

# AER 2019



**AER**

ACTUALITÉS EN RÉANIMATION

**25<sup>ème</sup> AER : 19 & 20 novembre 2020**



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



# ***TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DU CHOC CARDIOGÉNIQUE***

Antoine Kimmoun

Médecine Intensive et Réanimation Brabois



**Inserm**

La science pour la santé  
From science to health



**AER**  
ACTUALITÉS EN RÉANIMATION



PAS DE CONFLIT D'INTÉRÊT

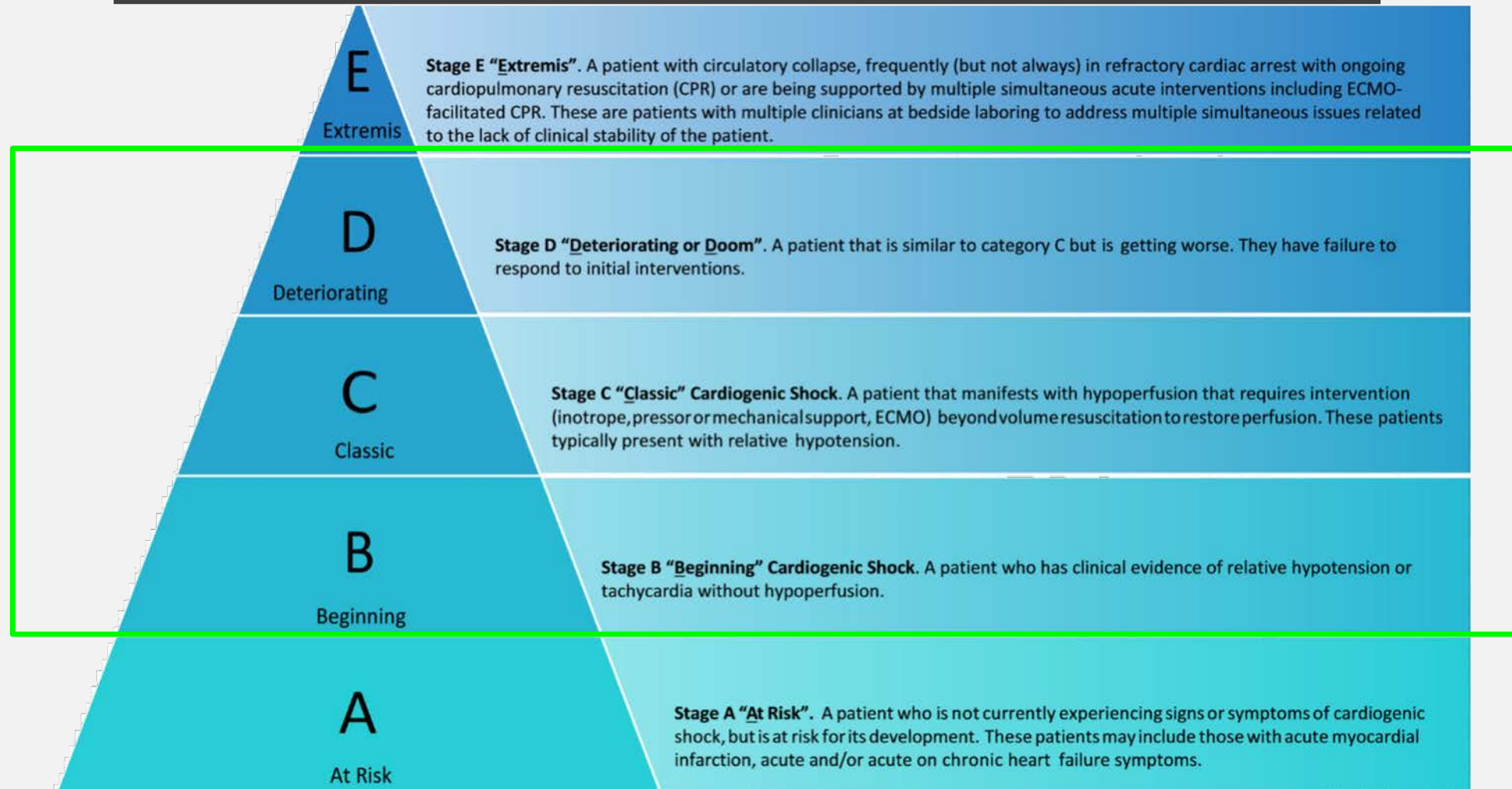
**NOUVELLES RECOMMANDATIONS**



# DÉFINITION DU CHOC CARDIOGÉNIQUE



# UN SYNDROME, PLUSIEURS DÉFINITIONS



# DÉFINITION

Stage	Description	Physical exam/bedside findings	Biochemical markers	Hemodynamics
<b>A</b> At risk	A patient who is not currently experiencing signs or symptoms of CS, but is at risk for its development. These patients may include those with large acute myocardial infarction or prior infarction acute and/or acute on chronic heart failure symptoms.	Normal JVP Lung sounds clear Warm and well perfused • Strong distal pulses • Normal mentation	Normal labs • Normal renal function • Normal lactic acid	Normotensive (SBP $\geq$ 100 or normal for pt.) If hemodynamics done • cardiac index $\geq$ 2.5 • CVP $<$ 10 • PA sat $\geq$ 65%
<b>B</b> Beginning CS	A patient who has clinical evidence of relative hypotension or tachycardia without hypoperfusion.	Elevated JVP Rales in lung fields Warm and well perfused • Strong distal pulses • Normal mentation	Normal lactate Minimal renal function impairment Elevated BNP	SBP $<$ 90 <b>OR</b> MAP $<$ 60 <b>OR</b> $>$ 30 mmHg drop from baseline Pulse $\geq$ 100 If hemodynamics done • cardiac index $\geq$ 2.2 • PA sat $\geq$ 65%
<b>C</b> Classic CS	A patient that manifests with hypoperfusion that requires intervention (inotrope, pressor or mechanical support, including ECMO) beyond volume resuscitation to restore perfusion. These patients typically present with relative hypotension.	<b>May Include Any of:</b> Looks unwell Panicked Ashen, mottled, dusky Volume overload Extensive rales Killip class 3 or 4 BiPap or mechanical ventilation Cold, clammy Acute alteration in mental status Urine output $<$ 30 mL/h	<b>May Include Any of:</b> Lactate $\geq$ 2 Creatinine doubling <b>OR</b> $>$ 50% drop in GFR Increased LFTs Elevated BNP	<b>May Include Any of:</b> SBP $<$ 90 <b>OR</b> MAP $<$ 60 <b>OR</b> $>$ 30 mmHg drop from baseline <b>AND</b> drugs/device used to maintain BP above these targets Hemodynamics • cardiac index $<$ 2.2 • PCWP $>$ 15 • RAP/PCWP $\geq$ 0.8 • PAPI $<$ 1.85 • cardiac power output $\leq$ 0.6
<b>D</b> Deteriorating/ doom	A patient that is similar to category C but are getting worse. They have failure to respond to initial interventions.	<b>Any of stage C</b>	<b>Any of Stage C AND:</b> Deteriorating	<b>Any of Stage C AND:</b> Requiring multiple pressors <b>OR</b> addition of mechanical circulatory support devices to maintain perfusion
<b>E</b> Extremis	A patient that is experiencing cardiac arrest with ongoing CPR and/or ECMO, being supported by multiple interventions.	Near Pulselessness Cardiac collapse Mechanical ventilation Defibrillator used	<b>"Trying to die"</b> CPR (A-modifier) pH $\leq$ 7.2 Lactate $\geq$ 5	No SBP without resuscitation PEA or refractory VT/VF Hypotension despite maximal support

# DÉFINITION

Stage	Description	Physical exam/bedside findings	Biochemical markers	Hemodynamics
A At risk	A patient who is not currently experiencing signs or symptoms of CS, but is at risk for its development. These patients may include those with large acute myocardial infarction or prior infarction acute and/or acute on chronic heart failure symptoms.	Normal JVP Lung sounds clear Warm and well perfused • Strong distal pulses • Normal mentation	Normal labs • Normal renal function • Normal lactic acid	Normotensive (SBP $\geq 100$ or normal for pt.) If hemodynamics done • cardiac index $\geq 2.5$ • CVP $< 10$ • PA sat $\geq 65\%$
<b>B Beginning CS</b>	patient who has clinical evidence of relative hypotension or tachycardia without hypoperfusion.	Elevated JVP Rales in lung fields Warm and well perfused • Strong distal pulses • Normal mentation	Normal lactate Minimal renal function impairment Elevated BNP	<b>SBP &lt;90 OR MAP &lt;60 OR</b> • $>30$ mmHg drop from baseline <b>Pulse <math>\geq 100</math></b> If hemodynamics done • cardiac index $\geq 2.2$ • PA sat $\geq 65\%$
<b>C Classic CS</b>	patient that manifests with hypoperfusion that requires intervention (inotrope, pressor or mechanical support, including ECMO) beyond volume resuscitation to restore perfusion. These patients typically present with relative hypotension.	May Include Any of: Looks unwell Panicked Ashen, mottled, dusky Volume overload Extensive rales Killip class 3 or 4 BiPap or mechanical ventilation Cold, clammy Acute alteration in mental status Urine output $< 30$ mL/h	May Include Any of: <b>Lactate</b>	May Include Any of: <b>Hypotension</b> <b>Vasopresseur</b> <b>Inotrope</b> <b>ECLS</b> <b>IC &lt;2.2</b> <b>PAPO &gt;15</b>
<b>D Deteriorating/ doom</b>	patient that is similar to category C but are getting worse. They have failure to respond to initial interventions.	Any of stage C	Any of Stage C AND : Deteriorating	<b>Multiple Vasopresseurs</b> <b>ECLS</b>
E Extremis	A patient that is experiencing cardiac arrest with ongoing CPR and/or ECMO, being supported by multiple interventions.	Near Pulselessness Cardiac collapse Mechanical ventilation Defibrillator used	"Trying to die " CPR (A-modifier) pH $\leq 7.2$ Lactate $\geq 5$	No SBP without resuscitation PEA or refractory VT/VF Hypotension despite maximal support

Choc cardiogénique compensé

Choc cardiogénique

Choc cardiogénique réfractaire

Arrêt cardiaque réfractaire

# TAKE HOME MESSAGE: RECOMMANDATION

Stage	Description	Physical exam/bedside findings	Biochemical markers	Hemodynamics
A At risk	A patient who is not currently experiencing signs or symptoms of CS, but is at risk for its development. These patients may include those with large acute myocardial infarction or prior infarction acute and/or acute on chronic heart failure symptoms.	Normal JVP Lung sounds clear Warm and well perfused • Strong distal pulses • Normal mentation	Normal labs • Normal renal function • Normal lactic acid	Normotensive (SBP $\geq 100$ or normal for pt.) If hemodynamics done • cardiac index $\geq 2.5$ • CVP $< 10$ • PA sat $\geq 65\%$
<b>B Beginning CS</b>	patient who has clinical evidence of relative hypotension or tachycardia without hypoperfusion.	Elevated JVP Rales in lung fields Warm and well perfused • Strong distal pulses • Normal mentation	Normal lactate Minimal renal function impairment Elevated BNP	<b>SBP &lt;90 OR MAP &lt;60 OR</b> • $>30$ mmHg drop from baseline <b>Pulse <math>\geq 100</math></b> If hemodynamics done • cardiac index $\geq 2.2$
<b>D Deteriorating/ doom</b>	patient that is similar to category C but are getting worse. They have failure to respond to initial interventions.	Acute alteration in mental status Urine output $< 30$ mL/h Any of stage C	Any of Stage C AND : Deteriorating	<b>IC &lt;2.2</b> <b>PAPO &gt;15</b> <b>Multiple Vasopresseurs ECLS</b>
E Extremis	A patient that is experiencing cardiac arrest with ongoing CPR and/or ECMO, being supported by multiple interventions.	Near Pulselessness Cardiac collapse Mechanical ventilation Defibrillator used	"Trying to die " CPR (A-modifier) pH $\leq 7.2$ Lactate $\geq 5$	No SBP without resuscitation PEA or refractory VT/VF Hypotension despite maximal support

