

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Yannis CHARTIER

Né le 29 juin 1991 à BLOIS (41)

Evaluation rétrospective de la morbi-mortalité postopératoire des transpositions des gros vaisseaux et de l'intérêt de l'utilisation du Lévosimendan

Présentée et soutenue publiquement le **10 avril 2020** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur François LABARTHE, Pédiatrie, Faculté de Médecine, Tours

Membres du Jury :

Professeur Marc LAFFON, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence, Faculté de Médecine, Tours

Professeur Hubert LARDY, Chirurgie infantile, Faculté de Médecine, Tours

Docteur Bruno LEFORT, Pédiatrie, MCU-PH, Faculté de Médecine, Tours

Docteur Paul NEVILLE, Chirurgie infantile, PH, Tours

Directeur de thèse : Docteur Julie CHANTREUIL, Réanimation pédiatrique, PH, Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université Pr Clarisse DIBAO-DINA,
Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL Pr. Dominique GOGA
Pr Alain GOUDEAU
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD
– P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P.
CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI
– P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE –
Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND –
C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P.
RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D.
SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien.....Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUZ Paul
 Psychiatrie d'adultes, addictologie || CAILLE Agnès | Biostat., informatique médical et technologies de communication |
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine.....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie

IVANES FabricePhysiologie
 LE GUELLEC Chantal.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
 LEFORT Bruno.....Pédiatrie
 LEGRAS Antoine.....Chirurgie thoracique
 LEMAIGNEN AdrienMaladies infectieuses
 MACHET Marie-ChristineAnatomie et cytologie pathologiques
 MOREL Baptiste.....Radiologie pédiatrique
 PIVER Éric.....Biochimie et biologie moléculaire
 REROLLE Camille.....Médecine légale
 ROUMY JérômeBiophysique et médecine nucléaire
 SAUTENET BénédicteThérapeutique
 TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
 VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....Génétique
 ZEMMOURA IlyessNeurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences
 BOREL Stéphanie.....Orthophonie
 NICOGLOU AntoninePhilosophie – histoire des sciences et des techniques
 PATIENT Romuald.....Biologie cellulaire
 RENOUX-JACQUET CécileMédecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....Médecine Générale
 RUIZ Christophe.....Médecine Générale
 SAMKO Boris.....Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ AyacheDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 CHALON SylvieDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 COURTAY YvesChargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
 DE ROCQUIGNY HuguesChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
 ESCOFFRE Jean-Michel.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 GILOT Philippe.....Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
 GOUILLEUX FabriceDirecteur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
 GOMOT Marie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
 HEUZE-VOURCH Nathalie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
 KORKMAZ Brice.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
 LAUMONNIER FrédéricChargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
 MAZURIER Frédéric.....Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
 MEUNIER Jean-ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
 PAGET ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
 RAOUL WilliamChargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
 SI TAHAR MustaphaDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
 WARDAK Claire.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE ClaireOrthophoniste
 GOUIN Jean-Marie.....Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition 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.

REMERCIEMENTS

A l'ensemble de mon jury de thèse.

Au président du jury, Monsieur le Professeur François Labarthe,

Qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse et pour l'enseignement apporté lors de mon internat.

Au directeur de thèse, Madame le Docteur Julie Chantreuil,

Pour son accompagnement bienveillant tout au long de ce travail,
son aide précieuse, ses remarques pertinentes
Pour son enseignement durant mon stage en réanimation pédiatrique.

A Monsieur le Professeur Marc Laffon,

Pour avoir accepté de lire et juger mon travail de thèse en y apportant son expérience.

A Monsieur le Professeur Hubert Lardy,

Pour avoir contribué, par son enseignement, à mon intérêt pour la pédiatrie lors de mon
externat.
Pour sa participation à mon jury de thèse

A Monsieur le Docteur Bruno Lefort,

Pour sa disponibilité, son intérêt porté à mon travail
Pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Monsieur le Docteur Paul Neville,

Pour sa disponibilité et son expertise, m'ayant aidé à la réalisation de mon travail de thèse
Pour sa participation à mon jury de thèse.

A ma famille,

Η πρώτη μου σκέψη πηγαίνει στους γονείς μου για την αγάπη που μου δίνουν κάθε μέρα,
για την διάθεσημοιτητα τους, την αδιάκοπη στήριξη τους, τις συμβουλές τους,
την καλοσύνη τους.
Για το ενδιαφέρον που μου μετέδωσαν για την ιατρική, τις ανθρώπινες σχέσεις και την
επιθυμία να βοηθάω τους συνάνθρωπους μου.
Σας αγαπώ πολύ.

Η δεύτερη σκέψη μου πηγαίνει στην γιαγιά και τον παππού που τους λάτρεψα και που
δυστυχώς δεν θα βρεθούν κοντά μου σε μια τόσο σπουδαία ημέρα για μένα.
Αλλά ξέρω ότι θα με κοιτάζουν από ψηλά με περηφάνια.
Τους ευχαριστώ για όλη την αγάπη που μου έδωσαν κάθε φορά που πήγαινα στην Ελλάδα.
Έμαθα τα ελληνικά μαζί σας, έμαθα να προσεύχομαι μαζί σας, γνώρισα απλά από που
κατάγομαι, τις ρίζες μου.
Αναπαυευσθε εν ειρήνη!

A mon frère Andréas,

Pour son courage, sa persévérance dans le but de réaliser ses rêves,
qui n'ont pu que m'inspirer,
Pour sa bonne humeur et cette belle pièce de théâtre dans laquelle il nous fait jouer tous les
jours.

A mon frère Dimitri,

Pour tous ces beaux moments passés ensemble, son amour et son soutien.

A Thierry et Nicole,

Pour leur amour qu'ils m'envoient tous les jours malgré la distance qui nous sépare,
Pour tous ces moments de partage, qui me font du bien et me font avancer.

A mes amis,

A mon vieil ami Aristote,

Mon frère de cœur, pour ses conseils, sa bienveillance, son amour, son honnêteté et sa présence dans les bons comme dans les mauvais moments.

A mon cher Pierre,

Pour son amitié sans faille, sa générosité,
Pour m'avoir transmis son goût aiguisé du voyage et de la découverte
Pour tous les beaux moments de partage et ceux qui suivront.

A Nico,

Pour son amitié, son écoute, son ouverture d'esprit et son ouverture sur le monde.

A ma PUMBA Team : Manon, Pauline, Béa, Clara, Clem'

Pour leur présence dans n'importe quelle circonstance depuis presque 11 ans.

A Maxime,

Que je n'oublie pas et que j'aurais tant aimé avoir à mes côtés pour ce jour si spécial.

A mes amis d'externat, Adeline, Marion, Chacha, Pierre, Blaise, Simon, Antoine, Esther, Aline, Chloé, Eglantine, Sam, Max',

Qui, même si un peu éparpillés dans toute la France, sont toujours présents dans les moments importants de ma vie.

A tous mes acolytes de l'USP session 1 et 2 (Chloé, Raissa, Margaux, Oriane, Laure et Mélanie, Agathe, Anne-Sophie, Juliette, Vanina, Othilie et Pierre)

Qui ont rendu ces stages tout simplement incroyables, remplis de joie et de bonne humeur.

A tous mes co-internes que je n'ai pas encore cités : Laura, Camille, Julien, Mathilde, Marine, Caroline, Margaux.

A tous ceux avec qui j'ai passé de très bons moments durant cet internat : Charlène, Clement, Jérôme, Sarah, Yasmine etc ...

Aux chefs de clinique, assistants et internes de cet été Lyonnais mémorable : Anita, Corentin, Quentin, J-M, Edouard, Marion, Sissa, Carl, Mélanie.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales des services dans lesquels j'ai eu la chance de travailler,

Pour tout ce que j'ai appris sur le plan médical mais aussi sur le plan humain.

A l'équipe d'Unité de Spécialité Pédiatrique,

Avec laquelle j'aurai l'honneur et la joie de continuer à travailler.

A toute l'équipe de Néphrologie Pédiatrique de Lyon,

Pour leur accueil, leur enseignement, leur accessibilité et leur amour de cette belle spécialité.

A Sylvie Cloarec et Elodie Mérieau,

Pour m'avoir fait découvrir et aimer la Néphrologie pédiatrique,
Pour leur soutien et leur aide dans la réalisation de mes travaux de DIU et de mémoire.

A Elisabeth Bonnemaïson,

Pour son écoute, ses conseils, sa bienveillance et sa passion de la diabétologie qu'elle m'a transmise.

Résumé

La transposition des gros vaisseaux (TGV) est l'une des cardiopathies cyanogènes les plus fréquentes nécessitant d'être opérée au cours du premier mois de vie sous circulation extracorporelle.

Matériels et méthodes : Nous avons étudié de manière rétrospective la morbi-mortalité des patients opérés d'une TGV par un switch artériel entre janvier 2009 et décembre 2019. Les patients décédés ou mis en ECMO en pré ou peropératoire ont été exclus. Nous avons comparé un groupe ayant reçu le Lévosimendan et un groupe contrôle.

Résultats : Cinquante-six patients ont été inclus dont 32 dans le groupe Lévosimendan et 24 dans le groupe contrôle. La mortalité précoce est de 8,9%, (2,8% lors de la réalisation d'un switch artériel isolé). Seize patients (28,6%) ont été réopérés dans les 6 mois. La durée de ventilation mécanique est plus courte (138,0h [117 -173] vs 73h [50,8-165], $p=0,0038$) dans le groupe Lévosimendan sans différence sur les indicateurs de bas débit cardiaque. Le recours à la dialyse péritonéale (23 vs 16, $p=0,0003$) et à la fermeture retardée du thorax (23 vs 10, $p<0,0001$) est également moins fréquent. La créatinine maximale était significativement plus basse (86,5 $\mu\text{mol/L}$ [75 -101] vs 73,5 $\mu\text{mol/L}$ [65-84], $p=0,018$) avec un bilan entrée-sortie dans les 24 premières heures plus négatif (-7,11ml/kg +/- 13,3 vs -70,95 +/- 14,85 $p=0,003$) dans le groupe Lévosimendan.

Conclusion : Les résultats en terme de mortalité des TGV simples sont bons mais avec un taux de réopération précoce important. La tolérance du Lévosimendan est bonne avec une meilleure stabilité hémodynamique. Le Lévosimendan pourrait avoir un effet bénéfique sur la fonction rénale en post opératoire.

Mots clés : morbi-mortalité précoce, réopération précoce, transposition des gros vaisseaux, switch artériel, Lévosimendan, insuffisance rénale, syndrome de bas débit cardiaque.

Abstract :

The transposition of great arteries (TGA) is one of the most frequent cyanotic heart disease needed to be operate in the first month of life with cardio-pulmonary bypass.

Materials and methods : We have studied retrospectively the mortality and morbidity of the patients operated for TGA by an arterial switch operation (ASO) between january 2009 and december 2019. Deceased patients or requiring pre or peri operative ECMO have been excluded. We have compared a group treated by Levosimendan and a control group.

Results : Fifty six patients have been included, 32 in the Levosimendan group and 24 in the control group. The early mortality is about 8.9% (2.8% when a isolated arterial switch operation was achieved). Sixteen patients (28.6%) have been reoperated until 6 month after ASO. The length of mecanical ventilation is shorter (138h [117 -173] vs 73h [50.8-165], p=0.0038) in the Levosimendan group without difference on the low cardiac output indicators. The use of peritoneal dialysis (23 vs 16, p=0.0003) and the delay sternal closure (23 vs 10, p<0.0001) were also less frequent. The maximal creatinine was significantly lower (86.5 $\mu\text{mol/L}$ [75-101] vs 73.5 $\mu\text{mol/L}$ [65-84], p=0.018) with a fluid balance more negative in the first 24 hours (-7.11ml/kg \pm 13.3 vs -70.95 \pm 14.85 p=0.003) in the Levosimendan group.

