

# Registre France LEVO

Bernard CHOLLEY & Mirella BOJAN



AR.CO.THO.VA.



Université de Paris



Hôpital européen  
Georges-Pompidou  
AP-HP

- Conflit 1: ORION PHARMA
- Conflit 2: EDWARDS LIFE SCIENCES
- Conflit 3: NORDIC PHARMA
- Conflit 4: AMOMED

# Missions de la HAS

---

1. Evaluer scientifiquement l'intérêt des médicaments et des dispositifs médicaux
2. Eclairer la décision des pouvoirs publics pour la prise en charge des produits de santé concernés par l'assurance maladie
3. Déterminer les conditions de leur bon usage, leur place dans la stratégie de prévention, de diagnostic ou thérapeutique
4. Déterminer leur efficacité en vue de la négociation de leur prix

# Evaluations des produits de santé par la HAS

Elles sont réalisées par des commissions spécialisées :

1. la commission de la transparence (CT),
2. la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS),
3. la commission technique des vaccins
4. la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP)

# Evaluation en vue du remboursement

Les commissions s'appuient principalement sur les essais cliniques, conformément aux principes de *l'evidence based medicine*

la HAS sollicite également des données en vie réelle complémentaires aux essais cliniques

La force de l'essai clinique constitue également sa faiblesse. La rigueur du schéma expérimental, qui est nécessaire à la démonstration de l'efficacité, peut entraîner des conditions parfois éloignées de la pratique clinique et remettre en cause la transposabilité des résultats à la pratique courante.

---

Pourquoi la HAS a-t-elle demandé  
une « étude en vie réelle »  
au laboratoire Orion?

# Une brève histoire du levosimendan.....

Mise sur le marché en 2000 pour l'insuffisance cardiaque

- 2002: LIDO (Follath et al, Lancet)
- 2007: Survive (Mebazaa et al, JAMA)

En France: pas d'AMM.... Disponible en ATU

Entre 2007 et 2015, plusieurs petites études, confortées par des méta-analyses, suggèrent un bénéfice chez les patients de chirurgie cardiaque

AMM accordée en 2015.... Mais résultats des RCT très attendus

# Une brève histoire du levosimendan.....

A partir de 2016: plusieurs grands RCT multicentriques sont publiés

- 2016: Gordon et al; NEJM (choc septique)
- 2017: Landoni et al; NEJM (traitement curatif du SBDC post cardiectomie)
- 2017: Mehta et al; NEJM (traitement prophylactique du SBDC post cardiectomie)
- 2017: Cholley et al; JAMA (traitement prophylactique du SBDC post cardiectomie)

# Rôle de la HAS dans cette situation?

- Médicament cher
- Pas de preuve solide d'amélioration du SMR
- Faut-il laisser l'AMM?

# Les experts plaident pour laisser le médicament à disposition des praticiens

---



# Levosimendan in the light of the results of the recent randomized controlled trials: An expert opinion paper

Bernard Cholley<sup>1</sup>, Bruno Levy<sup>2</sup>, Jean-Luc Fellahi<sup>3</sup>,  
Dan Longrois<sup>4</sup>, Julien Amour<sup>5</sup>,  
Alexandre Ouattara<sup>6</sup>, Alexandre Mebazaa<sup>7</sup>

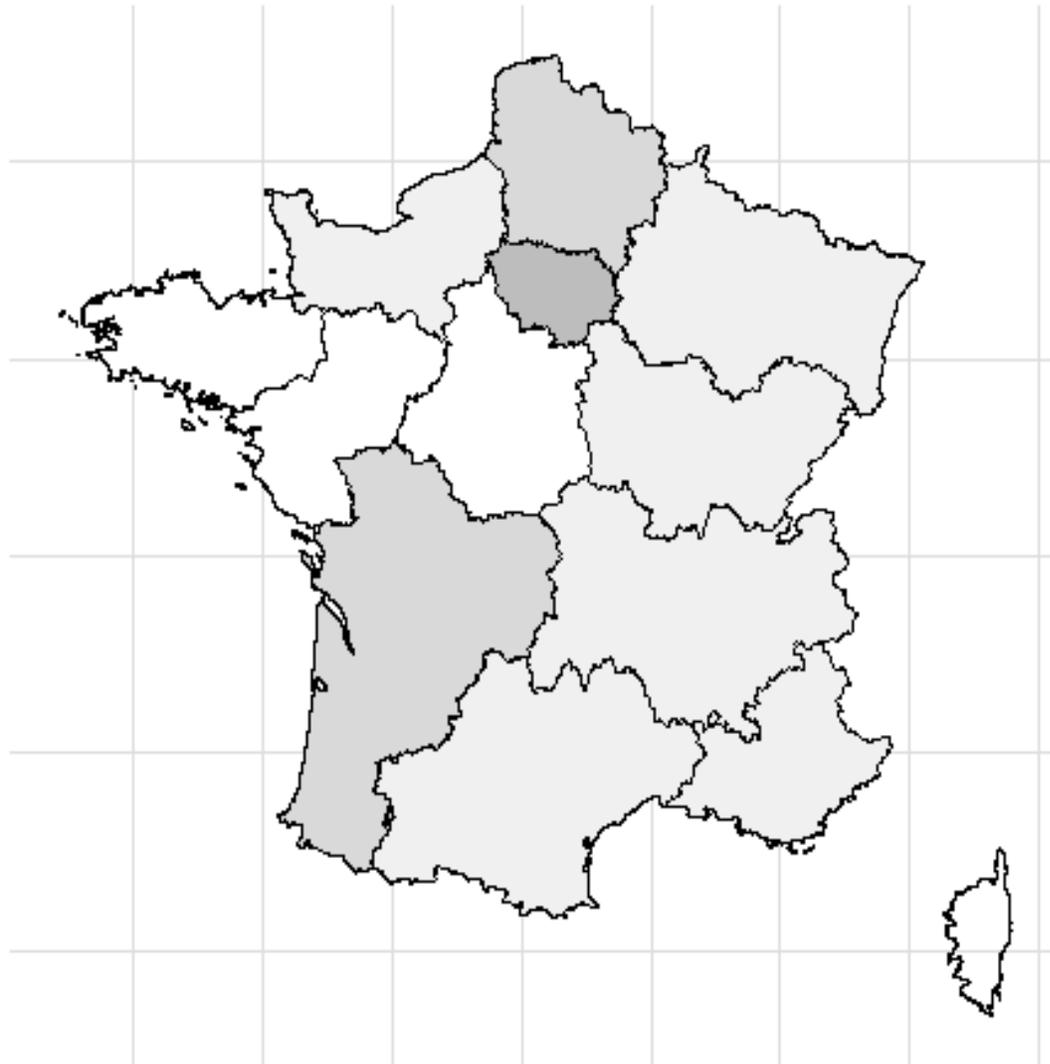
*Crit Care 2019*

# 2018: la HAS demande une étude en « vie réelle » = registre

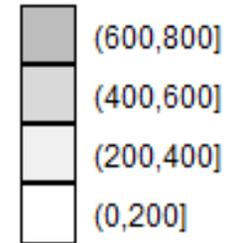
Fournir une « photographie » de l'utilisation du levosimendan en France:

- Indications
- Type de prescripteur (cardiologues? Anesthésistes-réanimateurs?)
- Posologie et mode d'emploi
- Tolérance (EI?, EIG?)
- Devenir du patient (durée de séjour à l'hôpital?, survie à J90?)