**Quel(s) inopresseur(s) pour les stades B, C et D?**

Choc cardiogénique compensé

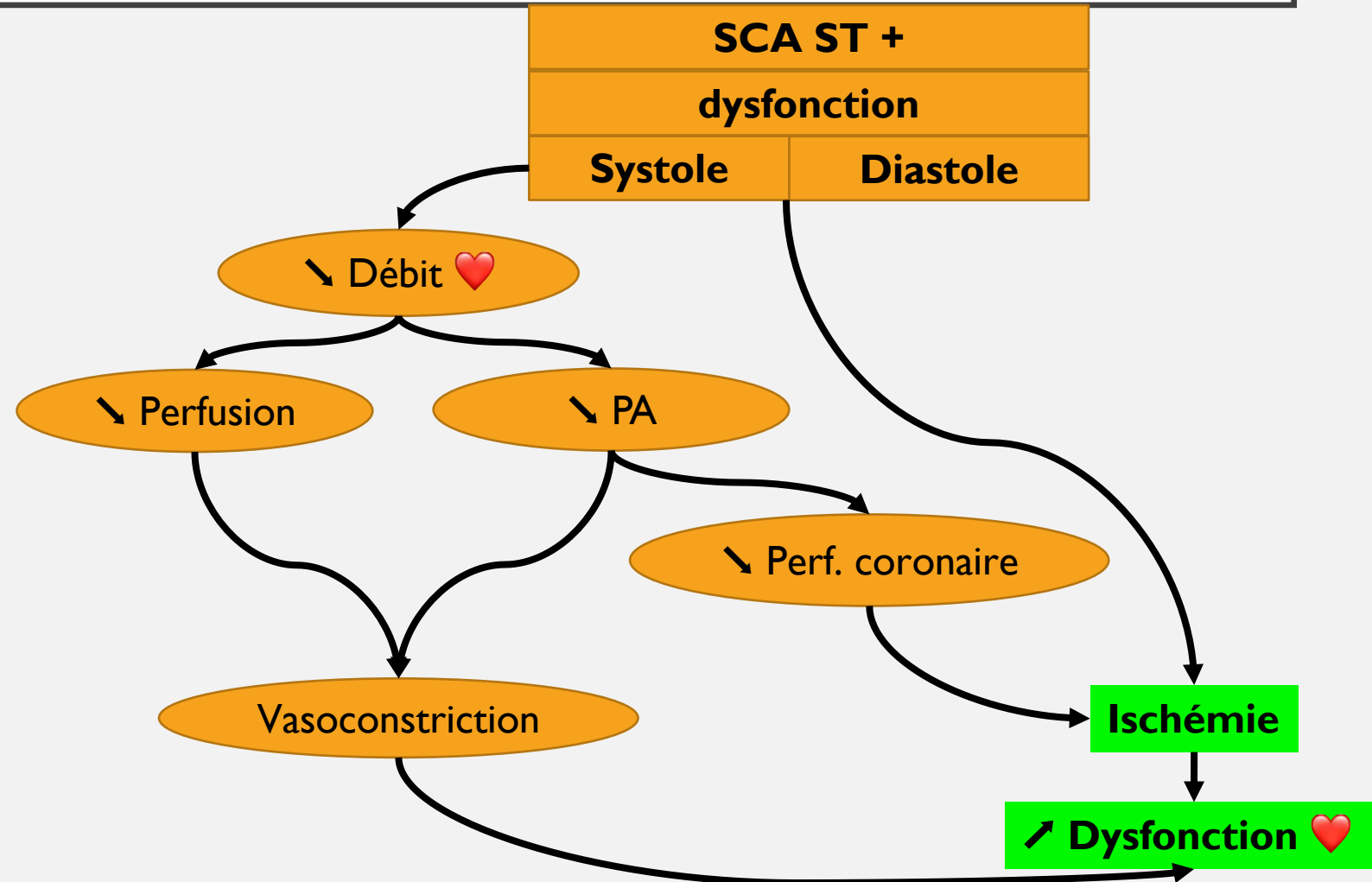
Choc cardiogénique

Choc cardiogénique réfractaire

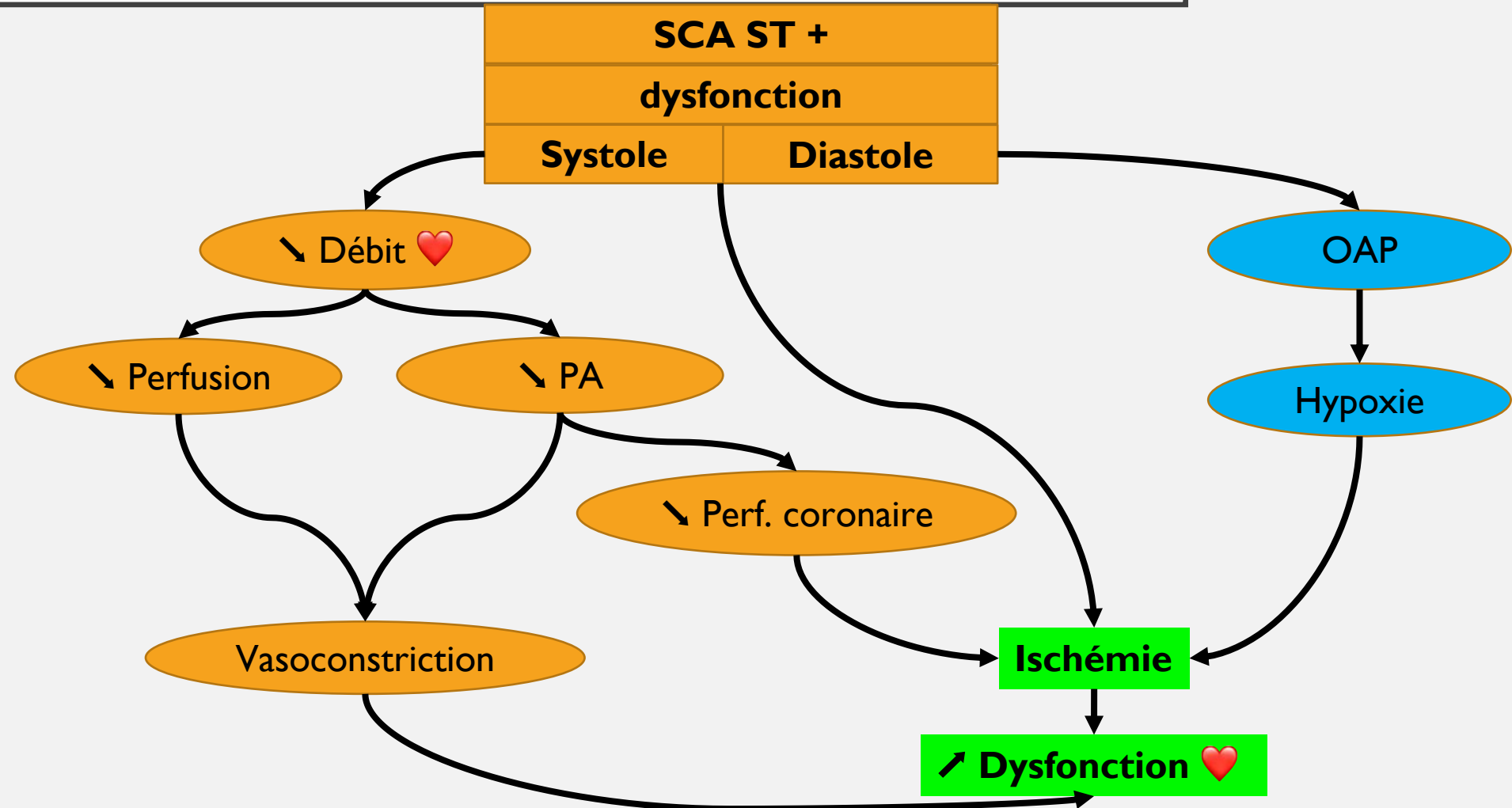
Arrêt cardiaque réfractaire

# PHYSIOPATHOLOGIE

# LE CHOC CARDIOGÉNIQUE EST UN CHOC INFLAMMATOIRE

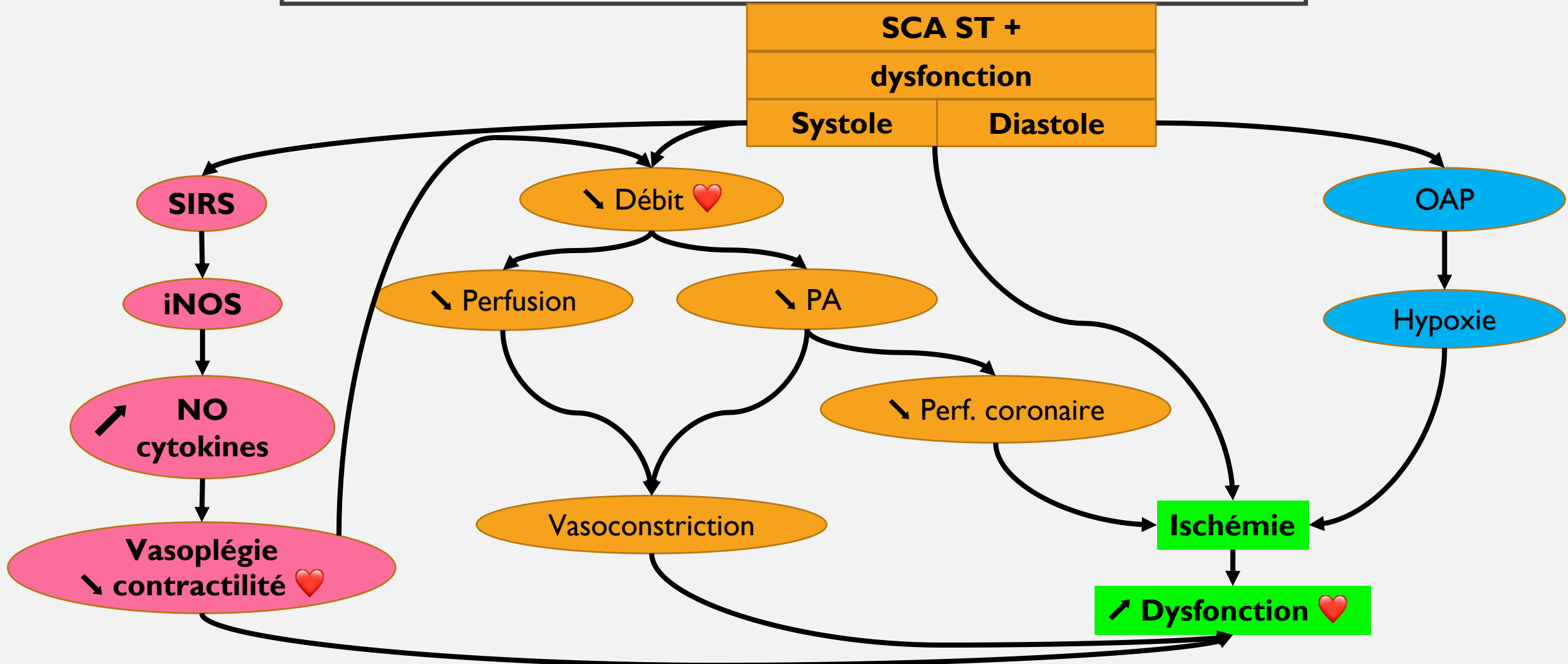


# LE CHOC CARDIOGÉNIQUE EST UN CHOC INFLAMMATOIRE

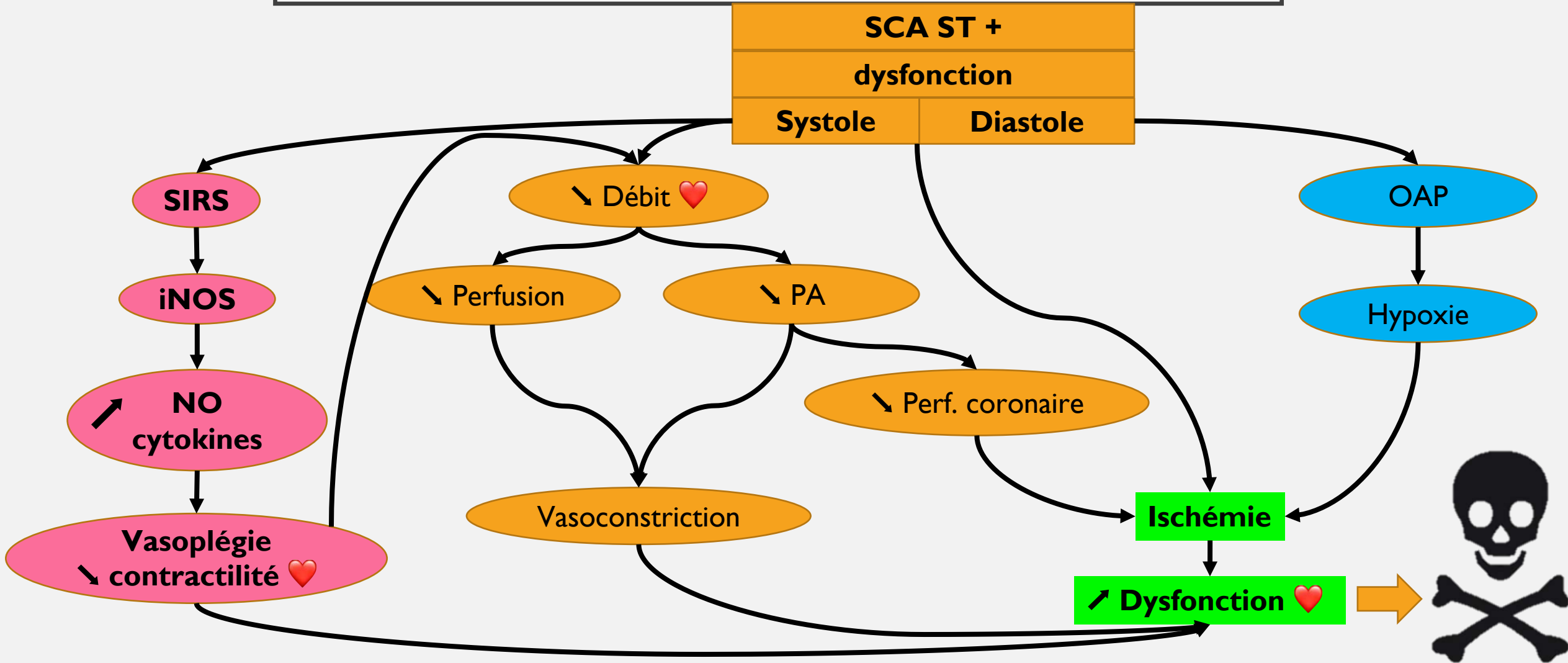




# LE CHOC CARDIOGÉNIQUE EST UN CHOC INFLAMMATOIRE



# LE CHOC CARDIOGÉNIQUE EST UN CHOC INFLAMMATOIRE



# TAKE HOME MESSAGE: PHYSIOPATHOLOGIE

Bas débit

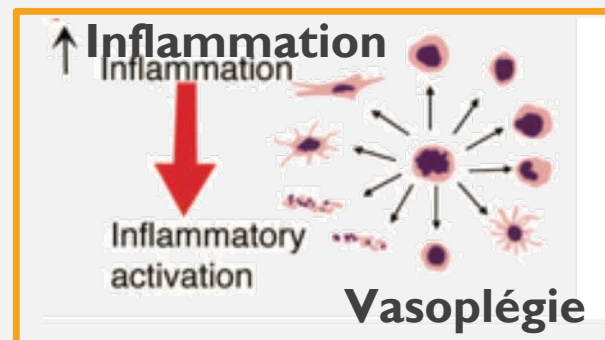
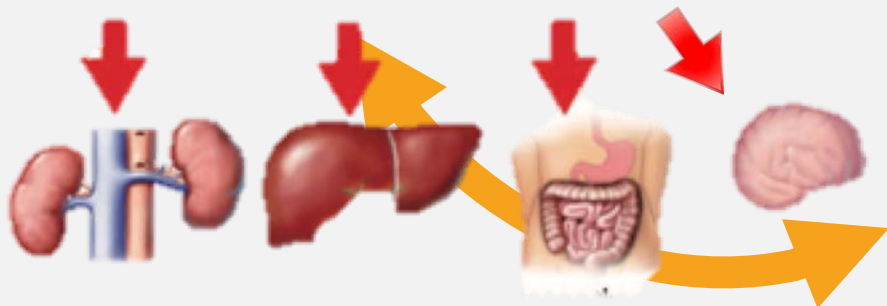
Congestion

**Le choc cardiogénique est un état de choc inflammatoire**

**Le traitement idéal doit donc être inotrope et vasopresseur**

**Inopresseur**

Ischémie, défaillance



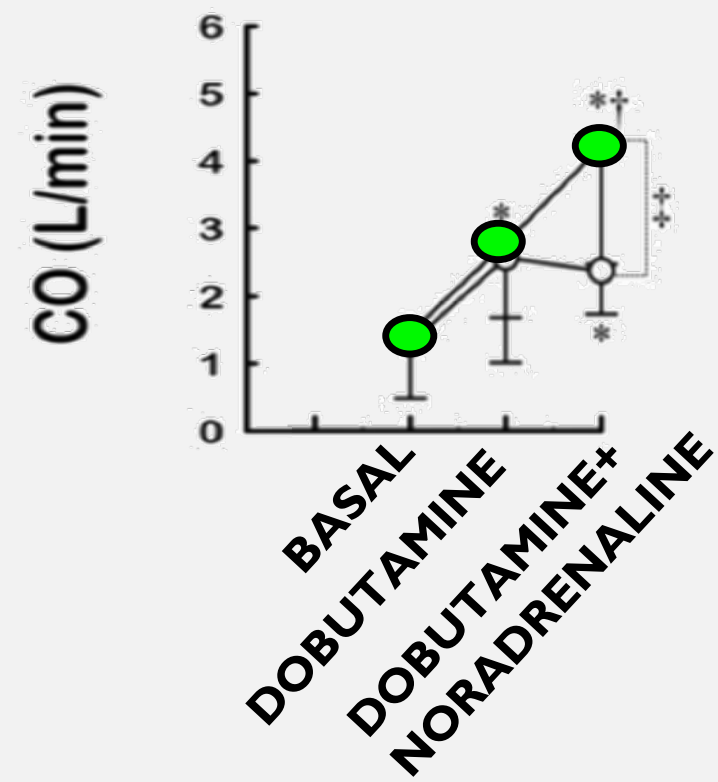
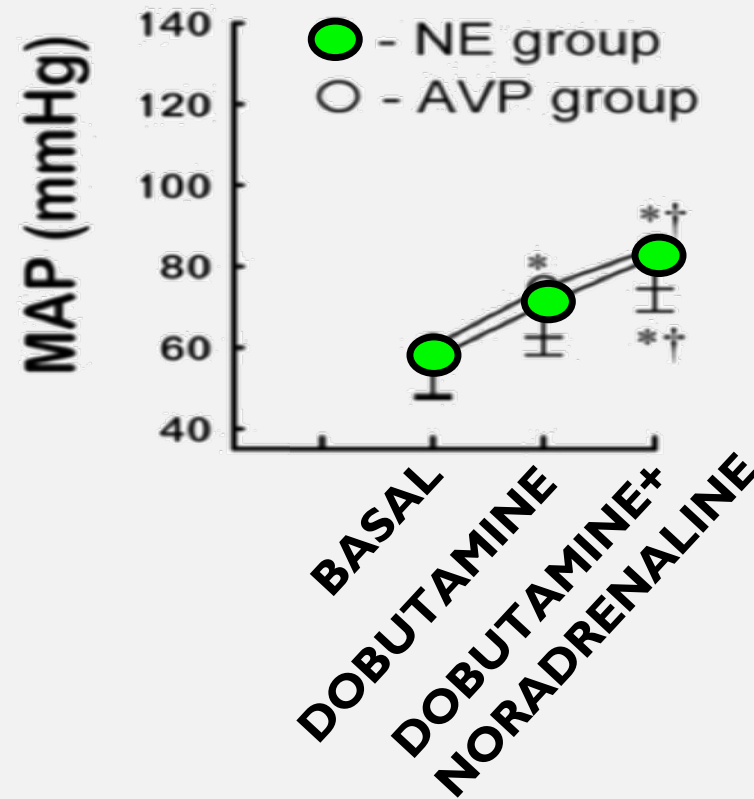
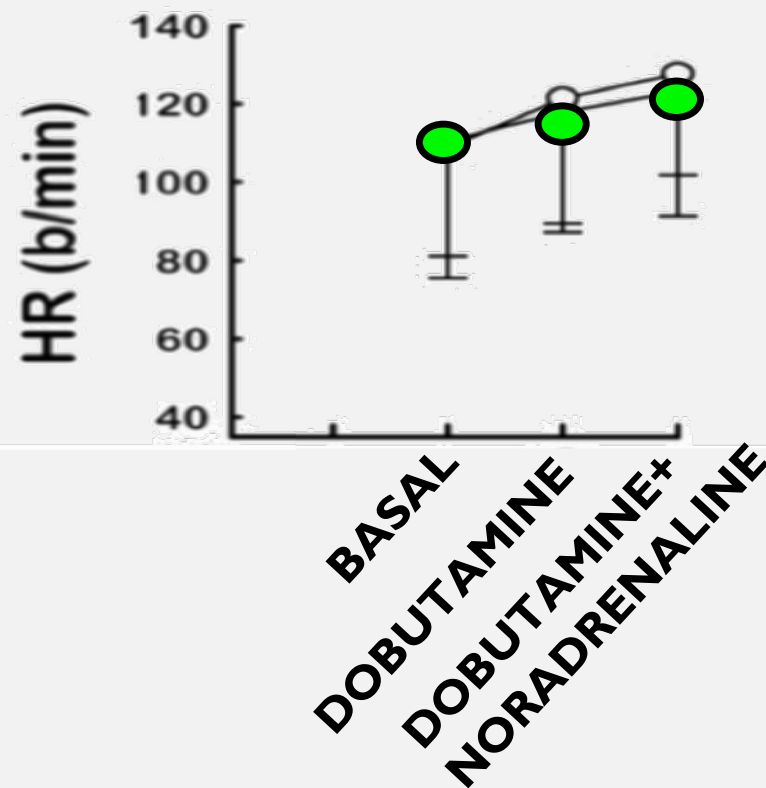
## TROIS PROBLÉMATIQUES

**Les inopresseurs améliorent-ils le débit et la perfusion tissulaire?**

**Quel est le meilleur inopresseur?**

**Doit - on les utiliser seuls ou en association avec des inotropes purs?**

# DÉBIT CARDIAQUE ET INOPRESSEURS

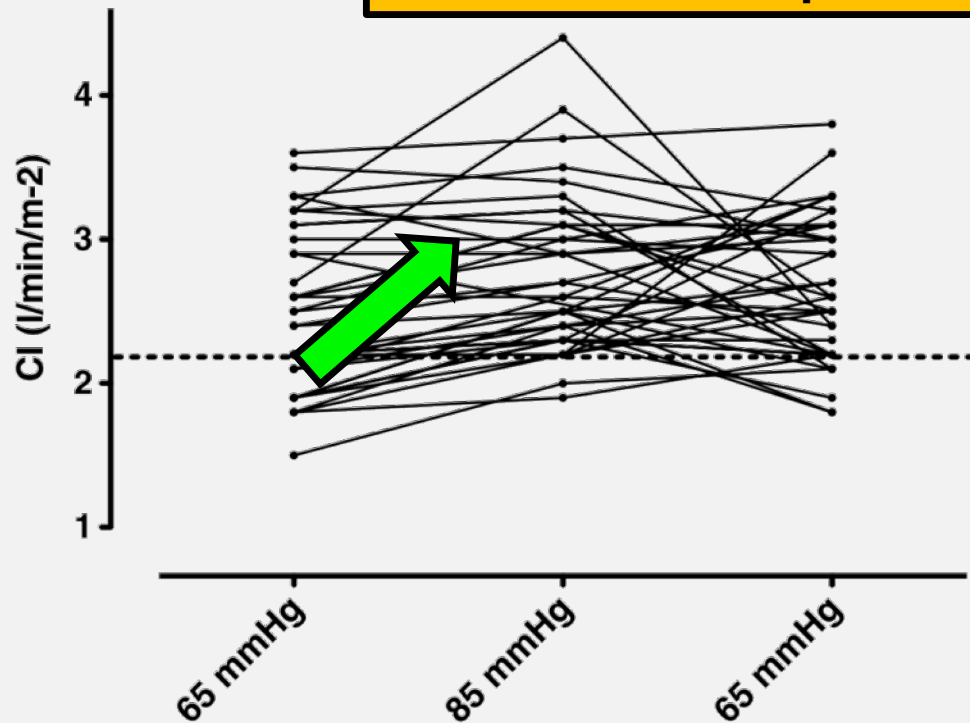


**La noradrénaline augmente le débit cardiaque durant le choc cardiogénique**

# INOPRESSEURS ET PERFUSION TISSULAIRE



**25 chocs cardiogéniques avec syndrome d'ischémie reperfusion, noradrenaline pour augmenter la PAM de 65 à 85 mmHg**



	MAP = 65 mmHg	MAP = 85 mmHg	Volunteers
St <sub>o2</sub> , %	83 ± 6	83 ± 7	80 ± 5
Delta St <sub>o2</sub> , %	10 ± 3*	14 ± 4*†	14 ± 5†
St <sub>o2</sub> desaturation slope, %/s	-9.2 ± 3.1*	-9.3 ± 3.3*	-15.5 ± 4.5
St <sub>o2</sub> recovery slope, %/s	3.0 ± 1.3*	3.6 ± 1.3*†	5.1 ± 1.3†
THI	13 ± 2.9	13 ± 3.1	14.6 ± 1.8

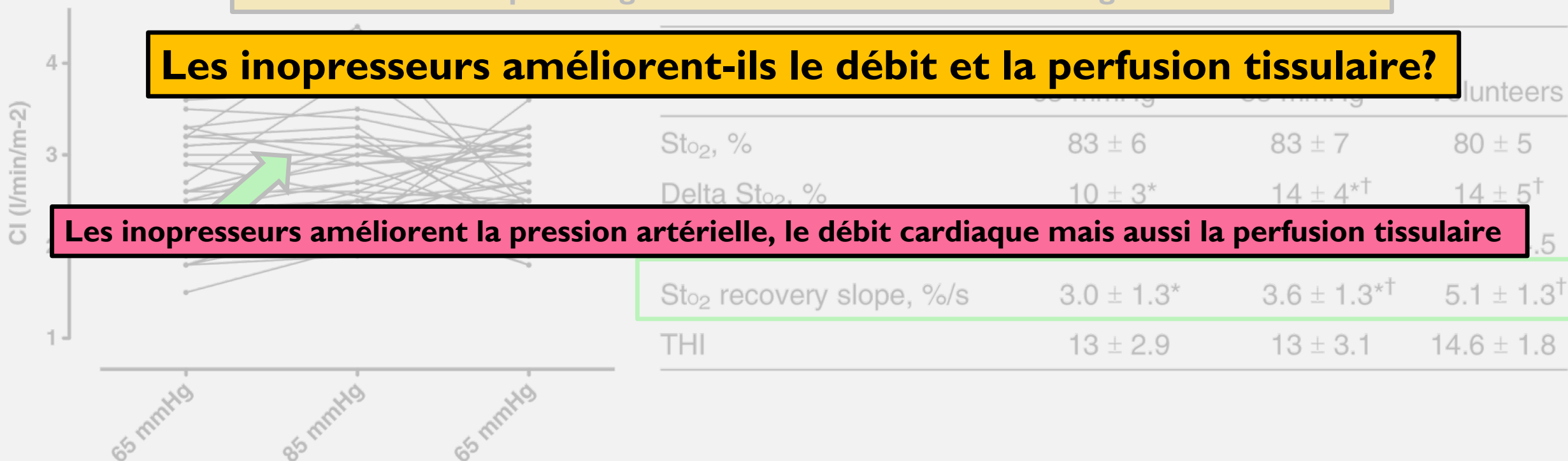
**Amélioration du débit cardiaque et des paramètres de perfusion tissulaire sous noradrénaline**

# INOPRESSEURS ET PERFUSION TISSULAIRE



25 chocs cardiogéniques avec syndrome d'ischémie reperfusion, noradrenaline pour augmenter la PAM de 65 à 85 mmHg

