

Y a-t-il encore une place pour le lévოსимendan ?

Bernard Cholley¹, Thibault Caruba²

1. *Service d'anesthésie-réanimation, Hôpital européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris*
2. *Pharmacie, Hôpital européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris*

Auteur correspondant : Pr Bernard Cholley

Email : bernard.cholley@aphp.fr

Bernard Cholley déclare servir comme consultant pour Orion pharma et avoir donné des conférences rémunérées à la demande de ce laboratoire.

Thibaut Caruba n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Points Essentiels

- Le lévosimendan est un médicament combinant des propriétés inotropes, vasodilatatrices, et des effets protecteurs myocardiques.
- Son action inotrope s'exerce en sensibilisant les myofilaments au calcium et n'entraîne pas d'augmentation de la consommation en oxygène du myocarde.
- Sa caractéristique pharmacocinétique est une durée d'action prolongée (>5j) liée à un métabolite actif.
- Malgré plusieurs études préliminaires encourageantes, aucun des grands essais multicentriques réalisés à ce jour avec ce médicament n'a démontré de supériorité nette du lévosimendan par rapport au placebo.
- Les populations étudiées dans ces essais incluaient des patients insuffisants cardiaques, des patients de chirurgie cardiaque en syndrome de bas débit cardiaque per- ou postopératoire, et des patients de chirurgie cardiaque avec fraction d'éjection <40% qui recevaient le médicament en prophylaxie du syndrome de bas débit cardiaque.
- Les propriétés spécifiques de lévosimendan font qu'il reste un médicament potentiellement très utile chez les patients en insuffisance cardiaque décompensée traités par bêtabloquants et les patients insevrables de la dobutamine.
- Certaines situations comme le choc cardiogénique ou le sevrage d'ECMO veino-artérielle sont potentiellement de bonnes indications du lévosimendan et font l'objet d'investigations dans les cadre d'études multicentriques contrôlées, randomisées et en double aveugle.
- A l'heure actuelle, le lévosimendan n'est pas un médicament de première intention pour les patients médicaux ou chirurgicaux en insuffisance cardiaque, mais il reste un potentiel recours dans les situations réfractaires et dans tous les cas où ses propriétés pharmacologiques lui confèrent un avantage sur la dobutamine.

L'insuffisance cardiaque reste un problème de santé publique majeur dont l'incidence augmente avec le vieillissement de la population [1]. Au terme de son évolution, ou à l'occasion d'un événement aigu, celle-ci peut se décompenser et arriver au stade où la perfusion tissulaire périphérique ne correspond plus aux besoins en oxygène de l'organisme, c'est le choc cardiogénique. L'événement aigu déclencheur de la décompensation peut-être en rapport avec la maladie causale (nouvel événement ischémique, trouble du rythme, par exemple) ou non (épisode infectieux intercurrent ou autre maladie). Dans le cas particulier de la chirurgie cardiaque, l'acte chirurgical peut être le facteur déclenchant de la décompensation de la cardiopathie et se compliquer du « syndrome de bas débit cardiaque », qui n'est autre qu'un choc cardiogénique au décours de l'intervention. Cette situation critique met en danger la vie du patient et sa mortalité reste lourde, même lorsqu'il est conduit en milieu de soins intensifs spécialisés. Le traitement habituel des états de choc cardiogénique fait appel en premier lieu à la dobutamine, catécholamine de synthèse aux propriétés inotropes et chronotropes (agoniste beta-1), et vasodilatatrices (agoniste beta-2) [2]. Dans les situations les plus graves, un recours à la noradrénaline ou à l'adrénaline, qui sont de puissants vasoconstricteurs, peut être nécessaire. Bien qu'efficaces sur le plan hémodynamique, ces drogues sont plutôt associées à une aggravation de la mortalité quand on compare des patients de gravité similaire mais n'en ayant pas reçu [3]. La découverte du lévosimendan au début des années 90, nouveau médicament inotrope et vasodilatateur, et son arrivée sur le marché au début des années 2000 ont suscité l'espoir d'une ère nouvelle dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et du choc cardiogénique

Propriétés pharmacologiques du lévosimendan

Le lévosimendan est une molécule originale qui a un triple mécanisme d'action [4].