# Nombre de flacons de Zimino® distribués dans les régions pendant le registre



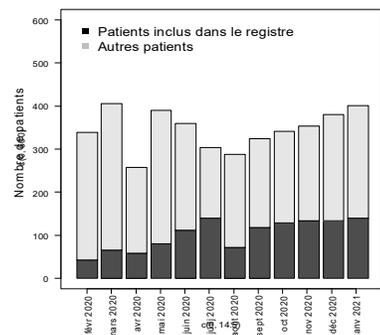
Flacons distribués  
en France Métropolitaine



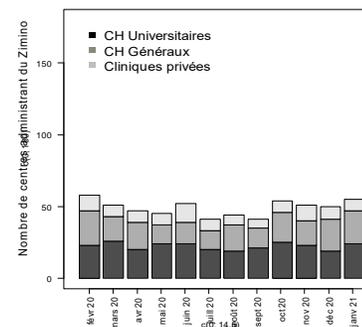
## Flacons distribués aux DOM-TOM

La Réunion	137
La Martinique	32
La Guadeloupe	27
La Guyane Française	25
La Polynésie Française	7
La Mayotte	6

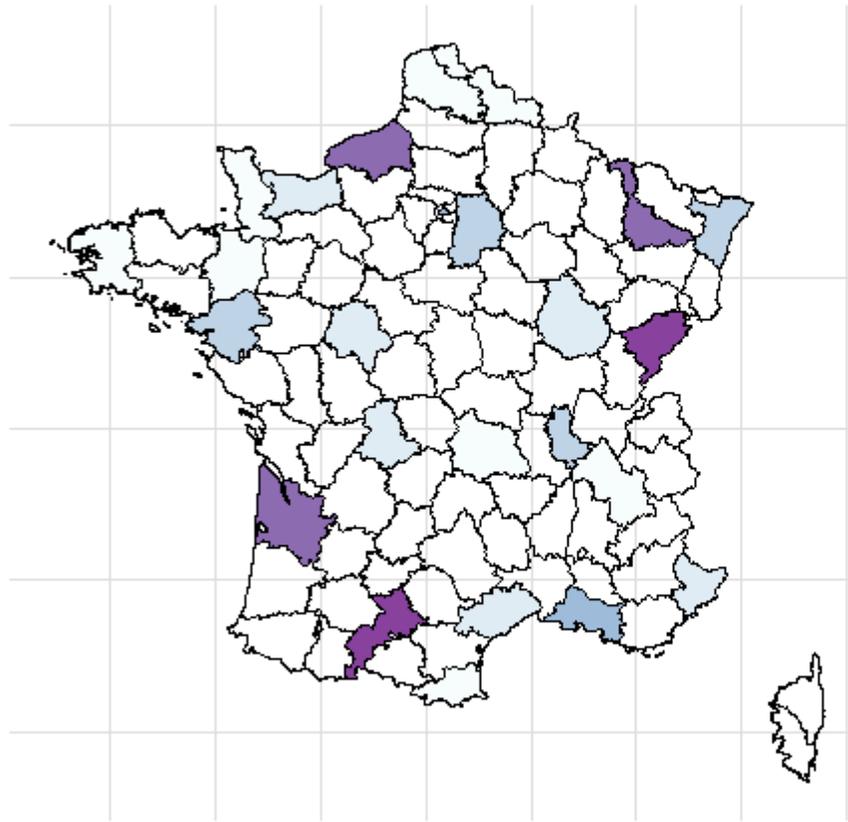
## Nombre de flacons de Zimino® distribués en France aux patients inclus et à tous les autres pendant le registre.



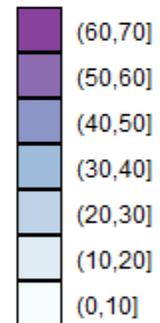
## Répartition du type de centre administrant du Zimino® pendant le registre.