**Les inopresseurs améliorent-ils le débit et la perfusion tissulaire?**



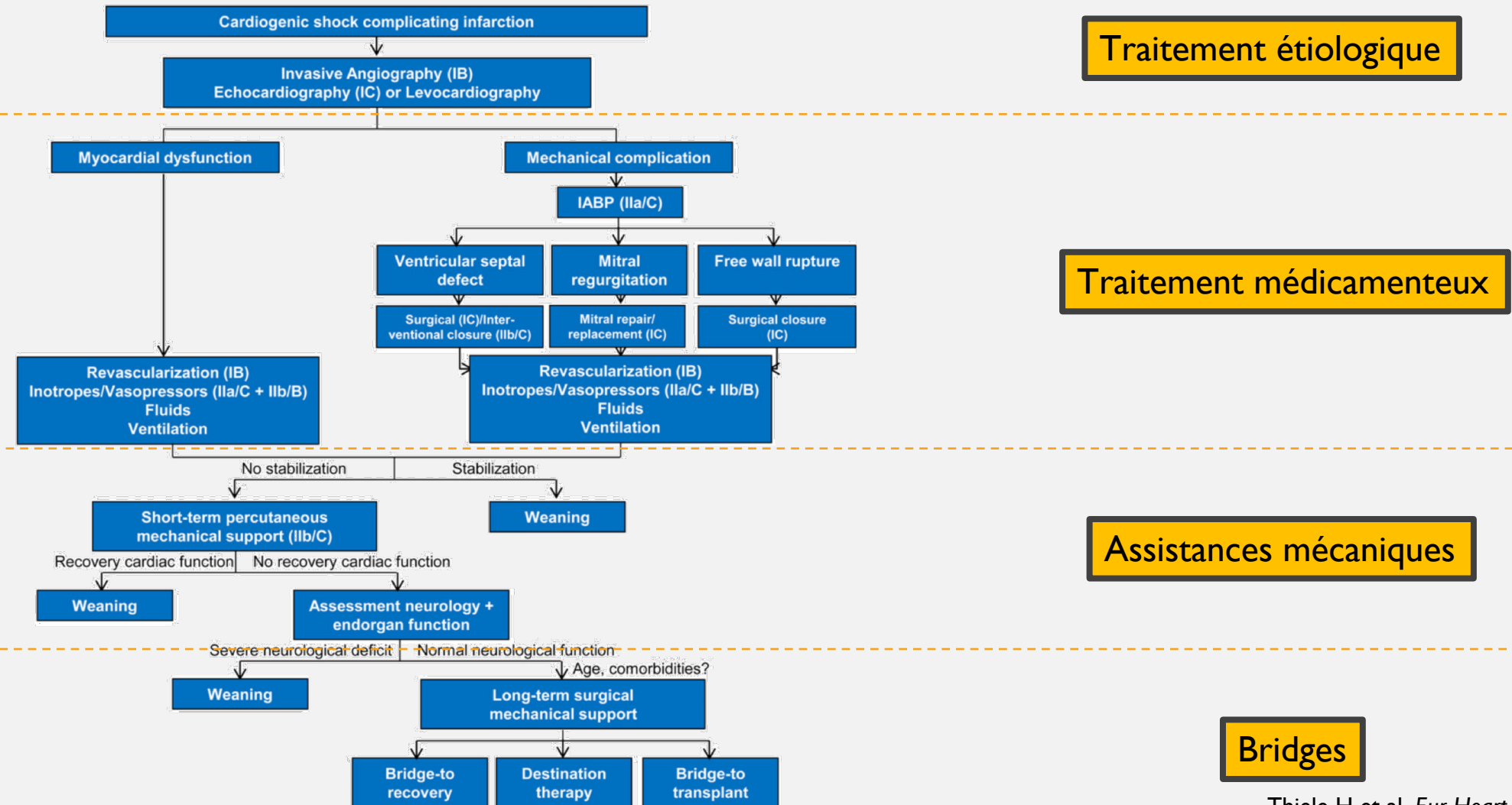
**Les inopresseurs améliorent la pression artérielle, le débit cardiaque mais aussi la perfusion tissulaire**

Amélioration du débit cardiaque et des paramètres de perfusion tissulaire sous noradrénaline

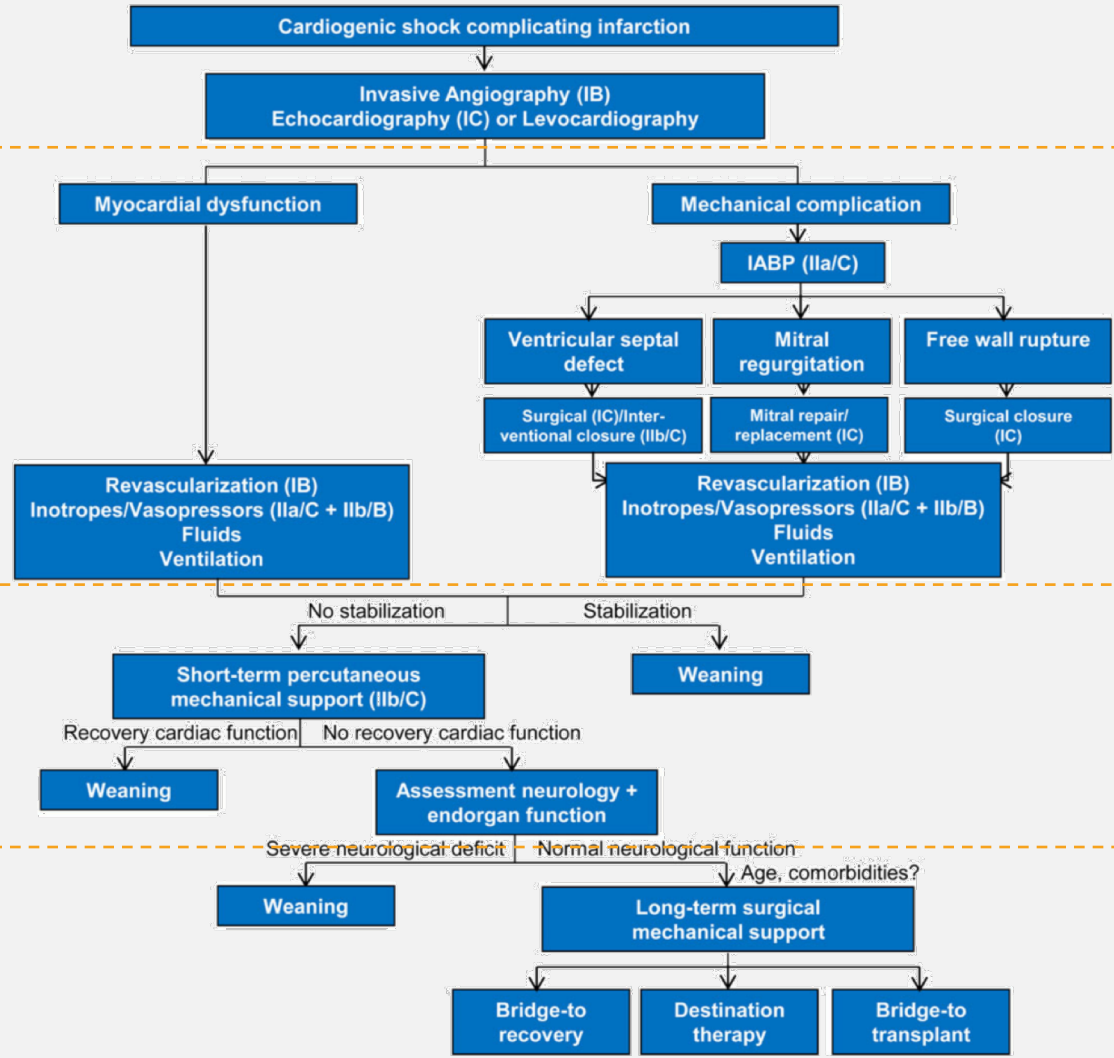
QUEL INOPRESSEUR?



