

Université de Liège
Faculté de Médecine
Département d'Anesthésie-Réanimation

**Contribution à la stratification du risque et à l'intérêt de
l'extubation immédiate dans le cadre de la Réhabilitation
Améliorée en Chirurgie Cardiaque**

Océane JAQUET

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de
Doctorat en Sciences Médicales

Promoteurs : Prof. Grégory Hans et Prof. Vincent Bonhomme
Année académique 2025-2026

Table des matières

1. Remerciements.....	5
2. Glossaire.....	7
3. Résumé.....	9
4. Abstract.....	11
5. Introduction générale.....	13
5.1. Contexte historique	13
5.2. Résultats actuels de la réhabilitation améliorée après chirurgie cardiaque.....	16
5.3. Objectifs de la thèse.....	17
5.3.1. Contribution à la prédiction du risque en chirurgie valvulaire cardiaque.....	17
5.3.2. Contribution à l'extubation immédiate.....	20
6. Recommandations concernant la réhabilitation améliorée après chirurgie cardiaque.....	23
6.1. Fondements physiopathologiques du stress chirurgical.....	23
6.2. Aspects pratiques de la réhabilitation améliorée après chirurgie.....	25
6.2.1. Préopératoire.....	25
<i>Evaluation du risque - Information et engagement du patient.....</i>	<i>25</i>
<i>Mesure de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) et optimisation métabolique.....</i>	<i>26</i>
<i>Décontamination nasale et décolonisation oropharyngée.....</i>	<i>26</i>
<i>Prévention de la survenue d'infections sternales postopératoires.....</i>	<i>26</i>
<i>Le rôle de la pré-habilitation.....</i>	<i>27</i>
<i>Sevrage tabagique et alcoolique.....</i>	<i>28</i>
6.2.2. Peropératoire.....	29
<i>Planification de l'analgésie postopératoire.....</i>	<i>29</i>
<i>Patient blood management.....</i>	<i>32</i>

Normothermie peropératoire.....	34
Monitoring et optimisation hémodynamique périopératoire.....	34
6.2.3. Postopératoire.....	37
Extubation postopératoire.....	37
Prévention de la survenue de la fibrillation auriculaire postopératoire.....	37
Dépistage et prise en charge du delirium postopératoire.....	38

7. PARTIE I : Rôle du dosage préopératoire de quatre biomarqueurs dans la prédiction du risque opératoire après chirurgie valvulaire cardiaque.....41

7.1. Introduction.....	41
7.1.1. Les biomarqueurs.....	41
Brain-type natriuretic peptide.....	42
Isoforme soluble du Suppressor Tumorigenicity.....	43
Growth Differentiation Factor-15.....	44
Galectine-3.....	45
7.2. Première étude : Biomarqueurs de remodelage cardiaque et risque opératoire.....	47
7.2.1. Matériel et méthodes.....	47
Conception et patients.....	47
Critères d'évaluation et données.....	47
Analyses statistiques.....	48
7.2.2. Résultats.....	50
7.2.3. Discussion.....	52
7.2.4. Annexe 1	57
7.3. Deuxième étude : Biomarqueurs de remodelage cardiaque et incidence de fibrillation auriculaire postopératoire.....	67
7.3.1. Matériel et méthodes.....	67
Conception et patients.....	67
Critères d'évaluation et données.....	67
Analyses statistiques.....	68

7.3.2. Résultats.....	69
<i>Critère d'évaluation principal</i>	69
<i>Critères d'évaluation secondaires</i>	70
7.3.3. Discussion.....	71
7.3.4. Annexe 2	75
8. PARTIE II: Contribution à l'étude de la faisabilité de l'extubation immédiate dans le cadre d'un protocole de réhabilitation améliorée après chirurgie cardiaque.....	99
8.1.1. Introduction.....	99
8.1.2. Matériel et Méthodes.....	101
<i>Conception et patients</i>	101
<i>Prise en charge clinique</i>	101
<i>Critères d'évaluation et données</i>	102
<i>Analyses statistiques</i>	102
8.1.3. Résultats.....	104
8.1.4. Discussion.....	106
8.1.5. Annexe 3.....	111
9. Conclusions et perspectives.....	121
10. Bibliographie.....	127

1. Remerciements

Cette thèse marque pour moi un aboutissement personnel important mais elle est avant tout le fruit d'une belle aventure collective, une véritable victoire d'équipe. Si cette thèse m'a beaucoup apporté sur le plan scientifique, c'est aussi l'aventure humaine qu'elle représente qui restera profondément ancrée en moi.

Merci au Professeur Grégory Hans, pour son rôle de promoteur, de collègue, de conseiller aussi bien pour la réalisation de cette thèse que dans ma pratique clinique quotidienne. Merci de m'avoir corrigée, guidée, écoutée et d'avoir consacré autant de temps à l'accomplissement de ce projet. Merci pour ton implication quotidienne au sein de notre service, pour tes conseils justes et avisés, pour ton oreille attentive lors des moments de doutes ou de questionnements, pour nos échanges toujours riches et intéressants.

Merci au Professeur Vincent Bonhomme pour sa relecture, ses suggestions et son expertise scientifique.

Merci à Marc, Laurence, Philippe, Manuel, Alan et Aaron, mes collègues anesthésistes en chirurgie cardiaque, pour leurs encouragements, leur humour et leur bienveillance au quotidien.

Merci à l'ensemble des anesthésistes du CHU de Liège qui m'ont soutenu, de près ou de loin, dans la réalisation de cette thèse - que ce soit par un mot d'encouragement, un échange constructif ou un simple geste de soutien au quotidien.

Merci aux assistant(e)s pour leur contribution dans la récolte des données permettant la réalisation des études de cette thèse.

Merci à mon mari, Thibaut, pour sa patience, son oreille attentive mais aussi son esprit critique dans la réalisation de mes présentations ainsi qu'à mes 2 garçons, Basile et Félix, membres les plus actifs de mon fan club quotidien.

Merci à mes parents, ainsi qu'à mes frères et sœurs, pour leur soutien constant tout au long de ce parcours universitaire, qui dure depuis plus de la moitié de ma vie. Un merci particulier à ma sœur, Ysaline, pour les conseils orthographiques et grammaticaux.

Merci à mes beaux-parents, mes beaux-frères et belles-sœurs, présents à mes côtés depuis pas mal d'années et soucieux de l'avancée de ce projet.

Merci à l'ensemble de mes amis qui entendent parler depuis plusieurs années de cette thèse, attendant depuis longtemps la finalisation de ce projet.

À tou(te)s celles et ceux qui ont contribué de près ou de loin à cette aventure, je vous remercie du fond du coeur.

Quoi que l'avenir te réserve,

Sache qu'un rêve se réalise à plusieurs.

Every dream needs a team.

2. Glossaire

ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone
ADH	Hormone anti-diurétique
AVC	Accident vasculaire cérébral
BNP	Brain-type natriuretic peptide
CEC	Circulation extra-corporelle
DAMP's	Damage-Associated Molecular Patterns
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ETO	Echocardiographie transoesophagienne
ETT	Echocardiographie trans-thoracique
FA	Fibrillation auriculaire
FAPO	Fibrillation auriculaire postopératoire
GDF-15	Growth differentiation factor-15
GDT	Goal Directed Therapy
HbA1c	Hémoglobine glycosylée
HMGB1	High mobility-Group-Protein B1
IC	Intervalle de confiance
IL	Interleukine
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
NIRS	Near Infrared Spectroscopy
NO	Monoxyde d'azote
NT-proBNP	Extrémité amino-terminale du proBNP

OR	Odds Ratio
PBM	Patient Blood Management
RAC	Réhabilitation améliorée après chirurgie
ST2L	ST2 transmembranaire
sST2	ST2 soluble
STS	American Society of Thoracic Surgeons
USI	Unité de Soins Intensifs
VNI	Ventilation non-invasive

3. Résumé

Le concept de “réhabilitation améliorée après chirurgie” a émergé dans les années 2000. A cette période, la communauté scientifique montre une volonté d'optimisation du trajet de soins du patient opéré en adaptant aussi bien les pratiques anesthésiques que chirurgicales. Ces réflexions ont conduit à la création d'un groupe de travail, la *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society*, ainsi qu'à l'élaboration de protocoles de réhabilitation améliorée après chirurgie (RAC), initialement développés pour la chirurgie abdominale. Aujourd'hui, ces protocoles concernent l'ensemble des spécialités chirurgicales. Ils reposent sur une série de mesures applicables en pratique clinique tout au long des trois phases de la période périopératoire : préopératoire, peropératoire et postopératoire.

Nous avons entrepris ce travail de thèse dans le but d'explorer certains aspects des protocoles de RAC, afin de contribuer à une meilleure compréhension et, *in fine*, à l'amélioration de la prise en charge périopératoire des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque.

Dans cet état d'esprit, ce travail de thèse s'articule autour de 2 aspects de ces protocoles : la prédiction du risque et le délai d'extubation.

Dans le premier chapitre de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la prédiction du risque pour les patients opérés d'une chirurgie cardiaque. Les scores de risque clinique utilisés actuellement dans ce domaine ont une capacité prédictive perfectible. Dans une première étude, nous avons choisi d'explorer la capacité du dosage préopératoire de 4 biomarqueurs de remodelage cardiaque (galectine-3, NT-proBNP, GDF-15, sST2) à prédire la morbi-mortalité postopératoire. Nos analyses permettent de dégager certains résultats intéressants. Nous avons mis en évidence une relation entre le taux plasmatique préopératoire de galectine-3 et la survenue d'insuffisance rénale postopératoire. Par ailleurs, nous avons observé une association entre la mortalité à un an et les taux plasmatiques préopératoires de sST2 et de galectine-3.

Dans la seconde étude de ce chapitre, nous avons investigué le rôle des mêmes biomarqueurs dans le cadre de la prédiction de la fibrillation atriale postopératoire (FAPO) en se focalisant, au sein de

la même cohorte, sur les patients opérés de chirurgie valvulaire aortique. Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre les taux préopératoires des 4 biomarqueurs étudiés et la survenue de FAPO.

Le deuxième chapitre de cette thèse s'est intéressé à un aspect important du décours postopératoire immédiat : le délai d'extubation. L'optimisation des délais d'extubation et des durées de ventilation sont des aspects importants des protocoles de réhabilitation améliorée après chirurgie cardiaque. Les recommandations actuelles préconisent une extubation endéans les 6 heures postopératoires. L'extubation immédiate, au bloc opératoire, est une pratique qui permet d'éviter toute sédation et ventilation postopératoires, ce qui présente certains avantages théoriques. La comparaison entre 186 patients extubés immédiatement et 108 patients selon les recommandations, en unité de Soins Intensifs, nous a permis de constater que l'extubation immédiate n'est pas associée à une incidence majorée de complications respiratoires postopératoires. Notre étude suggère d'autres avantages en lien avec cette attitude dont la réduction des besoins en drogues vasopressives et peut-être du risque de pneumonie postopératoire.

Dans ce travail, nous avons donc exploré deux dimensions des protocoles de réhabilitation améliorée après chirurgie cardiaque. Les trois articles présentés apportent des éléments de réflexion pertinents sur les possibilités d'évolution de certains aspects de ces protocoles, en vue d'optimiser la récupération postopératoire des patients.

4. Abstract

The concept of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) emerged in the early 2000s. During this period, the scientific community demonstrated a strong commitment to optimizing the patient care pathway after surgery, by adapting both anesthetic and surgical practices. These reflections led to the creation of a working group—the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society—and to the development of enhanced recovery protocols, initially designed for abdominal surgery. Today, these protocols have been extended to all surgical specialties. They rely on a series of evidence-based measures applied throughout the three phases of the perioperative period: preoperative, intraoperative, and postoperative.

We undertook this doctoral work with the aim of exploring specific aspects of enhanced recovery protocols, in order to contribute to a better understanding and, ultimately, to the improvement of perioperative management in patients undergoing cardiac surgery.

In this context, the thesis focuses on two main components of these protocols: risk prediction and extubation timing.

In the first chapter, we focused on risk prediction for patients undergoing cardiac surgery. The clinical risk scores currently used in this field have limited predictive accuracy. In a first study, we examined whether preoperative measurement of four biomarkers of cardiac remodeling (galectin-3, NT-proBNP, GDF-15, and sST2) could predict postoperative morbidity and mortality. Our analyses yielded several interesting findings. We identified a relationship between preoperative plasma levels of galectin-3 and the occurrence of postoperative renal failure. Furthermore, we observed an association between one-year mortality and preoperative plasma levels of sST2 and galectin-3.

In a second study, we investigated the role of these same biomarkers in predicting postoperative atrial fibrillation, focusing—within the same cohort—on patients undergoing aortic valve surgery. We did not find any significant association between preoperative levels of the four studied biomarkers and the occurrence of postoperative atrial fibrillation.

The second chapter of this thesis focused on an important aspect of the immediate postoperative course: the time to extubation. Optimizing extubation timing and ventilation duration is a key component of enhanced recovery protocols after cardiac surgery. Current recommendations advocate extubation within six hours postoperatively. Immediate extubation, performed in the operating room, avoids postoperative sedation and ventilation, which offers certain theoretical advantages. By comparing 186 patients who were extubated immediately with 108 patients extubated according to current recommendations in the intensive care unit, we found that immediate extubation was not associated with a higher incidence of postoperative respiratory complications. Our study also suggests potential benefits of this approach, including reduced vasopressor requirements and possibly a lower risk of postoperative pneumonia.

In this work, we have therefore explored two dimensions of enhanced recovery protocols after cardiac surgery. The three presented studies provide insights into potential improvements in these protocols, with the overarching goal of optimizing postoperative recovery for patients.

5. Introduction générale

5.1. Contexte historique

Notre rôle et nos objectifs en tant qu'anesthésistes ont considérablement évolué au fil du temps. En effet, alors que la suppression de la douleur était la principale préoccupation de l'anesthésiste du XIXème siècle, l'apparition des anesthésiques halogénés, le développement de l'intubation et de la ventilation mécanique ainsi que l'utilisation d'un monitoring standardisé au cours du XXème siècle ont profondément transformé notre discipline. L'intégration de l'évaluation préopératoire et du suivi postopératoire des patients chirurgicaux a ensuite permis d'élargir encore davantage le spectre de nos actions. L'anesthésiste moderne est donc un acteur clé de la prise en charge globale du patient chirurgical. Notre implication s'étend à l'ensemble de la période périopératoire et prétend aujourd'hui contribuer à réduire la morbidité ainsi qu'à faciliter la récupération postopératoire.

