

Mémoire de Maîtrise en médecine No 750

# Évaluation d'un score simplifié de bas débit cardiaque chez l'enfant.

*Evaluation of a simplified score for low cardiac output syndrome in children*

## **Etudiant**

Gregory Hofmann

## **Tuteur**

Dr. Stefano Di Bernardo

Dpt Médico-chirurgical de pédiatrie, Unité de Cardiologie pédiatrique, CHUV

## **Co-tuteur**

Dr. Marie-Hélène Perez

Dpt Médico-chirurgical de pédiatrie, Unité de soins intensifs médico-chirurgicaux de  
pédiatrie, CHUV

## **Expert**

Dr. Jacques Cotting

Dpt Médico-chirurgical de pédiatrie, , Unité de soins intensifs médico-chirurgicaux de  
pédiatrie, CHUV

Lausanne, décembre 2012

## Table des matières

<b>1</b>	Abstract.....	3
1.1	Objectifs.....	3
1.2	Méthode.....	3
1.3	Résultats.....	3
1.4	Conclusions.....	3
<b>2</b>	Introduction.....	4
<b>3</b>	Les marqueurs de bas débit cardiaque.....	5
3.1	BNP et NT-proBNP.....	5
3.1.1	Considérations générales .....	5
3.1.2	Valeurs pronostiques après chirurgie cardiaque, le NTpro-BNP associés au compte des plaquettes.....	6
3.2	Troponines.....	7
3.2.1	Considérations générales .....	7
3.2.2	Le rôle des troponines en cardiologie pédiatrique.....	8
3.2.3	Valeurs de références.....	9
3.2.4	Valeurs pronostiques après chirurgie cardiaque.....	9
3.3	Lactates.....	10
3.3.1	Lactate et métabolisme anaérobie.....	10
3.3.2	Quelques données théoriques sur le lactate.....	11
3.3.3	Valeurs de références.....	13
3.3.4	Limitation dans l'utilisation du lactate comme marqueur de bas débit cardiaque.....	13
3.3.5	Valeurs pronostiques après chirurgie cardiaque, le lactate combiné avec la saturation veineuse centrale en oxygène. ....	14
<b>4</b>	Score d'amines .....	14
4.1	Considérations générales.....	14
4.1.1	La noradrénaline.....	15
4.1.2	La dopamine.....	15
4.1.3	La dobutamine.....	15
4.1.4	La vasopressine.....	16
4.1.5	La milrinone.....	16
4.2	Le score d'amine comme prédicteur de bas débit cardiaque .....	17
<b>5</b>	Méthode.....	18
5.1	Analyse statistique.....	19
<b>6</b>	Résultats.....	20
<b>7</b>	Discussion.....	23
<b>8</b>	Conclusions.....	24
<b>9</b>	Remerciements.....	24
<b>10</b>	Bibliographie.....	25
<b>11</b>	Mots-clefs.....	27

## 1 Abstract

### 1.1 Objectifs

Le syndrome de bas débit cardiaque est une appréciation clinique (Hoffman et al.) dont les signes sont peu sensibles, peu spécifiques, souvent tardifs et dont la mesure chez l'enfant est rendue impossible en clinique pour des raisons techniques et de fiabilités des systèmes de mesures. Aucun score n'est applicable à l'heure actuelle chez l'enfant. C'est pourquoi, ces 10 dernières années, de nombreuses équipes se sont penchées activement sur ce problème afin de définir des marqueurs performants prédisant la survenue du LCOS après chirurgie cardiaque chez l'enfant. Cette étude s'est attachée à réunir ses marqueurs cardiaques, de les combiner et de les inclure dans un score de bas débit cardiaque.

### 1.2 Méthode

Enfants et nouveau-nés ayant subi une chirurgie cardiaque au CHUV, après malformation cardiaque congénitale, entre janvier 2010 et octobre 2011 (N=48). Age : 8 jours à 13 ans (médiane : 16.3 mois). Deux scores développés. Soumission à l'aveugle de la liste des patients à un comité d'expert pour identifier les patients en LCOS à 48h post-chirurgie, puis comparaison avec le résultat du score. Les paramètres du premier score (SCORE 1), sont agendées de manière ordinales, alors que dans le deuxième score (SCORE 2) elles le sont de manière dichotomiques. Valeurs cut-off supérieures et inférieures des scores choisies selon une recherche extensive dans la littérature. Les valeurs cut-off intermédiaires (SCORE 1) ont été choisies au hasard.

### 1.3 Résultats

La régression logistique multivariée pour la prédiction d'un LCOS à 48h, démontre que seul le score d'amine durant les 24 premières heures et un prédicteur indépendant de LCOS (OR 16.6 [2.6-105.5]  $p < 0.0001$ ). Ce paramètre est bien corrélé avec le résultat des experts avec un coefficient de corrélation  $r = 0.57$  ( $p < 0.0001$ ). Les spécificités des deux scores (AUC=0.78 ( $p < 0.0001$ ) respectivement AUC=0.81 ( $p < 0.0001$ )) sont de 71% respectivement 93.5%, les sensibilités de 70.6% respectivement 41.2 %, VPP de 57.1% respectivement 77.8%, VPN de 81.5 % respectivement 74.4%. Les tests du khi2 valent 7.7 ( $p = 0.006$ ) respectivement 8.69 ( $p = 0.003$ ), rejettent l'hypothèse nulle d'indépendance entre le résultat des experts et celui prédit par le score.

### 1.4 Conclusions

Les scores développés dans le cadre de cette étude ne montrent pas une corrélation significative avec l'apparition d'un bas débit cardiaque. Même si le choix des paramètres permettant de quantifier l'apparition d'un bas débit cardiaque à 48h fût réalisé selon une recherche extensive dans la littérature, le design rétrospectif de l'étude, n'a pas permis de vérifier efficacement la relation entre l'apparition d'un bas débit cardiaque et le score de bas débit cardiaque.

## 2 Introduction

Les nouveau-nés avec malformation cardiaque congénitale nécessitant une correction chirurgicale représentent 30 à 40% des admissions en soins intensifs pédiatriques(1). Même si cette chirurgie se réalise à l'heure actuelle de routine et malgré les progrès de la technique, le syndrome de bas débit cardiaque (LCOS, low cardiac output syndrome) est une complication sérieuse affectant environ 25% des enfants après chirurgie cardiaque(2). Il est associé avec une augmentation du temps d'hospitalisation et de la ventilation mécanique.

Le syndrome de bas débit cardiaque correspond à une diminution du débit cardiaque concomitant à une dysfonction du muscle cardiaque, phénomène pouvant être observé dans différents états de chocs ou chez les patients après chirurgie cardiaque. Plus particulièrement dans la phase postopératoire, les sources potentielles de bas débit cardiaque comportent entre autre : 1) les lésions cardiaques résiduelles ; 2) l'ischémie du muscle cardiaque secondaire à l'arrêt circulatoire, l'hypothermie, le temps de clampage aortique, ou les lésions de reperfusion ; 3) une cardioplégie et une protection myocardique intraopératoire insuffisante ; 4) la réponse inflammatoire provoquée par la CEC ; 5) les changements dans les résistances vasculaires systémiques ou pulmonaires ; 6) la ventriculotomie ; 7) les arythmies ; 8) la tamponnade (1,3,4)

La mesure en continu du débit cardiaque chez l'enfant est rendue impossible en clinique pour des raisons techniques et de fiabilité des systèmes de mesures. Par conséquent, le LCOS après chirurgie cardiaque chez l'enfant reste pour l'heure une appréciation clinique (*Hoffman et al.*) s'appuyant sur la présence de signes trahissant la chute du débit cardiaque tels que la tachycardie, l'oligurie, la chute de pression, etc...(5).

Malheureusement, ces signes cliniques sont peu sensibles et peu spécifiques, dépendants de l'interprétation du clinicien et donc indirectement de son expérience. D'autre part, ils apparaissent souvent de manière tardive, ne permettant pas une prise en charge adéquate du patient.

De plus, des scores prédictifs de bas débit cardiaque existent chez l'adulte, mais à l'heure actuelle, aucun ne peut être appliqué chez l'enfant devant subir une chirurgie cardiaque en circulation extra-corporelle. C'est pourquoi, ces 10 dernières années, de nombreuses équipes(6–8) se sont penchées activement sur ce problème afin de définir des marqueurs performants prédisant la survenue du LCOS après chirurgie cardiaque chez l'enfant.

Parmi ces marqueurs citons, la troponine-I (TnI), une protéine intracellulaire propre au myocarde, mesurée dans le sérum lors de syndromes coronariens(6,7) ou encore le peptide natriurétique, une classe d'hormones relâchée par les myocytes des ventricules lors d'un stress myocardique.

Cette étude s'attachera à réunir des marqueurs cardiaques, de les combiner et de les inclure dans un score de bas débit cardiaque.

Dans un tel contexte, la validité d'un score de bas débit cardiaque associé à la prise en charge postopératoire se devrait d'être un marqueur quantitatif, associant un rapport coût et temps - efficacité le plus bas possible et un prédicteur de morbidité et/ou mortalité le plus fiable possible.

### 3 Les marqueurs de bas débit cardiaque

#### 3.1 BNP et NT-proBNP

##### 3.1.1 Considérations générales

Le Brain Natriuretic Peptide, connu aussi sous le nom de B-type Natriuretic Peptide est un polypeptide comprenant 36 paires d'acides aminés et sécrété sous forme d'hormone par les myocytes ventriculaires en réponse à un étirement excessif des fibres cardiaques(9,10).

Le BNP est co-sécrété avec un fragment de 76 acides aminés qui lui est biologiquement inactif (NT – proBNP) (Illustration 1).

Le récepteur NPRA est une des cibles principales du BNP, ce récepteur étant un activateur du facteur atrial natriuretic (ANP).

L'action du BNP est similaire à celle de L'ANP, incluant une diminution des résistances vasculaires systémiques, de la pression veineuse centrale, et une augmentation de la natriurèse.

De ce fait, l'effet du BNP et de l'ANP est une diminution du volume sanguin et un abaissement concomitant de la pression sanguine systémique et de la poste charge, amenant ainsi à une augmentation du débit cardiaque.

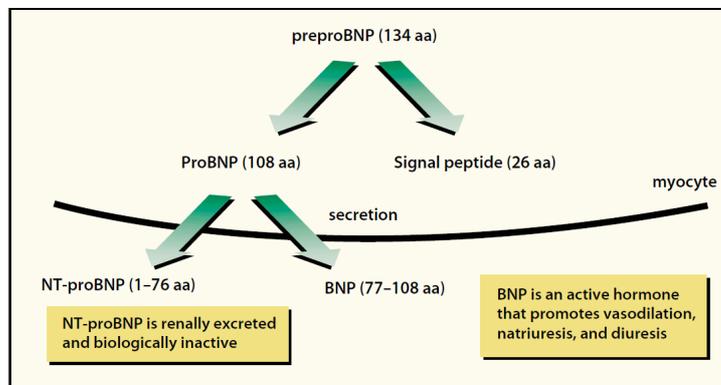


Illustration 1: La famille des peptides natriurétique. Légende : aa, acide aminé(29)

Malgré leurs effets commun, des études comparatives ont montré que le BNP et son fragment N-terminal (NT-proBNP), sont de meilleurs marqueurs que l'ANP(10).