Conclusion : The early mortality of simple TGA are good but the reoperation rate is important. The Levosimendan is well tolerated with a better hemodynamic stability. The Levosimendan could have a benefic effect on the postoperative renal function.

Key words : early mortality, reoperation, transposition of great arteries, arterial switch operation, Levosimendan, acute renal failure, low cardiac output syndrome.

Table des matières

<u>I – Introduction</u>	p14
<u>II- Matériels et méthodes</u>	p20
a- Technique chirurgicale	p20
b- Données néonatales et per CEC	p22
c- Critère de jugement principal	p22
d- Critères de jugement secondaires	p22
e- Analyse statistique	p23
<u>III – Résultats</u>	p24
a- Caractéristiques des patients	p24
b- Mortalité	p25
c- Reprises chirurgicales	p25
d- Evolution précoce clinique et biologique post opératoire	p26
e- Complications en réanimation	p27
<u>IV – Discussion</u>	p28
a- Mortalité et reprise chirurgicale	p28
b- Critères de jugement secondaires	p30
c- Syndrome de bas débit cardiaque	p31
d- Insuffisance rénale et épuration extrarénale	p32
e- Limites de l'étude	p34
<u>V – Conclusion</u>	p36
<u>VI – Bibliographie</u>	p37
<u>VII – Annexes</u>	p43
1. Définition de l'insuffisance rénale selon AKIN	p43
2. Diagramme de flux	p44
3. Caractéristiques de la population	p45
4. Caractéristiques per CEC	p46
5. Mortalité en fonction de la prise en charge chirurgicale, de la disposition coronaire et des formes anatomiques	p47
6. Evolution clinique et biologique post-opératoire	p48
7. Complications lors de l'hospitalisation en réanimation	p50

I - Introduction :

La transposition des gros vaisseaux (TGV) est l'une des plus fréquentes cardiopathies congénitales cyanogènes. Elle représente 5 à 7 % des cardiopathies congénitales [1]. Il s'agit d'une malformation cardiaque le plus souvent isolée. Seulement 10% des TGV sont associées à d'autres malformations extracardiaques ou à des syndromes génétiques [2]. La prévalence de cette pathologie est évaluée en Indre et Loire à 0,15 ‰ [3] et à 0,2 ‰, plus récemment dans une étude de grande envergure réalisée dans le Grand Paris entre 2005 et 2008 [4].

La transposition des gros vaisseaux est habituellement définie comme une discordance ventriculo-artérielle avec une concordance auriculo-ventriculaire. En d'autres termes, l'aorte naît du ventricule droit alors que l'artère pulmonaire naît du ventricule gauche. La morphologie cavitaire cardiaque est, par ailleurs, normale. Il en résulte deux circulations : une systémique, pauvre en oxygène, et une deuxième, pulmonaire, riche en oxygène, fonctionnant de façon parallèle l'une de l'autre. Cette situation anatomique isolée n'est pas viable à la naissance. Des shunts sont nécessaires entre ces deux circulations via le canal artériel, une communication inter-atriale et/ou une communication inter-ventriculaire [5].

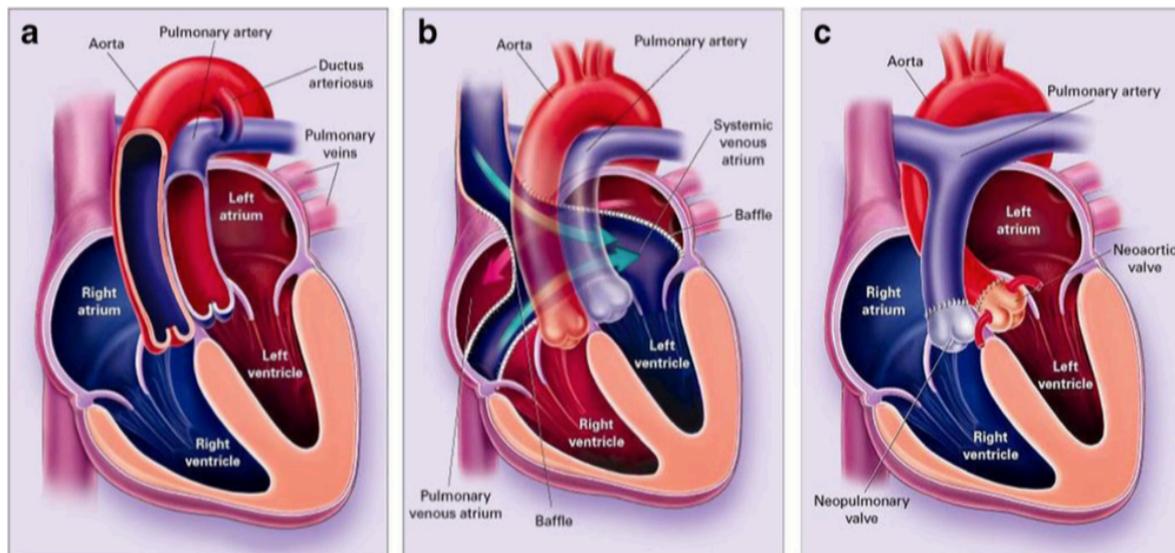


Figure n°1 : Transposition des gros vaisseaux

- Circulation parallèle d'une transposition des gros vaisseaux non opérée.
- Circulation anatomique après la réalisation d'une opération de Senning ou Mustard avec dérivation du sang veineux systémique de la veine cave inférieure et supérieure vers le ventricule gauche et vers l'artère pulmonaire.
- Circulation anatomique après la réalisation d'un switch artériel avec connection de l'aorte au ventricule gauche et l'artère pulmonaire au ventricule droit avec translocation des artères coronaires à l'aorte [5].

Le diagnostic de cette malformation cardiaque se fait, le plus souvent, lors d'une échographie systématique de dépistage au cours de la grossesse. Entre 2000 et 2005, en Indre et Loire, près de 60 % des TGV étaient dépistées en anténatal [6]. Dans les autres cas, une cyanose réfractaire dans les premières heures de vie fait évoquer le diagnostic. Il est confirmé par une échographie cardiaque montrant un parallélisme des portions proximales de l'artère pulmonaire et de l'aorte.

Le but de la prise en charge néonatale de cette pathologie est d'assurer rapidement une bonne oxygénation des tissus en favorisant le mixing du sang oxygéné et non oxygéné. Le diagnostic prénatal permet la naissance de l'enfant dans un centre de niveau 3 avec la présence d'un cardiologue pédiatre. L'utilisation de prostaglandine par voie intraveineuse (PGE1) est fréquente et permet de maintenir le canal artériel ouvert à la naissance [7]. Dans certaines formes anatomiques, notamment les formes avec un foramen ovale restrictif avec ou sans CIV, il est nécessaire de réaliser un cathétérisme sous contrôle échographique dit manœuvre de Rashkind (ou atrio-septostomie) par voie ombilicale ou fémorale afin de déchirer le septum inter-atrial et permettre rapidement à la saturation périphérique de remonter au dessus de 80% [8].

Plusieurs techniques chirurgicales se sont succédées depuis les années 60' (opération de Mustard et Senning). Depuis le début des années 90', ces techniques ont été remplacées par le switch artériel décrit pour la première fois par Jatene en 1975 [9]. Cette dernière est rapidement devenue la technique de référence dans la prise en charge chirurgicale des TGV. Elle a notamment permis de se passer de l'utilisation de conduits prothétiques et a révolutionné le pronostic de cette pathologie avec une diminution de la morbi-mortalité. Cette opération est le plus souvent pratiquée dans les premiers jours de vie, en période néonatale. Le timing optimal reste aujourd'hui controversé mais certaines études ont montré que la mortalité augmentait si la chirurgie intervenait tard du fait de l'augmentation du risque de défaillance du ventricule gauche par déconditionnement et la restauration de pression systémique élevée au niveau du ventricule gauche. Une étude suggère que les nouveaux nés soient opérés dès J3 de vie [10].

L'une des principales complications du switch artériel et des autres chirurgies cardiaques sous circulation extra-corporelle, est la survenue d'un syndrome de bas débit cardiaque (low cardiac output syndrome, LCOS). En effet, les lésions d'ischémie-reperfusion liées à la CEC sont à l'origine d'un stress oxydatif entraînant un stunning myocardique (sidération des cardiomyocytes) et une insuffisance cardiaque dans les heures suivant la CEC [11]. La fréquence de cette complication après une chirurgie cardiaque chez l'enfant est

évaluée à 25% [12]. Le traitement du syndrome de bas débit cardiaque repose principalement sur l'utilisation d'agents inotropiques. Néanmoins, ces derniers peuvent entraîner de nombreux effets indésirables liés à leurs effets pro-ischémiques et pro-arythmogènes. Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) et l'insuffisance rénale sont également deux complications fréquentes survenant dans les suites d'une circulation extracorporelle néonatale [13]. Enfin, l'ischémie myocardique secondaire à la réimplantation des coronaires sur le nouveau culot aortique est une autre complication pouvant survenir en post opératoire immédiat ou à distance de la prise en charge chirurgicale [14].

Le Levosimendan est un inotrope positif de la classe des sensibilisateurs du calcium. La contraction du cardiomyocyte résulte d'une augmentation de la concentration de calcium intracytosolique et de la fixation de celui-ci à la troponine C. La molécule de tropomyosine change alors de conformation et permet l'interaction entre les filaments d'actine et de myosine. La tension exercée par la fibre et donc la force de contraction musculaire est directement liée à la concentration de calcium dans la cellule ainsi qu'au temps de contact du calcium à la troponine C [15].

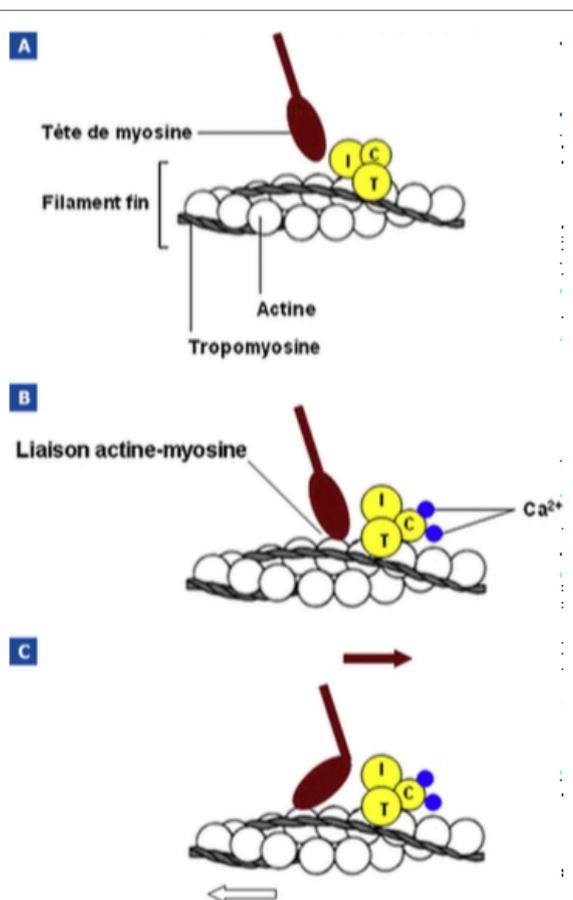


Figure n°2 : Physiologie de la contraction musculaire – interaction actine myosine [11].

Le Lévosimendan, ou son métabolite actif OR-1896, se fixe sur la région hydrophobe du domaine N-terminal de la troponine C. Il augmente ainsi l'affinité de la troponine C au calcium, stabilise le complexe troponine C-calcium, et inhibe la troponine I. Il se produit alors une accélération de la formation des ponts d'actine et myosine et une diminution de leur dissociation à l'origine d'un renforcement de la contraction des cellules myocardiques sans altération de la fonction diastolique et sans augmentation de la consommation d'oxygène [16]. Le Lévosimendan est un vasodilatateur artériel et veineux dans l'ensemble des territoires vasculaires dont les artères pulmonaires, les artères coronaires via l'activation et l'ouverture de canaux potassiques ATP-dépendant au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires et des cardiomyocytes [17].

