



HAL
open science

Étude de l'association entre une lymphopénie profonde précoce après une chirurgie cardiaque pédiatrique sous circulation extra-corporelle et la survenue d'infections post-opératoires

Constance Bridonneau

► To cite this version:

Constance Bridonneau. Étude de l'association entre une lymphopénie profonde précoce après une chirurgie cardiaque pédiatrique sous circulation extra-corporelle et la survenue d'infections post-opératoires. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04120209

HAL Id: dumas-04120209

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04120209>

Submitted on 7 Jun 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2023

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de pédiatrie)

par

Constance BRIDONNEAU

Présentée et soutenue publiquement le 20 avril 2023

**ETUDE DE L'ASSOCIATION ENTRE UNE LYMPHOPENIE PROFONDE
PRECOCE APRES UNE CHIRURGIE CARDIAQUE PEDIATRIQUE
SOUS CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE ET LA SURVENUE
D'INFECTIONS POST-OPERATOIRES**

Président : Monsieur le Professeur Cyril FLAMANT

Directeur de thèse : Docteur Alexis CHENOUEAU

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2023

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de pédiatrie)

par

Constance BRIDONNEAU

Présentée et soutenue publiquement le 20 avril 2023

**ETUDE DE L'ASSOCIATION ENTRE UNE LYMPHOPENIE PROFONDE
PRECOCE APRES UNE CHIRURGIE CARDIAQUE PEDIATRIQUE
SOUS CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE ET LA SURVENUE
D'INFECTIONS POST-OPERATOIRES**

Président : Monsieur le Professeur Cyril FLAMANT

Directeur de thèse : Docteur Alexis CHENOUEAU

Remerciements

A mon directeur de thèse, Dr Alexis Chenouard, qui a énormément contribué à la réalisation de ce travail. Merci pour ton encadrement avisé, pour ta disponibilité et ta réactivité, et pour ton immense soutien pendant ces deux dernières années, merci de m'avoir fait confiance dans ces deux projets de recherche clinique et scientifique passionnants.

Au Pr Cyril Flamant, merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci de répondre toujours présent auprès des internes de pédiatrie nantais.

A la Pre Elise Launay, je vous remercie énormément d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour votre transmission très tôt dans mes études de votre passion pour la pédiatrie, vous avez participé grandement à mon orientation vers l'infectiologie pédiatrique. Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité auprès des étudiants.

Au Dr Pierre Bourgoin, merci d'avoir répondu présent pour juger mon travail et faire partie de ce jury, merci pour tes conseils avisés.

Au Dr Nicolas Joram, merci pour ta relecture experte de l'article et tes conseils précieux.

A David, Coline, Lise, et Morgane, merci de m'avoir accueillie aussi chaleureusement dans l'équipe des jeunes infectiologues pédiatres nantais. Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises pendant ce semestre. Merci pour votre gentillesse et votre soutien.

A toutes les équipes médicales et paramédicales de néonatalogie, de pédiatrie générale, d'oncologie, d'USC/maladies chroniques, de réanimation pédiatrique et néonatale et d'hôpital de jour du CHU de Nantes. Merci également aux équipes de pédiatrie de Cholet et de Rochefort. Un merci tout particulier à tous mes co-internes, nous formons une belle équipe d'internes nantais ! J'ai la chance de travailler tous les jours auprès de personnes particulièrement compétentes, et toujours dans une ambiance heureuse.

A toute l'équipe 6 du CR2TI, merci pour votre accueil chaleureux et bienveillant durant cette année-recherche. Ce fut une année très enrichissante humainement et intellectuellement.

A Marine et Elise, merci pour tous ces moments de rigolades, d'écoute, de soutien, c'est dans l'adversité que se révèlent les vraies amitiés.

Aux Chenilles pour tous ces 14 juillet et nouvel an endiablés (Banane !) Vous avez su me soutenir pendant toutes ces années, et malgré les nombreux événements manqués à cause de mes études,

vous avez toujours été compréhensifs et présents. A Caroline et Clémence, vous me suivez depuis mes 8 ans, je suis fière et heureuse de faire partie de vos vies encore aujourd'hui. Et à Manon, tu seras toujours dans mon cœur, je sais que tu veilles sur nous tous les jours.

A Justine et Benoît, Perrine et Johann, Kevin, Adrien, Sindy, Emeric et Marie (et le petit Louis), nous nous sommes d'abord rassemblés lors de nos soirées en 2ème année de médecine, puis ce sont les bancs de la BU qui nous ont soudés. Aujourd'hui, c'est avec joie que nous fêtons les thèses, les mariages et les bébés de chacun. Nous pouvons être fiers de ce que nous sommes devenus.

A Alain, Catherine et Henry, merci de m'avoir accueilli dans votre drôle de famille.

A mes grands-parents Claude et Yvette, merci de croire en nous.

A ma belle fratrie, Marie, Victor, Augustin et Léopold, merci pour tous ces moments de joie, de rire, de jeux, pour votre soutien, pour votre présence dans ma vie. Je n'oublie pas mes beaux-frères et belles-sœurs ainsi que mes merveilleux neveux, Anna et Louis, qui font que la famille s'agrandit et comme on dit « plus on est de fous, plus on rit ! ».

A mes incroyables parents, vous avez été d'un soutien à toute épreuve. Merci pour tout votre amour, votre sagesse et votre écoute. Sans vous, nous ne serions pas là où nous sommes aujourd'hui, merci pour vos encouragements et la confiance que vous nous donnez.

A toi Clément, merci d'être à mes côtés depuis toutes ces années. Merci de me faire rester en enfance et de me faire rire tous les jours. Merci pour ton amour et ton soutien immense pendant ces derniers mois. Sans toi, ce travail n'aurait probablement pas été le même. Je suis fière du couple que nous formons, et je sais qu'ensemble nous surmonterons les adversités de la vie. Je t'aime.

Table des matières

1. Introduction	6
a. Cardiopathies congénitales et circulation extra-corporelle	6
b. La réponse immuno-inflammatoire après circulation extra-corporelle.....	6
c. Complications infectieuses après chirurgie cardiaque sous CEC	7
d. Définition de la lymphopénie.....	8
e. Hypothèses et objectifs de l'étude.....	13
2. Article original	15
Abstract	16
Introduction	17
Methods	18
Patients	18
Ethics approval	18
Data collection.....	18
Antibiotic prophylaxis	19
Statistical analysis	19
Results	20
Patient's characteristics	20
Minimal lymphocyte values after surgery	20
Postoperative infections and distribution of isolated pathogens	20
Association between severe lymphopenia and postoperative infections.....	21
Discussion	22
Conclusion	23
Figures	25
Tables	27
3. Discussion	32
Limites	35
4. Conclusion	36
5. Références bibliographiques	37
6. Annexes	47
a. Liste des abréviations	47
b. Définitions des infections post-opératoires selon le registre ECHSA	48

1. Introduction

a. Cardiopathies congénitales et circulation extra-corporelle

Les cardiopathies congénitales sont les anomalies congénitales les plus fréquentes, elles représentent environ un tiers des anomalies congénitales. Leur prévalence est estimée à 9,4 pour 1000 naissances, ce qui correspond à environ 1,35 millions d'enfants naissant avec une cardiopathie dans le monde chaque année. Cette prévalence a globalement augmentée durant les 15 dernières années, en lien notamment avec une amélioration du diagnostic par échocardiographie (1,2). Les cardiopathies congénitales sont définies comme une anomalie structurelle du cœur ou des gros vaisseaux intrathoraciques, présente dès la naissance et ayant un retentissement fonctionnel probable ou réel (3). Les cardiopathies congénitales sont classées selon leur degré de sévérité : simples, modérées et sévères (4). Les cardiopathies congénitales les plus fréquentes sont les cardiopathies simples, parmi lesquelles les communications inter-ventriculaires, les communications inter-atriales et les persistance du canal artériel représentent près des deux tiers des cardiopathies congénitales (1,2,4). Les cardiopathies modérées à sévères comme les transpositions des grands vaisseaux, les tétralologies de Fallot, les obstructions du cœur gauche ou droit, ont quant à elle une prévalence de 1,5 pour 1000 naissances (5–8). Malgré l'amélioration de leur prise en charge, elles restent la quatrième cause de décès dans le monde chez les enfants de moins de 5 ans, avec un taux de décès de 25% dans la première année de vie (8,9).

Une prise en charge chirurgicale est proposée dans les premiers mois de vie pour 80% de ces cardiopathies modérées à sévères. Ces chirurgies sont réalisées dans une majorité des cas avec une circulation extra-corporelle (CEC) (10). Il est maintenant bien connu que la chirurgie cardiaque pédiatrique avec CEC est associée à plus de complications post-opératoires et à une plus grande mortalité qu'une chirurgie sans CEC (11–13).

b. La réponse immuno-inflammatoire après circulation extra-corporelle

Les complications après une chirurgie cardiaque sous CEC sont en partie liées à une réponse immuno-inflammatoire complexe induite par différents mécanismes liés à la CEC : le contact du sang avec le matériel synthétique de la CEC, les pressions de cisaillement, les lésions d'ischémie-reperfusion, la perfusion non pulsatile, les transfusions per-opératoires, l'hémodilution, l'administration d'héparine et l'hypothermie (14,15). Cette réponse immuno-inflammatoire est constituée d'une phase pro-inflammatoire pouvant mener au syndrome de réponse inflammatoire

systémique (SRIS) et d'une phase anti-inflammatoire pouvant dans certains cas aller jusqu'à l'immunoparalysie, et augmentant ainsi le risque d'infections (**Figure 1**) (12,16,17).

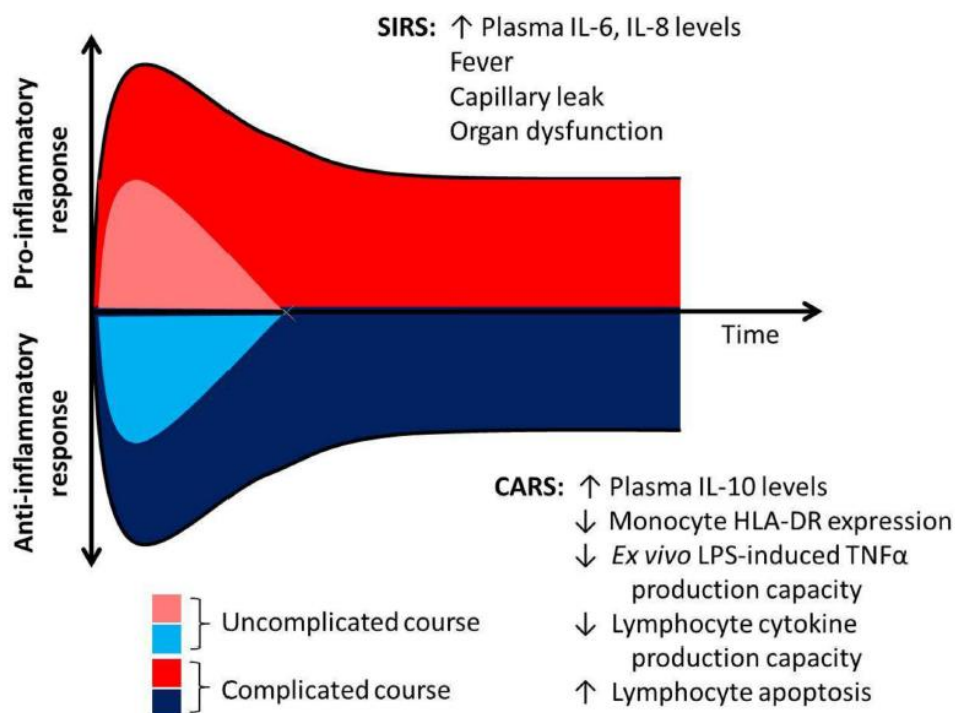


Figure 1. Représentation schématique de la réponse immuno-inflammatoire après une chirurgie cardiaque pédiatrique sous CEC (Hall et coll., 2017) (17). *SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique, CARS : syndrome de réponse anti-inflammatoire compensatoire.*

Différentes modifications moléculaires et cellulaires ont été décrites après une chirurgie cardiaque sous CEC, comme l'augmentation précoce de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10, l'IL-1Ra et le G-CSF, la diminution de récepteurs de l'immunité innée à la surface des monocytes et des neutrophiles (18), l'incapacité des monocytes à produire du TNF alpha *ex vivo* ou bien la diminution de l'HLA-DR à la surface des monocytes, marquant ainsi une immunosuppression et augmentant le risque d'infections nosocomiales (19,20).

c. Complications infectieuses après chirurgie cardiaque sous CEC

Les infections post-opératoires sont donc une complication fréquente des chirurgies cardiaque pédiatrique avec CEC. Elles sont associées à une morbidité et une mortalité accrue, ainsi qu'une augmentation de la durée de séjour et des coûts d'hospitalisation (21,22). Leur incidence varie de 1,6% à 10,8% selon les études et selon les définitions choisies (12,21–28). Dans notre étude, les infections post-opératoires comprenaient les sepsis, les pneumonies, les

infections de plaies profondes, les médiastinites et les endocardites, définies selon l'association européenne des chirurgiens cardiaques congénitaux (ECHSA) (**Annexe**)(29).