En général, les taux de BNP et de NT-proBNP sont corrélés(11) et l'un ou l'autre de ces marqueurs peuvent être utilisé en clinique. Mais la demi-vie plasmatique du NT-proBNP (pro-hormone inactive) est plus longue que l'hormone active BNP, reflétée par une plus grande concentration plasmatique de NT-proBNP en comparaison avec le BNP(12). C'est pourquoi le NTP-proBNP est préféré en pratique.

Chez l'adulte une augmentation du niveau plasmatique du BNP et du NT-proBNP est corrélée avec un large spectre de dysfonctions cardiaques tant systoliques que diastoliques, les atteintes ischémiques ou les cardiomyopathies hypertrophiques(13). Une étude récente de *Lainchbury et al.* (14) a directement démontré l'utilité de tels marqueurs pour différencier une dyspnée d'origine pulmonaire d'une dyspnée d'origine cardiaque.

Tant le taux sérique mesuré de BNP que celui de NT-proBNP augmente avec l'âge chez l'adulte sain (>50 ans) et montre une dépendance au genre, la femme ayant des taux circulants légèrement plus élevé que l'homme(15).

### **3.1.2 Valeurs pronostiques après chirurgie cardiaque, le NTpro-BNP associés au compte des plaquettes**

Immédiatement après la naissance, le taux de BNP circulant est élevé, conséquence d'une augmentation des résistances vasculaires systémiques et de la circulation sanguine pulmonaire de novo(16–18). Les premières semaines de vie, ce taux diminue.

L'évolution du BNP avec l'âge est sujet à variation. *Kunii et al.*(19), ont trouvé, par exemple, une tendance non-significative à l'augmentation du BNP en fonction de l'âge, tandis que l'équipe de *Mir et al.* (20) rapporte une diminution des taux sériques circulant. Pour finir, quelques équipes(17,21) s'accordent sur un niveau constant du peptide natriurétique après la période néonatale et ceci jusqu'à l'adolescence chez l'individu sain.

Concernant le genre, *Mir et al.*(20) ne montrent aucune différence entre femme et homme, au contraire de *Koch et Singer*(22), ou la concentration de BNP chez la femme augmente dans la deuxième décennie de vie.

Le 95ème percentile pour un dosage de NT-proBNP considéré comme normal se distribue de la manière suivante(18) : 0 à 2 jours (11987 pg/ml), 3 à 11 jours (5918 pg/ml), 1 mois à 1 année (646 pg/ml), 1 à 2 ans (413 pg/ml), 2 à 6 ans (289 pg/ml), 6 à 14 ans (157 pg/ml) et 14 à 18 ans (158pg/ml). La valeur de référence choisie dans le cadre de cette étude est de 646 pg/ml.

Chez l'enfant, différentes équipes se sont penchées sur la fiabilité de tels marqueurs et entre autre de leur application dans le cadre de défauts cardiaques congénitaux(23,24), démontrant là-aussi une bonne corrélation entre l'atteinte cardiaque et l'élévation du BNP et du NT-proBNP.

Dans une autre étude, *Cohen et al.*(25) ont montré qu'un cut-off de 2840 pg/ml différenciait l'atteinte cardiaque de l'atteinte pulmonaire chez les enfants se présentant avec une détresse respiratoire.

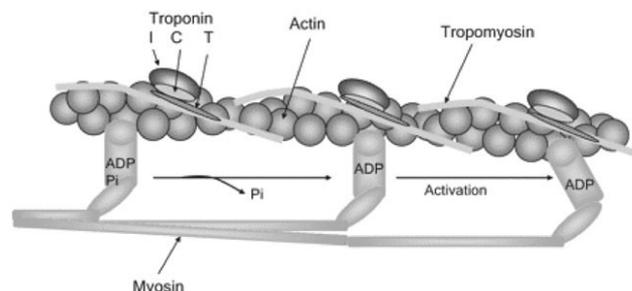
*Carmona et al.*(26) suggèrent par ailleurs, l'association de différents médiateurs inflammatoires - avec entre autre le NT-proBNP -, afin de stratifier le risque d'apparition d'un bas débit cardiaque. Leur conclusion démontre que le NT-proBNP préopératoire et que l'IL-8 (Interleukine 8) mesurée 4h postopératoire (PO) sont des marqueurs indépendant de LCOS. Plus précisément, le compte des plaquettes est aussi un marqueur de l'inflammation et est corrélé selon la même étude de manière significative avec l'IL-8 4h PO ( $r=-0.59$  ;  $p<0.001$ ). Il a donc été proposé d'associer la mesure du NT-proBNP préopératoire  $\geq 455$  fmol/ml et du compte des plaquettes 4h postopératoire  $\leq 113 \times 10^3/\text{mm}^3$  comme prédicteurs indépendant d'un LCOS avec une sensibilité, spécificité, valeur

prédictive positive et une valeur prédictive négative, respectivement de 93%, 75%, 87% et 86%. A noter, qu'aucun patient ne reçurent de stéroïdes durant la période péri-opératoire.

## 3.2 Troponines

### 3.2.1 Considérations générales

Les 3 unités de troponine (I, T et C formant le complexe de troponine) et la tropomyosine sont situés sur le filament d'actine et sont essentielles à la contraction du muscle cardiaque et squelettique, contraction régulée par le  $Ca^{2+}$  intracellulaire(27). La troponine C est responsable de la liaison avec le  $Ca^{2+}$ . La troponine T attache le complexe de troponine en liant la tropomyosine et facilite la contraction. La troponine I, inhibe l'activité de l'ATP, bloquant l'interaction actine-myosine (Illustration 2).



**Illustration 2: Détails de l'interaction entre les filaments d'actine et de myosine.** Pour chaque site de liaison à la myosine il existe un complexe de troponine I, C et T(29).

La troponine C étant exprimé dans le muscle cardiaque (cTnC) et le muscle squelettique, le dosage de la troponine I (cTnI) et T(cTnT) est préférée en clinique, ces deux dernières formes, ayant une séquence d'aminé propre au muscle cardiaque(28). Cette mesure peut être réalisée, car même si la majorité de la troponine reste liée à la fibre musculaire, une faible proportion(<2-8%)(29) est libre dans le cytoplasme et peut être libérée dans la circulation après un dommage cellulaire. Plus précisément, la cTnI est libérée sous forme d'un complexe (probablement avec cTnC), une faible part de troponine I circulant sous forme libre dans le sang(30).

L'utilisation de la troponine comme bio-marqueur d'ischémie cardiaque est préférée à la CK-MB (fraction MB de la créatine kinase) dû à sa cardiospécificité, la CK-MB étant significativement élevée chez les patients ayant non seulement une atteinte cardiaque, mais aussi musculaire ou encore chez l'insuffisant rénale(31). *Sobki et al.*(32) ont démontré que les isoformes cardiaques de la troponine avaient une sensibilité et une valeur prédictive négative de 100% lors d'un dommage cardiaque en comparaison à la CK-MB (respectivement, 92% et 96%). Cependant, il est important de noter que la troponine est un marqueur de tous les dommages cardiaques et pas uniquement de l'infarctus cardiaque. D'autres conditions qui amènent indirectement ou directement au dommage cardiaque peuvent aussi augmenter le niveau de troponine(33). Pour exemple, durant un sepsis, le niveau des isoformes cardiaques (cTn) peuvent augmenter chez plus de 85% des

patients sans autre syndrome coronarien.

Chez le sujet sain, la concentration plasmatique de la troponine I est  $< 0.2 \mu\text{g/l}$  et celle de la troponine T de  $< 0.1 \mu\text{g/l}$ . Les isoformes (cTnI et cTnT) sont, en l'absence de techniques performantes indétectables(34), c'est pourquoi l'on pense qu'une augmentation significative de ces derniers marqueurs, sont plus à même de refléter la nécrose cardiaque.

Après une nécrose du tissu cardiaque, les isoformes cardiaques T et I (respectivement cTnT et cTnI) ont une cinétique similaires et l'on note une augmentation de ces deux marqueurs dans les 2-3h, atteignant un pic à 24h (Illustration 3). La normalisation pouvant durer jusqu'à 2 semaines(34,35). Cette dernière propriété peut être utilisée pour un diagnostic rétrospectif d'infarctus(34,36), mais le diagnostique de ré-infarctus peut s'avérer difficile (dans ce contexte, la CK-MB aura un rôle prépondérant).

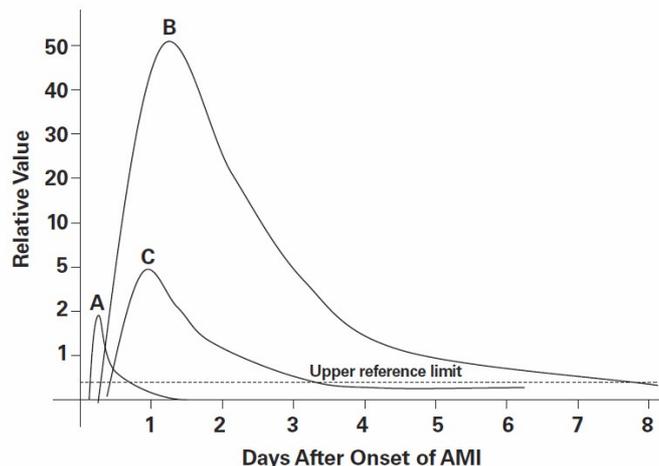


Illustration 3: Valeurs des marqueurs cardiaques en fonction du temps.  
Légende: A, myoglobine; B, troponine; C, créatine kinase-MB. AMI, infarctus myocardial(34).

### 3.2.2 Le rôle des troponines en cardiologie pédiatrique

Le taux sérique de cTnI est un marqueur sensible et spécifique d'une lésion du tissu cardiaque chez l'adulte, particulièrement chez le patient avec cardiopathie ischémique, permettant de détecter des lésions cardiaques même lors de dommage concomitant au muscle squelettique. La CK-MB n'étant pas exclusivement dérivée du muscle cardiaque, il peut exister des faux-positifs. La spécificité de la CK-MB comme marqueur diagnostique chez l'enfant est plus basse que chez l'adulte. En effet, durant la période postnatale, il tend à persister l'expression de la sous-unité B (ou Brain Type) de la CK-MB (normalement d'origine cardiaque) dans le muscle squelettique(37).