Ce traitement a un rôle cardio-protecteur propre secondaire à l'amélioration de la perfusion du tissu myocardique (augmentation du flux coronaire). Il protège également des phénomènes d'ischémie-reperfusion par l'ouverture des canaux potassiques mitochondriaux cardiaques ATP-dépendant [18]. De plus, il présente des effets anti-inflammatoires et anti-apoptotiques. En effet, dans le cadre d'une défaillance cardiaque aigüe, le Lévosimendan permet une réduction des cytokines inflammatoires circulants (IL-6, TNF- α) et des médiateurs de l'apoptose (Fas soluble et Fas ligand) jouant tous les deux un rôle majeur dans la diminution de la contractilité myocardique, dans l'apoptose des cardiomyocytes et dans la progression du remodelage ventriculaire gauche [19].

Il est souvent rapporté que cette molécule a une action inhibitrice de la phosphodiesterase de type III. En pratique courante, cette action n'est pas retrouvée du fait des faibles doses de Lévosimendan utilisées.

Les effets indésirables du Lévosimendan sont les céphalées, l'hypotension artérielle et les hypokaliémies modérées.

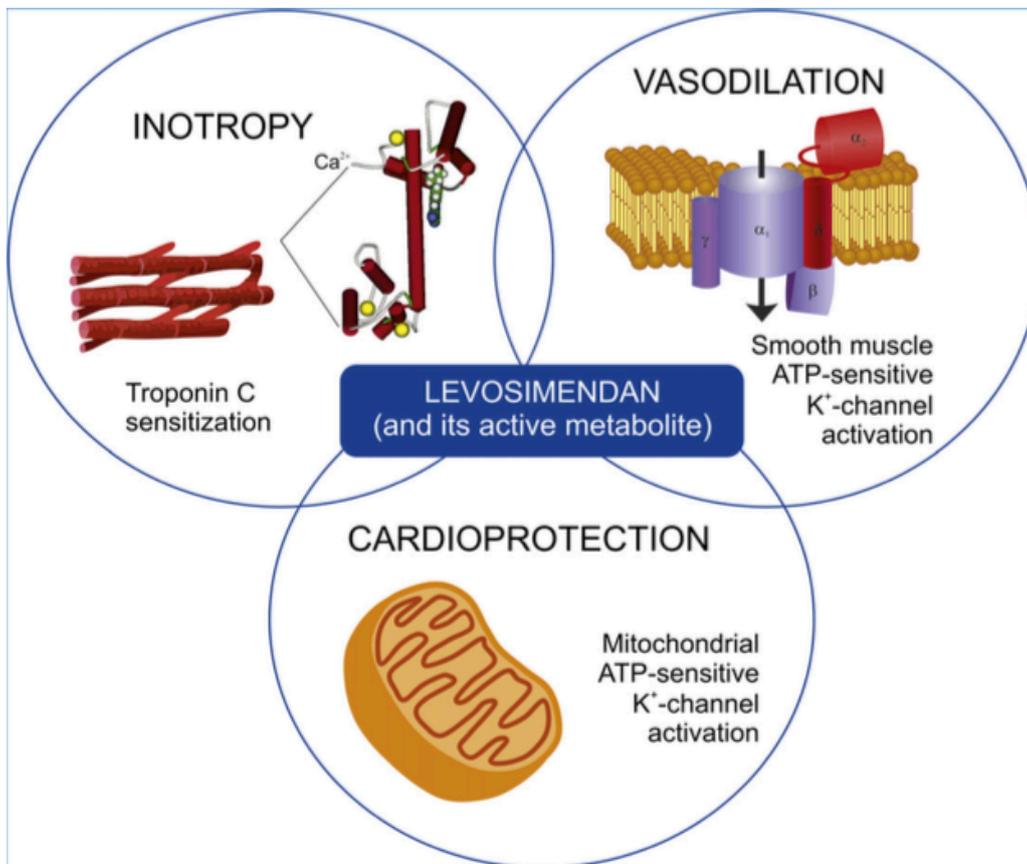


Figure n°3 : Principaux mécanismes d'action du Lévosimendan [20].

L'ensemble de ces propriétés font du Lévosimendan un traitement inotrope prometteur par son nombre peu important d'effets indésirables théoriques comparativement aux inotropes adrénergiques habituellement. Ces derniers peuvent être à l'origine de troubles du rythme, d'ischémie myocardique et d'augmentation de la mortalité. La société européenne de cardiologie a publié en 2008 des recommandations chez l'adulte dans lesquelles le Lévosimendan avait sa place dans l'insuffisance cardiaque aigue et chronique chez des patients présentant une hypotension ou des signes d'hypoperfusion malgré un niveau de remplissage adéquat [21].

L'utilisation du Lévosimendan en pédiatrie est décrite depuis 2004, dans le cadre de la chirurgie cardiaque et son utilisation a nécessité une demande d'ATU nominative jusqu'en octobre 2015 date à laquelle ce traitement a obtenu l'AMM [17]. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude évaluant l'effet du Lévosimendan en termes de morbi-mortalité dans le cadre spécifique de la prise en charge des transpositions des gros vaisseaux. Les TGV sont opérées au CHRU de Tours depuis 2009. L'utilisation du Lévosimendan s'est faite secondairement à partir de 2013, majoritairement chez des enfants nécessitant une chirurgie cardiaque avec CEC.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la morbi-mortalité des patients opérés d'une transposition des gros vaisseaux au CHRU de Tours et d'évaluer l'efficacité du Lévosimendan utilisé en per et péri-opératoire. Ce travail permettra également de faire un état des lieux de la prise en charge des TGV dans le service de réanimation pédiatrique du CHRU de Tours.

II - Matériels et méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle évaluant la morbi-mortalité des patients opérés d'une transposition des gros vaisseaux au CHRU de Tours entre Janvier 2009 et Décembre 2019.

Tous les nouveaux nés présentant une TGV simple ou complexe, opérés au cours du premier mois de vie par un switch artériel ont été inclus dans l'étude. Nous avons exclu les patients nécessitant une intervention chirurgicale initiale différente d'un switch artériel (blalock, intervention de Rastelli etc..). Les patients décédés avant ou pendant l'intervention chirurgicale ainsi que les patients ayant nécessité la mise en ECMO avant l'intervention ou avant la remontée du bloc opératoire, ont également été exclus. Deux groupes ont été définis à partir de cette cohorte pour évaluer l'efficacité du Lévosimendan.

Le Lévosimendan était administré sur une voie veineuse centrale à la dose de 0,2 µg/kg/min pendant 24 heures. La perfusion était débutée en per opératoire ou en post opératoire immédiat dans le service de réanimation pédiatrique. L'obtention de ce traitement a nécessité préalablement une demande d'autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATU) jusqu'en octobre 2015. Le Lévosimendan était administré avec d'autres agents inotropiques dont principalement l'adrénaline et la milrinone.

a - Technique chirurgicale :

La technique chirurgicale utilisée pour tous les patients était une réparation anatomique avec la réalisation d'un switch artériel. Le premier temps opératoire, après une sternotomie médiane verticale et le refoulement du thymus, consiste à prélever la partie antérieure du péricarde nécessaire à la reconstruction de la voie pulmonaire ainsi que de contrôler l'ensemble des différents éléments vasculaires (aorte, artère pulmonaire, les branches de l'artère pulmonaire, le canal artériel et la disposition des artères coronaires).

Le deuxième temps opératoire correspond à la mise en place de la circulation extra corporelle à l'aide d'une double canulation dans les veines caves à partir de l'oreillette droite et à la réalisation de la protection myocardique par cardioplégies. Pour les débuts de l'activité, l'équipe de chirurgie cardiaque a opté pour des cardioplégies sanguines chaudes jusqu'en 2015 puis a utilisé plus fréquemment des cardioplégies froides. Ces dernières étaient réalisées de manière répétée durant l'intervention au niveau de la racine de l'aorte ascendante.

La réparation anatomique est débutée après la section du canal artériel et la fermeture par suture directe de la communication inter-auriculaire par atriotomie droite longitudinale. Après clampage de l'aorte, cette dernière est sectionnée 5 mm au dessus de l'origine des artères coronaires alors que l'artère pulmonaire est sectionnée au sommet des commissures de la valve pulmonaire.

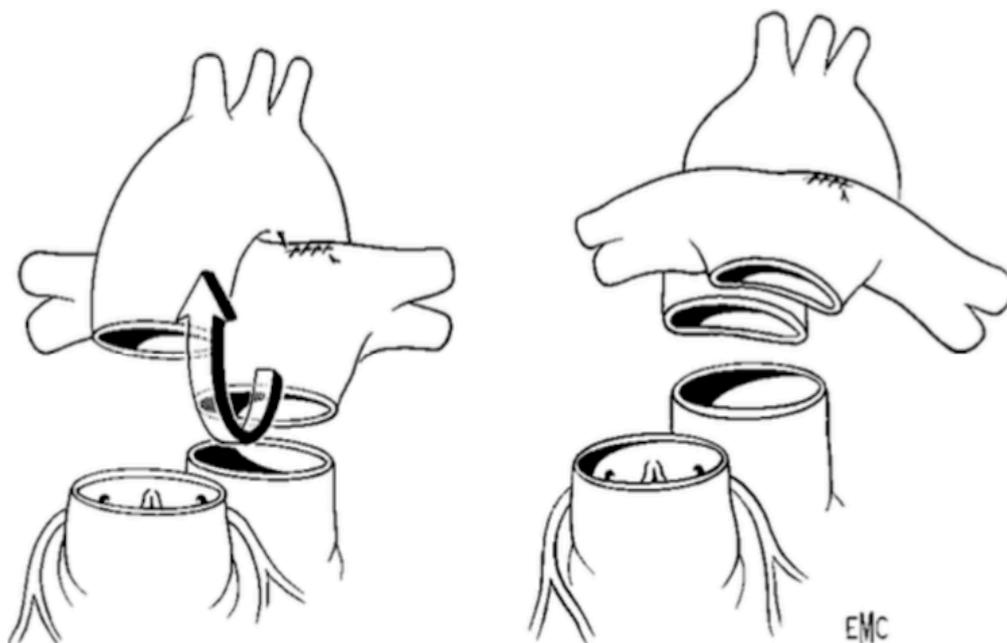


Figure n°4 : Réparation anatomique : les vaisseaux de la base ont été sectionnés. Le prélèvement des artères coronaires est effectué par excision d'une collerette de paroi aortique entourant les ostia coronaires. La réimplantation sera effectuée après réalisation de la suture aortique. Auparavant, la manœuvre de Lecompte a permis de placer la bifurcation pulmonaire en avant de l'aorte ascendante [22].

La manœuvre de Lecompte est alors réalisée et correspond à la libération de toutes les attaches cellulaires des branches pulmonaires et de la face postérieure de la bifurcation pulmonaire pour que celle-ci puisse être attirée et placée en avant de l'aorte ascendante.