Dans les 48 premières heures après une chirurgie cardiaque, il est parfois difficile de distinguer une infection du SIRS induit par la CEC. En effet, le SIRS est défini par la présence d'au moins deux critères parmi l'hypo- ou l'hyperthermie, un compte leucocytaire anormal, une tachycardie ou une bradycardie, et une tachypnée (16,30). Selon les définitions de l'ECHSA, le diagnostic de sepsis est certain dans les 48 premières uniquement en présence d'une infection documentée. Ainsi, plusieurs auteurs ont étudié l'intérêt des habituels marqueurs inflammatoires que sont la CRP et la PCT pour le diagnostic d'infections après chirurgie cardiaque. Ces deux marqueurs étant augmentés après la chirurgie du fait de l'inflammation, leur intérêt reste à ce jour encore limité pour le diagnostic d'infection (31–33).

Ainsi un marqueur permettant d'identifier précocement les patients à risque d'infection post-opératoire pourrait être utile dans ce contexte. Dans le cadre de l'immunoparalysie, la CEC induit également une diminution des lymphocytes par apoptose et par diminution de leur capacité de prolifération (34–38). Quelques études se sont intéressées à la lymphopénie en unité de soins intensifs pédiatriques et ont montré une association avec la survenue d'infections nosocomiales (39–41), mais il existe aujourd'hui peu de données concernant les patients de chirurgie cardiaque en pédiatrie.

d. Définition de la lymphopénie

Les valeurs de lymphocytes chez l'enfant diffèrent en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie, ainsi il est difficile de trouver dans la littérature des valeurs de référence faisant consensus. Le collège national des pédiatres universitaires se base sur la publication de Swaanenburg (1987) (**Tableau 1**), des publications plus récentes retrouvent des variations dans les valeurs de lymphocytes (**Tableau 2**) (42–46).

Tableau 1. Valeurs de référence pour le collège national des pédiatres universitaires.

Naissance	1 mois	6 mois	2 ans	4 ans	10 ans
5,5 (2–11)	6 (2,5–16,5)	7,3 (4–13,5)	6,3 (3–9,5)	4,5 (2–8)	3,1 (1,5–6,5)

Les valeurs représentées correspondent aux moyennes selon l'âge, exprimées en $\times 10^9/L$ avec entre parenthèses l'écart interquartile.

Tableau 2. Valeurs de lymphocytes selon la littérature (liste non exhaustive).

Références bibliographiques	Valeurs de lymphocytes
Swaanenburg et coll., 1987 (45) Cohorte de 57 311 personnes (enfants et adultes) aux Etats-Unis.	<ul style="list-style-type: none"> - 1 – 4 ans : 1,7 – 5 - 5 – 9 ans : 1,4 – 3, 6 - > 10 ans : 1,1 – 3,3
Shearer et coll., 2003 (44) Cohorte de 807 enfants aux Etats-Unis.	<ul style="list-style-type: none"> - 0 – 3 mois : 5,4 (3,4 – 7,6) - 3 – 6 mois : 6,3 (3,9 – 9) - 6 – 12 mois : 5,9 (3,4 – 9) - 1 – 2 ans : 5,5 (3,6 – 8,9) - 2 – 6 ans : 3,6 (2,3 – 5,4) - 6 – 12 ans : 2,7 (1,9 – 3,7) - 12 – 18 ans : 2,2 (1,4 – 3,3)
Lainey et coll., 2009 (42) Cohorte de 3 672 enfants dans un hôpital français.	<ul style="list-style-type: none"> - Nouveau-né : 4,1 (SD 1,6) - 1 jour : 3,7 (SD 1,2) - 2 jours : 3,8 (SD 1,3) - 3 jours : 3,7 (SD 1,2) - 4 – 7 jours : 4,8 (SD 1,5) - 8 – 14 jours : 6,1 (SD 1,8) - 15 jours – 1 mois : 6,4 (SD 1,6) - 1 – 2 mois : 6,3 (SD 1,9) - 2 – 6 mois : 6,8 (SD 2) - 6 mois – 2 ans : 6,2 (SD 2,1) - 2 – 6 ans : 4 (SD 1,4) - 6 – 12 ans : 3 (SD 0,7) - 12 – 16 ans : 2,4 (SD 0,7)
Tosato et coll., 2015 (46) Cohorte de 195 enfants dans un hôpital italien.	<ul style="list-style-type: none"> - 0 – 3 mois : 5,7 (4,1 – 7,0) - 3 – 12 mois : 5,7 (3,3 – 7,0) - 1 – 2 ans : 4,7 (3,9 – 6,1) - 2 – 6 ans : 3,8 (2,3 – 5,0) - 6 – 12 ans : 2,5 (1,7 – 3,4) - 12 – 18 ans : 2,3 (1,3 – 3,2)
Li et coll., 2020 (43) Cohorte multicentrique de 12 639 enfants chinois.	<ul style="list-style-type: none"> - < 6 mois : 4,5 (3,2 – 5,9) - 6 mois – 2 ans : 5,2 (4,1 – 6,4) - 2 – 9 ans : 3,3 (2,7 – 3,9) - 9 – 12 ans : 2,7 (2,3 – 3,2)

	- 12 – 18 ans : 2,4 (2 – 2,9)
--	-------------------------------

Les valeurs représentées correspondent aux moyennes selon l'âge, exprimées en $\times 10^9/L$, avec entre parenthèses l'écart interquartile ou bien la déviation standard (SD).

Définir un seuil de lymphopénie en fonction de chaque classe d'âge s'avère donc compliqué. La haute autorité de santé (ancienne agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) définit en 1997 une lymphopénie pour un compte de lymphocytes inférieure à $1,5 \times 10^9/L$ peu importe l'âge, adultes et enfants (47). En pédiatrie, différents seuils ont ainsi été utilisés dans les études s'intéressant à la lymphopénie en unité de soins intensifs (USI) (**Tableau 3**). En prenant en compte ces éléments, nous avons fait le choix dans notre étude de définir un seuil inférieur à $1,0 \times 10^9/L$ ce qui équivaut à une lymphopénie sévère dans toutes les classes d'âge.

Tableau 3. Valeur seuil de lymphopénie utilisée dans la littérature en unité de soins intensifs pédiatriques.

Références bibliographiques	Contexte de chirurgie cardiaque	Nombre de patients (n) et population d'étude	Seuil de lymphopénie et moment du prélèvement	Critère de jugement principal
Hauser et coll., 1991 (48) Etude prospective monocentrique	Oui Post-opératoire	n = 31 Enfants âgés de 3 mois à 12 ans Avec une cardiopathie congénitale	< 1,5 x 10 ⁹ /L Un jour avant la chirurgie cardiaque, 2 heures après et 24 heures après	Analyse des modifications immunitaires liés à la chirurgie cardiaque
Adamski et coll., 2002 (49) Etude rétrospective monocentrique cas-témoins	Non	n = 84 Nourrissons de moins de 3 mois Admis aux urgences pour un événement aigu	< 2,8 x 10 ⁹ /L (< 3 ^e percentile) A l'admission aux urgences	Besoin de réanimation active
Felmet et coll., 2005 (40) Etude prospective monocentrique	Non	n = 113 Patients de 2 semaines à 23 ans Admis en USI pédiatriques	< 1 x 10 ⁹ /L Le jour de l'admission en USI pédiatrique	Survenue d'infection
Cabrera et coll., 2009 (50) Etude rétrospective monocentrique	Oui Pré-opératoire	n = 280 Enfants de moins de 2 ans Avec une cardiopathie congénitale	< 3 x 10 ⁹ /L Un jour avant la chirurgie	Mortalité
Manzoli et coll., 2016 (51) Etude prospective monocentrique	Non	n = 14 Enfants < 18 ans Admis en USI pédiatrique pour sepsis	Lymphopénie sévère < 0,5 x 10 ⁹ /L Le jour de l'admission en USI pédiatrique	Prévalence de la lymphopénie en fonction de l'état nutritionnel

Références bibliographiques	Contexte de chirurgie cardiaque	Nombre de patients et population d'étude	Seuil de lymphopénie et moment du prélèvement	Critère de jugement principal
Carcillo et coll., 2016 (39) Etude rétrospective multicentrique	Non	n = 254 Enfants de plus d'un an et de moins de 18 ans Admis en USI pédiatrique	< 1 x 10 ⁹ /L A l'admission en USI pédiatrique	Survenue d'infection
Jiménez-Aguilar et coll., 2020 (35) Etude prospective monocentrique	Oui Post-opératoire	n = 68 Enfants âgés de moins de 15 ans Avec une cardiopathie congénitale	< 1 x 10 ⁹ /L Juste après la chirurgie cardiaque et 24 heures après	Apoptose des lymphocytes
Jones et coll., 2018 (52) Etude rétrospective monocentrique	Oui Pré-opératoire	n = 4 865 Enfants de moins de 19 ans Avec une cardiopathie congénitale	< 3 x 10 ⁹ /L Dans les 5 jours avant la chirurgie cardiaque (donnée la plus récente)	Mortalité, durée d'hospitalisation et complications post-opératoires
Nallasamy et coll., 2022 (41) Etude prospective monocentrique	Non	n = 200 Enfants de moins de 18 ans Admis en USI pédiatrique	< 3 x 10 ⁹ /L pour les enfants de < 2 ans < 2 x 10 ⁹ /L de 2 à 5 ans < 1,5 x 10 ⁹ /L de 5 à 18 ans Dans les 24h après l'admission en USI pédiatrique	Prévalence de la lymphopénie

USI : Unité de soins intensifs

e. Hypothèses et objectifs de l'étude

Dans ce contexte de réponse immuno-inflammatoire majeure après une chirurgie cardiaque avec CEC, il est intéressant de disposer d'un marqueur simple d'utilisation en routine permettant d'identifier précocement les patients à risque d'infections post-opératoires. Nous faisons ainsi l'hypothèse que les enfants avec une lymphopénie sévère en post-opératoire de chirurgie cardiaque sont plus à risque de développer des infections.

Il existe peu de littérature concernant l'étude de la lymphopénie en chirurgie congénitale pédiatrique. Notre objectif principal est donc d'étudier l'association entre une lymphopénie sévère ($< 1,0 \times 10^9/L$) en post-opératoire immédiat de chirurgie cardiaque pédiatrique, c'est-à-dire le jour de la chirurgie ou le lendemain, avec la survenue d'infections dans les 30 jours.