De ce fait, l'utilisation de la troponine est préférée à la CK-MB dans le cadre de cette étude, comme marqueur de dommage cardiaque.

### 3.2.3 Valeurs de références

*Baum et al.(38)* recherchèrent la distribution du cTnT est du cTnI dans le sang ombilical de 869 nouveau-nés en bonne santé. Leur résultat suggère que la limite normale de troponine est trois fois supérieure chez le nouveau-né en bonne santé par rapport aux valeurs chez l'adulte (respectivement 0.097 µg/l pour le cTnT et 0.183µg/l pour le cTnI). Il est notable de souligner que dans cette étude, non seulement, des différences statistiquement significatives ont été retrouvées inter-sexe concernant le cTnT, mais aussi entre les enfants nés par césarienne ou par voie basse concernant le cTnI. A la vue de ces résultats, *Baum and al.* préconisent de tenir compte de ces différences au décours de valeurs légèrement « élevées » lors de l'interprétation du cTnT et cTnI chez le nouveau-né.

Citons aussi l'équipe de *Bader D et al.(39)* qui mesurèrent la concentration de cTnI durant les trois premiers jours de vie chez 179 enfants en bonne santé (157 à terme et 22 prématurés). Les auteurs proposent aussi la concentration de 1.80 ng/ml comme valeur limite supérieure. Le nombre de nouveau-nés avec cTnI > 1.80 ng/ml étant significativement plus élevé après césarienne comparé à une délivrance par voie basse (14.6% vs. 2.9%,  $p < 0.02$ ).

Ainsi, une valeur de référence élevée des troponines cardiaques chez le nouveau-né ne semble pas être restreinte à une seule étude ou une seule troponine, mais représente apparemment, plus un phénomène propre au nouveau-né. Quand à la physiopathologie de ce phénomène, elle reste encore peu claire, mais il est mentionné que la mort cellulaire programmée ou l'apoptose peut en être une raison puisque la concentration sérique de troponine cardiaque diminue la première année de vie(40).

Toutefois, *Bader and al.* ayant effectué une revue extensive de la littérature sur le sujet nous met en garde. Ces résultats étant à considérer avec précaution selon les auteurs, au vu de la large dispersion des valeurs considérées comme normales (moyenne à  $0.63 \pm 0,58$  ng/ml, médiane : 0.5, intervalle: 0.00-4.30). Le problème découlant de différences méthodologiques dans l'utilisation des immunoassays et par des variations dans le seuil de détection des concentrations lors du dosage sérique.

### 3.2.4 Valeurs pronostiques après chirurgie cardiaque

*Siaplaouras and al.(41)* évaluèrent chez 115 enfants (moyenne d'âge :  $36 \pm 45$  mois, intervalle : 4 jours à 189 mois) devant subir une chirurgie cardiaque élective pour défaut cardiaque congénital, le niveau de troponine périopératoire, la manière dont s'élevait les troponines durant les quatre premiers jours postopératoire et la valeur pronostique d'un tel marqueur après chirurgie cardiaque. Le niveau de cTnI postopératoire était significativement corrélé avec la durée de la circulation extra-corporelle et le clampage aortique, l'approche opérative (ventriculotomie vs. atriectomie) et le support en inotrope ( $p < 0.0001$ ). Les valeurs périopératoires étant dans la norme (0.6 ng/ml-1.5ng/ml), un pic apparaissant immédiatement après la chirurgie chez 77.4% des patients (8h postop. chez 13.9% des patients, 18h postop. chez 5.2% des patients) . De ce fait, *Siaplaouras and al.* concluent que le niveau de cTnI postopératoire peut être utilisé comme

marqueur périopératoire des lésions engendrées par la chirurgie cardiaque.

Dès lors, la recherche d'un seuil au-delà duquel l'enfant pourrait développer un LCOS est à considérer. *Immer and al.(42)* proposèrent de classer les patients opérés dans deux groupes à risques : ceux à « bas risques », chez qui la valeur du Tnl était inférieure à 35 µg/l, et ceux à « haut risque » chez qui le Tnl était supérieur à 35 µg/l avec une valeur prédictive positive de complication péri-opératoire de 100% et une valeur prédictive négative de 93%.

Valeurs confrontées par l'équipe de *Bottio and al.(6)*. à un groupe d'étude de 70 patients (âge moyen 2.6±5.8 mois ; 43 hommes et 27 femmes) présentant un LCOS (Défini comme : dopamine i.v >5mcg/kg/min, enoximone i.v >5mcg/kg/min, durant plus de 24h après l'opération). Dans ce groupe, la fraction d'éjection ventriculaire était significativement plus mauvaise chez les patients avec Tnl > 35µg/l vs. ceux avec Tnl < 35µg/l. Plus précisément, chez les patients avec Tnl <35µg/l, seules ceux chez qui le Tnl se trouvait entre 1 et 9 µg/l avait une fonction cardiaque significativement meilleure que ceux dont le Tnl > 10µg/l.

### 3.3 Lactates

#### 3.3.1 Lactate et métabolisme anaérobie

Une diminution de l'apport cellulaire en oxygène demande une plus grande extraction de cette oxygène par les vaisseaux capillaires. De fait, s'effectue une redistribution du débit cardiaque vers les organes capables de recruter ces vaisseaux capillaires et ainsi à diminuer la distance entre les cellules et les vaisseaux sanguins. Dans le cas d'un déficit majeur en oxygène, ce phénomène compensatoire est incapable de maintenir un métabolisme aérobie. C'est pourquoi, la cellule doit se tourner majoritairement vers une source énergétique dite anaérobie pour produire l'ATP.

Alors que dans la voie aérobie le pyruvate formé par la glycolyse peut utiliser l'oxydation aérobie intramitochondriale via le cycle de Krebs, lors d'une déplétion en oxygène, la synthèse d'ATP par la voie anaérobie n'est possible que par deux voies métaboliques. La voie de la créatine-kinase qui joue un rôle mineur car les stocks de phosphocréatine sont normalement limités et majoritairement, celle de la glycolyse qui métabolise le pyruvate par l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH) en lactate.

La transformation de glucose en pyruvate résulte aussi de la réduction de la coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide (NAD<sup>+</sup>) vers sa forme réduite le NADH. De ce fait, la concentration cellulaire de lactate dépend de trois déterminants : le pyruvate, le rapport NADH/NAD et la concentration en [H<sup>+</sup>] (Illustration 4) :



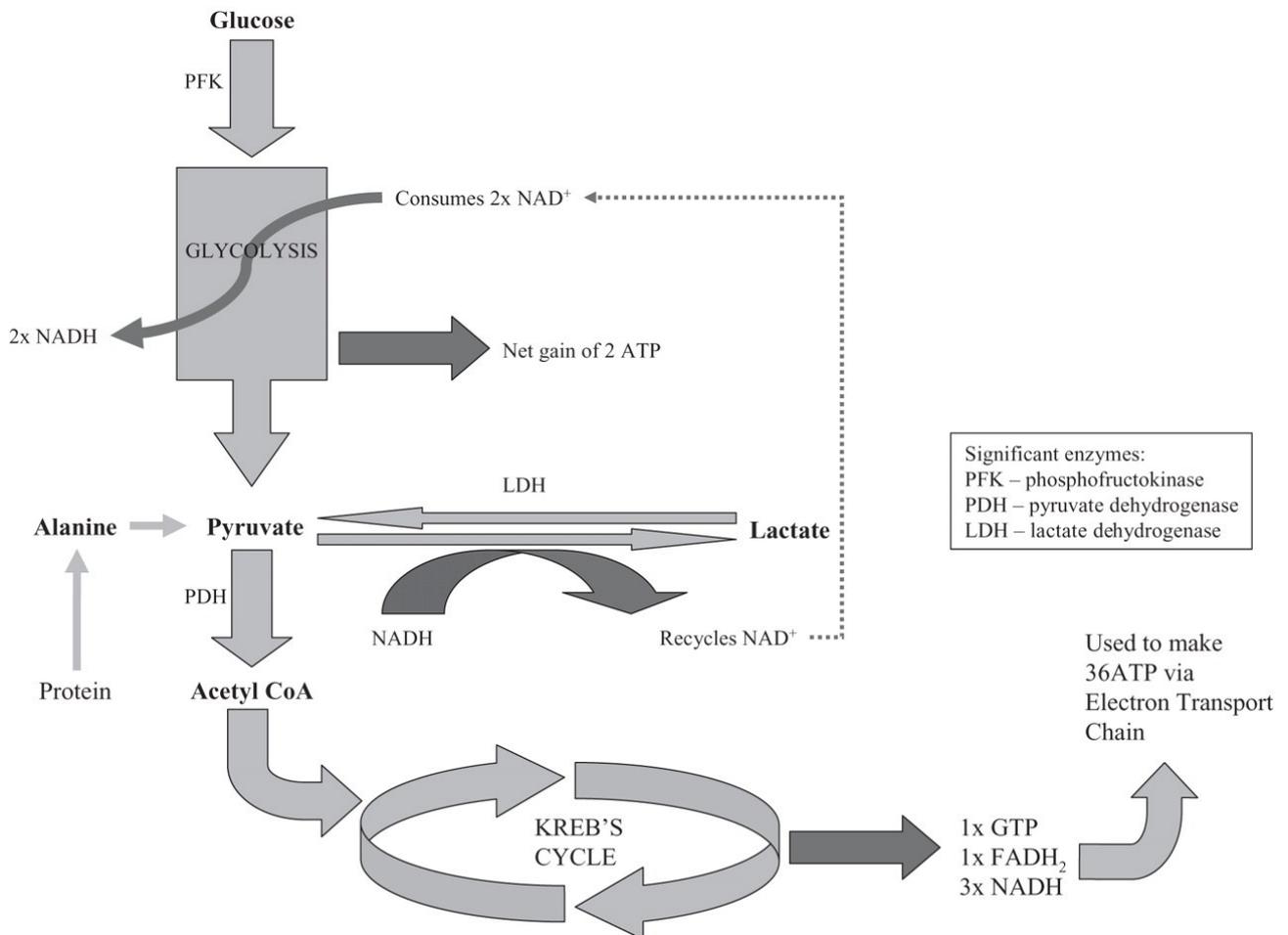


Illustration 4: Glycolyse, cycle de Kreb et phosphorylation oxydative(45)

Malgré tout, ce processus reste très inefficace, 2 moles d'ATP étant produite pour chaque molécule de glucose convertie en lactate.

De fait, la voie anaérobie n'est pas uniquement cantonnée comme voie de secours dans le métabolisme énergétique. Par exemple, les érythrocytes dépourvus de mitochondrie métabolisent le pyruvate en lactate via la lactate déhydrogénase. Ce même lactate pourra être ensuite métabolisé par le foie par oxydation, soit recyclé en glucose par bêta-oxydation des lipides. Ce cycle appelé « cycle de Cori » est un bon exemple d'échange énergétique entre deux organes où le métabolisme anaérobie joue un rôle physiologique.

