

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

2019

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 18 janvier 2019 à Poitiers
par Monsieur Donatien de SEISSAN de MARIGNAN

Évaluation du préconditionnement par LEVOSIMENDAN sur la défaillance d'organes en post-opératoire de chirurgie cardiaque, chez les patients ayant une altération sévère de la fonction systolique ventriculaire gauche.

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE

Membres : Monsieur le Professeur Pierre CORBI
Monsieur le Professeur Denis FRASCA

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thomas KERFORNE

Le Doyen,

Année universitaire 2018 - 2019

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (retraite 08/2018)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUGOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (retraite 08/2018)
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Remy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, Informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KRAMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LEGLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LEGRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORJOT Denis, pédiatrie
- PAGGALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Remy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGGARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, oncologie (retraite 08/2018)
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Remy, réanimation (en mission 1 an)
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (en mission 1 an)
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PALAZZO Paola, neurologie (pas avant janvier 2018)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- GAY Julie, professeur agrégé

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/03/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RIGGO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie-virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino-Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements :

A mon président de jury, monsieur le professeur Bertrand DEBAENE,

Veillez trouver ici ma profonde reconnaissance pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. La formation que vous avez su nous proposer au long de nos années d'internat est une vraie force pour notre exercice futur, je vous en remercie.

A monsieur le professeur Pierre CORBI,

Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger ce travail avec votre expertise chirurgicale, pour la bonne humeur que vous entretenez au bloc opératoire, je vous remercie.

A monsieur le professeur Denis FRASCA,

Pour l'honneur que tu me fais d'avoir accepté de juger ce travail, pour ces gardes passées ensemble, pour ton calme olympien, pour tes conseils avisés, je te remercie.

A mon directeur de thèse, M le docteur Thomas KERFORNE,

Je te remercie de m'avoir accompagné tout au long de l'élaboration de ce travail. Je te remercie surtout pour ton enseignement clinique et la rigueur que tu m'as transmise.

Aux médecins qui m'ont encadré, formé, supporté pendant mes différents semestres,

et plus particulièrement Jacques DARTOIS, Elena GAUVIN, Alexandra BRIONNE, Jean VILLEDON, Sébastien LEVESQUE, Franck PETITPAS, Didier BAUDOUIN, Leila LAKSIRI, Thibaut PAPET, Angéline JAMET, Rémi COUDROY, Arnaud THILLE, Nathalie MARSCHAL, Maxime DUPUIS, Fabienne CROSBIE, Corentin LACROIX, Fatima RAYEH-PELARDI, Jérôme KARAYAN, Anne-Françoise BERNIT-BENOIT, Anne TROITZKY, Sophie LAVAZAIS, Jean Matthieu BRASSEUR, Rémi DRILLEAU,

Si la médecine s'apprend en partie dans les livres, c'est au lit des malades et à vos côtés que j'ai appris mon métier, je vous en serais toujours reconnaissant. Que ce soit au bloc opératoire ou en réanimation, votre passion et votre dynamisme m'ont fait aimer ce métier et je suis fier de l'exercer fort de vos apprentissages.

Aux jeunes chefs qui étaient mes co-internes il y a peu de temps,
Alexandre ROLLAND, Clément GUYONNAUD, Carine ROZALSKA, Gabriel VIANET, Sabrina YANI, Mirza HADZIC, Elena RIEANT, Stéphanie BARRAU, Damien MARIE,

à ceux qui sont chefs ailleurs, Marie Eve POIGNARD, Rémi DOMART, Alexandre VALLADE, Maelle LE MERRER, Jeremy ZELY,
et à ceux qui sont encore internes Maeva RODRIGUEZ, Camille FAURE, Fanny BERNARD,

Travailler ensemble a toujours été un véritable plaisir, entre confiance, bonne humeur, humour caustique et travail de qualité. Vous allez me manquer !

Aux équipes des différents blocs, de SSPI et des services de réanimation, et plus particulièrement de Réa Chir,

Votre bonne humeur, votre compétence ont fait de ces journées et de ces gardes de vrais moments de plaisir.

A mes parents qui m'ont accompagné pendant toutes mes années d'études,

Je vous aime.

A Gabriel et Baptiste,

Mes deux petits gars, qui font que chaque retour à la maison est magique !
N'oubliez pas de laisser de la place à celui (ou celle) qui arrive !

Et surtout, à Ludivine, amour de ma vie. Sans toi, rien ne serait possible !

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	9
A. La chirurgie cardiaque aujourd'hui	9
B. Mortalité en chirurgie cardiaque	10
C. Le LCOS : définition et épidémiologie	11
D. Physiopathologie du LCOS (5,6,20)	14
E. Prévention du LCOS	20
F. Traitement du LCOS	21
G. Pharmacologie du LEVOSIMENDAN	24
H. Données de la littérature justifiant la place du LEVOSIMENDAN	26
I. La littérature plus récente	28
J. Justificatif de l'étude	30
II. METHODES	32
A. Schéma de l'étude :	32
B. Population de l'étude :	32
C. Protocole :	33
D. Critères de jugement :	36
E. Analyse statistique :	38
III. RESULTATS	40
A. Caractéristiques des deux populations	40
B. Paramètres per opératoire	46
C. Résultats du critère de jugement principal	47
D. Résultats des critères de jugement secondaires	48
IV. DISCUSSION	52
V. BIBLIOGRAPHIE	59
VI. ANNEXES	63

ABBREVIATIONS :

ACFA	Arythmie Cardiaque par Fibrillation Atriale
ACR	Arrêt Cardio-Respiratoire
ADRE	Adrénaline
AIVOC	Anesthésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration
AMPc	Adénosine Monophosphate cyclique
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
AVC/AIT	Accident Vasculaire Cérébral / Accident Ischémique Transitoire
BIS	Index Bispectral pour le monitoring de la profondeur de l'anesthésie
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CPAP	« Continuous Positive Airway Pressure » ou Pression Positive Continue
CPIA	Contre Pulsion Intra Aortique
CEC	Circulation Extra-Corporelle
DOBU	Dobutamine
EER	Epuration Extra-Rénale
ECLS	“Extra Corporeal Life Support” ou assistance circulatoire mécanique
ECG	ElectroCardioGramme
FEVG	Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FiO2	Fraction inspirée en Oxygène
HTA	Hypertension Artérielle
HTAP	HyperTension Artérielle Pulmonaire
HVG	Hypertrophie Ventriculaire Gauche
IC	Index Cardiaque
IM	Insuffisance Mitrale
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KDIGO	“Kidney Disease Improving Global Outcomes”
LCOS	“Low Cardiac Output Syndrome” ou Syndrome de bas débit cardiaque
MET	Équivalent Métabolique (1 MET : consommation d'oxygène pour un homme de 40 ans et 70 kg au repos : 3,5 ml/kg/min)
NAD	Noradrénaline
NO	Monoxyde d'azote
NYHA	“New York Heart Association”
PAPO	Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion
PAPS	Pression Artérielle Pulmonaire Systolique
PAM	Pression Artérielle Moyenne
PAS	Pression Artérielle Systolique
PEEP	Pression expiratoire Positive ou « Positive End Expiratory Pressure »
PaO2	Pression partielle artérielle en Oxygène
PVC	Pression Veineuse Centrale
SAM	« Systolic Anterior Motion » ou aspiration du feuillet antérieur mitral
SCA	Syndrome Coronarien Aigu
ScVO2	Saturation Veineuse centrale en Oxygène (veine cave supérieure)
SFAR	Société Française d'Anesthésie Réanimation
SOFA	“Sequential Organ Failure Assessment”
SVO2	Saturation Veineuse mixte en Oxygène (artère pulmonaire)
VTDI	Volume Télé-Diastolique Indexé

I. INTRODUCTION

A. La chirurgie cardiaque aujourd'hui

Alors que la chirurgie de pontage aorto-coronarien était la technique de revascularisation standard depuis 1968, le développement des techniques de revascularisation percutanées depuis les années 80 a progressivement remis en question cette technique. Aujourd'hui, la chirurgie cardiaque garde une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique des cardiopathies ischémiques et valvulaires, malgré l'avènement des techniques de revascularisation et de valvuloplasties percutanées. C'est la technique de choix à long terme en cas de lésions coronariennes étendues, surtout si associées à une dysfonction ventriculaire gauche avec remodelage du ventricule gauche, et d'autant plus en cas de lésions valvulaires significatives associées à la cardiopathie ischémique.

La majorité des essais comparant l'angioplastie percutanée à la chirurgie de revascularisation excluent les patients avec une dysfonction systolique (1). Sans mettre en évidence de différence significative sur la mortalité à court ou long terme, ils montrent un avantage de la technique chirurgicale sur l'incidence d'événements vasculaires cérébraux et cardiaques jusqu'à 5 ans (2), ou sur la nécessité de revascularisation ultérieure (3), avec un bénéfice plus important en cas de lésions coronariennes étendues (quantifiées au moyen d'un score établi pendant la coronarographie : le score SYNTAX) (2). Un essai multicentrique mené sur un large échantillon de patients avec cardiopathie ischémique à fonction systolique altérée, comparant une revascularisation chirurgicale à un traitement médical optimal, ne retrouve pas de bénéfices sur la mortalité toute cause mais objective une baisse des décès de cause cardio-vasculaire, une baisse du nombre d'hospitalisation pour décompensation cardiaque, et une amélioration de la symptomatologie cardio-vasculaire (4).

Cette amélioration de la qualité de vie et de la morbidité est à contrebalancer avec un sur-risque de morbi-mortalité à court terme, devant une chirurgie lourde chez des patients porteurs de dysfonctions cardiaques sévères.

B. Mortalité en chirurgie cardiaque

Si la chirurgie cardiaque reste une des chirurgies avec le plus fort taux de mortalité, celui-ci tend à baisser sur les dix dernières années, malgré des chirurgies de plus en plus complexes et des patients de plus en plus lourds. Toutes types de chirurgies cardiaques confondues, ce taux atteint les 1 à 2% aujourd'hui (0,5 à 2,5% pour les pontages aorto-coronariens et 2 à 8% pour les chirurgies valvulaires) (5–8).

Parmi les facteurs de risque de complications et de mortalité, la FEVG (Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche) altérée a une place prépondérante. Dans la chirurgie de pontage aorto-coronarien, la mortalité augmente fortement avec le degré d'altération de la FEVG : de 1 à 2% pour une FEVG supérieure à 40%, elle passe à 4% pour une FEVG entre 25 et 40% et 8% pour une FEVG inférieure à 25% (4,6). Toute chirurgie cardiaque confondue, l'altération de la FEVG porte la mortalité à 9,8% (6). Si les patients avec une FEVG altérée (inférieure à 30%) ne représente que 5,5% des patients de chirurgie cardiaque (9), les taux de mortalité et de complications élevés justifient une recherche dynamique.

Les complications cardio-vasculaires sont prépondérantes, parmi lesquelles le LCOS (« Low Cardiac Output Syndrome », syndrome de bas débit cardiaque en Français) dont les conséquences (augmentation de la morbidité, de la mortalité à court et long terme, et augmentation des coûts de soins) reflètent la sévérité.

C. Le « Low Cardiac Output Syndrome » : définition et épidémiologie

Le LCOS (syndrome de bas débit cardiaque en français) correspond à une altération de la fonction cardiaque (incapacité à assurer la fonction de pompe sanguine, avec une inadéquation entre les apports et les besoins) conduisant à une hypoxie tissulaire.

Il existe plusieurs définitions cliniques et hémodynamiques de cet état de bas débit cardiaque dans la littérature. La plupart des équipes utilisent la définition suivante: *Altération de l'index cardiaque ($IC < 2L/min/m^2$ mesuré par échocardiographie ou par cathétérisme de type Swann-Ganz) associée à une hypotension artérielle ($PAS < 90 mmHg$) et des signes d'hypoperfusion périphérique (extrémité froides, marbrures, confusion, oligurie, élévation du lactate), en l'absence d'hypovolémie (5,10).*

D'autres définitions, moins précises, parlent de « *Post operative acute myocardial dysfunction* » ou encore « *Post cardiectomy ventricular dysfunction* » comme la survenue « *de novo* » ou l'aggravation d'une dysfonction cardiaque avec nécessité de recours aux inotropes et/ou à une assistance mécanique pendant le sevrage de la CEC (Circulation Extra-Corporelle) (11,12). Le LCOS est alors défini comme la *persistance du support mécanique ou inotrope, et/ou la présence d'un retentissement sur la perfusion d'organe*, sans délai déterminé, sans seuils de mesure hémodynamique retenu (13).

Ces définitions peuvent comprendre une entité bien connue des anesthésistes de chirurgie cardiaque, la *sidération myocardique post opératoire*, qui est fréquente - avec une incidence rapportée jusqu'à 45% des chirurgies cardiaques programmées (14) - , transitoire, réversible, qui va nécessiter - ou non - le recours à un support inotrope transitoire pour prévenir l'hypoperfusion tissulaire et la dysfonction d'organe. Cette sidération myocardique, aussi appelée dysfonction post-CEC, a un profil d'évolution particulier avec un nadir entre la 4ème et la 6ème heure, et une récupération progressive dans les 24-48 heures (Annexe 1) (6). Elle a

un pronostic plutôt bon. Toutefois, elle est difficile à différencier du choc cardiogénique (avec une incidence de 2 à 6% et un pronostic sombre) et du recours aux inotropes (avec une incidence rapportée jusqu'à 25%). Les limites entre ces trois entités semblent très centres-dépendantes, avec des seuils de recours aux inotropes très variables entre les centres et entre les praticiens dans un même centre (14).

La diversité des atteintes possibles pouvant être regroupé sous le terme de LCOS, et la diversité de leurs retentissements, est illustré par la classification des défaillances cardiaques péri-opératoires proposée par A Mebazaa : Il distingue trois périodes, la défaillance cardiaque pré-cardiotomie, l'échec de sevrage de CEC, et la défaillance cardiaque post-cardiotomie. Dans chacun des scénarios, il distingue l'état de choc réfractaire, le patient stabilisé sous amines et la dégradation progressive nécessitant une intervention médicale rapide (14). Ces neuf situations vont toutes répondre aux critères de définition du LCOS utilisé dans la plupart des études.

La diversité des seuils de recours aux inotropes a été mis en évidence dans une étude de 2005 en France, sur 30 centres, en post opératoire de chirurgie cardiaque, avec un taux d'utilisation d'inotropes de 38%, pour des indications variables : augmentation de la PAM (Pression Artérielle Moyenne) dans 80% des cas, restauration du débit urinaire, de l'index cardiaque ou de la FEVG dans 31, 30 et 16% des cas, avec un taux de monitoring du débit cardiaque de seulement 42% (15).

Il est donc difficile d'estimer l'incidence du LCOS, avec des incidences rapportées jusqu'à 60% des chirurgies cardiaques selon certaines définitions. De même, une définition solide du LCOS, applicable dans tous les centres et reproductible dans les études est donc difficile à mettre en place, du fait des disparités de monitoring hémodynamique, des seuils retenus d'index cardiaque, et de la variabilité des indications retenues pour l'introduction des inotropes (paramètres hémodynamiques ? retentissement avec souffrance viscérale ?) (16). Quelle que soit la définition utilisée, ce sont les conséquences du LCOS qui vont impacter la morbi-

mortalité, avec les différentes défaillances d'organes (notamment la défaillance rénale et le recours à une épuration extra rénale), les complications neurologiques, pulmonaires, digestives, la souffrance myocardique et les troubles du rythme (notamment l'arythmie cardiaque par fibrillation atriale).