# PRISE EN CHARGE DU CHOC CARDIOGÉNIQUE



# PRISE EN CHARGE DU CHOC CARDIOGÉNIQUE



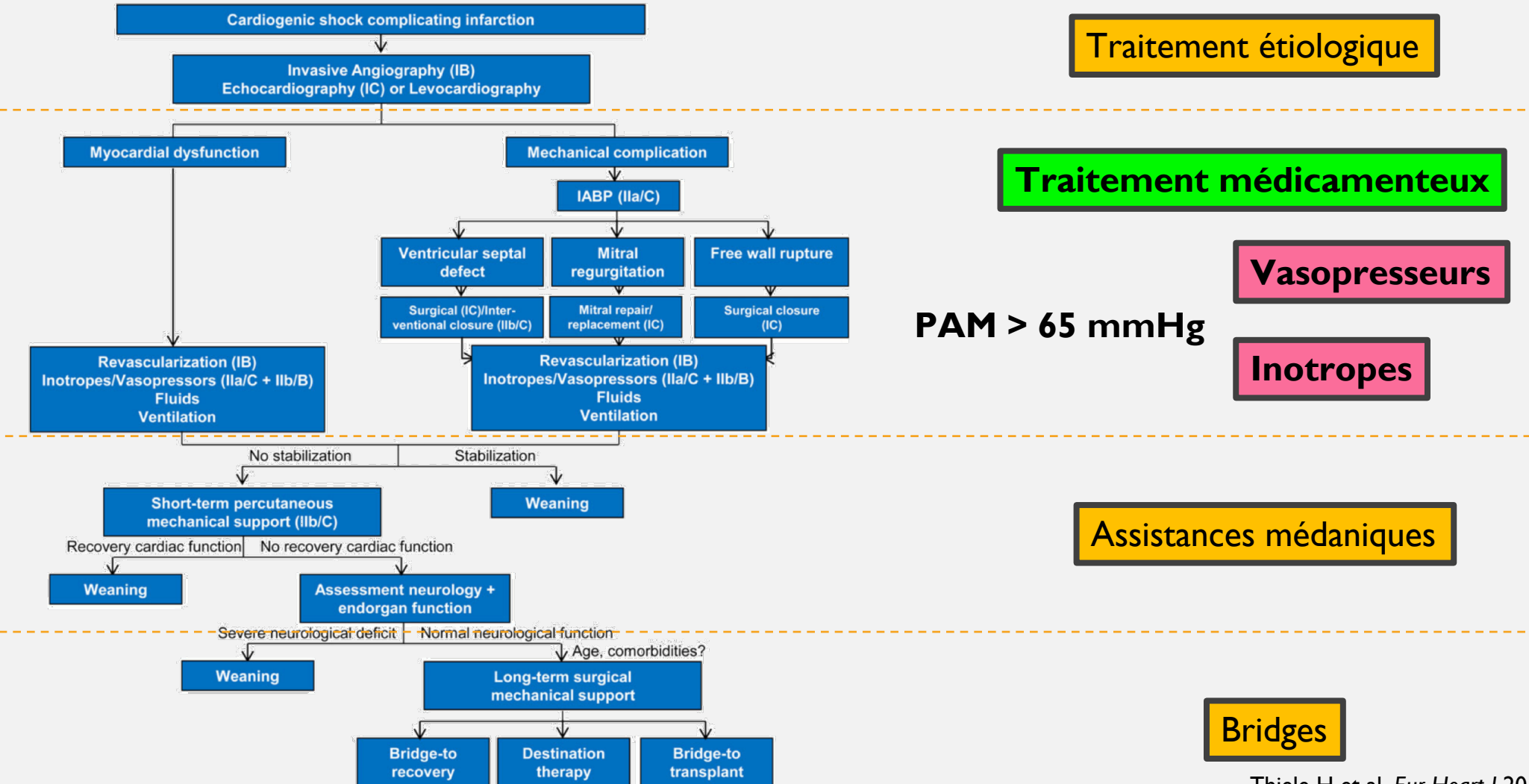
Traitement étiologique

Traitement médicamenteux

Assistances médaniques

Bridges

# PRISE EN CHARGE DU CHOC CARDIOGÉNIQUE



Traitement étiologique

Traitement médicamenteux

Vasopresseurs

Inotropes

PAM > 65 mmHg

Assistances médaniques

Bridges

# QUEL INOPRESSEUR?

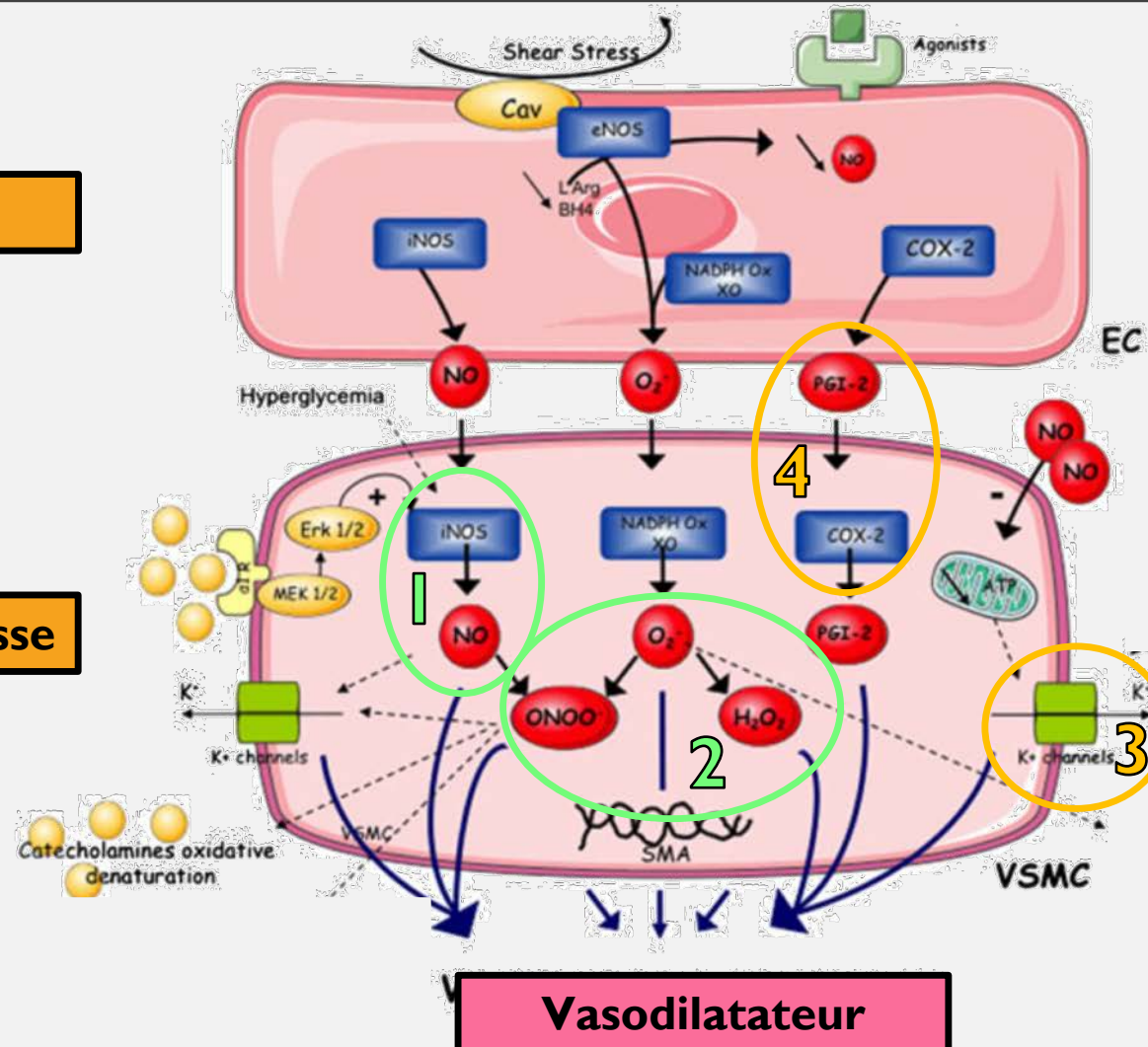
**Le passé**



## INHIBITEUR DE LA NOS

Cellule endothéliale

Cellule musculaire lisse



1 Monoxyde d'Azote

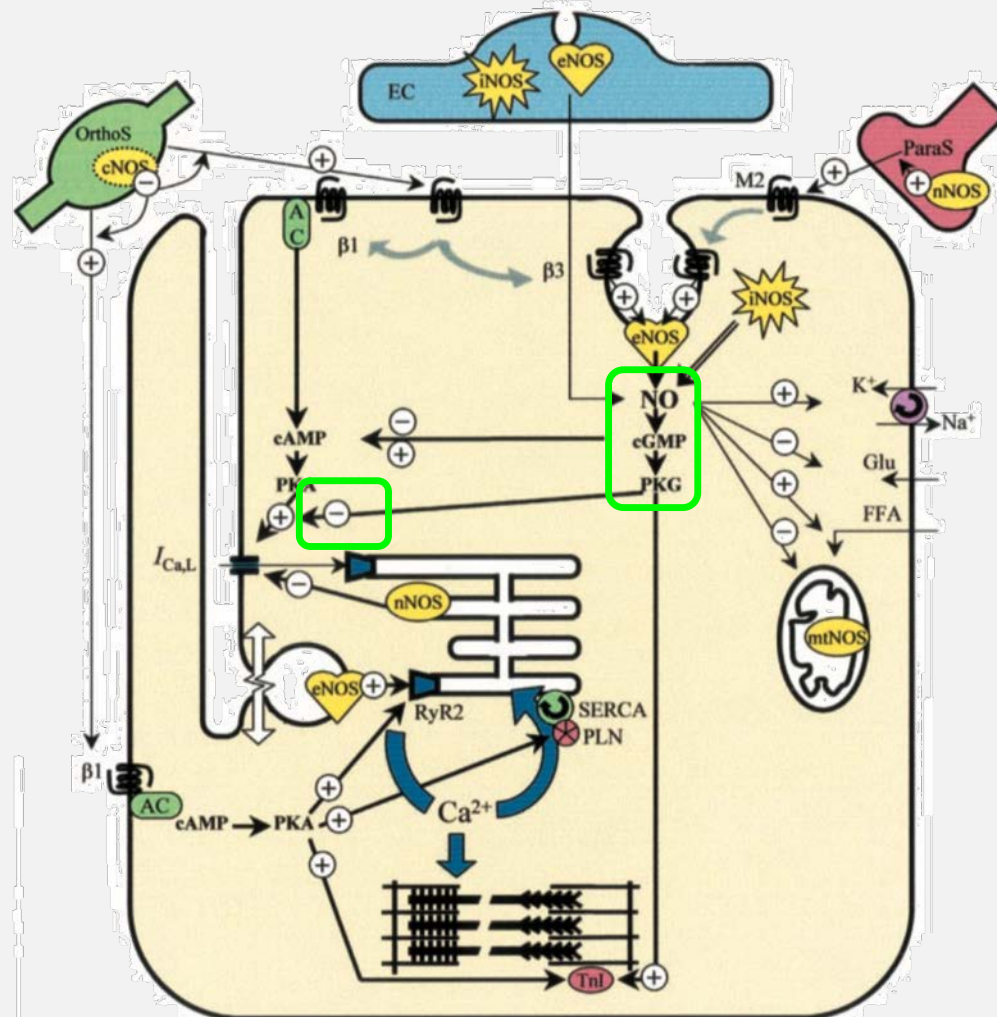
2 Peroxynitrite

3 Canaux K<sup>+</sup> ATP

4 Prostacycline

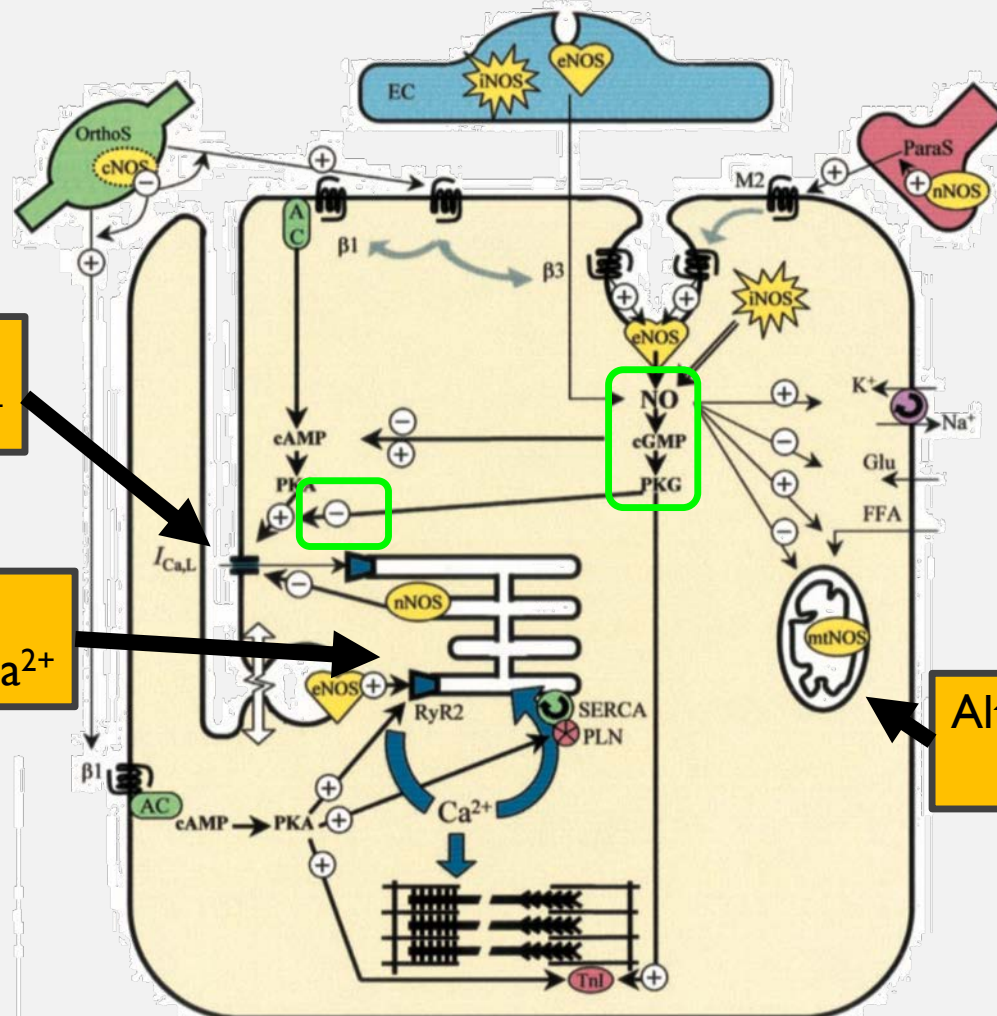
Vasodilatateur

## INHIBITEUR DE LA NOS





## INHIBITEUR DE LA NOS



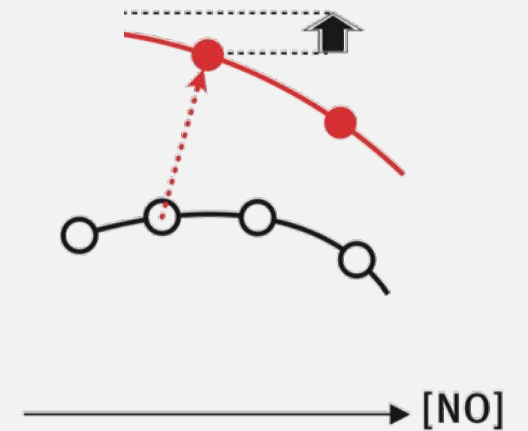
Diminue  
l'entrée  $Ca^{2+}$

Augmente la  
recapture du  $Ca^{2+}$

Altère le fonctionnement  
mitochondrial

↓ inotropisme

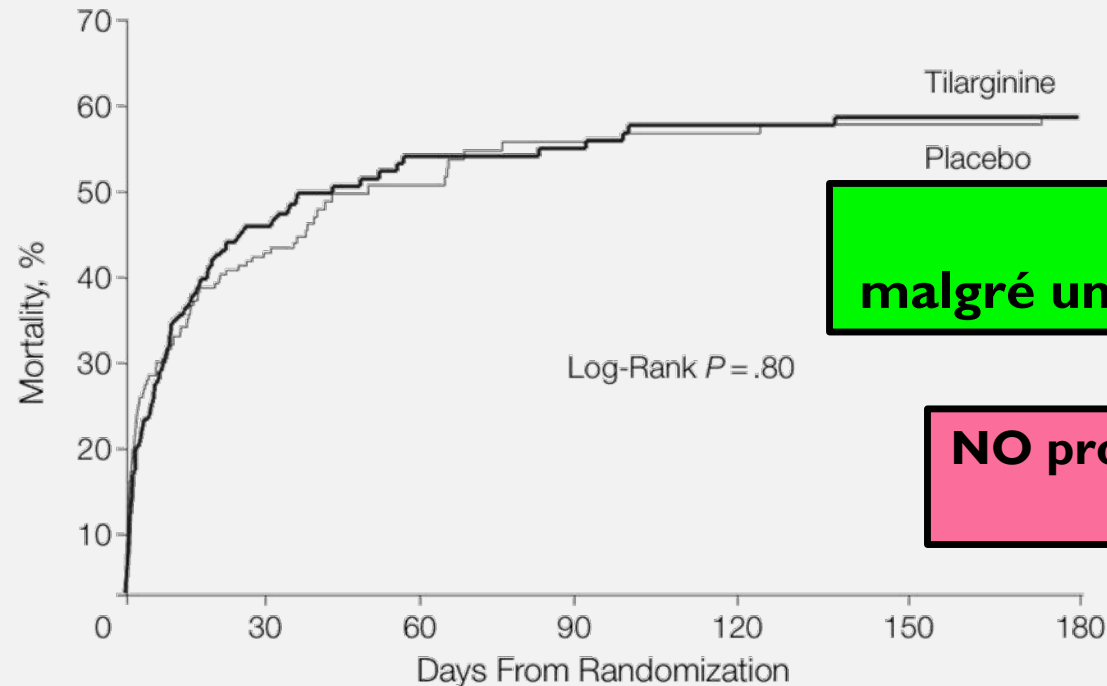
Force



● Stimulation  $\beta$  adrenergique  
○ Etat Basal

# INHIBITEUR NON SÉLECTIF DE LA NOS

**Phase III, multicentrique, randomisé, 124 centres, 398/658 patients, choc cardiogénique post SCA, LNMMA vs placebo, objectif : mortalité 30 jours**



**Effet neutre sur la survie malgré une PAM plus haute dans le groupe Tilarginine**

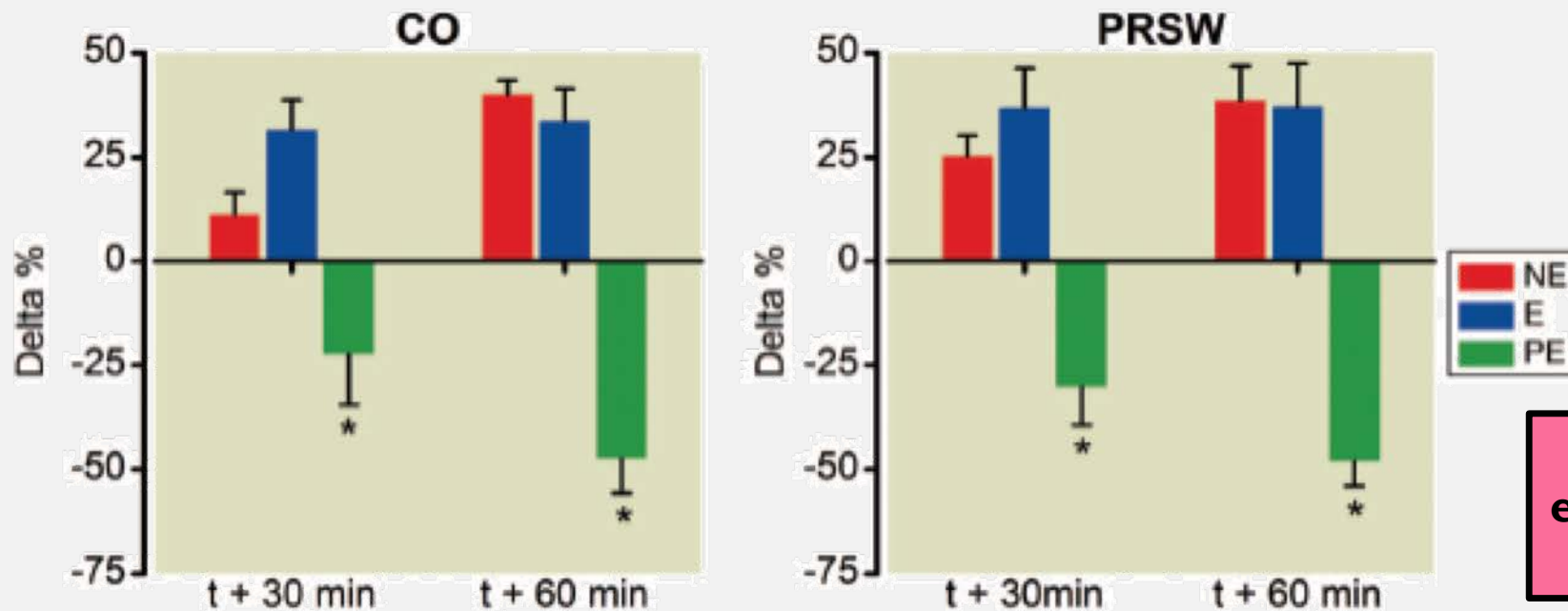
**NO probablement indispensable à la microcirculation durant l'état de choc**

No. at Risk								
Tilarginine	204	104	89	86	84	83	78	
Placebo	188	106	82	76	73	73	66	



# PHÉNYLÉPHRINE

## Cardiomyopathie septique expérimentale, comparaison Adrénaline, Noradrénaline, Phényléphrine



La phényléphrine diminue le débit cardiaque

La phényléphrine diminue a réserve d'inotropisme

La phényléphrine semble expérimentalement délétère sur la fonction cardiaque

# PHÉNYLÉPHRINE

**Monocentrique, 50 pts, observationnelle, population hypotendue au bloc opératoire traitée par phényléphrine**  
**Objectif : Index cardiaque avant/après**

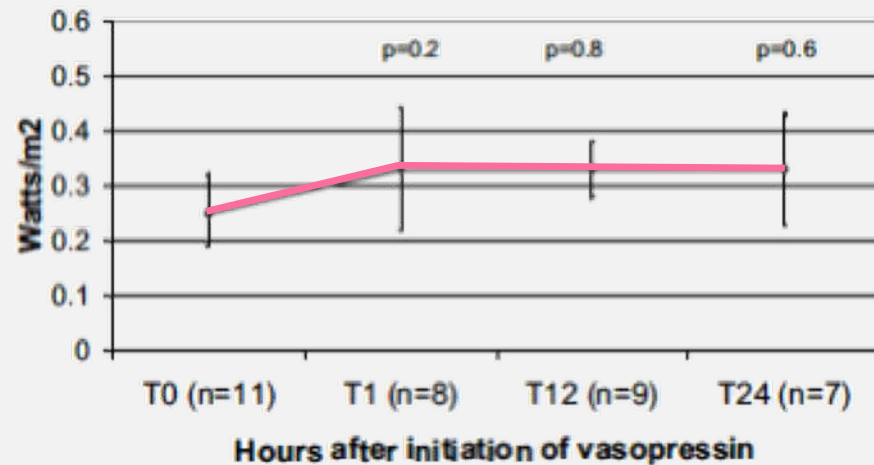
	Preload-independent ( <i>n</i> = 23)		<i>P</i> value
	Before phenylephrine	After phenylephrine	
HR (min <sup>-1</sup> )	62 (14)	56 (14)	0.001
SAP (mmHg)	89 (15)	119 (20)	<0.001
MAP (mmHg)	60 (8)	80 (14)	<0.001
DAP (mmHg)	45 (9)	64 (15)	<0.001
PPV (%)	8 (7; 11)	8 (6; 11)	0.85
<b>CI (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	<b>2.3 (1.9;3.7)</b>	<b>1.8 (1.5;2.7)</b>	0.0001
SV (ml)	65 (44; 81)	56 (39; 66)	<0.001
Peak velocity (cm)	56 (40; 72)	48 (34; 62)	<0.001
FTc (ms)	319 (87)	304 (87)	0.0005
SVRI (dyn s cm <sup>-5</sup> )	1809 (1394; 2445)	3067 (2587; 3689)	<0.0001

**La phényléphrine est délétère sur la fonction cardiaque**

# VASOPRESSINE

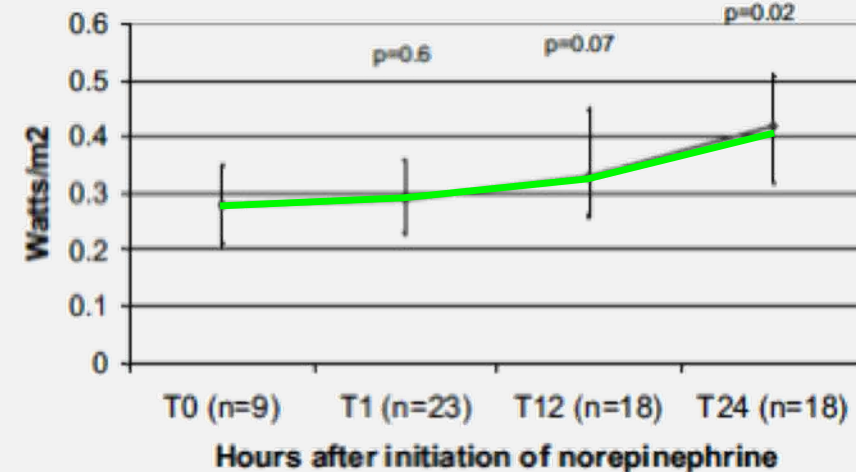
**36 patients en choc cardiogénique, rétrospectif,  $CPI = CI \times PAM / 45 l$  ( $W/m^2$ ),  $N > 0.5 W/m^2$**

Vasopressin and Cardiac Power Index



**La vasopressine n'augmente pas le CPI**

Norepinephrine and Cardiac Power Index



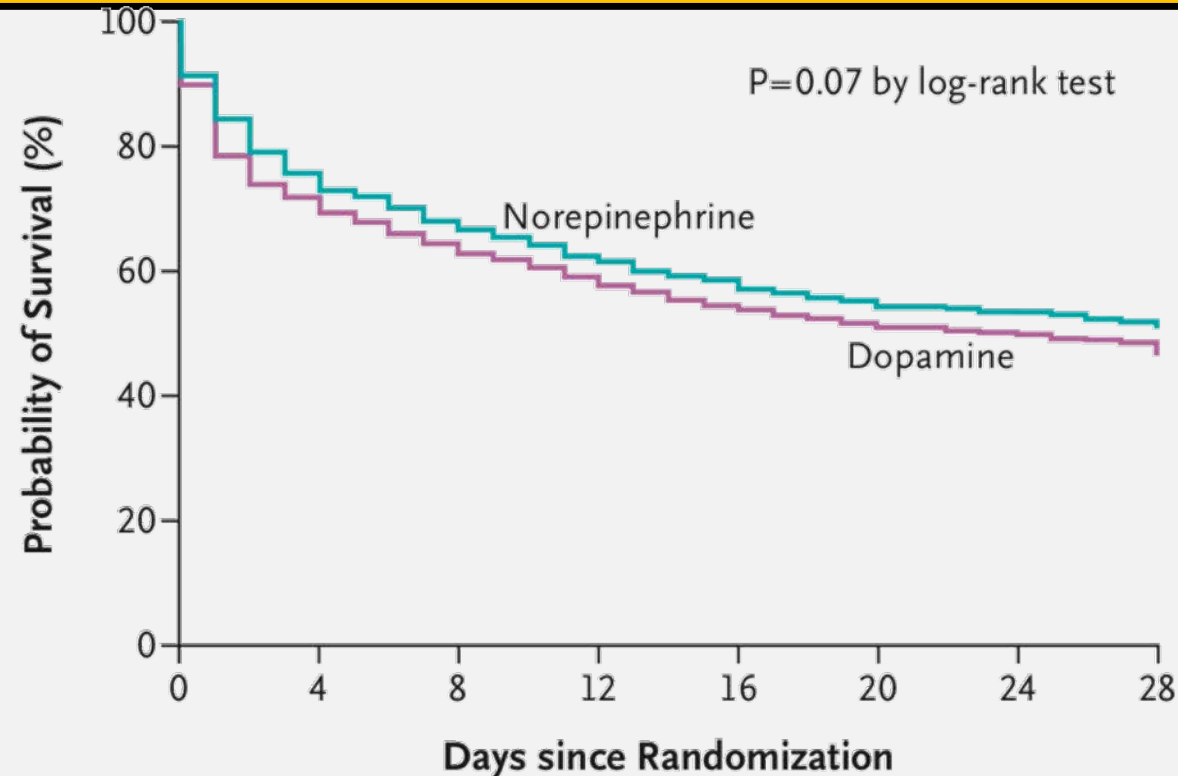
**La noradrénaline augmente le CPI**

VASOPRESSINE, PHENYLEPHRINE,  
INHIBITEUR DE LA NOSI

**Doivent être tous considérés comme des vasopresseurs purs  
Et non comme des inopresseurs**

# NORADRÉNALINE VERSUS DOPAMINE

**Randomisée, double aveugle, 1679 patients, 240 chocs cardiogéniques.  
Objectif: mortalité à 28 jours**



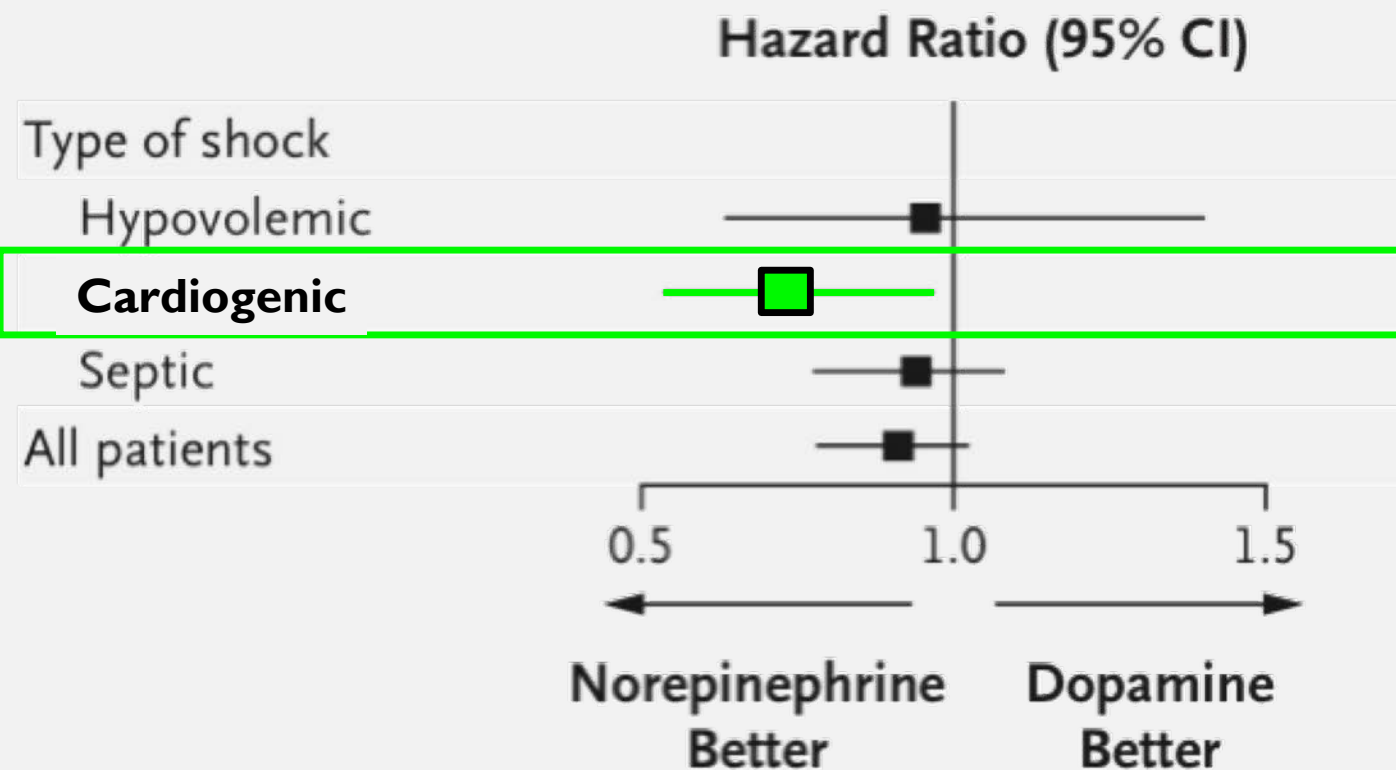
**Effet neutre sur la survie**

## No. at Risk

Norepinephrine	821	617	553	504	467	432	412	394
Dopamine	858	611	546	494	452	426	407	386

# NORADRÉNALINE VERSUS DOPAMINE

Randomisée, double aveugle, 1679 patients, 240 chocs cardiogéniques.  
Objectif: mortalité à 28 jours



# NORADRÉNALINE VERSUS DOPAMINE

**Randomisée, double aveugle, 1679 patients, 240 chocs cardiogéniques.  
Objectif: mortalité à 28 jours**

Variable	Dopamine (N=858)	Norepinephrine (N=821)	P Value
Adverse events			
Arrhythmias — no. (%)	207 (24.1)	102 (12.4)	<0.001

**Deux fois plus d'évènements arythmiques dans le groupe dopamine**

TAKE HOME MESSAGE  
INOPRESSEUR: LE PASSÉ

**Inhibiteur de la NOS**

**Vasopressine**

**Phényléphrine**

**Dopamine**

**Sont tous associés à des effets délétères ou indésirables sur la fonction cardiaque dans le choc cardiogénique**

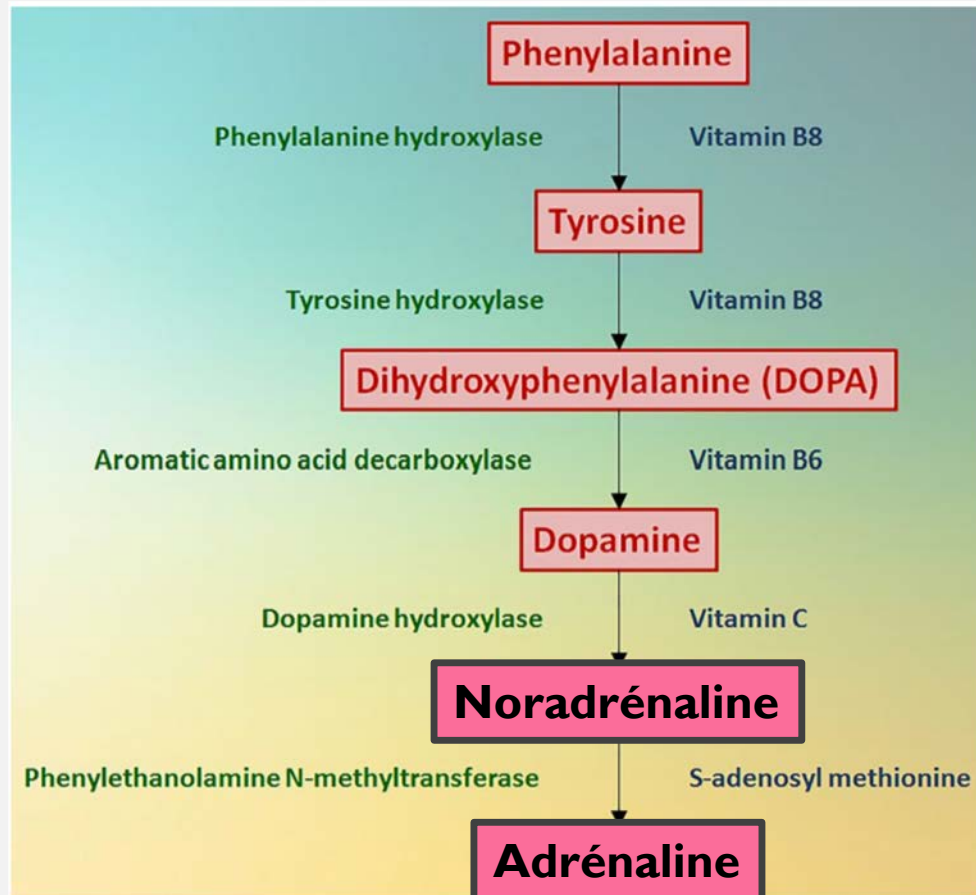


QUEL INOPRESSEUR?