De manière alternative, les tissus rénaux et hépatiques peuvent utiliser le lactate pour produire du glucose par la néoglucogenèse.

### 3.3.2 Quelques données théoriques sur le lactate

Le lactate existe sous 2 isoforme, le L-Lactate et le D-Lactate. Le L-Lactate est la seule forme produite par le métabolisme humain. Le D-Lactate, quand à lui, origine du métabolisme bactérien

et peut s'accumuler chez les patients connu pour un intestin court, un bypass gastrique ou une résection de l'intestin grêle(43).

Les organes producteurs de lactates sont les érythrocytes, l'intestin, le cerveau, la peau et les muscles principalement durant l'exercice physique. La majorité du lactate produit est éliminé de manière hépatique (le muscle squelettique et le rein dans une moindre mesure)(44). Comme la veine porte fournit 75% du flux sanguin hépatique et 50% de son oxygène, un changement dans le débit de base hépatique, une diminution de l'apport hépatique en oxygène, tout comme une hépatopathie, affectent la capacité du foie à métaboliser le lactate(45)(Illustration 5). Il faut une baisse de 25% du débit sanguin hépatique pour observer une diminution de la clairance du lactate. Valeur seuil en-dessous de laquelle le foie devient plus un organe producteur de lactate qu'un utilisateur du lactate via la néoglucogénèse.

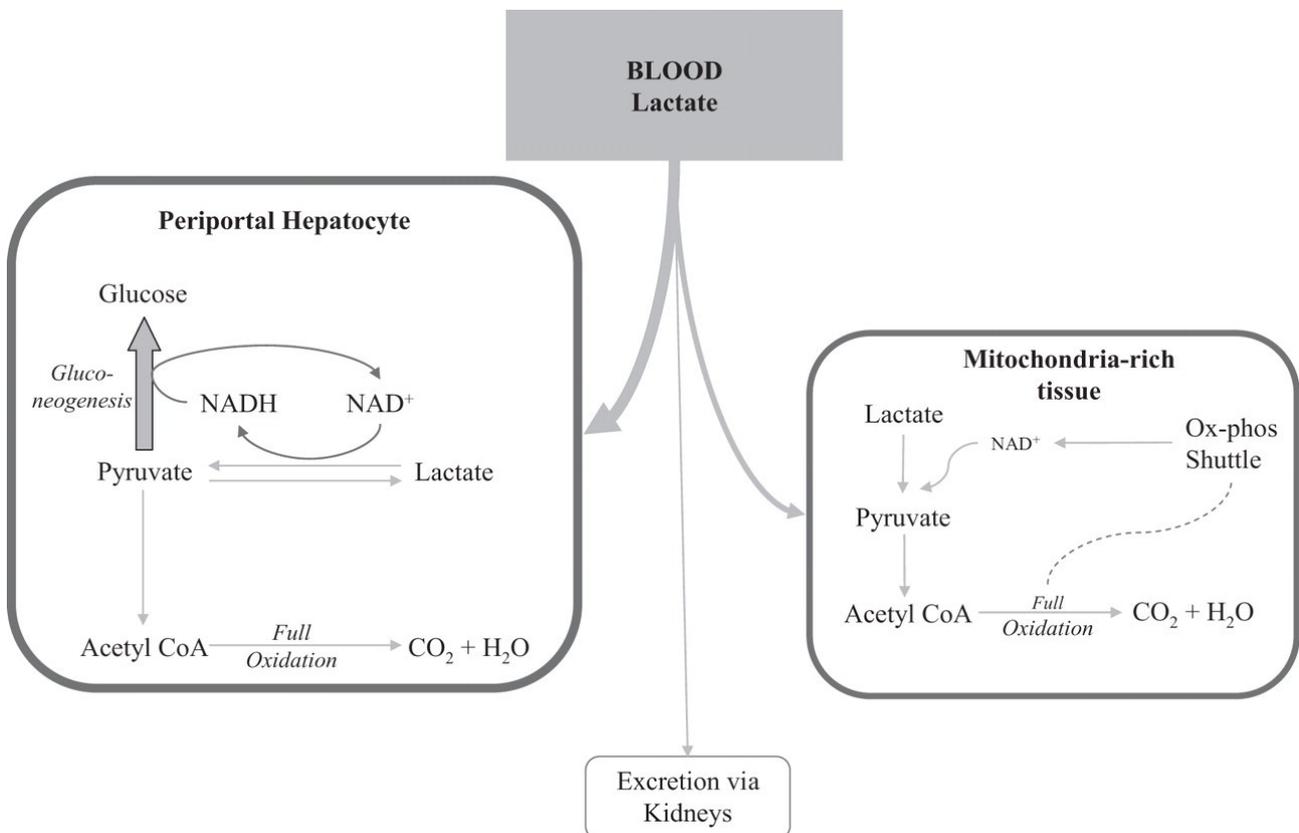


Illustration 5: Principe d'épuration du lactate plasmatique(45)

L'accumulation de lactate intracellulaire crée un gradient de concentration qui favorise sa sortie de la cellule en échange d'un anion hydroxyle (OH<sup>-</sup>). De cette manière, les ions H<sup>+</sup> intracellulaires résultant de la production de l'ATP peuvent être tamponnés et former de l'eau. Dans le milieu extracellulaire, la combinaison du lactate avec les ions H<sup>+</sup> issu de l'hydrolyse extracellulaire d'eau forment de l'acide lactique.

La cause la plus fréquente d'acidose lactique est la déplétion cellulaire en oxygène, pouvant être

induite par différents états de chocs. Dans le muscle squelettique, principalement, l'ischémie tissulaire provoque une augmentation de la production de lactate, avec de manière concomitante, une diminution de la consommation hépatique, rénale et du myocarde. La résultante est une accumulation sérique du lactate qui dépasse la capacité d'élimination corporelle, provoquant une acidose lactique (46).

### 3.3.3 Valeurs de références

La concentration artérielle de lactate est maintenue en temps normal en-dessous de 2 mmol/l pour un turnover d'environ 1300 mmol chaque 24h (44). Plus précisément, sont considérées comme habituelles des valeurs entre 0.3-1.3 mmol/l chez le patient au repos (les catécholamines provoquent une dysrégulation entre la production de glucose et la capacité oxydative des mitochondries, augmentant de ce fait le taux de lactate sérique).

Chez le nouveau-né à terme et pré-terme, une concentration de lactate dans le sang artériel ombilicale de moins de 2.5 mmol/l est considéré comme normale(47).

Une augmentation sérique de lactate est considérée comme modérée entre 2-4 mmol/l. En absence d'acidose métabolique, on parle d'hyperlactatémie. Au contraire, l'acidose lactique est retrouvée dans le contexte d'une acidose métabolique concomitante à une augmentation persistante du lactate en-dessus de 5 mmol/l(43)

L'hyperlactatémie peu survenir sans atteinte de l'oxygénation cellulaire ou dysrégulation du système tampon. Elle est surtout la résultante d'un déséquilibre entre production et élimination du lactate. Deux situations l'illustrent particulièrement bien : l'exercice physique et le sepsis(48).

L'acidose lactique quand à elle, est associée avec une dysrégulation majeur du métabolisme, l'hypoperfusion, l'effet de certaines drogues et toxines ou plus rarement, des défauts congénitaux sévères dans la régulation du métabolisme glucidique.

### 3.3.4 Limitation dans l'utilisation du lactate comme marqueur de bas débit cardiaque

L'hyperlactatémie postopératoire est associée aux complications et la mortalité postopératoire tant chez l'adulte que chez l'enfant (49–51). Mais l'utilisation du lactate comme indicateur de perfusion tissulaire souffre d'une certaine limitation. Par exemple, la clairance du lactate est diminuée lors d'hépatopathies. Différentes causes d'acidose lactiques peuvent produire des hyperlactatémies et une acidose lactique en l'absence de défaut de perfusion tissulaire (drogues et toxines, maladies systémiques ou défaut de métabolisation). Ceci s'explique facilement par le fait qu'il est nécessaire que la production de lactate excède son recaptage hépatique, rénale ou musculaire. De ce fait, une région peut être hypoperfusée sans augmentation du taux de lactate sérique.

De la même manière, les patients peuvent accuser une grande perte en oxygène, avant que le taux de lactate commence à augmenter. Il a été démontré que la saturation mixte en oxygène pouvait descendre en-dessous de 50% avant d'observer une acidose lactique(52).

### 3.3.5 Valeurs pronostiques après chirurgie cardiaque, le lactate combiné avec la saturation veineuse centrale en oxygène.

Certaines études se sont penchées sur l'efficacité d'un tel marqueur après chirurgie cardiaque chez l'enfant. Les résultats sont contrastés. Pour *Hatherill and al.(53)* la concentration initiale de lactate ne devrait pas être mesurée de routine dans la pratique clinique dû à sa faible spécificité et sensibilité, les groupes survivant et non-survivants présentant un grand chevauchement dans les valeurs initiales de lactates. Ce n'est pas la conclusion de *Basaran and al.(50)* qui proposent de séparer les groupes à bas risques et à haut risques de mortalité et morbidité postopératoire avec un seuil de 4.8 mmol/l. Ce dernier auteur précisant toutefois comme facteurs limitant, le faible nombre de patients inclus dans l'étude, et l'impossibilité de créer des groupes totalement homogènes. Pour finir, certains auteurs ont démontré l'utilité d'un tel marqueur comme indicateur de bas débit cardiaque chez l'adulte(54).

*Seear and al.(55)* ont examiné 12 paramètres hémodynamiques et cliniques (température, pulsation, saturation, lactate...) afin de prédire la survenue d'un événement indésirable majeur après chirurgie cardiaque chez l'enfant. Seule la concentration sérique en lactate et la mesure de la ScvO<sub>2</sub> démontrent une sensibilité et une spécificité élevée. Plus précisément, le rapport de ces deux variables (ScvO<sub>2</sub>/lactate) a une meilleure valeur prédictive d'événements majeurs que chaque variable pris indépendamment les unes des autres. Pour un rapport <5 (ScvO<sub>2</sub> < 40% et Lactate >8mmol/L), la valeur prédictive positive monte au-dessus de 90% (63.6% et 58.3% pour le lactate et respectivement la ScvO<sub>2</sub> pris indépendamment).

## 4 Score d'amines

### 4.1 Considérations générales

L'administration d'agents vasoactifs est débutée, par exemple, au bloc opératoire selon les besoins du chirurgien cardiaque et/ou de l'anesthésiste, basé sur les caractéristiques individuelles de chaque patient. A l'arrivée en soins intensifs, cette médication pourra être ensuite ajustée par l'équipe médicale.