Les facteurs de risque principaux de survenue d'un LCOS sont l'âge supérieur à 65 ans, l'altération de la FEVG, la chirurgie de revascularisation sous CEC, la dénutrition pré-opératoire, la combinaison de diabète et d'insuffisance rénale chronique, la durée de CEC, le caractère urgent de la procédure, la ré-opération, le caractère incomplet de la revascularisation. Avec l'évolution de la chirurgie cardiaque, certains paramètres considérés comme des facteurs de risque il y a 20 ans ne le sont plus, comme l'hypertension artérielle, le sexe féminin, le caractère tritronculaire des lésions coronariennes, l'atteinte du tronc commun. Par contre, l'altération de la FEVG est devenue le principal facteur de risque de survenue d'un LCOS en post opératoire, avec une importance multipliée par 2. Une FEVG inférieure à 20% multiplie par 3,5 le risque de développer un LCOS, et une FEVG entre 20 et 39% multiplie ce risque par 2 (5,17).

Si l'incidence du LCOS a tendance à baisser ces dernières décennies - passant de 5,1% dans les années 90 à 1,8% entre 2005 et 2009 pour les chirurgies de pontage aorto-coronarien (17), et de 12% dans les années 90 à 4 % entre 2002 et 2008 pour les chirurgies valvulaires mitrales (18) -, l'incidence du LCOS dans le sous-groupe des patients avec une FEVG altérée est encore rapportée jusqu'à 30% dans certaines séries (19), et la mortalité/morbidité en cas de LCOS va être plus importante, avec un taux de mortalité atteignant 24 à 30%, et des durées de séjour en réanimation et de ventilation mécanique plus longues (5,17,18).

D. Physiopathologie du « Low Cardiac Output Syndrome » (5,6,20)

1- L'atteinte cardiaque :

Les mécanismes physiopathologiques de cette dysfonction myocardique sont multiples (Annexe 2).

La *pathologie initiale* joue un rôle important dans la genèse de la dysfonction myocardique post-opératoire. Les lésions préexistantes (altération de la contractilité, troubles de la relaxation ou altération de la compliance, dilatation des cavités, valvulopathie régurgitante ou obstructive, ischémie chronique) vont altérer la capacité du myocarde à répondre aux contraintes per et post opératoire.

La *chirurgie en elle-même*, alors qu'elle est nécessaire à la récupération ou l'absence de dégradation de la fonction myocardique, va créer des lésions qui sont pourvoyeuses de dysfonctions. En effet, si le geste chirurgical va réparer une valve ou restaurer la vascularisation coronaire, les altérations de la structure fonctionnelle vont persister (le myocarde hypertrophique ou dilaté restera le même, et les fonctions diastoliques et systoliques ne vont pas récupérer d'un coup). La dysfonction myocardique pré opératoire va donc persister en post opératoire, d'autant plus si la pathologie évolue depuis longtemps. De la même manière, le changement des conditions de charge après la cure d'une valvulopathie peut être très mal tolérée par un myocarde remodelé, selon le type de valvulopathie. Ainsi une dysfonction systolique d'origine ischémique ne va pas récupérer d'emblée après une revascularisation complète, une dysfonction diastolique secondaire à une valvulopathie ne va pas récupérer d'emblée après disparition des contraintes volémiques. Le changement des conditions de charge peut avoir des conséquences beaucoup plus importantes si les altérations structurelles concernent les cavités droites qui auront une moins bonne capacité de récupération et d'adaptation.

Le geste chirurgical, les manipulations cardiaques par le chirurgien, les canulations, la pression exercée sur les tissus par les différents outils peuvent provoquer des lésions directes du myocarde. Les incisions et les sutures sont par définition des lésions directes du myocarde, avec altération de la contractilité et de la conductivité de l'influx nerveux entre les cellules myocardiques.

La fermeture du thorax en fin d'intervention, sur des tissus agressés et donc œdématisés, va avoir des conséquences importantes. Elle majore les interactions cœur/poumon, altère les compliances pulmonaires, pouvant ainsi aggraver une HTAP (HyperTension Artérielle Pulmonaire) préexistante. L'altération des compliances pulmonaires peut elle-même entraîner une altération de l'hématose. La mise en tension du myocarde œdématisé va participer à la dysfonction myocardique.

Le principe de chirurgie sous *circulation extra-corporelle* est lui-même largement pourvoyeur de dysfonction myocardique.

Le clampage aortique, qui va isoler les cavités cardiaques et les artères coronaires de la circulation extra-corporelle, nécessaire à la chirurgie, va entraîner une ischémie d'aval d'autant plus marquée que le temps de clampage sera long. Le declampage sera lui responsable d'un phénomène de reperfusion pouvant entraîner les conséquences systémiques que nous connaissons (vasoplégie / dysfonction d'organe).

Les cardioplégies, dont le rôle est de protéger le myocarde de l'ischémie engendrée par le clampage aortique, peuvent avoir un rôle majeur dans la survenue de dysfonction myocardique si elles sont inadéquates.

Le *phénomène d'ischémie/reperfusion* va aussi participer aux lésions myocardiques (21,22) :

En pratique clinique, il a été montré que le délai de revascularisation en cas d'ischémie aiguë était étroitement corrélé au pronostic fonctionnel, avec un principe établi, plus la période d'ischémie est courte, moins il y a de dommages.

Les lésions myocardiques après une revascularisation vont être regroupées en quatre catégories. Elle comprennent la *sidération myocardique* - dysfonction persistante après la revascularisation, malgré l'absence de lésions constituée et malgré une reperfusion coronaire satisfaisante, transitoire -, les *lésions constituées*, sans amélioration à attendre après reperfusion - zones non reperfusées, zones nécrosées -, *l'état d'hyperexcitabilité secondaire à la reperfusion*, et enfin *les lésions dites de reperfusion*, qui sont distinctes des lésions ischémiques initiales, qui peuvent engendrer des dommages dépassant la zone d'ischémie initiale. C'est le concept de double infarctus.

Ces lésions de reperfusion s'expliquent par plusieurs mécanismes : Le stress oxydatif secondaire à la réoxygénation de la cellule ischémisée, va générer la baisse de NO intracellulaire (monoxyde d'azote), l'accumulation de neutrophiles, la vasoconstriction coronaire régionale et globale, et l'activation de radicaux superoxydatifs ; L'afflux intra cellulaire massif de calcium, par altération de la membrane du sarcolemme, et dysfonction du réticulum sarcoplasmique, avec la surcharge intra cellulaire et intra mitochondriale en calcium qu'elle engendre, va entraîner une nécrose cellulaire par hypercontraction du myocyte et ouverture des canaux PTP mitochondriaux ; La correction de l'acidose locale avec épuration du lactate intracellulaire, et activation des canaux Na/H et Na/HCO₃ va entraîner une nécrose cellulaire de la même manière ; Enfin, la reperfusion va générer une inflammation locale avec la remise en circulation de chémoattractants, qui vont attirer les polynucléaires neutrophiles dans la zone reperfusée, avec altération de la microcirculation, et libération de radicaux libres.

Ce phénomène est majoré par la remise en circulation des débris pro inflammatoires des zones nécrosées qui sont reperfusées. Cette réaction inflammatoire va avoir des conséquences locales

et générales avec l'apparition d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique qui peut être très marqué.

Il faut comprendre que les lésions de reperfusion vont concerner le myocarde ischémique revascularisé en cas de pontage aorto-coronarien, mais aussi la reperfusion du myocarde au declampage aortique, malgré la protection myocardique par l'utilisation de cardioplégies. Ainsi, les lésions de reperfusion vont avoir des conséquences locales avec une possible dégradation de la fonction myocardique, et des conséquences systémiques avec un syndrome de réponse inflammatoire systémique et la majoration d'une vasoplégie.

La ventilation mécanique et *l'interaction cœur/poumon* intervient aussi dans la genèse de la dysfonction myocardique post-opératoire. Pendant toute la durée de ventilation mécanique, la pression positive intra thoracique générée par la ventilation mécanique va entraîner une augmentation des résistances veineuses pulmonaires, augmentant ainsi les régimes de pressions dans l'artère pulmonaire. La présence préalable d'une hypertension artérielle pulmonaire donnera toute son importance à ce phénomène. La majoration de cette HTAP va ensuite retentir sur les cavités droites, et participer à la constitution de la défaillance ventriculaire droite par altération de la perfusion coronaire, par distension et altération de la géométrie fonctionnelle du ventricule droit.

L'HTAP peut aussi être majorée par la CEC elle-même, par le biais de l'hyperréactivité du lit vasculaire pulmonaire résultant de l'inflammation systémique, de la dysfonction endothéliale, de la baisse de libération de NO et la présence de vasoconstricteurs, et des micro-emboles.

Enfin l'arrêt de la ventilation et la déflation pulmonaire, souvent nécessaire en per-CEC, vont encore majorer ces phénomènes en créant des atélectasies et en altérant la structure vasculaire pulmonaire (6).

La survenue d'une *arythmie* - fréquente en post opératoire de chirurgie cardiaque - va elle aussi contribuer à la survenue ou à l'aggravation de la dysfonction myocardique. Les traumatismes chirurgicaux directs, les manipulations cardiaques, l'oedème des voies de conduction, la stimulation sympathique par l'usage d'inotropes, l'ischémie myocardique prolongée, les troubles hydro-électrolytiques, l'hyperthermie, l'acidose, l'hypoglycémie, l'hypovolémie et l'hypoxémie sont les principaux facteurs d'arythmie. La perte de la contractilité auriculaire en cas de fibrillation atriale, va amputer le débit cardiaque de 10 à 20% (6).

Les variations volémiques participent à la dysfonction myocardique, même si l'hypovolémie - très fréquente en post opératoire, par spoliation sanguine et fuite capillaire - est à éliminer avant de parler de LCOS.

La présence de lésions résiduelles (essentiellement la revascularisation incomplète), connue ou méconnue, peut fortement impacter la fonction myocardique.

Au total, la dysfonction myocardique va se traduire par trois atteintes distinctes, souvent mais non nécessairement associées les unes aux autres.

La dysfonction systolique du ventricule gauche, par pertes de myocytes fonctionnels, va se traduire par une altération de la contractilité, avec une réponse insuffisante à une précharge donnée, dont la conséquence immédiate sera une baisse marquée du débit cardiaque - avec une hypoperfusion tissulaire -, et une augmentation des pressions gauches - avec un œdème pulmonaire cardiogénique ; *La dysfonction diastolique du ventricule gauche* - défaut de compliance et de relaxation -, par altération structurelle du cytosquelette myocardique, va entraîner une incapacité des cavités gauches à accepter un volume de sang adéquat. La dysfonction diastolique seule est rarement suffisante pour donner un tableau de LCOS, par contre elle est très souvent associée à une des deux autres dysfonctions ; Et *la dysfonction ventriculaire droite*, avec augmentation des pressions droites, dilatation des cavités droites et

altération de la contractilité du ventricule droit, est en grande partie expliquée par l'altération de la perfusion coronaire du ventricule droit (coronaire droite) en cas d'élévation des pressions droites (secondaire à une HTAP). L'HTAP va augmenter la pression pariétale du ventricule droit, gênant la perfusion coronaire. L'ischémie qui en découle aggrave la dysfonction droite (5).

2- L'atteinte périphérique :

Par la multiplication des interfaces sang-circuit, et selon le type de cardiote, des interfaces sang-air, par l'exposition aux membranes, La CEC va entraîner une *inflammation systémique* en provoquant une cascade cytokinique et en induisant le relargage d'endotoxines. Cette inflammation systémique va être majorée par le stress chirurgical, par l'absence de pulsatilité du débit de pompe de CEC, par l'éventuel arrêt circulatoire (6). Celle-ci peut être très marquée, elle-même donnant une vasoplégie importante. On parle de dysfonction endothéliale du lit vasculaire systémique et pulmonaire, pouvant entraîner des vasospasmes et des thromboses majorant le processus ischémique. Elle participe aussi à la dysfonction systolique. Elle va être majorée par l'hypothermie, par l'ischémie et par la reperfusion.

Cette réaction inflammatoire va augmenter de façon importante la demande métabolique, excédant les apports assurés par le débit cardiaque, majorant le déséquilibre entre les apports et les besoins, générant de l'hypoxie cellulaire, tissulaire et des dysfonctions d'organe. L'état hypermétabolique va persister dans la période post-opératoire, augmentant le risque de survenue d'un LCOS.

Par ailleurs, dans la période post-opératoire, une multitude de petits événements peut entraîner ou aggraver une dysfonction myocardique. L'*hypothermie* va participer à altérer la contractilité myocardique, *l'inflammation systémique persistante* va maintenir une vasoplégie et un état d'hypermétabolisme. L'*hypoxémie* en cas de dégradation respiratoire va aggraver les

dysfonctions d'organes (myocardique et périphérique). Les *troubles hydro-électrolytiques* - communs après une chirurgie majeure, avec un stress chirurgical intense, un volume de solutés perfusé important, des variations hémodynamiques marquées et un phénomène d'ischémie/reperfusion - vont avoir des conséquences plus importantes sur un myocarde sensible, avec troubles du rythme et de la conduction, voire altération de la contractilité en cas d'hypophosphorémie, d'hypocalcémie, d'hypoglycémie. De la même manière, l'inflammation systémique, avec la fuite capillaire associée, et le volume de soluté perfusé vont concourir à un *œdème tissulaire* - myocardique et périphérique - associé lui aussi à des dysfonctions d'organe. Enfin, le *réchauffement du patient* dans la période post-opératoire va majorer la vasoplégie (6).

Le syndrome inflammatoire associé à la dysfonction endothéliale, à l'hyperthermie, à la fuite capillaire, à l'œdème pulmonaire et tissulaire, à l'altération des compliances pulmonaires, crée l'ensemble parfait pour la genèse d'un LCOS si on y ajoute la dysfonction myocardique.

E. Prévention du « Low Cardiac Output Syndrome »

Les mesures préconisées pour prévenir le LCOS et réduire les conséquences de celui-ci comprennent la *Goal-Directed Therapy* - une prise en charge hémodynamique avec expansion volémique, recours aux amines et transfusion guidée par un monitoring hémodynamique précis et multimodal -, et le *recours aux halogénés* pour l'entretien de l'anesthésie générale pendant la CEC - qui ont montré une baisse de l'incidence des infarctus post-opératoire, une baisse de la mortalité, une baisse du recours en inotropes - (5,14,23). L'avantage des halogénés découle d'un effet de protection myocardique contre les lésions de reperfusion, avec un effet pharmacologique de preconditionnement ischémique mis en évidence in vitro.

Si la cardioplégie est indispensable pour protéger le myocarde de l'ischémie tout le temps du clampage aortique, et de la reperfusion au declampage, aucune étude n'a mise en avant un type

de cardioplégie par rapport aux autres. Des stratégies ciblant les mécanismes moléculaires des lésions de reperfusion (comme l'administration d'antioxydants, d'anti-inflammatoires) n'ont pas fait leurs preuves dans les essais cliniques (24).

L'utilisation d'une assistance mécanique par *ballon de contre pulsion intra-aortique*, améliorant le débit cardiaque et la perfusion coronaire, mis en place dès la période préopératoire, et maintenu pendant la période opératoire, chez les patients avec une FEVG altérée, a montré une baisse de la mortalité et fait partie des recommandations (24).