# Inclusions dans le registre

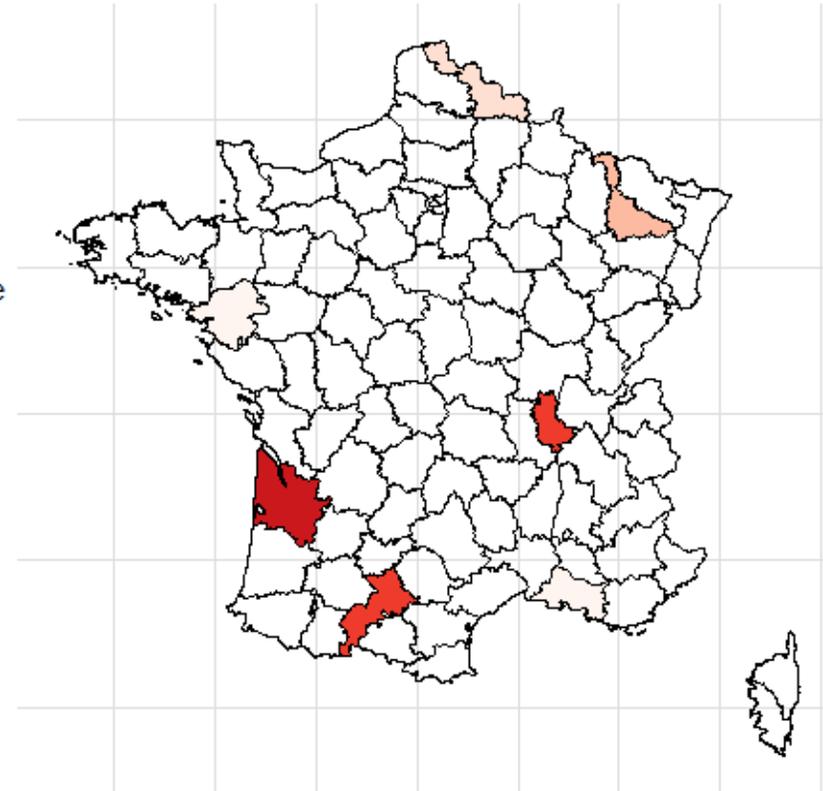


Inclusions en CHU/CHG/CP en France Métropolitaine

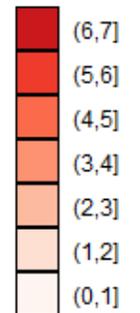


Inclusions en CHU dans les DOM-TOM

La Réunion	10
La Martinique	7



Inclusions pédiatriques en France Métropolitaine

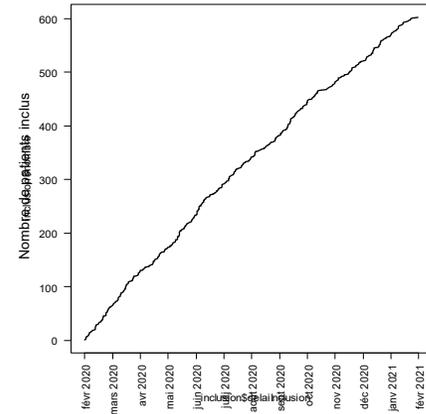


Inclusions pédiatriques dans les DOM-TOM

La Réunion	9
La Martinique	1

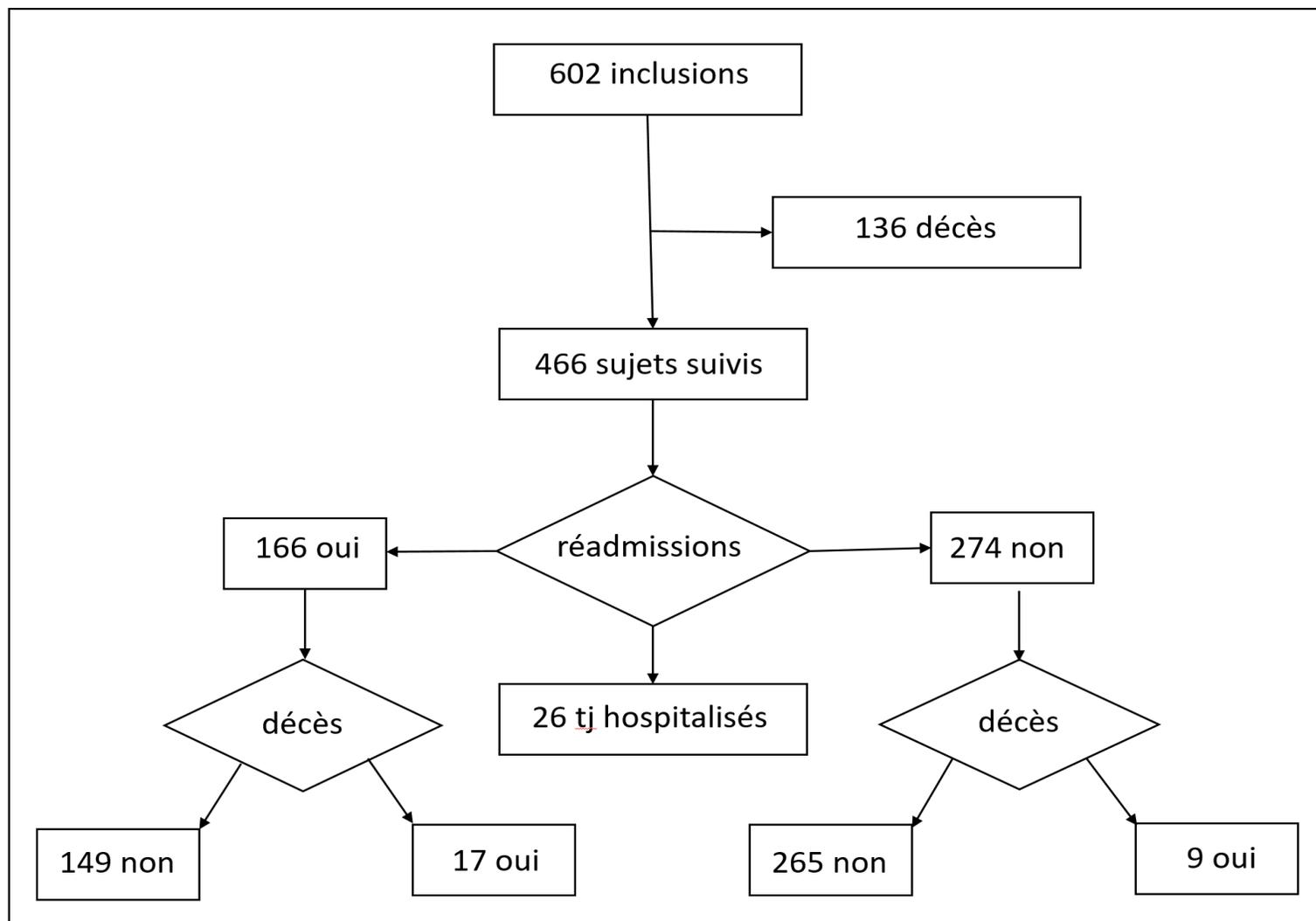
# Inclusions : 02/02/2020 - 26/01/2021

- 602 patients
- suivis durant 90 jours après leur sortie de l'hospitalisation initiale
- suivi arrêté le 6 mai 2021
- aucun patient n'a été perdu de vue
- tous les patients inclus ont été analysés.



Centres	Type de centre	Total	Choc cardiogénique	Chirurgie cardiaque	Autre	Effectifs pédiatriques
Hôpital Jean Minjot, Besançon - cardiologie	CHU	67	15	0	52	-
Hôpital Charles Nicolle, Rouen - ARCTCV	CHU	55	19	36	-	-
Hôpital de Brabois, Vandoeuvres les Nancy – ARCTCV et réanimation médicale	CHU	53	17	26	10	3
Hôpital Haut-Lévêque, Pessac – ARCTCV adulte et enfant	CHU	47	17	21	9	7
Hôpital Rangueil, Toulouse - cardiologie	CHU	37	28	9	-	-
Hôpital de la Timone, Marseille - ARCTCV	CHU	31	24	5	2	-
Hôpital Georges Pompidou, Paris - ARCTCV	CHU	25	20	4	1	-
Hôpital Laennec, Nantes - ARCTCV	CHU	25	8	9	8	-
Hôpital Louis Pradel, Bron - ARCTCV	CHU	24	15	5	4	6
Hôpital Henri Mondor, Créteil - cardiologie	CHU	23	16	1	6	-
Hôpital Rangueil, Toulouse - ARCTCV	CHU	22	6	16	-	-
Hôpital Civil, Strasbourg ARCTCV	CHU	18	8	4	6	-
Centre hospitalier de Montpellier - cardiologie	CHU	17	13	0	4	-
Hôpital Trousseau, Chambray les Tours - cardiologie	CHU	16	14	0	2	-
Hôpital Dupuytren, Limoges - ARCTCV	CHU	15	6	9	-	-
Hôpital François Mitterrand, Dijon - ARCTCV	CHU	13	4	4	5	-
Hôpital Côte de Nacre, Caen - cardiologie	CHU	13	10	1	2	-
Hôpital La Pitié, Paris – ARCTCV	CHU	12	9	3	-	-
Hôpital Gabriel Montpied, Clermont Ferrand – cardiologie	CHU	10	5	4	1	-
Hôpital Félix Guyon, St Denis, La Réunion – réanimation adulte et enfant	CHU	10	2	6	2	9
Hôpital Fort de France, La Martinique – ARCTCV	CHU	7	5	2	-	1
Hôpital Haut-Lévêque, Pessac – cardiologie	CHU	6	6	0	-	-
Hôpital des Enfants, Toulouse– réanimation enfant	CHU	6	3	1	2	6
Institut Arnault Tzanck, St Laurent du Var - ARCTCV	CP	6	2	4	-	-
Centre hospitalier, Haguenau - cardiologie	CHG	6	5	0	1	-
Nouvel hôpital, Valenciennes - cardiologie	CHG	6	6	0	-	-
Clinique de la Sauvegarde, Lyon - ARCTCV	CP	5	3	2	-	-
Hôpital de La Tronche, Grenoble - ARCTCV	CHU	4	4	0	-	-
Hôpital La Cavale Blanche, Brest - ARCTCV	CHU	3	2	1	-	-
Clinique Mutualiste, Grenoble - cardiologie	CP	3	3	0	-	-
Hôpital Mémorial France Etats-Unis, St Lo - ARCTCV	CHG	3	2	0	1	-
Hôpital Robert Bisson, Lisieux - cardiologie	CHG	3	3	0	-	-
Clinique Pasteur, Toulouse - ARCTCV	CP	2	1	1	-	-
Hôpital Pontchaillou, Rennes - ARCTCV	CHU	2	1	1	-	-
Hôpital Jeanne de Flandre, Lille – réanimation enfant	CHU	2	2	0	-	2
Hôpital Lariboisière, Paris – ARCTCV	CHU	1	1	0	-	-
Hôpital de la Timone, Marseille – réanimation enfant	CHU	1	-	1	-	1