Le but de ces agents est d'augmenter le débit cardiaque en augmentant la contractilité cardiaque, sans pour autant accroître la consommation myocardique en oxygène.

Les vasopresseurs sont composés de la dopamine, la noradrénaline (noréphrine), l'adrénaline (épinéphrine) et la vasopressine. Les agents inotropes, par la dobutamine et l'isoproterenol.

A part la vasopressine une hormone produite par l'hypophyse agissant sur des récepteurs spécifiques (par ex. V<sub>1A</sub>,V<sub>1B</sub>,V<sub>2</sub>), tous les autres agissent par stimulation de récepteurs adrénergiques. Les effets chronotropes et inotropes sur le cœur sont médiés par les récepteurs β<sub>1</sub>, tandis que les effets sur la circulation périphérique sont permis par stimulation des récepteurs α<sub>1</sub> pour la vasoconstriction, respectivement les récepteurs β<sub>2</sub> pour la vasodilatation.

Autre classe d'agents vasoactifs, les inhibiteurs de la phosphodiesterase sont composés de

l'amrinone et de la milrinone. Ils augmentent la contractibilité du muscle cardiaque par action inhibitrice sur les phosphodiesterase type III, ce qui a pour effet d'augmenter le taux de cAMP(56).

#### 4.1.1 La noradrénaline

Catécholamine vasopressive puissante ayant moins d'effets chronotropes positifs que la dobutamine ou la dopamine, la noradrénaline est produite naturellement par la glande surrénale. Elle stimule les récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques sur la surface vasculaire, résultant en une vasoconstriction et une augmentation concomitante de la pression de perfusion. Son action sur les récepteurs  $\beta$ 1 a un effet chronotrope et inotrope positif.

La noradrénaline est indiquée dans le traitement des chocs cardiogéniques accompagnés d'une hypotension sévère(57). En particulier, elle permet d'augmenter la pression artérielle sans l'effet arythmogène de la dopamine.

#### 4.1.2 La dopamine

Précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline, elle exerce ses effets par action directe sur les récepteurs  $\alpha$ 1, $\beta$ 1 et dopaminergiques. Les effets pharmacologiques de la dopamine sont dose dépendant. Vasodilatatrice à faible dose par action sur les récepteurs dopaminergiques splanchniques, elle augmente la filtration glomérulaire, le débit sanguin rénal et l'excrétion de sodium (58). La dopamine peut aussi agir sur la contractilité myocardique et la fréquence cardiaque entre 5 et 15  $\mu$ g/kg/min par action sur les récepteurs  $\beta$ 1-adrénergiques. Enfin, la dopamine est stimulatrice des récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques au-delà de 15 $\mu$ g/kg/min et augmente la pression sanguine par vasoconstriction artérielle(57). C'est pourquoi, chez les patients en âge pédiatrique qui présentent une hypotension réfractaire à la réanimation liquidienne, la dopamine reste le meilleur traitement dû à son effet  $\alpha$ -agoniste à haute dose(59).

#### 4.1.3 La dobutamine

La dobutamine est une catécholamine de synthèse. Son effet sur les récepteurs  $\beta$ 1-adrénergiques est plus prononcé que sur les  $\beta$ 2-adrénergiques. L'effet sur les récepteurs  $\alpha$ 1 est mineur. Son action  $\beta$ -adrénergiques lui confère des propriétés inotropes positives, chronotropes et dromotropes sur le cœur déjà à faibles posologies et induit une vasodilatation réflexe à l'augmentation du débit cardiaque. En comparaison avec la dopamine, l'augmentation du rythme cardiaque et la vasoconstriction périphérique par la dobutamine est de moindre importance, l'incidence des arythmies est plus faible. De plus, pour une pression de remplissage ventriculaire gauche plus faible, la dobutamine permet une augmentation du débit cardiaque comparable à la dopamine(60).

Cette action permet de conserver un rapport apport/consommation d'oxygène adéquat ; la fonction ventriculaire gauche est améliorée. Utilisée à des doses allant de 5 à 15 $\mu$ g/kg/min, ses effets chronotropes et arythmogènes sont faibles. Malgré tout, il n'est pas approprié de l'utiliser seule chez le patient sévèrement hypotendu dû à son manque d'effet vasopresseur. C'est

pourquoi la dobutamine peut être associée à la dopamine ou à l'adrénaline lorsqu'elle ne suffit pas à restaurer à elle seule, une pression artérielle normale, ou lors de résistances vasculaires systémiques basses dans un choc cardiogénique. Il faut tout de même tenir compte que chez l'enfant, les effets hémodynamiques de la dobutamine peuvent être quantitativement ou qualitativement différents. Il est remarqué plus fréquemment une augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle. La pression capillaire pulmonaire peut éventuellement s'élever, en particulier chez l'enfant de moins d'un an. Ainsi, l'utilisation de la dobutamine chez l'enfant doit être étroitement surveillée en tenant compte de ces caractéristiques pharmacodynamiques.

#### **4.1.4 La vasopressine**

Connue aussi sous le nom d'hormone antidiurétique (ADH), la vasopressine est un peptide de 9 acides aminés proche de l'ocytocine et synthétisée par les noyaux supra-optique et paraventriculaire de l'hypothalamus avant d'être libérée par l'hypophyse postérieure.

Elle agit naturellement sur plusieurs sous-type de récepteurs (V1A, V1B,V2), leur action étant différente d'un récepteur à l'autre(61).

Lors d'une liaison sur les récepteurs type V2, présents sur les cellules des tubules rénaux, la vasopressine permet la réabsorption d'eau par action sur les aquaporines. Le récepteur V1A (ou V1) est exprimé à la surface des artères, artérioles et veines, et est responsable de leur vasoconstriction en cas d'administration de vasopressine. Le récepteur V1B (ou V3) présent sur la surface antérieure de l'hypothalamus médie la sécrétion d'ACTH. L'effet combiné sur les récepteurs V1A/V1B produit une contraction de la musculature lisse du tractus gastro-intestinal et du lit vasculaire.

La vasopressine est indiquée, par exemple, pour la prévention ou le traitement des suites postopératoires lors de distensions abdominales mais peut être considérée également chez les patients présentant un choc hémodynamique ou septique réfractaire, ce malgré un remplissage adéquat et de hautes doses de vasopresseurs conventionnels(57).

#### **4.1.5 La milrinone**

La milrinone, un inhibiteur de la phosphodiesterase III (PDE III), permet par son action d'augmenter le taux d'adénosine mono-phosphate cyclique (cAMP) intracellulaire et ainsi d'exercer un effet vasodilatateur et inotrope positif.

Chez les patients ayant un index cardiaque bas, les inhibiteurs de la phosphodiesterase augmentent le débit cardiaque, réduisent les résistances vasculaires et pulmonaires, et diminuent la pression de remplissage(62). Ses propriétés inotropes positives et vasodilatatrices en ont fait un agent prophylactique de choix contre le LCOS chez le patient en âge pédiatrique après chirurgie cardiaque pour défaut congénital, améliorant la fonction cardiaque et diminuant le risque de morbidité et de mortalité(63,64). Bien que des cas d'hypotensions, de thrombocytopénies et d'arythmies ait été décrits chez l'adulte, ces phénomènes sont plutôt rare chez l'enfant et n'ont

pas été associé à l'utilisation de milrinone.

## 4.2 Le score d'amine comme prédicteur de bas débit cardiaque

Il faut remonter à 1995 et l'étude de Wernovsky(65) sur le suivi hémodynamique postopératoire après transposition des gros vaisseaux, pour voir apparaître la première forme du score d'amine (Inotrope score IS). Ce score tenta de quantifier la quantité de support en amine donné aux nouveau-nés durant la période postopératoire. Depuis sa publication, il a été utilisé de nombreuses fois comme outil dans la recherche(5,63) , afin de quantifier la répercussion de divers traitements sur le soutien hémodynamique. Ce score est basé sur le type et le dosage de traitements inotropes et cardiopresseurs que sont la dopamine, la dobutamine et enfin l'adrénaline (épinéphrine). *Gaies and al. (66)* proposèrent par la suite, une extension de ce score dans le cadre d'une étude rétrospective sur l'association entre le score d'amine et les suites cliniques chez l'enfant après chirurgie cardiaque. Le VIS ou Vasoactive Inotrope Score inclut les nouveaux traitements vasoactifs comme la milrinone, la vasopressine et la noradrénaline en plus des agents vasoactifs déjà présent dans l'échelle IS de Wernovsky (illustration 6).

$$\begin{aligned} \text{Wernovsky IS} &= \text{dopamine dose } (\mu\text{g/kg/min}) \\ &+ \text{dobutamine dose } (\mu\text{g/kg/min}) \\ &+ 100 \times \text{epinephrine dose } (\mu\text{g/kg/min}) \\ \text{VIS} &= \text{IS} + 10 \times \text{milrinone dose } (\mu\text{g/kg/min}) \\ &+ 10,000 \times \text{vasopressin dose } (\text{U/kg/min}) \\ &+ 100 \times \text{norepinephrine dose } (\mu\text{g/kg/min}) \end{aligned}$$

Illustration 6: Score d'amine de Wernovsky et score modifié VIS de Gaies(66)

Durant l'étude de *Gaies and al.*, furent inclus, 173 patients, de 0 à 6 mois de vie admit en soins intensifs après chirurgie cardiaque de tout niveau de complexité. Fût ensuite calculé le score maximum en inotrope à partir de la dose totale de traitements vasoactifs donnés les premières 48h postopératoire. Les auteurs choisirent ensuite de dichotomiser ces valeurs de VIS en « haut » VIS et « bas » VIS afin de fixer un seuil optimal discriminant les enfants à bas risque et à haut risque d'événements critiques (défini par l'étude comme étant : le décès, un arrêt cardiaque, le besoin d'une aide circulatoire, la dialyse ou des dégâts au système nerveux central) durant les 48 premières heures après chirurgie cardiaque.

Les groupes à haut VIS ( score de 20 et plus dans les 24 premières heures et de 15 et plus les 24h suivantes) furent fortement associé avec un risque d'événements critiques postopératoire, avec

un odd ratio ajusté de 8.1 (95% d'intervalle de confiance, 3.4-19.2 ;  $p < 0.001$ ) comparé avec les groupes à bas VIS ( $< 20$ ). Des résultats confirmés par Davidson *and al.* (67) chez le nouveau-né est l'enfant. Un VIS augmenté à 48h après chirurgie cardiaque est fortement associé avec une augmentation du temps d'intubation et une durée prolongée d'hospitalisation en soins intensifs.

Malgré tout, selon Gaies *and al.*, le VIS nécessite encore des essais de performances sur des données multicentriques et un ré-étalonnage afin d'améliorer sa capacité prédictive et sa fiabilité.