F. Traitement du « Low Cardiac Output Syndrome »

La survenue d'une défaillance d'organe en post opératoire doit faire suspecter un LCOS. Les défaillances hémodynamiques post opératoires sont dans 50% des cas de l'hypovolémie, pour laquelle l'introduction d'un support inotrope sera délétère. La deuxième cause la plus fréquente de défaillance hémodynamique est la vasoplégie, pour laquelle le support inotrope sera tout aussi délétère. La défaillance myocardique avec nécessité de recours justifié à un support inotrope ne représente que 20% des défaillances hémodynamiques post-opératoire (5,14). Le monitoring hémodynamique et le contexte permettent de différencier les différentes situations. Il permet aussi d'identifier une cause éventuellement curable (insuffisance valvulaire, dysfonction de pontage, de prothèse, tamponnade, ...). L'objectif principal du support inotrope dans le traitement du LCOS est double : Restaurer l'apport en oxygène aux tissus et prévenir l'aggravation des dysfonctions d'organe (5,14). Le recours à une assistance mécanique doit être envisagé rapidement en cas de non réponse à un support inotrope optimal.

Étant donné leurs effets secondaires potentiellement très délétères sur un myocarde fragilisé, avec la majoration de la consommation en oxygène, le potentiel pro-arythmogène, l'usage inapproprié des inotropes doit être évité. Si l'amélioration de la perfusion d'organe et

l'amélioration des paramètres hémodynamiques avec les inotropes est bien montrée, des bénéfices sur la mortalité à court, moyen ou long terme n'ont jamais été mis en évidence (11). En chirurgie cardiaque, l'utilisation d'inotrope est associée à une augmentation de la morbi-mortalité qui reste significative après ajustement sur les facteurs de risque de complications des patients (25,26).

La prescription d'inotrope doit donc être limitée à la survenue d'un LCOS documenté (avec monitoring adéquat) tant sur le plan hémodynamique que sur le plan des conséquences sur la perfusion tissulaire. Elle doit être limitée aux situations mettant en jeu le pronostic vital à très court terme.

Certaines équipes ont défini les propriétés de l'inotrope idéal, qui pourrait être associé à un bénéfice sur la mortalité. Elles comportent une pharmacodynamie rapide, avec un effet on/off permettant une titration facile, l'absence de tachyphylaxie, un effet inotrope direct, indépendant des récepteurs bêta, sans effet arythmogène, sans surcharge intracellulaire de calcium, permettant un maintien de la pression de perfusion coronaire, et des perfusions régionales (splanchnique, rénale, ...), sans augmenter de manière significative la consommation en oxygène du myocarde. Cet inotrope idéal n'existe pas (11).

Si les agonistes bêta sont les plus utilisés, appréciés pour leur maniabilité avec un effet on/off, la stimulation des récepteurs Béta 1 va entraîner un effet inotrope au prix d'une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde. Ils stimulent la formation d'Adénosine monophosphate cyclique (AMPc), entraînant l'augmentation de calcium à l'intérieur de la cellule myocardique. Ce qui augmente le taux de saturation en calcium de la troponine C et se traduit par une augmentation de la contraction systolique des fibres contractiles myocardiques. Les inhibiteurs des phosphodiesterases de type 3 (dont le plus utilisé, la MILRINONE) vont exercer leur effet inotrope en court-circuitant les récepteurs bêta, en inhibant la dégradation d'AMPc. Cette indépendance vis à vis de récepteurs bêta leur donne un avantage en cas

d'imprégnation en bêtabloquants, ou en cas d'insuffisance cardiaque chronique congestive avec un effet fréquemment observé de « down-régulation » des récepteurs bêta-1. Par ailleurs, leurs propriétés pharmacocinétiques sont moins avantageuses avec une maniabilité bien moindre (demi vie de 2 h pour la MILRINONE). Ces deux classes ont en plus de leur effet inotrope une action vasodilatatrice qui leur confère le titre d'inodilatateurs. Cette double action inotrope et vasodilatatrice va améliorer les performances du couplage ventriculo-artériel, et assurer un meilleur débit pour perfuser les organes (6,11). A noter que parmi les agonistes bêta, l'ADRENALINE n'est pas classée comme un inodilatateur, au vu de son action alpha 1 très puissante. Il existe aujourd'hui dans la littérature des données en faveur d'une surmortalité associée à l'utilisation d'inopresseurs (comme l'ADRENALINE) par rapport à l'utilisation d'inodilatateurs (27). Au vu de ces données, l'inotrope idéal, en plus des propriétés sus-citées, devrait être un inodilatateur.

Autant la période ischémique que la reperfusion sont responsables d'une forte augmentation de calcium à l'intérieur du myocyte, avec des effets délétères connus, comme la survenue d'arythmies ventriculaires, la dysfonction endothéliale coronaire par vasoconstriction, et surtout l'altération de la sensibilité des myofilaments au calcium (expliquant en partie la sidération myocardique). On comprend les effets délétères des inotropes cités plus haut, dont le mécanisme repose essentiellement sur l'augmentation transitoire de calcium intracellulaire (au prix d'une augmentation de la consommation en oxygène) (11). Par ailleurs, le phénomène d'ischémie reperfusion représente un déséquilibre de la balance énergétique dans le myocarde. L'utilisation de médicaments augmentant la consommation en oxygène du myocarde va aggraver ce déséquilibre, avec un risque d'apparition de nouvelles lésions ischémiques.

En 2010, un consensus d'expert donne trois possibilités de recours pharmacologique en cas de dysfonction myocardique post-opératoire avec LCOS, en s'accordant sur l'absence de consensus fort, et sur l'absence d'essais randomisés de grande envergure avec des objectifs

cliniques pertinents: Les catécholamines, sans distinction entre la DOBUTAMINE et l'ADRENALINE, la MILRINONE ou le LEVOSIMENDAN (14). Tous s'accordent pour recommander un usage approprié des inotropes en choisissant le moins délétère, à la dose la plus faible possible, pendant la période la plus courte possible (11,14).

La survenue d'un LCOS expose ainsi à l'utilisation d'agents potentiellement très délétères, et il paraît indispensable de prévenir cet événement.

G. Pharmacologie du LEVOSIMENDAN

Parmi les inodilatateurs, le LEVOSIMENDAN a une place particulière. Molécule connue et citée dans la littérature scientifique depuis 20 ans, elle possède des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques intéressantes. Outre l'action inotrope, elle exerce une action vasodilatatrice et protecteur myocardique.

Au contraire des inodilatateurs précédemment cités, l'action inotrope de cette molécule ne passe pas par une augmentation de la concentration en calcium dans la cellule myocardique, mécanisme associé à une forte augmentation de la consommation en oxygène du myocarde. La molécule va venir se fixer directement sur la Troponine C lorsque celle-ci est saturée en Calcium, et va stabiliser le complexe Troponine C - Calcium. Cette stabilisation favorise une interaction prolongée entre la Troponine C et la Troponine I, augmentant la force contractile des myofilaments. Il n'y a donc pas théoriquement d'augmentation de la consommation en oxygène du myocarde. C'est une action de sensibilisateur calcique. Il n'y a pas non plus d'altération de la dissociation Calcium - Troponine C pendant la période diastolique, donc pas d'altération de la fonction diastolique (28).

Le LEVOSIMENDAN comme son métabolite exercent par ailleurs une action vasodilatatrice au même titre que les autres inodilatateurs. Cette action passe par une potentialisation des canaux

potassiques ATP-dépendants, avec une hyperpolarisation des muscles lisses vasculaires résultante. L'action vasodilatatrice permet entre autres une amélioration de la perfusion coronaire. L'action vasodilatatrice est favorisée par une stimulation de la production de NO (28,29). Par son action vasodilatatrice et son action inotrope, le médicament va améliorer de façon significative le couplage ventriculo-artériel, tant sur le plan systémique que sur le plan de la circulation pulmonaire (29).

Enfin, des études expérimentales ont mis en évidence une réduction de la taille de la zone infarctée après administration de LEVOSIMENDAN (effet anti-ischémique). Cet effet de cardioprotection est expliqué par l'action du médicament sur les canaux potassiques ATP-dépendants des mitochondries. L'activation de ces canaux va stabiliser la membrane de la mitochondrie, la protégeant des agressions (représentées essentiellement par des variations ioniques) issues de la reperfusion. C'est le concept de conditionnement myocardique. Il protège des lésions issues de la reperfusion (nécrose et apoptose cellulaire), ce qui lui donne une place privilégiée en tant qu'inotrope en situation d'ischémie aiguë et de revascularisation. De la même manière, a été mis en évidence dans des études expérimentales et cliniques une diminution du nombre de segments hypokinétiques en situation d'infarctus et une action de prévention du remodelage myocardique post infarctus. Ainsi, l'effet cardioprotecteur du LEVOSIMENDAN va agir à court terme avec le conditionnement myocardique, l'effet anti-sidération, les effets anti-ischémiques, et à long terme avec la prévention du remodelage myocardique (30).

Est aussi observée une amélioration de la fonction diastolique, avec des mécanismes encore incompris, mais qui serait indépendante de la levée de la post-charge secondaire à la vasodilatation des gros vaisseaux (29).

Parmi les autres effets du LEVOSIMENDAN, a été observé une modulation neuro-hormonale et inflammatoire avec une réduction des concentrations sériques de cytokines pro-inflammatoires et une baisse du stress oxydatif (baisse de production de radicaux libres). Si les

mécanismes moléculaires de cette action ne sont pas connus, plusieurs hypothèses, passant par la préservation de la fonction endothéliale et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire sont évoquées (29).

L'action de protection du myocarde contre les lésions de reperfusion, est valable pour les autres organes, parmi lesquels les reins et le foie. L'action de vasodilatation et d'inotropisme va améliorer les perfusions d'organe et améliorer les fonctions rénales, hépatiques, la perfusion splanchnique, musculaire.

Si nous considérons les effets secondaires des inotropes mentionnés ci-dessus, le LEVOSIMENDAN possède des avantages considérables. L'absence d'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire et l'absence d'augmentation de la consommation en oxygène du myocarde permettrait une bien meilleure tolérance. En revanche, les propriétés pharmacocinétiques sont loin des propriétés de l'inotrope idéal. Si le LEVOSIMENDAN a une demi vie de 60 à 90 minutes, son métabolite actif, OR-1855, a une demi-vie de 75 à 80 heures. Il faut noter que le métabolite OR-1855 a les mêmes effets pharmacologiques que le LEVOSIMENDAN. Ainsi les effets cardiovasculaires du médicament vont persister jusqu'à 7 à 9 jours après une perfusion de 24 heures (28). En cas de perfusion continue sans dose de charge, l'équilibre est atteint en quatre heures. Si ces propriétés empêchent une maniabilité aisée en situation aiguë, elles confèrent au médicament une action pérenne qui, en cas d'administration prophylactique préopératoire, couvrira idéalement toute la période à risque.

H. Données de la littérature justifiant la place du LEVOSIMENDAN

Au vu de ces propriétés intéressantes, plusieurs études ont été menées depuis les années 2000, pour évaluer l'action du LEVOSIMENDAN lorsque administré en péri-opératoire aux populations à risque de développer un LCOS post opératoire. Une fois les résultats de 14 études

regroupés, avec un total de 1150 patients randomisés, le LEVOSIMENDAN est associé à une baisse de la mortalité dans les populations avec une FEVG altérée (mortalité divisée par deux), quel que soit le timing d'administration ou le type de contrôle (31,32). De même, l'incidence des infarctus du myocarde, de fibrillation atriale, d'insuffisance rénale avec recours à l'épuration extra-rénale sont diminuées (31). Depuis 2012, plusieurs méta-analyses et quelques études monocentriques de faible envergure ont confirmé les résultats de l'équipe de Harrison.

En 2015, un consensus d'expert européens a positionné le LEVOSIMENDAN comme une thérapeutique recommandée pour la prévention de survenu de LCOS en cas d'altération de la fonction myocardique (gauche ou droite). Au vu des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament sus-cité, et notamment au vu de ces propriétés de cardioprotection, il a été convenu qu'une administration préopératoire permettrait de profiter pleinement des avantages du LEVOSIMENDAN par rapport aux autres inodilatateurs. Les experts suggèrent une administration la veille de l'intervention pour une efficacité optimale de l'effet cardioprotecteur et pour s'affranchir d'une éventuelle mauvaise tolérance hémodynamique à l'initiation du traitement (30). Ce timing s'appuie sur les propriétés du médicament et sur l'étude de Levin, seule étude à administrer le LEVOSIMENDAN 24 heures avant la chirurgie (33).

Par ailleurs, ce même consensus d'experts, en considérant l'aspect pharmaco-économique, estime un bénéfice en faveur du LEVOSIMENDAN, en sachant qu'aucune étude avec une puissance et un design nécessaire ne permettent de statuer de façon certaine sur le sujet. Ils s'appuient sur les données des études avec une réduction de la durée de séjour en Réanimation, du recours aux techniques d'assistance mécanique, du recours aux techniques d'épuration extra-rénale. Ce qui compenserait son coût important (beaucoup plus important que les inodilatateurs classiques) (30).

I. La littérature plus récente

En 2017, deux larges essais randomisés multicentriques ont été publiés au sujet du LEVOSIMENDAN en préopératoire de chirurgie cardiaque.

La première étude, *l'étude LICORN*, un essai randomisé multicentrique dans 13 centres de chirurgie cardiaque en France, entre 2013 et 2015, évaluait la réduction de la survenue et/ou de la sévérité d'un LCOS post opératoire par administration prophylactique de LEVOSIMENDAN à l'induction de l'anesthésie chez les patients prévus pour une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle à type de pontage aorto-coronarien seul ou combiné à une chirurgie valvulaire, avec une altération de la fonction ventriculaire gauche (FEVG inférieure ou égale à 40%) (34). Le LCOS était défini comme la persistance de catécholamines plus de 48 heures après l'induction, le recours à une assistance mécanique ou le recours à une épuration extra-rénale. L'hypothèse était une baisse de la prévalence du LCOS tel que défini ci-dessus de 15% (prévalence estimée dans le groupe contrôle à 65%). Le médicament était administré en continu à la dose de 0,1mcg/kg/min pendant 24 heures sans doses de charge. La population de 336 patients était randomisée pour recevoir le LEVOSIMENDAN ou un placebo. Les résultats montrent une baisse de la survenue de LCOS dans le groupe LEVOSIMENDAN (52% dans le groupe LEVOSIMENDAN versus 61% dans le groupe Placebo) non statistiquement significative. Il n'y a aucune différence sur les critères de jugement secondaires parmi lesquels la mortalité hospitalière, à J28 et à J180, la durée de séjour en réanimation ou à l'hôpital, la durée de ventilation mécanique, la durée de support inotrope, la durée d'assistance mécanique, la durée d'épuration extra-rénale le cas échéant. Il n'y a aucune différence non plus sur la survenue d'effets secondaires imputables au médicament (hypotension artérielle, recours aux vasopresseurs, arythmies, recours à la cardioversion, arrêt du médicament pour mauvaise tolérance).

Parmi les limites de l'étude, la majorité des patients inclus avaient en préopératoire une FEVG entre 30 et 40% (80% des patients). Le risque de survenue d'un LCOS était donc moindre. Par ailleurs, le timing d'administration du médicament, juste avant le « myocardial injury » paraît peu adapté au vu des suggestions des experts mentionnés plus haut. Les durées de CEC dans l'étude étant de 90 min, la chirurgie était systématiquement finie lorsque le médicament arrivait à l'équilibre. Le conditionnement myocardique n'a pas été optimal.