Les ostias coronaires sont prélevés et repositionnés selon différentes techniques en fonction de la disposition initiale des coronaires et des gros vaisseaux. La voie aortique est reconstruite par une anastomose termino-terminale entre l'ancien culot pulmonaire et la partie distale de l'aorte ascendante. La voie pulmonaire est reconstruite après reconstitution des sinus de Valsalva à l'aide du péricarde autologue préalablement prélevé en début d'intervention avec la réalisation d'une anastomose entre le nouveau tronc pulmonaire et la bifurcation de l'artère pulmonaire.

b - Données néonatales et per CEC :

Les données néonatales comprenaient la ville, le terme et le poids de naissance, le moment du diagnostic (prénatal ou postnatal), la description de la TGV avec la disposition des coronaires. Les TGV simples étaient définies par la présence d'une discordance ventriculo-artérielle isolée. Les TGV complexes étaient définies par une discordance ventriculo-artérielle associée à toute autre malformation cardiaque telle qu'une communication inter-ventriculaire, une obstruction du ventricule gauche, une anomalie de l'arche aortique ou encore une anomalie du retour veineux. Les artères coronaires étaient considérées comme normales si les artères coronaires droite et gauche naissaient des sinus de Valsalva contigus à ceux de l'artère pulmonaire et avaient un trajet direct pour gagner leurs territoires de distribution (Type I). Les artères coronaires étaient considérées comme anormales si le trajet d'une ou des deux artères coronaires était anormal (Type II, III ou IV). Les éléments de la prise en charge préopératoire initiale ont été répertoriés ainsi que les données per CEC.

c - Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal de cette étude est la définition de la mortalité et de la morbidité post opératoire depuis le début de la prise en charge des TGV au CHRU de Tours. La mortalité et les réopérations précoces sont définies par un décès ou une réopération survenant avant la sortie d'hospitalisation ou dans les 30 jours suivant le jour de l'opération chirurgicale. La mortalité ou réopération tardives sont définies par un décès ou une réopération survenant après la sortie d'hospitalisation et au moins 30 jours après la prise en charge chirurgicale. Les complications lors de l'hospitalisation en réanimation et en unité de soins intensifs ont été recueillies.

d - Critères de jugement secondaires :

La durée de ventilation mécanique invasive et non invasive (VNI, CPAP), la durée d'hospitalisation en réanimation et totale du séjour ainsi que le recours à une fermeture retardée du thorax ont été collégiés. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë a été notée selon la définition AKIN (Acute Kidney Injury Network) [23] (Annexe 1) ainsi que le recours à une épuration extrarénale. Les éléments liés à un syndrome de bas débit cardiaque post opératoire ont été recueillis dont le lactate maximal, les valeurs minimales des NIRS (Near Infrared Spectroscopy) rénale et cérébrale, le pH minimum dans les 24 premières heures de réanimation, la diurèse à H6 et H24, le volume de remplissage à H24 ainsi que le « vasoactive inotropic score » (VIS).

Le VIS était calculé pour tous les patients avec la formule suivante : Dopamine dose + dobutamine dose + (100 x epinephrine dose) + (10 x milirinone dose) + (10,000 x vasopressine dose (U/kg/min)) + (100 x norépinephrine dose) [24].

L'ensemble des données étudiées a été recueilli par l'analyse des dossiers papiers et informatisés des patients.

E - Analyse statistique :

Les variables qualitatives sont décrites soit sous la forme d'un nombre d'individus, soit sous la forme de pourcentage.

L'étude des variables quantitatives est présentée sous la forme de moyenne et d'écart type en cas de distribution normale de la variable définie préalablement par la réalisation d'un Test de normalité d'Agostino et Pearson. Dans les cas d'une distribution non normale, les variables quantitatives sont présentées sous la forme de médiane avec un intervalle de confiance à 95%. Le test paramétrique de Student a été utilisé pour comparer les valeurs moyennes des deux groupes alors que le test non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les médianes des deux groupes. Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Graphpad6. Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs avec un $p < 0,05$.

Notre étude a reçu un avis favorable du groupe éthique du CHRU de Tours (projet de recherche n° 2018 069). Un formulaire d'opposition à l'utilisation des données a été envoyé par voie postale aux familles. Une seule opposition nous a été communiquée.

III - Résultats :

a- Caractéristiques des patients

Soixante trois patients ont été opérés d'une TGV au CHRU de Tours entre mai 2009 et décembre 2019. Nous avons exclu sept patients de l'étude : deux sont décédés avant ou pendant la prise en charge chirurgicale, deux patients ont été mis en ECMO avant la prise en charge chirurgicale, deux patients n'ont pas eu de switch artériel initialement et les parents d'un patient se sont opposés à l'utilisation des données.

Nous avons analysé les données des cinquante six patients restants. Le groupe n'ayant pas reçu de Lévosimendan en per/post opératoire était composé de vingt quatre patients opérés entre mai 2009 et janvier 2015. Le groupe ayant reçu du Lévosimendan était composé de trente deux patients opérés entre décembre 2013 et décembre 2019 (Annexe n°2 - Figure n°5).

Les caractéristiques cliniques et les caractéristiques de la CEC des deux groupes sont présentées respectivement dans le Tableau 1 et dans le Tableau 2. Les caractéristiques cliniques ne sont pas différentes dans les deux groupes mis à part la saturation pré-opératoire qui est légèrement plus élevée dans le groupe Lévosimendan ($87,16\% \pm 0,87$ vs $83,56\% \pm 1,15$, $p=0,016$).

Dans le groupe sans Lévosimendan, dix TGV complexes ont été répertoriées dont neuf étaient associées à une communication interventriculaire isolée (CIV) et une à une coarctation de l'aorte. Dans le groupe avec Lévosimendan, treize TGV complexes étaient répertoriées : dix étaient associées à une CIV isolée, une à une hypoplasie de l'arche aortique, une à une interruption de l'arche aortique et une CIV, et la dernière était associée à une CIV avec un obstacle sous pulmonaire.

Le temps de CEC ($163,5\text{min}$ [$151-192$] vs $184,5\text{min}$ [$168,0-213$], $p= 0,06$) et le temps d'assistance ($56,5\text{min}$ [$48-66$] vs $76,0\text{min}$ [$57-88$], $p=0,018$) sont plus courts dans le groupe avec Lévosimendan. De plus, les patients ont reçu plus de remplissage per CEC (635ml [$387,5-1220$] vs 360ml [$235-450$], $p=<0,0008$) et ont été plus ultrafiltrés ($216,2\text{ml/kg}$ [$129,4-378,6$] vs $94,9\text{ml/kg}$ [$69,5-118,4$], $p=<0,0001$) de manière significative dans le groupe Lévosimendan.

b - Mortalité :

La mortalité précoce est de 8,9% et correspond à 5 décès. La mortalité précoce pendant la période de 2009 à 2014 inclus est de 7,4% et est de 10,3% sur la période de 2015 à 2019. Deux patients sont décédés de défaillance multiviscérale dans un contexte de sténose des artères pulmonaires à J26 et J36 post opératoire. Deux patients sont décédés suite à une dysfonction ventriculaire gauche dans un contexte d'insuffisance coronarienne à J0 et J2 post opératoire. Un patient est décédé d'une défaillance cardiaque secondaire à un trouble du rythme à H2 post opératoire dans un contexte de probable syndrome polymalformatif. Une autopsie a été réalisée et aucun signe de complication post opératoire d'origine chirurgicale n'avait été noté.

La mortalité tardive est de 3,6% et correspond à 2 patients sortis d'hospitalisation et décédés au domicile à J34 et 56 post opératoire sans cause clairement identifiée.

La mortalité dans le groupe sans Lévosimendan est évaluée à 8,3% alors qu'elle est évaluée à 15,6% dans le groupe traité par Lévosimendan ($p=0,69$). La mortalité lors de la réalisation d'un switch artériel isolée est de 2,8%. L'analyse de la mortalité en fonction des anomalies anatomiques et coronaires est présentée dans le Tableau n°3.

c - Reprises chirurgicales

Seize patients soit 28,6% des patients ont nécessité une reprise chirurgicale dans les 6 mois après le switch artériel. Neuf patients soit 16,1% des patients ont été réopérés lors de leur hospitalisation en réanimation. Trois patients (5,4%) ont eu une plastie des artères pulmonaires dans le cadre de sténoses serrées des artères pulmonaires, deux patients (3,6%) ont eu un pontage ou une plastie des artères coronaires suite à un infarctus du myocarde, trois patients (5,4%) ont eu une phréno-plicature dans le cadre d'une parésie diaphragmatique symptomatique avec difficultés de sevrage à la ventilation non invasive. Un patient a été repris au bloc opératoire pour une cure de recoarctation et un pour la pose d'un pacemaker dans le cadre d'un bloc auriculo-ventriculaire de type III. Sept patients ont eu une réintervention dans les 6 mois après leur sortie d'hospitalisation soit 12,5%. Quatre patients (7,1%) ont eu une plastie ou la pose d'un stent des artères pulmonaires et trois patients (5,3%) ont eu un pontage ou une plastie des artères coronaires suite à un infarctus du myocarde.

Le nombre de reprises chirurgicales n'était pas statistiquement différent entre les groupes traités avec ou sans Lévosimendan.

d - Evolution précoce clinique et biologique post opératoire :

La comparaison de l'ensemble des caractéristiques cliniques et biologiques post opératoire est présentée dans le Tableau n°4.

Le durée de ventilation mécanique est plus courte dans le groupe traité par Lévosimendan (73 heures [50,75-165] vs 138 heures [117 -173], $p= 0,0038$).

La médiane de durée d'hospitalisation en réanimation est de 8 jours dans le groupe contrôle et de 7 jours dans le groupe Lévosimendan ($p=0,4$). La médiane de durée totale d'hospitalisation est de 16 jours, sans différence significative entre les deux groupes.

Au sujet des marqueurs indirects de syndrome de bas débit cardiaque, les remplissages vasculaires dans les 24 premières heures en réanimation étaient moindre dans le groupe Lévosimendan (45 ml/kg [20-70] vs 70 ml/kg [40-90], $p=0,05$). Le VIS était également moins important dans le groupe Lévosimendan sans que ce résultat soient statistiquement significatif (8,5 [6,08 -18] vs 12,6 [10-20], $p=0,06$). Aucune différence n'a été mise en évidence au niveau des lactates et de la diurèse à 6h et 24h post opératoire.

Le recours à la dialyse péritonéale est plus fréquent dans le groupe contrôle que dans le groupe traité par Lévosimendan (23 vs 16 ; $p<0,0003$). Le bilan entrées-sorties des patients traités par Lévosimendan est significativement plus négatif que dans le groupe contrôle (-70,95ml/kg/24h $\pm 14,85$ vs -7,11ml/kg/24h $\pm 13,3$, $p=0,003$) avec une valeur de créatinine maximale post opératoire plus basse (73,5 μ mol/L [65-84] vs 86,5 μ mol/L [75 -101], $p=0,018$) alors que la créatinine pré opératoire est significativement plus élevée dans le groupe contrôle (57,13 μ mol/L $\pm 2,86$ vs 39,94 μ mol/L $\pm 1,86$, $p<0,0001$).

La troponine maximale, la PCT maximale et le BNP maximal n'ont pas pu être évalués du fait d'un changement de technique durant la période de l'étude rendant impossible la comparaison des deux groupes.

e - Complications en réanimation

L'ensemble des complications survenues en réanimation est présenté dans le Tableau n°5 (Annexe n°7). Quinze patients soit 26,8% ont présenté une infection lors de l'hospitalisation en réanimation. Les deux infections les plus fréquentes étaient les infections sur cathéters centraux (8,9%) et les infections cutanées de la cicatrice de sternotomie (8,9%). Les complications cardiaques les plus fréquentes sont les troubles du rythme pour 26,8% des patients, l'hypertension artérielle pulmonaire pour 19,6% des patients et les infarctus du myocarde pour 8,9% des patients. Sept patients (12,5%) ont présenté une parésie diaphragmatique, complication fréquente suite à un switch artériel.

IV – Discussion

a- Mortalité et reprises chirurgicales :

Notre étude nous a permis d'évaluer la morbi-mortalité postopératoire des transpositions des gros vaisseaux opérées par switch artériel depuis le début de notre activité.