**Le présent**

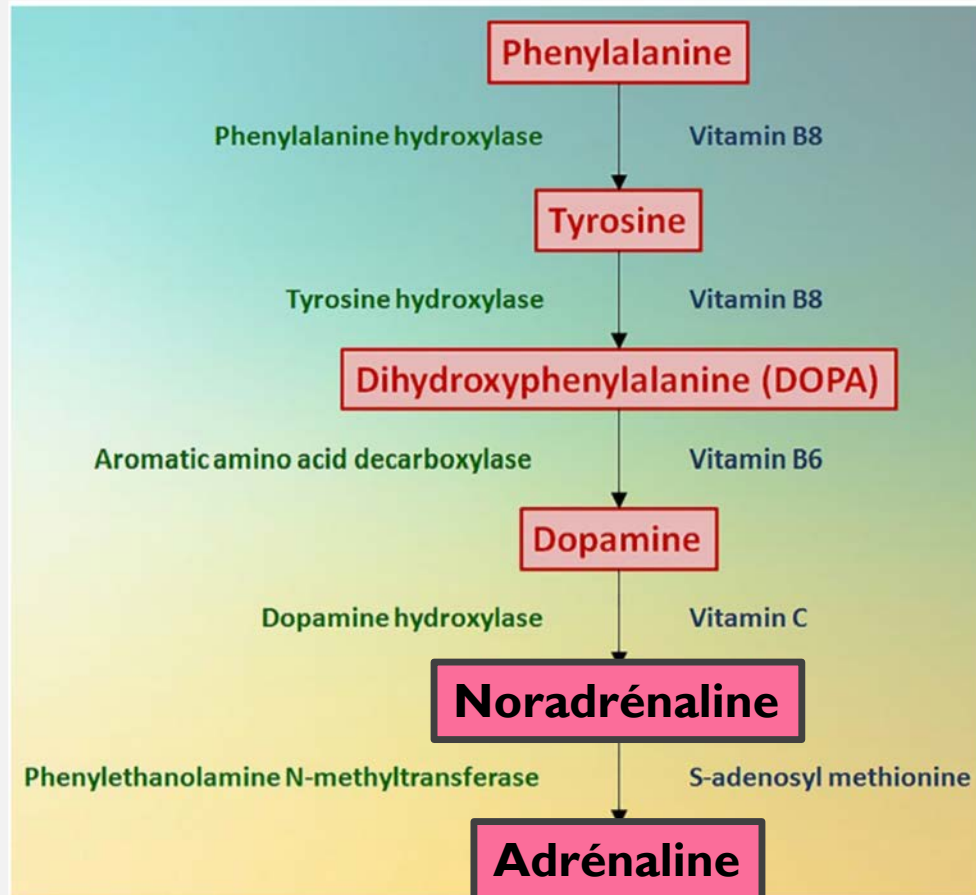


# L'ADRÉNALINE, UN MEILLEUR INOPRESSEUR QUE LA NORADRÉNALINE?

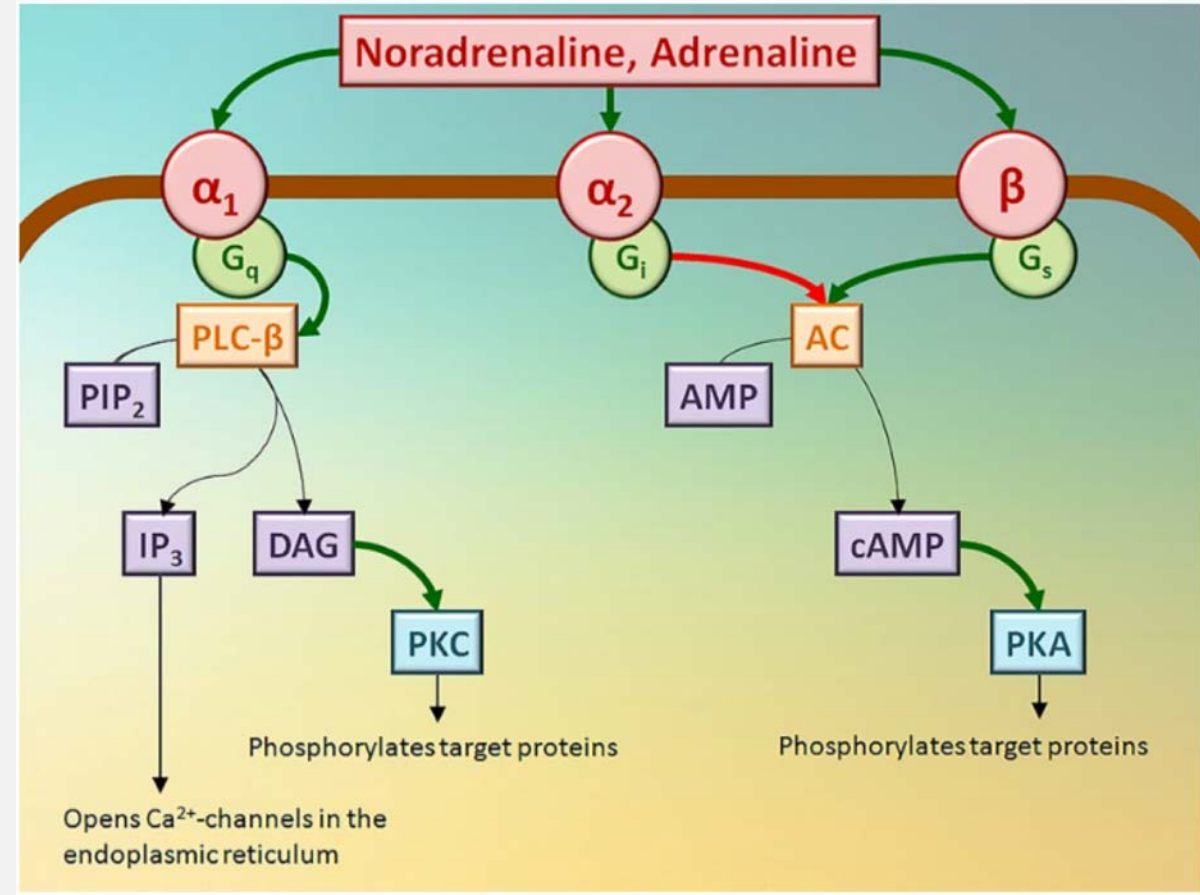


**Structures biochimique proches**

# L'ADRÉNALINE, UN MEILLEUR INOPRESSEUR QUE LA NORADRÉNALINE?

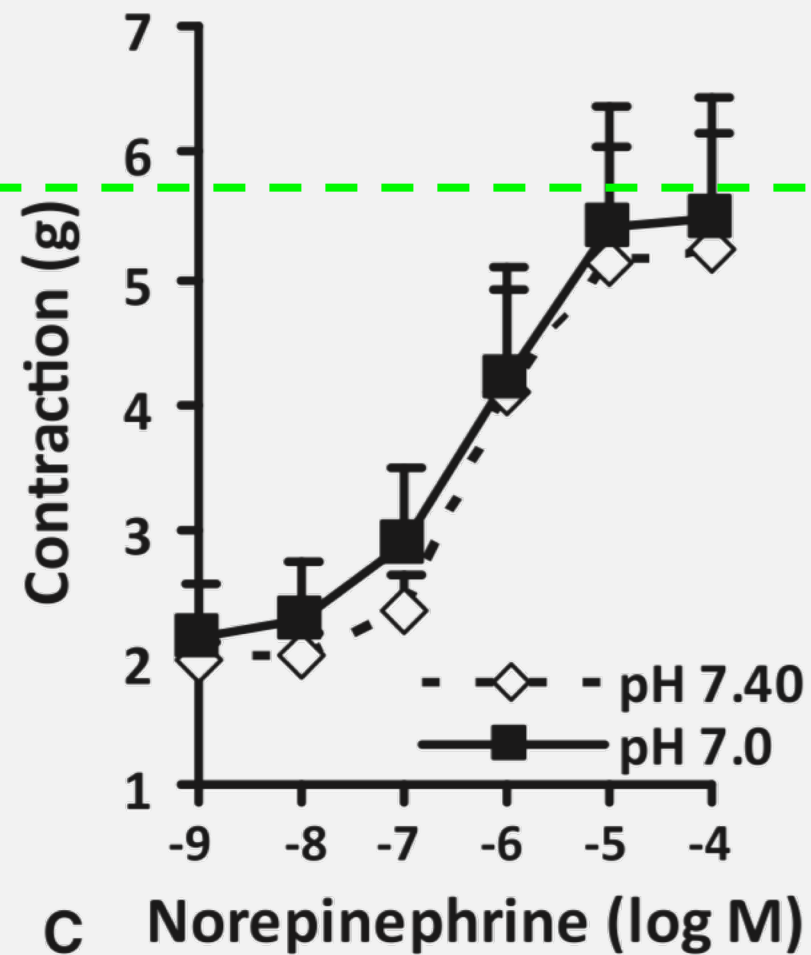
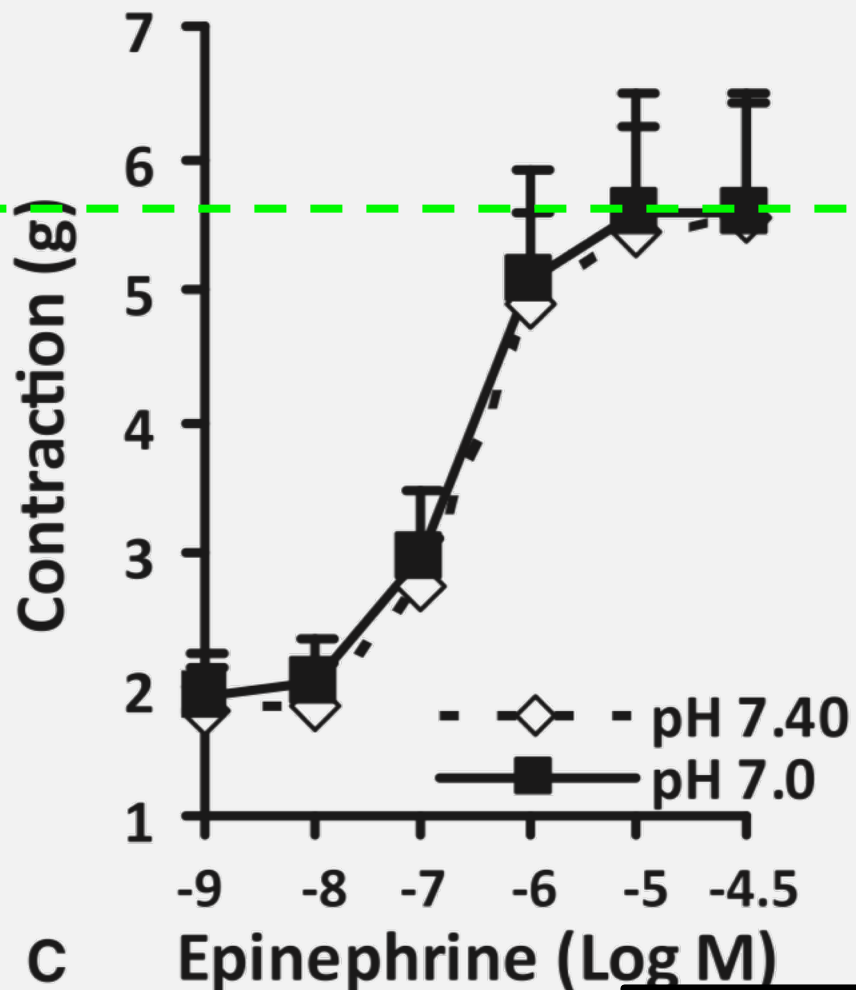


**Structures biochimique proches**



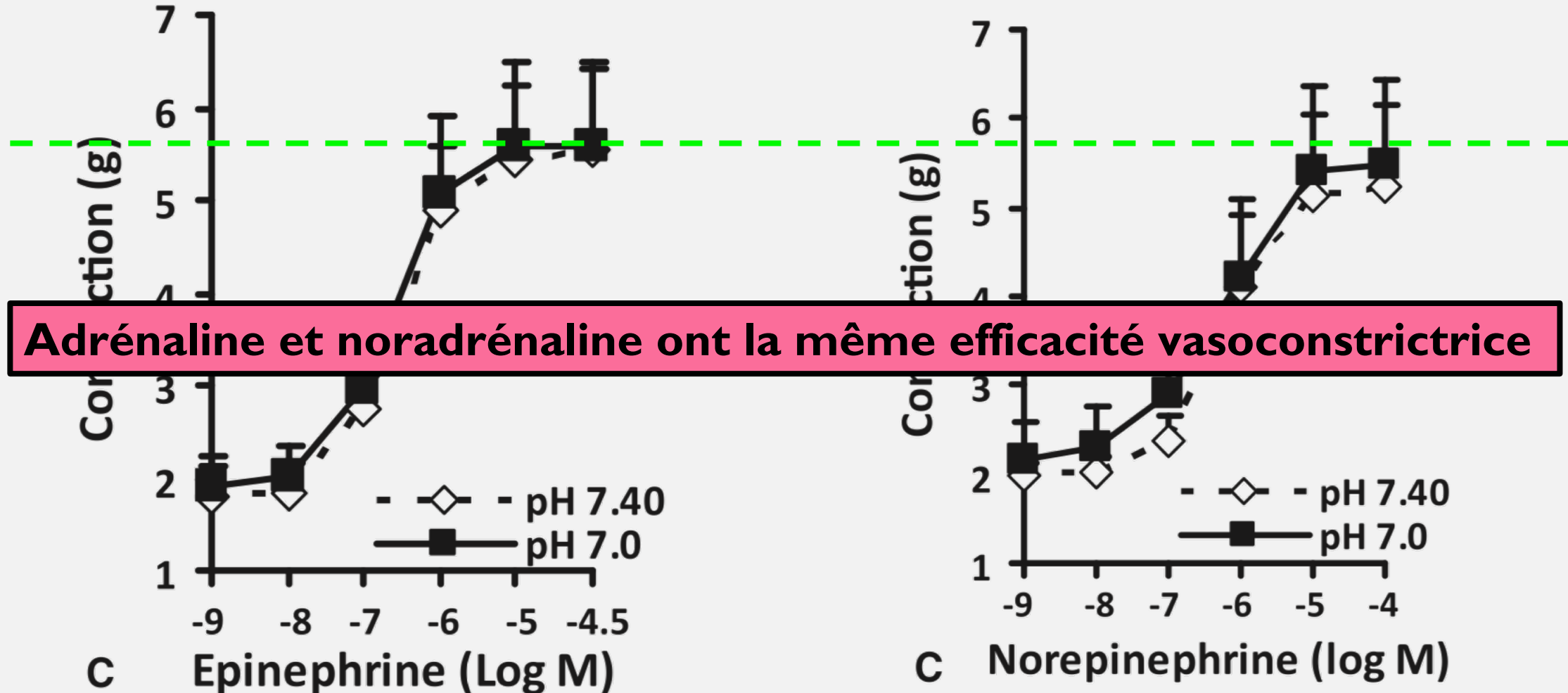
**Agissent sur les mêmes récepteurs**

## L'ADRÉNALINE, UN MEILLEUR INOPRESSEUR QUE LA NORADRÉNALINE?



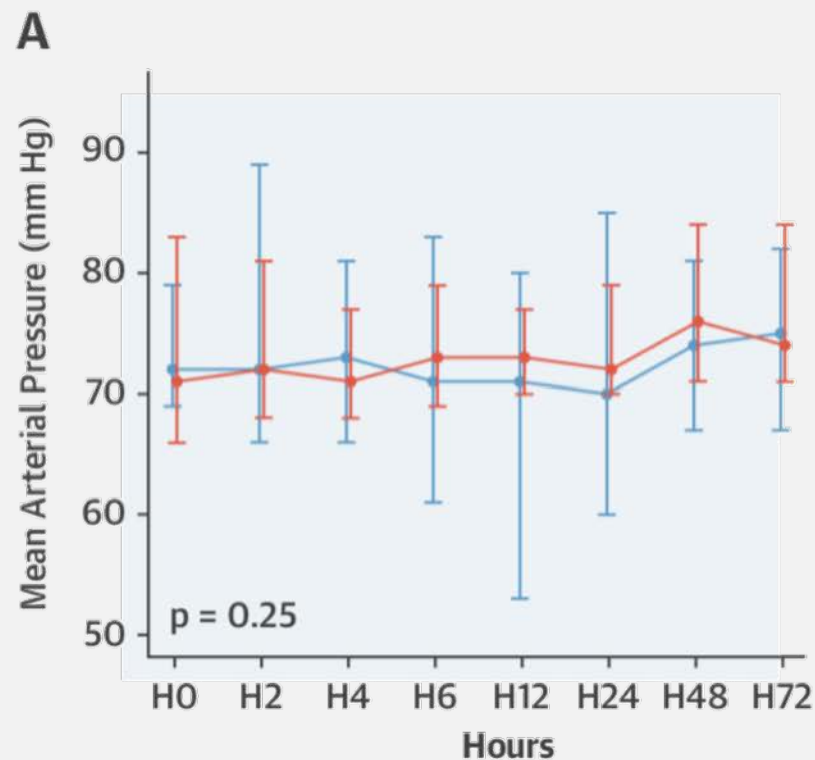
**Même efficacité, quelque soit le pH**

# L'ADRÉNALINE, UN MEILLEUR INOPRESSEUR QUE LA NORADRÉNALINE?

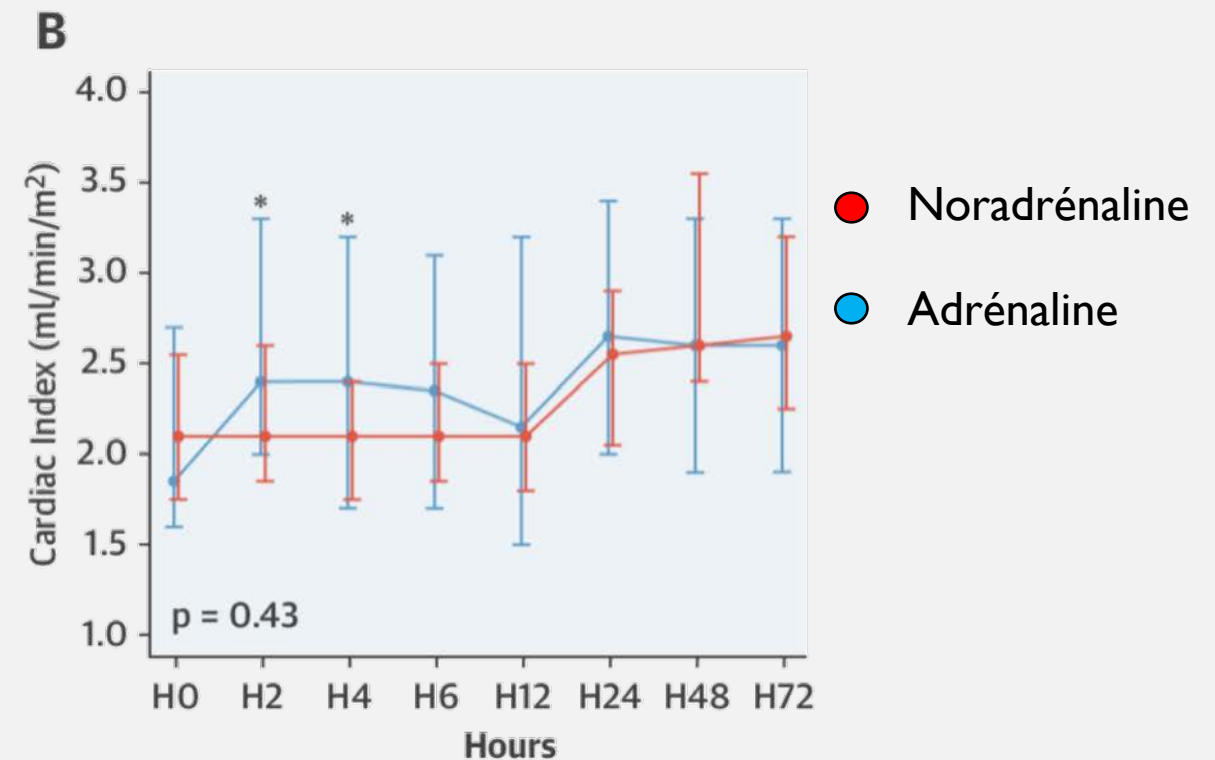


# ADRÉNALINE VERSUS NORADRÉNALINE + DOBUTAMINE

Randomisée, double aveugle, multicentrique, choc cardiogénique post SCA, 57 patients,  
Objectif : augmentation du débit cardiaque