Une seconde étude, *l'étude LEVO-CTS*, un essai randomisé multicentrique dans 70 centres de chirurgie cardiaque Nord-Américains, entre 2014 et 2016, évaluait la réduction de la survenue d'un LCOS post-opératoire par administration prophylactique de LEVOSIMENDAN à l'induction de l'anesthésie chez les patients prévus pour une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle à type de pontage aorto-coronarien seul ou combiné à une chirurgie valvulaire, ou chirurgie mitrale isolée, avec une altération de la fonction ventriculaire gauche (FEVG inférieure ou égale à 35%) (35). L'évènement jugé était une projection des conséquences du LCOS avec recours à une assistance mécanique dans les 5 jours, recours à une épuration extra-rénale dans les 30 jours, mortalité à 30 jours ou survenue d'un infarctus du myocarde à 5 jours. L'hypothèse était une baisse de la prévalence de l'évènement tel que défini ci-dessus de 11,2% (prévalence estimée dans le groupe contrôle à 32%). Le médicament était administré en continu à la dose de 0,1mcg/kg/min pendant 24 heures sans doses de charge. La population de 882 patients était randomisée pour recevoir le LEVOSIMENDAN ou un placebo. Les résultats ne montrent aucune différence sur la survenue de l'évènement. En revanche, il existe une diminution de la survenue de LCOS (défini ici comme un index cardiaque inférieur à 2L/min/m² pendant 30 min avec une volémie optimisée et un support inotrope maximal, un moment où la question de l'assistance mécanique se pose) et sur le recours aux inotropes après 24 heures. Est aussi mise en évidence une baisse significative de la mortalité à 90 jours dans le

sous-groupe de pontage aorto-coronarien isolés. Il n'y a aucune différence non plus sur la survenue d'effets secondaires imputables au médicament. Dans cette étude, les patients ont une FEVG médiane autour de 25%, le risque de survenue d'un LCOS est donc beaucoup plus important. Cependant, de la même manière que l'étude précédente, le timing d'administration du médicament paraît peu adapté.

De ces deux études, on peut conclure à l'inefficacité du LEVOSIMENDAN dans cette indication et ces modalités d'administration. En considérant les propriétés de cardioprotection du médicament, il paraît plus adapté d'ajuster le timing d'administration ainsi que suggéré par les experts européens en 2015, pour optimiser l'effet du médicament. Par ailleurs, il faut noter l'absence d'effets secondaires reliés au médicament. Ainsi le LEVOSIMENDAN est jugé être un agent sans risque pour le traitement des patients nécessitant un support inotrope en péri-opératoire de chirurgie cardiaque, un agent efficace en termes de support hémodynamique, avec un bénéfice statistiquement significatif sur la mortalité qui semble limité aux chirurgies de revascularisation et aux patients avec FEVG basse (36). Une étude de la même ampleur, avec une population à risque (et des patients avec une FEVG inférieure à 35%) et une administration plus précoce du médicament pourrait faire atteindre la significativité des tendances observées, et confirmer les résultats des critères de jugement secondaire et des analyses en sous-groupe (36).

J. Justificatif de l'étude

Dans notre centre de chirurgie cardiaque, depuis la publication de la méta-analyse de Harrison (31), en 2013, la stratégie d'administration prophylactique de LEVOSIMENDAN chez les patients à risque de LCOS (avec une altération sévère de la fonction systolique du ventricule

gauche : FEVG inférieure ou égale à 40%) a été adoptée. Si le consensus d'expert de 2015 (30) a renforcé cette pratique, la publication récente des deux essais randomisés multicentriques (34,35) a remis en question cette stratégie.

Devant le timing d'administration différent, devant le résultat d'une étude prospective monocentrique réalisée dans notre centre, comparative non randomisée, retrouvant un effet bénéfique du préconditionnement par LEVOSIMENDAN sur les différentes fonctions d'organes (37), cette stratégie de prévention du LCOS a été maintenue.

Dans cette optique, nous souhaitons réaliser une étude rétrospective pour démontrer l'intérêt du préconditionnement par LEVOSIMENDAN pour la prévention d'un LCOS chez les patients prévus pour une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle ayant une altération sévère de la fonction systolique du ventricule gauche (FEVG inférieure à 40%).

Étant donné les disparités de définitions du LCOS et les disparités d'implications cliniques en fonction des définitions, l'objectif principal de l'étude est de démontrer les bénéfices de cette stratégie sur la survenue de défaillances d'organe.

Les objectifs secondaires concernent la survenue d'un LCOS selon la définition qui nous semble la plus adaptée (définition dérivée de celles utilisées dans l'étude LICORN et l'étude LEVO-CTS : usage de catécholamines inotropes dans les 48 h après l'induction, recours à une assistance mécanique ou à une épuration extra-rénale, Infarctus du myocarde à J5 ou mortalité à J30), le sevrage de la ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation et hospitalière, la protection myocardique et la survenue d'infarctus du myocarde, la mortalité hospitalière et à 28 jours.

II. METHODES

A. Schéma de l'étude :

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective. Les données ont été enregistrées de manière prospective, dans le cadre d'une base de données propre au service d'Anesthésie et Réanimation Cardio-Thoracique du CHU de POITIERS (gestion par le logiciel MCAccess version 2006).

Dans le cadre de cette base de données, les patients ont été informés de façon systématique lors de la consultation d'anesthésie sur la possible utilisation des données relatives à leur hospitalisation à des fins scientifiques tout en maintenant l'anonymat. Un livret informatif a alors été remis au patient.

Les données ont été collectées sur les années 2012 à 2017.

B. Population de l'étude :

La totalité des patients opérés dans notre centre de chirurgie cardiaque entre 2012 et 2017 ont été inclus dans l'étude si ils répondaient aux critères d'inclusion qui correspondent à l'indication suggérée par les experts européens en 2015 (30) pour l'administration prophylactique de LEVOSIMENDAN :

Patients prévus pour une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle, à type de pontage aorto-coronarien isolé ou combiné à une réparation valvulaire, ou une réparation valvulaire isolée, avec une altération de la fonction ventriculaire gauche (FEVG inférieure ou égale à 40%).

La FEVG était estimée en préopératoire par mesure échocardiographique transthoracique (Simpson biplan) lors de l'évaluation cardiologique préopératoire, ou par ventriculographie lors de la coronarographie préopératoire. Lorsqu'une IRM cardiaque était effectuée, La FEVG estimée par l'IRM était sélectionnée.

En cas d'insuffisance mitrale sévère, le seuil de FEVG mesuré pour définir l'altération de la fonction systolique ventriculaire était ramené à 50% (pour tenir compte de la surestimation de la FEVG mesurée liée à la régurgitation mitrale en systole).

Les patients de moins de 18 ans, les femmes enceintes étaient exclus de l'analyse. De même, les patients porteurs d'une cardiopathie obstructive avec SAM (Systolic Anterior Motion) ou porteurs d'un rétrécissement aortique serré, résultant d'une obstruction à l'éjection ventriculaire, étaient exclus de l'analyse. Ces conditions contre-indiquent l'usage de LEVOSIMENDAN, et si celui-ci était malgré tout administré, son administration était réalisée au bloc opératoire après l'induction de l'anesthésie générale devant le risque de mauvaise tolérance hémodynamique.

C. Protocole :

Pour les patients ayant reçu du LEVOSIMENDAN en préopératoire, le protocole d'administration du médicament était standardisé. Les patients étaient admis la veille de leur intervention dans le service de réanimation cardio-thoracique ou dans un service de soins intensif de cardiologie. Une surveillance continue par scope cardio-tensionnel et oxymétrie de pouls étaient mis en place, un monitoring continu de la pression artérielle sanglante était réalisé au moyen d'un cathéter artériel mis en place sous anesthésie locale à leur arrivée. Une échocardiographie transthoracique était réalisée à leur arrivée.

Administré sur une voie veineuse périphérique, le LEVOSIMENDAN (SIMDAX®, laboratoire ORION) était mis en place à la posologie de 0,1microg/kg/min sans dose de charge, pour une durée totale de 24 heures. Le choix de la posologie est issu des données de la littérature précédemment citée (30,31).

Devant le potentiel effet hypotenseur par vasoplégie du médicament administré, un support vasopresseur par NORADRENALINE était mis en place dès l'apparition d'une hypotension (PAM < 65 mmHg).

Pour tous les patients, le même protocole d'anesthésie était utilisé.

L'induction anesthésique était intraveineuse, avec un objectif de concentration cérébrale (AIVOC) pour l'association PROPOFOL - REMIFENTANIL, permettant une meilleure tolérance hémodynamique. En cas d'utilisation d'ETOMIDATE, son injection était intraveineuse directe, accompagnée de REMIFENTANIL en AIVOC. Après obtention d'une narcose suffisante, un curare était utilisé pour des conditions optimales d'intubation oro-trachéale (ROCURONIUM ou ATRACURIUM en cas d'insuffisance rénale).

La narcose était maintenue par des halogénés (ISOFLURANE jusqu'en Novembre 2016 puis SEVOFLURANE) dont la fraction inspirée était adaptée pour un niveau de narcose optimal (estimé par le monitoring de l'indice bispectral : BIS, dont le niveau entre 40 et 60 sur 100 sont corrélés à une narcose suffisante pour un geste chirurgical). Le contrôle de l'analgésie était assuré par du REMIFENTANIL en AIVOC.

Le monitoring hémodynamique per-opératoire et post-opératoire était aussi standardisé. Il comportait un cathéter veineux central permettant la mesure de la pression veineuse centrale (PVC) et de la saturation veineuse en oxygène dans l'oreillette droite (ScVO₂), associé, en l'absence de contre-indications à une échocardiographie transoesophagienne. Par ailleurs, le monitoring de la pression artérielle sanglante était assuré par un cathéter artériel. La diurèse était monitorée par une sonde vésicale.

Par ailleurs, à l'appréciation de l'anesthésiste en charge du malade, le monitoring était complété par un cathéter artériel pulmonaire de mesure du débit cardiaque continu (CCOmbo® et moniteur Vigilance II®, Edwards Lifesciences) permettant de fournir des mesures de la

saturation veineuse en oxygène (SVO₂), de la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs), de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) et du volume télédiastolique global indexé (VTDI).

L'abord chirurgical consistait en une sternotomie conventionnelle. Selon le geste chirurgical, un prélèvement de veine saphène interne ou d'artère mammaire interne était effectué avant la canulation et le départ de circulation extra-corporelle (CEC).

La canulation veino-artérielle était effectuée au niveau de l'atrium et de l'aorte ascendante.

Le priming du circuit de CEC, adapté à la situation clinique (accompagné de culots globulaires en cas d'anémie préopératoire) était composé d'un soluté balancé (ISOFUNDINE®). La pompe artérielle centrifuge assurait un débit de 2,4L/min/m² et l'hématocrite était maintenu au-dessus de 23%. La ScVO₂ était maintenue au-dessus de 65%. Les interventions étaient réalisées en condition de normothermie à 36,5°.

Pendant la CEC, la narcose était maintenue par administration d'halogénés via l'oxygénateur dont le balayage et la concentration en oxygène était adaptés pour assurer une normocapnie et une normoxie.

Le type de cardioplégie était adapté à la situation clinique, avec une administration antérograde par la racine aortique (ou intra-ostiale en cas d'insuffisance aortique sévère) après clampage de l'aorte ascendante. La cardioplégie était composée de sang oxygéné et refroidi à 6-8°C, auquel était ajouté du potassium (15-20 mEq/L) et du citrate phosphate dextrose pour assurer une bonne cardioprotection. Une demi dose de cardioplégie était répétée toutes les trente minutes en l'absence d'activité électrique ou mécanique du cœur. Une reperfusion au sang réchauffé à 36,5°C était appliquée avant le declampage aortique.

Un support vasopresseur par Noradrénaline (en bolus et/ou en perfusion continue) était mis en place pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure à 65 mmHg (ou 70 mmHg chez les patients âgés ou porteurs de sténoses carotidiennes significatives).

Pendant la CEC la ventilation était interrompue, et une pression positive continue (C-PAP) était maintenue à 6-8 cmH₂O avec une FiO₂ à 40%. Cette C-PAP était interrompue à la demande du chirurgien si besoin pour faciliter le geste chirurgical.

Après la fin de l'intervention, le patient était transféré dans le service de réanimation cardiothoracique. Avant d'initier la phase de réveil, une évaluation hémodynamique complète était réalisée avec les mêmes moyens de monitoring que ceux utilisés au bloc opératoire.

D. Critères de jugement :

Étant donné les disparités de définitions du LCOS, nous avons choisi comme critère de jugement principal de l'étude le score SOFA à 48 heures, qui permet d'estimer le retentissement d'un éventuel LCOS. Ainsi, nous pouvons évaluer l'action préventive du LEVOSIMENDAN sur les défaillances d'organes chez les patients à risque de développer un LCOS post opératoire en chirurgie cardiaque.

Le score SOFA (« Sequential Organ Failure Assessment ») est un score à six composantes qui permet de rendre compte des défaillances des six principales fonctions d'organe (la fonction neurologique, la fonction hémodynamique, la fonction respiratoire, la fonction hépatique, la fonction hématologique, la fonction rénale). Chaque item est coté de 0 à 4 par ordre de gravité croissante (Annexe 3). Ce score, largement utilisé dans la littérature en réanimation polyvalente comme en réanimation cardio-thoracique, est un outil très bien corrélé à la mortalité (38,39).

Pour distinguer les LCOS authentiques des simples sidérations myocardiques, nous avons choisi ce délai de 48 heures. Par ailleurs, les patients avec des suites opératoires simples sortent

du service de réanimation à J2 dans le cadre du protocole institutionnel de « Fast Tracking » (ou réhabilitation précoce). Le score SOFA à H48 permet de discriminer les patients au moment où ils sont sensés sortir de réanimation.

Pour le paramètre respiratoire, le moins bon rapport PaO₂/FiO₂ de la journée était choisi. Pour le paramètre rénal, c'est le débit urinaire journalier qui était choisi. En cas d'épuration extra-rénale, quelle que soit la technique utilisée, la cotation maximale était notée. Pour le paramètre hépatique, la valeur la plus élevée de bilirubine était choisie. De même, pour le paramètre hématologique, la valeur la plus basse de numération plaquettaire de la journée était sélectionnée. Pour le paramètre hémodynamique, la dose d'amines la plus élevée de la journée était retenue. En cas d'assistance mécanique, la cotation maximale était attribuée quelle que soit la dose d'amines. Pour le paramètre neurologique, la moins bonne valeur du score de Glasgow était retenue.

Les critères de jugement secondaires comportaient le score SOFA à l'arrivée en Réanimation et à J1, et des critères d'évaluation pour chaque organe (16):

- L'évaluation de la fonction rénale par le score KDIGO à J0, J1 et J2 (Annexe 4) (40), le recours à l'épuration extra-rénale quelle que soit sa modalité dans les 30 jours, le nombre de jours d'épuration extra rénale dans les 30 jours,
- L'évaluation de la fonction hémodynamique avec le recours aux amines vasopressives et inotropes, et le taux de lactate à J0, J1 et J2, le recours à une assistance mécanique dans les 5 jours, la durée d'assistance mécanique,
- La souffrance myocardique avec la survenue d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire en post opératoire pendant le séjour en Réanimation, la survenue d'infarctus post-opératoire, la troponine à H4, H18 et H42,

- La fonction respiratoire avec la durée de ventilation mécanique invasive et non invasive et le délai de sevrage de la ventilation mécanique en heures,
- La fonction hématologique avec la quantité de transfusion en plaquettes et en culots globulaires pendant les 48 heures postopératoires,
- La fonction neurologique avec la survenue d'événements neurologique pendant le séjour en réanimation (Accident vasculaire cérébral et délirium nécessitant un traitement),
- La durée de séjour en réanimation, la mortalité en réanimation, et à J30.

E. Analyse statistique :

L'analyse statistique comporte une analyse descriptive des données démographiques.