Dès les années 90, les chirurgiens cardiaques ont introduit la notion de "*fast-track recovery*". Ces programmes de « *fast-track* » ont été développés suite à l'observation d'une importante hétérogénéité entre les pratiques de différentes équipes. Ils avaient pour principal objectif d'accélérer la récupération postopératoire des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque par le biais du recours à des médicaments anesthésiques à durée d'action plus courte ainsi qu'à des protocoles d'extubation standardisés.^{1,2} On peut sans doute les considérer comme les précurseurs des programmes modernes de réhabilitation améliorée après chirurgie (RAC).

Quelques années plus tard, les travaux de recherche du Dr Henrik Kehlet, portant sur les conséquences physiologiques du stress chirurgical, ont réellement catalysé les réflexions concernant l'amélioration des soins apportés aux patients chirurgicaux.^{3,4} C'est en effet sur la base des résultats de ces travaux que les programmes actuels de RAC ont été développés. Ces programmes sont une réelle rupture avec les pratiques médicales traditionnelles qui prévalaient avant leur développement. Ils consistent en la mise en œuvre d'un ensemble de mesures ou d'actions, par tous les acteurs des soins périopératoires, et dont l'objectif est d'améliorer non seulement la vitesse de la récupération postopératoire mais aussi et surtout la qualité de cette

récupération.^{5,6} Ils se sont rapidement développés à partir des années 2000, initialement sous l'égide d'un groupe de travail principalement axé sur la réhabilitation après chirurgie colorectale et puis au travers de la création de « *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society* » en 2010 (<https://erassociety.org/>). Le tableau 1 détaille de façon comparative le concept initial de « *fast-track recovery* » et les protocoles actuels de RAC.

	Protocoles Fast-Track	Recommandations ERAS
Champ	Étroit (Focus sur la période peropératoire)	Larges (Aspects préopératoires, peropératoires et postopératoires)
Objectif principal	Extubation précoce et réduction des durées de séjour en USI et intrahospitalier	Amélioration du rétablissement global et des résultats pour les patients (y compris la durée d'hospitalisation)
Multidisciplinarité	Limitée, principalement axé sur l'anesthésie	Implications de plusieurs spécialités et disciplines
Origine de ces protocoles	Orienté vers l'efficacité	Centré sur le patient et axé sur les résultats
Aspects pratiques		
Anesthésie et opioïdes	Forte dose d'opioïdes à longue durée d'action	Agents à courte durée d'action (faible dose d'opioïdes, agents volatils rapides)
Extubation	Précoce (dans le 6-8 heures postopératoires)	Ultra-précoce (dans le 4-6 heures postopératoires) ou Immédiate (au bloc opératoire)
Gestion de la douleur	Analgesie standard pour faciliter le sevrage ventilatoire	Analgesie multimodale systématique en association avec un analgesie loco-régionale si possible
Mobilisation	Débutée une fois le patient extubé et stable	Ultra-précoce, envisagée dès le jour même de l'opération

Tableau 1 : Comparaison des protocoles de « *fast-track* » et de réhabilitation améliorée après chirurgie.

Eu égard à leurs spécificités, beaucoup de disciplines chirurgicales ont développé des protocoles de réhabilitation propres en adaptant le modèle développé pour la chirurgie colorectale. Ces protocoles font par ailleurs l'objet d'actualisations fréquentes afin qu'y soient intégrées les résultats des travaux les plus récents. Alors qu'il faisait figure de pionnier avec l'introduction du

concept de «*fast-track*», le domaine de la chirurgie cardiaque a développé tardivement ses propres protocoles de réhabilitation améliorée. L'existence de certaines particularités en lien avec la chirurgie cardiaque (recours à la circulation extra-corporelle (CEC), à l'hypothermie,...) a en effet constitué un obstacle important à l'application telle quelle de protocoles développés pour d'autres disciplines chirurgicales.⁷ Malgré ces difficultés, des protocoles de réhabilitation améliorée en chirurgie cardiaque ont finalement été publiés en 2019 à l'initiative du Dr Engelman.⁸ En avril 2024, l'*ERAS Society* et la *Society of Thoracic Surgeons* (STS) se sont associées afin de publier une nouvelle version de ces recommandations.⁹ La figure 1, ci-dessous, présente une vue d'ensemble des mesures des protocoles de réhabilitation améliorée en chirurgie cardiaque.

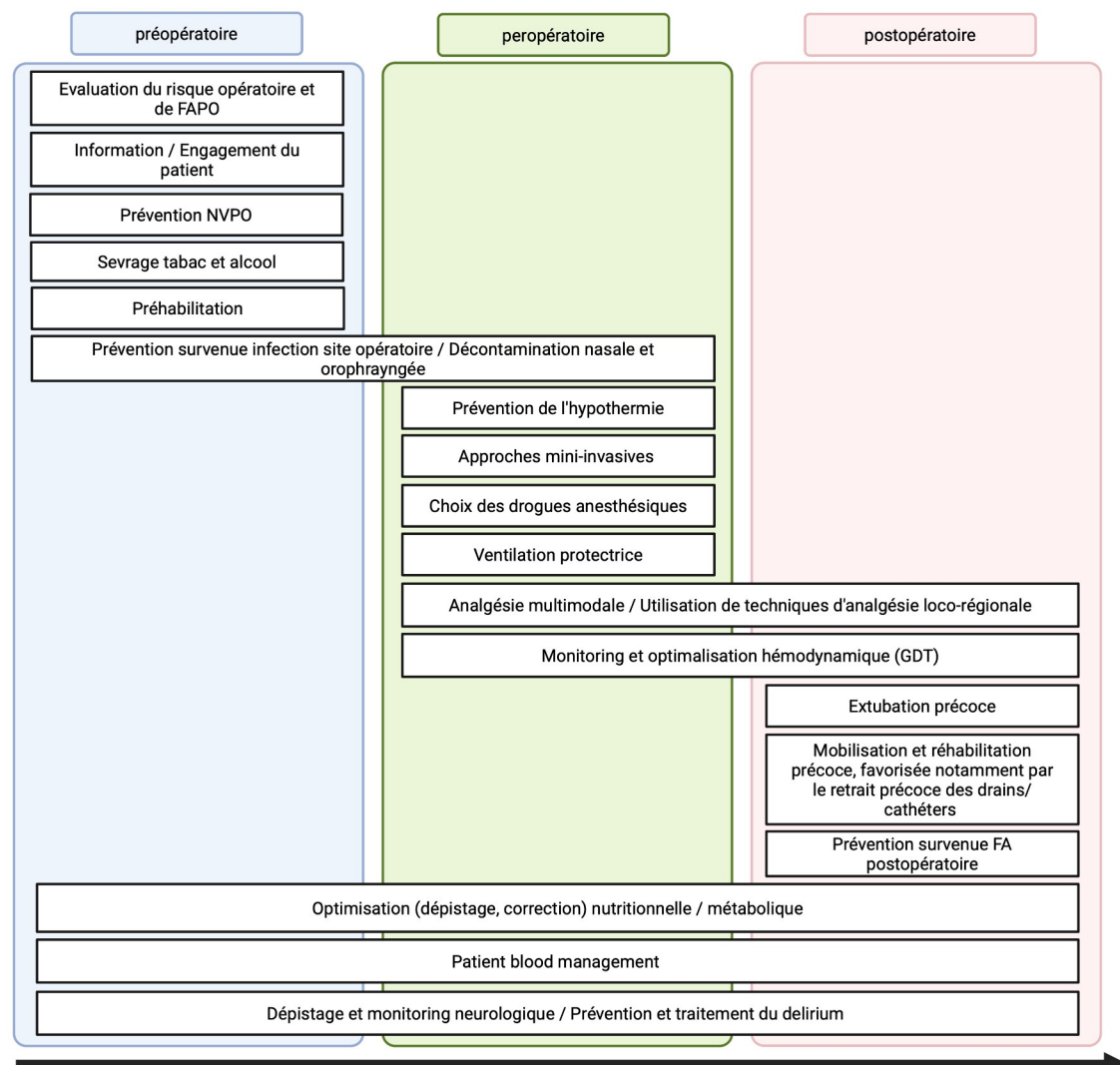


Figure 1 : Vue d'ensemble des éléments du protocole de réhabilitation améliorée après chirurgie cardiaque - Générée avec BioRender

Pour le lecteur intéressé, le contenu détaillé des recommandations en vigueur concernant la réhabilitation améliorée des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque est présenté dans le chapitre 6. C'est cette logique que nous avons suivie pour développer le programme de réhabilitation améliorée au CHU de Liège. Nous poursuivrons cette brève introduction en présentant les résultats actuels des protocoles de réhabilitation après chirurgie cardiaque, avant de détailler comment certaines observations cliniques nous ont incités à orienter nos recherches vers des aspects spécifiques de ces programmes.

5.2. Résultats actuels de la réhabilitation améliorée après chirurgie cardiaque

Depuis leur publication en 2019, un nombre croissant d'études ont investigué l'efficacité clinique des protocoles de réhabilitation améliorée après chirurgie cardiaque. La majorité d'entre elles concerne des patients opérés par sternotomie. Dans cette population de patients, l'application des protocoles de RAC permet une réduction significative des durées de séjour, tant en unité de soins intensifs (USI) qu'à l'hôpital.¹⁰ D'autres travaux rapportent également une augmentation de la proportion d'extubations précoces chez les patients inclus dans ces protocoles.¹¹ Par ailleurs, plusieurs études suggèrent l'existence d'autres bénéfices, notamment une diminution de l'incidence des complications respiratoires, neurologiques et rénales, bien que le niveau de preuve concernant ces derniers points reste encore limité.^{12,13} Enfin, une réduction de la consommation en opioïdes a également été observée dans les cohortes bénéficiant des protocoles de RAC.¹⁴

En limitant le traumatisme lié à la sternotomie, les approches chirurgicales mini-invasives pourraient potentialiser les bénéfices des protocoles de RAC en chirurgie cardiaque. Bien que les données restent actuellement limitées, plusieurs travaux suggèrent que les patients opérés par voie mini-invasive dans le cadre d'un protocole de RAC présentent un meilleur contrôle de la douleur, des séjours plus courts en USI et à l'hôpital, ainsi qu'une diminution des besoins transfusionnels.¹⁵⁻¹⁷ Une première étude observationnelle, menée par Zaouter et col., a montré que l'introduction de mesures de réhabilitation améliorée chez des patients opérés de remplacement valvulaire aortique par mini-thoracotomie réduisait la durée totale d'hospitalisation de trois jours, tout en améliorant la gestion de la douleur. Les résultats de cette étude sont aussi en

faveur d'une diminution globale des complications. Ces observations ont également été reproduites par Petersen et col.^{18,19}

Ainsi, avec le développement des approches mini-invasives, il est probable que de nouvelles données viennent préciser dans quelle mesure leurs bénéfices sont synergiques avec ceux des protocoles de RAC en chirurgie cardiaque. En effet, ces approches combinées pourraient favoriser une récupération fonctionnelle encore plus rapide et un retour précoce à une bonne qualité de vie, au-delà des bénéfices déjà observés avec les protocoles de RAC en chirurgie cardiaque pris isolément.

5.3. Objectifs de la thèse

Au moment d'entreprendre ce travail, le développement des approches mini-invasives pour la chirurgie cardiaque était en plein essor dans notre hôpital et nous avions la volonté d'intégrer ce développement dans un programme de RAC. Lors de l'élaboration de ce programme, nous nous sommes posés plusieurs questions qui ont constitué autant d'opportunités pour nous de réaliser des travaux de recherche.

5.3.1. Contribution à la prédiction du risque en chirurgie valvulaire cardiaque

L'information du patient est l'un des aspects cardinaux de sa préparation avant une intervention chirurgicale dans le cadre d'un protocole de réhabilitation améliorée. Cette information concerne non seulement les modalités de l'intervention envisagée mais aussi les risques qui y sont inhérents ainsi que les alternatives thérapeutiques existantes. L'estimation du risque opératoire en chirurgie cardiaque est donc essentielle à la pratique clinique. Ce risque opératoire est conditionné par au moins deux éléments distincts dans l'absolu mais toujours plus ou moins intriqués dans la pratique clinique. Le premier est l'état de santé général du patient. Le second est la sévérité de la valvulopathie et de ses répercussions sur le myocarde au moment où l'indication opératoire est posée et donc le traitement chirurgical envisagé. Cette dernière question est d'ailleurs intimement

liée à celle du choix du moment opportun de l'indication chirurgicale. En effet, une indication posée trop précocement expose le patient à la chirurgie à un moment où le bénéfice n'est pas à la hauteur du risque encouru. A l'inverse, une indication posée tardivement expose le patient à un risque opératoire accru et à une récupération lente voire incomplète en raison, entre autres, de l'importance des répercussions myocardiques de la pathologie valvulaire.

A l'heure actuelle et sans entrer dans le détail, les indications opératoires reposent principalement sur l'évaluation échographique de la sévérité des valvulopathies, de leurs répercussions sur les dimensions des cavités cardiaques et de la fraction d'éjection du ventricule gauche ainsi que du statut fonctionnel du patient.²⁰ L'EuroSCORE est un score clinique qui permet d'évaluer le risque opératoire sur base d'éléments appartenant à trois catégories : i. l'état de santé général du patient, ii. les répercussions myocardiques de la pathologie cardiaque sous-jacente et iii. l'importance du geste opératoire. Il a été développé en 1999²¹ sous la forme d'un modèle additif. En 2003, il a été révisé selon un modèle logistique qui a ensuite été mis jour en 2012. Cette dernière version, l'EuroSCORE II, constitue encore aujourd'hui la pierre angulaire de l'estimation du risque opératoire en chirurgie cardiaque.²²

En dépit de son utilité, l'EuroSCORE II comporte des limites. A titre d'exemple, il capture mal certains aspects de la santé générale du patient tels que la fragilité²³ ou la pathologie hépatique.²⁴ Or, ces co-morbidités impactent significativement le pronostic des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque. La manière dont les répercussions myocardiques et pulmonaires des pathologies valvulaires est prise en compte dans l'EuroSCORE II est aussi limitée dans la mesure où seules la fraction d'éjection ventriculaire gauche et l'hypertension artérielle pulmonaire au repos sont valorisées. Or, ces éléments peuvent être considérés comme des manifestations tardives du dysfonctionnement myocardique. Enfin, le caractère symptomatique ou non des valvulopathies est difficile à estimer dans la mesure où une vie sédentaire peut conduire à une sous-évaluation des répercussions fonctionnelles et donc de la gravité de la pathologie. Ainsi, au cours des années qui ont précédé la genèse de ce projet, nous avons eu l'impression d'être confrontés à des patients opérés à un stade avancé de cardiopathie valvulaire. Par exemple, nous avons pris en charge des patients porteurs d'une sténose aortique paucisymptomatique mais associée à une hypertrophie ventriculaire gauche et à un trouble de la fonction diastolique sévère au point de rendre la gestion de l'hémodynamique périopératoire délicate. L'évolution postopératoire de ces patients a parfois

été émaillée de complications alors même qu'ils avaient été considérés à risque opératoire faible sur base de l'EuroSCORE II.