# Déroulement du registre



# Caractéristiques des patients à l'inclusion / motif d'admission

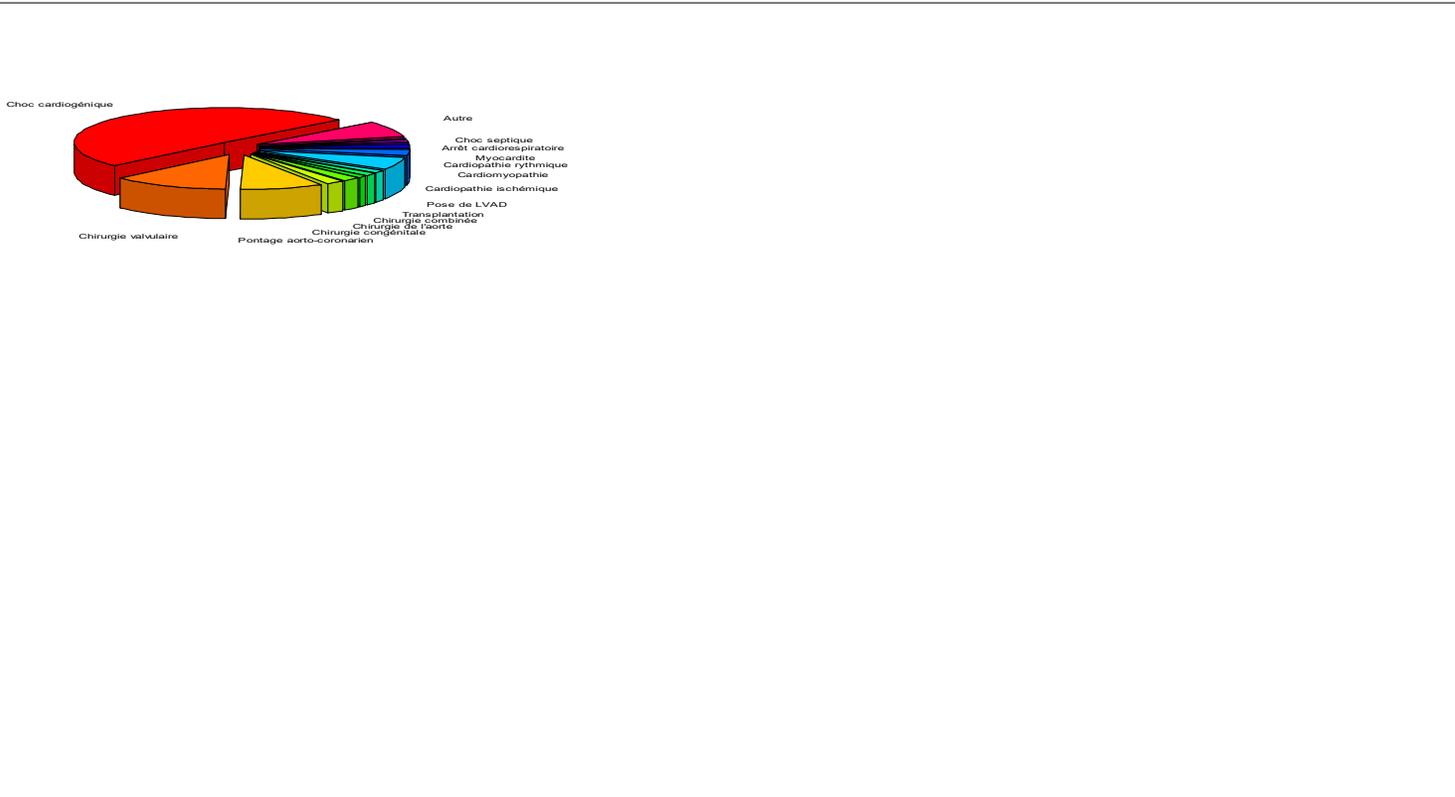
Caractéristique	Total*	Motif d'admission			P
		Choc cardiogénique (n = 306)	Chirurgie cardiaque (n = 167)	Autre (n = 129)	
Age (ans)	62 [50-71]	60 [49.2 - 69]	62 [46 - 68]	66 [56 - 75]	0.14
Nourrissons (< 1an)	22 (3.6%)	7 (2.3%)	9 (5.4%)	6 (4.6%)	0.18
Sexe masculin	445 (73.9%)	234 (76.5%)	115 (68.9%)	96 (74.4%)	0.26
Score SOFA à l'admission	5.53 ± 4.05	5.56 ± 3.66	5.68 ± 4.4	5.27 ± 4.4	0.63
Score SAPS à l'admission	40.22 ± 17.48	40.58 ± 17.95	39.85 ± 16.97	39.94 ± 17.24	0.71
Score PIM à l'admission (patients < 18 ans)	21.17 ± 24.95	23.53 ± 28.47	12.09 ± 11.09	28.62 ± 29.64	0.87
Score SOFA à l'initiation du traitement	5.84 ± 4.48	5.82 ± 4.45	5.84 ± 4.6	5.9 ± 4.4	0.88
Score PIM à l'initiation du traitement	30.3 ± 9.7	30.08 ± 31.27	17.5 ± 16.55	45.29 ± 35.05	0.40
Fibrillation atriale préalable	150 (24.9%)	97 (31.7%)	33 (19.8%)	20 (15.5%)	<0.001
Traitement préalable par amiodarone	194 (32.2%)	118 (38.6%)	35 (20.9%)	41 (31.8%)	<0.001
Epuration extrarénale préalable	65 (10.8%)	26 (8.5%)	23 (13.8%)	16 (12.4%)	0.17
Assistance circulatoire préalable	171 (28.4%)	69 (22.5%)	57 (34.1%)	45 (34.9%)	0.005

\* Les pourcentages sont calculés pour l'ensemble de la cohorte

# Caractéristiques des patients à l'inclusion / type de centre

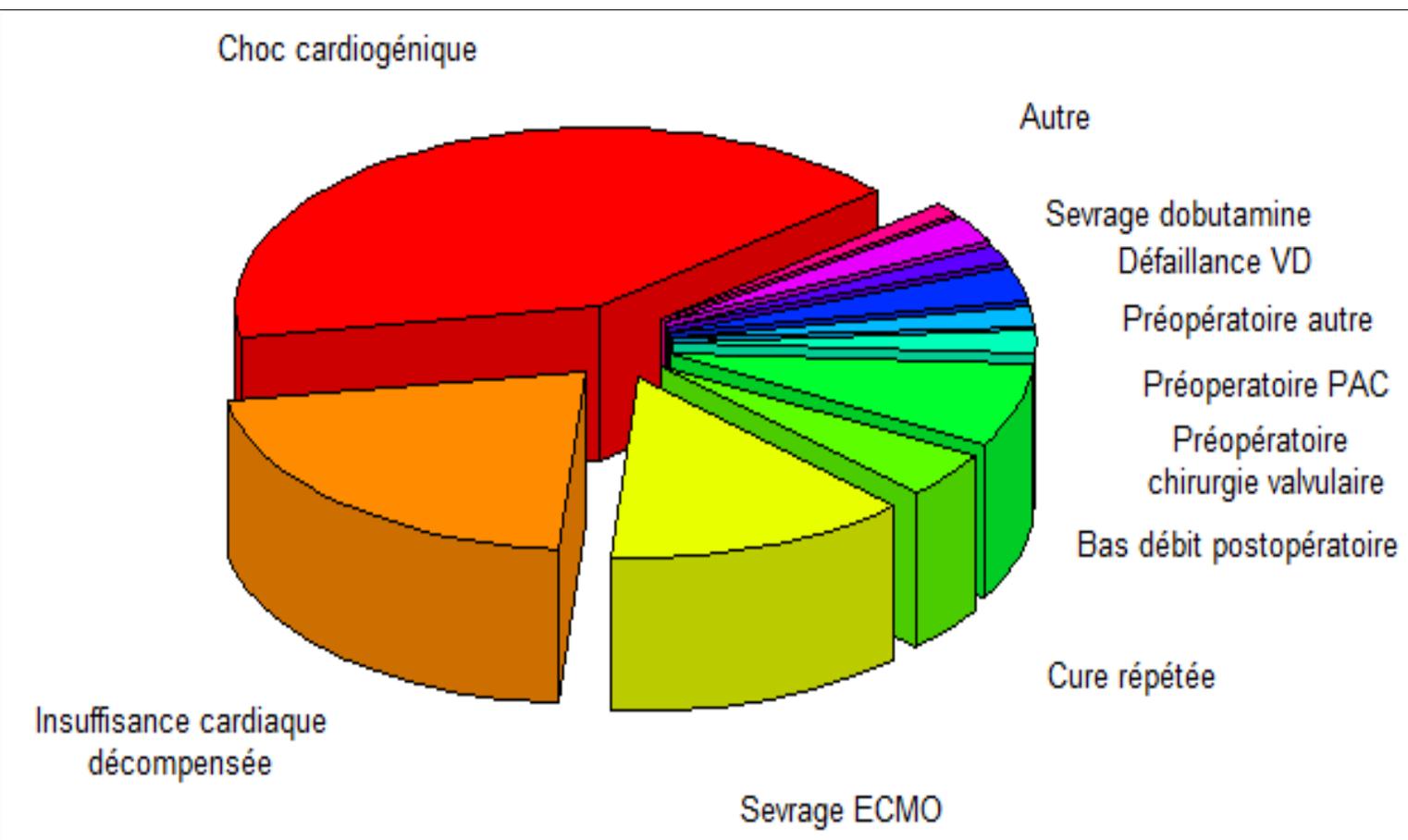
Variable	Type de centre				P
	CHU (n = 537)	CHG (n = 19)	Clinique privée (n = 10)	Centre pédiatrique (n = 36)	
Age (ans)	62 [52 – 71]	74 [67 - 80]	73 [67.7 - 79.7]	0 [0 - 9.2]	<0.01
Sexe masculin	398 (74.1%)	16 (84.2%)	6 (60%)	25 (69.4%)	0.18
Score SOFA à l'admission	5.63 ± 4.1	3.36 ± 1.86	6.86 ± 3.53	-	0.07
Score SAPS à l'admission	40.69 ± 17.52	37.36 ± 8.65	43.38 ± 16.96	-	0.006
Score SOFA à l'initiation du traitement	5.97 ± 4.56	3.86 ± 1.96	4.78 ± 3.31	-	0.17
Motif d'admission					0.002
choc cardiogénique	268 (49.9%)	17 (89.5%)	7 (70%)	14 (38.9%)	
chirurgie cardiaque	149 (27.7%)	0	3 (30%)	14 (38.9%)	
autres	120(22.3%)	2 (10.5%)	0	7 (19.4%)	
Fibrillation atriale préalable	138 (25.7%)	6 (31.6%)	6 (60%)	-	0.09
Traitement préalable par amiodarone	181 (33.7%)	7 (36.8%)	6 (60%)	-	0.21
Epuration extra-rénale préalable	62 (11.5%)	1 (5.3%)	0	2 (5.5%)	0.67
Assistance circulatoire préalable	165 (30.7%)	0	1 (10%)	5 (13.9%)	<0.001