- 1) Il augmente l'inotropisme en sensibilisant les myofilaments au calcium. L'affinité de la troponine C pour le calcium est augmentée en présence de lévosimendan, ce qui permet un contact prolongé entre la tête de myosine et le filament d'actine et augmente la force de contraction [5]. Comme la concentration intra-cytoplasmique de calcium n'augmente pas (à l'inverse de ce qui se passe avec les catécholamines, les inhibiteurs des phosphodiesterases, ou la digoxine), la consommation d'oxygène du myocyte n'augmente pas non plus [6 , 7]. En effet, c'est la recapture du calcium cytoplasmique par le reticulum endoplasmique qui est à l'origine de l'essentiel de la consommation d'oxygène de ces cellules. Le lévosimendan offre donc l'avantage unique d'augmenter l'inotropisme sans augmenter la consommation d'oxygène du myocarde.
- 2) Il provoque l'ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants des muscles lisses vasculaires, ce qui entraîne une vasodilatation [8 , 9].
- 3) Enfin, il aurait des propriétés de protection myocardique en rapport avec l'ouverture des mêmes canaux dans les mitochondries des cardiomyocytes [10 , 11]. Ce mécanisme serait responsable de plusieurs effets protecteurs. Tout d'abord, un effet de pré-conditionnement (réduction de la taille de l'infarctus due à une ischémie-reperfusion quand le traitement est administré avant celle-ci) en modulant l'accumulation de calcium intra-cytoplasmique et en stabilisant la membrane mitochondriale (moins d'efflux de cytochromes, moins d'activation de protéines pro-apoptotiques) [12 , 13]. Ensuite, un effet de post-conditionnement (réduction de la taille de l'infarctus due à une ischémie-reperfusion quand le traitement est administré au moment de la reperfusion) [13]. Et enfin, le lévosimendan est crédité d'un effet « anti-stunning », c'est-à-dire qu'il réduit dysfonction myocardique transitoire après un épisode ischémique [14].

La pharmacocinétique du lévosimendan est très différente de celle de la dobutamine, dont la durée d'action est ultra-courte. Au contraire, le lévosimendan a une pharmacocinétique originale : il a certes un temps d'action rapide et une demi-vie d'une heure seulement, mais il possède un métabolite actif (OR1896) qui a une demi-vie très longue (70 à 80 heures) et permet de conserver l'effet pendant 5 à 7 jours suivant une injection unique [15 , 16 , 17]. Cette durée d'action prolongée, qui n'est habituellement pas une caractéristique recherchée pour les drogues de réanimation (on leur préfère un effet « on-off »), va justement offrir certains créneaux thérapeutiques que les médicaments « habituels » de l'insuffisance cardiaque ne peuvent pas couvrir [18].

Le lévosimendan dans l'insuffisance cardiaque

A la suite de la publication d'une des premières études chez l'insuffisant cardiaque « LIDO » [19], le produit a été l'objet d'un engouement important et le sujet de nombreux travaux [20 , 21]. Mais en 2007, l'étude « SURVIVE », grand essai randomisé multicentrique international, dont l'objectif était de comparer le lévosimendan à la dobutamine chez les patients insuffisants cardiaques, n'a pas mis en évidence de différence sur la mortalité à long terme (objectif principal) [22]. Depuis ce résultat, le lévosimendan reste donc une drogue de deuxième intention dans le traitement de l'insuffisance cardiaque décompensée.

Dans la situation particulière et extrême du choc cardiogénique, le lévosimendan aurait des propriétés intéressantes mais aucune étude ou méta-analyse n'a actuellement pu établir formellement son intérêt. Cependant, toutes les données existantes sont critiquables et les méta-analyses ne sont pas dénuées de biais [23]. Il paraît donc souhaitable de se donner les

moyens d'investiguer l'intérêt de ce médicament dans cette situation spécifique afin de ne pas se priver d'un outil potentiellement utile en alternative aux catécholamines.

A côté du choc cardiogénique aigu, il existe une population de patients ayant une insuffisance cardiaque décompensée de façon chronique. Cette population de malades très évolués, parfois en attente de transplantation, est très fréquemment hospitalisée en USIC ou en réanimation pour décompensation, et leur prise en charge représente un coût important pour les systèmes de santé quels qu'ils soient. Dans cette population, l'idée de tirer profit de la pharmacocinétique particulière et de l'action prolongée du lévosimendan pourrait permettre d'éviter des hospitalisations et faciliter le maintien à domicile de certains patients. Les données confortant cette potentielle indication sont encore rares, mais des essais sont en projet pour vérifier l'intérêt du lévosimendan sur ce créneau spécifique [24].

Une des situations où le lévosimendan est potentiellement une alternative très utile aux catécholamines est celle du patient sous bêtabloquants. Le lévosimendan a fait preuve d'une efficacité supérieure à la dobutamine dans cette situation, ce qui est tout à fait logique puisqu'il n'y a pas d'antagonisme lié à la stimulation ou au blocage des récepteurs bêta-adrénergiques [19 , 25].

Le lévosimendan en prophylaxie du syndrome de bas débit cardiaque chez les patients à mauvaise fonction ventriculaire gauche devant subir une intervention de chirurgie cardiaque.