Notons pour finir que les agents vasopresseurs, inotropes et vasodilatateurs inclus dans ce nouveau score sont de pondération égale, ce qui peut conduire potentiellement à une perte de la puissance de discrimination entre nouveau-nés ayant le même score d'amine, mais des morbidités totalement différentes à plus ou moins court terme (68).

## 5 Méthode

Les enfants et nouveau-nés ayant subi une chirurgie cardiaque au centre hospitalier du canton de Vaud (CHUV), après malformation cardiaque congénitale, entre janvier 2010 et octobre 2011 (date d'entrée aux soins intensifs de pédiatrie correspondant à la date opératoire), furent éligibles pour cette étude rétrospective.

L'étude a été approuvée par la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain à Lausanne. Les données cliniques ont été récoltées de manière électronique par le système d'archivage du CHUV Archimède ainsi que par le logiciel d'archivage et suivi des patients aux soins intensifs de pédiatrie, Metavision. Ces données incluent 1) l'âge des patients au moment de la chirurgie ; 2) Le diagnostic et les données opératoires 3) L'utilisation postopératoire d'agents inotropes et vasoactifs ; 4) Les dosages du NT-proBNP, des troponines, du lactate, de la ScvO<sub>2</sub>, des plaquettes ; 5) le poids des patients.

La liste des patients fût soumise à un comité d'expert qui décidèrent à l'aveugle si les enfants étaient en LCOS ou pas à 48h, en analysant l'évolution du patient sur Metavision et en se basant sur les aspects cliniques, TA, fréquence cardiaque, diurèse, rapidité d'augmentation des amines,...mais sans mesure du débit. Cette même liste fût ensuite comparée au score prédictif de bas débit cardiaque.

Pour cette étude, nous avons décidé de réaliser deux scores (Tableau 1). Ceux-ci contiennent comme paramètres ; le dosage des troponines cardiaque 4h PO (postopératoire), le rapport lactate sur ScvO<sub>2</sub> (Saturation veineuse centrale en oxygène) 4h PO, le compte des plaquettes 4h PO, l'âge des patients, le dosage du NT-proBNP PO (le design de l'étude ne permettant pas d'obtenir des valeurs préopératoires), le score d'amine à 24h PO (somme des valeurs maximum de chaque agent). Chaque valeurs cut-off supérieures et inférieures ont été choisies selon les différentes études présentées dans la première partie de ce document. Les valeurs cut-off intermédiaires ont été choisies au hasard. Le dosage du NT-proBNP est standardisé en fmol/ml (1 ng/l = 8.5 fmol/ml (69)). Nous avons volontairement omis le poids des patients, l'étude étant rétrospective et n'ayant pas d'enfants avec un poids  $< 2.5$  kg, considéré comme facteur de risque pour le développement d'un bas débit cardiaque (70). Les paramètres du premier score (SCORE 1), sont

agendées de manières ordinales, alors que dans le deuxième score (SCORE 2) elles le sont de manière dichotomique.

SCORE 1	1	2	3
NT-proBNP PO [fmol/ml]	≥76	≥190	≥455
Troponine cardiaque I 4h PO [ng/ml]	≥2	≥10	≥35
ScvO2/Lactate 4h PO	≤35	≤8	≤5
Compte des plaquettes 4h PO [ $10^3/mm^3$ ]	<150	<132	<113
Score d'amine dans les 24 premières heures	≥10	≥16	≥20
Age < 1 mois	Oui		

SCORE 2	0	1
NT-proBNP PO ≥ 455fmol/ml	Non	Oui
Troponine cardiaque I 4h PO ≥ 35ng/ml	Non	Oui
ScvO2/Lactate 4h PO ≤ 5	Non	Oui
Compte des plaquettes 4h PO ≤ $113 \cdot 10^3/mm^3$	Non	Oui
Score d'amine dans les 24 premières heures ≥ 20	Non	Oui
Age < 1 mois	Non	Oui

**Tableau 1: Scores de bas débit cardiaques.** Légende : PO, post-opératoire ; ScvO2, Saturation veineuse centrale en oxygène, NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

## 5.1 Analyse statistique

Les valeurs distribuées de manières normales sont exprimés en moyenne (+/- déviation standard), et les valeurs dont la distribution est non-normale sont exprimés par la médiane.

L'association entre les variables fût réalisé avec le test de corrélation de Spearman. Les variables furent examinée à l'aide d'une régression logistique univariée pour évaluer la meilleure combinaison de variables montrant une indépendance statistiquement significative avec la survenue d'un bas débit cardiaque. Fût calculé ensuite, l'odd ratio et l'intervalle de confiance à 95%, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative.

La courbe ROC (Receiver-Operator Characteristic) fût construite pour déterminer quel score est potentiellement prédicteur de LCOS et un seuil fût déterminé. Les scores avec une aire sous la courbe (AUC) >0.70 étaient éligibles. La validation du score fût faite par calcul de la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative. L'indépendance entre la prédiction du groupe d'expert et du score fût calculée à l'aide du test d'indépendance du khi2 de Pearson. L'analyse statistique fût réalisée avec le logiciel Xlstat sur Excel.

## 6 Résultats

48 enfants et nouveau-nés de 8 jours à 13 ans (médiane : 16.3 mois) furent inclus dans cette étude (après exclusion de deux patients, l'un sous circulation extracorporelle, l'autre dont une partie des paramètres n'étaient pas disponibles). L'étude inclut 23 patients de sexe masculin et 25 de sexe féminin. 16 patients développèrent un bas débit cardiaque à 48h après chirurgie cardiaque selon les experts. La distribution des défauts cardiaques congénitaux sont donnés dans le tableau 2.

Défaut cardiaque	SANS LCOS	LCOS
CIV/CIA/Foramen oval perméable	9	6
Canal atrioventriculaire complet (tout type)	2	2
Pentalogie de Fallot	1	-
Tétralogie de Fallot	11	3
Truncus arteriosus I/II	-	2
Ventricule unique avec dextrocardie	1	-
TGV	-	2
Coarctation de l'aorte	5	-
Sténose pulmonaire	-	1
Atrésie pulmonaire	1	-
Sténose de prothèse aortique	1	-
Situs solitus lévocardie	-	1

**Tableau 2: Distribution des patients selon le défaut cardiaque, avec présence ou absence d'un syndrome de bas débit cardiaque 48h PO (selon évaluation du comité d'expert).** Légende : LCOS, Low Cardiac Output Syndrome ; CIV, canal inter-ventriculaire ; CIA, canal inter-auriculaire ; TGV, transposition des gros vaisseaux.

Les paramètres de la régression logistique univariée pour la prédiction d'un bas débit cardiaque à 48h PO utilisant le NT-pro BNP PO (médiane : 42 min [9min-4h55]), troponine cardiaque I 4h PO (médiane : 2h54 PO [28min-08h06]), rapport ScvO2/Lactate 4h PO (médiane : 4h06 [2h36-6h33]), comptes de plaquettes 4h PO (médiane : 4h20 [30min-8h12]), Score d'amine dans les 24 premières heures, âge < 1 mois, est résumé dans le tableau 3. Les courbes ROC sont représentée dans l'illustration 7.

Prédicteur de LCOS aux 48h	OR	95% CI	Sens.	Spé.	VPP	VPN	p
NT-proBNP PO $\geq 455$ fmol/ml	2.9	0.6-14.7	57.1	68.3	23.5	90.3	0.203
TnC-I 4h PO $\geq 35$ ng/ml	3.6	0.9-14.1	58.3	72.2	41.2	83.9	0.059
ScvO <sub>2</sub> /Lactate 4h PO $\leq 5$	2.8	0.8-9.4	50	73.3	52.9	71	0.104
Plaquettes 4h PO $\leq 113 \cdot 10^3$ /mm <sup>3</sup>	1.7	0.4-6.8	45.5	67.6	29.4	80.6	0.433
Score d'amine sur 24h PO $\geq 20$	18.3	3.5-97.1	62.5	91.7	88.2	71	0.0001
Age < 1 mois	4.5	0.7-27.5	66.7	69	23.5	93.5	0.095

**Tableau 3: Régression logistique univariée pour la prédiction d'un bas débit cardiaque 48h post-opératoire.** Légende : PO, post-opératoire ; ScvO<sub>2</sub>, Saturation veineuse centrale en oxygène, NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; OR, odd ratio ; 95%CI, intervalle de confiance à 95% ; Sens., sensibilité; Spé., spécificité ; VPP, valeur prédictive positive; VPN, valeur prédictive négative.

La régression logistique multivariée pour la prédiction d'un LCOS à 48h, démontre que seul le score d'amine durant les 24 premières heures et un prédicteur indépendant de LCOS (OR 16.6 [2.6-105.5]  $p < 0.0001$ ). Ce paramètre est bien corrélé avec le résultat des experts avec un coefficient de corrélation  $r = 0.57$  ( $p < 0.0001$ ).

L'application d'une courbe ROC sur le résultat du Score 1 par rapport au résultat des experts prédit un LCOS à 48h si le score  $> 6$  (OR 5.87 [1.7-20.6]  $p = 0.008$ ) avec une sensibilité de 70.6%, une spécificité de 71%, une valeur prédictive positive de 57.1% et une valeur prédictive négative de 81.5%, AUC=0.78 ( $p < 0.0001$ ). Le test du khi<sup>2</sup> vaut 8.69 ( $p = 0.003$ ), et rejette l'hypothèse nulle d'indépendance entre le résultat des experts et celui prédit par le score. Le coefficient de corrélation entre les valeurs prédites et les valeurs observées est de 0.4 ( $p < 0.005$ ).

L'application d'une courbe ROC sur le Score 2 par rapport au résultat des experts prédit un LCOS à 48h si le score  $> 2$  (OR 10.15 [2.1-50.1]  $p = 0.009$ ) avec une sensibilité de 41.2%, une spécificité de 93.5%, une valeur prédictive positive de 77.8% et une valeur prédictive négative de 74.4%, AUC=0.81 ( $p < 0.0001$ ). Le test du khi<sup>2</sup> vaut 7.7 ( $p = 0.006$ ), et rejette l'hypothèse nulle d'indépendance entre le résultat des experts et celui prédit par le score. Le coefficient de corrélation entre les valeurs prédites et les valeurs observées est de 0.43 ( $p < 0.003$ ).