Les résultats sont exprimés en moyenne avec écarts types ou en médiane avec écart interquartile [25^{ème} ; 75^{ème} percentile] selon la distribution pour les variables quantitatives. Les résultats sont exprimés en valeur numérique et pourcentage pour les variables catégorielles.

La population a été divisée en deux groupes, le groupe LEVOSIMENDAN (patients ayant reçu un préconditionnement par LEVOSIMENDAN initié à J-1 de la chirurgie) et le groupe CONTROLE (patients n'ayant pas reçu de préconditionnement, quelle que soit la raison, hors contre-indication absolue au LEVOSIMENDAN). Pour s'affranchir d'un maximum de biais, nous avons apparié les patients des 2 échantillons en utilisant la méthode des scores de propension. Les patients de chacun des groupes ont été appariés sur un score de propension utilisant la méthode du « caliper » avec une précision de 0.15.

Les résultats ont été comparés entre les deux populations pour le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires. Selon la normalité de la distribution, la comparaison des variable ont été réalisées par un test T de Student ou un Mann-Withney pour l'analyse des

variables quantitatives et un Chi2 ou un test exact de Fischer ont été employés pour l'analyse des variables qualitatives. Un seuil de significativité à 0.2 a été retenu pour la première analyse univariée permettant de sélectionner les paramètres testé dans le modèle multivarié de régression logistique et un seuil de 0.05 a été utilisé pour comparer les paramètres des 2 échantillons appariés. L'ensemble des analyse ont été réalisées à l'aide du logiciel RStudio (Version 1.1.383 – © 2009-2017 RStudio, Inc.).

III. RESULTATS

A. Caractéristiques des deux populations

Avec les données collectées de manière prospective depuis 2012, pour toutes les chirurgies cardiaques au CHU de POITIERS, soit un total de 2992 patients, nous avons récupéré 732 patients dont la FEVG était renseignée comme inférieure ou égale à 50%.

Parmi ces patients, 196 rencontraient les critères d'inclusion (FEVG altérée : inférieure ou égale à 40%, ou inférieure ou égale à 50% en cas d'insuffisance mitrale sévère ; chirurgie cardiaque sous CEC de revascularisation, valvulaire ou combinée ; absence de cardiopathie obstructive).

Après analyse du dossier médical, 35 patients sont exclus de l'étude pour une FEVG non concordante, 10 sont exclus pour des données trop incomplètes, 5 patients sont exclus devant la présence d'un rétrécissement aortique serré non renseigné dans la base de données, 7 patients sont exclus en l'absence de CEC, et 8 sont exclus devant des chirurgies cardiaques autres (réparation de communication inter-ventriculaire, d'anévrisme du ventricule gauche).

L'analyse portait donc sur 131 patients, parmi lesquels 56 patients ont bénéficié d'une cure de LEVOSIMENDAN la veille de l'intervention, et 75 patients n'en ont pas bénéficié, constituant ainsi le groupe contrôle (Figure 1).

Les caractéristiques démographiques et les données préopératoires sont présentées dans les tableaux 1 et 2.

Les différences significatives entre les deux populations en analyse univariée comprenaient la présence d'une hypertension artérielle, la FEVG, la présence d'un HVG, la présence d'une HTAP sévère (PAPS supérieure à 55 mmHg), la créatininémie préopératoire, et le préconditionnement par ballon de contre-pulsion intra aortique dans les 24 heures pré opératoires.

Pour obtenir deux populations ayant la même probabilité de recevoir le préconditionnement par LEVOSIMENDAN, nous avons effectué une analyse multivariée pour identifier les variables

indépendamment différentes entre les deux groupes, puis nous avons réalisé un appariement sur un score de propension constitué à partir de ces variables.

L'analyse multivariée - conduite sur les variables identifiées comme significativement différentes entre les deux groupes en analyse univariée – a identifié la FEVG, la présence d'une HVG, le taux de créatininémie pré opératoire, et le préconditionnement par ballon de contre-pulsion intra aortique la veille de l'intervention. Ces variables ayant un effet significatif sur la probabilité d'être traité, le score de propension a donc été établi à partir de celles-ci.

Un appariement un pour un, réalisé avec la méthode du caliper à 15%, a été effectué. Nous avons donc défini une nouvelle population après appariement, constituée de 30 malades dans chaque groupe.

Pour évaluer la qualité de l'appariement, nous avons de nouveau évalué les caractéristiques des patients (Tableaux 3 et 4), pour lesquelles il ne subsistait plus de différences significatives.

L'appariement a exclu de l'analyse les chirurgies combinées et de réparation valvulaire simple.

L'analyse portait donc sur deux populations de 30 patients chacune, ayant la même probabilité de recevoir le préconditionnement par LEVOSIMENDAN.

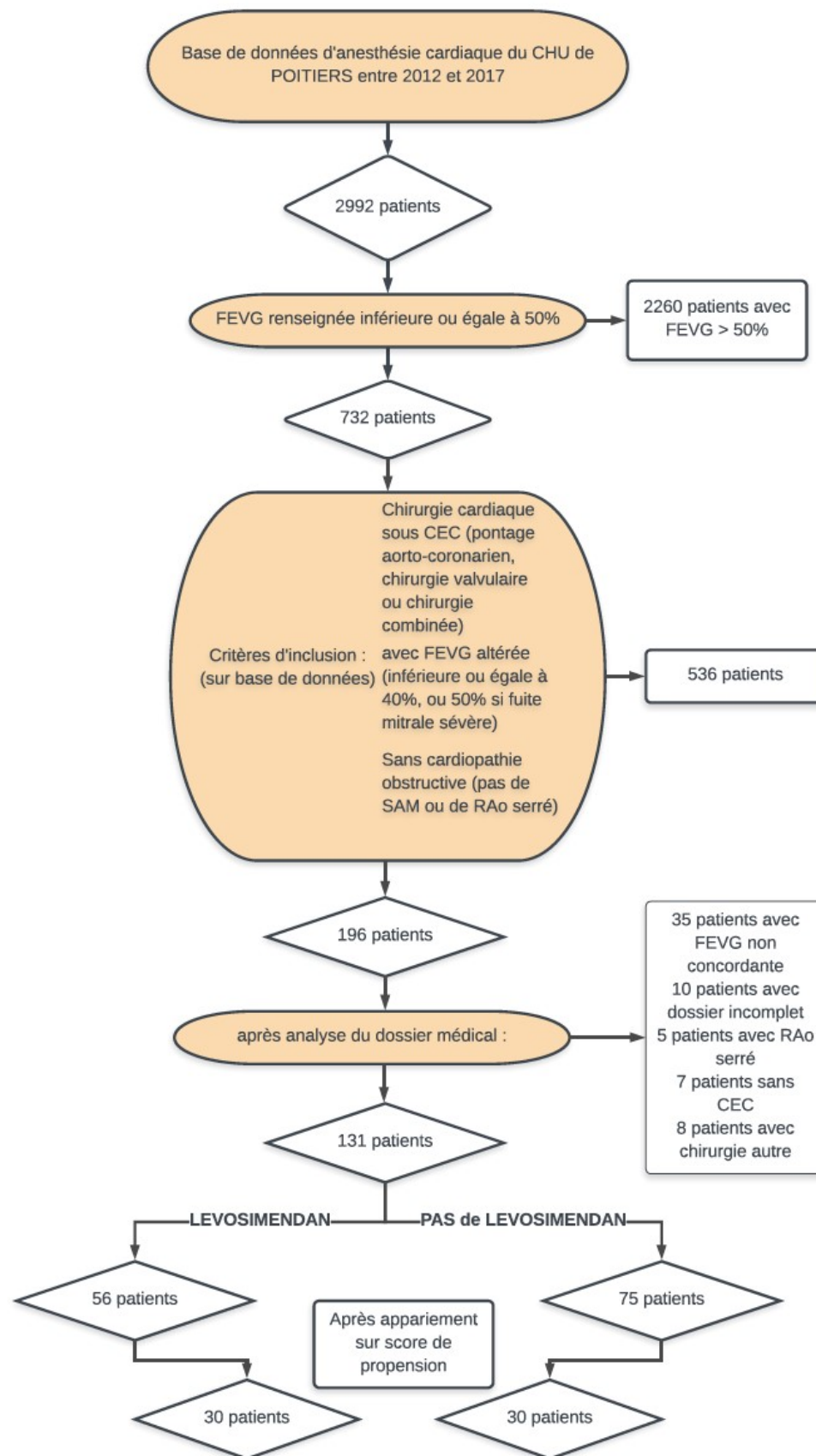


Figure 1 : Diagramme de Flux pour la sélection des patients

(FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; CEC : Circulation Extra-Corporelle ; SAM : Systolic Anterior Motion ; Rao : Rétrécissement Aortique Serré)

CONTRÔLE n= 75 LEVOSIMENDAN n = 56			p
Age en années	67 ± 11	66 ± 13	0,922
Taille en cm	170 ± 7	169 ± 7	0,828
Poids en kg	77 ± 14	75 ± 15	0,503
IMC en kg/m2	26,4 ± 4,2	26,2 ± 4,6	0,751
Sexe masculin, n(%)	66 (88)	46 (82)	0,453
BPCO, n(%)	21 (28)	17 (30)	0,846
BPCO sévère (stade 3-4) , n(%)	2 (3)	3 (5)	
Tabac, n(%)	26 (35)	19 (34)	1
Pas d'AOMI, n(%)	62 (83)	41 (73)	0,204
AOMI sévère (stade 3-4), n(%)	10 (13)	9 (16)	
Sténose carotidienne > 50%, n(%)	18 (24)	18 (32)	0,328
Diabète, n(%)	19 (25)	19 (34)	0,332
Insuffisance rénale (IR), n(%)	25 (33)	18 (32)	1
IR sévère (stade 4-5) , n(%)	3 (4)	1 (2)	
Antécédent d'AVC/AIT, n(%)	7 (9)	4 (7)	0,758
Hypertension artérielle, n(%)	53 (71)	33 (59)	0,194
Traitement anticoagulant, n(%)	29 (39)	17 (30)	0,359
Anti vitamine K, n(%)	11 (15)	6 (11)	
Antiagrégant plaquettaire, n(%)	62 (83)	50 (89)	0,326
Bi anti agrégation plaquettaire, n(%)	24 (32)	18 (32)	
Score de MET < 4, n(%)	23 (31)	18 (32)	1
Dyspnée (NYHA 2, 3 ou 4) , n(%)	63 (84)	44 (79)	
NHYA 3 ou 4, n(%)	36 (48)	31 (55)	0,481
FEVG en %	37 ± 6	32 ± 6	<0,0001
IM modérée à sévère, n(%)	23 (31)	17 (30)	
Insuffisance Mitrale sévère, n(%)	17 (23)	11 (20)	0,83
HVG, n(%)	15 (20)	4 (7)	0,046
HTAP (PAPS > 31 mmHg) , n(%)	41 (55)	32 (57)	0,859
PAPS > 55 mmHg, n(%)	12 (16)	18 (32)	0,036
Absence d'angor ou de SCA, n(%)	15 (20)	10 (18)	0,825
Angor, n(%)	14 (19)	4 (7)	
Syndrome Coronarien Aigu, n(%)	22 (32)	12 (22)	
Infarctus constitué, n(%)	22 (29)	30 (54)	
Coronaropathie antérieure, n(%)	25 (33)	17 (30)	0,85
Présence de stent, n(%)	15 (20)	12 (21)	1
Infarctus dans les 90 jours, n(%)	38 (51)	35 (62)	0,214
EUROSCORE 1	8,6 ± 4,9	7,9 ± 2,8	0,957
EUROSCORE 2	10,6 ± 13,6	6,7 ± 5,4	0,413
ACFA, n(%)	21 (28)	15 (27)	1
Pacemaker, n(%)	9 (12)	6 (11)	1
Traitement optimal pour insuffisance cardiaque, n(%)	45 (60)	37 (66)	0,584
Troubles du rythme ventriculaire pré opératoire, n(%)	14 (19)	11 (20)	1
ACR pré opératoire, n(%)	2 (3)	2 (4)	1

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques exprimées en moyenne et écart type et en effectif avec pourcentage

	CONTRÔLE n= 75	LEVOSIMENDAN n = 56	p
Chirurgie de revascularisation, n(%)	51 (68)	42 (75)	0,558
Chirurgie de valve, n(%)	16 (21)	10 (18)	
Chirurgie combinée, n(%)	8 (11)	4 (7)	
Chirurgie programmée, n(%)	32 (43)	24 (43)	1
Chirurgie semi-urgente, n(%)	38 (51)	31 (55)	
Chirurgie urgente, n(%)	5 (7)	1 (2)	
Endocardite Infectieuse, n(%)	5 (7)	1 (2)	0,238
Lésions coronariennes, n(%)	63 (84)	46 (82)	0,816
Lésions étendues (SYNTAX > 32), n(%)	33 (44)	28 (50)	0,596
Veille de l'intervention			
Troponinémie en microg/L	0,623 ± 1,685	0,170 ± 0,531	0,284
taux de NT PRO BNP en ng/l	4601 ± 8957	3658 ± 4591	0,981
Créatininémie en micromol/L	113 ± 66	96 ± 36	0,082
Antiagrégant plaquettaire, n(%)	65 (87)	48 (85)	1
Amines, n(%)	8 (11)	4 (5)	0,354
Ballon de CPIA, n(%)	12 (16)	2 (4)	0,042
EER, n(%)	2 (3)	0 (0)	0,508
Ventilation mécanique, n(%)	6 (8)	3 (5)	0,733

Tableau 2 : Données préopératoires exprimées en moyenne et écart type et en effectif avec pourcentage

	CONTRÔLE n= 30	LEVOSIMENDAN n = 30	p
Chirurgie de revascularisation, n(%)	30 (100)	30 (100)	1
Chirurgie de valve, n(%)	0 (0)	0 (0)	
Chirurgie combinée, n(%)	0 (0)	0 (0)	
Redux, n(%)	1 (3)	0 (0)	
Chirurgie programmée, n(%)	10 (33)	14 (47)	0,43
Chirurgie semi-urgente, n(%)	18 (60)	15 (50)	
Chirurgie urgente, n(%)	2 (3)	1 (3)	
Lésions étendues (SYNTAX > 32), n(%)	15 (50)	16 (53)	1
Veille de l'intervention			
Troponinémie en microg/L	0,9 ± 2,3	0,13 ± 0,3	0,16
Taux de NT PRO BNP en ng/l	3259 ± 2742	4651 ± 5753	0,83
Créatininémie en micromol/L	116 ± 50	103 ± 40	0,26
Amines, n(%)	4 (13)	2 (7)	0,67
Ballon de CPIA, n(%)	3 (10)	1 (3)	0,61
EER, n(%)	1 (3)	0 (0)	1

Tableau 3 : Données préopératoires après appariement sur score de propension, exprimées en moyenne et écart type et en effectif avec pourcentage