C'est dans ce contexte que nous nous avons cherché dans quelle mesure des indicateurs plus précoces du remodelage myocardique pourraient contribuer à affiner la prédiction du risque opératoire. A notre sens et à l'époque où nous avons débuté ce travail, deux types d'indicateurs avaient le potentiel d'identifier le remodelage myocardique de façon plus fine. Le premier était l'imagerie myocardique au sens large et en particulier l'IRM cardiaque ainsi que diverses modalités d'imagerie échocardiographique alors en cours de développement. Le second reposait sur le dosage plasmatique de biomarqueurs capables de refléter ces processus de remodelage myocardique. C'est cette dernière voie que nous avons privilégiée en investiguant la capacité d'un panel de biomarqueurs à améliorer la prédiction de la morbi-mortalité opératoire estimée par l'EuroSCORE II.

Compte tenu de notre motivation clinique initiale, nous avons d'abord entrepris d'étudier la capacité de biomarqueurs à améliorer la prédiction de la morbi-mortalité post-opératoire précoce. Dans un deuxième temps, nous avons décidé de rechercher dans quelle mesure ces mêmes biomarqueurs pouvaient être utiles à l'identification préopératoire des patients à haut risque de fibrillation atriale postopératoire (FAPO). En effet, eu égard à sa fréquence, ses conséquences sur la durée des séjours hospitalier et en USI ainsi que sur la morbi-mortalité à plus long terme, la FAPO mérite certainement une approche personnalisée. L'identification préopératoire des patients à haut risque de FAPO est probablement un prérequis à l'élaboration d'une telle stratégie personnalisée. Jusqu'à présent, les facteurs de risque de développement de la FAPO mis en évidence sont essentiellement cliniques.²⁵ Ces facteurs peuvent être combinés au sein de scores prédictifs, tels que le score POAF (*Score Postoperative Atrial Fibrillation*). Ce score intègre 7 facteurs de risque, incluant des paramètres cliniques et des caractéristiques liées à la chirurgie et constitue à ce jour le seul score spécifiquement conçu pour prédire la FAPO.²⁶ Par ailleurs, la capacité prédictive de scores initialement développés dans un autre contexte, tels que l'EuroSCORE II, ainsi que du POAF score a été étudiée et est tout au plus modérée.²⁷ La faiblesse de l'ensemble de ces scores de risque est vraisemblablement liée aux origines complexes et multifactorielles de la FAPO. Le vieillissement, les pathologies cardiaques chroniques, ainsi que les désordres métaboliques et neuroendocriniens en sont d'ailleurs des facteurs de risque cliniques

bien établis.²⁸ Ces conditions augmentent le risque de FAPO par divers mécanismes physiopathologiques tels que l'étirement et la fibrose des oreillettes, l'inflammation systémique ou encore le stress oxydatif. Outre les co-morbidités des patients, la chirurgie cardiaque introduit des facteurs spécifiques qui favorisent la survenue de FAPO. Le contexte périopératoire s'accompagne d'une inflammation systémique et d'une activation du système orthosympathique qui augmentent le risque d'arythmie. Par ailleurs, la lésion directe du tissu atrial, notamment lors de la cannulation veineuse, ainsi que l'ischémie myocardique et des tissus de conduction entraînent une conduction hétérogène propice aux circuits de réentrée.²⁹ Ces mécanismes, qui se combinent dans des proportions variables, sont mal pris en compte dans les scores de risque existants. De nouveaux modèles étaient donc nécessaires pour affiner la stratification du risque de FAPO chez les patients de chirurgie cardiaque.^{27,30}

L'inclusion, dans ces scores prédictifs, de nouveaux facteurs de risque dont certains biomarqueurs constituait donc un piste d'amélioration concernant la prédiction de la FAPO.³⁰

5.3.2. Contribution à l'extubation immédiate

En comparaison avec la sternotomie médiane complète, les abords par mini-thoracotomie réduisent le traumatisme chirurgical et préservent la stabilité sternale. Ils facilitent la récupération postopératoire et sont devenus l'une des clés de voûte des protocoles de RAC.³¹

Cette évolution chirurgicale nous a amenés à adapter certains aspects de la prise en charge des patients. En effet, la chirurgie par mini-thoracotomie nécessite une ventilation sélective peropératoire. Nous privilégions l'utilisation d'une sonde d'intubation à double lumière pour la réalisation de cette ventilation sélective. En raison de l'importance de leur taille, le maintien prolongé de ces sondes d'intubation augmente probablement le risque de lésion glottique. Dès lors, avant le transfert en USI, nous changeons la sonde d'intubation, ce qui impose une re-curarisation du patient, un approfondissement du plan d'anesthésie, et donc un risque.

Par ailleurs, la réduction de la durée de la ventilation mécanique est un des éléments importants de la RAC en chirurgie cardiaque. Les recommandations actuelles prônent une extubation endéans les 6 heures postopératoires afin de contribuer à réduire les complications pulmonaires et favoriser la mobilisation précoce. Il n'existe néanmoins pas de réel consensus quant à la durée optimale de

cette ventilation postopératoire même si certaines données semblent indiquer que des durées plus courtes donnent de meilleurs résultats.^{32,33} L'extubation postopératoire immédiate constitue en quelque sorte la forme la plus extrême de la réduction du temps de ventilation postopératoire. Contrairement à la population pédiatrique, chez qui la faisabilité de l'extubation immédiate a déjà été largement documentée, cette approche demeure beaucoup plus confidentielle en chirurgie cardiaque adulte.³⁴ Les études disponibles concernent majoritairement des patients opérés de pontages aortocoronariens, souvent réalisés sans recours à la CEC. Leurs conclusions sont donc difficilement transposables à l'ensemble de la population rencontrée en chirurgie cardiaque.³⁵⁻³⁷

Afin d'éviter les écueils liés au changement de sonde endotrachéale et de contribuer à l'évaluation d'un élément clé des protocoles de réhabilitation améliorée après chirurgie, nous avons donc décidé d'évaluer la sécurité de l'extubation immédiate après chirurgie valvulaire cardiaque pratiquée par mini-thoracotomie.

6. Recommandations concernant la réhabilitation améliorée après chirurgie cardiaque

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, nous présentons dans ce chapitre les fondements physiopathologiques du stress chirurgical et les éléments essentiels des programmes de réhabilitation améliorée après chirurgie cardiaque de façon à contextualiser davantage notre travail pour le lecteur non aguerri.

6.1. Fondements physiopathologiques du stress chirurgical

La réponse endocrino-métabolique induite par un traumatisme ou un acte chirurgical, appelée « réponse au stress », résulte de l'augmentation des hormones hypophysaires, de l'activation orthosympathique et d'une réaction inflammatoire systémique. Les lésions tissulaires induisent la libération de molécules regroupées sous le terme « Damage-Associated Molecular Patterns » (*DAMPs*) et qui incluent, entre autres, la High Mobility-Group-Protein B1 (HMGB1), la protéine S100, le fibrinogène, ou encore le Formyl Peptide... Les *DAMPs* activent les leucocytes, le complément et la coagulation, entraînant une inflammation locale avec extravasation des neutrophiles et libération de cytokines pro-inflammatoires. L'incision chirurgicale et certains facteurs périopératoires comme la ventilation mécanique à haut volume courant majorent encore cette production.³⁸⁻⁴⁰

Les cytokines mobilisent d'autres cellules immunitaires, stimulent la synthèse hépatique des protéines de phase aiguë et activent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, augmentant la cortisolémie. Celle-ci reste élevée de façon prolongée alors que la production d'hormone corticotrope (ACTH) se normalise assez rapidement, ce qui suggère que l'inflammation modifie directement le contrôle de la production de cortisol. Parallèlement, l'anxiété, l'âge avancé ou encore la stimulation nociceptive contribuent à renforcer la sécrétion de cortisol et l'activation du système orthosympathique.⁴¹⁻⁴³

Cette réponse au stress modifie le métabolisme glucidique en stimulant la glycogénolyse et la gluconéogenèse, ce qui induit une résistance à l'insuline et une hyperglycémie. Le catabolisme protéique musculaire s'accroît également sous l'effet du cortisol et des cytokines. Enfin, les taux élevés d'hormone anti-diurétique (ADH) et de rénine favorisent la rétention hydrosodée.

L'intensité de la réponse dépend de l'ampleur du traumatisme qui en est à l'origine. *In fine*, elle doit progressivement s'amenuiser grâce à des médiateurs pro-résolution tels que les résolvines produites par les macrophages et les plaquettes.⁴⁴⁻⁴⁶ La figure 2, ci-dessous, résume les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le stress chirurgical.

Si cette réponse vise à optimiser la réparation tissulaire, elle devient délétère lorsqu'elle est excessive ou prolongée. En effet, l'hyperglycémie augmente le risque infectieux et altère la fonction endothéliale et rénale alors que l'hypercortisolémie et les cathécolamines peuvent nuire au système cardiovasculaire, aux reins, voire contribuer à l'altération des fonctions cognitives. Il paraît donc licite, en tant que praticien de la médecine périopératoire, de prendre des mesures pour en limiter l'intensité. A cet égard, le Dr. Henrik Kehlet a démontré, dès la fin des années 1980, qu'une stratégie multimodale centrée sur l'optimisation du contrôle de la douleur, permettait de moduler la réponse au stress et d'améliorer la récupération postopératoire.⁴

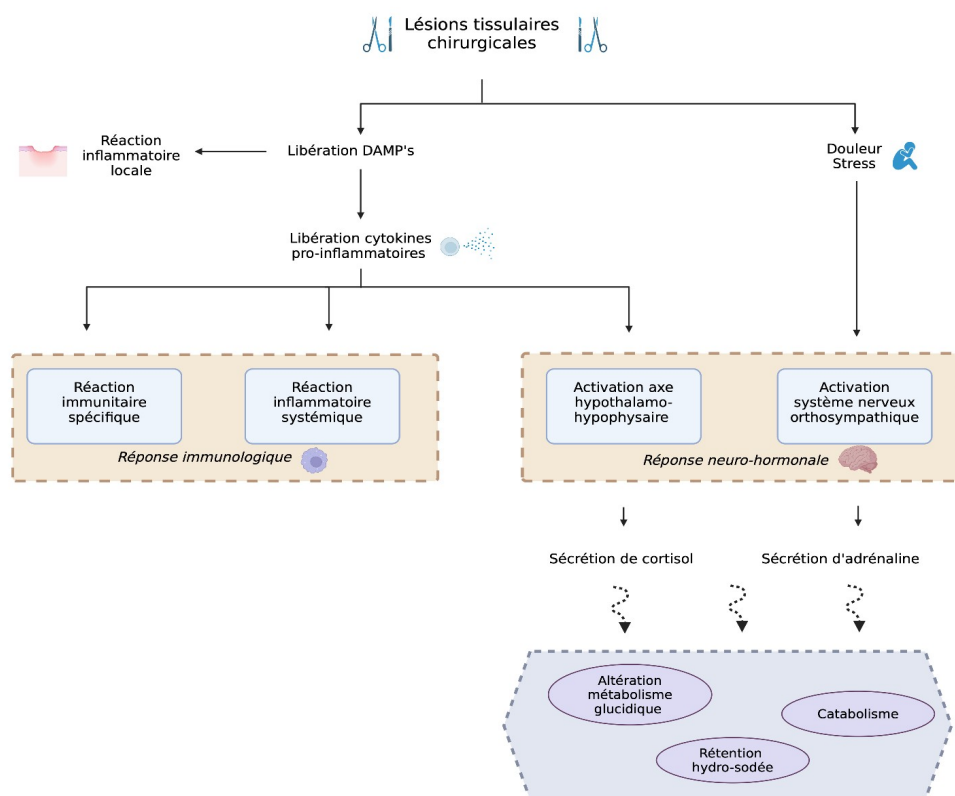


Figure 2 : Physiopathologie du stress chirurgical – Générée avec BioRender.

DAMP's = Damage-Associated Molecular Patterns

6.2. Aspects pratiques de la réhabilitation améliorée après chirurgie

Les principales sociétés scientifiques actives dans le domaine de la prise en charge des patients opérés de chirurgie cardiaque ont émis des documents de recommandations pour la pratique clinique.^{8,9,47} Ces documents sont largement concordants et les mesures proposées sont généralement organisées selon les trois principales périodes qui jalonnent le parcours du patient opéré : la phase préopératoire, la phase peropératoire et la phase postopératoire. De surcroît, les documents les plus récents proposent logiquement d'intégrer au sein des protocoles de RAC un programme ambitieux de *Patient Blood Management* (PBM).^{9,47} Le fondement de la RAC s'appuie en effet sur l'association de séries d'interventions, dits « *bundles* ». Ces éléments peuvent n'avoir qu'un effet limité lorsqu'ils sont appliqués isolément. *A contrario*, leur combinaison permet, par synergie, d'optimiser les soins périopératoires et d'améliorer le devenir des patients.^{48,49} Dans les paragraphes suivants, nous décrirons les principales mesures actuellement recommandées dans le cadre des programmes de RAC appliqués à la chirurgie cardiaque.