La mortalité précoce dans notre étude est évaluée à 8,9%. Dans la littérature, la mortalité précoce est évaluée entre 2,2% et 13,5% en fonction des études [25-35]. Popov et al. et Atalay et al. publient des mortalités précoces de respectivement 13,5% et 5% pour leur centre de petite taille avec moins de 60 TGV opérées sur 10 ans. Certains centres avec plus de 20 ans d'expérience publient une mortalité entre 1 et 2% pour les formes simples de TGV sur leurs dernières années [30, 31, 35]. Par ailleurs, si on considère la mortalité précoce pour la réalisation d'un switch artériel simple, les résultats sont satisfaisants. La mortalité est de 2,8% et tout à fait comparable à la littérature [27, 30, 31, 34, 35]. Il en est de même pour la prise en charge des formes simples ne présentant ni de mismatch commissural, ni de discongruence de vaisseaux, ni de coronaire anormale puisque aucun de ces patients n'est décédé. Plusieurs éléments peuvent expliquer cette mortalité précoce élevée. Premièrement, cette étude reflète les résultats d'une activité dès son commencement en 2009 avec une équipe de chirurgiens et de réanimateurs peu expérimentés dans la prise en charge des TGV. Il faut donc prendre en compte la courbe d'apprentissage des chirurgiens et noter les changements de chirurgiens durant la durée de l'étude. Deuxièmement, le nombre de TGV opérées dans notre centre est relativement faible par rapport à d'autres centres avec une variation importante du nombre d'opérations réalisées en fonction des années passant de 2 à 12 par an [37]. Le nombre de TGV complexes est plus important dans notre cohorte (41%) que dans les autres études où la proportion de TGV complexes se situe entre 30 et 35% [25, 26, 30, 31]. Il en est de même pour le nombre de sujets présentant des coronaires anormales évalué à 36% dans notre étude contre 10 à 20 % dans la littérature. Les anomalies coronaires sont considérées par plusieurs auteurs comme étant un facteur de risque de mortalité [28,36]. Enfin, il faut également prendre en considération la possible présence de biais de publication. En effet, il existe peu de centres de faible activité qui publient leurs résultats. On peut noter que nous n'avons trouvé qu'une seule étude française parue en 2006, publiant une réduction de la mortalité précoce des TGV opérés d'un switch artériel de 12,3% à 5,5% avec une mortalité des TGV simples évaluée à 4,4% [34].

Certains facteurs de risque de mortalité préopératoire sont bien connus comme le faible poids de naissance (<2,5kg) ou la prématurité. Aucun de nos enfants n'avait un poids inférieur à 2,5kg et le pourcentage d'enfants nés prématurément était peu important. O'Byrne et al., dans une étude rétrospective multicentrique incluant 2159 enfants opérés d'une TGV en période néonatale entre 2010 et 2015 et montrent que la réalisation d'un switch artériel après l'âge de 6 jours est un facteur de risque de mortalité. La médiane dans notre étude est de 8 jours mais avec une tendance à opérer les enfants de plus en plus tôt. La réalisation d'une manœuvre de Rashkind serait un facteur protecteur de mortalité, 80,4% de nos enfants ont bénéficié de cette manœuvre à la naissance [33]. La saturation préopératoire est en moyenne de 85% et témoigne d'une hypoxie modérée de nos patients en préopératoire, également facteur protecteur. Le facteur de risque de mortalité majeur en péri-opératoire reste le temps de CEC. La médiane du temps de CEC dans notre étude est de 177,5 minutes. Ces résultats sont meilleurs que dans certaines études qui publient des médianes de temps de CEC à 196,5 minutes et 231,5 minutes [26,28]. La médiane du temps de clampage de notre étude est de 98,5 minutes et est comparable à plusieurs études [26, 29, 30]. Vida et al. publient, dans une étude très récente, une médiane de temps de CEC à 140 minutes avec un temps de clampage à 72 minutes [31]. Nous n'avons pas retrouvé dans les publications sur la mortalité des TGV la médiane du temps d'assistance ou de la quantité d'ultrafiltration per CEC.

Nous retrouvons une mortalité très élevée chez les patients opérés d'un switch artériel associé à une fermeture de CIV. Le nombre de patients dans ce sous-groupe est faible et peut, en partie, expliquer ces résultats. Par ailleurs, le temps de CEC et le temps d'assistance étaient comparables aux autres patients. Les autres anomalies anatomiques et coronaires n'étaient pas plus fréquentes dans ce sous-groupe et n'expliquent donc pas cette mortalité plus élevée. Il n'y avait pas dans ce groupe de différence sur les facteurs de risque préopératoires tels que le poids de naissance, le nombre d'enfants prématurés, la réalisation d'une manœuvre de Rashkind ou encore le moment de la réalisation du switch artériel.

La mortalité tardive est évaluée à 3,6% et est comparable aux résultats de plusieurs études [25-26]. La mortalité au cours de notre étude a eu tendance à augmenter car elle est passée de 7,4% à 10,3% entre la période de 2009/2014 et 2014/2019 alors que dans la plupart des études la mortalité a tendance à diminuer [25-27, 31]. Ces résultats peuvent, en partie, être expliqués par le nombre faible de TGV opérées dans notre centre, le changement de chirurgiens sur la période de l'étude et un nombre plus important de TGV avec coronaires anormales sur la période 2014/2019.

Les reprises chirurgicales sont fréquentes car elles concernent 28,6% des patients de l'étude. La majorité des reprises chirurgicales sont secondaires à un infarctus du myocarde ou à une sténose serrée des artères pulmonaires. Le nombre de reprises chirurgicales est moins fréquent dans la littérature allant de 3,3% à 16,9% en fonction des études [25, 28, 29, 30, 31]. Les réopérations réalisées précocement lors de l'hospitalisation initiale concernent 16,1% des patients. Ce résultat est comparable avec l'étude de Shim et al qui publie 18,6% de réopérations précoces [28]. Le pourcentage de plicature phrénodiaphragmatique est identique avec 3,5% des patients opérés pour cette indication. Néanmoins, aucune reprise chirurgicale n'est mentionnée pour une sténose des artères pulmonaires et seulement 0,7% ont nécessité une plastie ou pontage coronarien précoce. A contrario, on dénombre dans notre étude 5,4% de plastie pulmonaire et 3,6% de plastie des coronaires précoces. Deux autres études publient des taux de réopérations précoces à 11,7% et 4,5% sans reprise chirurgicale au niveau des artères pulmonaires et seulement 1,5% de plastie des coronaires [29, 31].

Nos résultats sur les reprises chirurgicales dans les 6 mois qui ont suivi la sortie d'hospitalisation sont difficiles à comparer à la littérature. En effet, les études qui évaluent l'incidence des réinterventions ont souvent un recul par rapport à l'opération beaucoup plus long allant de 10 à 20 ans.

b - Critères de jugement secondaire

Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence une diminution de la durée d'hospitalisation en réanimation ou totale depuis l'utilisation du Lévosimendan. Nous pouvons noter que les durées d'hospitalisation sont tout à fait comparables à d'autres études récentes présentant avec des durées variant de 4 à 8,8 jours en réanimation et de 14 à 25 jours sur une hospitalisation totale [28, 30-31].

Le temps de ventilation mécanique est significativement plus court dans le groupe Lévosimendan avec une médiane de 73 heures (vs 138 heures dans le groupe sans Lévosimendan). Les résultats obtenus dans le groupe Lévosimendan sont identiques à plusieurs études [38, 39]. Christmann et al ont étudié l'évolution de leurs patients opérés d'une TGV simple en période néonatale entre 2009 et 2016. La durée de ventilation mécanique est en moyenne de 72h [39]. Ce résultat peut être expliqué par différents facteurs. Tout d'abord, la fermeture du thorax retardée était beaucoup moins fréquente dans le groupe Lévosimendan. Le thorax était systématiquement laissé ouvert dans les premières années de prise en charge des TGV pour diminuer le risque d'instabilité hémodynamique post opératoire

devant des temps de CEC relativement longs et le risque d'étirement coronaire. L'expérience des chirurgiens et la réduction des temps de CEC ont participé à la stabilité hémodynamique post opératoire et à la possibilité de fermeture du thorax avant la prise en charge en réanimation. Un changement de management peut également en partie expliquer le temps de ventilation mécanique plus long dans le groupe sans Lévosimendan. En effet, jusqu'en 2011, les patients étaient directement extubés en ventilation spontanée sans bénéficier de ventilation non invasive du fait de la durée de ventilation mécanique plus prolongée. Le recours à la VNI a été beaucoup plus fréquent par la suite. L'âge plus précoce de réalisation du switch artériel dans le groupe Lévosimendan peut également expliquer le temps de ventilation mécanique plus court. Ahlstrom et al publie des temps de ventilation mécanique de 42h voire moins si le patient était opéré dans les 7 premiers jours de vie. Dans cette étude, malgré une extubation plus précoce, la ventilation non invasive n'était utilisée que pour seulement 14,9% des patients. [40]. Varghese et al. proposent une extubation immédiate après la réalisation d'un switch artériel en période néonatale. Il montre que cette pratique est efficace et sûre. Elle permet la diminution significative du temps d'hospitalisation en réanimation sans augmenter le taux de réintubation. Les patients bénéficiant d'une extubation immédiate au bloc opératoire sont ceux ayant un temps de CEC et de clampage aortique respectivement inférieure à 173 minutes et 86 minutes [41].

Aucune étude pédiatrique n'a montré une diminution de la durée d'hospitalisation ou de la durée de ventilation mécanique après l'utilisation de Lévosimendan en post chirurgie cardiaque. Wang and al., dans un essai clinique pédiatrique randomisé et contrôlé Lévosimendan vs placebo incluant 187 enfants de moins de 4 ans opérés d'une cardiopathie congénitale n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes en terme de mortalité, temps d'hospitalisation ou de ventilation mécanique [42]. Une méta-analyse reprenant les 5 essais contrôlés randomisés évaluant le Lévosimendan en chirurgie cardiaque pédiatrique jusqu'en 2016 n'a pas réussi à montrer de différence sur ces critères de jugement [43].

c - Syndrome de bas débit cardiaque

Le syndrome de bas débit cardiaque ou low cardiac output syndrome (LCOS) est une dysfonction ventriculaire gauche secondaire à une ischémie myocardique et à une activation d'une cascade inflammatoire secondaire à la CEC. Cette complication est d'autant plus fréquente chez les nouveaux nés du fait de leur faible réserve myocardique. Il est difficile chez l'enfant d'évaluer le LCOS. La définition est clinico-biologique avec une augmentation du lactate, une diminution de la diurèse et une diminution de la SvO₂ [44].

Il nous a été difficile rétrospectivement de mesurer le nombre de LCOS compliquant la prise en charge des TGV mais nous voulions mesurer de manière indirecte l'effet potentiel du Lévosimendan sur les différents marqueurs du LCOS. Nous n'avons pas montré de différence significative entre les deux groupes tant sur le pH minimum que sur le lactate maximum au cours des 24 premières heures de prise en charge en réanimation. La diurèse dans les 6 et 24 premières heures en réanimation est plus élevée dans le groupe Lévosimendan sans que la différence soit statistiquement significative. Le VIS maximal dans les 24 premières heures est également plus bas dans le groupe Lévosimendan mais sans différence significative. Ricci et al., dans un essai clinique randomisé contrôlé Lévosimendan vs traitement standard administré en préopératoire incluant des nouveaux nés opérées d'une cardiopathie congénitale n'ont pas réussi à montrer une diminution de survenue du LCOS. Néanmoins, ils montrent une diminution significative du lactate à l'admission en réanimation, une meilleure fraction d'éjection et un VIS inférieure à l'admission puis à 6h et 12h après l'admission en réanimation [45]. Momeni et al. ont comparé dans un essai clinique randomisé l'efficacité du Lévosimendan versus la milrinone chez des enfants de moins de 5 ans opérés d'une cardiopathie congénitale sous CEC. Aucune différence sur l'évolution du lactate n'a été démontrée à H6, H12, H24 ou H48 après l'intervention mais l'index de taux de pression reflétant la consommation d'oxygène était significativement plus bas dans le groupe traité par Lévosimendan [46]. Une étude rétrospective plus récente, incluant des enfants présentant un LCOS dans les 48h après la chirurgie cardiaque, montre que l'initiation du traitement par Lévosimendan permet une augmentation significative de la diurèse, de la SvO₂ et une diminution du VIS et du lactate [47].