	CONTRÔLE n= 30 LEVOSIMENDAN n = 30		p
Age en années	70 ± 9	66 ± 14	0,24
Taille en cm	171 ± 6	171 ± 6	0,64
Poids en kg	80 ± 13	78 ± 15	0,74
IMC en kg/m2	28 ± 4	27 ± 5	0,64
Sexe masculin, n(%)	27 (90)	24 (80)	0,47
BPCO, n(%)	6 (20)	11 (37)	0,25
Tabac, n(%)	6 (20)	8 (27)	0,76
Pas d'AOMI, n(%)	23 (77)	21 (70)	0,77
AOMI sévère (stade 3-4), n(%)	5 (17)	6 (20)	1
Sténose carotidienne > 50%, n(%)	8 (27)	11 (37)	0,58
Diabète, n(%)	11 (37)	11 (37)	1
Insuffisance rénale (IR), n(%)	11 (37)	12 (40)	1
IR sévère (stade 4-5), n(%)	1 (3)	1 (3)	
Antécédent d'AVC/AIT, n(%)	2 (7)	3 (10)	1
Hypertension artérielle, n(%)	24 (80)	18 (60)	0,16
Traitement anticoagulant, n(%)	10 (33)	8 (27)	0,78
Antiagrégant plaquettaire, n(%)	23 (77)	26 (87)	0,51
Bi-anti agrégation plaquettaire, n(%)	11 (37)	8 (27)	0,58
Score de MET < 4, n(%)	9 (30)	9 (30)	1
Dyspnée (NHYA 2, 3 ou 4), n(%)	24 (80)	24 (80)	1
NYHA 3 ou 4, n(%)	13 (43)	14 (47)	1
FEVG en %	34 ± 6	32 ± 7	0,26
IM modérée à sévère, n(%)	9 (30)	9 (27)	0,48
Insuffisance Mitrale sévère, n(%)	5 (17)	7 (23)	0,75
HVG, n(%)	7 (23)	1 (3)	0,052
PAPS > 55 mmHg, n(%)	8 (27)	8 (27)	1
Angor, n(%)	6 (20)	2 (7)	0,25
Syndrome coronarien aigu, n(%)	10 (33)	5 (17)	0,23
Infarctus constitué, n(%)	10 (37)	16 (53)	0,19
Coronaropathie antérieure, n(%)	10 (33)	10 (33)	1
Présence de stent, n(%)	6 (20)	8 (27)	0,76
Infarctus dans les 90 jours, n(%)	19 (63)	17 (57)	0,79
EUROSCORE 1	8,7 ± 4	8,3 ± 3	0,96
EUROSCORE 2	10,9 ± 12	7,6 ± 6	0,41
ACFA, n(%)	6 (20)	9 (30)	0,55
Pacemaker, n(%)	4 (13)	3 (10)	1
Traitement optimal pour insuffisance cardiaque, n(%)	17 (57)	18 (60)	1
Troubles du rythme ventriculaire pré opératoire, n(%)	5 (17)	6 (20)	1

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques après appariement sur score de propension, exprimées en moyenne et écart type et en effectif avec pourcentage

B. Paramètres per opératoire

	CONTRÔLE n= 30	LEVOSIMENDAN n = 30	p
Durée d'intervention en minutes	290 [240 ; 330]	300 [262 ; 340]	0,36
Dose maximum de NAD (en microg/kg/min)	0,5 ± 0,4	0,7 ± 0,5	0,026
Présence de NAD au sevrage de la CEC, n(%)	29 (97)	30 (100)	1
Présence d'inotrope au sevrage de la CEC, n(%)	21 (70)	6 (20)	< 0,001
Temps de clampage aortique en minutes	49 ± 16	45 ± 17	0,21
Temps de CEC en minutes	83 ± 26	82 ± 33	0,51
Expansion volémique en ml	2500 [2000 ; 2625]	3000 [2500 ; 3500]	0,002
Variation du segment ST, n(%)	2 (6)	2 (6)	1
Retransfusion sur CellSaver®	605 [480 ; 730]	695 [466 ; 728]	0,97
Rapport PaO ₂ /FiO ₂ post induction	270 [160 ; 370]	300 [200 ; 390]	0,53
Rapport PaO ₂ /FiO ₂ en fin d'intervention	300 ± 136	282 ± 134	0,63
Maintien d'une CPAP per CEC, n(%)	23 (77)	30 (100)	0,01

Tableau 5 : Données générales, hémodynamiques et respiratoires peropératoires exprimées en moyenne et écart type (ou en médiane avec écart interquartile) et en effectif avec pourcentage.

Nous n'avons pas observé de différence sur les durées d'intervention, de clampage aortique et de circulation extra-corporelle (CEC) entre les deux populations.

Si les patients du groupe LEVOSIMENDAN ont reçu des doses plus importantes de NORADRENALINE pendant l'intervention, l'ensemble des patients étaient sous support vasopresseur au moment du sevrage de la CEC, et les patients du groupe CONTROLE étaient plus nombreux à recevoir un support inotrope au sevrage de la CEC (25 patients (83%) dans le groupe CONTROLE contre 9 patients (30%) dans le groupe LEVOSIMENDAN, $p < 0,001$).

Les patients du groupe LEVOSIMENDAN ont eu besoin de plus de volume d'expansion volémique.

La souffrance myocardique per-opératoire, illustrée par la survenue de modification du segment ST, n'a concerné que 2 patients dans chaque groupe.

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur le volume de retransfusion avec le CellSaver®.

Si pour les patients du groupe CONTROLE, le maintien d'une CPAP pendant la CEC n'a été possible que chez 77% d'entre eux (contre 100% des patients du groupe LEVOSIMENDAN), il n'y avait pas de différence sur les rapports PaO₂/FiO₂ post-induction et en fin d'intervention entre les deux groupes.

C. Résultats du critère de jugement principal

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux populations pour le score SOFA le deuxième jour post opératoire (7 [4 ; 10] dans le groupe CONTROLE contre 6 [4 ; 13] dans le groupe LEVOSIMENDAN, $p = 0,63$) (Figure 2 et Tableau 6).

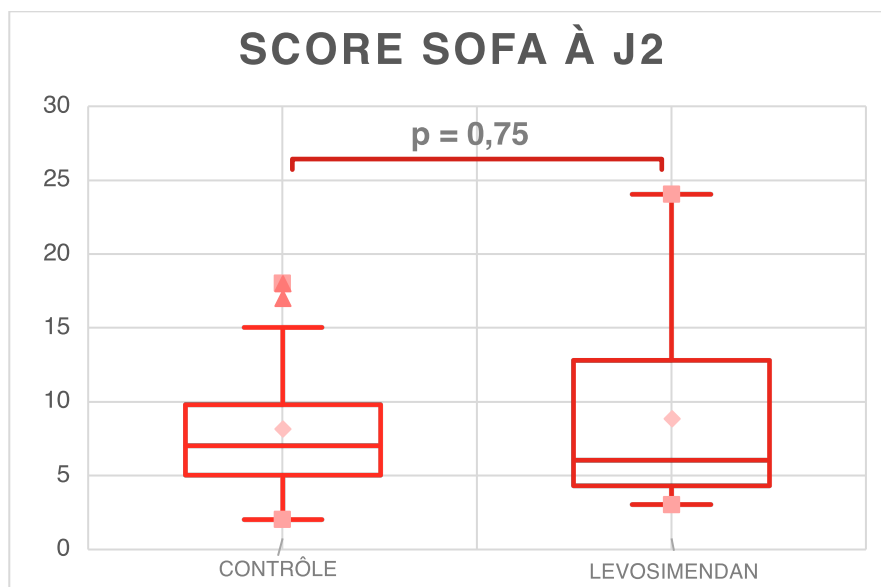


Figure 2 : Résultat du critère de jugement principal, le score SOFA à J2, avec moyenne, médiane avec écarts interquartiles et les valeurs extrêmes

	CONTRÔLE n= 30	LEVOSIMENDAN n = 30	p
A l'arrivée en réanimation			
SCORE SOFA	12 [10 ; 13]	11 [10 ; 13]	0,97
Patients avec KDIGO à 2 ou 3, n(%)	2 (7)	6 (20)	0,25
Lactatémie à H0	1,9 [1,4 ; 2,3]	1,8 [1,4 ; 2,3]	0,97
Lactatémie à H6	1,7 [1,3 ; 2,1]	1,7 [1,3 ; 2,1]	0,88
A J1			
SCORE SOFA	8 [5 ; 10]	9 [6 ; 13]	0,21
Patients avec KDIGO à 2 ou 3, n(%)	14 (47)	12 (40)	0,79
Lactatémie	1,8 [1,4 ; 2,3]	2,0 [1,4 ; 3,6]	0,53
A J2			
SCORE SOFA	7 [4 ; 10]	6 [4 ; 13]	0,75
Patients avec KDIGO à 2 ou 3, n(%)	19 (63)	13 (43)	0,19
Lactatémie	1,2 [1,0 ; 1,6]	1,4 [1,1 ; 1,6]	0,24

Tableau 6 : Résultats pour le score SOFA, pour le nombre de patients avec un score KDIGO supérieur ou égal à 2 et pour le taux de lactate sanguin, à l'arrivée en réanimation, à J1 et à J2 ; données exprimées en en médiane avec écart interquartile et en effectif avec pourcentage.

D. Résultats des critères de jugement secondaires

Une réduction, importante mais non significative, de l'incidence de survenue d'un LCOS a été mise en évidence avec le LEVOSIMENDAN (24 patients (80%) dans le groupe CONTROLE contre 17 patients (57%) dans le groupe LEVOSIMENDAN, $p = 0,095$) (Tableau 7).

La définition du LCOS utilisée étant un critère composite, nous avons évalué l'incidence de chacun de ses composants individuellement : La présence d'inotropes dans les 48 heures post opératoires était significativement plus basse dans le groupe LEVOSIMENDAN (24 patients (80%) contre 14 patients (46%), $p = 0,007$) ; il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour le recours à une assistance circulatoire (tout type confondus : ECLS et ballon de contre pulsion intra-aortique) dans les 5 jours (10 patients (33%) dans le groupe CONTROLE contre 5 (17%) dans le groupe LEVOSIMENDAN), pour le recours à une épuration extra-rénale dans les 30 jours (4 patients dans le groupe CONTROLE contre 5 patients, $p = 1$), pour la survenue d'un décès dans les 30 jours (4 patients dans le groupe CONTROLE contre 7 patients dans le

groupe LEVOSIMENDAN, $p = 0,51$), ou pour la survenue d'un infarctus du myocarde (défini par une élévation significative de la troponinémie associée à une modification de l'ECG) dans les 5 jours (4 patients dans le groupe CONTROLE contre 3 dans le groupe LEVOSIMENDAN).

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les populations pour les scores SOFA à l'arrivée en réanimation et à J1, les taux de lactate à H0, H6, J1 et J2, le nombre de patients avec un score KDIGO supérieur ou égal à 2 à l'arrivée en réanimation, à J1 et J2. Toutefois, une baisse importante, mais non significative, du nombre de patients avec un score KDIGO supérieur ou égal à 2 dans le groupe LEVOSIMENDAN était observée (18 patients (63%) contre 13 patients (43%) dans le groupe LEVOSIMENDAN, $p = 0,19$).

Il n'y avait pas d'élévation du taux de lactate au cours des deux premiers jours post opératoires (Tableau 6).

Pour le support hémodynamique, il n'y avait pas de différence entre les groupes pour la nécessité d'un support inotrope persistant à H48 ou à J5. En revanche, le sevrage en inotrope était significativement plus long dans le groupe CONTROLE (médiane de 36 heures [15 ; 96] contre 0 heures [0 ; 312], $p = 0,02$). Le sevrage en amines vasopressives n'était pas différent entre les deux groupes.

Pour le support rénal, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour le temps d'épuration extra-rénale.

Pour la souffrance myocardique, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes, en considérant les taux de troponine à H4, H18, et H42 et la survenue de troubles du rythme comme marqueurs de souffrance myocardique per-opératoire.

Il n'y avait pas de différence sur la mortalité en réanimation et à J30 entre les deux groupes.

Il n'y avait pas plus d'infections, de transfusion en culots globulaires ou en plaquettes dans les 48 premières heures (temps opératoire compris) dans le groupe LEVOSIMENDAN.

	CONTRÔLE n= 30	LEVOSIMENDAN n = 30	p
Présence d'un LCOS, n(%)	24 (80)	17 (57)	0,095
Composants du LCOS			
Présence d'inotropes dans les 48 h, n(%)	24 (80)	14 (46)	0,007
Assistance circulatoire dans les 5 j, n(%)	10 (33)	5 (17)	0,23
Recours à une EER dans les 30 jours, n(%)	3 (11)	5 (17)	0,71
Survenue d'un infarctus dans les 5 jours, n(%)	4 (13)	3 (10)	1
Décès dans les 30 jours, n(%)	3 (10)	7 (23)	0,30
Support hémodynamique			
Persistance d'inotropes à H48, n(%)	11 (37)	9 (30)	0,78
Persistance d'inotropes à J5, n(%)	7 (24)	3 (10)	0,30
Durée du support inotrope en heures	36 [15 ; 96]	0 [0 ; 312]	0,02
Durée du support vasopresseur en heures	36 [15 ; 84]	36 [12 ; 66]	0,54
Assistance rénale			
Durée EER en jours	2 ± 9	0,5 ± 1,2	0,58
Souffrance myocardique			
Troponinémie H4	0,8 [0,6 ; 1,3]	0,7 [0,5 ; 0,9]	0,26
Troponinémie H18	0,6 [0,3 ; 1,4]	0,5 [0,3 ; 0,8]	0,63
Troponinémie H42	0,4 [0,2 ; 0,9]	0,3 [0,2 ; 0,7]	0,56
ACFA post opératoire, n(%)	22 (73)	17 (57)	0,28
Mortalité			
Mortalité en réanimation, n(%)	4 (13)	6 (20)	0,73
Durée de séjour en réanimation en jours	5 [4 ; 13]	5 [2 ; 7]	0,17
Jours hors de réanimation à J28	17,5 ± 9	16,9 ± 10	0,77
Assistance ventilatoire			
Durée de ventilation mécanique invasive en h	7 [5 ; 12]	9 [6 ; 22]	0,24
Recours à support ventilatoire non invasif, n(%)	12 (40)	11 (37)	1
Jours sans support ventilatoire à J28	19,8 ± 10	19,7 ± 11	0,76
Autres			
Infections post-opératoires, n(%)	11 (37)	10 (33)	1
Transfusion de culots globulaires dans les 48 h	1,7 ± 1,9	2,2 ± 2,5	0,53
Transfusion de plaquettes dans les 48 h	0,4 ± 0,6	0,3 ± 0,5	0,73
Delirium, n(%)	12 (40)	8 (27)	0,41

Tableau 7 : Résultats pour la survenue du critère composite LCOS et ses différents composants, ainsi que pour les supports hémodynamiques, rénaux, ventilatoire, la souffrance myocardique, les données de mortalité et de durée de séjour, le taux d'infection post-opératoire, les transfusions et la survenue d'un délirium ; données exprimées en moyenne et écart type (ou en médiane avec écart interquartile) et en effectif avec pourcentage.

Il n'y avait pas non plus de différence pour la survenue d'un délirium post CEC ayant nécessité un traitement spécifique.

Il n'y avait pas de différences entre les deux groupes pour les effets secondaires attribuables au LEVOSIMENDAN (troubles du rythme, céphalées, hypotension artérielle) avant ou après l'intervention.

Enfin, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour la durée de séjour en réanimation (comprenant la durée de séjour dans le service de réanimation cardio-thoracique, mais aussi dans les autres services de réanimation ou de soins intensifs du CHU), la durée de ventilation mécanique, invasive et non invasive.

IV. DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était de mettre en évidence une amélioration du score SOFA au deuxième jour post-opératoire de chirurgie cardiaque sous CEC avec un préconditionnement par LEVOSIMENDAN effectué la veille de l'intervention, chez les patients avec une fonction cardiaque altérée (FEVG inférieure ou égale à 40%)

Sur une population de deux fois 30 malades, ayant exclusivement bénéficié d'une chirurgie de revascularisation sous CEC, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative sur le score SOFA à J2 entre les deux groupes.