6.2.1. Préopératoire

Evaluation du risque - Information et engagement du patient

L'information et l'engagement du patient et de son entourage sont des éléments importants. Ils permettent au patient de mieux appréhender le parcours de soins dans lequel il est engagé, de prendre plus activement part aux choix thérapeutiques qui lui sont proposés et donc, indirectement, d'être davantage acteur de son évolution postopératoire. Ainsi, plusieurs travaux ont démontré que l'information du patient permettait de réduire significativement non seulement l'anxiété mais aussi la fréquence de certaines complications postopératoires incluant les complications respiratoires et le delirium postopératoire.⁵⁰⁻⁵²

Mesure de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) et optimisation métabolique

La correction des troubles métaboliques préopératoires représente un volet important de la RAC. Le dosage de l'HbA1c permet d'identifier la présence d'un diabète préopératoire méconnu mais aussi d'évaluer la qualité du contrôle glycémique au cours des trois derniers mois. Un taux d'HbA1c anormalement élevé est associé à une incidence plus importante de complications postopératoires telles que l'infection sternale profonde, mais aussi l'infarctus myocardique, l'insuffisance rénale et même le décès.^{53,54} Il n'existe pas de consensus formel quant à la valeur seuil d'HbA1c au-delà de laquelle une adaptation du traitement préopératoire est nécessaire. Toutefois, une valeur supérieure à 6.5 – 7% est généralement considérée comme indiquant la nécessité d'une prise en charge préopératoire spécifique.⁵⁵

Décontamination nasale et décolonisation oropharyngée

Sans entrer dans le détail mais par souci d'exhaustivité, nous ne ferons ici que mentionner les bénéfices du recours à la décolonisation nasale systématique par mupirocine et à la décontamination oropharyngée par bain de bouche de chlorhexidine, tant sur le risque d'infection respiratoire que du site chirurgical.

Prévention de la survenue d'infections sternales postopératoires

Afin d'être complet, bien que cet aspect ne soit pas directement lié à nos recherches, il nous paraît opportun de mentionner l'importance de prévenir la survenue d'infections postopératoires au niveau du site chirurgical.⁵⁶ Plusieurs mesures sont efficaces pour réduire ce risque. Elles incluent le sevrage tabagique préopératoire, la prophylaxie anti-staphylococcique par décolonisation intranasale, l'utilisation de la chlorhexidine pour la réalisation du champ opératoire, l'antibioprophylaxie préopératoire, le contrôle glycémique et de la température.⁵⁷ D'autres mesures telles que les pansements aspiratifs pourraient venir compléter ces stratégies préventives.^{58,59}

Le rôle de la pré-habilitation

L'évaluation du risque dans sa globalité contribue, comme nous en avons discuté ci-avant, à la qualité de l'information qui peut être fournie au patient et donc à son adhésion au traitement. Elle permet aussi parfois de reconsidérer la stratégie thérapeutique initialement envisagée au profit d'une technique moins invasive permettant un rapport risque/bénéfice plus favorable. Enfin, elle ouvre la voie à la pré-habilitation. Les programmes de pré-habilitation consistent en l'application de mesures visant à améliorer la résistance physique et psychologique des patients avant la chirurgie.⁶⁰

Les premiers programmes de pré-habilitation dans le contexte de la chirurgie cardiaque ont consisté en l'introduction d'exercices respiratoires préopératoires.⁶¹ En dépit de l'hétérogénéité des protocoles qui ont été testés, deux méta-analyses ont montré que la pratique de ces exercices permettait de réduire significativement la fréquence des complications respiratoires et la durée des séjours hospitaliers.^{61,62} Un autre aspect de la pré-habilitation consiste à optimiser la capacité d'effort, le statut nutritionnel et mental dans le cadre de programmes qui deviennent alors multimodaux. Quelques travaux ont aussi évalué le bénéfice de l'exercice physique préopératoire chez les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque. Une revue de la littérature conduite en 2021 suggère l'existence d'un bénéfice en termes de durée d'hospitalisation et de récupération postopératoire tout en concédant une importante hétérogénéité - tant en matière de méthodologie que de critères d'évaluation - et un risque élevé de biais.⁶³ Récemment, l'étude PREQUEL a évalué le bénéfice d'un programme de cinq semaines d'exercices physiques préopératoires chez des patients diagnostiqués pré-fragiles à modérément fragiles sur base d'une échelle de fragilité clinique. Les résultats montrent premièrement qu'aucun accident n'a été occasionné par ce programme d'exercice préopératoire. En revanche, aucun bénéfice n'a pu être identifié sur la morbi-mortalité postopératoire. Toutefois, les patients ayant suivi le programme de pré-habilitation avaient un score d'invalidité moindre que les patients du groupe contrôle 90 jours après l'intervention chirurgicale.⁶⁴ Il faut mentionner que cette étude a été menée dans une population asiatique, relativement jeune mais fragile et comportant une proportion importante de patients anémiques. Nous détaillerons plus loin les conséquences délétères de l'anémie préopératoire et l'importance de sa prise en charge. Nous soulignons d'ores et déjà que, dans l'étude PREQUEL, l'absence de traitement de l'anémie préopératoire a pu avoir un impact négatif

sur les résultats du programme de pré-habilitation. Un autre travail récent réalisé en Europe mais dans une population à nouveau très hétérogène, a montré qu'un programme de pré-habilitation multimodal permettait de réduire la fréquence des événements cardiovasculaires indésirables majeurs endéans la première année postopératoire.⁶⁵ Il paraît donc essentiel d'envisager la pré-habilitation comme la combinaison de toutes les mesures efficaces qui peuvent être implémentées chez les opérés cardiaques. Son bénéfice ne pourra être établi que par des études prospectives randomisées, multicentriques, disposant d'une puissance statistique suffisante et dont les critères d'évaluation sont pertinents tant du point de vue du patient que du système de soins.⁶⁶

En ce qui concerne le support nutritionnel préopératoire, il existe à l'heure actuelle peu de données probantes. Il est établi que la dénutrition préopératoire est un facteur de risque pour la survenue de complications postopératoires.⁶⁷ Plusieurs études ont évalué l'intérêt de diverses adaptations du régime alimentaire postopératoire sur l'évolution postopératoire des patients. Certaines d'entre elles ont permis de montrer une diminution du risque de complications et des durées de séjour. A nouveau, les interventions évaluées étaient toutefois très hétérogènes.⁶⁷ Différentes études prospectives randomisées contrôlées sont en cours afin d'évaluer l'intérêt du support nutritionnel préopératoire avant la chirurgie cardiaque.^{68,69} Pour être complet, on peut enfin ajouter que la plupart des protocoles de RAC recommandent de limiter la durée du jeûne préopératoire et d'administrer une boisson riche en hydrates de carbone quelques heures avant la chirurgie. Cette charge glucidique peut potentiellement réduire la résistance à l'insuline postopératoire et le catabolisme protéique. En chirurgie non cardiaque, cette pratique tend à réduire l'incidence des complications infectieuses postopératoires. Il existe aussi des données qui soutiennent cette pratique en chirurgie cardiaque, où elle pourrait contribuer à réduire la durée de la ventilation mécanique, la durée de séjour en USI et l'incidence du syndrome de bas débit cardiaque postopératoire. Le niveau d'évidence est toutefois modeste.⁷⁰

Sevrage tabagique et alcoolique

Le tabagisme et la consommation d'alcool sont des facteurs de risque majeurs de morbidité en période périopératoire, quel que soit le type de chirurgie.^{71,72} Dans ce contexte, les protocoles de RAC en chirurgie cardiaque recommandent fortement le sevrage tabagique et alcoolique avant

l'intervention, à l'image des recommandations émises dans les autres disciplines chirurgicales.⁸ Concernant le tabac, deux articles, dont une méta-analyse, ont montré de manière concordante une réduction des complications respiratoires postopératoires en cas d'arrêt du tabac avant l'intervention.^{73,74} Toutefois, cette méta-analyse ne rapporte pas de diminution statistiquement significative de la mortalité, ni des complications neurologiques, infectieuses ou cardiaques. S'agissant de la consommation d'alcool, les données spécifiques à la chirurgie cardiaque sont limitées. Les recommandations actuelles reposent donc majoritairement sur des études menées dans des contextes chirurgicaux plus généraux.⁷⁵ Les rares données propres à la chirurgie cardiaque établissent un lien clair entre la consommation excessive d'alcool et un risque accru de complications infectieuses, de réadmissions en USI, voire de mortalité, mais n'évaluent pas les bénéfices potentiels du sevrage.^{76,77} Le délai optimal pour l'arrêt, aussi bien du tabac que de l'alcool, reste débattu. Néanmoins, bien que même un arrêt bref semble avoir un intérêt⁷⁸, la majorité des études ayant montré un effet bénéfique considèrent un sevrage d'au moins quatre semaines avant l'intervention. Cette exigence de délai limite malheureusement l'application de ces recommandations aux chirurgies électives.

6.2.2. Peropératoire

Planification de l'analgésie postopératoire

La qualité du contrôle de la douleur postopératoire est un élément fondamental des protocoles de réhabilitation améliorée. Les opiacés sont restés longtemps la pierre angulaire du traitement de la douleur après chirurgie cardiaque.⁷⁹ Néanmoins, en dépit de leur usage, associé à l'administration systématique de paracétamol et de tramadol, la plupart des opérés cardiaques présentent des douleurs d'intensité au moins modérée, en particulier durant les deux premiers jours postopératoires.⁸⁰ L'importance de la douleur postopératoire chez les opérés cardiaques est un problème qui mérite toute notre attention pour plusieurs raisons. Premièrement, soulager la souffrance constitue un aspect fondamental des soins. Deuxièmement, chez environ 30% des patients, la douleur persiste au-delà du troisième mois postopératoire.⁸¹ Enfin, il existe quelques données suggérant qu'un contrôle inadéquat de la douleur postopératoire immédiate pourrait

contribuer à la survenue de complications postopératoires, notamment cardiaques mais peut-être aussi respiratoires.⁸² A ces considérations il faut encore ajouter le fait qu'aujourd'hui, une proportion croissante d'interventions chirurgicales cardiaques sont réalisées par des abords mini-invasifs qui incluent la réalisation de petites thoracotomies. Bien que ces incisions soient petites, elles peuvent occasionner des douleurs importantes, en particulier lors de la mobilisation des patients ou de la réalisation des exercices respiratoires.⁸³

En raison de ces résultats imparfaits et du développement des programmes de réhabilitation, l'approche du traitement de la douleur chez les opérés cardiaques a considérablement évolué au cours des dernières années. Il est actuellement recommandé de combiner, dans la mesure du possible, une technique d'analgésie régionale et une approche systémique multimodale. Les opiacés n'ont plus, aujourd'hui, qu'une place en tant qu'analgésiques de secours. Il a d'ailleurs été démontré qu'une approche multimodale intégrée à un programme de réhabilitation permettait d'obtenir un meilleur contrôle de la douleur tout en réduisant le recours aux opioïdes.⁸⁴ Bien que l'analgésie postopératoire ne fasse pas directement l'objet de notre travail, nous résumons ici brièvement les recommandations et pratiques actuelles dans la mesure où notre travail sur l'extubation immédiate nous a amenés à revoir notre approche du traitement de la douleur postopératoire immédiate.

Le paracétamol est l'analgésique non morphinique dont l'efficacité est la mieux documentée.⁷⁹ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs sont également recommandés en association avec le paracétamol et en l'absence de contre-indication.⁸⁵ Parmi les autres médicaments qui peuvent contribuer à améliorer la qualité de l'analgésie postopératoire et à réduire le recours aux morphiniques, on peut citer le tramadol, le magnésium, la dexaméthasone⁸⁶ et la kétamine.⁸⁷ Il faut toutefois signaler que les schémas d'administration sont très variables et que le niveau de preuve de leur efficacité est modéré.

Plusieurs techniques d'anesthésie régionale peuvent être combinées avec les analgésiques systémiques. Les principaux éléments qui incitent à privilégier une technique par rapport à une autre sont le site de l'incision chirurgicale et les comorbidités du patient. On peut globalement distinguer les blocs neuraxiaux et les blocs de paroi. Les deux blocs neuraxiaux utilisés en chirurgie cardiaque sont la péridurale thoracique et la rachianalgésie à la morphine. L'analgésie péridurale thoracique semble apporter un bénéfice en termes de soulagement des douleurs postopératoires

et pourrait aussi contribuer à réduire le risque de certaines complications.⁸⁸ Néanmoins, son usage est limité par le risque d'hématome péri-dural favorisé par les hautes doses d'héparine que nécessite la chirurgie cardiaque.^{89,90} La rachianalgésie à la morphine est un autre bloc neuraxial qui consiste à injecter une dose unique de morphine dans le liquide céphalorachidien lombaire avant l'induction de l'anesthésie générale. Elle n'implique donc pas la mise en place d'un cathéter et, de ce fait, comporte un risque d'hématome péri-dural moindre. Une méta-analyse récente a montré qu'elle permettait de réduire le recours aux morphiniques administrés par voie systémique et pourrait, par conséquent, constituer un outil intéressant dans le cadre de l'analgésie multimodale chez les opérés cardiaques.⁹¹ La rachianalgésie à la morphine est la technique régionale que nous privilégions dans notre service. Elle est proposée au patient, en l'absence de contre-indication, quelle que soit l'incision chirurgicale envisagée. Le bloc paravertébral est un bloc profond qui est utilisé par certains dans le cadre de la chirurgie mini-invasive pratiquée par thoracotomie unilatérale. Les avis divergent quant au risque d'hématome qui lui est associé.^{92,93} A côté de ces techniques neuraxiales, une multitude de blocs de la paroi thoracique ont été décrits et testés au cours des dernières années. Le principe général de ces blocs est de réaliser une infiltration d'anesthésique local dans un plan au sein duquel cheminent des branches des nerfs intercostaux qui proviennent de la zone cicatricielle.⁹⁴ Ces blocs, du fait de leur nature superficielle d'une part et de la possibilité de les réaliser sous contrôle échographique d'autre part, comportent un risque faible sinon nul. Le choix de réaliser plutôt l'un ou l'autre de ces blocs est en partie dicté par la zone exacte de l'incision chirurgicale. Ils sont généralement considérés comme efficaces pour réduire la consommation d'opioïdes et la douleur durant les premières heures postopératoires. La littérature est toutefois hétérogène et les études qui soutiennent leur efficacité sont généralement de petite taille.⁹⁵⁻⁹⁸ Notre pratique est de réserver l'usage de ces blocs aux patients chez qui la rachianalgésie à la morphine est contre-indiquée. Sur le plan conceptuel, il n'est toutefois pas impossible de les combiner.