# Répartition par motif d'admission



Motif d'admission	Effectifs, n (%)
<b>Choc cardiogénique</b>	<b>306 (50.8%)</b>
<b>Chirurgie cardiaque</b>	<b>167 (27.7%)</b>
chirurgie valvulaire	76 (13.1%)
pontage aorto-coronarien	34 (5.6%)
chirurgie de cardiopathie congénitale	12 (2.0%)
chirurgie de l'aorte	11 (1.8%)
transplantation cardiaque	9 (1.5%)
pose de DAV	9 (1.5%)
chirurgie combinée	6 (1.0%)
autre	10 (1.7%)
<b>Autres :</b>	<b>129 (21.4%)</b>
cardiopathie ischémique	54 (9.0%)
cardiomyopathie	18 (3.0%)
cardiopathie rythmique	11 (1.8%)
arrêt cardiorespiratoire	6 (1.0%)
myocardite	4 (0.7%)
choc septique	3 (0.5%)
autre	24 (4.0%)

# Répartition par indication



Indication du Zimino	Effectifs, n (%)
<b>Choc cardiogénique</b>	<b>250 (41.5%)</b>
<b>Insuffisance cardiaque décompensée</b>	<b>127 (21.1%)</b>
<b>Sevrage ECMO</b>	<b>82 (13.6%)</b>
<b>Cures répétées de Zimino</b>	<b>25 (4.1%)</b>
<b>Bas débit postopératoire</b>	<b>45 (7.5%)</b>
<b>Administration préopératoire</b>	<b>41 (6.8%)</b>
Chirurgie valvulaire	12 (2%)
Pontage aorto-coronarien	11 (1.8%)
Autre chirurgie cardiaque	18 (3%)
<b>Défaillance ventriculaire droite</b>	<b>10 (1.7%)</b>
<b>Sevrage dobutamine</b>	<b>15 (2.5%)</b>
<b>Autre</b>	<b>7 (1.2%)</b>

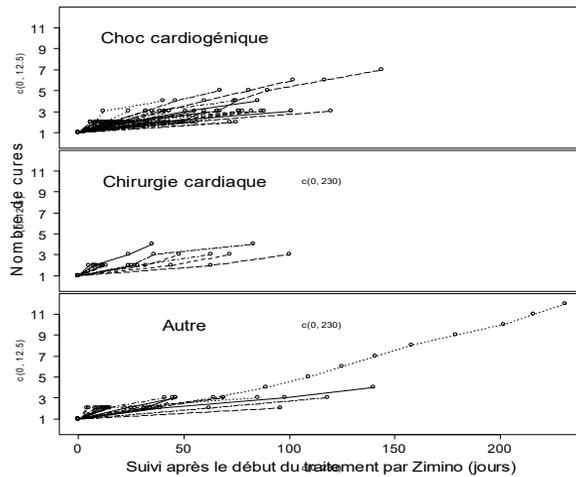
# Modalités d'administration selon indication

Indication	Choc cardiogénique (n = 250)	Insuffisance cardiaque décompensée (n = 127)	Sevrage ECMO (n = 82)	Bas débit postopératoire (n=45)	Administration préopératoire (n=41)	Défaillance ventriculaire droite (n=10)	Sevrage dobutamine (n=15)	Autre (n=7)	P
<b>Délai d'initiation du traitement (jours)</b>	8.3 ± 10.01	9.48 ± 15.62	10.89 ± 10.64	8.31 ± 10.5	1.88 ± 3.6	27 ± 47.94	12.07 ± 5.56	13.71 ± 14.07	<0.001
<b>Dose de charge</b>	23 (9.2%)	9 (7.1%)	4 (4.9%)	1 (2.2%)	3 (7.3%)	1 (10%)	2 (13.3%)	0	0.84
<b>Débit de perfusion (µg/kg/min)</b>	0.18 ± 0.07	0.18 ± 0.07	0.2 ± 0.07	0.19 ± 0.04	0.18 ± 0.04	0.14 ± 0.03	0.17 ± 0.05	0.24 ± 0.13	0.20
<b>Dose totale (mg)</b>	18.04 ± 6.94	17.87 ± 6.81	19.37 ± 6.83	15.38 ± 7.61	20.75 ± 5.87	13.9 ± 9.38	16.85 ± 6.12	15.74 ± 8.29	0.01
<b>Durée d'administration (h)</b>	25.61 ± 7.46	26.58 ± 9.89	25.33 ± 6.01	26.4 ± 8.36	26.12 ± 4.62	34.04 ± 14.83	31.38 ± 15.14	22.48 ± 4.77	0.006
<b>Arrêt du traitement</b>	8 (3.2%)	6 (4.7%)	3 (3.6%)	1 (2.2%)	0	0	2 (13.3%)	1 (14.3%)	0.07
<b>Cures répétées</b>	34 (13.6%)	23 (18.1%)	13 (15.8%)	3 (6.7%)	2 (4.9%)	1 (10%)	1 (6.7%)	1 (14.3%)	0.05

## Modalités d'administration selon centre

Modalités d'administration	Type de centre				P
	CHU (n = 537)	CHG (n = 19)	Clinique privée (n = 10)	Centre pédiatrique (n = 36)	
Délai d'initiation du traitement	8.4 ± 12.43	10.16 ± 9.58	5.2 ± 3.39	13.56 ± 20.61	0.10
Bolus initial	41 (7.6%)	3 (15.8%)	1 (10%)	0	0.09
Débit de perfusion (µg/kg/min)	0.18 ± 0.07	0.16 ± 0.05	0.13 ± 0.06	0.19 ± 0.04	0.03
Dose totale (mg)	18.96 ± 6.27	18.13 ± 7.26	14.42 ± 6.78	-	0.07
Durée d'administration (h)	24 [24 - 25.5]	24 [23.9 - 24.5]	24 [24 - 25]	24 [24 - 24.2]	0.45
Arrêt du traitement	23 (4.3%)	0	0	0	
Cures répétées	84 (15.6%)	3 (15.8%)	1 (10%)	15 (41.7%)	0.003