Pour cela, nous avons utilisés la base de données locale de l'ECHSA. En effet, depuis le 18 décembre 2007, le service de réanimation pédiatrique du CHU de Nantes a obtenu l'accréditation de l'ECHSA (centre n°253). Il dispose ainsi d'une base de données de tous les patients opérés d'une chirurgie cardiaque à Nantes, elle est d'abord remplie par le chirurgien puis quotidiennement par les réanimateurs lors de l'hospitalisation des patients. Toutes les infections post-opératoires sont ainsi recueillies de manière prospective, selon les définitions de l'ECHSA (**en annexe**). Nous avons donc réalisé une revue de tous les dossiers d'enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2021 pour une chirurgie cardiaque avec CEC. Notre critère de jugement principal était la survenue d'au moins une infection dans les 30 jours suivant la chirurgie, comprenant un sepsis, une pneumonie, une infection profonde de plaie, une médiastinite ou une endocardite.

Dans un deuxième temps, nous avons souhaité décrire ces infections et notamment les germes isolés dans notre service de réanimation pédiatrique. A notre connaissance, il s'agit de la première étude décrivant l'écologie microbienne des patients en réanimation pédiatrique après une chirurgie cardiaque à Nantes, et il nous semble intéressant de connaître ces éléments afin d'optimiser la prise en charge infectieuse de ces patients.

2. Article original

Ce travail a été accepté pour une courte présentation orale au congrès européen de réanimation pédiatrique et néonatale de l'ESPNIC le 21 juin 2023.

Association between postoperative severe lymphopenia and the occurrence of infections after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

Authors:

Constance BRIDONNEAU^{1,2}, Pierre BOURGOIN^{1,3}, Camille DEBORD⁴, Aurélie GAULTIER⁵, Modesto FERNANDEZ³, Elise LAUNAY², Nicolas JORAM¹, Alexis CHENOUARD¹.

1. Department of Pediatric Intensive Care, University Hospital, Nantes, France
2. Department of General Pediatrics, University Hospital, Nantes, France
3. Department of Anesthesiology, University Hospital, Nantes, France
4. Department of Hematology, University Hospital, Nantes, France
5. Department of Methodology and Biostatistics, University Hospital, Nantes, France

Corresponding author: Constance BRIDONNEAU: constance.bridonneau@chu-nantes.fr.
Department of General Pediatrics, University Hospital of Nantes, 7 quai Moncoussu, 44093 Nantes, France.

Word count:

- Abstract: 238 words
- Manuscript: 2332 words

Abbreviations: BMI, body mass index CHD: congenital heart disease, CPB: cardiopulmonary bypass, ECHSA: European Congenital Heart Surgery Association, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, ICU: intensive care unit, PICU: pediatric intensive care unit, POD: postoperative days, STAT mortality score: The Society of Thoracic Surgeons-European Association for Cardio-Thoracic Surgery mortality score

Abstract

Objective. To evaluate the association between severe lymphopenia in immediate postoperative cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) and the occurrence of infectious complications within the first 30 days.

Methods. From a local ECHSA database, we included all cardiac surgeries with CPB in patients under 18 years old between January 2014 and December 2021. Postoperative infections were prospectively recorded according to ECHSA definitions. Lymphocyte count was collected postoperatively during the first two postoperative days, and severe lymphopenia was defined as lymphocyte count $< 1.0 \times 10^9/L$. Association between severe lymphopenia and postoperative infections was investigated using a multivariable logistic regression.

Results. From a cohort of 1,494 surgeries (1,376 patients) performed during the 8-years study period, severe lymphopenia occurred after 376 surgeries (25%). Overall, 93 patients (6%) developed at least one infection, representing 117 infectious episodes (including pneumonia (n=50), septicemia (n=26), mediastinitis (n=23), deep sternal wound infection (n=15), and endocarditis (n=3)). Patients with severe lymphopenia were older, had a higher STAT mortality score, had a longer duration of CPB, displayed more frequently a delayed sternal closure or a postoperative mechanical support compared to non lymphopenic patients. Severe lymphopenia was independently associated with an increased risk of infections (adjusted odds ratio 1.64, 95% CI 1.01-2.69; $p = 0.048$).

Conclusions. In this large single-center cohort of pediatric cardiac surgery patients, early severe lymphopenia occurred in one quarter of cases after CPB and was independently associated with an increased risk of postoperative infections.

Keywords: Congenital heart surgery; Postoperative infections; Lymphopenia; Cardiopulmonary bypass; Child.

Association between postoperative severe lymphopenia and the occurrence of infections after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

Introduction

Postoperative infections remain a major complication after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB), increasing mortality, length of stay and cost in hospitalized patients (22,23,27,53). The incidence varies according to studies from 1.6% to 16% (12,21–28). Risk factors for the occurrence of infections have been previously described such as young age, complexity of the surgery and prolonged CPB duration (28,54,55).

It is now well known that CPB induces a complex immuno-inflammatory response, with notably an immunodepression which can extend to immunoparalysis, responsible for a predisposition to the development of postoperative infections (12,16,17,19,56–60). Lymphocytes anergy and apoptosis induced by cardiac surgery with CPB play an important role in the regulation of immune responses (34,35,37,38,61). Although several studies in critically ill adults and children have reported an association between lymphopenia and infections acquired in intensive care units (ICU) (40,41,62–66), little is known about pediatric cardiac surgery patients.

Thus, the aim of this study was to evaluate the association between severe lymphopenia in immediate postoperative cardiac surgery and the occurrence of infectious complications within the first 30 days. We hypothesized that children undergoing cardiac surgery with CPB and severe postoperative lymphopenia would be more prone to develop an infection.

Methods

Patients

This observational single-center study was conducted in a tertiary care center (Nantes University Hospital, France) between January 2014 and December 2021. All cardiac surgeries with CPB in patients younger than 18 years of age were included. Patients may have been included several times considering each surgery with CPB, but we excluded procedures performed within 30 days after the first surgery or during the same hospital stay. Heart transplantations and other surgeries for pacemaker implantation, ventricular assist device implantation, or pericardial drainage were excluded. Finally, procedure without lymphocyte count on the day of the surgery (D0) or the next day (D1) were also excluded.

Ethics approval

This study was approved by the ethics committee of the University Hospital of Nantes in March 2022 (N° 22-03-914). Anonymized data from our center were extracted from the ECHSA (European Congenital Heart Surgery Association) database. On hospital admission, parents were informed by means of written documentation and oral information about the recordings of children's data. Given these conditions, the requirement for written parental consent was waived.

Data collection

The dataset included variables recorded in the ECHSA database (29). This European registry prospectively collects clinical data of patients undergoing cardiac surgery in ECHSA-approved centers. Our hospital has received the ECHSA accreditation and thus belongs to the verified ECHSA centers (center n°253). After the surgeon filled the surgical aeras into the ECHSA database, it was updated daily by an intensivist during the pediatric ICU (PICU) stay. Medical charts were systematically reviewed at hospital discharge to note postoperative complications occurring after the PICU stay.

Hematological analyses were performed using the analyzer Sysmex XN-9000. Lymphocyte values during the first two days after surgery were collected for each patient. In children with more than one lymphocyte count during the first two post-operative days (POD), the lowest value was used for the analysis. Severe lymphopenia was defined as an absolute lymphocyte count $< 1.0 \times 10^9/L$, independently of age (35,39,40).

The primary endpoint was the occurrence of postoperative infections within 30 POD, defined as sepsis, pneumonia, deep wound infection, mediastinitis, or endocarditis, according to specific criteria defined in the ECHSA Registry (29). For this study, urinary tract infection and superficial

wound infection were not included in the analysis. Microbiological documentation was recorded, and the timing of the infection was calculated based on the first positive sample after surgery or on the date of introduction of any antimicrobial treatment in the absence of a documented infection.

Antibiotic prophylaxis

All patients received a loading dose of 50 mg/kg cefuroxime, 30 to 60 minutes before sternal incision, followed by continuous intra-veinous administration of 12.5 mg/kg/h cefuroxime until the end of surgery. Antibiotic prophylaxis was continued for at least 48 hours, or until sternal closure. In case of allergy, vancomycin was used instead.

Statistical analysis

Continuous variables were presented as mean and standard deviation (\pm SD), whereas categorical variables were presented as counts and percentages. Student t-tests and Khi-2 tests were performed to compare preoperative variables and postoperative outcomes between the lymphopenic group (defined as patient with severe lymphopenia $< 1.0 \times 10^9/L$) and non-lymphopenic group. Pearson correlation was used to analyze lymphocyte count according to age, BMI z-score and CPB duration. Univariable and multivariable logistic regressions were performed to investigate the association between severe lymphopenia and the occurrence of postoperative infections. Variables with a *p*-value of less than 0.1 in univariate analysis and those that were clinically relevant were considered as candidates for the logistic regression model and retained as an independent predictor in the model if the adjusted *p*-value was less than 0.05. Adjusted odds ratios (aORs) and 95% confidence intervals (CI) are reported for the multivariable analysis. Search for collinearity was performed using variance inflation factor (with 2.5 as the threshold value for the significance of collinearity). Finally, the robustness of the results was tested by performing two sensitivity analysis. First, we tested the association between severe lymphopenia and postoperative infections after exclusion of patients with only one infection related to coagulase negative staphylococcus. Secondly, we tested the same association using a lower threshold of lymphocyte count ($< 0.5 \times 10^9/L$). A *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS version 26.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

Patient's characteristics

During the 8-years study period, a total of 1,494 surgeries with CPB in 1,376 children were analyzed (**Figure 1**). Eighty-three patients had two surgeries, 13 patients had three surgeries and 3 patients had four surgeries.

Patient's characteristics are described in **table 1**. Mean age was 38 ± 53 months, with 51% of the population under one year old; 45% were male; mean weight was 12.7 ± 13.5 kg. The most frequent CHD were as follows: 305 ventricular septal defects (20%), 223 tetralogies of Fallot (15%), 163 atrial septal defects (11%), 121 transpositions of the great arteries (8%) and 114 aortic valve diseases (8%).

Minimal lymphocyte values after surgery

The minimal lymphocyte count in the whole population in the first two POD was $1.75 \times 10^9/L \pm 1.02$, and 25% of patients displayed severe lymphopenia. **Table 1** shows the univariate comparison of patient's characteristics according to occurrence of severe lymphopenia. Although children with severe lymphopenia were significantly older, had a higher body mass index (BMI) z-score and a longer duration of CPB compared to others ($p < 0.001$), the correlation between lymphocyte count and these variables appeared to be weak ($r = -0.26$, -0.10 and -0.27 , respectively for age, BMI z-score and CPB) (**Figure 2**). In addition, in univariate analysis, patients with severe lymphopenia had more frequently a high STAT mortality score compared to patients without lymphopenia (45% versus 23%, $p < 0.001$), with the STAT mortality score representing the complexity of the surgery. And a higher proportion of patients had delayed sternal closure or postoperative mechanical support with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the severe lymphopenia group (24% versus 11%, $p < 0.001$; and 6% versus 2%, $p < 0.001$ respectively) (**Table 1**).

Postoperative infections and distribution of isolated pathogens

Overall, 93 patients (6%) had at least one infection within 30 POD, with a median delay of 4 days (interquartile range IQR 3-8). The most common infection was pneumonia, occurring in 50 patients (54% of infected patients), then 26 patients developed a sepsis (28%). Mediastinitis occurred in 23 patients (25%), and deep wound infections in 15 children (16%). Finally, endocarditis occurred in three patients only (3%) (**Table 2**).