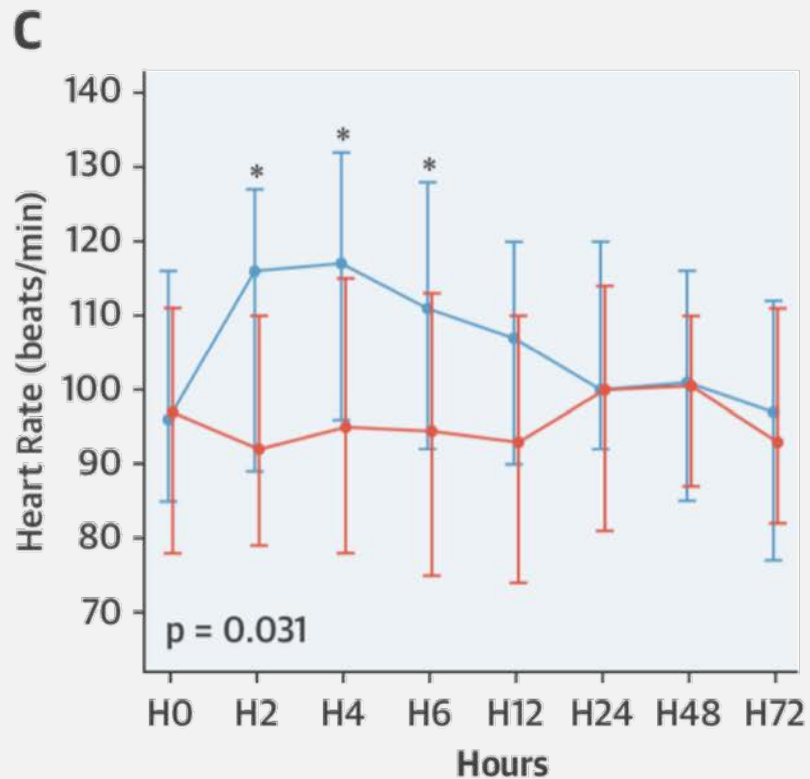
**PAM identique**



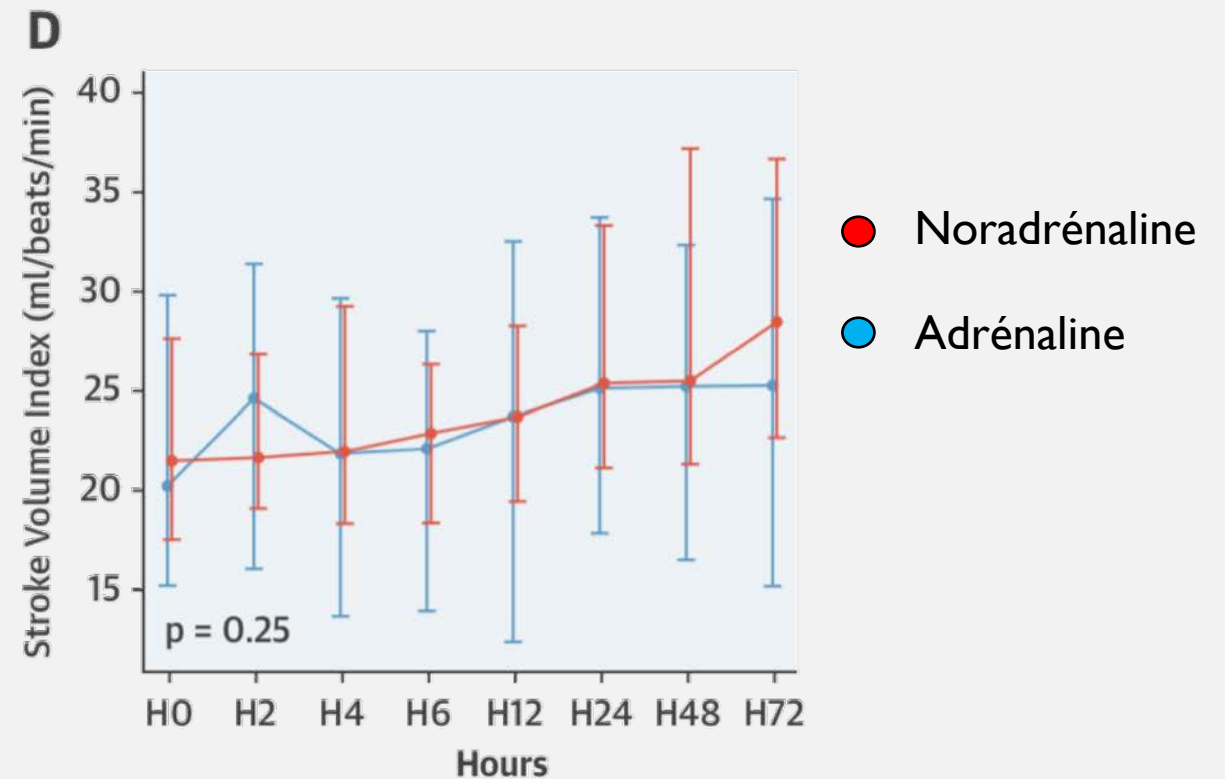
**DC identique**

# ADRÉNALINE VERSUS NORADRÉNALINE+ DOBUTAMINE

Randomisée, double aveugle, multicentrique, choc cardiogénique post SCA, 57 patients,  
Objectif : augmentation du débit cardiaque



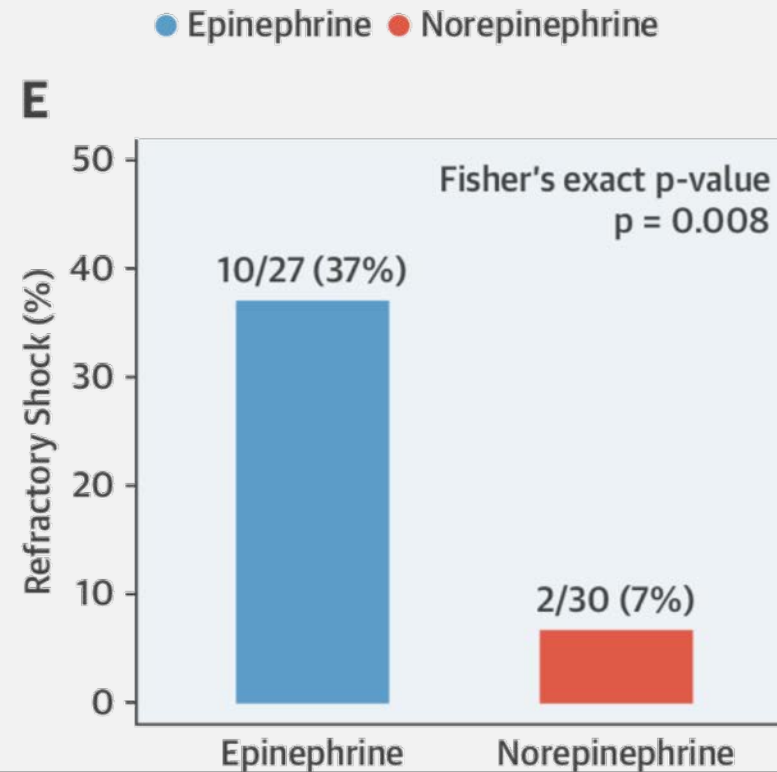
↗ fréquence cardiaque



VES identique

# ADRÉNALINE VERSUS NORADRÉNALINE + DOBUTAMINE

Randomisée, double aveugle, multicentrique, choc cardiogénique post SCA, 57 patients,  
Objectif : augmentation du débit cardiaque

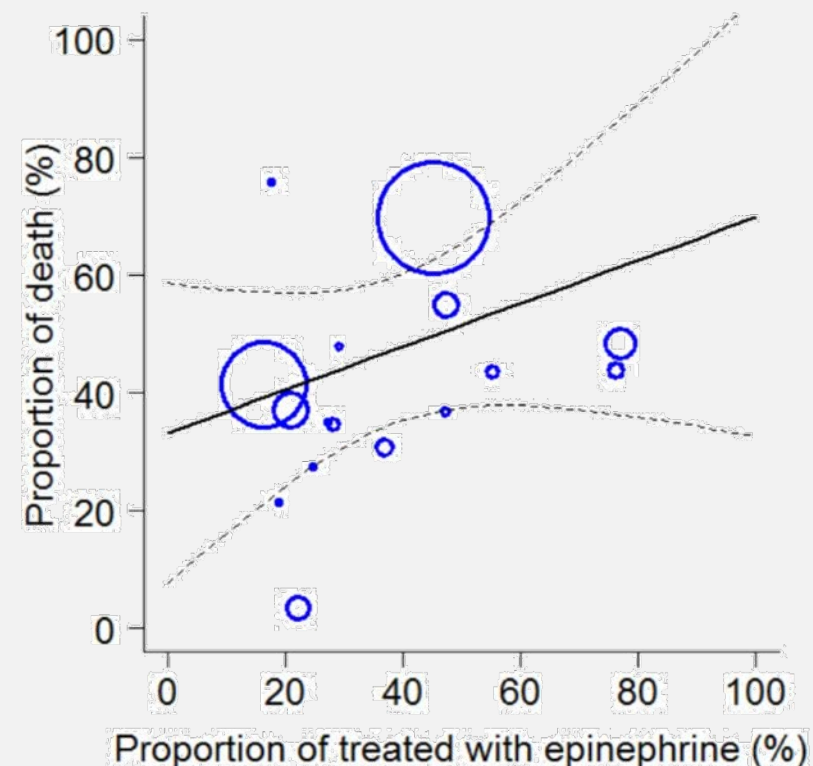


**Dobutamine à faible dose:  
5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$**

**Plus de choc cardiogénique réfractaire avec l'adrénaline**

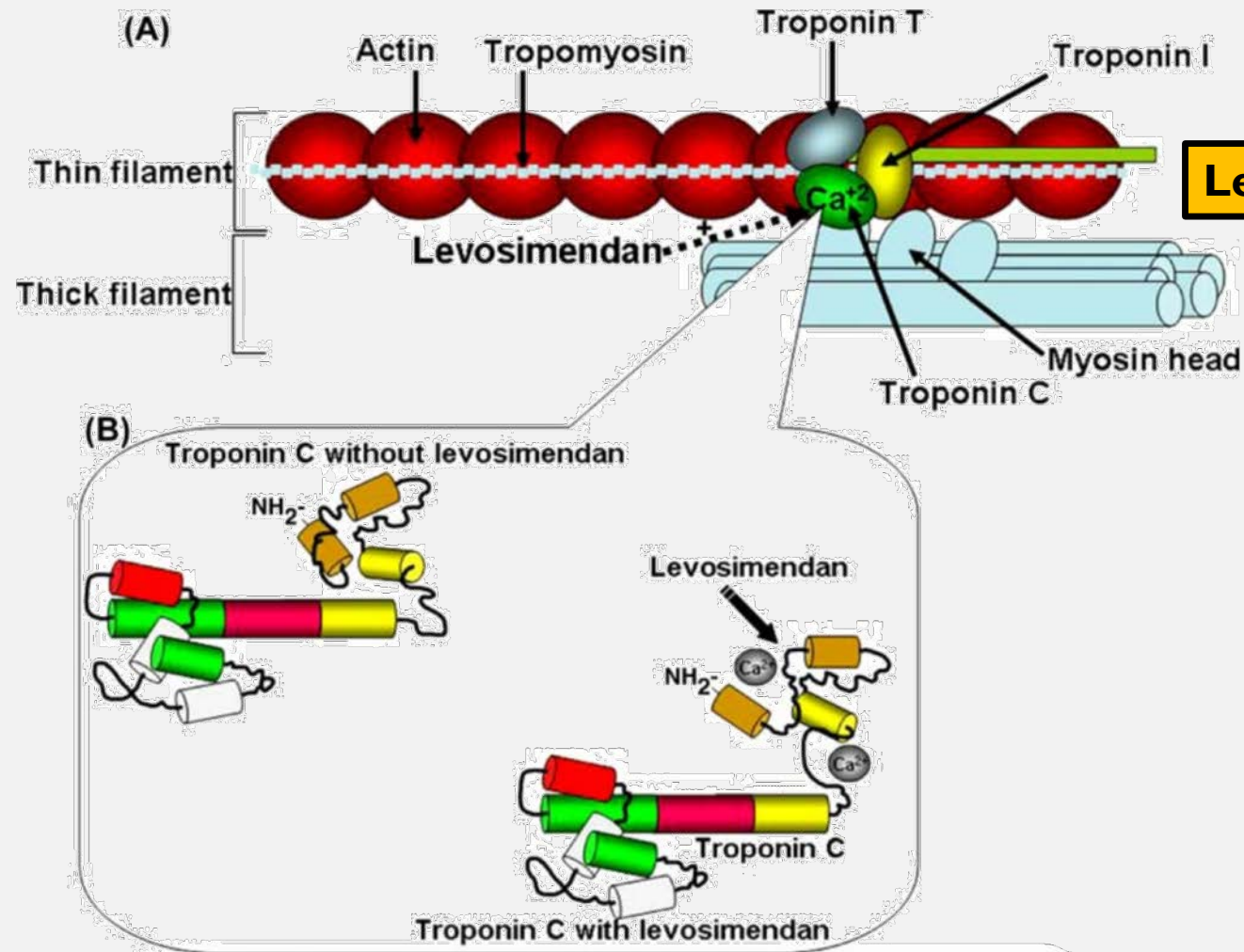


# META-ANALYSE ADRÉNALINE VERSUS NORADRÉNALINE



**La mortalité augmente lorsque le choc cardiogénique est traité avec de l'adrénaline**

# LEVOSIMENDAN: ACTION SUR LE COEUR



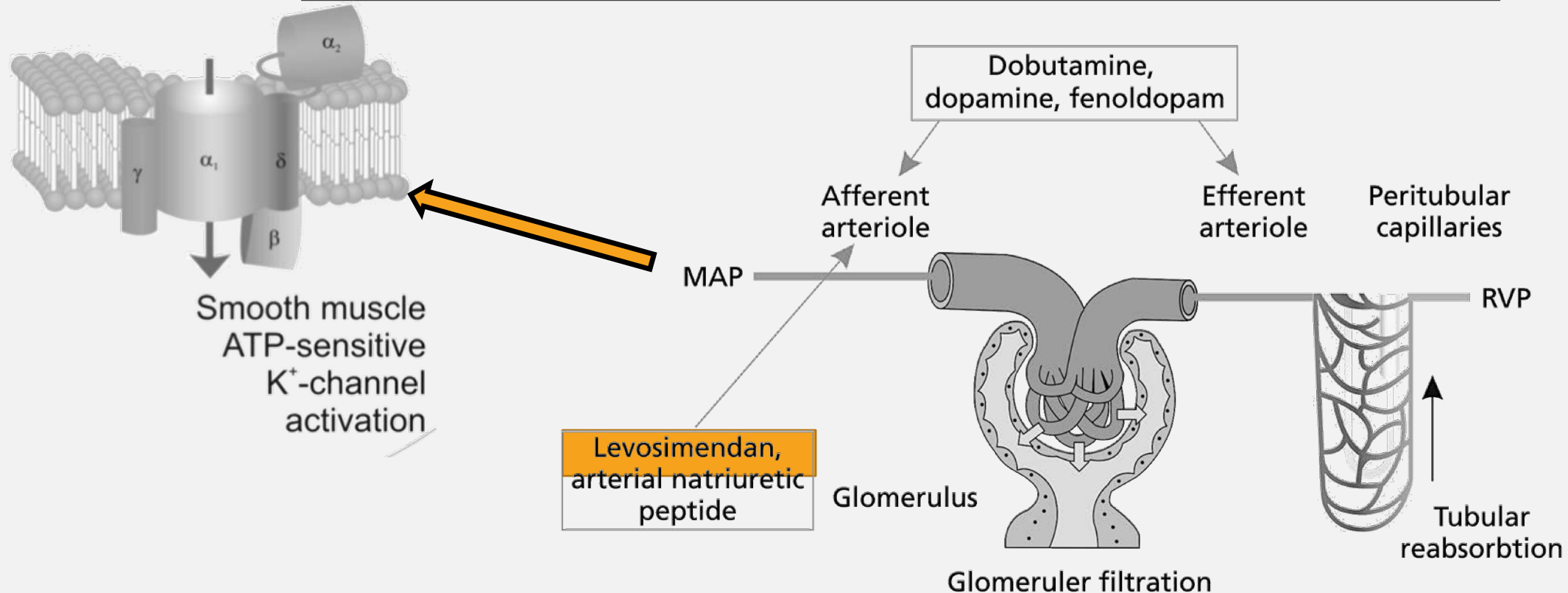
**Le levosimendan se fixe sur la troponine C**

**Facilite la fixation du calcium**

**Découvre les sites d'actine**

**Augmente la contractilité**

# LEVOSIMENDAN : ACTION SUR LES VAISSEAUX



**Vasodilatation**



**Hypotension artérielle**

# TABLEAU COMPARATIF

	Adrenergic receptors agonists				Calcium sensitizer	PDE III inhibitor
Agents	Dopamine	Dobutamine	Nor-epinephrine	Epinephrine	Levosimendan	Milrinone
Mechanism of action	D > $\beta$ ; HD, $\alpha$	$\beta_1 > \beta_2 > \alpha$	$\alpha > \beta_1 > \beta_2$	$\beta_1 = \beta_2 > \alpha$	Calcium sensitization; HD, PDE III inhibition	PDE III inhibition
Inotropic effect	↑↑	↑↑	(↑)	↑↑	↑	↑
Arterial vasodilatation	↑↑ (renal, LD)	↑	0	↑	↑↑	↑↑↑
Vasoconstriction	↑↑ (HD)	↑ (HD)	↑↑	↑ (HD)	0	0
Pulmonary vasodilatation		↑ or 0	↓ or 0 (at high PVR)	↓ or 0 (at high PVR)	↑↑	↑↑
Elimination $t_{1/2}$	2 min	2.4 min	3 min	2 min	1,3 h (active metabolite, 80 h)	2,5 h
Infusion dose	<3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ : renal vasodilation; 3–5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ : inotropic; >5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ vasoconstrictor	1–20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0.02–10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0.05–0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0.05–0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0.375–0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Bolus dose	No	No	No	1 mg during resuscitation every 3–5 min	6–12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ over 10 min (optional, only in euvolemic and eukalemic state)	25–75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ over 10–20 min

**Levosimendan : non adrénérique, action longue, effet cardiaque et rénal bénéfique**

# TABLEAU COMPARATIF

	Adrenergic receptors agonists				Calcium sensitizer	PDE III inhibitor
Agents	Dopamine	Dobutamine	Nor-epinephrine	Epinephrine	Levosimendan	Milrinone
Mechanism of action	D > $\beta$ ; HD, $\alpha$	$\beta_1 > \beta_2 > \alpha$	$\alpha > \beta_1 > \beta_2$	$\beta_1 = \beta_2 > \alpha$	Calcium sensitization; HD, PDE III inhibition	PDE III inhibition
Inotropic effect	↑↑	↑↑	(↑)	↑↑	↑	↑
Arterial vasodilatation	↑↑ (renal, LD)	↑	0	↑	↑↑	↑↑↑
Vasoconstriction	↑↑ (HD)	↑ (HD)	↑↑	↑ (HD)	0	0
Pulmonary vasodilatation						↑↑
Elimination t <sub>1/2</sub>	2 min				30 h	2,5 h
Infusion dose	<3 $\mu$ g/ vasodilatation					0.375–0.75 $\mu$ g/kg/ min
	3–5 $\mu$ g/kg/min: inotropic; >5 $\mu$ g/kg/min vasoconstrictor					
Bolus dose	No	No	No	1 mg during resuscitation every 3–5 min	6–12 $\mu$ g/kg over 10 min (optional, only in euvolemic and eukalemic state)	25–75 $\mu$ g/kg over 10–20 min