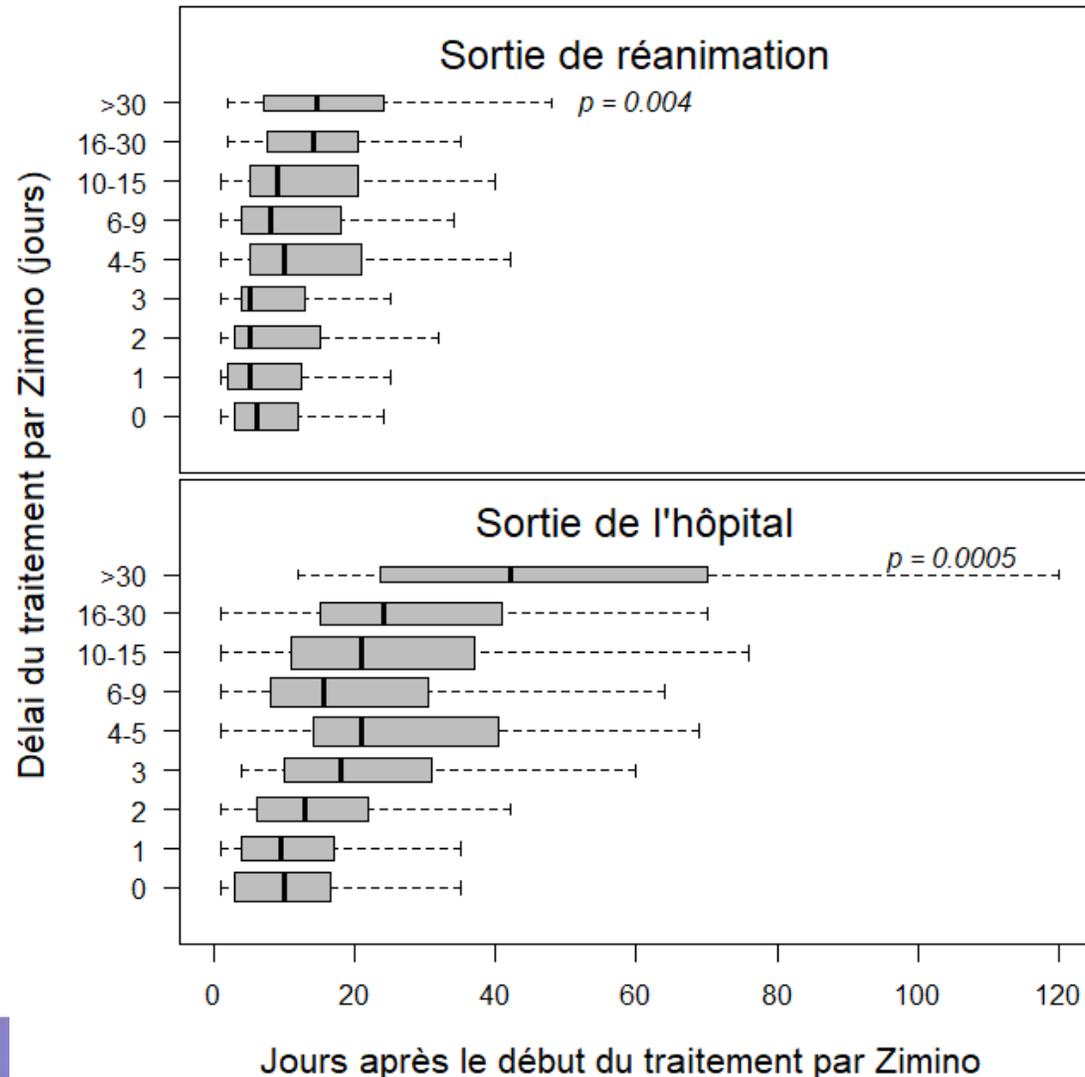
# Cures itératives : 103 patients (17.1%), 281 cures



- dose totale / cure  $18.1 \pm 6.4$  mg
- intervalle entre deux cures médiane 21 jours [13 – 35], varie entre 4 et 96 jours

# Durée de séjour en réanimation et durée totale du séjour

Délais de sortie des survivants, p estimés après ajustement sur l'âge et le score SOFA à l'initiation du traitement



## Survivants

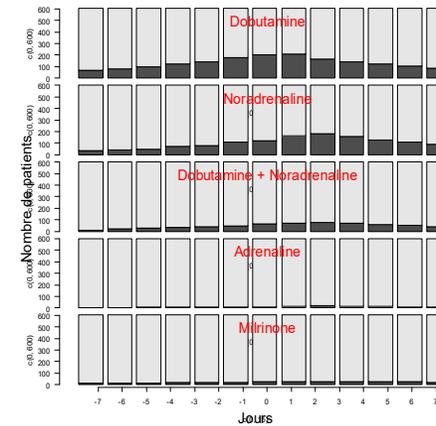
- Durée de séjour en réanimation: médiane 17 jours [7 – 27], varie entre 1 et 180 jours
- Durée totale du séjour : médiane 23 jours [13 – 42.2], varie entre 1 et 390 jours

## Décédés

- Durée de séjour en réanimation: médiane 14 jours [8 – 21.2], varie entre 1 et 52 jours
- Durée totale du séjour : médiane 18 jours [10.7 – 36.7], varie entre 1 et 113 jours

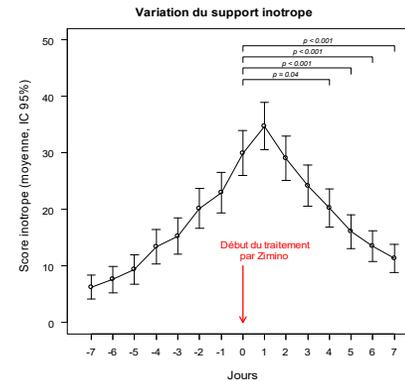
# Inotropes associés

- 64.9% de tous les patients a reçu au moins un inotrope pendant **la semaine qui a précédé / suivi le début du traitement**
  - 47.5% des cas dobutamine
  - 41.1% des cas noradrénaline
  - 7.6% des cas milrinone
  - 5% des cas adrénaline
- 60.5% de tous les patients a reçu au moins un inotrope durant **le jour qui a précédé / suivi le début du traitement**
  - 43% des cas dobutamine
  - 35.4% des cas noradrénaline
  - 3.8% des cas milrinone
  - 5% des cas adrénaline



# Variation du support inotrope durant la semaine qui a précédée / suivie le traitement

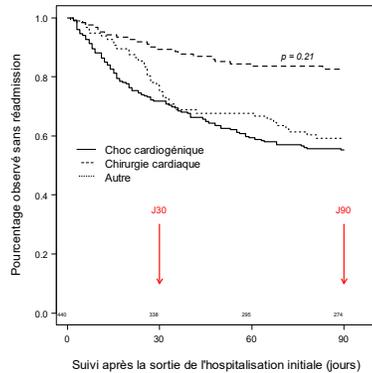
Score inotrope = dopamine :  $1 \times 1$  + noradrénaline:  $1 \times 100$  + adrénaline:  $1 \times 100$  +milrinone:  $1 \times 10$



Gaies MG, et al  
*Pediatr Crit Care Med* 2010

# Réadmissions : 166 patients (37.7%)

99 patients réadmis à 30 jours (22.5%) et 158 patients réadmis à 90 jours (35.9%)



## Motif de réadmission durant le suivi

Effectifs, n (%)

Choc cardiogénique avec défaillance multiviscérale	33 (5.5%)
Troubles du rythme	25 (4.2%)
Cure répétée de Zimino®	23 (3.8%)
Procédure percutanée interventionnelle	22 (3.6%)
Transplantation cardiaque ou bilan pré-transplantation	15 (2.5%)
Rééducation fonctionnelle	11 (1.8%)
Détresse respiratoire	9 (1.5%)
Choc septique	8 (1.3%)
Assistance circulatoire	5 (0.8%)
Accident neurologique	5 (0.8%)
Soins palliatifs	3 (0.5%)
Autres	7 (1.2%)