Among the 144 pathogens isolated in different samples, coagulase negative staphylococci and enterobacteriaceae were the most frequent with respectively 40 (28%) and 36 (25%) positive samples, followed by staphylococci aureus found in 27 samples (19%) (**Table 3**). Positive blood cultures and bacteria isolated in surgical site infections were mostly Gram-positive cocci (70% and 80%, respectively), whereas pneumonias were mainly due to Gram-negative bacilli (70%). No germ was found in 9 infected patients, treated for a pneumonia in 6 cases, for an endocarditis in one case and for a sepsis in 2 cases. And 28 patients had more than one germ isolated.

Association between severe lymphopenia and postoperative infections

The proportion of patient with postoperative infections was higher in the lymphopenic group compared to the non lymphopenic group (11% versus 5%, $p < 0.001$) (**Table 2**).

A multivariate logistic regression analysis showed that severe lymphopenia was independently associated with the occurrence of postoperative infections (aOR = 1.64, 95% CI 1.01-2.69; $p = 0.048$), after adjustment with age, BMI z-score, STAT mortality score, CPB duration, postoperative ECMO and delayed sternal closure (**Table 4**).

Since isolation of coagulase-negative staphylococcus in cultures could be considered as a sample contamination, we performed a sensitivity analysis after excluding patients with a single infection with these germs ($n = 13$). The same association was found in multivariate analysis between severe lymphopenia and infections (aOR = 1.86, 95% CI 1.11-3.13; $p = 0.019$).

Finally, among the 61 patients with a minimal lymphocyte count $< 0.5 \times 10^9/L$ after CPB, we noted that lymphopenia remained associated with postoperative infections (aOR = 2.87, 95% CI 1.22-6.74; $p = 0.016$).

Discussion

In this large single-center study including 1,494 cardiac surgeries with CPB for CHD, we reported that severe lymphopenia is common early after surgery and is independently associated with the occurrence of postoperative infections in the first 30 days.

Cardiac surgery with CPB triggers sterile inflammation, which could enhance adverse clinical outcome. Many studies have described specific immune modifications induced by CPB, mainly in the innate immunity with secretion of anti-inflammatory cytokines like IL-10 or with a diminution of toll-like receptor and HLA-DR on the surface of monocytes participating in immunoparalysis (12,17–20,56–60,67,68). The changes in adaptive immunity induced by CPB, such as the modifications in the lymphocyte compartment, remain less studied in children. Here, one quarter of children developed a severe lymphopenia ($< 1.0 \times 10^9/L$) between D0 and D1 after surgery, which corresponds to the period when lymphocytes are lowest after surgery, with several studies reporting a nadir 24 hours after (34,37,61). We also noted a weak but significant negative correlation between minimal lymphocyte count and duration of CPB, reinforcing the impact of CPB on adaptive immunological changes. Apoptosis of peripheral blood lymphocytes and alteration of T cells proliferation appear to be mainly involved in the decrease in lymphocyte count observed after CPB (34,37,48,61). In addition to this quantitative defect, some qualitative parameters of lymphocytes (cell fluorescence intensity, granularity, size, and heterogeneity) could also be affected by CPB, reflecting different states of lymphocyte activation (69).

Postoperative infections occurred in 6% of our population, which is in accordance with the rate reported in the literature varying from 1.6 to 16% depending of the definitions of infections (12,22–27,70). Different risk factors for infections intrinsic to the patient have been described in the literature, such as young age and degree of malnutrition (21,28,70,71). Higher surgical complexity, higher CPB duration, delayed sternal closure and postoperative ECMO were also associated with an increased risk of postoperative infection (72–76). In our study, we reported that severe lymphopenia early after surgery was independently associated with the occurrence of infections after adjustment with these well-known risk factors. This result is in contradiction with a recent study including more than 11,000 children which found no significant association between lymphopenia and the occurrence of infection in multivariate analysis (28). However, this study included only patients aged 1 to 10 years and no information was given concerning the timing of lymphocyte count. Interestingly, several studies including critically ill adults and children were in accordance with our main result (40,41,62–66,77,78), but it remains unclear whether lymphopenia truly constitutes a risk factor for infection or merely is a marker of disease severity. Here, it would have been interesting to study the evolution of lymphocytes before and

after surgery, in particular to know whether the children were lymphopenic before surgery. Indeed, lymphopenia before pediatric cardiac surgery has already been identified as an independent risk factor for bad outcome (50,52). Lymphocyte count remains an interesting and low-cost marker after pediatric CPB. Although our study does not provide any information regarding the link between the lymphocyte count and the qualitative alteration of lymphocyte function in this specific pediatric cardiac population, this parameter could be used to improve patient monitoring, and therefore consider immunomodulatory therapy to restore normal lymphocyte count, as suggested in adult intensive care patients (61,79–81).

Limits

Our study presents several limitations that should be considered for the interpretation of the results. First, this is a single-center investigation, which might limit the generalizability of our findings. Although the database is filled out prospectively with precise definitions of complications in the ECHSA database, the occurrence of postoperative infection may be difficult to confirm. Third, the definition of lymphopenia may be questionable since the lymphocyte count varies with age. Given the diversity of reference values found in the literature (43,44,46), we have chosen to define a low threshold of lymphocytes $< 1.0 \times 10^9/L$ corresponding to severe lymphopenia whatever the age, as reported in some studies (35,39,40). The same result was found using a lower threshold ($< 0.5 \times 10^9/L$), which reinforces our finding. Then, longitudinal assessment of lymphocyte count after CPB could also have been interesting, in order to identify patients with persistent lymphopenia and assess the association between persistent lymphopenia and the occurrence of infections. Finally, some confounding variables were not taken into account in this study, which is inherent to the retrospective design. Notably, data on perioperative transfusions were not available in the database, but need to be specifically addressed in further studies (67).

Conclusion

Lymphopenia is common in the immediate postoperative period of cardiac surgery with CPB and could be a readily available and non-expensive test to identify patients at risk of postoperative infections. A better understanding of immune changes induced by CPB is needed before considering specific and personalized immunomodulation strategies to reduce postoperative infections in pediatric cardiac surgery patients.

Funding statement. No funds were received for the present study.

Conflict of interest statement. The authors do not mention any conflict of interest for the present study.

Author contributions statement. CB and AC: conception and design of the study, acquisition of data, analysis, and interpretation of data, drafting the manuscript. PB, FM, CD: acquisition of data, revising the manuscript for important intellectual content. EL, NJ: revising the manuscript for important intellectual content. AG, PB: biostatistical analysis.

Figures

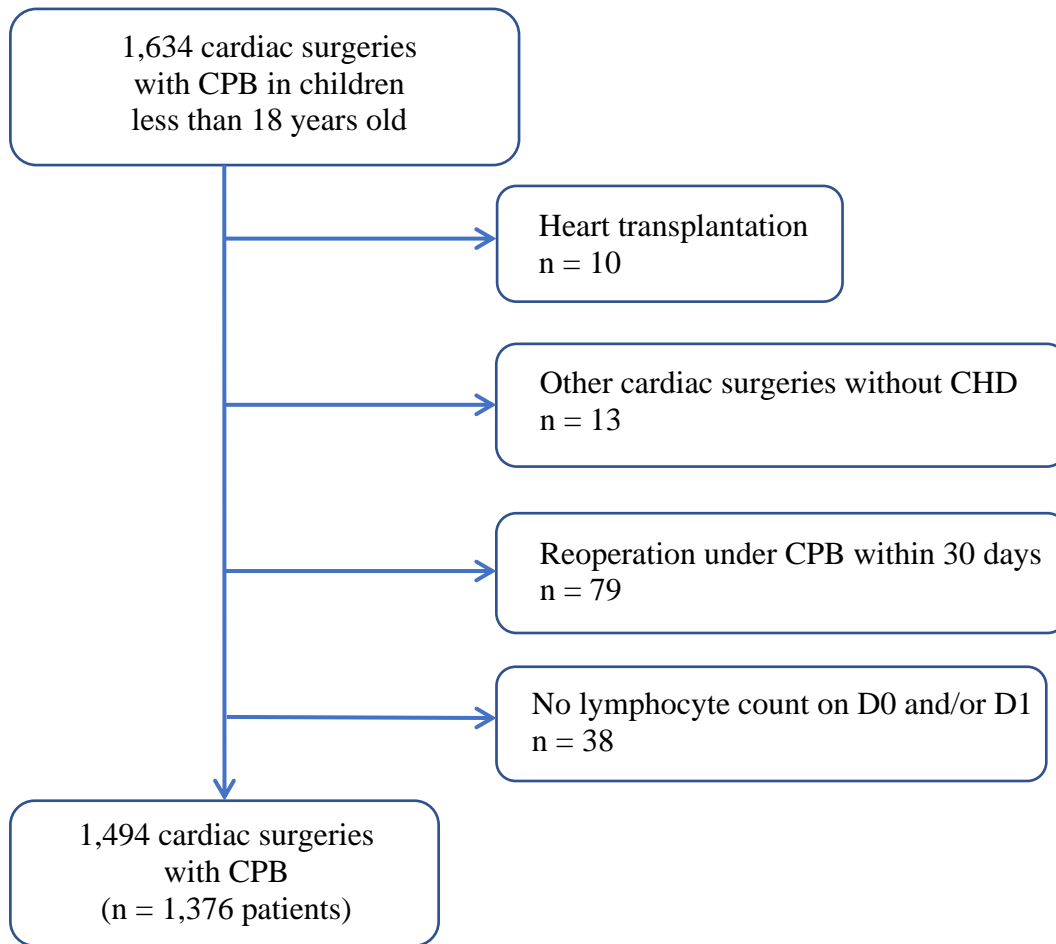


Figure 1. Patient selection flow chart.

CPB: Cardiopulmonary bypass; CHD: Congenital heart surgery; D0: the day of surgery; D1: the day after the surgery