Patient blood management

L'Organisation Mondiale de la Santé définit le *Patient Blood Management (PBM)* comme une approche centrée sur le patient, fondée sur des preuves scientifiques, dont l'objectif est d'optimiser la prise en charge clinique et la transfusion des produits sanguins de façon à offrir des soins efficaces et de qualité.⁹⁹ De façon surprenante, le *PBM* et la RAC sont souvent envisagés séparément alors qu'il s'agit de programmes multidisciplinaires, centrés sur le patient et qui poursuivent des objectifs de qualité concordants. Néanmoins, les recommandations les plus récentes concernant la réhabilitation améliorée en chirurgie cardiaque incluent les mesures du *PBM*.^{9,47} Ceci est particulièrement opportun dans la mesure où la chirurgie cardiaque reste une chirurgie hémorragique et potentiellement à haut risque transfusionnel. En effet, lorsque l'on considère la période périopératoire dans son ensemble, jusqu'à 25 à 75% des opérés cardiaques peuvent être exposés à la transfusion sanguine.¹⁰⁰ En dépit du fait que nous n'avons pas travaillé sur ce sujet, par souci d'exhaustivité, nous présentons ici brièvement les principes du *PBM*. Afin de rendre la lecture de ce manuscrit la plus fluide possible, nous avons aussi fait le choix de présenter les mesures du *PBM* dans cette partie normalement dédiée aux aspects peropératoires de la RAC.

En effet, le *PBM* est une approche qui consiste à mettre en œuvre des mesures dont les objectifs se déclinent en trois piliers que sont l'optimisation de la réserve globulaire, la minimisation des pertes sanguines et l'augmentation de la tolérance à l'anémie. Pour chacun de ces piliers, des mesures peuvent être mises en place lors des trois temps principaux de la période périopératoire.¹⁰¹

La mesure la plus importante du premier pilier est le traitement de l'anémie préopératoire lorsqu'elle est présente. La recherche au sein de ce domaine a été particulièrement active au cours des dernières années. La prévalence observée de l'anémie préopératoire chez les patients devant bénéficier d'une intervention de chirurgie cardiaque est très variable d'une étude à l'autre mais on peut considérer qu'en moyenne, elle est d'environ 30%.^{102,103} L'anémie préopératoire augmente, de façon assez logique, le risque transfusionnel et, par conséquent, les risques de complications liées à la transfusion. Ces complications incluent, entre autres, l'insuffisance rénale postopératoire, l'infection et la prolongation de la ventilation mécanique postopératoire.^{104,105} Il est toutefois, dans ces analyses, très difficile de faire la part des choses entre l'impact de l'anémie préopératoire elle-même et les complications induites par la transfusion à laquelle l'anémie augmente le recours.

Néanmoins, grâce à des analyses de médiation causale, il a pu être établi récemment que le rôle de l'anémie préopératoire semblait contribuer bien davantage à l'insuffisance rénale postopératoire et à la prolongation du séjour hospitalier que la transfusion.¹⁰⁶ Les mécanismes qui sous-tendent cette association ne sont pas clairement établis. Il est plausible que l'anémie préopératoire soit d'une part un marqueur de la prédisposition au risque de l'insuffisance rénale postopératoire et d'autre part un agent causal de cette complication. En matière de causalité, c'est la réduction de la capacité de transport d'oxygène du sang qui est souvent invoquée.¹⁰⁷

Les mesures du deuxième pilier ont pour objectif la minimisation des pertes sanguines périopératoires. Il s'agit premièrement de détecter et de corriger des troubles de l'hémostase qu'ils soient congénitaux ou acquis ainsi que de procéder à l'ajustement des médicaments antithrombotiques.¹⁰⁸ Durant l'intervention chirurgicale, l'utilisation systématique du récupérateur-laveur de globules (Cell-Saver) ainsi que de médicaments antifibrinolytiques constituent les éléments essentiels de la prévention des pertes sanguines.^{100,109} A ces éléments, il faut ajouter l'usage rationnel, c'est à dire basé sur un protocole rigoureux, de la transfusion de facteurs de coagulation.¹¹⁰

Les éléments du troisième pilier sont orientés vers la tolérance à l'anémie et l'ajustement du seuil transfusionnel. A titre d'exemple, on peut citer dans ce contexte l'importance de maintenir un transport d'oxygène adéquat durant la CEC pour réduire le risque d'insuffisance rénale postopératoire. L'hémoconcentration grâce au recours à l'hémofiltration per-CEC et l'augmentation du débit de pompe permettent parfois de maintenir la fourniture d'oxygène aux tissus en évitant le recours à la transfusion.¹¹¹ Un autre aspect de ce troisième pilier consiste en l'application d'un seuil transfusionnel plutôt restrictif chez les opérés cardiaques. Cette politique est supportée par plusieurs grandes études randomisées et contrôlées.¹¹²⁻¹¹⁴ Il faut toutefois admettre qu'il persiste des incertitudes quant au fait que certaines populations spécifiques de patients bénéficient d'un seuil transfusionnel plus libéral.

Normothermie peropératoire

Le recours à l'hypothermie fait partie de l'histoire de la chirurgie cardiaque. Son utilisation avait initialement pour objectif de tenter de réduire l'importante morbidité observée au début de la CEC par le biais du rôle physiologique de l'hypothermie dans la protection tissulaire.¹¹⁵ Progressivement, au début des années 1990, certaines équipes ont développé la cardioplégie chaude en association avec la normothermie systémique. Cette technique a conduit à des résultats cliniques intéressants bien qu'il soit difficile de distinguer les effets du type de cardioplégie de ceux de la normothermie systémique.¹¹⁵ La plupart des interventions de chirurgie cardiaque moderne peuvent se pratiquer en normothermie et la conclusion d'une méta-analyse récente est qu'il existe peu d'arguments solides en faveur d'un effet protecteur de l'hypothermie.¹¹⁶ Le maintien de la normothermie durant la CEC pourrait même être associé à une réduction du risque de dysfonction cognitive postopératoire.^{111,117} L'hypothermie comporte par ailleurs des effets délétères. En particulier, une revue systématique récente a mis en évidence un risque accru de saignement et de transfusion chez les patients soumis à l'hypothermie durant la CEC.¹¹⁸ Contrairement à ce qui est généralement décrit en chirurgie non cardiaque, il n'existe pas d'évidence suggérant un risque infectieux accru chez les patients exposés à l'hypothermie bien que le risque de pneumonie postopératoire soit possiblement majoré.¹¹⁹ Eu égard à l'ensemble de ces données et de façon concordante avec les recommandations concernant la RAC en chirurgie non cardiaque, il est recommandé d'utiliser la CEC normothermique chaque fois que la situation clinique le permet.¹¹¹

Monitoring et optimisation hémodynamique périopératoire

L'optimisation hémodynamique et la thérapie ciblée sur des objectifs (*Goal Directed Therapy* – GDT) consistent à utiliser de façon rationnelle la thérapie liquidienne, les inotropes et les vasopresseurs pour atteindre un objectif hémodynamique. *In fine*, l'objectif est de garantir voire de maximiser la délivrance tissulaire en oxygène tout en évitant la surcharge hydrique inutile. Ce concept repose généralement sur la mesure continue de la pression artérielle, la mesure directe ou indirecte du volume d'éjection systolique et éventuellement une oxymétrie veineuse centrale. Nous n'entrerons pas dans le détail des méthodes d'estimation du volume d'éjection systolique

dans le cadre de ce manuscrit. Disons simplement qu'elles sont la plupart du temps dérivées d'une analyse du contour de pouls avec ou sans calibration préalable par une procédure de thermodilution transpulmonaire. Ces paramètres sont ensuite intégrés dans des algorithmes diagnostiques et thérapeutiques qui incluent la recherche et le traitement de la précharge dépendance, de la vasoplégie et de la diminution de la contractilité myocardique.¹²⁰ Il existe des arguments suggérant qu'en chirurgie non cardiaque, et en particulier abdominale, le recours à ces protocoles permet de réduire le risque de complications postopératoires et donc d'améliorer la réhabilitation postopératoire. Néanmoins, l'évidence est modeste et les bénéfices les plus tangibles semblent concerner le risque de fuite anastomotique et d'infection du site chirurgical.¹²¹

La chirurgie cardiaque s'est toujours distinguée des autres disciplines chirurgicales par le recours à un monitoring plus invasif. Si l'usage du cathéter d'artère pulmonaire (ou dit de Swan-Ganz) n'est plus la règle aujourd'hui, tous les patients sont équipés d'un cathéter artériel et d'un cathéter veineux central permettant parfois la mesure continue de la saturation veineuse centrale. L'usage systématique des cathéters artériels et veineux centraux fait le lit du recours aux monitorings hémodynamiques basés sur le contour de l'onde de pouls avec calibration par thermodilution transpulmonaire. Toutefois, même si ces techniques ont un intérêt théorique chez les patients de chirurgie cardiaque, plusieurs facteurs tels que la fréquence des arythmies, la rapidité d'évolution des conditions hémodynamiques et l'ouverture du thorax en limitent l'application.¹²² En dépit de ces limites, une méta-analyse a permis de mettre en évidence l'intérêt de la *GDT* chez les patients de chirurgie cardiaque, mais il faut souligner le fait que les appareils de monitoring utilisés dans les différentes études étaient variés, incluant le cathéter d'artère pulmonaire, le Doppler œsophagien et des techniques basées sur l'analyse de l'onde de pouls.¹²³ C'est sans aucun doute cette méta-analyse qui sous-tend la recommandation en faveur de la *GDT* dans la RAC en chirurgie cardiaque.⁴⁷

L'enthousiasme grandissant dans la discipline pour le recours à l'échocardiographie transoesophagienne (ETO) peropératoire, associé à la disponibilité croissante de l'échocardiographie transthoracique (ETT) dans les unités de réanimation, a considérablement modifié l'approche du monitoring hémodynamique de l'opéré cardiaque au cours des dernières années.^{122,124} La plupart des opérés cardiaques bénéficient aujourd'hui d'une ETO, y compris durant la chirurgie de pontages aortocoronariens. Dans ce contexte, l'ETO peut être considérée à la fois

comme un outil de diagnostic et de suivi.¹²² En ce qui concerne le suivi postopératoire, il est aujourd'hui reconnu que les mesures échographiques permettant d'estimer le volume d'éjection systolique, le débit cardiaque et le diamètre de la veine cave inférieure sont faciles à apprendre, reproductibles et fiables. Outre ces paramètres de suivi, l'ETT donne accès à de nombreuses autres informations diagnostiques particulièrement utiles au suivi des patients.¹²² Pour toutes ces raisons, le monitoring hémodynamique périopératoire standard repose essentiellement sur la combinaison d'une mesure de pression artérielle invasive et d'un cathéter veineux central donnant accès à une mesure de saturation et de pression veineuse centrale. L'usage de la Near Infrared Spectroscopy (NIRS), qui permet de mesurer la saturation tissulaire régionale en oxygène, à différents niveaux dont le cortex cérébral, est de plus en plus considéré comme un complément utile pour apprécier l'adéquation de la délivrance d'oxygène aux tissus.¹²⁵

Notre pratique en matière de monitoring hémodynamique a donc évolué au cours des dernières années, avec cependant toujours une grande hétérogénéité dans le type de monitoring utilisé chez les opérés cardiaques d'un centre à l'autre. Cette hétérogénéité s'explique probablement par les habitudes propres aux centres d'une part, mais aussi par la disponibilité, ou non, d'un médecin compétent en échocardiographie à toute heure du jour et de la nuit.¹²⁶ Enfin, en dépit du fait qu'il constitue une référence pour le monitoring hémodynamique en chirurgie cardiaque, le cathéter de Swan-Ganz est, comme nous l'avons déjà mentionné, beaucoup moins utilisé que par le passé. Il présente l'avantage indéniable de donner un accès semi-continu, voire continu, à des mesures comme la pression artérielle pulmonaire, le débit cardiaque et la saturation en oxygène du sang veineux mêlé. Toutefois, il semble que l'accès à ces mesures ne permette pas une diminution du risque de complications chez les patients non sélectionnés.¹²⁷ Dès lors, la plupart des centres réservent aujourd'hui son usage à des patients à haut risque de complications spécifiques comme le syndrome de bas débit cardiaque postopératoire ou encore l'hypertension artérielle pulmonaire.¹²⁸ Dans le cadre des protocoles de réhabilitation, il paraît d'ailleurs aussi opportun de mentionner ici l'importance du retrait des cathéters dès qu'ils ne sont plus nécessaires.

Quoi qu'il en soit, plus que le type de monitoring ou d'outil diagnostic utilisé, c'est la réponse clinique aux informations fournies par ces appareils qui est le plus susceptible d'impacter l'évolution des patients. A cet égard, on ne peut que recommander l'existence d'un protocole institutionnel de prise en charge adapté aux outils disponibles et utilisés.

6.2.3. Postopératoire

Extubation postopératoire

A ses débuts, l'anesthésie des patients cardiaques était basée sur l'usage de hautes doses d'opiacés pour la stabilité hémodynamique qu'ils procurent.¹²⁹ Probablement en raison de l'utilisation de ces larges doses d'opiacés mais aussi des pratiques médicales de l'époque, les opérés cardiaques étaient parfois sevrés du respirateur 12 voire 24 heures après l'intervention. En 1996, Cheng et col. ont investigué la faisabilité et la sécurité d'un protocole d'anesthésie permettant de réduire la durée de ventilation postopératoire.¹³⁰ Ce travail est à la base d'un ensemble de recherches dont les résultats sous-tendent la recommandation, par ailleurs unanime, d'avoir pour objectif d'extuber les opérés cardiaques endéans les six premières heures postopératoires.^{8,9,47} La nécessité de la ventilation postopératoire des opérés cardiaques et la durée de cette ventilation continuent toutefois de faire l'objet d'un débat.¹³¹

Prévention de la survenue de la fibrillation auriculaire postopératoire

La FAPO est une complication fréquente dans le décours de la chirurgie cardiaque. En effet, la FAPO complique environ 20% des procédures de pontages aortocoronariens mais sa fréquence peut atteindre 50 à 60%, après la chirurgie valvulaire *a fortiori* mitrale pour laquelle le risque est le plus élevé.¹³² Elle est souvent, à tort, considérée comme bénigne. En effet, elle est associée à une augmentation de la mortalité à court et à long terme et à une augmentation du risque d'AVC, d'infarctus myocardique et d'insuffisance rénale.^{133,134} En outre, lorsqu'elle survient, elle impose souvent l'instauration d'un traitement pharmacologique voire la réalisation d'un choc électrique externe afin de contrôler la fréquence de la réponse ventriculaire ou de restaurer un rythme sinusal. Lorsqu'un épisode de FAPO dure plus que quelques heures, il est recommandé d'instaurer un traitement anticoagulant afin de réduire le risque thrombo-embolique. La prescription d'anticoagulants dans le décours immédiat d'une chirurgie à haut risque hémorragique majeure significativement le risque de complications dont celui de tamponnade postopératoire. Il y a donc un intérêt à tenter de limiter le risque de FAPO.