Chez l'adulte, la prévention du LCOS postopératoire par l'utilisation du Lévosimendan reste controversée. Plusieurs essais contrôlés randomisés contre placebo montrent une diminution du LCOS après chirurgie cardiaque chez des patients présentant une dysfonction sévère du ventriculaire gauche [48, 49]. Ces résultats sont confirmés par certaines méta-analyses récentes sur le sujet [50-51]. Cholley et al., dans un essai clinique récent randomisé contrôlé contre placebo, ont échoué à montrer une diminution du LCOS avec l'utilisation du lévosimendan chez des adultes opérés sous CEC avec une fraction d'éjection inférieure à 40%. Il faut noter que la dose de Lévosimendan utilisée était faible (0,1µg/kg/min) et que le nombre de patient inclus était inférieur à celui prévu initialement par les investigateurs pouvant expliquer l'absence de différence entre les deux groupes [52].

d - Epuration extra rénale et insuffisance rénale.

Nous avons montré que le recours à la dialyse péritonéale a été significativement moins fréquent dans le groupe Lévosimendan. Nous pouvons expliquer ces résultats par plusieurs éléments. Tout d'abord, les pratiques ont évolué. La dialyse péritonéale était initialement systématiquement débutée du fait des temps de CEC longs, facteur de risque majeur d'insuffisance rénale postopératoire. Avec la diminution du temps de CEC, la fermeture de thorax plus fréquente au bloc opératoire et l'augmentation de l'expérience de l'équipe, le cathéter de dialyse n'était mis en place que si les doses d'inotropes étaient élevées et si la diurèse peropératoire était trop faible. Ozker et al, décrivent leur expérience de l'utilisation de la dialyse péritonéale suite à un switch artériel en période néonatale. Tous les patients avaient un cathéter de dialyse péritonéale posé au bloc opératoire et la dialyse péritonéale était démarrée si une oligo-urie persistait malgré l'augmentation des diurétiques et l'ajustement des inotropes, devant un bilan entrées-sorties positif ou devant des signes de LCOS. Ils montrent que l'utilisation de la dialyse péritonéale est efficace pour négativer le bilan entrées-sorties mais que son utilisation augmente significativement le temps d'hospitalisation et le temps de ventilation mécanique [53].

L'insuffisance rénale est une des complications les plus fréquentes survenant dans la suite d'une chirurgie cardiaque néonatale. Elle est évaluée entre 30 et 50% en fonction de l'âge de l'enfant et du type de chirurgie [54-56]. Cette complication est associée à une durée de ventilation et d'hospitalisation plus longues [56]. Le Lévosimendan aurait des vertus néo-protectrices suggérées par plusieurs modèles animaux du fait de ses propriétés vasodilatatrices par l'activation des canaux potassiques, ses propriétés anti inflammatoires et anti-oxydantes [57-58]. En pratique clinique, plusieurs études montrent que le Lévosimendan augmente la filtration glomérulaire et diminue les valeurs de créatinine chez des adultes insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection inférieure à 40% et avec une insuffisance rénale initiale modérée [59-61]. Il existe peu d'études étudiant l'effet du Lévosimendan sur la fonction rénale en post chirurgie cardiaque. Baysal et al. montrent, dans une étude contrôlée randomisée Lévosimendan vs traitement inotropique standard, chez des adultes opérés d'une valve mitrale avec une fraction d'éjection basse, que la créatinine post opératoire est plus basse et la clairance glomérulaire plus élevée dans le groupe Lévosimendan [62]. Plus récemment, Zangrillo et al. montrent une diminution de l'incidence de l'insuffisance rénale postopératoire dans une étude randomisée contrôlée Levosimendan vs placebo chez des adultes opérées d'une valve mitrale et présentant une dysfonction ventriculaire et une insuffisance rénale préopératoire [63]. Un essai clinique, LEVOAKI, est actuellement en cours et évalue l'hémodynamique rénale ainsi que la fonction rénale dans la chirurgie

cardiaque chez l'adulte. Plusieurs méta-analyses chez l'adulte suggèrent que le Lévosimendan diminue l'incidence de l'insuffisance rénale postopératoire. [50, 64-66].

En pédiatrie, un seul essai clinique, à notre connaissance, a été publié sur le sujet. Il évalue le Lévosimendan vs la milrinone sur l'incidence de l'insuffisance rénale en post chirurgie cardiaque chez 72 enfants, âgés de 1 mois à 1 an, opérés pour une CIV, CAV ou tétralogie de Fallot. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes tant sur l'évolution de la créatinine que sur l'incidence de l'insuffisance rénale post opératoire [67]. Dans notre étude, l'insuffisance rénale post opératoire est plus fréquente dans le groupe Lévosimendan si on considère la définition du groupe AKIN. La première explication semble être le recours significativement moins fréquent à l'épuration extrarénale dans le groupe Lévosimendan pouvant expliquer l'augmentation moins importante de la créatinine au décours de la chirurgie. Deuxièmement, la créatinine pré-opératoire dans le groupe contrôle est significativement plus élevée et cela pourrait avoir une incidence sur l'augmentation de la créatinine au décours de la chirurgie.

Si nous considérons seulement la valeur de créatinine maximale post chirurgicale, celle-ci est significativement plus basse dans le groupe traité par Lévosimendan. Ce résultat est d'autant plus remarquable que le recours à l'épuration extra rénale dans ce groupe était significativement moins fréquent. De plus, le bilan entrées-sorties est nettement plus négatif dans le groupe Lévosimendan. Ce résultat peut être expliqué par une meilleure stabilité hémodynamique en post opératoire comme en témoignent les valeurs plus faibles du VIS et du remplissage dans les 24 premières heures en réanimation et pourrait être lié à l'augmentation du remplissage per CEC, à l'utilisation de doses plus élevées de furosémide et à l'action du Lévosimendan par vasodilatation sur les vaisseaux rénaux.

L'interprétation des résultats concernant la fonction rénale postopératoire chez les nouveaux nés est complexe. Il n'existe pas de définition consensuelle de l'insuffisance rénale néonatale. L'utilisation des définitions des différents groupes de travail tel que AKIN, KDIGO, pRIFLE n'est probablement pas adaptée en période néonatale que ce soit sur l'augmentation de la créatinine de base ou sur la diurèse. En effet, dans cette période, la fonction rénale est en constante évolution. Le débit de filtration glomérulaire ne fait qu'augmenter dans les premières semaines de vie passant de 20 ml/min/1,73m² à une semaine de vie à 40 ml/min/1,73 m² à un mois de vie. La créatinine reflète surtout la créatinine maternelle. De plus, l'insuffisance rénale aigüe néonatale se présente le plus souvent avec une diurèse conservée. Enfin, la réabsorption tubulaire est plus importante et peut être à l'origine de la créatinine plasmatique plus élevée chez le nouveau-né.

e - Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective avec un faible nombre de sujets. La prise en charge des TGV a évolué depuis le début de leur prise en charge en 2009 tant dans leur prise en charge néonatale, chirurgicale et en réanimation pédiatrique. Plusieurs chirurgiens ont opéré les TGV durant les 10 années de l'étude. Ces derniers éléments sont à l'origine de biais incontestables dans la comparaison de nos groupes traités en réanimation avec ou sans Lévosimendan. Il y a eu également des changements de technique de mesure pour plusieurs valeurs biologiques au cours de ces années rendant impossible l'interprétation de ces variables. C'était le cas pour trois valeurs biologiques dont le BNP, la troponine et la PCT.

Nous pouvons ajouter que le nombre de sujets dans chaque groupe n'était pas tout à fait identique et a pu induire un biais d'interprétation. Le Lévosimendan était toujours associé à deux autres inotropes qu'étaient l'adrénaline et la milrinone. La décroissance et l'arrêt de ces inotropes étaient laissés à l'appréciation des réanimateurs et pouvaient être un biais confondant dans notre étude. Une analyse multivariée des résultats aurait pu être intéressante du fait de la présence de nombreux facteurs confondants. Nous n'avons pas réalisé ces analyses principalement du fait du nombre faible de sujets inclus dans l'étude.

Notre étude est la première, à notre connaissance, évaluant l'efficacité du Lévosimendan per/post opératoire dans la prise en charge des TGV. Le Lévosimendan est un inotrope très prometteur d'un point de vue théorique avec l'ensemble de ses propriétés anti-inflammatoire, anti-oxydant et anti-ischémique. Néanmoins, les études cliniques sur le sujet sont souvent contradictoires notamment dans le cadre de la chirurgie cardiaque. Les populations étudiées sont souvent très hétérogènes avec des prises en charge de plusieurs maladies cardiaques dont les maladies valvulaires, les maladies coronariennes ou encore des cardiopathies congénitales chez l'enfant avec un nombre de sujets relativement faible. Les études chez les adultes suggèrent que l'efficacité du Lévosimendan peut être différente en fonction de la dysfonction cardiaque initiale qu'il est donc nécessaire de définir de manière précise pour que toutes les études utilisent les mêmes définitions. La dose et le timing de l'utilisation du Lévosimendan semblent également être deux facteurs fondamentaux pouvant expliquer les différences de résultats dans ces études.

V - Conclusion :

Notre étude a montré que la mortalité des transpositions des gros vaisseaux simples est comparable à d'autres centres même de plus grande taille en ce qui concerne les formes simples. Le nombre de réopérations précoces et dans les 6 premiers mois postopératoire lié à des infarctus du myocarde ou des sténoses serrées des artères pulmonaires est important. La durée de ventilation mécanique est moins longue dans le groupe Lévosimendan avec peut-être une durée de ventilation non invasive pouvant être réduite. Le recours à la dialyse et à une fermeture retardée du thorax est moins fréquent dans le groupe Lévosimendan du fait principalement de l'augmentation de l'expérience dans la prise en charge des TGV de l'équipe médico-chirurgicale. L'utilisation du Lévosimendan dans le cadre de la chirurgie cardiaque pourrait apporter un bénéfice sur la prévention de l'insuffisance rénale aigue post opératoire et une meilleure stabilité hémodynamique. La réalisation d'essais cliniques contrôlés, randomisés est nécessaire pour soutenir cette hypothèse. Un recueil national d'utilisation du Lévosimendan est en train d'être mis en place.

VI - Bibliographie :

1. Samánek M, Slavík Z, Zborilová B, Hrobonová V, Vorísková M, Skoránek J. Prevalence, treatment, and outcome of heart disease in live-born children : a prospective analysis of 91,823 live-born children. *Pediatr Cardiol.* 1989 ; 10 : 205-11.
2. Martins P, Castela E. Transposition of the great arteries. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 ; 13 : 3 : 27.
3. Cloarec S, Magontier N, Vaillant MC, Paillet C, Chantepie A. Prevalence and distribution of congenital heart diseases in Indre-et-Loire. Evaluation of prenatal diagnosis (1991-1994). *Arch Pediatr.* 1999 ; 6(10) : 1059–1065.
4. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, Thioulin AC, Jouannic JM, Magnier S, Goffinet, F. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects : A population-based study. *Heart.* 2012 ; 98(22) : 1667–1673.
5. Brickners ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. *N Engl J Med.* 2000 ; 342 (4) : 256-63.
6. Bonnefoy R, Poinsot J, Vaillant MC, Chantepie A. Évolution du diagnostic anténatal des cardiopathies congénitales entre 1991 et 2005 dans une population limitée au département d'Indre-et-Loire. *Arch Pediatr.* 2011 ; 18(5) : 512–517.
7. Séguéla PE, Roubertie F, Kreitmann B, Mauriat P, Tafer N, Jalal Z, Thambo JB. Transposition of the great arteries : Rationale for tailored preoperative management. *Archives of Cardiovascular disease.* 2017 ; 110 : 124-134.
8. Files MD, Arya B. Preoperative, Physiology, Imaging and Management of Transposition of Great Arteries. *Seminars in cardiothoracic and vascular Anesthesia.* 2015 ; 1-13.
9. Jatene AD, Fontes VF, Souza LCB, et al. Successful anatomic correction of transposition of the great arteries. A preliminary report. *Arg Bros Cardiol.* 1975 ; 28 : 46.
10. Anderson BR, Ciarleglio AJ, Hayes DA, Quaegebeur JM, Vincent JA, Bacha EA. Earlier arterial switch operation improves outcomes and reduces costs for neonates with transposition of the great arteries. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014 ; 63(5) : 481–487.
11. Séguéla PE, Tafer N, Thambo JB, Mauriat P. Utilisation du levosimendan chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie.* 2016 ; 23(8) : 848–856.
12. Silvetti S, Silvani P, Azzolini ML, Dossi R, Landoni G, Zangrillo A. A Systematic Review on Levosimendan in Paediatric Patients. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015 ; 13(1) : 128–133.
13. Leow EH, Chan YH, Na YH, Lim JKB, Nakao M, Lee JH. Prevention of Acute Kidney Injury in Children Undergoing Cardiac Surgery : A Narrative Review. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2018 ; 9(1) : 79-90.