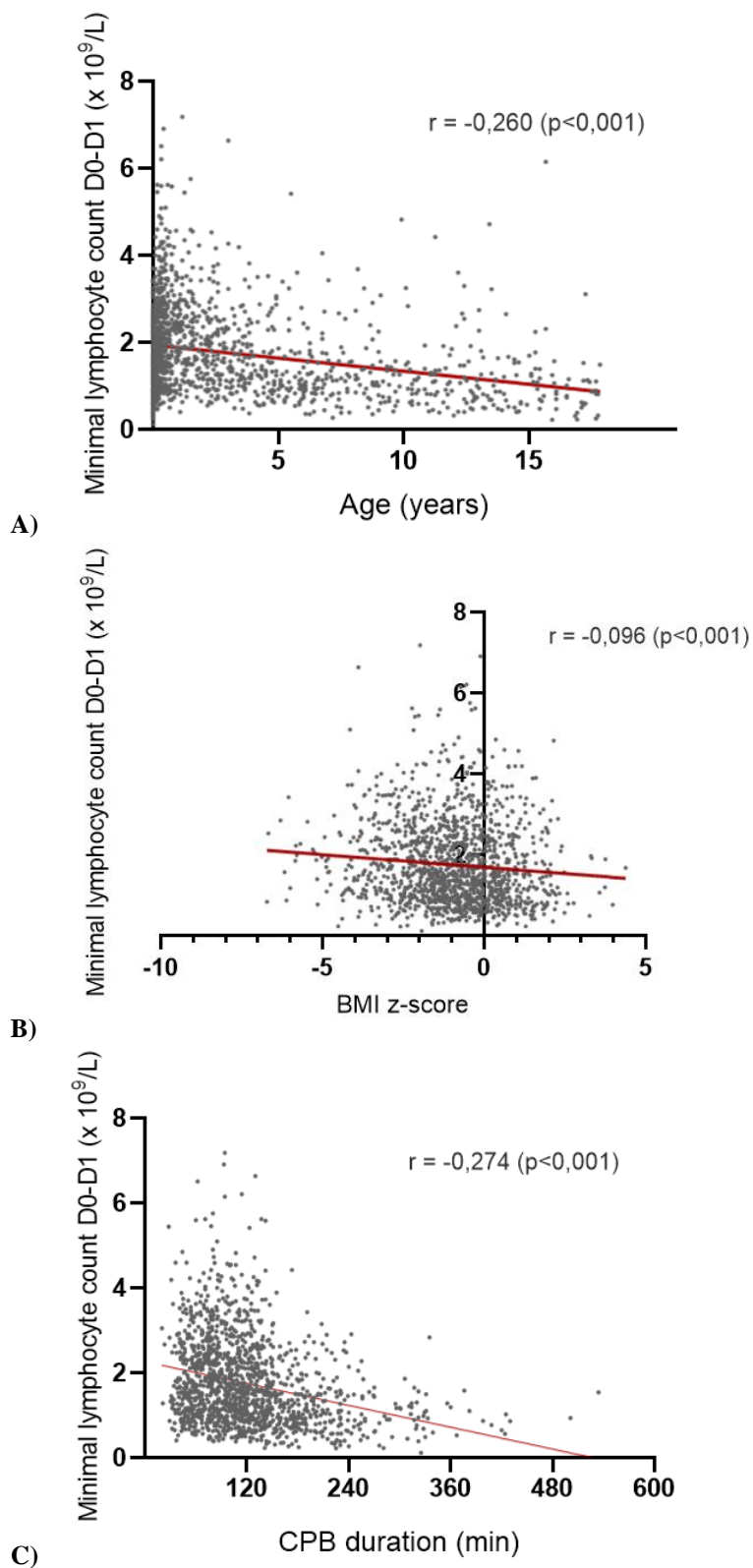


Figure 2. Minimal lymphocyte count after cardiac surgery with CPB according to the age (A), BMI z-score (B) and CPB duration (C).

BMI: body mass index; CPB: Cardiopulmonary bypass; D0: the day of surgery; D1: the day after the surgery.

Tables

Table 1. Patient's characteristics.

	Total (n = 1,494)	Severe lymphopenia (n = 376, 25%)	No lymphopenia (n = 1,118, 75%)	p-value
Male sex	669 (45)	159 (42)	510 (46)	0.281
Age (months), mean (SD)	38 (53)	60 (66)	31 (45)	<0.001
- Neonate	239 (16)	96 (26)	143 (13)	
Weight (kg), mean (SD)	12.7 (13.3)	17.4 (17.1)	11.1 (11.3)	<0.001
BMI z-score, mean (SD)	-1 (1.6)	-0.7 (1.5)	-1.1 (1.6)	<0.001
CPB duration (min), mean (SD)	120 (65)	147 (77)	111 (58)	<0.001
Aortic cross-clamping duration (min), mean (SD)	72 (44)	84 (49)	68 (41)	<0.001
STAT mortality score				
- Low STAT mortality score (1-2)	1,064 (71)	205 (55)	859 (77)	<0.001
- High STAT mortality score (3-4-5)	430 (29)	171 (45)	259 (23)	
Delayed sternal closure	219 (15)	92 (24)	127 (11)	<0.001
Postoperative ECMO^a	46 (3)	24 (6)	22 (2)	<0.001

Missing data: BMI z-score, n = 13; Aortic cross clamp time, n = 3.

BMI, body mass index; CPB, cardiopulmonary bypass; STAT mortality score, The Society of Thoracic Surgeons-European Association for Cardio-Thoracic Surgery mortality score; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

Data are presented in absolute number (percentage), unless other specified.

^aPostoperative ECMO included patients with ECMO started within 24 hours after surgery.

Table 2. Outcomes.

	Total (n = 1,494)	Severe lymphopenia (n = 376, 25%)	No lymphopenia (n = 1,118, 75%)	p-value
Infections	93 (6)	43 (11)	50 (5)	<0.001
- Sepsis	26 (2)	13 (4)	13 (1)	
- Pneumonia	50 (3)	23 (6)	27 (2)	
- Endocarditis	3 (0)	3 (1)	0	
- Mediastinitis	23 (2)	13 (4)	10 (1)	
- Deep wound infection	15 (1)	7 (2)	8 (1)	
Dialysis	36 (2)	17 (5)	19 (2)	<0.01
Acute neurologic event^a	51 (3)	19 (5)	32 (3)	0.043
Ventilation time (hours), mean (SD)	37 (77)	58 (113)	30 (59)	<0.001
ICU length of stay (days), mean (SD)	6 (8)	8 (9)	6 (7)	<0.001
Total length of stay (days), mean (SD)	12 (13)	15 (18)	11 (11)	<0.001
Mortality	45 (3)	18 (5)	27 (2)	0.024

Missing data: ICU length of stay, n = 13; total length of stay, n = 64; ventilation time, n = 129. ICU, intensive care unit.

^aAcute neurologic event included a diagnostic of stroke, clinical or electrical seizure, transient or persisting neurologic deficit.

Data are presented in absolute number (percentage), unless other specified.

Table 3. Distribution of isolated pathogens responsible for postoperative infections after cardiac surgery with CPB.

Microorganisms	Blood culture (n = 35)	Tracheal aspirate (n = 54)	Pericardial aspiration or biopsy (n = 38)	Wound flow (n = 17)	Total (n = 144)
Gram-positive cocci	24 (69)	13 (24)	30 (79)	14 (82)	81 (56)
▪ <i>Staphylococcus aureus</i>	5	8	3	11	27 (19)
▪ <i>Coagulase negative staphylococcus</i>	17	1	21	1	40 (28)
▪ <i>Enterococcus fecalis</i>	2	2	6	2	12 (8)
▪ <i>Streptococcus spp</i>		2			2 (1)
Gram-negative bacilli	9 (26)	38 (70)	8 (21)	3 (18)	58 (40)
▪ Enterobacteriaceae	7	20	7	2	36 (25)
○ <i>Enterobacter spp.</i>	1	2	2	1	6
○ <i>E. Coli</i>	3	3	1		7
○ <i>Klebsiella spp.</i>	2	9	3	1	15
○ <i>Other Enterobacteriaceae</i>	1	6	1		8
▪ <i>Haemophilus spp</i>		7			7 (5)
▪ Non fermenting Gram-negative bacilli	2	11	1	1	15 (10)
○ <i>Pseudomonas spp.</i>	2	8	1	1	12
○ <i>Acinetobacter spp.</i>		1			1
○ <i>Stenotrophomonas spp.</i>		2			2
Gram negative cocci		3 (6)			3 (2)
<i>Candida spp.</i>	2 (6)				2 (1)

Data are presented in absolute number (percentage).

Table 4. Univariate and multivariate analysis of factors associated to postoperative infections.

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
Severe lymphopenia	2.76 (1.80-4.22)	<0.001	1.64 (1.01-2.69)	0.048
Age (months)	0.99 (0.98-0.99)	<0.001	1.00 (0.99-1.00)	0.174
BMI z-score	0.99 (0.88-1.13)	0.891	0.95 (0.82-1.10)	0.488
High STAT mortality score	4.82 (3.11-7.47)	<0.001	2.03 (1.19-3.48)	0.009
CPB duration (min)	1.01 (1.00-1.01)	<0.001	1.00 (1.00-1.01)	0.094
Delayed sternal closure	8.91 (5.75-13.82)	<0.001	4.24 (2.50-7.21)	<0.001
Postoperative ECMO	8.50 (4.40-16.40)	<0.001	4.07 (1.84-9.01)	<0.001

BMI, body mass index; STAT mortality score, The Society of Thoracic Surgeons-European Association for Cardio-Thoracic Surgery mortality score; CPB, cardiopulmonary bypass; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

3. Discussion

Dans cette vaste étude menée au CHU de Nantes portant sur 1 494 chirurgies cardiaques avec CEC pour des cardiopathies congénitales, nous avons rapporté qu'une lymphopénie sévère est fréquente dans les deux premiers jours après la chirurgie et qu'elle est associée de manière indépendante à la survenue d'infections post-opératoires au cours des 30 premiers jours.

La chirurgie cardiaque sous CEC est responsable d'une inflammation stérile pouvant conduire à des complications post-opératoires en lien avec des processus pro- et anti-inflammatoires. De nombreuses études ont décrit les modifications immunitaires spécifiques induites par la CEC, principalement dans l'immunité innée : la CEC induit par exemple la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10, une diminution des récepteurs Toll-like et une diminution de l'HLA-DR à la surface des monocytes participant à l'immunoparalysie (12,17–20,56–60,67,68). Les modifications de l'immunité adaptative induites par la CEC, telles que les modifications du compartiment lymphocytaire, restent moins étudiées chez les enfants. Dans notre étude, un quart des enfants a développé une lymphopénie inférieure à $1,0 \times 10^9/L$ dans les deux jours post-opératoires : cette période correspond au moment où le taux de lymphocyte est le plus bas après la chirurgie, plusieurs études rapportant un nadir 24 heures après (34,37,61). Nous avons également noté une corrélation négative faible mais significative entre le nombre minimal de lymphocytes et la durée de la CEC, renforçant ainsi le rôle de la CEC dans les changements de l'immunité adaptative après la chirurgie. L'apoptose des lymphocytes du sang périphérique et l'altération de la prolifération des cellules T semblent être principalement impliquées dans la diminution du nombre de lymphocytes observée après la CEC (34,37,48,61). Il semble ainsi y avoir un impact quantitatif de la chirurgie avec CEC sur les lymphocytes, d'autres études se sont intéressées aux modifications qualitatives des lymphocytes (intensité de la fluorescence cellulaire, granularité, taille et hétérogénéité) pouvant refléter différents états d'activation des lymphocytes après la chirurgie (69).

Dans notre étude, nous avons rapporté qu'une lymphopénie sévère quelques heures après la chirurgie était associée de manière indépendante à la survenue d'infections. Ce résultat est en contradiction avec une étude récente portant sur plus de 11 000 enfants (28), ne montrant pas d'association entre la lymphopénie post-opératoire et la survenue d'infection. Cependant, cette étude n'incluait que des patients âgés de 1 à 10 ans et aucune information n'était donnée concernant le moment de la numération des lymphocytes. Il est intéressant de noter que plusieurs études portant sur des adultes et des enfants gravement malades sont par contre en accord avec notre résultat principal (40,41,62–66,77,78). Il est toutefois difficile de savoir si la lymphopénie

constitue un réel facteur de risque d'infection ou si elle est simplement un marqueur de la gravité des patients. En effet, dans notre cohorte, les patients lymphopéniques avaient un score de complexité chirurgicale STAT plus élevé, une durée de CEC plus longue, une nécessité de support par ECMO et un retard de fermeture sternal plus fréquents que les patients non lymphopéniques. Tous ces éléments ont été pris en compte dans notre analyse et ont été utilisés pour l'ajustement infection (23,26,72–76) ; nous avons également inclus dans notre analyse d'autres facteurs de risque d'infection intrinsèques au patient tels que le jeune âge et le degré de malnutrition (21,28,70,71). Ainsi, après ajustement, la lymphopénie sévère post-opératoire était associée de manière indépendante à la survenue de complications infectieuses. La numération des lymphocytes est donc un marqueur intéressant et peu coûteux après une chirurgie cardiaque pédiatrique avec CEC. Ce paramètre pourrait être utilisé pour améliorer le suivi et la prise en charge des patients. Le délai moyen entre la réalisation des prélèvements et le début de l'antibiothérapie était de 1,2 jours dans notre étude, nous pourrions imaginer débiter une antibiothérapie plus précocement pour ces patients très lymphopéniques. Il serait alors intéressant d'étudier si ce changement de pratique a un impact sur la mortalité et la durée d'hospitalisation. On pourrait également envisager l'utilisation de traitements immunomodulateurs pour restaurer un taux de lymphocyte normale, comme suggéré chez les patients adultes en soins intensifs patients (61,79–81). D'autres pistes thérapeutiques ont été avancées pour améliorer ou suppléer la fonction des lymphocytes tel que la supplémentation en zinc ou bien l'administration d'immunoglobulines polyvalentes à visée substitutives (51,82). Au contraire, l'utilisation fréquente de corticostéroïdes juste après l'induction de l'anesthésie, afin de diminuer les phénomènes pro-inflammatoires induits par la CEC, pourraient être responsables de complications infectieuses en lien avec une majoration de l'immunodépression, et une prolongation de l'hospitalisation en unité de soins intensifs (83,18).