La FAPO peut être prévenue efficacement par l'administration postopératoire de plusieurs classes médicamenteuses. C'est sans conteste l'efficacité des β -bloquants qui est la mieux documentée.^{135,136} Toutefois, jusqu'à présent, cette diminution du risque de FAPO obtenue grâce à l'usage des β -bloquants n'a pas permis de réduire la morbi-mortalité associée à cette complication. Le second médicament le plus prescrit dans le cadre de la prévention de la FAPO est l'amiodarone. Son efficacité est bien documentée mais à nouveau, la réduction de l'incidence de la FAPO qu'elle permet d'obtenir n'a pas de conséquence positive sur la morbi-mortalité associée à la FAPO.¹³⁷ En outre, certains patients tolèrent mal le traitement et l'usage de l'amiodarone comporte aussi un risque, bien que faible, de toxicité pulmonaire aiguë.^{29,138} Le sotalol, un β -bloquant et antiarythmique de classe III, est considéré comme aussi efficace que l'amiodarone, mais son utilisation est plus risquée en raison du risque de torsade de pointe qu'il induit et de son élimination rénale.¹³⁹ Enfin, le magnésium, utilisé *largamano* dans nos hôpitaux, a une efficacité considérée comme faible sinon nulle, de même que le maintien d'une kaliémie $> 4.5 \text{ mEq}\cdot\text{L}^{-1}$.¹⁴⁰

Des mesures de prévention non-pharmacologiques dont la péricardiotomie postérieure gauche, l'*overdrive pacing* atrial et l'injection de toxine botulinique ont aussi été proposées. L'efficacité de ces mesures a été récemment revue dans un excellent article de synthèse.²⁹ Brièvement, l'*overdrive pacing* bi-atrial, qui est plus efficace que le *pacing* mono-atrial, impose des contraintes logistiques importantes. L'efficacité de la péricardiotomie postérieure gauche est de mieux en mieux documentée et son usage mérite certainement d'être considéré.¹⁴¹ L'injection de toxine botulinique dans le péricarde et l'ablation des ganglions plexiques sont encore, à ce stade, considérés comme expérimentales.²⁹

Dépistage et prise en charge du delirium postopératoire

Le delirium est une complication fréquente après une chirurgie cardiaque et est associée à une augmentation de la mortalité intra-hospitalière ainsi qu'à une réduction de la récupération cognitive et fonctionnelle.¹⁴² Son dépistage a donc toute son importance et doit être réalisé de manière systématique en USI grâce à l'utilisation d'outils spécifique tel que le *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* ou la *Intensive Care Unit Delirium Screening Checklist*.^{143,144} Une fois le delirium détecté, la prise en charge repose sur la recherche et le

traitement de sa cause sous-jacente.¹⁴⁵ Les mesures non pharmacologiques constituent la pierre angulaire de la prise en charge du delirium postopératoire.¹⁴⁵ L'utilisation préventive de médicaments, tels que les antipsychotiques, n'a par contre pas montré d'efficacité et doit être réservée aux patients présentant des symptômes sévères et/ou un risque pour leur sécurité ou celle de l'équipe soignante.^{146,147}

L'ensemble des mesures concernant la réhabilitation améliorée en chirurgie cardiaque et présentées dans ce chapitre est résumé dans la figure 3.

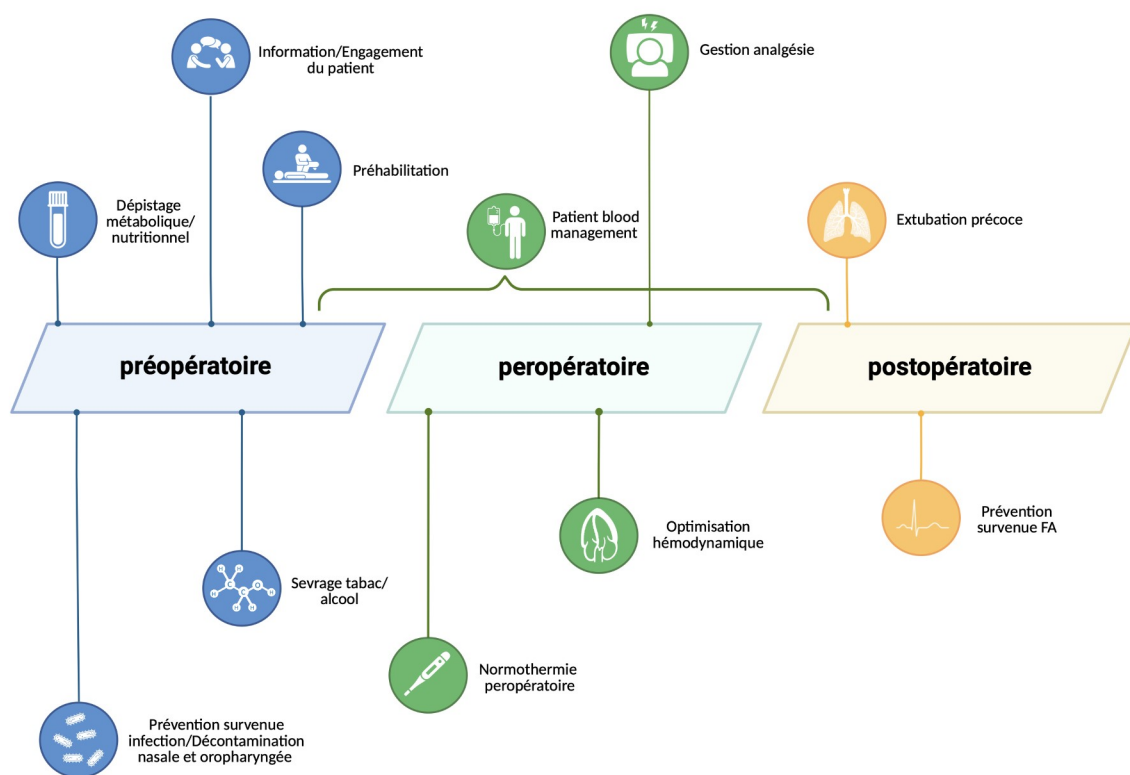


Figure 3 : Résumé des mesures pré-, per- et postopératoires des protocoles de réhabilitation améliorée après chirurgie cardiaque (liste non exhaustive) – Générée avec BioRender.

7. PARTIE I : Rôle du dosage préopératoire de quatre biomarqueurs dans la prédiction du risque opératoire après chirurgie valvulaire cardiaque

7.1. Introduction

Comme nous l'avons présenté dans l'introduction, l'objectif de cette partie du travail était de déterminer dans quelle mesure il est possible d'améliorer la prédiction du risque opératoire fourni par l'EuroSCORE II en ajoutant des biomarqueurs capables de refléter précocement les phénomènes de remodelage myocardique induits par les pathologies valvulaires cardiaques.

Pour répondre à cette question, nous avons réalisé deux études dont les résultats sont résumés dans ce chapitre. Les publications correspondantes sont présentées dans les Annexes 1 et 2, à la fin de la section concernée. La première avait pour objectif la prédiction de la morbi-mortalité postopératoire précoce alors que le but de la seconde était d'améliorer l'identification des patients à haut risque de FAPO. Avant de détailler leurs résultats, nous présentons ci-dessous brièvement l'usage des biomarqueurs dans le domaine de la médecine cardiovasculaire et détaillons les propriétés de ceux que nous avons sélectionnés.

7.1.1. Les biomarqueurs

Un biomarqueur, au sens large, est une caractéristique biologique qui peut être mesurée et utilisée pour évaluer un processus biologique normal, pathologique ou la réponse à une intervention thérapeutique.¹⁴⁸ Cependant, le terme biomarqueur fait très souvent référence soit à un composant d'un système biologique, soit à une propriété biologique.¹⁴⁹ C'est dans ce cadre qu'il sera utilisé dans la suite de ce manuscrit. Considérant qu'il s'agit d'un composant biologique, le biomarqueur doit être suffisamment stable et facilement dosable pour être exploitable dans le cadre de la routine clinique.

L'intérêt porté aux biomarqueurs est en pleine expansion dans de nombreux domaines médicaux dont la pathologie cardiovasculaire.^{150,151} Cet engouement s'explique par la diversité de leurs applications qui s'étendent du diagnostic au monitoring en passant par l'évaluation de la réponse au traitement, la stratification du risque, ou encore la stratification pronostique.¹⁵²

Au moment où nous avons débuté ce projet de recherche, plusieurs biomarqueurs étaient déjà utilisés en routine clinique dans le cadre du diagnostic et/ou du suivi des pathologies cardiovasculaires. Parmi eux, on peut citer la troponine cardiaque, la C-réactive protéine et la créatinine. Brièvement, la troponine cardiaque est un marqueur de lésion myocardique aiguë. La C-réactive protéine est un marqueur d'inflammation, non spécifique, bien qu'elle soit établie en tant que facteur de risque cardio-vasculaire. Enfin, la créatinine sérique est bien entendu avant tout un marqueur de la fonction rénale dont l'altération peut résulter d'une insuffisance cardiaque mais peut aussi y contribuer. Ces marqueurs, eu égard à leurs caractéristiques, ne nous sont pas apparus intéressants par rapport à notre objectif de recherche.

Nous avons donc sélectionné trois nouveaux biomarqueurs pour lesquels il existait une association documentée avec les phénomènes de remodelage myocardiques et des données préliminaires. Ces biomarqueurs sont la galectine-3, Le Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) et l'isoforme soluble du Suppressor Tumorigenicity 2 (sST2). Le choix de ces marqueurs était motivé par le fait que, entre autres, ils avaient déjà fait l'objet d'études prometteuses en tant que facteur pronostique chez les patients en insuffisance cardiaque.¹⁵⁰ Nous y avons ajouté le NT-pro-BNP. Les propriétés physiologiques de ces biomarqueurs ainsi que les données cliniques concernant leur intérêt dans le diagnostic, le suivi et la stratification du risque des patients cardiopathes, sont brièvement résumées ci-après.

Brain-type natriuretic peptide

Le *brain-type natriuretic peptide* (BNP) et l'extrémité amino-terminale du proBNP (NT-proBNP) sont les biomarqueurs cardiaques dont l'usage est le plus répandu en pratique clinique. Ils font partie de la famille des peptides natriurétiques qui comprend aussi le peptide natriurétique de type C et l'urodilatine. En réponse à la contrainte pariétale induite par la surcharge en volume ou en pression du ventricule, les myocytes ventriculaires sécrètent du Pré-proBNP, un précurseur inactif

du BNP. Ce précurseur est ensuite rapidement transformé en ProBNP puis clivé en deux fragments. Le BNP, fragment biologiquement actif, est constitué des 52 acides aminés de l'extrémité carboxy-terminale. Le NT-ProBNP, peptide inactif sur le plan biologique, est l'extrémité amino-terminale du ProBNP.¹⁵³ Le BNP exerce plusieurs actions biologiques qui incluent l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, une vasodilatation périphérique et une augmentation de la natriurèse. Il joue donc un rôle important dans l'adaptation de l'organisme à l'élévation de la tension pariétale ventriculaire. Le NT-proBNP et le BNP sont utilisés comme biomarqueur dans le cadre du diagnostic, du suivi et de la prédiction du risque des patients insuffisants cardiaques.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶

Au-delà de son rôle bien établi dans l'insuffisance cardiaque, le taux plasmatique de NT-proBNP constitue également un bon prédicteur d'événements cliniques chez les patients âgés atteints de sténose aortique.¹⁵⁷ En outre, Gasparovic et col. ont rapporté une association entre les concentrations pré- et postopératoires de NT-proBNP et l'incidence de FAPO après chirurgie de pontages aortocoronariens.¹⁵⁸

Isoforme soluble du Suppressor Tumorigenicity

L'isoforme soluble du *Suppressor Tumorigenicity 2* (sST2) est un autre biomarqueur dont la valeur pronostique est établie dans l'insuffisance cardiaque.¹⁵⁹ Le ST2 est un membre de la famille des récepteurs à l'interleukine de type 1 (IL-1). Il existe sous deux formes : le récepteur transmembranaire (ST2L) et le récepteur soluble (sST2).¹⁶⁰ L'interleukine 33 (IL-33) est le ligand endogène du ST2L. L'augmentation de la tension pariétale ainsi que la distension de la paroi myocardique augmentent à la fois l'expression de ST2L et la sécrétion d'IL-33. Au niveau cardiaque, la fixation de l'IL-33 à ST2L module la prolifération des myocytes et des fibroblastes via l'activité du facteur de transcription NF- κ B. Globalement, l'IL-33 possède un effet anti-hypertrophique et anti-fibrosant.¹⁶¹ La forme soluble du ST2 est aussi produite par les cellules endothéliales, les myocytes cardiaques et les fibroblastes. La production de sST2 est stimulée par plusieurs cytokines pro-inflammatoires dont IL-1 β et TNF- α . Elle se comporte comme un récepteur « leurre » en fixant l'IL-33 et évitant ainsi sa liaison à ST2L. Par conséquent, l'augmentation de la production de sST2 diminue la cardioprotection offerte par l'IL-33. Ce biomarqueur, hautement spécifique d'une atteinte organique cardiaque, est le biomarqueur non natriurétique le plus utilisé dans le domaine

de l'insuffisance cardiaque, principalement à visée pronostique.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Sa sécrétion est peu influencée par l'âge, le BMI et la présence d'une insuffisance rénale ce qui constitue un avantage notable par rapport au NT-proBNP. Chez les patients porteurs d'une sténose aortique modérée à sévère, un taux plasmatique élevé de sST2 est associé à un risque accru de développer des symptômes, une altération de la fonction ventriculaire gauche ou encore un épisode clinique de décompensation cardiaque.^{165,166}

Or, ces éléments constituent des facteurs de risque d'évolution péjorative dans le décours postopératoire et peuvent dès lors majorer le risque opératoire. De plus, au même titre que le NT-proBNP, il existe une association entre les taux de sST2 et l'incidence de FAPO après une chirurgie de pontages aortocoronariens.¹⁶⁷ Ces données suggèrent que l'effet pro-fibrosant provoqué par la sécrétion de sST2 est un mécanisme à explorer pour améliorer la stratégie de prédiction du risque de survenue de FAPO.