14. Angeli E, Formigari R, Pace Napoleone C, Oppido G, Ragni L, Picchio FM, Gargiulo G. Long-term coronary artery outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 ; 38(6) : 714-20.
15. Lechat P, Eugène M, Komajda M. Mécanisme de la contractilité cardiaque. *Medecine/sciences*. 1986 ; 2 : 73-80.
16. Pathak A, Mpharm ML, Vaccaro A, Senard JM, Pharmed FD. Pharmacology of levosimendan : inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *Journal of clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2013 ; 341–349.
17. Turanlahti M, Boldt T, Palkama T, Antila S, Lehtonen L, Pesonen E. Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2004 ; 5 : 457-62.
18. Stroethoff M, Bunte S, Raupach A, Van de Snepscheut M, Torregroza C, Heinen A, Mathes A, Hollman MW, Huhn R, Sixt SU. Impact of Ca²⁺-Sensitive Potassium Channels in Levosimendan-Induced Postconditioning. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019 ; 33(5) : 581-588.
19. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2004 ; 93 : 1309.
20. Farmakis D, Alvarez J, Gal TB, Brito D, Fedele F. 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*. 2016 ; 222 : 303-312.
21. Papp Z, Édes I, Fruhwald S, Hert SG, De Salmenperä M, Leppikangas H, Follath F. Levosimendan : Molecular mechanisms and clinical implications. Consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *International Journal of Cardiology*. 2012 ; 159 (2) : 82–87.
22. Serraf A, Belli E, Planché C. Traitement chirurgical de la transposition des gros vaisseaux. *Encyclopédie médico-chirurgicale*. 2014 ; 42 – 817.
23. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network : report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007 ; 11(2) : R31.
24. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, Charpie JR, Hirsch JC. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2010 ; 11(2) : 234-8.
25. Fricke TA, d'Udekem Y, Richardson M, Thuys C, Dronavalli M, Ramsay JM, et al. Outcomes of the arterial switch operation for transposition of the great arteries : 25 years of experience. *Ann Thorac Surg*. 2012 ; 94(1) : 139–45.
26. Popov AF, Tirilomis T, Giesler M, Oguz Coskun K, Hinz J, Hanekop GG, et al. Midterm results after arterial switch operation for transposition of the great arteries : a single centre experience. *J Cardiothorac Surg*. 2012 ; 7:83.

27. Xiao Y, Zhang P, Su W, Dong N. Early and mid-term follow-up of patients receiving arterial switch operation : a single-center experience. *J Thorac Dis.* 2018 ; 10 (2) : 732-739.
28. Shim M, Jun T, Yang J, Park PW, Kang IS, Huh J, Song JY. Current expectations of the arterial switch operation in a small volume center : a 20-year, single-center experience. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2016 ; 11-34.
29. Atalay A and Gocen U. Early and midterm results of the arterial switch operation : A 9-Year, single center experience. *The Heart Surgery Forum.* 2017 ; 15-18.
30. Jacobs JP, Jacobs ML, Mavroudis C, Chai PJ, Tchervenkov CI, Lacour-Gayet FG, Quintessenza JA. Transposition of the Great Arteries : Lessons learned about patterns of practice and outcomes from the Congenital Heart Surgery Database of the Society of Thoracic Surgeons. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery.* 2011 ; 2(1) : 19-31.
31. Vida VL, Triglia LT, Zanotto L. Arterial switch operation for transposition of the great arteries : A single centre 32 year expérience. *J Card Surg.* 2019 ; 1-8.
32. Khairy P, Clair M, Fernandes S.M, Blume E.D, Powell A.J, Newburger J.W. Cardiovascular outcomes after the arterial switch operation for D-Transposition of the Great Arteries. *Circulation.* 2012 ; 331-339.
33. O'Byrne ML, Glatz AC, Song L, Griffis HM, Millenson ME, Gillespie MJ et al. Association between variation in preoperative care before arterial switch operation and outcomes in patients with transposition of the great arteries. *Circulation.* 2018 ; 138(19) : 2119-2129.
34. Ghez O, Fraisse A, Blayac D, Ughetto F, Aubert F, Kalfa D, Voisin M, Kreitmann B, Metras D. Medium and long-term results of anatomical correction of transposition of the great arteries in Marseille. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2006 ; 99(5) : 446-51.
35. Griffiths ER, Pinto NM, Eckhauser AW, Al-Dulaimi R, Presson AP, Bailly DK, Burch PT. Differences in clinical outcomes and cost between complex and simple arterial switches, *Cardiol Young.* 2018 ; 28(1) :134-141.
36. Moll M, Michalack KW, Sobczak-Budlewska K, Moll JA, Kopala M, Szymczyk K, Dryżek P, Moll JJ. Coronary artery anomalies in patients with Transposition of the Great Arteries and their impact on postoperative outcomes. *Ann Thoracic Surg.* 2017 ; 104 : 1620-1628.
37. Karamlou T, Jacobs ML, Pasquali S, He X, Hill K, O'Brien S, et al. Surgeon and center volume influence on outcomes after arterial switch operation: analysis of the STS Congenital Heart Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2014 ; 98(3) : 904-11.
38. Wheeler DS, Dent CL, Manning PB, Nelson DP. Factors prolonging length of stay in the cardiac intensive care unit following the arterial switch operation. *Cardiol Young.* 2008 ; 18(1) : 41-50.

39. Christmann M, Wipf A, Dave H, Quandt D, Niesse O, Deisenberg M, Hersberger M, Kretschmar O, Knirsch. Risk factor analysis for a complicated postoperative course after neonatal arterial switch operation : The role of troponin T. *Congenit Heart Dis.* 2018 ; 13(4) : 594-601.
40. Ahlström L, Odermarsky M, Malm T, Johansson Ramgren J, Hanseus K, Liuba P. Surgical age and morbidity after arterial switch for Transposition of the Great Arteries. *Ann Thorac Surg.* 2019 ; 108(4) : 1242-1247.
41. Varghese J, Kutty S, Bisselou Moukagna KS, Craft M, Abdullah I, Hammel JM. Five-year experience with immediate extubation after arterial switch operations for transposition of great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 ; 51(4) : 728-734.
42. Wang A, Cui C, Fan Y, Zi J, Zhang J, Wang G, Wang, J. Prophylactic use of levosimendan in pediatric patients undergoing cardiac surgery : a prospective randomized controlled trial. *Critical Care.* 2019 ; 1–11.
43. Hummel J, Rücker G, Stiller B. Prophylactic levosimendan for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in paediatric patients undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 ; 8.
44. Nordness MJ, Westrick AC, Chen H, Clay MA. Identification of Low Cardiac Output Syndrome at the Bedside : A pediatric cardiac intensive care unit survey. *Crit Care Nurse.* 2019 ; 39(2) : e1-e7.
45. Ricci Z, Favia I, Chiara LD, Cogo PE. Levosimendan infusion in newborns after corrective surgery for congenital heart disease : randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2012 ; 38(7) : 1198-204.
46. Momeni M, Rubay J, Matta A, Rennotte M. Levosimendan in Congenital Cardiac Surgery : A randomized, double-blind clinical trial. *YJCAN.* 2011 ; 25(3) : 419–424.
47. Amiet V, Perez MH, Longchamp D, Boulos-Ksontini T, Natterer J, Plaza-Wuthrich S, Cotting J, Di Bernardo S. Use of Levosimendan in postoperative setting after surgical repair of congenital heart disease in children. *Pediatric Cardiology.* 2018 ; 39 : 19–25.
48. Mehta RH, Leimberger JD, Van Diepen S, *et al.* Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2017 ; 376 : 2032-42.
49. Levin R, Degrange M, Del Mazo C, *et al.* 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 by-pass. *Exp Clin Cardiol.* 2012 ; 17 : 125-30.
50. Weber C, Esser M, Eghbalzadeh K, Sabashnikov A, Djordjevic I, Maier J, Oliver M. Levosimendan Reduces Mortality and Low Cardiac Output Syndrome in Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 ; 26.
51. Ng KT, Chan XL, Tan W, Wang CY. Levosimendan use in patients with preoperative low ejection fraction undergoing cardiac surgery : A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Clin Anesth.* 2019 ; 52 : 37.

52. Cholley B, Caruba T, Grosjean S 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*. 2017 ; 318(6) : 548–556.
53. Özker E, Saritas B, Vuran C, Yörüker U, Balci S, Sarisoy Ö, Türköz R. Early initiation of peritoneal dialysis after arterial switch operations in newborn patients. *Ren Fail*. 35(2) : 204-9.
54. Tena MÁ, Urso S, González JM, Santana L, Sadaba R, Juarez P, González L, Portela F. Levosimendan versus placebo in cardiac surgery : a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018 ; 27(5) : 677-685.
55. Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, et al. TRIBE-AKI Consortium : Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery : A prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2011 ; 39 : 1493–1499.
56. Lee SH, Kim SJ, Kim HJ, Son JS, Lee R, Yoon TG. Acute Kidney Injury Following Cardiopulmonary Bypass in Children. *Circ J*. 2017 ; 81(10) : 1522-1527.
57. Abdelrahman AM, Al Y, Shalaby A, Ashique M, Manoj P, Al-saadi H, Ali BH. Effect of levosimendan, a calcium sensitizer, on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Toxicology Reports*. 2019 : 232–238.
58. Zager RA, Johnson AC, Lund S, Hanson SY, Abrass CK, Richard A, et al. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 ; 290(6) : F1453-62.
59. Lannemyr L, Ricksten SE, Rundqvist B, Andersson B, Bartfay SE, Ljungman C, Dahlberg P, Bergh N, Hjalmarsson C, Gilljam T, Bollano E, Karason K. Differential effects of Levosimendan and Dobutamine on glomerular filtration rate in patients with heart failure and renal impairment : A randomized double-blind controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2018 ; 21; 7(16).
60. Fedele F, Bruno N, Brasolin B, Caira C, D'Ambrosi A, Mancone M. Levosimendan improves renal function in acute decompensated heart failure : possible underlying mechanisms. *Eur J Heart Fail*. 2014 ; 16(3) : 281-8.
61. Zorlu A, Yücel H, Yontar OC, Karahan O, Tandogan I, Katrancioğlu N, Yılmaz MB. Effect of levosimendan in patients with severe systolic heart failure and worsening renal function. *Arq Bras Cardiol*. 2012 ; 98(6):537-43.
62. Baysal A, Yanartas M, Dogukan M, Gundogus N, Kocak T, Koksall C. Levosimendan improves renal outcome in cardiac surgery : a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 ; 28(3) : 586-94.
63. Zangrillo A, Alvaro G, Bellet A and al, CHEETAH Study Group. Effect of Levosimendan on renal outcome in cardiac surgery patients with chronic kidney disease and perioperative cardiovascular dysfunction : A substudy of a multicenter randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 ; 32(5) : 2152-2159.

