence statistiquement significative de la mortalité à 180 jours.

2. Pronostic et survie

Nous avons rapporté un seul décès dans notre série. Ce patient n'a pas répondu à la cure de levosimendan et a même présenté une hypotension suite à la dose de charge ayant nécessité d'augmenter la vitesse de la NAD.

Comme on l'a décrit plus haut, le bolus initial de levosimendan a été associé à plus d'hypotension dans la littérature sans intérêt sur la mortalité (5). Elle serait même à l'origine de l'excès de mortalité observé avec le levosimendan dans certaines études (3)

Notre patient avait également une FEVG < 20% ce qui a été décrit comme facteur de mauvais

pronostic et de non-réponse au levosimendan (18).

3. Tolérance

Les cures ont été bien tolérées par les patients qui ont répondu à la cure de levosimendan. Deux patients seulement ont présenté une majoration de l'hypotension ayant nécessité d'augmenter le débit de perfusion de la NAD. Cette hypotension a fait suite à une dose de charge.

Nous n'avons pas rapporté d'effet indésirable au levosimendan chez les patients qui n'ont pas reçu de dose de charge.

CONCLUSION

Le Levosimendan est un nouveau inotrope dit « sensibilisateur calcique ». Il possède également une action vasodilatatrice pulmonaire et systémique. Sa durée d'action sur 10 jours en moyenne permet un effet prolongé sur l'hémodynamique du patient.

Bien que notre échantillon soit réduit, nos résultats rejoignent les données de la littérature concernant l'efficacité du Levosimendan en cas d'insuffisance cardiaque sévère. Il serait plus efficace que la dobutamine sur la survie selon certaines études telles que l'étude LIDO et CASINO et présenterait moins d'effet indésirable.

Le coût élevé de la molécule représente le principal facteur limitant son utilisation plus courante dans notre pratique quotidienne.

RÉFÉRENCES

1. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, Greco T, Biondi-Zoccai G, Pasin L, et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* 2015;115(5):656–75.
2. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: Results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):997–1003.
3. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, et al. Levosimendan vs. dobutamine: Outco-

- mes for acute heart failure patients on β -blockers in Survive. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(3):304–11.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Capapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–81.
 5. 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. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200m.
 6. Weissberger A. Autoxidation processes. Part VIII. Steric hindrance in oxidation and racemisation of α -ketols. *J Chem Soc.* 1935;360:223–5.
 7. 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.
 8. Oliva F, Comin-Colet J, Fedele F, Fruhwald F, Gustafsson F, Kivikko M, et al. Repetitive levosimendan treatment in the management of advanced heart failure. *Eur Hear Journal, Suppl.* 2018;20:L11–20.
 9. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(6):1903–12.
 10. Landoni G, Lomivorotov V V., 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.
 11. Braun JP, Schneider M, Kastrup M, Liu J. Treatment of acute heart failure in an infant after cardiac surgery using levosimendan. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2004;26(1):228–30.
 12. Latva-Hirvelä J, Kytö V, Saraste A, Vuorinen T, Levijoki J, Saukko P. Effects of levosimendan in experimental acute coxsackievirus myocarditis. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(10):876–82.
 13. Yilmaz MB, Yontar C, Erdem A, Karadas F, Yalta K, Turgut OO, et al. Comparative effects of levosimendan and dobutamine on right ventricular function in patients with biventricular heart failure. *Heart Vessels.* 2009;24(1):16–21.
 14. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JGF. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure - A meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(4):515–29.
 15. Cleland JGF, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-LIPIDS and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(4):501–8.
 16. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Bignami E, Morelli A, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med.* 2012;40(2):634–46.
 17. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C, Kostakis G, Rigas A, Kyrzopoulos S, et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93(10):1309–12.
 18. 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. 2013;1(2).