Parmi les propriétés du lévosimendan qui retiennent l'attention, la notion de protection myocardique a suscité l'intérêt des anesthésistes travaillant en chirurgie cardiaque qui ont voulu tirer profit des effets protecteurs attribués à cette molécule en l'administrant de façon prophylactique, avant le traumatisme ischémique du clampage aortique. De nombreuses

études monocentriques, de petite taille, et dont la méthodologie était parfois critiquable [26 , 27 , 28 , 29 , 30 , 31] et leurs méta-analyses [32 , 33 , 34] ont suggéré que l'administration « prophylactique » de lévosimendan avait un impact bénéfique sur le pronostic des patients de chirurgie cardiaque. Le faible niveau de preuve et l'absence de disponibilité du médicament sur marché français (ATU) nous ont incités à élaborer l'étude LICORN, destinée à tester l'hypothèse que cette administration prophylactique pouvait réduire l'incidence d'un critère composite reflétant le syndrome de bas débit cardiaque. En parallèle, des équipes américaines ont mené l'étude LEVO-CTS qui avait des objectifs comparables. Les résultats de ces deux essais multicentriques, randomisés et contre placebo ont été publiés en 2017 et n'ont pas permis de montrer la supériorité du lévosimendan par rapport au placebo pour les objectifs fixés [35 , 36]. Ceci implique que l'effet du lévosimendan (bien réel) n'était pas assez puissant pour entraîner la différence prévue par les hypothèses des deux essais. En conséquence, l'utilisation systématique de lévosimendan prophylactique chez les patients à mauvaise fonction VG et devant subir une intervention de chirurgie cardiaque sous CEC n'a pas de justification scientifique. Que l'on puisse occasionnellement discuter d'une alternative à la dobutamine dans des situations particulières après concertation multidisciplinaire se conçoit cependant.

Enfin, l'utilisation thérapeutique (vs prophylactique) du lévosimendan en cas de syndrome de bas débit cardiaque avéré après chirurgie cardiaque a elle aussi mise à mal par la publication de l'étude CHEETAH en 2017 [37]. Cette étude souffre de certaines limites et d'une utilisation peut-être sous-optimale du médicament (dose insuffisante ?) qui fait douter certains du résultat. Cependant, de façon pragmatique, il faut reconnaître que dans cette situation non plus le lévosimendan n'a pas pu faire la différence avec le placebo aux mains d'utilisateurs en double aveugle. La faible dose administrée reflète peut-être le fait que la

vasoplégie qui accompagne l'administration du médicament peut s'avérer elle aussi difficile à gérer dans ce contexte de bas débit et a pu freiner l'augmentation de la posologie jusqu'aux valeurs reconnues cliniquement efficaces habituellement.

L'utilisation systématique de lévosimendan pour sevrer les patients d'ECMO est une hypothèse séduisante qui fait l'objet d'un projet de recherche (PHRC) multicentrique qui est en cours de mise en place.

Au total

Le lévosimendan est un médicament original de par son mode d'action et sa pharmacocinétique. Il n'est pas la drogue « miracle » à laquelle beaucoup de médecins ont voulu croire initialement. On est désormais convaincu qu'il n'y a pas d'intérêt à l'administrer de façon prophylactique chez tout patient de chirurgie cardiaque avec mauvaise fraction d'éjection. Il n'est cependant pas impossible que certains cas particuliers puissent bénéficier d'un tel traitement. En tout état de cause, c'est une drogue dont il faut pouvoir disposer car elle peut s'avérer irremplaçable en cas de traitement bêtabloquant concomitant, en cas de nécessité d'administrations itératives chez les patients en état de décompensation chronique de leur insuffisance cardiaque. Des investigations sont encore en cours pour essayer de démontrer l'intérêt de ce médicament dans certaines situations extrêmes : choc cardiogénique, ou sevrage d'ECMO, par exemple.