En revanche, nous avons mis en évidence une diminution du recours aux inotropes au sevrage de la CEC et dans les 48 heures post-opératoires, ainsi qu'un sevrage plus rapide du support inotrope dans le groupe LEVOSIMENDAN. Il n'y avait toutefois pas de différence sur la persistance d'un support inotrope à H48 ou à J5.

Les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du LEVOSIMENDAN prennent ici toute leur importance. L'action prolongée du LEVOSIMENDAN va faire bénéficier le patient de son action cardioprotectrice mais aussi de son action inotrope. L'administration prophylactique de LEVOSIMENDAN permet donc d'éviter la situation de défaillance myocardique faisant poser l'indication de support inotrope, situation qui expose à une altération de la perfusion d'organe le temps de l'instauration du support inotrope, majorée en cas de retard au diagnostic. D'autre part, elle permet d'éviter le recours à des inotropes possédant des effets délétères, avec une augmentation de la mortalité à 30 jours et à 1 an retrouvée en cas d'utilisation d'inotropes en péri-opératoire, mortalité encore augmentée en cas de recours aux mêmes inotropes en postopératoire (11,25,26).

Par ailleurs, nous avons observé une diminution importante de l'incidence de LCOS post-opératoire avec le préconditionnement, toutefois non significative. Dans notre étude, nous avons défini le LCOS comme un critère composite (le recours en inotropes dans les 48 h, le recours à une assistance mécanique dans les 5 jours, le recours à une épuration extra-rénale dans les 30 jours, la survenue d'un infarctus du myocarde dans les 5 jours ou d'un décès dans les 30 jours). Cette diminution s'explique essentiellement par la baisse du recours aux inotropes.

De même, nous avons mis en évidence une baisse de la survenue d'insuffisance rénale aigue sévère à J2 (définie par un score KDIGO supérieur ou égal à 2, soit une multiplication par deux ou plus de la créatininémie ou une oligurie inférieure à 0,5ml/kg/h persistante plus de 12 heures) avec le préconditionnement, encore une fois avec un résultat qui n'atteint pas la significativité. Si cette diminution n'est pas corrélée à une diminution du recours à l'épuration extra-rénale, elle n'en reste pas moins intéressante au vu de l'association entre insuffisance rénale aigue post opératoire et pronostic. Ainsi la dernière recommandation formalisée d'expert de la SFAR au sujet de l'insuffisance rénale péri-opératoire précise un lien clair entre la survenue d'une insuffisance rénale aigue et le développement d'une insuffisance rénale chronique (25,8 pour cent patients-année), voire d'une insuffisance rénale terminale (6,6 pour cent patients-année), ainsi qu'avec une augmentation de la mortalité (40).

Cependant, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur la mortalité en réanimation ou à 30 jours.

Si nous considérons l'aspect médico-économique de l'usage du LEVOSIMENDAN dans cette indication, notre étude n'a pas permis de mettre en évidence une baisse de la durée de séjour en réanimation et soins intensif (ICU ou « Intensive Care Unit » en anglais), de la durée de support ventilatoire invasif ou non invasif, ou de la durée d'épuration extra-rénale. Ces trois marqueurs

étant associés à la plus grande partie des dépenses liées à un patient dans un service de réanimation ou de soins intensifs, il est peu probable que sur un échantillon de cette taille, il y ait un bénéfice en termes de frais d'hospitalisation, au vu du prix important du médicament.

Si nous considérons les potentiels effets délétères du LEVOSIMENDAN, aucun des effets secondaires qui lui sont habituellement imputés n'ont été retrouvés pendant la période préopératoire. En revanche, les patients sous LEVOSIMENDAN ont eu besoin de support vasopresseur plus important pendant le temps de la chirurgie, sans pour autant que ce support soit prolongé dans la période post-opératoire. Par ailleurs, en postopératoire, il n'y avait pas plus d'ACFA dans le groupe LEVOSIMENDAN. Cette absence d'effets indésirables notables est en accord avec les deux essais randomisés multicentriques de 2017 (34,35).

Parmi les principales limites de cette étude, l'absence de randomisation initiale a le plus de poids. Nous avons pu reconstituer deux populations ayant la même probabilité de recevoir le préconditionnement par LEVOSIMENDAN à l'aide d'un score de propension constitué à partir des variables pré-conditionnement (caractéristiques et données pré-opératoires) significativement différentes en analyse multivariée entre les deux groupes. Cette manipulation a fortement réduit notre effectif et a supprimé de l'analyse les patients ayant bénéficié d'une chirurgie de réparation valvulaire ou d'une chirurgie combinée (revascularisation et réparation valvulaire).

La réduction de l'effectif était attendue. Elle n'en reste pas moins une limite importante de l'étude, surtout devant les effectifs des deux larges essais multicentriques précédemment cités, de plus de 300 et plus de 800 malades (34,35). Toutefois, si notre étude n'est pas significative pour son critère de jugement principal, la significativité de certains critères de jugement secondaire pertinents pour un effectif aussi restreint peut être considérée comme une véritable force. De même, la tendance observée pour l'incidence du LCOS et la survenue d'insuffisance

rénale aigue sévère (score KDIGO supérieur ou égal à 2) est à interpréter en fonction de cet effectif très modeste.

Le score de propension a restreint la population aux patients prévus pour une chirurgie de revascularisation seule. Cette restriction est cohérente avec la littérature, puisque dans l'étude de *RH Mehta*, une baisse de la mortalité était observée dans le sous-groupe de pontage aorto-coronarien isolés à 90 jours (35), et l'étude de *B Cholley* ne concernait que les chirurgies de revascularisation isolées pour plus de 75% de la population (34). Cette restriction ne permet pas de déterminer une absence d'effet du LEVOSIMENDAN en cas de chirurgie valvulaire ou combinée.

Enfin, la faible puissance de l'étude, son caractère monocentrique et rétrospectif sont des limites évidentes.

Les modalités d'administration du LEVOSIMENDAN sont la force principale de cette étude. En effet, dans les études de *B Cholley* et *RH Mehta*, qui sont les seuls essais randomisés multicentriques sur le sujet, le LEVOSIMENDAN est administré juste après l'induction anesthésique (34,35). L'absence de bolus et les propriétés pharmacocinétiques du médicament font que l'équilibre est atteint 4 heures après le début de la perfusion. Ainsi, le timing d'administration juste avant le « myocardial injury », n'était pas adapté, la chirurgie étant souvent finie lorsque le médicament arrivait à l'équilibre. Au contraire, dans notre étude, l'administration du médicament se faisait la veille de l'intervention (en moyenne 22 heures avant l'induction), sans bolus. Le médicament était donc à l'équilibre depuis longtemps, avec un effet persistant 7 à 9 jours. Ainsi la période de « myocardial injury » ainsi que la période postopératoire étaient couvertes. L'action de protection myocardique était donc optimale au moment de la reperfusion, pouvant ainsi prévenir les lésions d'ischémie-reperfusion. Ce

protocole est plus adapté à la pharmacologie du LEVOSIMENDAN et à la physiopathologie du LCOS.

Le taux d'inclusion dans l'étude (avant appariement, entre 12 et 30 malades par an, et 60 malades en 5 ans après appariement) est largement comparable aux taux d'inclusion des essais multicentriques (25 et 12 malades par centre en 2 ans en moyenne dans l'étude de *B Cholley* et de *RH Mehta*, respectivement (34,35)).

Les résultats de notre étude ne sont pas en accord avec les deux essais multicentriques.

La mortalité dans notre étude (10% et 23% à J30) est nettement augmentée par rapport à la mortalité reportée dans les études de *B Cholley* et *RH Mehta* (de 3,5% à 7% à 30 jours).

Nous avons défini le LCOS comme le recours en inotropes dans les 48 h, le recours à une assistance mécanique (ECLS ou ballon de contre-pulsion aortique) dans les 5 jours, le recours à une épuration extra-rénale dans les 30 jours, la survenue d'un infarctus du myocarde dans les 5 jours ou d'un décès dans les 30 jours. Cette définition était inspirée du critère de jugement principal de l'étude de *RH Mehta* (critère composite avec les mêmes composants à l'exception du recours en inotropes dans les 48 h) et de l'étude de *B Cholley* (recours à une assistance mécanique, ou à une épuration extra-rénale, pendant l'hospitalisation, ou nécessité d'un support inotrope après 48 heures).

Dans notre étude, nous avons retrouvé un taux de recours à une assistance circulatoire supérieure (avec des taux entre 9 et 11% dans l'étude de *RH Mehta* et 15% dans l'étude de *B Cholley*) ; un taux de recours à l'épuration extra-rénale également plus élevé (2 à 3,8% dans l'étude de *RH Mehta* et 6 à 9% dans l'étude de *B Cholley*).

De plus, notre étude retrouvait une durée de séjour et de ventilation mécanique légèrement supérieures à celles rapportées dans les deux essais.

Ceci pourrait être expliqué en partie par la sélection de patients avec un risque plus élevé dans notre étude (Euroscore 1 autour de 8 et Euroscore 2 entre 6 et 10%) contre un Euroscore 2 autour de 3,2% dans l'étude de *B Cholley*.

Si le recours aux inotropes dans les 48 heures n'était pas déterminé dans l'étude de *RH Mehta*, celui-ci retrouvait une diminution significative du recours aux inotropes à 24 heures (55% contre 63%, $p = 0,02$). *B Cholley* avait évalué lui la persistance d'inotropes à 48 heures, avec une diminution importante mais non significative dans le groupe LEVOSIMENDAN (49% contre 59%, $p = 0,09$). Ces résultats sont concordants avec le sevrage en inotrope plus rapide et le recours aux inotropes dans les 48 heures moins important dans le groupe LEVOSIMENDAN retrouvés dans notre étude, même si nous n'avons pas mis en évidence de différence pour la persistance d'inotropes à 48 heures. Il est intéressant de noter que le taux de recours aux inotropes après 48 heures dans notre étude est nettement inférieur au taux retrouvé dans les deux essais multicentriques.

L'étude que nous avons menée n'a pas vocation à venir contredire les deux larges essais multicentriques avec des niveaux de preuve beaucoup plus importants. L'idée était de venir souligner la potentielle importance du timing d'administration du LEVOSIMENDAN dans cette indication. Si nous n'avons pas réussi à atteindre un résultat significatif pour la réduction du score SOFA à 48 heures, la diminution de recours aux inotropes pourrait présenter une piste pour un éventuel nouvel essai prospectif randomisé avec un timing d'administration plus adapté à la pharmacocinétique du médicament et à la physiopathologie du LCOS.

Par ailleurs, Ces résultats seront pris en compte dans l'équipe d'anesthésie de chirurgie cardiaque du CHU de POITIERS, pour considérer le LEVOSIMENDAN comme un agent sans risque pour un support inotrope péri-opératoire de chirurgie cardiaque, comme un agent efficace

en terme de support hémodynamique, et comme une possibilité dans la prévention du LCOS, en accord avec la tribune publiée par les auteurs des deux essais (36).

En conclusion, lors de l'administration prophylactique la veille de l'intervention, chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie cardiaque de revascularisation sous CEC, avec une fonction cardiaque altérée (FEVG inférieure ou égale à 40%), le LEVOSIMENDAN ne permet pas d'amélioration du score SOFA, reflétant les fonctions des six principaux organes. En revanche, il permet une baisse du recours au support inotrope.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Velazquez EJ, Bonow RO. Revascularization in severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 17 févr 2015;65(6):615-24.
2. Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet Lond Engl*. 23 févr 2013;381(9867):629-38.
3. Giacoppo D, Colleran R, Cassese S, Frangieh AH, Wiebe J, Joner M, et al. Percutaneous Coronary Intervention vs Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Left Main Coronary Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 1 oct 2017;2(10):1079-88.
4. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 28 avr 2011;364(17):1607-16.
5. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(1):291-308.
6. Pac - Précis d'anesthésie cardiaque - [Internet]. [cité 25 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch/>
7. Sullivan PG, Wallach JD, Ioannidis JPA. Meta-Analysis Comparing Established Risk Prediction Models (EuroSCORE II, STS Score, and ACEF Score) for Perioperative Mortality During Cardiac Surgery. *Am J Cardiol*. 15 nov 2016;118(10):1574-82.
8. Kinnunen E-M, Mosorin M-A, Perrotti A, Ruggieri VG, Svenarud P, Dalén M, et al. Validation of a New Classification Method of Postoperative Complications in Patients Undergoing Coronary Artery Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. avr 2016;30(2):330-7.
9. Bridgewater B, Grayson AD, Brooks N, Grotte G, Fabri BM, Au J, et al. Has the publication of cardiac surgery outcome data been associated with changes in practice in northwest England: an analysis of 25,730 patients undergoing CABG surgery under 30 surgeons over eight years. *Heart Br Card Soc*. juin 2007;93(6):744-8.
10. Pérez Vela JL, Jiménez Rivera JJ, Alcalá Llorente MÁ, González de Marcos B, Torrado H, García Laborda C, et al. Low cardiac output syndrome in the postoperative period of cardiac surgery. Profile, differences in clinical course and prognosis. The ESBAGA study. *Med Intensiva*. 2018;42(3):159-67.
11. Fellahi J-L, Fischer M-O, Daccache G, Gerard J-L, Hanouz J-L. Positive inotropic agents in myocardial ischemia-reperfusion injury: a benefit/risk analysis. *Anesthesiology*. juin 2013;118(6):1460-5.
12. Ellenberger C, Sologashvili T, Cikirikcioglu M, Verdon G, Diaper J, Cassina T, et al. Risk factors of postcardiotomy ventricular dysfunction in moderate-to-high risk patients undergoing open-heart surgery. *Ann Card Anaesth*. sept 2017;20(3):287-96.