Growth Differentiation Factor-15

Le *Growth Differentiation Factor-15* (GDF-15), membre de la famille des *Transforming Growth Factor β* , est un marqueur universel du stress cellulaire. Contrairement aux deux biomarqueurs précédemment évoqués, le GDF-15 n'est pas un marqueur spécifiquement cardiaque. Il est d'ailleurs connu sous plusieurs autres appellations, parmi lesquelles *Macrophage Inhibitory Cytokine-1* (MIC1), *Prostate-Derived Factor* (PDF), *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug* (NSAID), *Activated Gene-1* (NAG-1), *Placental Bone Morphogenetic Protein* (PLAB) et *Placental Transforming Growth Factor* (PTGF). Le GDF-15 est essentiellement exprimé par le foie et le placenta. Dans les conditions physiologiques, sa concentration plasmatique est comprise entre 0,15 ng·mL⁻¹ et 1,15 ng·mL⁻¹. Le GDF-15 peut aussi être sécrété par de nombreux autres types cellulaires dont les cardiomyocytes, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses vasculaires, les macrophages et les adipocytes.¹⁶⁸ Les taux plasmatiques de GDF-15 sont élevés dans diverses conditions pathologiques incluant l'activation endothéliale, l'insuffisance cardiaque, la lipodystrophie et même certains cancers.¹⁶⁸ Dans les maladies cardiovasculaires, la production de GDF-15 par les macrophages, les cardiomyocytes, les cellules endothéliales et musculaires vasculaires semble induite par le stress métabolique, oxydatif, ou encore par certaines cytokines

pro-inflammatoires. Il constitue en ce sens un marqueur de l'inflammation intra-myocardique. Une fois excrété, le GDF-15 atténue les effets délétères d'une surcharge en volume ou d'un infarctus du myocarde en protégeant le myocarde de la survenue d'une hypertrophie myocardique¹⁶⁹ ou de lésions d'ischémie-reperfusion.¹⁷⁰ En dépit de son manque de spécificité cardiaque, l'atout du GDF-15 réside dans sa sensibilité, ce qui explique son rôle diagnostique et pronostique chez les patients insuffisants cardiaques.^{171,172} Chez les patients soumis à un remplacement valvulaire aortique percutané, un taux préopératoire élevé de GDF-15 est non seulement associé à l'absence de récupération de la fonction ventriculaire gauche mais aussi à la mortalité, ce qui suggère à nouveau qu'il est un marqueur pertinent des conséquences myocardiques de la valvulopathie.¹⁷³ En outre, le lien étroit entre les taux de GDF-15 et les phénomènes inflammatoires myocardiques, dont le rôle dans la genèse de la fibrillation auriculaire (FA) est bien établi, confère à ce biomarqueur un intérêt particulier pour la prédiction du risque de FAPO. Dans la pathologie cardiaque rhumatismale, le GDF-15 est d'ailleurs associé au risque de FA.¹⁷⁴

Galectine-3

La galectine-3 est un biomarqueur impliqué dans différents processus biologiques et joue un rôle important dans les maladies fibrosantes. Elle fait partie de la famille des galectines qui sont des protéines ayant la caractéristique de se lier aux glycans. Cette famille de molécules comprend trois classes principales. La galectine-3 est la seule molécule de la classe dite « chimérique ». Cela signifie que la molécule comprend un domaine qui fixe les hydrates de carbone (Carbohydrate Recognition Domain ; CRD) et une longue extrémité amino-terminale qui permet son oligomérisation avec d'autres molécules.¹⁷⁵ Ainsi, la galectine-3 n'a pas de récepteur spécifique mais les oligomères qu'elle constitue peuvent interagir avec de nombreuses protéines et former une sorte de réseau au sein de la matrice extracellulaire. Elle intervient dans la migration des neutrophiles vers les sites de lésions myocardiques et y favorise le développement et la progression de la fibrose myocardique par plusieurs mécanismes dans le détail desquels nous ne rentrerons pas.¹⁷⁶ Il est intéressant de noter que les taux plasmatiques de galectine-3 sont augmentés dans plusieurs maladies cardiovasculaires dont l'infarctus myocardique, l'hypertension artérielle, la myocardite et diverses cardiomyopathies. La valeur pronostique de l'élévation du taux

de galectine-3 chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque est toutefois controversée.^{177,178} De façon analogue, la galectine-3 ne semble pas associée à l'importance du remodelage hypertrophique et au pronostic clinique des patients porteurs de sténose aortique.^{179,180} Par contre, chez les patients porteurs d'une insuffisance mitrale sévère qui fait l'objet d'une correction chirurgicale, un taux préopératoire élevé de galectine-3 prédit l'absence de remodelage inverse et une plus grande probabilité d'évolution vers l'insuffisance cardiaque.¹⁸¹ On ne peut donc exclure que la galectine-3 reflète de façon plus spécifique certains aspects du remodelage myocardique. Elle pourrait également être utile à l'identification de la fibrose atriale, qui contribue à la formation d'un véritable substrat arythmogène. En effet, dans la population générale, un taux élevé de galectine-3, est associé à un risque accru de FA endéans les 10 ans.¹⁸² Certains travaux ont, en outre, déjà associé le taux préopératoire de galectine-3 au risque de FAPO, en particulier après chirurgie coronaire.^{183,184}

La figure 4, ci-dessous, résume les mécanismes liés à la sécrétion des biomarqueurs que nous avons choisis d'étudier.

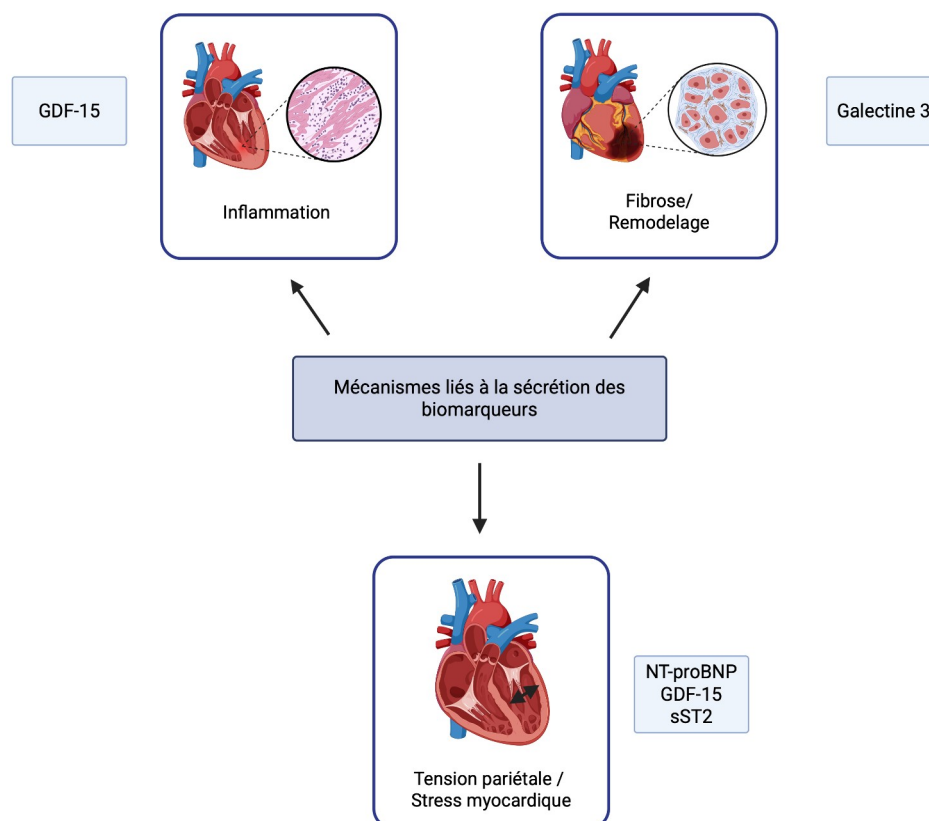


Figure 4 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la sécrétion de biomarqueurs cardiaques – Générée avec BioRender.

7.2. Première étude : Biomarqueurs de remodelage cardiaque et risque opératoire

7.2.1. Matériel et méthodes

Afin d'améliorer la clarté de ce chapitre, nous avons choisi d'y présenter uniquement les données et résultats principaux, en limitant les informations relatives à la méthodologie au minimum nécessaire à la compréhension de notre étude. L'ensemble des informations détaillées figure dans l'article joint (Annexe 1) à ce chapitre.

Conception et patients

Le premier travail consiste en une étude prospective observationnelle réalisée au CHU de Liège. Sa réalisation a été approuvée par le Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire de Liège en 2015 (Ref 2015/309). Les patients inclus dans cette étude sont des patients qui ont bénéficié d'une chirurgie mono-valvulaire éventuellement associée à la réalisation d'un ou plusieurs pontages aortocoronariens entre janvier 2016 et décembre 2017. Les critères d'exclusion étaient la chirurgie en extrême urgence ou de sauvetage, un antécédent de chirurgie cardiaque, une insuffisance rénale préopératoire, une fibrillation atriale persistante, une cirrhose hépatique et la présence d'un pacemaker.

Critères d'évaluation et données

Le **critère d'évaluation principal** était un critère composite constitué de la mortalité opératoire, une durée de séjour en USI ≥ 5 jours et/ou la nécessité d'un support inotrope ≥ 48 heures.

Les **critères d'évaluation secondaires** étudiés étaient la nécessité d'une réadmission en USI quelle qu'en soit la cause, la survenue d'une insuffisance rénale aiguë postopératoire définie et classifiée selon les critères de créatininémie établis par l'*Acute Kidney Injury Network*, la mortalité à 30 jours et à un an, la durée du support inotrope ainsi que des séjours aux Soins Intensifs et à l'hôpital.

Enfin, la qualité de vie a été évaluée le jour précédant la chirurgie puis 3 mois et un an après la chirurgie au moyen du *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ).

Les données des patients, des procédures chirurgicales et de suivi ont été principalement extraites à partir de la feuille d'anesthésie et du dossier médical informatisé. En ce qui concerne le MLHFQ, le questionnaire a été réalisé une fois la veille de l'intervention avec un investigateur puis a été envoyé aux patients, accompagné d'une enveloppe timbrée pour le retour, trois mois et un an après la chirurgie. Les patients qui n'ont pas renvoyé leur questionnaire ont été contactés une fois par téléphone.

Un échantillon de sang artériel a été prélevé après la mise en place du cathéter artériel et immédiatement avant l'induction de l'anesthésie pour la mesure des taux plasmatiques préopératoires du NT-proBNP, du sST2, de la galectine-3 et du GDF-15. Les détails techniques concernant ces dosages sont disponibles dans l'Annexe 1.

Analyses statistiques

Nous avons commencé par rechercher une association entre chacun des biomarqueurs et le critère d'évaluation principal en utilisant la régression logistique binaire. Les biomarqueurs qui étaient significativement associés au critère d'évaluation principal ($p \leq 0,05$) ont ensuite été introduits dans un modèle de régression logistique multivariable avec et sans l'EuroSCORE II afin d'évaluer l'apport du dosage de ces biomarqueurs dans la prédiction du critère d'évaluation principal en comparaison avec l'usage de l'EuroSCORE II.

La méthodologie utilisée pour évaluer l'association entre les biomarqueurs et les critères d'évaluation secondaires est détaillée dans l'Annexe 1. Globalement, nous avons suivi la même démarche que pour le critère d'évaluation principal en utilisant soit la régression logistique binaire, soit des modèles de régression de Cox en fonction de la nature du critère d'évaluation. Toutefois, compte-tenu du nombre de comparaisons impliquées dans l'analyse des associations entre les différents critères d'évaluation secondaires et les quatre biomarqueurs étudiés, nous n'avons retenu que celles pour lesquelles la valeur de p était inférieure ou égale à 0,001 pour l'élaboration des modèles multivariés.

Enfin, le test U de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer le score MLHFQ préopératoire entre les patients qui avaient des taux plasmatiques de biomarqueurs élevés et faibles. L'évolution postopératoire du MLHFQ entre ces groupes a été analysée à l'aide d'un modèle linéaire mixte.

Aucun calcul de taille d'échantillon n'a été réalisé *a priori* pour cette étude. En effet, sa réalisation a été permise grâce à un financement « Fonds d'investissement de recherche scientifique (FIRS) » octroyé par le Conseil médical du CHU de Liège. Le montant de ce financement permettait la réalisation des dosages des quatre biomarqueurs chez 250 patients.

En dehors des analyses secondaires évoquées ci-dessus, une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme indicatrice d'une différence statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées au moyen du logiciel Stata version 15.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

7.2.2. Résultats

Parmi les 1201 patients qui ont bénéficié d'une chirurgie cardiaque durant la période d'étude, 637 patients ne satisfaisaient pas aux critères d'inclusion et 314 patients présentaient des critères d'exclusion. Finalement, 250 patients ont été inclus dans cette étude. L'organigramme de flux, le tableau reprenant les caractéristiques des patients et des procédures ainsi que les tableaux détaillés des résultats figurent dans l'article joint en annexe (Annexe 1, Figure 1 et Table 1) de ce chapitre.

Le critère d'évaluation principal est survenu chez 30 patients (12%). Nous n'avons mis en évidence **aucune association significative entre le critère d'évaluation principal et chacun des quatre biomarqueurs étudiés** (Annexe 1, Table 2).

En ce qui concerne les **critères d'évaluation secondaires**, une insuffisance rénale postopératoire, tous stades confondus, est survenue chez 21 patients (8,4%). Nous avons mis en évidence une **association significative entre le taux préopératoire de galectine-3 et l'insuffisance rénale postopératoire** ($p < 0,001$) (Annexe 1, Table 3). Nous avons donc ensuite réalisé deux modèles prédictifs de l'insuffisance rénale postopératoire. Le premier modèle incluait l'EuroSCORE II comme seul prédicteur et le second modèle l'EuroSCORE II et le taux plasmatique préopératoire de galectine-3. Nous avons ainsi observé une **association indépendante entre le taux plasmatique préopératoire de galectine-3 et l'insuffisance rénale postopératoire** ($p = 0,004$). De surcroît, le test du rapport de vraisemblance a permis de montrer que **le modèle incluant la galectine-3 avait une meilleure capacité de prédiction de l'insuffisance rénale postopératoire que le modèle incluant l'EuroSCORE II seul** ($p = 0,002$) (Annexe 1, Table 4).