64. Zhou C, Gong J, Chen D, Wang W, Liu M, Liu B. Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery : A Meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016 ; 67(3), 408–416.
65. Niu ZZ, Wu SM, Sun WY, Hou WM, Chi YF. Perioperative levosimendan therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014 ; 63(2) :107-12.
66. Qiang H, Luo X, Huo JH, Wang ZQ. Perioperative use of levosimendan improves clinical outcomes in patients after cardiac surgery : a systematic review and meta analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018 ; 72(1) : 11-18.
67. Thorlacius EM, Suominen PK, Wahlander H, Keski-Nisula J, Vitnes M, Ricksten SE, Synnergren M, Romlin BS, Castellheim A. The effect of Levosimendan versus Milrinone on the occurrence rate of acute kidney injury following congenital heart surgery in Infants : A randomized clinical trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2019 ; 20(10) : 947-956.

VI – Annexes

Annexe n°1 : Définition de l'insuffisance rénale selon AKIN

Classification/staging system for acute kidney injury^a

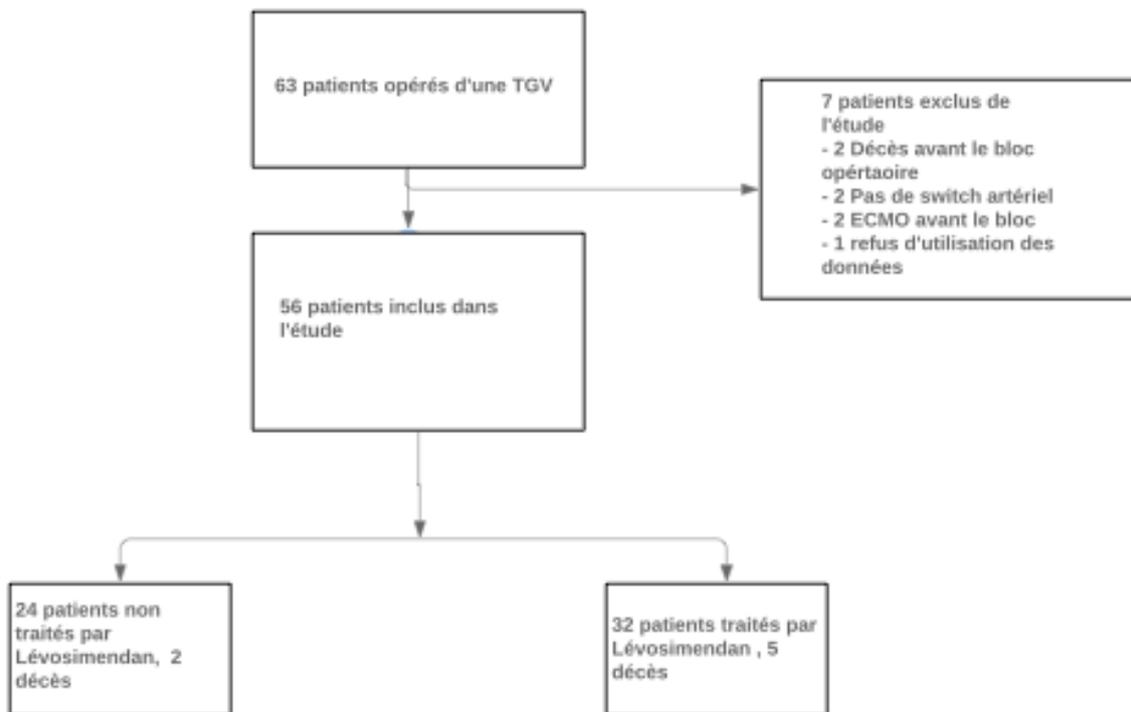
Stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	Increase in serum creatinine of more than or equal to 0.3 mg/dl ($\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$) or increase to more than or equal to 150% to 200% (1.5- to 2-fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg per hour for more than 6 hours
2 ^b	Increase in serum creatinine to more than 200% to 300% (> 2 - to 3-fold) from baseline	Less than 0.5 ml/kg per hour for more than 12 hours
3 ^c	Increase in serum creatinine to more than 300% (> 3 -fold) from baseline (or serum creatinine of more than or equal to 4.0 mg/dl [$\geq 354 \mu\text{mol/l}$] with an acute increase of at least 0.5 mg/dl [$44 \mu\text{mol/l}$])	Less than 0.3 ml/kg per hour for 24 hours or anuria for 12 hours

^aModified from RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease) criteria [26]. The staging system proposed is a highly sensitive interim staging system and is based on recent data indicating that a small change in serum creatinine influences outcome. Only one criterion (creatinine or urine output) has to be fulfilled to qualify for a stage. ^b200% to 300% increase = 2- to 3-fold increase. ^cGiven wide variation in indications and timing of initiation of renal replacement therapy (RRT), individuals who receive RRT are considered to have met the criteria for stage 3 irrespective of the stage they are in at the time of RRT.

Annexe n°2 :

Figure n°5 : Diagramme de flux

Diagramme de flux



Annexe n°3 :

Tableau 1 : Caractéristiques clinique de la population (n=56)

	Sans Lévosimendan (n=24)	Lévosimendan (n=32)	Total (n=56)	p Value
<u>Sexe</u>				
Masculin	16	24	40	0,56
Féminin	8	8	16	
<u>Terme de naissance</u>				
En semaine d'aménorrhée	39,9 [38,9-40,3]	39,1 [38,6-39,0]		0,08
<u>Poids de naissance (g)</u>				
(g)	3170 [2800 -3510]	3248 [2799-3530]		0,53
<u>Naissance</u>				
CHU de Tours	14	23	37	0,39
Hors CHU	10	9	19	
<u>Diagnostic</u>				
Anténatal	15	23	38	0,56
Postnatal	9	9	18	
<u>Transposition des gros vaisseaux</u>				
Simple	14	19	33 (59%)	1
Complexes	10	13	23 (41%)	
<u>Anatomie des coronaires</u>				
Normales	16	20	36 (64%)	1
Anormales	8	12	20 (36%)	
<u>Age lors de la chirurgie (jours)</u>				
	11,5 [9,33-14,67]	6,6 [5-10]	8	0.01
<u>Manœuvre de Rashkind</u>				
	21	24	45 (80%)	0,31
<u>Traitement par Prostin</u>				
	19	26	45 (80%)	0,73
<u>Saturation pré-opératoire en %*</u>				
	83,56 +/- 1,15	87,16 +/- 0,87	85,86	0,02

* données manquantes

Annexe n°4 :

Tableau 2 : Caractéristiques per CEC (n=56)

	Sans Lévosimendan (n=24)	Lévosimendan (n=32)	p Value
	IC 95% []	IC 95% []	
<u>Temps de CEC</u> (minutes)	184,5 [168,0-213]	163,5 [147,8-196]	0,06
<u>Temps de clampage</u> <u>aortique</u> (minutes)	104,5 [94-116]	93,5 [82,5-116]	0,13
<u>Temps d'assistance</u> (minutes)	76,0 [57-88]	56,5 [48-66]	0,02
<u>Nombre de cardioplégies</u>	5,0 [4-6]	5,5 [3,25-7]	0,91
<u>Remplissage per CEC</u> (ml) *	360 [235-450]	635 [387,5-1220]	<0,0008
<u>UF per/post CEC</u> (ml/kg) **	94,9 [69,5-118,4]	216,2 [129,4-378,6]	< 0,0001

• 7 données manquantes

** 1 donnée manquantes

Annexe n°5

Tableau 3 : Mortalité en fonction des prises en charge chirurgicales, de la disposition coronaire et des formes anatomiques

	Vivants (n)	Décédés (n)	Mortalité (%)
<u>Type d'intervention chirurgicale</u>			
Switch artériel seul	35	1	2,8
Switch artériel et CIV	11	5	31,2
Switch artériel et réparation de l'arche aortique	1	0	0
Switch artériel et réparation de l'arche aortique et CIV	1	1	50
Switch artériel, CIV et réparation D'une obstruction du ventricule gauche	1	0	0
<u>Coronaires normales</u>	32	4	11,1
<u>Anatomie des vaisseaux Normale *</u> (absence discongruence, mismatch, side by side)	30	4	11,8
<u>ASO + anatomie et coronaires normales *</u>	18	0	0

** une donnée manquante*

Annexe n° 6**Tableau 4 : Evolution clinique, biologique post opératoire**

	Sans Lévosimendan (n=24)	Lévosimendan (n=32)	p Value (<0,05)
PIM 2	2,2 [1,9-3,7]	3 [2,2-4,6]	0,34
Dialyse péritonéale	23	16	0,0003
Thorax ouvert	23	10	<0,0001
VMI (heures)	138,0 [117 -173]	73 [50,75-165]	0,0038
VNI (heures)	9,5 [0-27,3]	22 [0-64]	0,15
Durée d'hospitalisation En réanimation	8,0 [6-11,8]	7,0 [5-12,5]	0,40
Durée d'hospitalisation totale	17 [11-23]	15 [12,25-28,75]	0,44
<u>Syndrome de bas débit cardiaque</u>			
pH	7,26 [7,19-7,31]	7,29 [7,23-7,34]	0,26
Lactate (mmol/L)	4,6 [3,73-5,73]	4,75 [3,58-7,45]	0,68
NIRS cérébrale	52,2 ±2,8	58,7 ±2,3	0,08
NIRS rénale *	56,5 ±5	62,3 ±3,4	0,36
Diurèse 6h (ml/kg)	1,5 [1,0-2,6]	2,14 [1,06-4,77]	0,21
Diurèse 24h (ml/kg)	3,43 ±0,37	3,99 ±0,26	0,21
BNP (ng/L)	2567 [1382-5598]	5460 [2879-34652]	NA
Remplissage (ml/kg)	70 [40-90]	45 [20-70]	0,05
VIS	12,6 [10-20]	8,5 [6,08 -18]	0,06

Annexe n° 6 (partie 2)

Tableau 4 : Evolution clinique, biologique post opératoire

Syndrome inflammatoire

CRP maximum (mg/L)	140,8 [113-177,4]	113,3 [70,15-157,3]	0,1
PCT maximum (µg/L)	13,25 [4,72-25,80]	33,6 [10,29-77,34]	NA

Fonction rénale

Urée (mmol/L)	8,9 [6,8-9,7]	8,85 [7,05-12,78]	0,28
Créatinine avant la chirurgie (µmol/L) *	57,13 ±2,86	39,94 ±1,86	< 0,0001
Créatinine maximum (µmol/L)	86,5 [75 -101]	73,5 [65-84]	0,018
Pourcentage d'augmentation de la créatinine	56,7 [35,7-74,2]	93,1 [63,8 -111,4]	0,004
Bilan entrée-sortie 24h Postopératoire	-7,11 ±13,3	-70,95 ±14,85	0,003
Dose maximum De furosémide (mg/kg/j)	6,47 ±0,58	7,54 ±0,5	0,16

Annexe n°7

Tableau n°5 :

Complications lors de l'hospitalisation en Réanimation

	Sans Lévosimendan (n=24)	Lévosimendan (n=32)	Total %	p Value
<u>Complications infectieuses</u>	6	9	26,8	1,00
Septicémie sur cathéter	2	3	8,9	1,00
Infections cutanée (sternite)	3	2	8,9	0,64
Pneumopathie	1	3	7,1	0,63
Médiastinite	0	3	5,3	0,25
Infections urinaires	2	0	3,6	0,18
<u>Complications cardiaques</u>				
HTAP	4	7	19,6	0,74
Trouble du rythme	4	11	26,8	0,22
Infarctus du myocarde	1	4	8,9	0,38
Thrombus	0	3	5,3	0,26
<u>Complications pulmonaires</u>				
Parésie diaphragmatique	1	6	12,5	0,22
Pneumothorax	1	3	7,1	0,63
Atélectasie	0	3	5,3	0,26
<u>Syndrome hémorragique</u>	3	3	10,7	0,68
<u>Complications ORL</u>	2	1	5,3	0,56

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le