# Tolérance au traitement : l'hypotension, 218 patients (36.3%)

Caractéristiques des patients	Hypotension		Odds ratio ou P
	Oui (n = 218)	Non (n = 384)	
Age (ans)	61.02 ± 17.34	55.45 ± 20.22	1.03[1.56-6.48]*
Motif d'admission :			
- Choc cardiogénique	102 (46.8%)	204 (53.1%)	0.003
- Chirurgie cardiaque	50 (22.9%)	117 (30.5%)	
- Autre	66 (30.3%)	63 (16.4%)	
Epuration extra-rénale préalable	33 (15.1%)	32 (8.3%)	1.17 [1.04 – 1.32]
Fibrillation atriale au décours du traitement	45 (20.6%)	40 (10.4%)	1.16 [1.04 – 1.30]

\* calculé par tranche de 10 ans

- 25.7% des patients ont reçu une perfusion de noradrénaline pour traiter l'hypotension
- La durée de la perfusion de noradrénaline est en médiane 12 h [4.7 – 24], varie entre 1 et 99 h

# Tolérance au traitement : la fibrillation atriale, 85 patients (14.1%)

Caractéristiques des patients	Fibrillation atriale		Odds ratio
	Oui (n = 85)	Non (n = 517)	
Age (ans)	66.68 ± 11.23	56.03 ± 20.04	1.03 [1.02-1.05]*
Score SOFA à l'initiation du traitement	7.13 4.15	5.62 4.5	1.008 [1.002-1.01]
Débit de perfusion du Zimino® (mg/kg/min)	0.2 ± 0.08	0.18 ± 0.06	1.72 [1.14 – 2.61]
Hypotension au décours du traitement	45 (52.9%)	173 (33.5%)	1.07 [1.01 – 1.14]

\* calculé par tranche de 10 ans

- Conduit à un traitement par : amiodarone 11.5%, beta-bloquant 3.3%, cardioversion 4.2%
- FA persistante : 5%

# Evènements indésirables graves : 77 patients (12.8%), 117 évènements ?

Sélectionner le type de SAE (serious adverse events)

- Assistance cardiaque mécanique
- Dialyse/EER
- Autre événement engageant le pronostic vital
- Décès d'origine non cardiaque

Autres évènements

- Choc septique
- Hémorragie digestive
- Autre

Sélectionner le type de MACE (major adverse cardiovascular events)

- Décès d'origine cardiaque
- Accident vasculaire cérébral aigu
- Syndrome coronarien aigu
- Trouble du rythme cardiaque nécessitant une cardioversion
- Oedème aigu du poumon

Type d'évènement	Effectifs, n (%)	Délai après le début du traitement
<b>Recours à l'assistance circulatoire</b>	23 (3.8%)	8 jours [4 – 19], min 0, max 188
<b>Recours à l'épuration extrarénale</b>	23 (3.8%)	3.5 jours [1.2 - 5], min 0, max 62
<b>Choc septique</b>	14 (2.3%)	9 jours [2.2 – 19.7], min 1, max 32
<b>Trouble du rythme nécessitant une cardioversion (autre que FA)</b>	10 (1.7%)	2.5 jours [1.2 – 4.5], min 0, max 6
<b>Choc cardiogénique</b>	9 (1.5%)	4 jours [1 – 7], min 0, max 151
<b>Accident ischémique cérébral</b>	8 (1.3%)	15 jours [3 - 21], min 2, max 27
<b>Ischémie digestive ou périphérique</b>	5 (0.8%)	1.5 jours [0.7 – 4.7], min 0, max 13
<b>Détresse respiratoire</b>	4 (0.7%)	41.7 jours [ 9.2 – 73.5], min 1, max 81
<b>Œdème aigu du poumon</b>	3 (0.5%)	2, 3 et 6 jours
<b>Syndrome coronarien aigu</b>	1 (0.2%)	2 jours
<b>Autres</b>	14 (2.3%)	6 jours [3.2 – 12.5], min 1, max 60

## Evènements indésirables graves : 77 patients (12.8%), 117 évènements ?

Sélectionner le type de SAE (serious adverse events)

- Assistance cardiaque mécanique
- Dialyse/EER
- Autre évènement engageant le pronostic vital
- Décès d'origine non cardiaque

Autres évènements

- Choc septique
- Hémorragie digestive
- Autre

Sélectionner le type de MACE (major adverse cardiovascular events)

- Décès d'origine cardiaque
- Accident vasculaire cérébral aigu
- Syndrome coronarien aigu
- Trouble du rythme cardiaque nécessitant une cardioversion
- Oedème aigu du poumon

### Type d'évènement

Effectifs,  
n (%)

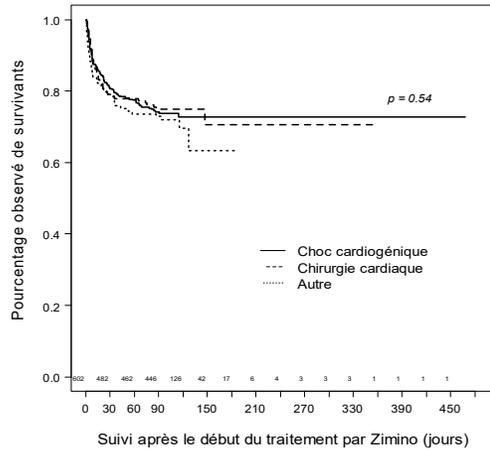
Délai après le début du traitement

<b>Recours à l'assistance circulatoire</b>	23 (3.8%)	8 jours [4 – 19], min 0, max 188
<b>Recours à l'épuration extrarénale</b>	23 (3.8%)	3.5 jours [1.2 - 5], min 0, max 62
<b>Choc septique</b>	14 (2.3%)	9 jours [2.2 – 19.7], min 1, max 32
<b>Trouble du rythme nécessitant une cardioversion (autre que FA)</b>	10 (1.7%)	2.5 jours [1.2 – 4.5], min 0, max 6
<b>Choc cardiogénique</b>	9 (1.5%)	4 jours [1 – 7], min 0, max 151
<b>Accident ischémique cérébral</b>	8 (1.3%)	15 jours [3 - 21], min 2, max 27
<b>Ischémie digestive ou périphérique</b>	5 (0.8%)	1.5 jours [0.7 – 4.7], min 0, max 13
<b>Détresse respiratoire</b>	4 (0.7%)	41.7 jours [ 9.2 – 73.5], min 1, max 81
<b>Oedème aigu du poumon</b>	3 (0.5%)	2, 3 et 6 jours
<b>Syndrome coronarien aigu</b>	1 (0.2%)	2 jours
<b>Autres</b>	14 (2.3%)	6 jours [3.2 – 12.5], min 1, max 60

## Evènements indésirables graves: 14 patients (2.3%), 17 évènements

Type d'évènement	Effectifs, n (%)	Délai après le début du traitement
Trouble du rythme nécessitant une cardioversion (autre que FA)	10 (1.7%)	médiane 2.5 jours [1.2 – 4.5], min 0, max 6
Accident ischémique cérébral	5 (0.8%)	2, 3 et 15 jours (2 valeurs manquantes)
Ischémie mésentérique	1 (0.2%)	2 jours
Syndrome coronarien aigu	1 (0.2%)	2 jours

# Survie après traitement



- 440 survivants (73.1%) à la fin de la période de suivi
- durée médiane du suivi 100 jours [81.7-114], varie entre 1 et 468 jours
- aucun perdu de vue

Indication du Zimino	% décès
Sevrage ECMO	41.5%
Défaillance ventriculaire droite	30.2%
Choc cardiogénique	30%
Cures répétées de Zimino	28%
Insuffisance cardiaque décompensée	22.1%
Bas débit post-opératoire	20%
Sevrage dobutamine	13.3%
Administration préopératoire :	7.3%