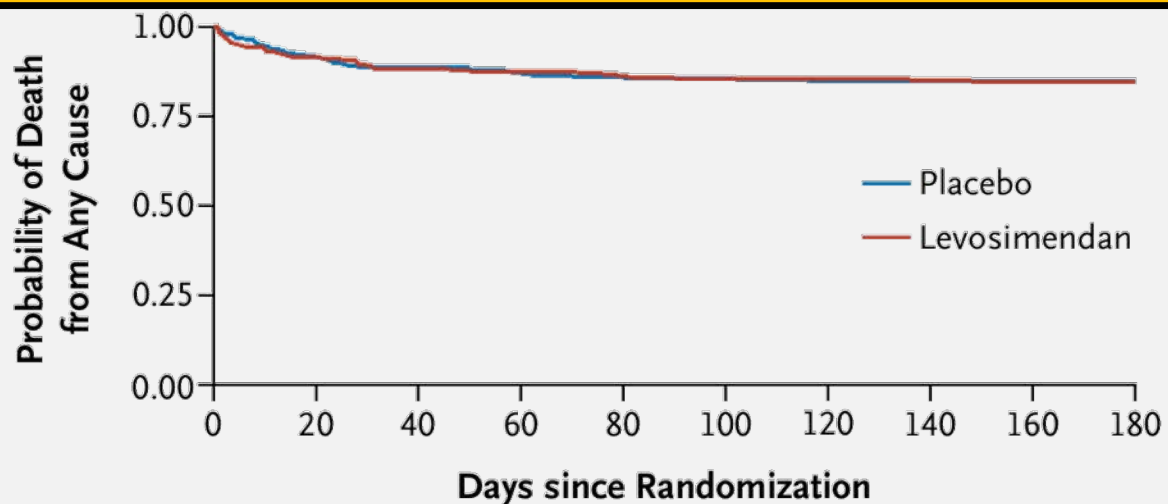
**Levosimendan : Holly Grail?**

**Not so sure....**

**Levosimendan : non adrénérique, action longue, effet cardiaque et rénal bénéfique**

# LEVOSIMENDAN EN PERI OPÉRATOIRE DE CHIRURGIE CARDIAQUE (STADE C)

**Multicentrique randomisé, levosimendan vs placebo, patient en choc cardiogénique B/C en sortie de CEC, Objectif : mortalité à 30J**



Characteristic	Levosimendan (N = 248)	Placebo (N = 258)
Inclusion criteria — no. (%)‡		
Preoperative left ventricular ejection fraction <25%	11 (4.4)	11 (4.3)
Intraaortic balloon pump	50 (20.2)	44 (17.1)
High doses of inotropes received for weaning from cardiopulmonary bypass	33 (13.3)	28 (10.9)
High doses of inotropes administered in ICU	154 (62.1)	175 (67.8)

## No. at Risk

Placebo	258	237	229	225	222	221	219	219	219	219
Levosimendan	248	227	219	217	214	212	212	211	210	210

**Vasoactive-inotropic score à I3**

**Arrêt pour futilité  
Effet neutre sur la mortalité**

**A noter dose très faible, 0.07 µg/kg/min**



# LEVOSIMENDAN EN PRE OPÉRATOIRE DE CHIRURGIE CARDIAQUE (STADE A)

**Multicentrique randomisé, levosimendan vs placebo, patient FEVG<35% randomisé avant chirurgie cardiaque, Objectif : score composite (mortalité 30j, EER 30j, SCA J5, assistance J5)**

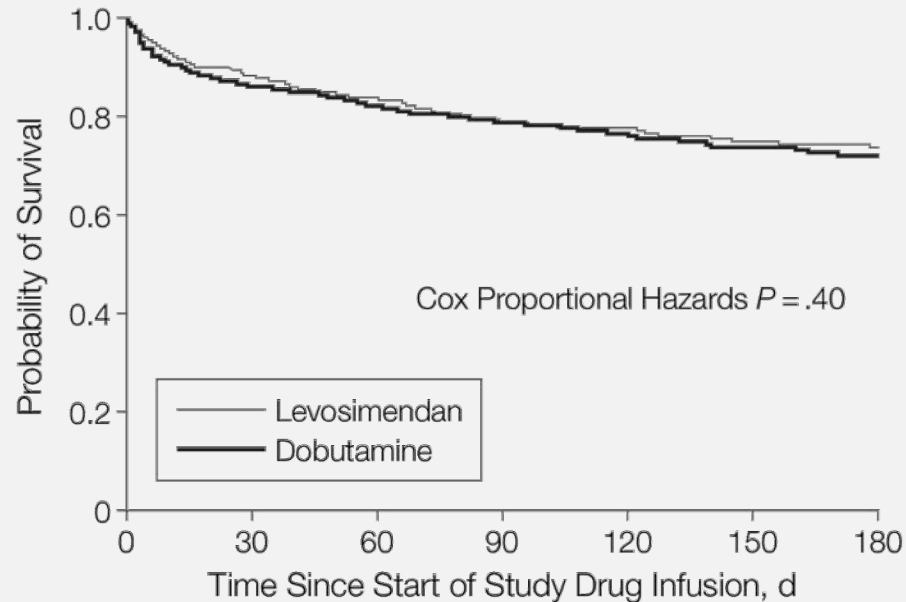
End Point	Levosimendan (N=428)	Placebo (N=421)	Odds Ratio (95% CI)†	P Value
Primary end points — no. (%)				
Four-component end point‡	105 (24.5)	103 (24.5)	1.00 (0.66–1.54)	0.98
Two-component end point§	56 (13.1)	48 (11.4)	1.18 (0.76–1.82)	0.45
Components of primary end points — no. (%)				
Death at 30 days	15 (3.5)	19 (4.5)	0.77 (0.38–1.53)	0.45
Renal-replacement therapy at 30 days	9 (2.1)	16 (3.8)	0.54 (0.24–1.24)	0.15
Myocardial infarction at 5 days	67 (15.7)	63 (15.0)	1.06 (0.73–1.53)	0.78
Use of mechanical cardiac assist device at 5 days	47 (11.0)	38 (9.0)	1.24 (0.79–1.95)	0.34

**Effet neutre sur le score composite**

**Résultat similaire dans l'étude française Licorn**

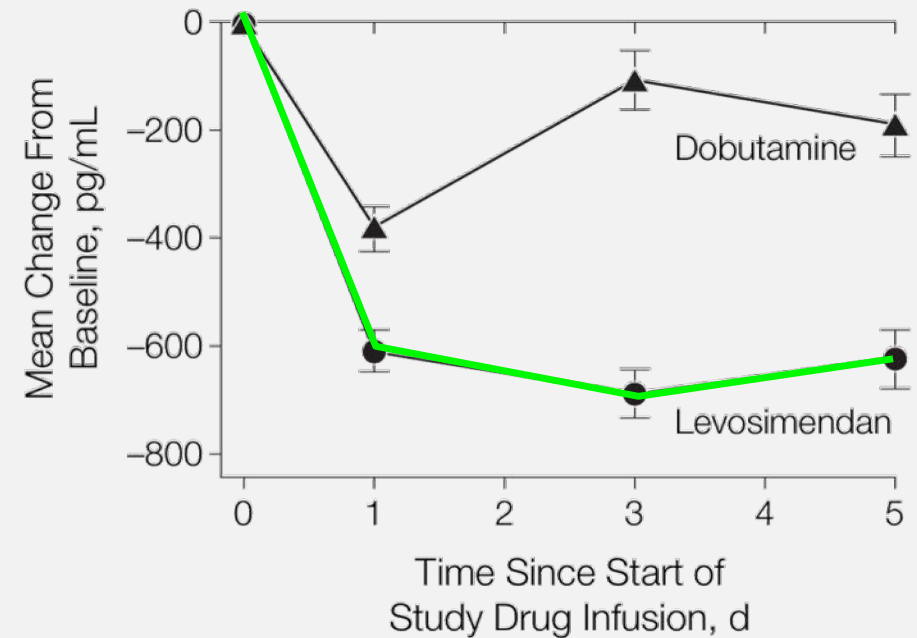
# LEVOSIMENDAN DANS LE CHOC CARDIOGÉNIQUE STADE B

**Multicentrique randomisé, levosimendan vs dobutamine, patient en insuffisance cardiaque aigue,  
Objectif : mortalité 180 jours**



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180
Levosimendan	664	608	586		525		462
Dobutamine	663	596	568		519		454

**Effet neutre sur la mortalité**

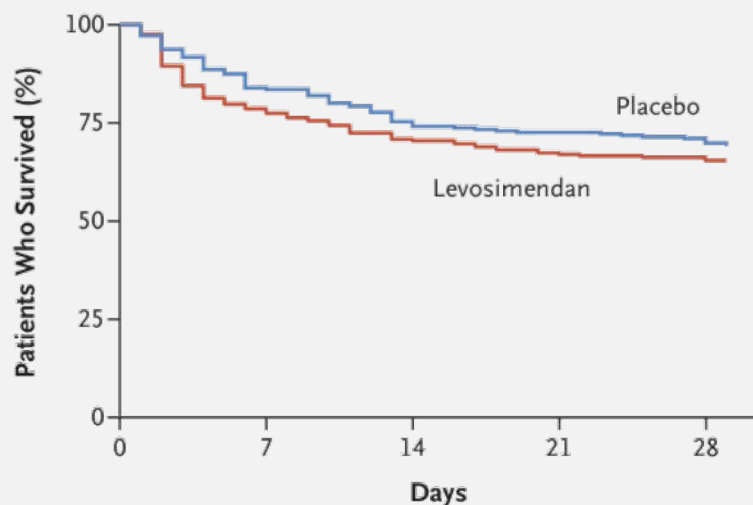


**Diminution plus importante du BNP  
avec le levosimendan**



# LEVOSIMENDAN DANS LA CARDIOMYOPATHIE SEPTIQUE

**Multicentrique randomisé, levosimendan vs placebo, patient en choc septique, objectif laire: SOFA /j jusqu'à 28j**



No. at Risk	0	7	14	21	28
Levosimendan	258	203	183	174	171
Placebo	257	216	194	186	182

Outcome	Levosimendan (N=258)	Placebo (N=257)	Absolute Difference (95% CI) <sup>†</sup>	P Value
<b>Primary outcome</b>				
Mean daily total SOFA score	6.68±3.96	6.06±3.89	0.61 (-0.07 to 1.29)	0.053
<b>Safety outcomes</b>				
Any serious adverse event — no. (%)	32 (12.4)	23 (8.9)	3.5 (-2.3 to 9.2)	0.26
Any life-threatening arrhythmia — no. (%)	15 (5.8)	6 (2.3)	3.5 (-0.3 to 7.3)	0.08
Supraventricular tachyarrhythmia	8 (3.1)	1 (0.4)	2.7 (0.1 to 5.3)	0.04

**Effet neutre sur le SOFA score**

**Effet neutre sur la mortalité**

**↗ arythmie supraventriculaire  
sous levosimendan**

**Mortalité faible!**

# LEVOSIMENDAN VS DOBUTAMINE : META-ANALYSE

## Levosimendan compared to dobutamine for cardiogenic shock or low cardiac output syndrome

**Patient or population:** people with cardiogenic shock or low cardiac output syndrome

**Settings:** hospital

**Intervention:** levosimendan

**Comparison:** dobutamine

Outcomes	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality	Comments
	Risk with dobutamine	Risk with levosimendan				
All-cause, short-term mortality: range 15 days to 12 months	Moderate <sup>1</sup>		RR 0.60 (0.37 to 0.95)	1776 (6 studies)	⊕⊕○○ low <sup>3,4</sup>	Studies included participants with LCOS or CS due to cardiac surgery, HF or AMI
	154 per 1000	92 per 1000 (57 to 146)				
	High <sup>2</sup>					
	500 per 1000	300 per 1000 (185 to 475)				

12 études incluses  
2968 screenées

Effet bénéfique possible mais cohortes hétérogènes

# LEVOSIMENDAN VS DOBUTAMINE : META-ANALYSE

## Levosimendan compared to dobutamine for cardiogenic shock or low cardiac output syndrome

**Patient or population:** pe  
**Settings:** hospital  
**Intervention:** levosimendan  
**Comparison:** dobutamine

### Outcomes

**All-cause, short-term mortality:** range 15 days to 12 months



500 per 1000

300 per 1000  
(185 to 475)

### Quality

### Comments

⊕⊕○○  
low<sup>3,4</sup>

Studies included participants with LCOS or CS due to cardiac surgery, HF or AMI

**12 études incluses  
2968 screenées**

**Possible effet bénéfique mais population hétérogènes**

# LEVOSIMENDAN

**Le levosimendan n'est pas un inopresseur**

**Le levosimendan est un inotrope positif avec des effets vasodilatateurs = inodilatateur**

**Toutes les études multicentriques avec cette molécule sont neutres dans toutes les populations testées**

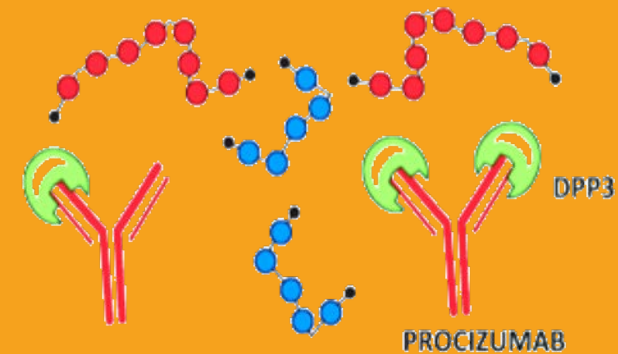
**Des sous-populations pourraient bénéficier de ce traitement:  
*choc cardiogénique C, sevrage ECMO***

**LEVO-HEART SHOCK**

**LEVO-ECMO**

QUEL INOPRESSEUR?

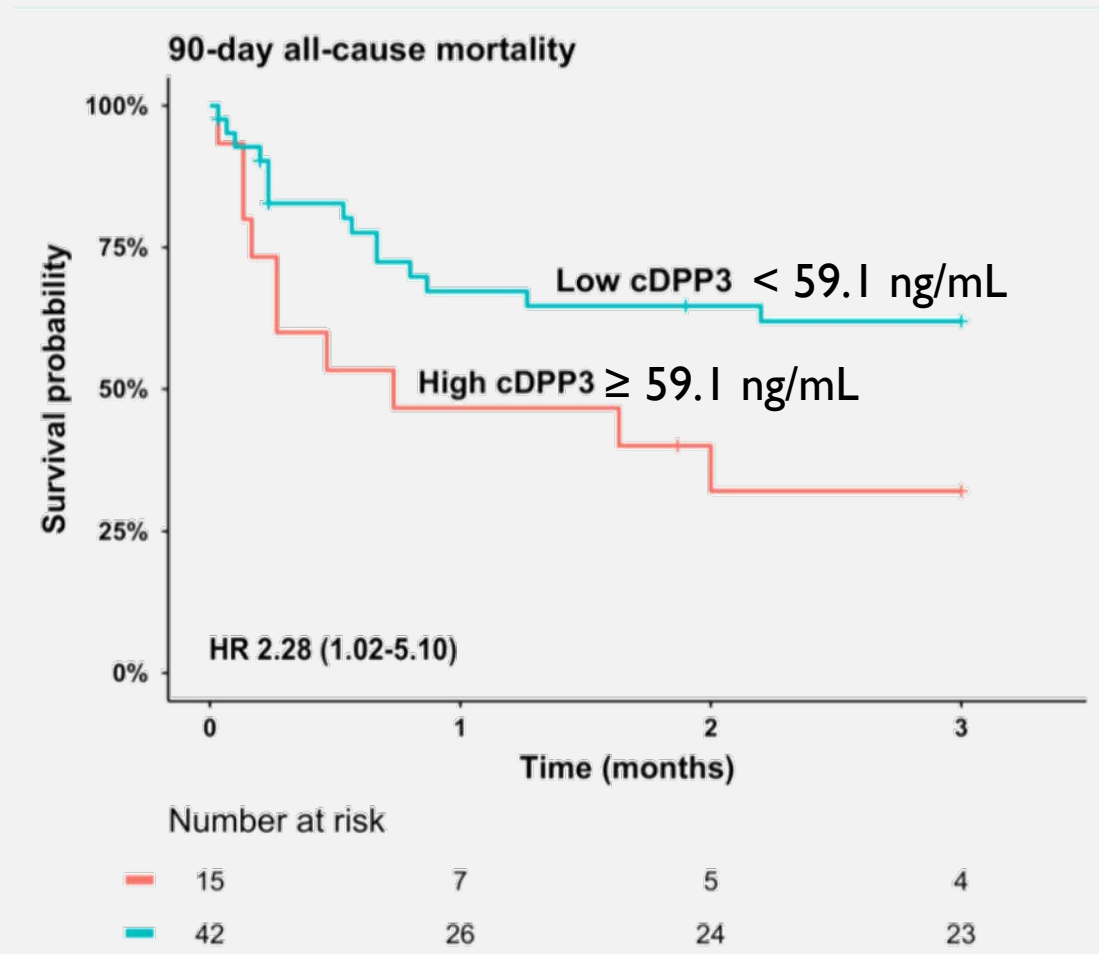
**Un exemple du futur...**



# INHIBITEURS DE cDPP3

cDPP3, enzyme intracellulaire qui clive les enképhalines et l'angiotensine 2 la rendant inactive

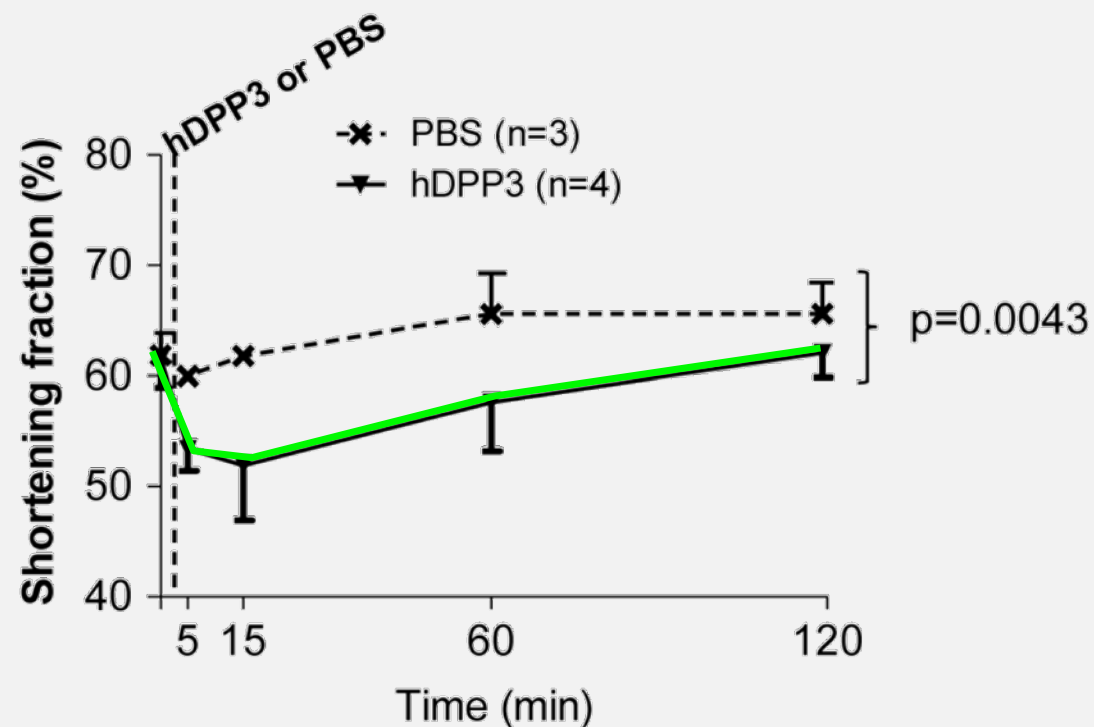
57 patients en  
choc cardiogénique sévères



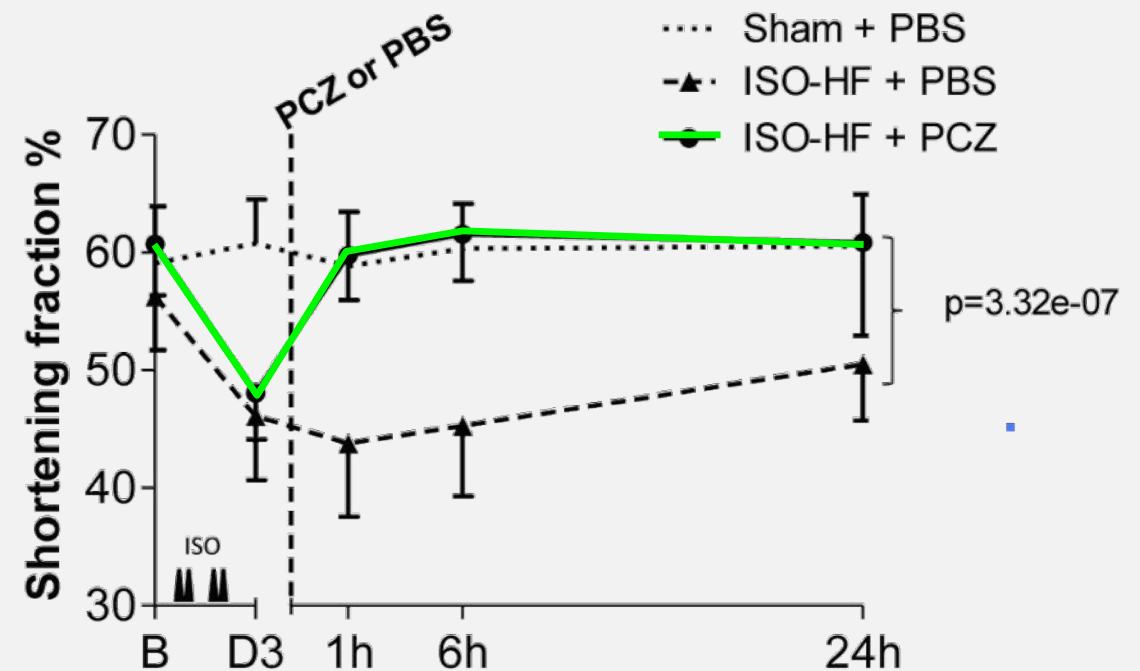
Mortalité à 90 jours ↗↗

## INHIBITEURS DE cDPP3

**cDPP3, enzyme intracellulaire qui clive les enképhalines et l'angiotensine 2 la rendant inactive**



**cDPP3 dégrade  
la fonction cardiaque**



**Anticorps anti cDPP3 restaure  
la fonction cardiaque**

## TAKE HOME MESSAGE I: INOPRESSEUR

### Quel est le meilleur inopresseur?

When blood pressure needs to be rapidly restored, norepinephrine may be a reasonable first-line agent. Various studies showed that **norepinephrine is safer** than dopamine [44], vasopressin [46], or epinephrine, with a lower risk of atrial arrhythmias [43].