Au total, au CHU de Nantes sur la période de janvier 2014 à décembre 2021, 93 patients ont développé au moins une infection dans les 30 jours suivant la chirurgie, ce qui correspond à 6% de notre population. Nous rapportons ainsi un taux de complications infectieuses en accord avec les données de la littérature qui décrit une incidence d'infections variant de 1,6 à 16% en fonction des infections évaluées et de la définition des infections (12,22–27,70). Pour cette étude, nous nous sommes basées sur les définitions de l'ECHSA et nous avons fait le choix de ne pas prendre en compte les infections urinaires et les infections de plaie superficielle et de ne retenir uniquement les septicémies, les pneumonies, les infections de plaies profondes, les médiastinites et les endocardites (26,84) ; infections pour lesquelles les définitions sont claires et font généralement peu débat parmi les cliniciens. Une pneumonie a ainsi été retrouvée chez plus de la

moitié des patients infectés et a donc été la principale infection dans notre étude. Cette proportion était plus importante que dans la littérature possiblement en lien avec une durée de ventilation mécanique un peu plus élevée dans notre cohorte (37 heures en moyenne, 140 heures pour les patients infectés) (21,27,73). Les germes les plus fréquemment isolés au cours de ces infections pulmonaires sont des bacilles Gram négatif (dans 70% des cas). Les entérobactéries ont également été retrouvées dans de nombreuses hémocultures, expliqué par une souffrance digestive importante en lien avec des phénomènes d'ischémie-reperfusion lors de la CEC (70,72). L'infection du site opératoire était la deuxième infection avec 41% des patients infectés si l'on regroupe les médiastinites et les infections de plaies profondes, suivie par les septicémies. Les germes les plus fréquemment retrouvés dans notre population toutes infections confondues étaient des cocci Gram positifs, avec un nombre non négligeable de staphylocoques à coagulase négative. Le pouvoir pathogène de ces bactéries est toujours discutable, mais selon les définitions de l'ECHSA, ces germes ont été considérés comme responsables d'infection dès lors qu'ils étaient le seul germe isolé dans un contexte d'infection clinique certaine.

Etant donné la proportion importante de staphylocoques dans les infections de sites opératoires et les bactériémies après chirurgie cardiaque sous CEC, les recommandations actuelles sont de réaliser une antibiothérapie péri-opératoire par céphalosporine de première génération comme de la Céfazoline, avec une première injection de 30 mg/kg administrée dans les 30 minutes avant l'incision puis une réinjection 4 heures après si la chirurgie se prolonge. Il est ensuite recommandé de poursuivre l'antibiothérapie par Céfazoline à la dose de 30 mg/kg/8h si le thorax est maintenu ouvert et jusqu'à 24h après la fermeture (85,86). Au CHU de Nantes, initialement, la Céfuroxime a été préférée pour son délai de réinjection plus faible (2h) par rapport à la Céfazoline. Mais depuis quelques années la Céfuroxime est administrée avec une dose de charge puis une injection intra-veineuse en continue. Ensuite, l'antibiothérapie est le plus souvent poursuivie pendant 48h après la chirurgie, ou jusqu'à la fermeture du thorax en cas de fermeture retardée du sternum. Ces modalités de prescription de l'antibioprophylaxie post-opératoire ne sont pas régies par un protocole de service et sont donc dépendantes des habitudes du réanimateur. Ainsi, il pourrait être intéressant de réaliser un protocole permettant de guider cette prophylaxie péri-opératoire, avec éventuellement un changement de molécule pour la Céfazoline, selon les recommandations actuelles.

De la même manière, il n'est pas habituel de faire un dépistage systématique de staphylocoque doré au CHU de Nantes, mais en cas de connaissance d'un portage chez le patient il est généralement réalisé une décontamination par Mupirocine. Quelques études se sont intéressées à l'association entre le portage d'un staphylocoque doré et la survenue d'infection de

site opératoire, dont une étude pilote nantaise de 68 patients de moins de 1 an : il n'y avait pas de différence significative dans la survenue d'infection chez les patients colonisés ou non (87,88). L'intérêt d'une décontamination systématique est peut-être tout de même à envisager pour diminuer les infections à staphylocoque doré (89,90), d'ailleurs elle est déjà pratiquée au CHU de Nantes en chirurgie cardiaque pour les patients adultes.

Tous ces éléments sont ainsi à prendre en considération pour améliorer le suivi et le soin de ces patients opérés d'une chirurgie cardiaque pédiatrique.

Limites

Notre étude présente plusieurs limites dont il faut tenir compte pour l'interprétation des résultats. Tout d'abord, il s'agit d'une étude monocentrique, ce qui pourrait limiter la généralisation de nos résultats. Deuxièmement, le recueil rétrospectif des prélèvements positifs des infections et de leur antibiothérapie a permis de mettre en évidence quelques dossiers discutables dans la base de données ECHSA. Nous avons cependant décidé de ne pas remettre en question les diagnostics d'infection établis de manière prospective par les cliniciens lors de l'hospitalisation des patients. Troisièmement, la définition de la lymphopénie peut être discutée puisque le nombre de lymphocytes varie avec l'âge. Nous avons choisi de définir un seuil de lymphocytes $< 1,0 \times 10^9/L$ correspondant à une lymphopénie sévère quel que soit l'âge, comme rapporté dans certaines études (35,39,40). Le même résultat a été trouvé en utilisant un seuil plus bas ($< 0,5 \times 10^9/L$), ce qui renforce notre constat. Enfin, une évaluation longitudinale du nombre de lymphocytes avant et après la CEC aurait également pu être intéressante, afin d'identifier les patients lymphopéniques avant la chirurgie et d'évaluer la lymphopénie persistante et son association avec la survenue d'infections (50,52,62). Nous n'avons pas pu réaliser cette analyse devant un trop grand nombre de données manquantes.

4. Conclusion

Dans notre large étude portant sur 1 494 enfants, nous avons pu montrer que la lymphopénie sévère est fréquente en postopératoire immédiat de chirurgie cardiaque avec CEC et est associée à la survenue d'infections dans les 30 jours après la chirurgie. Il pourrait ainsi être un marqueur facilement disponible et peu coûteux pour identifier précocement les patients à risque d'infections dans un contexte inflammatoire où il est parfois difficile de faire la part des choses entre infection et SIRS. D'autres études prospectives sont nécessaires pour valider nos résultats et il pourrait être intéressant d'approfondir l'étude de la physiopathologie en lien avec cette lymphopénie afin de trouver une cible thérapeutique permettant de stimuler l'immunité et diminuer les infections postopératoires.

A une échelle locale, cette étude a permis de décrire l'écologie du service de réanimation pédiatrique concernant les infections après chirurgie cardiaque et les pratiques en matière de prophylaxie anti-infectieuse. Cette étude a donc été l'occasion de réfléchir à l'antibioprophylaxie péri-opératoire des chirurgies cardiaques et pourrait ainsi servir de base à la réalisation d'un nouveau protocole pour la gestion des infections de chirurgie cardiaque au CHU de Nantes.

5. Références bibliographiques

1. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 15 nov 2011;58(21):2241-7.
2. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 1 avr 2019;48(2):455-63.
3. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital Heart Disease in 56,109 Births Incidence and Natural History. *Circulation*. mars 1971;43(3):323-32.
4. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 19 juin 2002;39(12):1890-900.
5. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, Dore A, Harris L, Hoffman JIE, et al. Task Force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *Journal of the American College of Cardiology*. 1 avr 2001;37(5):1170-5.
6. Bouma BJ, Mulder BJM. Changing Landscape of Congenital Heart Disease. *Circ Res*. 17 mars 2017;120(6):908-22.
7. Dolk H, Loane M, Garne E, European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 1 mars 2011;123(8):841-9.
8. Williams JL, Torok RD, D'Ottavio A, Spears T, Chiswell K, Forestieri NE, et al. Causes of Death in Infants and Children with Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. août 2021;42(6):1308-15.
9. Kang L, Cao G, Jing W, Liu J, Liu M. Global, regional, and national incidence and mortality of congenital birth defects from 1990 to 2019. *Eur J Pediatr*. 13 févr 2023;
10. Kansy A, Tobota Z, Maruszewski P, Maruszewski B. Analysis of 14,843 neonatal congenital heart surgical procedures in the European Association for Cardiothoracic Surgery Congenital Database. *Ann Thorac Surg*. avr 2010;89(4):1255-9.

11. Benavidez OJ, Gauvreau K, Del Nido P, Bacha E, Jenkins KJ. Complications and risk factors for mortality during congenital heart surgery admissions. *Ann Thorac Surg.* juill 2007;84(1):147-55.
12. Kansy A, Jacobs JP, Pastuszko A, Mirkowicz-Małek M, Manowska M, Jezińska E, et al. Major infection after pediatric cardiac surgery: external validation of risk estimation model. *Ann Thorac Surg.* déc 2012;94(6):2091-5.
13. Khalil M, Jux C, Rueblinger L, Behrje J, Esmaeili A, Schranz D. Acute therapy of newborns with critical congenital heart disease. *Transl Pediatr.* 2019;8(2):114-26.
14. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg.* juin 2006;81(6):S2347-2354.
15. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest.* sept 1997;112(3):676-92.
16. Boehne M, Sasse M, Karch A, Dziuba F, Horke A, Kaussen T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome. *J Card Surg.* févr 2017;32(2):116-25.
17. Hall MW, Greathouse KC, Thakkar RK, Sribnick EA, Muszynski JA. Immunoparalysis in Pediatric Critical Care. *Pediatr Clin North Am.* oct 2017;64(5):1089-102.
18. Merbecks MB, Ziesenitz VC, Rubner T, Meier N, Klein B, Rauch H, et al. Intermediate monocytes exhibit higher levels of TLR2, TLR4 and CD64 early after congenital heart surgery. *Cytokine.* sept 2020;133:155153.
19. Chenouard A, Rimbart M, Joram N, Braudeau C, Roquilly A, Bourgoin P, et al. Monocytic Human Leukocyte Antigen DR Expression in Young Infants Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg.* 8 juill 2020;
20. Justus G, Walker C, Rosenthal LM, Berger F, Miera O, Schmitt KRL. Immunodepression after CPB: Cytokine dynamics and clinics after pediatric cardiac surgery - A prospective trial. *Cytokine.* oct 2019;122:154018.
21. Sen AC, Morrow DF, Balachandran R, Du X, Gauvreau K, Jagannath BR, et al. Postoperative Infection in Developing World Congenital Heart Surgery Programs: Data

From the International Quality Improvement Collaborative. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. avr 2017;10(4):e002935.