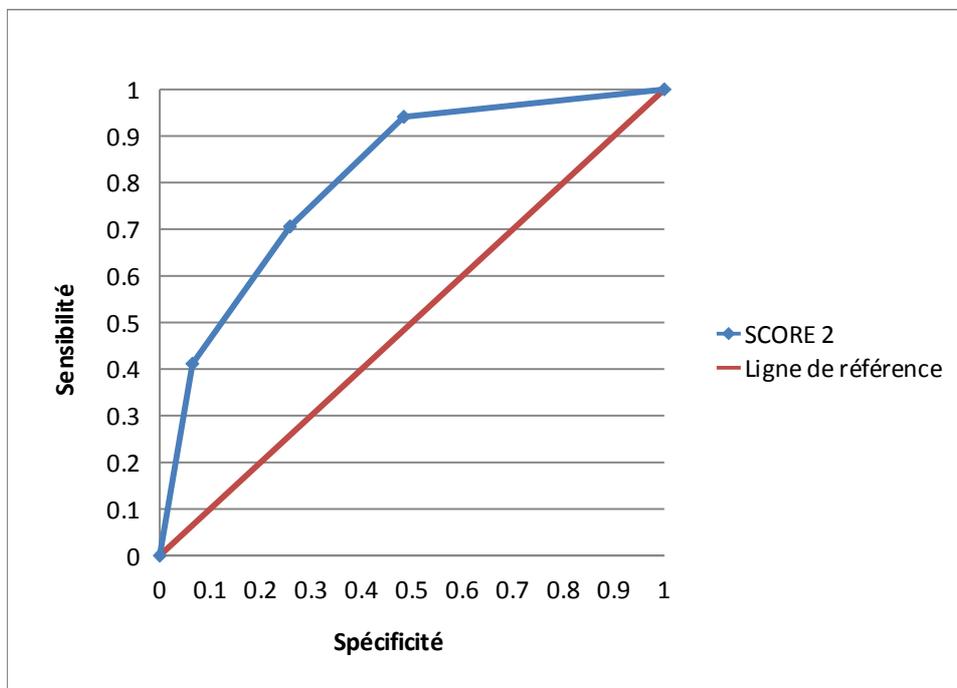
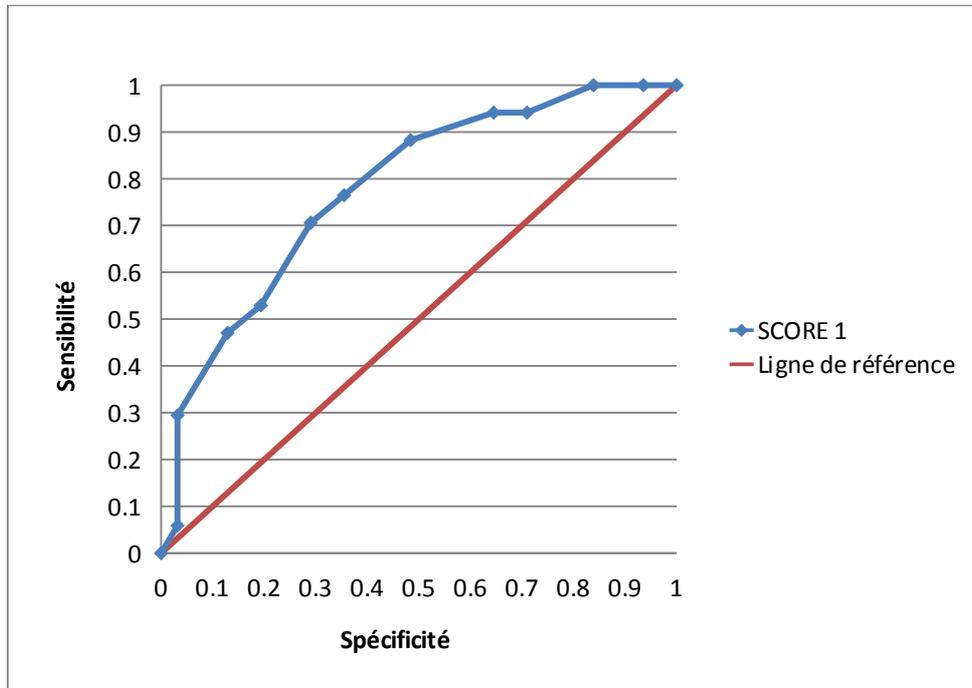


Illustration 7: Courbes ROC pour la prédiction d'un bas débit cardiaque à 48h PO par les scores 1 et 2. Score 1 : AUC=0.78 ( $p<0.0001$ ) ; Score 2 : AUC=0.81 ( $p<0.0001$ )

## 7 Discussion

Cette étude a investigué une approche à plusieurs marqueurs afin de quantifier le risque de bas débit cardiaque, 48h après chirurgie cardiaque chez des enfants avec défaut cardiaque congénital. Il a été développé deux scores de bas débit cardiaque utilisant comme marqueurs de bas débit cardiaque : le NT-proBNP, la troponine I cardiaque, le rapport ScvO<sub>2</sub>/lactate, le compte des plaquettes, le score d'amine et l'âge des patients. La validation de ces deux scores fût réalisé en prenant en compte l'avis d'un comité d'expert sur l'apparition ou non d'un bas débit cardiaque à 48h après chirurgie cardiaque dans la population étudiée et la prédiction ou non d'un bas débit cardiaque par chaque score.

Nous avons démontré que le seul paramètre prédisant de manière indépendante un bas débit cardiaque à 48h était le score d'amine. Plus précisément, l'approche multi-marqueur par le biais des scores a tendance à faire diminuer la sensibilité et la valeur prédictive négative du marqueur « score d'amine ». Malgré une bonne spécificité des deux scores, la sensibilité est médiocre et la corrélation par rapport aux résultat des experts n'est pas significative. De plus, les deux scores ne peuvent pas être considérés comme indépendants vis-à-vis du résultat des experts.

A la lumière de ces résultats et du design même de l'étude, l'impossibilité de démontrer une relation entre les scores étudiés et l'apparition d'un LCOS à 48h n'est pas une surprise. L'étude étant rétrospective, il n'est pas possible d'influencer d'une part la période à laquelle nous mesurons les paramètres choisis (L'obligation de choisir le NT-proBNP postopératoire et non préopératoire par exemple). D'autre part, l'apparition d'un LCOS est logiquement contre-carrer par l'administration d'amines durant les heures qui suivent la chirurgie afin d'augmenter le débit cardiaque. L'étude ne fait que le confirmer. Notons aussi, que malgré l'appréciation clinique des experts, aucune mesure de débit n'est effectuée pour définir le bas débit cardiaque, ceci peut logiquement apporter un biais, à relever par ailleurs que les critères définissant le bas débit cardiaque dans chaque étude présentée en première partie peut varier. Le deuxième biais est apporté par le fait même qu'une augmentation des amines traduit la baisse du débit cardiaque ce qui, logiquement, influence directement le résultat de l'expertise.

Le choix des paramètres est aussi à considérer. Une revue extensive de la littérature à ce sujet a été effectuée, mais il apparaît tout de même que dans le cadre de notre étude, la majorité de ces paramètres sont peu ou pas corrélés à l'apparition du LCOS. Sont-ils peu appropriés ? La réponse est non. Ils ont fait maintes fois leur preuve mais, répétons-le, le design de l'étude ne permet pas de sélectionner efficacement la population cible. La population observée n'est pas constituée uniquement de nouveaux-né, mais aussi de jeunes enfants (médiane 16.4 mois [8j - 13 ans]), ce qui influence considérablement, par exemple, le niveau sérique de base de NT-proBNP (du simple à dix-neuf fois plus(18)) ou encore celui de la troponine-I. La population observée est aussi très hétérogène quand aux procédures opératoires choisies. Certaines études se sont penchées sur des procédures opératoires spécifiques afin de définir les valeurs seuils à considérer en cas de débit cardiaque (Intervention de Norwood par exemple(70)). De ce fait, il aurait été judicieux d'inclure un paramètre supplémentaire permettant de quantifier cet effet par le biais du score d'Aristotle(71,72), mesurant effectivement la complexité d'une procédure opératoire donnée.

## 8 Conclusions

Les scores développés dans le cadre de cette étude ne montrent pas une corrélation significative avec l'apparition d'un bas débit cardiaque. Même si le choix des paramètres permettant de quantifier l'apparition d'un bas débit cardiaque à 48h fût réalisé selon une recherche extensive dans la littérature, le design rétrospectif de l'étude, n'a pas permis de vérifier efficacement la relation entre l'apparition d'un bas débit cardiaque et le score de bas débit cardiaque.

De ce fait, et dans le but de valider un tel score, une étude prospective serait plus approprié, afin d'une part, de pouvoir réaliser des mesures précises, d'autre part de ne pas influencer les experts à posteriori quand à l'apparition d'un bas débit cardiaque ou non. Finalement, afin de quantifier la complexité de l'opération, le score d'Aristotle pourrait être inclus dans le score.

Ceci démontre bien le challenge à l'heure actuelle pour développer un score de bas débit cardiaque chez l'enfant.

## 9 Remerciements

- Au Dr. Stefano Di Bernardo pour ses conseils avisés.
- Au service de soins intensifs de pédiatrie pour m'avoir permis d'accéder librement aux données des patients.