# Mortalité intra-hospitalière : 136 (22.6%)

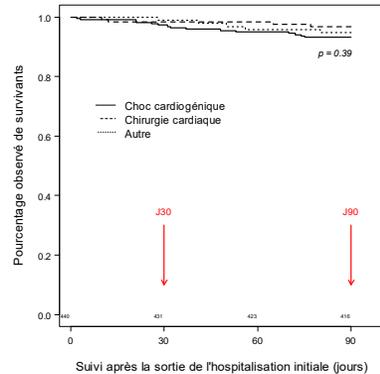
Causes de décès	Effectifs, n (%)	Caractéristiques des patients	Mortalité intra-hospitalière		
			Survivants (n = 466)	Décédés (n = 136)	Odds ratio
Choc cardiogénique réfractaire avec défaillance multiviscérale	66 (11.0%)	<b>Age (ans)</b>	56.08 ± 19.78	62.53 ± 17.2	1.03 [1.01 – 1.04]*
Choc septique	14 (2.3%)	<b>Score SOFA à l'initiation du traitement</b>	5.06 ± 4.29	8.35 ± 4.14	1.01 [1.004-1.02]
Limitation des thérapeutiques actives	13 (2.2%)	<b>Assistance circulatoire préalable</b>	102 (23.2%)	69 (50.7%)	1.13 [1.05-1.23]
Accident neurologique	8 (1.3%)	<b>Epuration extra-rénale préalable</b>	27 (6.1%)	38 (27.9%)	1.29 [1.16-1.44]
Trouble du rythme	7 (1.2%)	<b>Hypotension au décours du traitement</b>	144 (32.7%)	74 (54.4%)	1.12 [1.07-1.22]
Ischémie mésentérique	3 (0.5%)	<b>Dose totale de Zimino® administrée (mg)</b>	18.42 ± 7.1	16.9 ± 6.87	0.99 [0.98-0.99]
Détresse respiratoire	3 (0.5%)	<b>Inotropes concomitants **</b>	213 (48.4%)	86 (63.2%)	1.13 [1.06– 1.20]
Autres	22 (3.6%)				

\*calculée par tranche de 10 ans

\*\*administrés durant la semaine qui a précédée et/ou suivie le début du traitement

# Mortalité durant le suivi : 26 patients (5.9%)

9 patients décédés à 30 jours (2%) et 26 patients à 90 jours (5.9%)



## Causes des décès

Effectifs, n (%)

Choc cardiogénique réfractaire avec défaillance multiviscérale

12 (2%)

Cause inconnue

5 (0.8%)

Choc septique avec défaillance multiviscérale

3 (0.5%)

Limitation des thérapeutiques actives

1 (0.2%)

Pneumopathie

1 (0.2%)

Autres

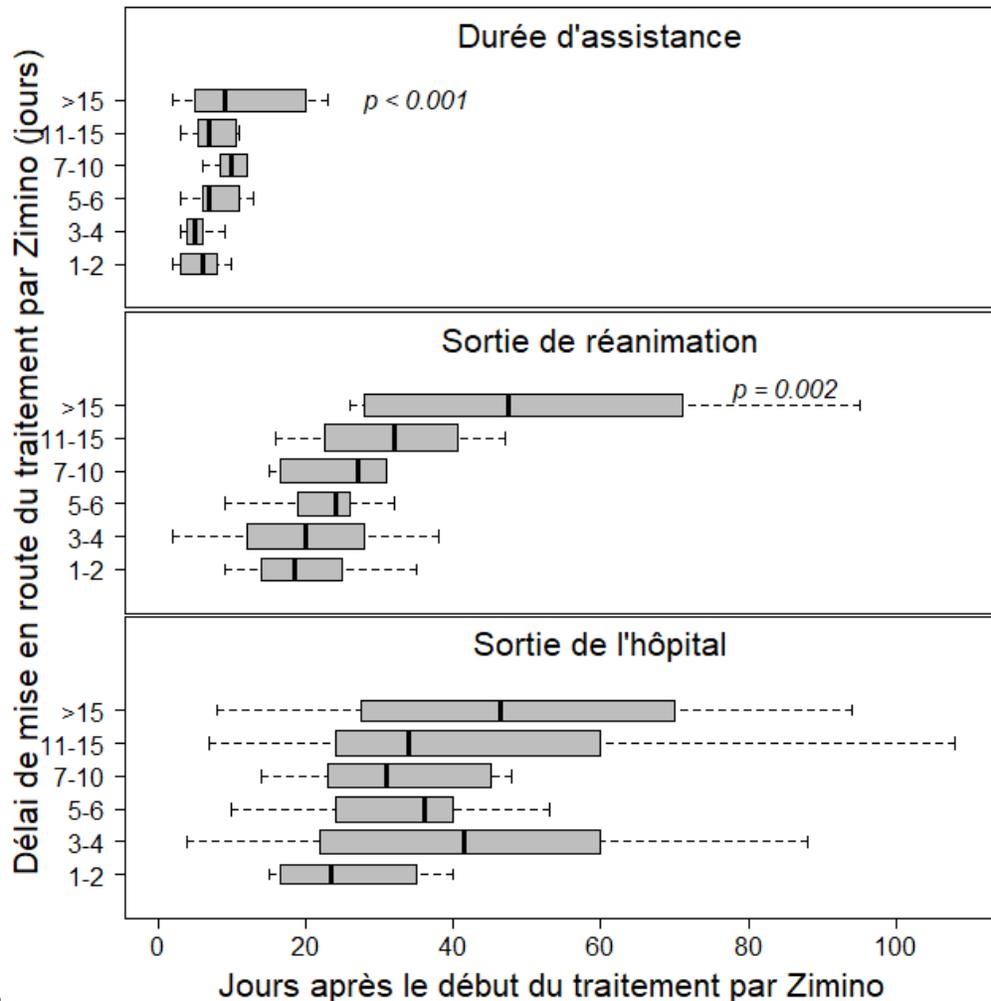
4 (0.7%)

# Comparaison avec des taux de mortalité rapportés dans d'autres cohortes

	Effectifs	Type de pathologie	Moment de calcul du score	Mode de calcul du taux de mortalité	Mortalité par catégorie de score SOFA			
					0-1	2-3	4-5	>5
<b>Registre FranceLEVO</b>	602	Choc cardiogénique Chirurgie	A l'initiation du traitement	30 jours du début du traitement	4.3%	9.1%	14.8%	34.3%
					[3.4 - 14.5]	[3.3 - 17.3]	[5.6 - 24.8]	[24.7 - 43.6]
					6.1%	6.2%	11.8%	34.3%
					[2.6 – 15.8]	[4.7 – 22.2]	[4.5 – 35.7]	[22.5 – 44.8]
<b>Ferreira JAMA 2001</b>	352	55% médicale 45% chirurgicale	A l'admission	Mortalité intra-hospitalière	0	6.5%	20.2%	39.9%
<b>Raith JAMA 2017</b>	184875	Choc septique	A l'admission	Mortalité intra-hospitalière	4.3%	7.4%	11.0%	29.7%
<b>Elias Nature Res 2020</b>	3232	Choc cardiogénique	A l'admission	30 jours de l'admission	5.5%	10.4%	25.4%	47.6%

# Durée d'assistance et de séjour des patients sous ECMO

Durée d'assistance et délais de sortie des survivants, p estimés après ajustement sur le score SOFA à l'initiation du traitement



## Survivants

- Durée d'assistance : médiane 7 jours [5 – 1], varie entre 2 et 28 jours
- Durée de séjour en réanimation: médiane 26 jours [19 – 38], varie entre 2 et 95 jours
- Durée totale du séjour : médiane 41 jours [29.5 – 61.2], varie entre 8 et 390 jours

## Décédés

- Durée d'assistance: médiane 10 jours [7 – 15], varie entre 2 et 73 jours
- Durée de séjour en réanimation: médiane 18 jours [12 – 22], varie entre 7 et 52 jours
- Durée totale du séjour : médiane 18 jours [11 – 31.5], varie entre 5 et 113 jours