22. Tweddell S, Loomba RS, Cooper DS, Benscoter AL. Health care-associated infections are associated with increased length of stay and cost but not mortality in children undergoing cardiac surgery. *Congenit Heart Dis*. sept 2019;14(5):785-90.
23. Alten JA, Rahman AKMF, Zaccagni HJ, Shin A, Cooper DS, Blinder JJ, et al. The Epidemiology of Healthcare-associated Infections in Pediatric Cardiac Intensive Care Units. *Pediatr Infect Dis J*. août 2018;37(8):768-72.
24. Ascher SB, Smith PB, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, Li JS, Watt K, et al. Sepsis in young infants with congenital heart disease. *Early Hum Dev*. mai 2012;88 Suppl 2(Suppl 2):S92-97.
25. Harder EE, Gaies MG, Yu S, Donohue JE, Hanauer DA, Goldberg CS, et al. Risk factors for surgical site infection in pediatric cardiac surgery patients undergoing delayed sternal closure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. août 2013;146(2):326-33.
26. Pasquali SK, He X, Jacobs ML, Hall M, Gaynor JW, Shah SS, et al. Hospital variation in postoperative infection and outcome after congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg*. août 2013;96(2):657-63.
27. Turcotte RF, Brozovich A, Corda R, Demmer RT, Biagas KV, Mangino D, et al. Health care-associated infections in children after cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*. déc 2014;35(8):1448-55.
28. Yu X, Chen M, Liu X, Chen Y, Hao Z, Zhang H, et al. Risk factors of nosocomial infection after cardiac surgery in children with congenital heart disease. *BMC Infect Dis*. 21 janv 2020;20(1):64.
29. ECHSA congenital database. *Cardiol Young*. nov 2017;27(S5):1-3.
30. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. janv 2005;6(1):2-8.

31. Farias JS, Villarreal EG, Dhargalkar J, Kleinhans A, Flores S, Loomba RS. C-reactive protein and procalcitonin after congenital heart surgery utilizing cardiopulmonary bypass: When should we be worried? *J Card Surg.* nov 2021;36(11):4301-7.
32. Gupta AK, Singh VK, Varma A. Approach to postoperative fever in pediatric cardiac patients. *Ann Pediatr Cardiol.* janv 2012;5(1):61-8.
33. Miao Q, Chen SN, Zhang HJ, Huang S, Zhang JL, Cai B, et al. A Pilot Assessment on the Role of Procalcitonin Dynamic Monitoring in the Early Diagnosis of Infection Post Cardiac Surgery. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:834714.
34. Habermehl P, Knuf M, Kampmann C, Mannhardt W, Schranz D, Kuroczynski W, et al. Changes in lymphocyte subsets after cardiac surgery in children. *Eur J Pediatr.* janv 2003;162(1):15-21.
35. Jiménez-Aguilar R, Sánchez-Zauco N, Tiburcio-Felix R, López JZ, Solano-Gutiérrez A, Riera C, et al. Effects of cardiopulmonary bypass on the development of lymphopenia and sepsis after cardiac surgery in children with congenital cardiopathy. *Exp Ther Med.* janv 2020;19(1):435-42.
36. Lesouhaitier M, Uhel F, Gregoire M, Gacouin A, Frerou A, Gaudriot B, et al. Monocytic myeloid-derived suppressor cell expansion after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass induces lymphocyte dysfunction. *Shock.* 1 déc 2022;58(6):476-83.
37. Shi SS, Shi CC, Zhao ZY, Shen HQ, Fang XM, Tan LH, et al. Effect of open heart surgery with cardiopulmonary bypass on peripheral blood lymphocyte apoptosis in children. *Pediatr Cardiol.* févr 2009;30(2):153-9.
38. Yuki K, Koutsogiannaki S. Neutrophil and T Cell Functions in Patients with Congenital Heart Diseases: A Review. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(7):1478-82.
39. Carcillo JA, Dean JM, Holubkov R, Berger J, Meert KL, Anand KJS, et al. Inherent Risk Factors for Nosocomial Infection in the Long Stay Critically Ill Child Without Known Baseline Immunocompromise: A Post Hoc Analysis of the CRISIS Trial. *Pediatr Infect Dis J.* nov 2016;35(11):1182-6.
40. Felmet KA, Hall MW, Clark RSB, Jaffe R, Carcillo JA. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *J Immunol.* 15 mars 2005;174(6):3765-72.

41. Nallasamy K, Magee A, Millar KJ, Duke T. Prevalence and outcome of lymphopenia in the Paediatric Intensive Care Unit: A prospective observational study. *J Paediatr Child Health*. déc 2022;58(12):2203-10.
42. Lainey E, Boirie M, Fenneteau O. Hémogramme en pédiatrie : variations physiologiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 nov 2009;2009(416):49-59.
43. Li K, Peng YG, Yan RH, Song WQ, Peng XX, Ni X. Age-dependent changes of total and differential white blood cell counts in children. *Chinese Medical Journal*. 20 août 2020;133(16):1900-7.
44. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, Oyomopito R, Plaeger S, Stiehm ER, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol*. nov 2003;112(5):973-80.
45. Swaanenburg JC, Rutten WP, Holdrinet AC, van Strik R. The determination of reference values for hematologic parameters using results obtained from patient populations. *Am J Clin Pathol*. août 1987;88(2):182-91.
46. Tosato F, Bucciol G, Pantano G, Putti MC, Sanzari M c., Basso G, et al. Lymphocytes subsets reference values in childhood. *Cytometry Part A*. 2015;87(1):81-5.
47. ANAES. Lecture critique de l'hémogramme: valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques [Internet]. 1997 [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Hemogram.pdf>
48. Hauser GJ, Chan MM, Casey WF, Midgley FM, Holbrook PR. Immune dysfunction in children after corrective surgery for congenital heart disease. *Crit Care Med*. juill 1991;19(7):874-81.
49. Adamski JK, Arkwright PD, Will AM, Patel L. Transient lymphopenia in acutely unwell young infants. *Arch Dis Child*. mars 2002;86(3):200-1.
50. Cabrera AG, Dyamenahalli U, Gossett J, Prodhan P, Morrow WR, Imamura M, et al. Preoperative lymphopenia is a predictor of postoperative adverse outcomes in children with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. nov 2009;138(5):1172-9.
51. Manzoli TF, Delgado AF, Troster EJ, de Carvalho WB, Antunes ACB, Marques DM, et al. Lymphocyte count as a sign of immunoparalysis and its correlation with nutritional status in

- pediatric intensive care patients with sepsis: A pilot study. *Clinics (Sao Paulo)*. 1 nov 2016;71(11):644-9.
52. Jones SM, McCracken C, Alsoufi B, Mahle WT, Oster ME. Association of Preoperative Cell Counts With Outcomes After Operation for Congenital Heart Disease. *Ann Thorac Surg*. oct 2018;106(4):1234-40.
53. Grisar-Soen G, Paret G, Yahav D, Boyko V, Lerner-Geva L. Nosocomial infections in pediatric cardiovascular surgery patients: a 4-year survey. *Pediatr Crit Care Med*. mars 2009;10(2):202-6.
54. Allpress AL, Rosenthal GL, Goodrich KM, Lupinetti FM, Zerr DM. Risk factors for surgical site infections after pediatric cardiovascular surgery. *Pediatr Infect Dis J*. mars 2004;23(3):231-4.
55. Ren C, Wu C, Pan Z, Wang Q, Li Y. Pulmonary infection after cardiopulmonary bypass surgery in children: a risk estimation model in China. *J Cardiothorac Surg*. 7 avr 2021;16(1):71.
56. Allen ML, Peters MJ, Goldman A, Elliott M, James I, Callard R, et al. Early postoperative monocyte deactivation predicts systemic inflammation and prolonged stay in pediatric cardiac intensive care. *Crit Care Med*. mai 2002;30(5):1140-5.
57. Chenouard A, Braudeau C, Cottron N, Bourgoin P, Salabert N, Roquilly A, et al. HLA-DR expression in neonates after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: a pilot study. *Intensive Care Med Exp*. 11 janv 2018;6(1):1.
58. Hübner M, Tomasi R, Effinger D, Wu T, Klein G, Bender M, et al. Myeloid-Derived Suppressor Cells Mediate Immunosuppression After Cardiopulmonary Bypass. *Crit Care Med*. août 2019;47(8):e700-9.
59. Li Y ping, Huang J, Huang S gen, Xu Y gen, Xu Y yun, Liao J yi, et al. The compromised inflammatory response to bacterial components after pediatric cardiac surgery is associated with cardiopulmonary bypass-suppressed Toll-like receptor signal transduction pathways. *J Crit Care*. avr 2014;29(2):312.e7-13.
60. Ml A, Ja H, Mj P, M E, A G, I J, et al. Interleukin-10 and its role in clinical immunoparalysis following pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med*. 1 oct 2006;34(10):2658-65.

61. Lesouhaitier M, Gregoire M, Gacouin A, Coirier V, Frerou A, Piau C, et al. Neutrophil function and bactericidal activity against *Staphylococcus aureus* after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Leukoc Biol.* avr 2022;111(4):867-76.
62. Adrie C, Lugosi M, Sonnevile R, Souweine B, Ruckly S, Cartier JC, et al. Persistent lymphopenia is a risk factor for ICU-acquired infections and for death in ICU patients with sustained hypotension at admission. *Ann Intensive Care.* déc 2017;7(1):30.
63. Campbell B, Budreau D, Williams-Perez S, Chakravarty S, Galet C, McGonagill P. Admission Lymphopenia Predicts Infectious Complications and Mortality in Traumatic Brain Injury Victims. *Shock.* 1 févr 2022;57(2):189-98.
64. Chung KP, Chang HT, Lo SC, Chang LY, Lin SY, Cheng A, et al. Severe lymphopenia is associated with elevated plasma interleukin-15 levels and increased mortality during severe sepsis. *Shock.* juin 2015;43(6):569-75.
65. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock.* nov 2014;42(5):383-91.
66. Morotti A, Marini S, Jessel MJ, Schwab K, Kourkoulis C, Ayres AM, et al. Lymphopenia, Infectious Complications, and Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care.* avr 2017;26(2):160-6.
67. García H, Cervantes-Luna B, González-Cabello H, Miranda-Navales G. Risk factors for nosocomial infections after cardiac surgery in newborns with congenital heart disease. *Pediatr Neonatol.* août 2018;59(4):404-9.
68. Tárnok A, Schneider P. Pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: pathways contributing to transient systemic immune suppression. *Shock.* 2001;16 Suppl 1:24-32.
69. Nguyen M, Stiel L, Guilloteau A, Bahr PA, Masson D, Thomas C, et al. Leukocyte cell population data in patients with cardiac surgery and cardiopulmonary bypass: A potential readily available tool to monitor immunity. *Frontiers in Immunology [Internet].* 2022 [cité 14 mars 2023];13. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9892932/>
70. Levy I, Ovadia B, Erez E, Rinat S, Ashkenazi S, Birk E, et al. Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: incidence and risk factors. *J Hosp Infect.* févr 2003;53(2):111-6.

71. Abou Elella R, Najm HK, Balkhy H, Bullard L, Kabbani MS. Impact of bloodstream infection on the outcome of children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Cardiol.* mai 2010;31(4):483-9.
72. Wang YC, Wu HY, Luo CY, Lin TW. Cardiopulmonary Bypass Time Predicts Early Postoperative Enterobacteriaceae Bloodstream Infection. *Ann Thorac Surg.* mai 2019;107(5):1333-41.
73. Hatachi T, Tachibana K, Inata Y, Tominaga Y, Hirano A, Kyogoku M, et al. Risk Factors for Healthcare-Associated Infections After Pediatric Cardiac Surgery*. *Pediatr Crit Care Med.* mars 2018;19(3):237-44.
74. von Stumm M, Leps Y, Jochheim L, van R uth V, Gottschalk U, Mueller G, et al. Impact of delayed sternal closure on wound infections following neonatal and infant cardiac surgery. *PLoS One.* 2022;17(5):e0267985.
75. Woodward C, Taylor R, Son M, Taeed R, Jacobs ML, Kane L, et al. Multicenter Quality Improvement Project to Prevent Sternal Wound Infections in Pediatric Cardiac Surgery Patients. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* juill 2017;8(4):453-9.
76. Silveti S, Ranucci M, Pistuddi V, Isgr  G, Ballotta A, Ferraris L, et al. Bloodstream infections during post-cardiotomy extracorporeal membrane oxygenation: Incidence, risk factors, and outcomes. *Int J Artif Organs.* juin 2019;42(6):299-306.
77. de Jager CPC, van Wijk PTL, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care.* 2010;14(5):R192.
78. Vulliamy PE, Perkins ZB, Brohi K, Manson J. Persistent lymphopenia is an independent predictor of mortality in critically ill emergency general surgical patients. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 1 d c 2016;42(6):755-60.
79. Darden DB, Kelly LS, Fenner BP, Moldawer LL, Mohr AM, Efron PA. Dysregulated Immunity and Immunotherapy after Sepsis. *J Clin Med.* 17 avr 2021;10(8):1742.
80. Janssen M, Endeman H, Bos LDJ. Targeted immunomodulation: a primer for intensivists. *Intensive Care Med.* 3 mars 2023;1-3.