## 10 Bibliographie

1. Wessel DL. Managing low cardiac output syndrome after congenital heart surgery. *Crit. Care Med.* 2001 Oct;29(10 Suppl):S220–230.
2. Stocker CF, Shekerdemian LS, Nørgaard MA, Brizard CP, Mynard JP, Horton SB, et al. Mechanisms of a reduced cardiac output and the effects of milrinone and levosimendan in a model of infant cardiopulmonary bypass. *Crit. Care Med.* 2007 Jan;35(1):252–9.
3. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001 Jul;45(6):671–9.
4. Beke DM, Braudis NJ, Lincoln P. Management of the pediatric postoperative cardiac surgery patient. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2005 Dec;17(4):405–416, xi.
5. Froese NR, Sett SS, Mock T, Krahn GE. Does troponin-I measurement predict low cardiac output syndrome following cardiac surgery in children? *Crit Care Resusc.* 2009 Jun;11(2):116–21.
6. Bottio T, Vida V, Padalino M, Gerosa G, Stellin G. Early and long-term prognostic value of Troponin-I after cardiac surgery in newborns and children. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Aug;30(2):250–5.
7. Hsu J-H, Keller RL, Chikovani O, Cheng H, Hollander SA, Karl TR, et al. B-type natriuretic peptide levels predict outcome after neonatal cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007 Oct;134(4):939–45.
8. Gessler P, Knirsch W, Schmitt B, Rousson V, Von Eckardstein A. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery. *J. Pediatr.* 2006 Mar;148(3):372–6.
9. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002 Feb;44(4):293–321.
10. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001 Jul;39(7):571–88.
11. Sugimoto M, Manabe H, Nakau K, Furuya A, Okushima K, Fujiyasu H, et al. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in children. - Correlation with the heart failure score and comparison with B-type natriuretic peptide -. *Circ. J.* 2010 May;74(5):998–1005.
12. Das BB, Solinger R. Role of natriuretic peptide family in cardiovascular medicine. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2009 Jan;7(1):29–42.
13. Mady C, Fernandes F, Arteaga E, Ramires FJA, Buck P de C, Salemi VMC, et al. Serum NT pro-BNP: relation to systolic and diastolic function in cardiomyopathies and pericardiopathies. *Arq. Bras. Cardiol.* 2008 Jul;91(1):46–54.
14. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003 Aug 20;42(4):728–35.
15. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart.* 2003 Jul;89(7):745–51.
16. Schwachtgen L, Herrmann M, Georg T, Schwarz P, Marx N, Lindinger A. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children. *Z Kardiol.* 2005 Jun;94(6):399–404.
17. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, Liedke B, Heinze C, Von Buelow H, et al. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics.* 2003 Oct;112(4):896–9.
18. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol.* 2009 Jan;30(1):3–8.
19. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S, Araki T, Kataoka K, Kageyama M, et al. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med. Okayama.* 2003 Aug;57(4):191–7.
20. Mir TS, Flato M, Falkenberg J, Haddad M, Budden R, Weil J, et al. Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents, and young adults: effect of age and gender. *Pediatr Cardiol.* 2006 Feb;27(1):73–7.
21. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein AJT. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr.* 2004 May;93(5):603–7.
22. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart.* 2003 Aug;89(8):875–8.
23. Shih C-Y, Sapru A, Oishi P, Azakie A, Karl TR, Harmon C, et al. Alterations in plasma B-type natriuretic peptide levels after repair of congenital heart defects: a potential perioperative marker. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006 Mar;131(3):632–8.
24. Westerlind A, Wåhländer H, Lindstedt G, Lundberg PA, Holmgren D. Clinical signs of heart failure are associated with increased levels of natriuretic peptide types B and A in children with congenital heart defects or cardiomyopathy. *Acta Paediatr.* 2004 Mar;93(3):340–5.
25. Cohen S, Springer C, Avital A, Perles Z, Rein AJT, Argaman Z, et al. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *Pediatrics.* 2005 May;115(5):1347–50.
26. Carmona F, Manso PH, Vicente WVA, Castro M, Carlotti APCP. Risk stratification in neonates and infants submitted to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a multimarker approach combining inflammatory mediators, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and troponin I. *Cytokine.* 2008 Jun;42(3):317–24.

27. Leavis PC, Gergely J, Szent-Gyorgyi AG. Thin Filament Proteins and Thin Filament-Linked Regulation of Vertebrate Muscle Contractio. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 1984 Jan;16(3):235–305.
28. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:691–9.
29. Barry W, A J, Barth JH, Howell SJ. Cardiac Troponins: Their Use and Relevance in Anaesthesia and Critical Care Medicine. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2008 Apr 1;8(2):62–6.
30. Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, Pettersson K, Lövgren T, Severina ME, et al. Troponin I Is Released in Bloodstream of Patients with Acute Myocardial Infarction Not in Free Form but as Complex. *Clinical Chemistry*. 1997 Aug 1;43(8):1379–85.
31. Apple FS. The specificity of biochemical markers of cardiac damage: a problem solved. *Clin. Chem. Lab. Med*. 1999 Dec;37(11-12):1085–9.
32. Sobki SH, Saadeddin SM, Habbab MA. Cardiac markers used in the detection of myocardial injury. *Saudi Med J*. 2000 Sep;21(9):843–6.
33. Ammann P. Raised cardiac troponins. *BMJ*. 2004 May 1;328(7447):1028–9.
34. Lewandrowski K, Chen A, Januzzi J. Cardiac markers for myocardial infarction. A brief review. *Am. J. Clin. Pathol*. 2002 Dec;118 Suppl:S93–99.
35. Patil H, Vaidya O, Bogart D. A Review of Causes and Systemic Approach to Cardiac Troponin Elevation. *Clinical Cardiology*. 2011 Nov 28;34(12):723–8.
36. Wu AH, Feng YJ, Contois JH, Pervaiz S. Comparison of Myoglobin, Creatine Kinase-MB, and Cardiac Troponin I for Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Ann Clin Lab Sci*. 1996 Jul 1;26(4):291–300.
37. Panteghini M, Agnoletti G, Pagani F, Spandrio M. Cardiac troponin T in serum as marker for myocardial injury in newborns. *Clin. Chem*. 1997 Aug;43(8 Pt 1):1455–7.
38. Baum H, Hinze A, Bartels P, Neumeier D. Reference values for cardiac troponins T and I in healthy neonates. *Clin. Biochem*. 2004 Dec;37(12):1079–82.
39. Bader D, Kugelman A, Lanir A, Tamir A, Mula E, Riskin A. Cardiac troponin I serum concentrations in newborns: a study and review of the literature. *Clin. Chim. Acta*. 2006 Sep;371(1-2):61–5.
40. Quivers ES, Murthy JN, Soldin SJ. The effect of gestational age, birth weight, and disease on troponin I and creatine kinase MB in the first year of life. *Clin. Biochem*. 1999 Aug;32(6):419–21.
41. Siaplaouras J, Thul J, Will JC, Bauer J, Kreuder J, Valeske K, et al. Cardiac troponin I after heart surgery corrective operation in infancy and childhood. *Z Kardiol*. 2001 Jun;90(6):408–13.
42. Immer FF, Stocker F, Seiler AM, Pfammatter JP, Bachmann D, Printzen G, et al. Troponin-I for prediction of early postoperative course after pediatric cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1999 May;33(6):1719–23.
43. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine (Baltimore)*. 1998 Mar;77(2):73–82.
44. Buchalter SE, Crain MR, Kreisberg R. Regulation of lactate metabolism in vivo. *Diabetes/Metabolism Reviews*. 1989;5(4):379–91.
45. Phipers B, Pierce JT. Lactate physiology in health and disease. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2006 Jun 1;6(3):128–32.
46. Levraut J, Bounatirou T, Ichai C, Ciais JF, Jambou P, Hechemma R, et al. Reliability of anion gap as an indicator of blood lactate in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1997 Apr;23(4):417–22.
47. De Boode W-P. Clinical monitoring of systemic hemodynamics in critically ill newborns. *Early Hum. Dev*. 2010 Mar;86(3):137–41.
48. Gibot S. On the origins of lactate during sepsis. *Crit Care*. 2012 Sep 10;16(5):151.
49. Rocha TS da, Silveira AS da, Botta AM, Ricachinevsky CP, Dalle Mülle L, Nogueira A. Serum lactate as mortality and morbidity marker in infants after Jatene's operation. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010 Sep;25(3):350–8.
50. Basaran M, Sever K, Kafali E, Ugurlucan M, Sayin OA, Tansel T, et al. Serum lactate level has prognostic significance after pediatric cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2006 Feb;20(1):43–7.
51. McNelis J, Marini CP, Jurkiewicz A, Szomstein S, Simms HH, Ritter G, et al. Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. *Am. J. Surg*. 2001 Nov;182(5):481–5.
52. Marx G, Reinhart K. Venous oximetry. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Jun;12(3):263–8.
53. Hatherill M, Sajjanhar T, Tibby SM, Champion MP, Anderson D, Marsh MJ, et al. Serum lactate as a predictor of mortality after paediatric cardiac surgery. *Arch. Dis. Child*. 1997 Sep;77(3):235–8.
54. Demers P, Elkouri S, Martineau R, Couturier A, Cartier R. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. *Ann. Thorac. Surg*. 2000 Dec;70(6):2082–6.
55. Seear MD, Scarfe JC, LeBlanc JG. Predicting major adverse events after cardiac surgery in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2008 Nov;9(6):606–11.
56. Shibata I, Cho S, Yoshitomi O, Ureshino H, Maekawa T, Hara T, et al. Milrinone and levosimendan administered after reperfusion improve myocardial stunning in swine. *Scand. Cardiovasc. J*. 2012 Oct 10;
57. Ferguson-Myrthil N. Vasopressor use in adult patients. *Cardiol Rev*. 2012 May;20(3):153–8.
58. Hoogenberg K, Smit AJ, Girbes AR. Effects of low-dose dopamine on renal and systemic hemodynamics during incremental norepinephrine infusion in healthy volunteers. *Crit. Care Med*. 1998 Feb;26(2):260–5.

59. Tabbutt S. Heart failure in pediatric septic shock: utilizing inotropic support. *Crit. Care Med.* 2001 Oct;29(10 Suppl):S231–236.
60. Richard C, Ricome JL, Rimailho A, Bottineau G, Auzepy P. Combined hemodynamic effects of dopamine and dobutamine in cardiogenic shock. *Circulation.* 1983 Mar;67(3):620–6.
61. Koshimizu T -a., Nakamura K, Egashira N, Hiroshima M, Nonoguchi H, Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b Receptors: From Molecules to Physiological Systems. *Physiological Reviews.* 2012 Oct 16;92(4):1813–64.
62. Chang AC, Atz AM, Wernovsky G, Burke RP, Wessel DL. Milrinone: systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. *Crit. Care Med.* 1995 Nov;23(11):1907–14.
63. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation.* 2003 Feb 25;107(7):996–1002.
64. Meyer S, Gortner L, Brown K, Abdul-Khaliq H. The role of milrinone in children with cardiovascular compromise: review of the literature. *Wien Med Wochenschr.* 2011 Apr;161(7-8):184–91.
65. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE Jr, Hanley FL, Hickey PR, et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation.* 1995 Oct 15;92(8):2226–35.
66. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 2010 Mar;11(2):234–8.
67. Davidson J, Tong S, Hancock H, Hauck A, Da Cruz E, Kaufman J. Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med.* 2012 Jul;38(7):1184–90.
68. Scheurer MA, Thiagarajan RR. Vasoactive-inotropic score as a measure of pediatric cardiac surgical outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2010 Mar;11(2):307–8.
69. Vila G, Resl M, Stelzeneder D, Struck J, Maier C, Riedl M, et al. Plasma NT-proBNP increases in response to LPS administration in healthy men. *J Appl Physiol.* 2008 Dec 1;105(6):1741–5.
70. Tweddell JS, Hoffman GM, Fedderly RT, Ghanayem NS, Kampine JM, Berger S, et al. Patients at risk for low systemic oxygen delivery after the Norwood procedure. *Ann. Thorac. Surg.* 2000 Jun;69(6):1893–9.
71. Li J, Zhang G, Holtby H, Cai S, Walsh M, Caldarone CA, et al. Significant correlation of comprehensive Aristotle score with total cardiac output during the early postoperative period after the Norwood procedure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008 Jul;136(1):123–8.
72. Arenz C, Asfour B, Hraska V, Photiadis J, Haun C, Schindler E, et al. Congenital heart surgery: surgical performance according to the Aristotle complexity score. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Apr;39(4):e33–37.

## 11 Mots-clefs

LCOS, bas débit cardiaque, score, chirurgie cardiaque, enfant.