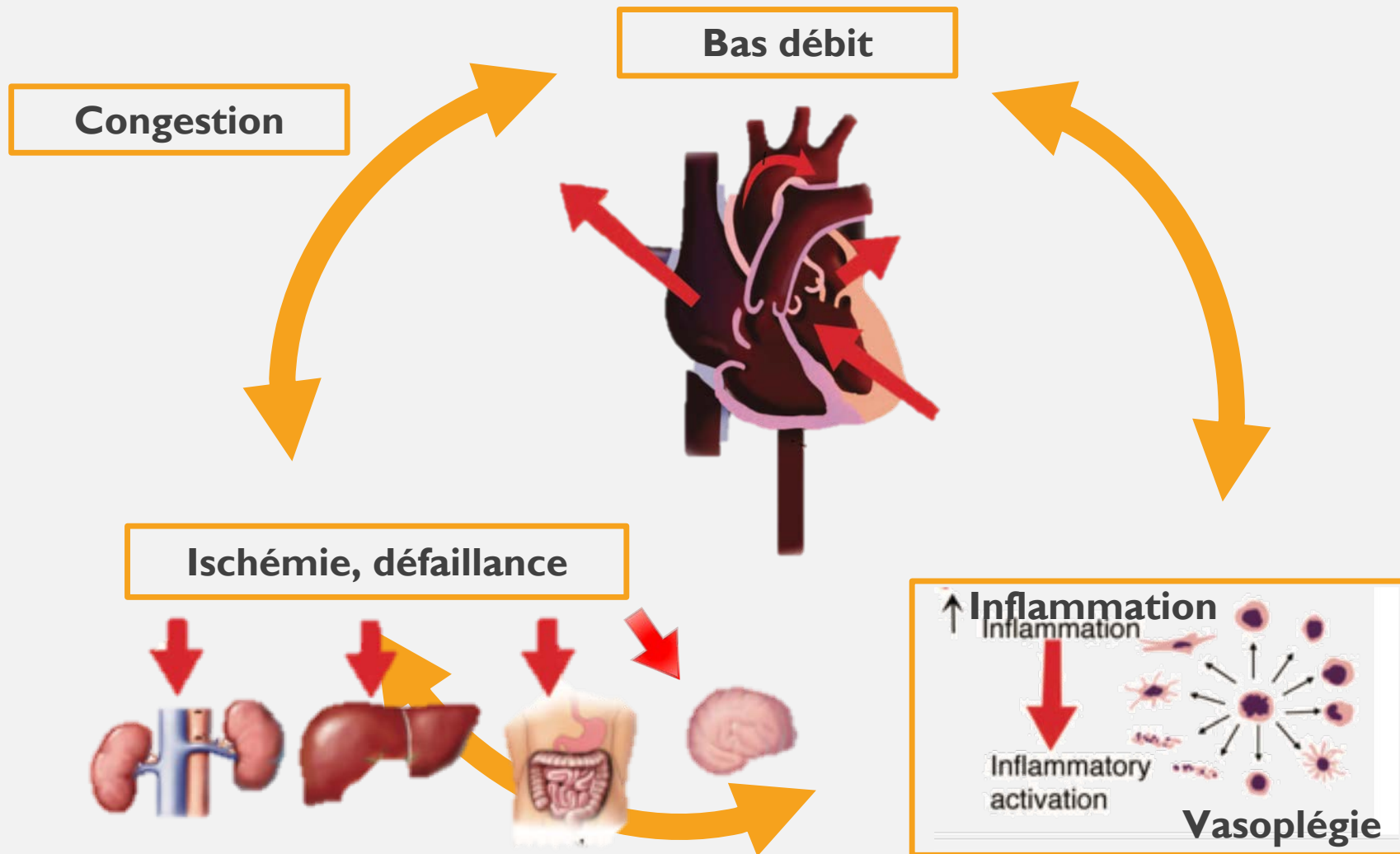


## TAKE HOME MESSAGE II: INOPRESSEUR

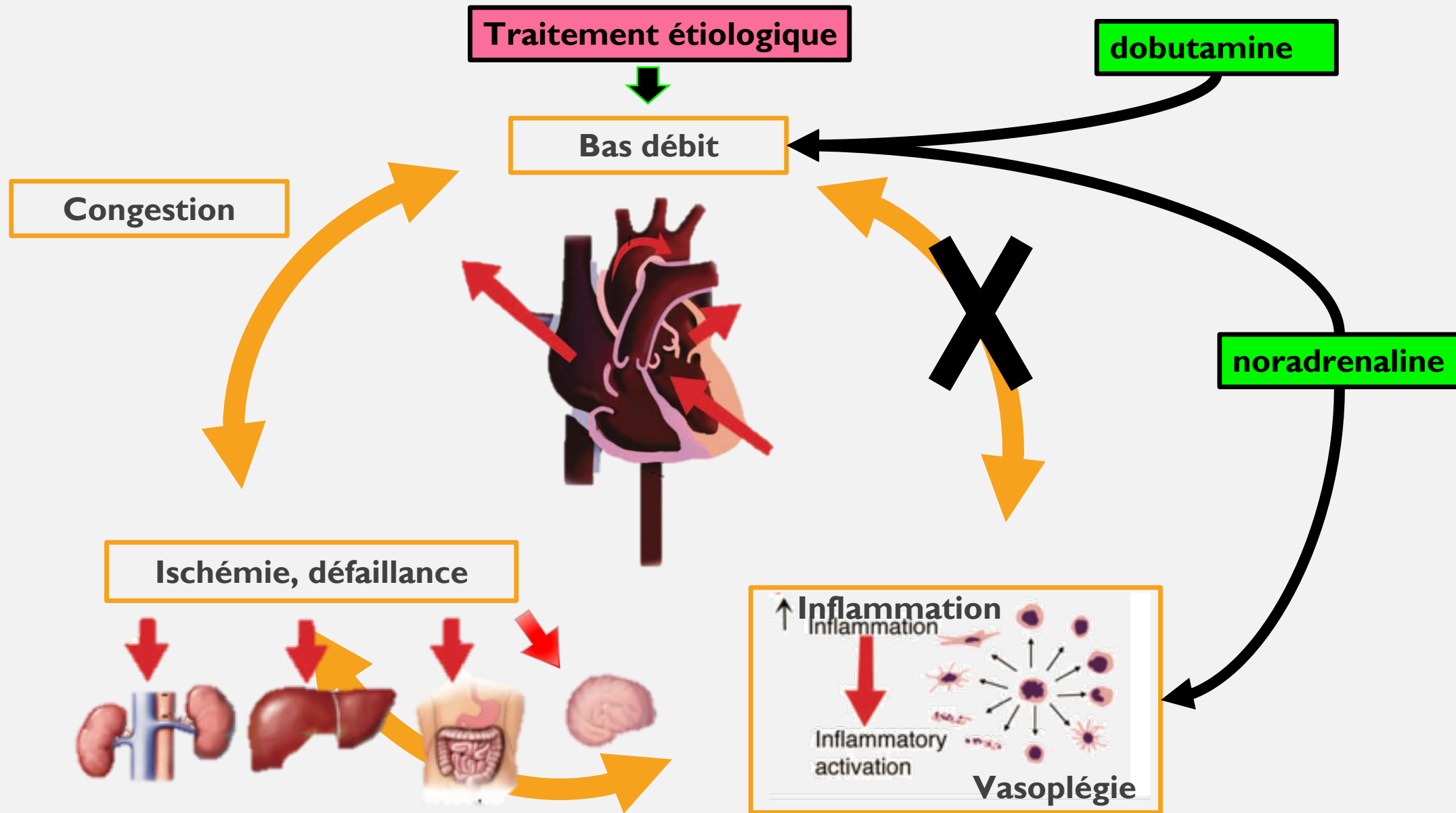
**Doit - on les utiliser seuls ou en association avec des inotropes purs?**

- 4- **Dobutamine** should be used to treat low cardiac output in cardiogenic shock (strong agreement).

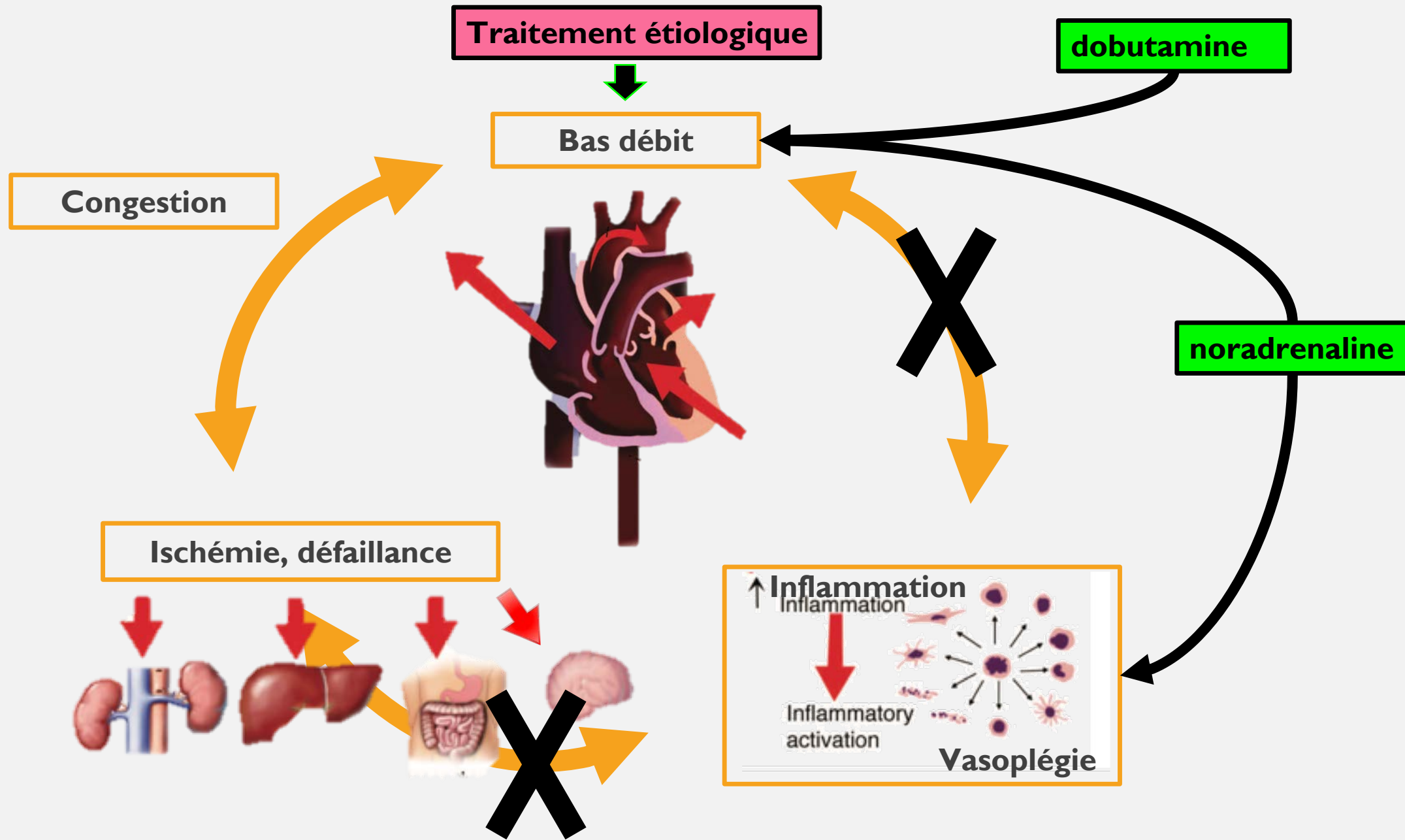
CONCLUSION



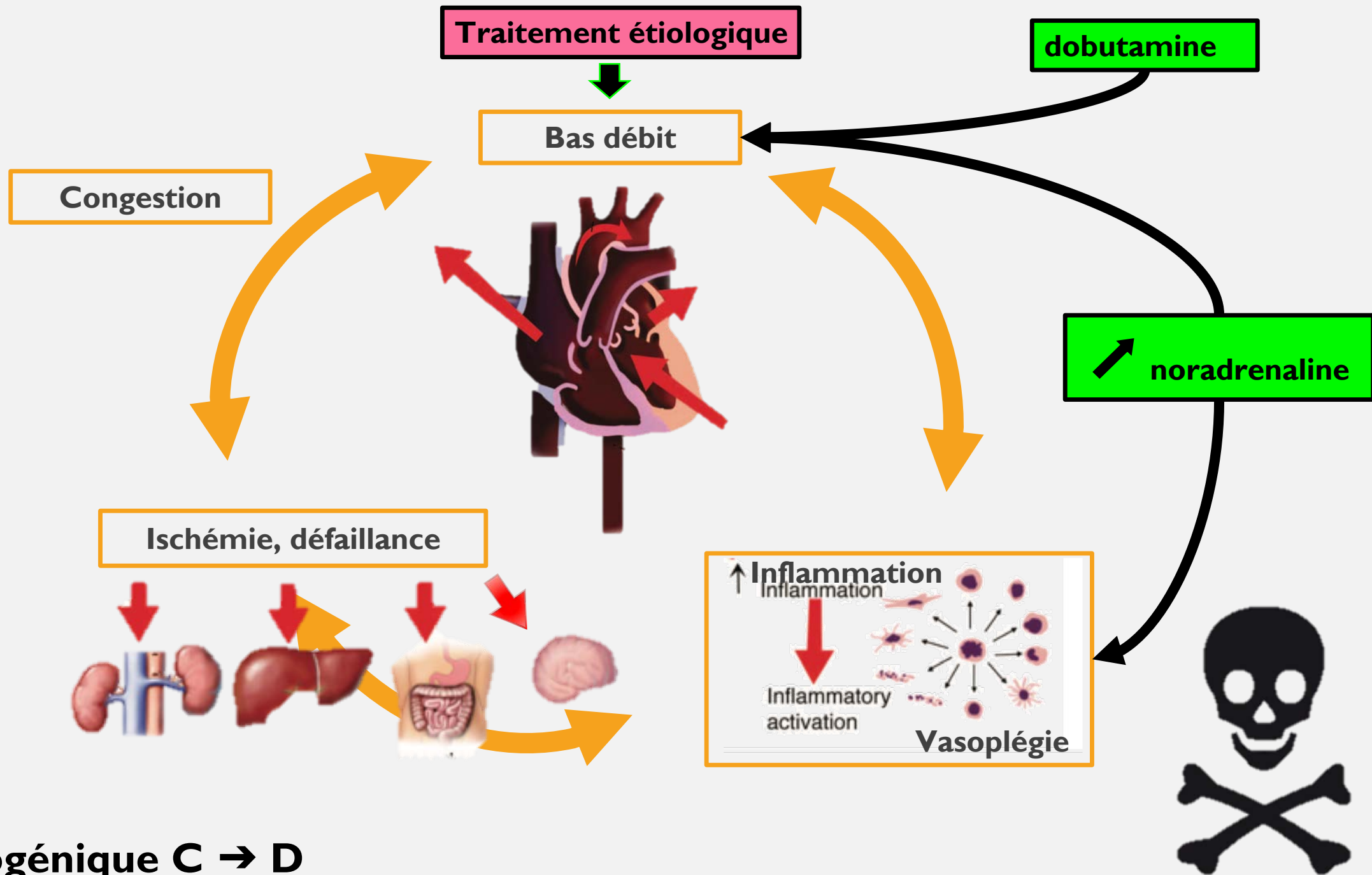
# Choc cardiogénique C



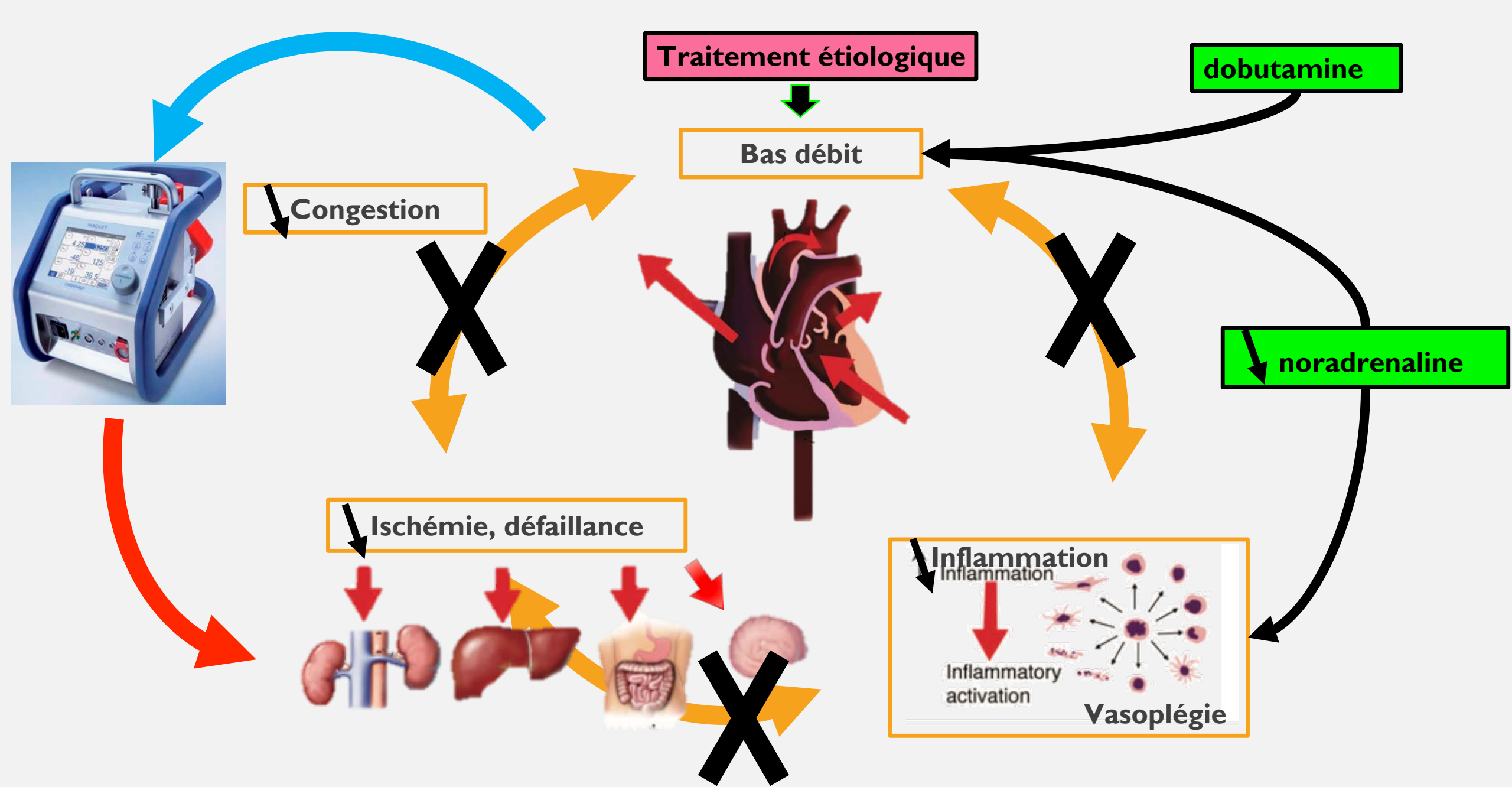
# Choc cardiogénique C



# Choc cardiogénique C



**Choc cardiogénique C → D**



**Choc cardiogénique D**