81. Patil NK, Bohannon JK, Sherwood ER. Immunotherapy: A promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Pharmacological Research*. 1 sept 2016;111:688-702.
82. Rhodes LA, Robert SM, Atkinson TP, Dabal RJ, Mahdi AM, Alten JA. Hypogammaglobulinemia after cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mai 2014;147(5):1587-1593.e1.
83. Pasquali SK, Hall M, Li JS, Peterson ED, Jagers J, Lodge AJ, et al. Corticosteroids and outcome in children undergoing congenital heart surgery: analysis of the Pediatric Health Information Systems database. *Circulation*. 23 nov 2010;122(21):2123-30.
84. Silberman S, Abu-Yunis U, Tauber R, Shavit L, Grenader T, Fink D, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio: Prognostic Impact in Heart Surgery. Early Outcomes and Late Survival. *Ann Thorac Surg*. févr 2018;105(2):581-6.
85. Bianchini S, Nicoletti L, Monaco S, Rigotti E, Corbelli A, Colombari A, et al. Peri-Operative Prophylaxis in Patients of Neonatal and Pediatric Age Subjected to Cardiac and Thoracic Surgery: A RAND/UCLA Appropriateness Method Consensus Study. *Antibiotics (Basel)*. 21 avr 2022;11(5):554.
86. Launay E, Haas H. Antibioprophylaxie en pédiatrie. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. oct 2020;33(5):228-38.
87. Prendin A, Tabacco B, Fazio PC, De Barbieri I. Management of pediatric cardiac surgery wound: a literature review. *Acta Biomed*. 2 sept 2021;92(4):e2021203.
88. Macher J, Gras Le Guen C, Chenouard A, Liet JM, Gaillard Le Roux B, Legrand A, et al. Preoperative Staphylococcus aureus Carriage and Risk of Surgical Site Infection After Cardiac Surgery in Children Younger than 1 year: A Pilot Cohort Study. *Pediatr Cardiol*. janv 2017;38(1):176-83.
89. San-Juan R, Gotor-Pérez CA, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Lora D, Lizasoain M, et al. Eradication of Staphylococcus aureus Post-Sternotomy Mediastinitis Following the Implementation of Universal Preoperative Nasal Decontamination With Mupirocin: An Interrupted Time-Series Analysis. *Clin Infect Dis*. 2 nov 2021;73(9):1685-92.
90. Tang J, Hui J, Ma J, Mingquan C. Nasal decolonization of Staphylococcus aureus and the risk of surgical site infection after surgery: a meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 30 juill 2020;19(1):33.

91. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* avr 2000;30(4):633-8.

6. Annexes

a. Liste des abréviations

CARS : syndrome de réponse anti-inflammatoire compensatoire

CEC : circulation extra-corporelle

CHU : centre hospitalier universitaire

CRP : protéine C réactive

ECHSA : association européenne des chirurgiens cardiaques congénitaux

ECMO : Membrane d'oxygénation extra-corporelle

HLA : Antigène leucocytaire humain

IL : Interleukine

PCT : procalcitonine

SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

STAT : Society of Thoracic Surgeons-European Association for Cardio-Thoracic Surgery

b. Définitions des infections post-opératoires selon le registre ECHSA

Sepsis: is defined as "evidence of serious infection accompanied by a deleterious systemic response". In the time period of the first 48 postoperative hours, the diagnosis of sepsis requires the presence of a Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) resulting from a proven infection. In the time period after the first 48 postoperative hours, sepsis may be diagnosed by the presence of a SIRS resulting from suspected or proven infection. A SIRS is present when at least two of the following criteria are present: hypo- or hyperthermia (>38.5 or <36.0), tachycardia or bradycardia, tachypnea, leukocytosis or leukopenia, and thrombocytopenia.

Pneumonia: is diagnosed by appropriate clinical findings (fever, leukopenia or leukocytosis, and new onset of purulent sputum) and one or more of the following: positive cultures (of sputum or pulmonary secretions) and / or pulmonary infiltrate on chest x-ray. An endotracheal tube culture may or may not be positive.

Deep wound infection: is diagnosed if at least one of the following features is present:

- 1) Purulent drainage from the deep portion of the incision (but not from the organ/space of the surgical site and no evidence of sternal osteomyelitis),
- 2) The deep incision spontaneously dehisces or is deliberately opened by a surgeon when the patient has one of the following signs: fever, localized pain, or tenderness,
- 3) An abscess or other evidence of infection involving the deep incision is found on direct examination, during reoperation, or by histopathologic or radiologic examination,
- 4) A diagnosis of a deep wound infection by a surgeon or by an attending physician.

Mediastinitis: is diagnosed if one of the following criteria is meeting:

- 1) Patient has organisms cultured from mediastinal tissue or fluid that is obtained during a surgical operation or by needle aspiration.
- 2) Patient has evidence of mediastinitis by histopathologic examination or visual evidence of mediastinitis seen during a surgical operation.
- 3) Patient has at least one of the following signs with no other recognized cause: fever, chest pain, or sternal instability AND at least one of the following features: purulent mediastinal drainage, organisms cultured from mediastinal blood, drainage or tissue, or widening of the cardio-mediastinal silhouette.
- 4) Patient under 1 year of age has at least one of the following signs with no other recognized cause: fever, hypothermia, apnea, bradycardia, or sternal instability AND at least one of the following features: purulent mediastinal discharge, organisms cultured from mediastinal blood, drainage or tissue, or widening of the cardio-mediastinal silhouette.

Endocarditis: is diagnosed according to Duke Criteria (91). The definitive diagnosis of infective endocarditis requires one of the following four situations:

- 1) Histologic and/or microbiologic evidence of infection at surgery or autopsy such as positive valve culture or histology,
- 2) Two major criteria,
- 3) One major criterion and three minor criteria,
- 4) Five minor criteria.

The two major criteria are: 1) Blood cultures positive for IE, 2) Evidence of endocardial involvement.

Blood cultures positive for IE requires:

- 1) Typical microorganism consistent with IE isolated from 2 separate blood cultures: viridans streptococci, Streptococcus bovis, Staphylococcus aureus, or HACEK group; or Community-acquired enterococci in the absence of a primary focus.
- 2) Microorganisms consistent with IE isolated from persistently positive blood cultures defined as: at least 2 positive cultures of blood samples obtained > 12 hours apart; or all of 3 or a majority of 4 or more separate cultures of blood, the first and the last sample obtained > 1 hour apart.
- 3) Single blood culture positive for Coxiella burnetii or an IgG antibody titer of >1 :800.

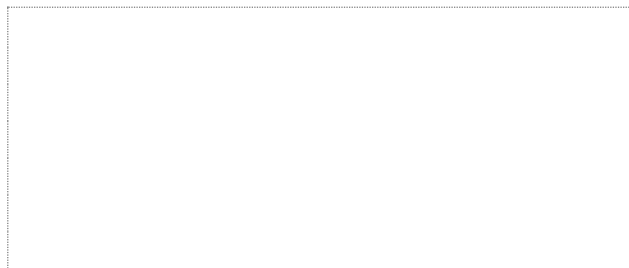
Evidence of endocardial involvement requires:

- 1) Positive results of echocardiography for IE defined as: oscillating intracardiac mass on the valve or supporting structures in the path of regurgitant jets or on implanted material in the absence of an alternative anatomic explanation; or abscess; or new partial dehiscence of a valvular prosthesis.
- 2) New valvular regurgitation (worsening or changing or preexisting murmur not sufficient).

The six minor criteria are:

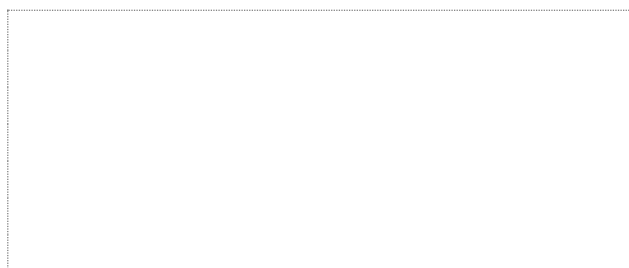
- 1) Predisposing heart disease,
- 2) Temperature of > 38°C,
- 3) Vascular phenomenon (major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial or conjunctival hemorrhage, Janeway's lesions),
- 4) Immunologic phenomenon (glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, rheumatoid factor),
- 5) Microbiologic evidence (a positive blood culture that does not meet a major criterion as noted above) or serologic evidence of active infection with an organism consistent with IE,
- 6) Echocardiographic findings that are consistent with IE but do not meet a major criterion as noted above.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



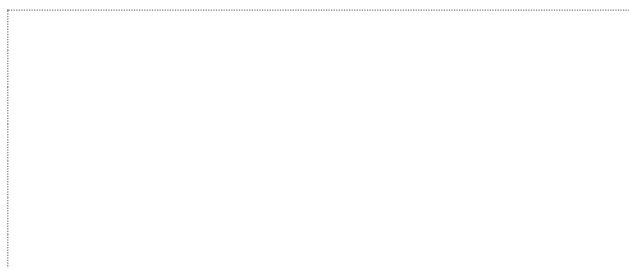
Professeur Cyril FLAMANT

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Docteur Alexis CHENOUEARD

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : ETUDE DE L'ASSOCIATION ENTRE UNE LYMPHOPENIE PROFONDE PRECOCE APRES UNE CHIRURGIE CARDIAQUE PEDIATRIQUE SOUS CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE ET LA SURVENUE D'INFECTIONS POST-OPERATOIRES.

RESUME

Objectif. Évaluer l'association entre la lymphopénie sévère en postopératoire immédiat de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) et la survenue de complications infectieuses. **Méthodes.** Toutes les chirurgies cardiaques pédiatriques avec CEC réalisées au CHU de Nantes entre janvier 2014 et décembre 2021 ont été incluses. Les infections postopératoires ont été collectées de manière prospective selon les définitions de l'ECHSA. Le nombre de lymphocytes a été recueilli au cours des deux jours postopératoires et la lymphopénie sévère a été définie comme un nombre de lymphocytes $< 1,0 \times 10^9/L$. **Résultats.** Dans notre cohorte de 1 494 interventions chirurgicales, une lymphopénie sévère est survenue après 376 interventions chirurgicales (25 %). 93 patients (6 %) ont développé au moins une infection. Les patients atteints de lymphopénie sévère étaient plus âgés, avaient un score de mortalité STAT plus élevé, avaient une durée de CEC plus longue, et présentaient plus fréquemment une fermeture sternale retardée ou un support mécanique postopératoire. La lymphopénie sévère était indépendamment associée à un risque d'infections (OR ajusté 1,64, IC à 95 % 1,01-2,69 ; $p = 0,048$).

MOTS-CLES

Chirurgie cardiaque congénitale ; Infections postopératoires ; Lymphopénie ; Circulation extracorporelle ; Pédiatrie.