References

- [1] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2-e220.
- [2] Chhor V, Cholley B. Catécholamines et autres sympathomimétiques directs. EMC. 2018.
- [3] Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med*. 2012;38:359-67.
- [4] Papp Z, Edes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenpera M, Leppikangas H et al. Lévosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of lévosimendan. *Int J Cardiol*. 2012;159:82-7.
- [5] Pollesello P, Ovaska M, Kaivola J, Tilgmann C, Lundstrom K, Kalkkinen N et al. Binding of a new Ca²⁺ sensitizer, lévosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study. *The Journal of biological chemistry*. 1994;269:28584-90.
- [6] Lancaster MK, Cook SJ. The effects of lévosimendan on [Ca²⁺]_i in guinea-pig isolated ventricular myocytes. *European journal of pharmacology*. 1997;339:97-100.
- [7] Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Effects of lévosimendan and milrinone on oxygen consumption in isolated guinea-pig heart. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2004;43:555-61.
- [8] Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Lévosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes. *European journal of pharmacology*. 1997;333:249-59.
- [9] Pataricza J, Hohn J, Petri A, Balogh A, Papp JG. Comparison of the vasorelaxing effect of cromakalim and the new inodilator, lévosimendan, in human isolated portal vein. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2000;52:213-7.
- [10] Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Potassium-specific effects of lévosimendan on heart mitochondria. *Biochemical pharmacology*. 2004;68:807-12.
- [11] Zingman LV, Alekseev AE, Hodgson-Zingman DM, Terzic A. ATP-sensitive potassium channels: metabolic sensing and cardioprotection. *Journal of applied physiology*. 2007;103:1888-93.
- [12] McCully JD, Levitsky S. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in surgical cardioprotection. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2003;420:237-45.
- [13] du Toit EF, Genis A, Opie LH, Pollesello P, Lochner A. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by lévosimendan in the isolated guinea pig heart. *British journal of pharmacology*. 2008;154:41-50.
- [14] Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX. The calcium sensitizer lévosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2177-82.

- [15] Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacokinetics of lévosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2002;40:465-71.
- [16] Szilagyí S, Pollesello P, Levijoki J, Kaheinen P, Haikala H, Edes I et al. The effects of lévosimendan and OR-1896 on isolated hearts, myocyte-sized preparations and phosphodiesterase enzymes of the guinea pig. *European journal of pharmacology*. 2004;486:67-74.
- [17] Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous lévosimendan. *Circulation*. 2003;107:81-6.
- [18] Lilleberg J, Laine M, Palkama T, Kivikko M, Pohjanjousi P, Kupari M. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of lévosimendan in patients with congestive heart failure. *European journal of heart failure*. 2007;9:75-82.
- [19] Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K et al. Efficacy and safety of intravenous lévosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002;360:196-202.
- [20] Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, lévosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J*. 2002;23:1422-32.
- [21] Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J et al. Effect of lévosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart failure*. 2013;1:103-11.
- [22] Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ et al. Lévosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007;297:1883-91.
- [23] Schumann J, Henrich EC, Strobl H, Prondzinsky R, Weiche S, Thiele H et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;1:CD009669.
- [24] Polzl G, Altenberger J, Baholli L, Beltran P, Borbely A, Comin-Colet J et al. Repetitive use of lévosimendan in advanced heart failure: need for stronger evidence in a field in dire need of a useful therapy. *Int J Cardiol*. 2017;243:389-95.
- [25] Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R et al. Lévosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *European journal of heart failure*. 2009;11:304-11.
- [26] De Hert SG, Lorsomradee S, Cromheecke S, Van der Linden PJ. The effects of lévosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg*. 2007;104:766-73.
- [27] Eriksson HI, Jalonen JR, Heikkinen LO, Kivikko M, Laine M, Leino KA et al. Lévosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:448-54.

- [28] Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Guarracino F, Pellegrini F, Pietropaoli P et al. Lévosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth.* 2009;102:198-204.
- [29] Levin R, Degrange M, Del Mazo C, Tanus E, Porcile R. Preoperative lévosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Experimental and clinical cardiology.* 2012;17:125-30.
- [30] Erb J, Beutlhauser T, Feldheiser A, Schuster B, Treskatsch S, Grubitzsch H et al. Influence of lévosimendan on organ dysfunction in patients with severely reduced left ventricular function undergoing cardiac surgery. *The Journal of international medical research.* 2014;42:750-64.
- [31] Baysal A, Yanartas M, Dogukan M, Gundogus N, Kocak T, Koksall C. Lévosimendan improves renal outcome in cardiac surgery: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:586-94.
- [32] Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Bignami E, Morelli A et al. Effects of lévosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med.* 2012;40:634-46.
- [33] Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, Levin R, Harrington RA, Alexander JH. Effect of lévosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27:1224-32.
- [34] Lim JY, Deo SV, Rababa'h A, Altarabsheh SE, Cho YH, Hang D et al. Lévosimendan Reduces Mortality in Adults with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of cardiac surgery.* 2015;30:547-54.
- [35] Cholley B, Caruba T, Grosjean S, Amour J, Ouattara A, Villacorta J et al. Effect of Lévosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass: The LICORN Randomized Clinical Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2017;318:548-56.
- [36] Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, Meza J, Wang A, Jankowich R et al. Lévosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *The New England journal of medicine.* 2017;376:2032-42.
- [37] Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, Lobreglio R, Pisano A, Guarracino F et al. Lévosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. *The New England journal of medicine.* 2017;376:2021-31.