13. Gatti G, Maschietto L, Dell'Angela L, Benussi B, Forti G, Dreass L, et al. Predictors of immediate and long-term outcomes of coronary bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *Heart Vessels*. juill 2016;31(7):1045-55.
14. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, Toller W, Longrois D, Ricksten S-E, et al. Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(2):201.
15. Bastien O, Vallet B, French Study Group AGIR. French multicentre survey on the use of inotropes after cardiac surgery. *Crit Care Lond Engl*. juin 2005;9(3):241-2.
16. Biancari F, Ruggieri VG, Perrotti A, Svenarud P, Dalén M, Onorati F, et al. European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting (E-CABG registry): Study Protocol for a Prospective Clinical Registry and Proposal of Classification of Postoperative Complications. *J Cardiothorac Surg*. 30 juin 2015;10:90.
17. Algarni KD, Maganti M, Yau TM. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years. *Ann Thorac Surg*. nov 2011;92(5):1678-84.
18. Maganti M, Badiwala M, Sheikh A, Scully H, Feindel C, David TE, et al. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. oct 2010;140(4):790-6.
19. Pieri M, Belletti A, Monaco F, Pisano A, Musu M, Dalessandro V, et al. Outcome of cardiac surgery in patients with low preoperative ejection fraction. *BMC Anesthesiol*. 18 2016;16(1):97.
20. Epting CL, McBride ME, Wald EL, Costello JM. Pathophysiology of Post-Operative Low Cardiac Output Syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(1):14-23.
21. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 13 sept 2007;357(11):1121-35.
22. Sanada S, Komuro I, Kitakaze M. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. nov 2011;301(5):H1723-1741.
23. Landoni G, Biondi-Zoccai GGL, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. août 2007;21(4):502-11.
24. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 6 déc 2011;124(23):e652-735.
25. Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K, Jakobsen C-J. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology*. mai 2014;120(5):1098-108.
26. Shahin J, DeVarennes B, Tse CW, Amarica D-A, Dial S. The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and

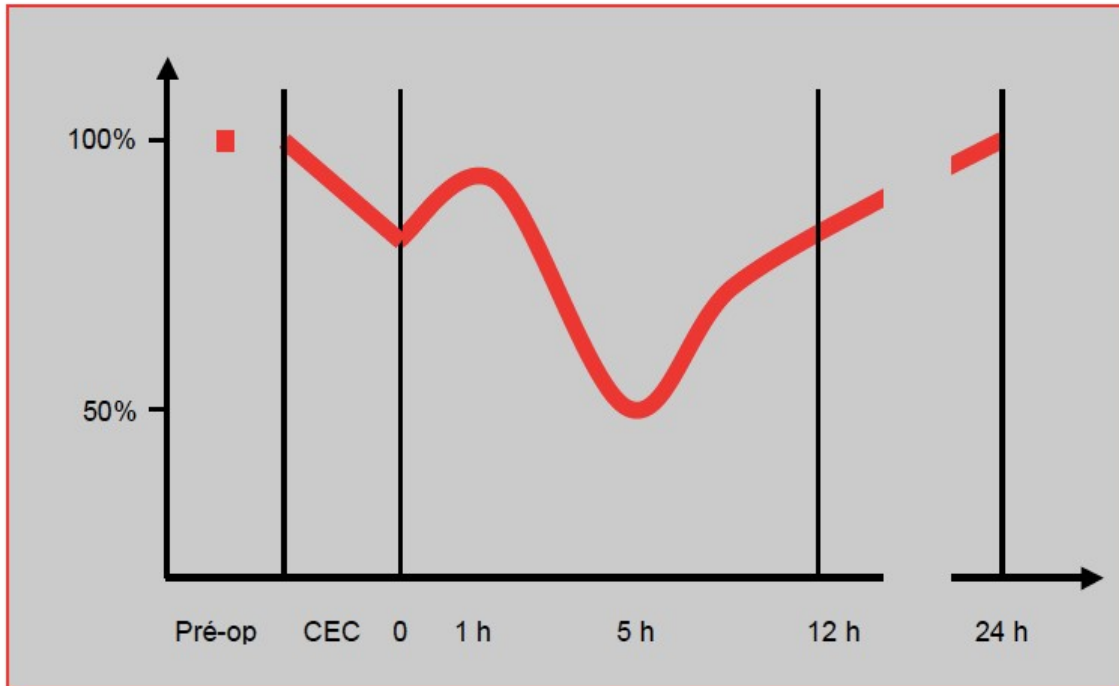
renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Lond Engl*. 7 juill 2011;15(4):R162.

27. Pirracchio R, Parenica J, Resche Rigon M, Chevret S, Spinar J, Jarkovsky J, et al. The effectiveness of inodilators in reducing short term mortality among patient with severe cardiogenic shock: a propensity-based analysis. *PloS One*. 2013;8(8):e71659.
28. Papp Z, Édes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenperä M, Leppikangas H, et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol*. 23 août 2012;159(2):82-7.
29. Farmakis D, Alvarez J, Gal TB, Brito D, Fedele F, Fonseca C, et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Int J Cardiol*. 1 nov 2016;222:303-12.
30. Toller W, Heringlake M, Guarracino F, Algotsson L, Alvarez J, Argyriadou H, et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol*. 1 avr 2015;184:323-36.
31. Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, Levin R, Harrington RA, Alexander JH. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. déc 2013;27(6):1224-32.
32. 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*. févr 2012;40(2):634-46.
33. Levin R, Degrange M, Del Mazo C, Tanus E, Porcile R. Preoperative levosimendan 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. *Exp Clin Cardiol*. sept 2012;17(3):125-30.
34. Cholley B, Caruba T, Grosjean S, Amour J, Ouattara A, Villacorta J, et al. Effect of Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass: The LICORN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 08 2017;318(6):548-56.
35. Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, Meza J, Wang A, Jankowich R, et al. Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 25 2017;376(21):2032-42.
36. Guarracino F, Heringlake M, Cholley B, Bettex D, Bouchez S, Lomivorotov VV, et al. Use of Levosimendan in Cardiac Surgery: An Update After the LEVO-CTS, CHEETAH, and LICORN Trials in the Light of Clinical Practice. *J Cardiovasc Pharmacol*. janv 2018;71(1):1-9.
37. Parrod Del Oro E. Évaluation du préconditionnement par levosimendan pour chirurgie cardiaque chez des patients ayant une altération sévère de la fonction systolique ventriculaire gauche (étude Pré-SIMDAX) [Internet]. [cité 25 nov 2018]. Disponible sur: <http://petille.univ-poitiers.fr/notice/view/56170>
38. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 10 oct 2001;286(14):1754-8.

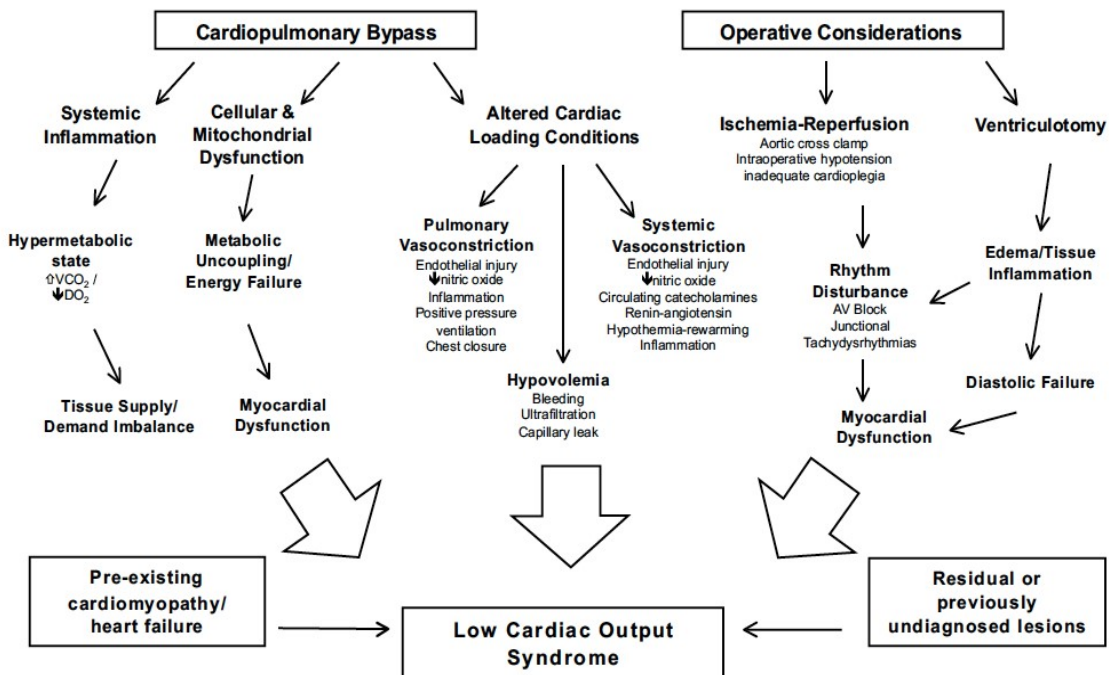
39. Badreldin AMA, Doerr F, Ismail MM, Heldwein MB, Lehmann T, Bayer O, et al. Comparison between Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA) and Cardiac Surgery Score (CASUS) for mortality prediction after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* févr 2012;60(1):35-42.
40. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, et al. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Ann Intensive Care.* déc 2016;6(1):48.

VI. ANNEXES

Annexe 1 : Évolution de la fonction cardiaque après chirurgie de pontage aorto-coronarien sous CEC (performance myocardique exprimée en pourcentage de la valeur préopératoire) (6).



Annexe 2 : La genèse du LCOS (20)



Annexe 3 : le Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

(PO₂ : Pression partielle artérielle en oxygène ; FiO₂ : Fraction inspirée d'oxygène ; PAM : Pression Artérielle Moyenne ; mcg/kg/min : microgramme par kilogramme et par minutes ; DOBU : DOBUTAMINE ; ADRE : ADRENALINE ; NAD : NORADRENALINE ; G/L : 10⁹ par litre)

Organes	Description	1 POINT	2 POINTS	3 POINTS	4 POINTS
Système Respiratoire	PaO ₂ /FiO ₂ en mmHg	< 400	< 300	< 200 sous ventilation mécanique	< 100 sous ventilation mécanique
Système Rénal	Créatinine en micromol/L ou débit urinaire en ml/jour	110 à 170	171 à 299	300 à 440 ou < 500 ml/jour	>440 ou < 200 ml/jour
Système Hépatique	Bilirubine en micromol/L	20 à 32	33 à 101	102 à 204	>204
Système Cardio-vasculaire	PAM en mmHg ou catécholamines en mcg/kg/min	PAM < 70	DOBU quelle que soit la dose	ADRE ou NAD < 0,1	ADRE ou NAD > 0,1
Système Hématologique	Plaquettes en G/L	<150	<100	<50	<20
Système Nerveux Central	Échelle de Glasgow	13-14	12 à 10	9 à 6	< 6

Annexe 4 : Gravité de l'insuffisance rénale : Score KDIGO (EER : Epuration Extra Rénale)
(40)

STADE	CREATININE	DIURESE
1	1,5 à 1,9 fois la valeur de base	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 à 12 h
2	2,0 à 2,9 fois la valeur de base	< 0,5 ml/kg/h pendant plus de 12 h
3	>3 fois la valeur de base ou >353 micromol/L ou EER	< 0,3 ml/kg/h pendant plus de 24 h ou anurie pendant plus de 12 h

Résumé

INTRODUCTION :

Le syndrome de bas débit cardiaque (LCOS) après chirurgie cardiaque est une complication majeure dont le retentissement sur les fonctions d'organes justifie une recherche dynamique. Le préconditionnement pharmacologique par LEVOSIMENDAN, proposé par de nombreuses équipes depuis près de 10 ans, devant ses propriétés pharmacologiques particulières a été mis à mal par deux larges études randomisées en 2017. L'objectif de cette étude est de mettre en évidence une prévention des défaillances d'organes post-opératoires avec l'administration prophylactique de LEVOSIMENDAN la veille de la chirurgie chez les patients avec une fonction myocardique altérée (FEVG < 40%) devant subir une chirurgie cardiaque sous CEC (Circulation Extra-Corporelle).

METHODES :

Cette étude rétrospective monocentrique a été menée sur des données collectées de manières prospectives entre 2012 et 2017 dans le service d'anesthésie et réanimation cardio-thoracique du CHU de POITIERS. Étaient inclus les patients prévus pour une chirurgie cardiaque sous CEC, à type de pontage aorto-coronarien isolé ou combiné à une réparation valvulaire, ou une réparation valvulaire isolée, avec une altération de la fonction ventriculaire gauche (FEVG inférieure ou égale à 40%). La population a été divisée en deux groupes, LEVOSIMENDAN et CONTROLE. En l'absence de randomisation, l'analyse a été effectuée après appariement sur un score de propension. Le critère de jugement principal était le score SOFA à J2. Les critères de jugement secondaires comportaient la survenue d'un LCOS, le recours en inotrope, l'atteinte rénale, les durées de séjour et de ventilation mécanique, la mortalité en réanimation et à J30.

RESULTATS :

Entre 2012 et 2017, 131 patients ont été inclus, parmi lesquels 56 ont bénéficié d'une cure de LEVOSIMENDAN la veille de l'intervention. Après appariement sur un score de propension, les deux groupes comportaient chacun 30 patients ayant subi exclusivement des chirurgies de revascularisation, dont les caractéristiques étaient comparables. Les données peropératoires n'étaient pas différentes entre les deux groupes hormis un recours à des doses plus élevées de vasopresseurs dans le groupe LEVOSIMENDAN. Il n'y avait pas de différence sur le score SOFA à H48 (7 [4 ; 10] contre 6 [4 ; 13] dans le groupe LEVOSIMENDAN, $p = 0,63$). En revanche, nous avons observé une baisse de la durée de support inotrope (en heures : 0 [0 ; 312] contre 36 [15 ; 96], $p = 0,02$) et une baisse du recours aux inotropes en peropératoire (6 patients contre 21, $p < 0,001$) et dans les 48 heures postopératoires (14 patients contre 24, $p = 0,007$) dans le groupe LEVOSIMENDAN par rapport au groupe CONTROLE.

CONCLUSION :

Lors de l'administration prophylactique la veille de l'intervention, chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie cardiaque de revascularisation sous CEC, avec une fonction cardiaque altérée (FEVG inférieure ou égale à 40%), le LEVOSIMENDAN ne permet pas d'amélioration du score SOFA, reflétant les fonctions des six principaux organes. En revanche, il permet une baisse de du recours au support inotrope en per et postopératoire.

Mots clés : LEVOSIMENDAN – Préconditionnement – Chirurgie cardiaque – Fraction d'éjection du ventricule gauche altérée – défaillance d'organes – support inotrope.

ABSTRACT

EVALUATION of prophylactic administration of LEVOSIMENDAN on organ dysfunctions after cardiac surgery in patients with severe alteration of left ventricular systolic function.

INTRODUCTION :

Low cardiac output syndrome (LCOS) after cardiac surgery is a major complication whose impact on organ function warrants dynamic research. The pharmacological preconditioning by LEVOSIMENDAN, proposed by many teams for nearly 10 years, in view of its particular pharmacological properties, was undermined by two large randomized studies in 2017. The objective of this study is to demonstrate prevention of post-operative organ failure with prophylactic administration of LEVOSIMENDAN the day before surgery in patients with impaired myocardial function (LVEF < 40%) undergoing cardiac surgery under cardio-pulmonary bypass (CPB).

METHODS :

This monocentric retrospective study was conducted on data collected prospectively between 2012 and 2017 in the cardiothoracic anesthesia department at POITIERS University Hospital. Patients planned for cardiac surgery under CPB, with isolated coronary artery bypass graft or combined with valve repair, or isolated valve repair, with impaired left ventricular function (LVEF less than or equal to 40%) were included. The population was divided into two groups, LEVOSIMENDAN and CONTROL. In the absence of randomization, the analysis was performed after matching on a propensity score. The main judgement criterion was the SOFA score at day 2. Secondary endpoints included the occurrence of LCOS, need for inotropic support, renal impairment, length of stay and mechanical ventilation, mortality in ICU and at day 30.

RESULTS :

Between 2012 and 2017, 131 patients were included, of whom 56 received LEVOSIMENDAN the day before the intervention. After matching on a propensity score, the two groups each included 30 patients who had exclusively undergone revascularization surgery, whose characteristics were comparable. Intraoperative data were not different between the two groups except for the use of higher doses of vasopressors in the LEVOSIMENDAN group. There was no difference on the SOFA score at H48 (7 [4; 10] versus 6 [4; 13] in the LEVOSIMENDAN group, $p = 0.63$). On the other hand, we observed a decrease in the duration of inotropic support (in hours: 0 [0; 312] versus 36 [15; 96]), $p = 0.02$) and a decrease in the use of inotropes intraoperatively (6 patients versus 21, $p < 0.001$) and within 48 hours (14 patients versus 24, $p = 0.007$) in the LEVOSIMENDAN group versus the CONTROL group.

CONCLUSION :

When used in prophylactic administration the day before surgery, in patients requiring revascularization cardiac surgery under CPB, with impaired myocardial function (LVEF < 40%), LEVOSIMENDAN does not improve the SOFA score, reflecting the functions of the six main organs. On the other hand, it reduces the use of inotropic support.

Keywords : LEVOSIMENDAN – Prophylactic use – Cardiac surgery – Impaired left ventricular ejection fraction – Organ failure – Inotropic support



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