Dix-neuf patients (7,6%) sont malheureusement décédés endéans la première année postopératoire. Il existait aussi une **association significative entre les taux plasmatiques préopératoires de galectine-3 et de sT2 et la mortalité à un an** (Annexe 1, Table 3). A nouveau, nous avons réalisé et comparé deux modèles prédictifs de la mortalité à un an ; le premier incluait l'EuroSCORE II seul et le second l'EuroSCORE II et les taux plasmatiques préopératoires de sT2 et de galectine-3. Nous avons mis en évidence une **association indépendante entre les taux**

plasmatiques préopératoires de sST2 et de galectine-3 et la mortalité à un an. En outre, **la capacité de prédiction de la mortalité à un an du modèle incluant les deux biomarqueurs était supérieure à celle de l'EuroSCORE II seul** ($p < 0,001$) (Annexe 1, Table 4).

En utilisant l'indice de Youden, nous avons pu déterminer qu'**un taux plasmatique préopératoire de sST2 ≥ 26 ng mL⁻¹ et de galectine-3 ≥ 20 ng mL⁻¹ permettait de distinguer au mieux les patients qui allaient décéder endéans la première année des survivants**. Sur base de ces valeurs seuils, nous parlerons dorénavant de taux plasmatiques de biomarqueurs bas versus élevés. Les courbes de survie durant la première année postopératoire en fonction du taux bas versus élevé d'un ou des deux biomarqueurs précités sont présentées dans la Figure 2 de l'Annexe 1 de même que la probabilité prédite de décès durant cette première année en fonction de l'EuroSCORE II et stratifiée pour les taux bas versus élevés de galectine-3 et de sST2 (Annexe 1, Figure 3).

En ce qui concerne l'évaluation de la qualité de vie, nous avons tout d'abord mis en évidence que **le score MLHFQ préopératoire était significativement plus élevé dans le groupe de patients ayant un taux plasmatique de galectine-3 élevé** ($p = 0,03$). Cela signifie que ces patients avaient une qualité de vie inférieure à ceux qui avaient un taux de galectine-3 préopératoire bas. Enfin, nous avons observé **une diminution significative du score MLHFQ après un an** ($p = 0,015$), ce qui signifie que la qualité de vie des patients était meilleure par rapport au niveau préopératoire. Cette diminution était similaire que le taux de galectine-3 préopératoire soit élevé ou bas (Annexe 1, Figure 4).

7.2.3. Discussion

Jusqu'à présent, peu d'études ont exploré l'utilité des biomarqueurs dans la prédiction de l'évolution postopératoire immédiate des patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque, *a fortiori* valvulaire. En effet, la plupart des études qui se sont intéressées à l'intérêt pronostique du dosage de ces biomarqueurs ont soit étudié l'évolution à moyen-long terme après remplacement valvulaire aortique,^{185,186} soit ont été réalisées chez des patients opérés de pontages aortocoronariens.¹⁸⁷⁻¹⁹⁰

Chez les patients opérés de pontages aortocoronariens, Polineni et col. ont rapporté une association indépendante entre les niveaux préopératoires de sST2 et de NT-proBNP et la mortalité à 30 jours.¹⁸⁷ Ces résultats sont discordants avec l'absence d'association entre les biomarqueurs et la mortalité à 30 jours que nous avons observée. L'explication la plus plausible de cette discordance est la différence de taille d'échantillon entre les deux études et donc, de puissance statistique. Une autre différence majeure entre les deux études est la population ciblée. Polineni et col. ont en effet étudié le rôle pronostique des biomarqueurs chez des patients opérés de pontages aortocoronariens alors que nous avons travaillé sur des patients bénéficiant d'une chirurgie valvulaire. Toutefois, eu égard aux modifications myocardiques structurelles induites par les pathologies valvulaires, nous nous attendions à une capacité de discrimination des biomarqueurs de remodelage plus importante chez les patients porteurs d'une cardiopathie valvulaire. Une autre étude réalisée par Brown et col. a également démontré qu'un panel de six biomarqueurs, comprenant le sST2, la galectine-3 et le NT-proBNP, améliorait la prédiction de la réadmission à l'hôpital ou du décès endéans les 30 jours postopératoires après une chirurgie de pontages aortocoronariens par rapport à la prédiction offerte par une variante du score STS utilisée seule.¹⁹⁰ A nouveau, cette étude a inclus plus de mille patients dont 112 (10,7%) ont présenté le critère d'évaluation principal. La puissance statistique est donc beaucoup plus importante que celle de notre étude. Il faut toutefois souligner que, dans les analyses univariées, seul le NT-proBNP était significativement associé à la mortalité à 30 jours. Enfin, Stabler et al. ont aussi mis en évidence une association entre les taux plasmatiques préopératoires de sST2 et la mortalité intrahospitalière

ajustée pour l'EuroSCORE II.¹⁸⁹ A nouveau, cette étude a recruté 1560 patients et présente donc une puissance statistique beaucoup plus importante que la nôtre. Il faut également noter que l'association n'était significative que pour le troisième tertile et avec un intervalle de confiance à 95% (IC95) particulièrement large. On ne peut donc nier que les biomarqueurs que nous avons étudiés ont le potentiel d'améliorer légèrement la prédiction de la mortalité hospitalière mais toutes les études qui l'ont mis en évidence comportent des limites et ont recruté un nombre impressionnant de patients. L'intégration de ces données suggère donc que la capacité de ces dosages à améliorer réellement la prédiction de la mortalité à 30 jours ou d'autres critères d'évaluation à court terme semble limitée. Dans une population mixte de 390 patients opérés de pontages aortocoronariens et de remplacement valvulaire aortique, Vikholm et col. n'ont d'ailleurs observé aucune association entre le taux préopératoire de NT-proBNP et la mortalité à 30 jours ainsi que d'autres complications postopératoires immédiates incluant les infections sternales, le recours à la dialyse ou encore l'AVC.¹⁹¹

En dépit de l'absence d'association entre les biomarqueurs étudiés et le critère d'évaluation principal, notre étude permet de dégager des résultats intéressants. Premièrement, nous avons observé une relation entre le taux plasmatique préopératoire de galectine-3 et la survenue d'insuffisance rénale postopératoire. Cette association pourrait avoir des implications cliniques majeures. En effet, l'insuffisance rénale aiguë constitue l'une des complications les plus fréquentes après chirurgie cardiaque. Selon les définitions utilisées, son incidence varie entre 20 et 40% pour les formes légères et entre 1 et 5% pour les formes sévères c'est-à-dire nécessitant une épuration extra-rénale. Même lorsqu'elle est transitoire ou de faible gravité, l'insuffisance rénale postopératoire est associée à une augmentation de la mortalité, de la durée de séjour en USI et à une majoration du risque d'évolution vers une insuffisance rénale chronique à long terme.^{192,193} La prédiction efficace de cette complication revêt donc un enjeu clinique majeur. Or, les scores de risque spécifiques utilisés actuellement dans la prédiction de la survenue d'insuffisance rénale postopératoire sont perfectibles. Ainsi, le score de Cleveland est principalement utile pour prédire les formes les plus sévères, redevables d'une dialyse,¹⁹⁴ alors que le score AKICS (*Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery*) requiert l'intégration de données peropératoires, ce qui ne permet pas une prédiction préopératoire *sensu stricto*.¹⁹⁵ L'EuroSCORE II a une capacité de discrimination raisonnable pour prédire l'insuffisance rénale après chirurgie cardiaque.¹⁹⁶ Or, l'association entre le

taux préopératoire de galectine-3 et l'insuffisance rénale postopératoire persiste après ajustement pour l'EuroSCORE II. Ceci renforce l'utilité clinique potentielle du dosage de la galectine-3 dans cette perspective. Nos résultats concordent par ailleurs avec ceux obtenus par Wyler et col.¹⁹⁷ Enfin, sur le plan physiopathologique, il a été démontré que la production de galectine-3 par les macrophages contribuait à la fibrose rénale dans un modèle d'obstruction urétérale.¹⁹⁸ Cette production accrue de galectine-3 pourrait d'ailleurs participer à la genèse des dommages myocardiques.¹⁹⁹

Il est sans aucun doute plus que prématuré d'utiliser cet argument pour faire un lien avec notre deuxième observation, mais quoi qu'il en soit, nous avons mis en évidence une relation entre la mortalité à un an et les taux plasmatiques préopératoires de sST2 et de galectine-3. A nouveau, ces associations persistent après ajustement pour l'EuroSCORE II. Or, en dépit du fait qu'il ait été calibré pour prédire la mortalité opératoire, l'EuroSCORE II a une bonne capacité de discrimination pour la mortalité à 1 an.²⁰⁰ Ces résultats sont cohérents avec ceux observés dans plusieurs grands registres où une association significative et indépendante entre la mortalité à long terme et les taux plasmatiques préopératoires de sST2 et de galectine-3 a été observée.^{186,201,202} La comparaison exacte entre les résultats de ces différents travaux est délicate. En effet, les populations dans lesquelles les biomarqueurs ont été mesurés ainsi que les critères d'évaluation et les durées de suivi diffèrent d'une étude à l'autre. Toutefois, une tendance générale semble se dégager de ces différents essais ; le taux plasmatique préopératoire de certains biomarqueurs est indépendamment associé à la mortalité à moyen-long terme après chirurgie cardiaque et pourrait en améliorer la prédiction. En outre, l'examen attentif des courbes de Kaplan Meier de deux de ces études semble révéler qu'elles se séparent après la période postopératoire immédiate.^{201,202} Ceci est cohérent avec le fait que nous n'ayons pas mis en évidence de relation entre le dosage plasmatique préopératoire de ces biomarqueurs et l'évolution à court terme des patients. Pour expliquer cette observation, on peut émettre l'hypothèse que certains événements que nous n'avons pas pris en compte impactent lourdement le pronostic postopératoire à court terme, de telle sorte que l'association avec les biomarqueurs ne puisse être mise en évidence. Parmi les candidats, on peut citer les durées de CEC et de clamage aortique, le recours à la transfusion, la ré-exploration pour saignement ou encore l'infection postopératoire qu'elle concerne ou non le site chirurgical.

Le troisième résultat que nous avons observé et qui est une originalité de ce travail est un lien entre la qualité de vie des patients opérés de chirurgie cardiaque et les taux préopératoires de biomarqueurs cardiaques. En effet, les patients qui présentaient un taux préopératoire élevé de galectine-3 avaient aussi une qualité de vie significativement moindre. Néanmoins, la qualité de vie des patients a évolué de façon similaire dans les deux groupes, ce qui suggère que le taux de galectine-3 préopératoire n'est pas utile pour prédire la qualité de vie postopératoire.

Cette étude présente certaines limites. Premièrement, la puissance statistique, qui n'a d'ailleurs pas été estimée *a priori*, est limitée par le nombre de patients inclus. *A posteriori*, nous avons pu estimer que, en appliquant la valeur seuil de 20 ng mL⁻¹ de la galectine-3 au critère de jugement principal, l'odds ratio (OR) minimal détectable de cette étude était de trois. En effet, l'incidence du critère de jugement principal était de 10% chez les patients ayant un faible niveau de galectine-3, et 30% des patients avaient un niveau élevé de galectine-3. Il n'est donc pas exclu que le taux préopératoire des biomarqueurs que nous avons étudiés soit plus faiblement mais néanmoins cliniquement significativement associé à l'évolution postopératoire à court terme. Deuxièmement, l'utilisation d'un critère d'évaluation composite est critiquable. Ce choix avait pour objectif de nous permettre d'augmenter le nombre d'événements et donc la puissance statistique. En outre, notre but était de tester la capacité des biomarqueurs à identifier les patients à risque de décours postopératoire précocement compliqué et pas uniquement leur capacité à prédire le risque de décès postopératoire précoce. Les composants du critère d'évaluation principal ont donc été choisis pour refléter la morbi-mortalité postopératoire immédiate. En outre, pour contrer le biais de "cherry picking" lié à l'utilisation d'un critère d'évaluation composite, nous avons étudié les associations entre les biomarqueurs et chacun des composants du critère d'évaluation principal. Troisièmement, nous avons considéré une population de patients assez hétérogène, bénéficiant d'une chirurgie aortique ou mitrale avec ou sans pontages aortocoronariens. Cependant, 80% des participants finalement recrutés ont eu un remplacement valvulaire aortique. Les conclusions de notre travail s'appliquent donc principalement à cette catégorie de patients. Il n'est pas exclu que l'utilité pronostique de certains biomarqueurs soit influencée par la pathologie valvulaire sous-jacente. Dans cet ordre d'idée, il apparaît que les niveaux préopératoires de NT-proBNP et de GDF-15 sont significativement plus élevés chez les patients porteurs d'une sténose aortique.^{203,204} Ceci suggère que ces deux derniers biomarqueurs sont davantage sécrétés en réponse au remodelage ventriculaire hypertrophique. Eu égard à la taille de notre échantillon, nous n'avons

pas procédé à des analyses de sous-groupes. Quatrièmement, l'ensemble des résultats positifs observés concerne les critères d'évaluation secondaires ; leur valeur est donc purement exploratoire. Toutefois, ces critères d'évaluation secondaires avaient été choisis avant le début de l'étude. En outre, compte tenu du nombre de comparaisons effectuées, les valeurs de p ont été ajustées selon la méthode de Bonferroni, qui est connue pour être particulièrement conservatrice.²⁰⁵ En conclusion, nous n'avons pas observé d'association avec aucun des quatre biomarqueurs étudiés et le critère d'évaluation composite incluant la mortalité opératoire, une durée de séjour en USI ≥ 5 jours ou la nécessité d'un support inotrope ≥ 48 heures. En revanche, nous avons mis en évidence une association indépendante entre le taux préopératoire de galectine-3 et le risque d'insuffisance rénale aiguë postopératoire, ainsi qu'entre les taux préopératoires de galectine-3 et de sST2 et la mortalité à un an.

7.2.4. Annexe 1

Article original :

Cardiac Biomarkers and Prediction of Early Outcome After Heart Valve Surgery : A Prospective Observational Study

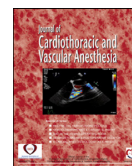
Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia - 2022



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia

journal homepage: www.jcvaonline.com



Original Article

Cardiac Biomarkers and Prediction of Early Outcome After Heart Valve Surgery: A Prospective Observational Study



Aaron Wozolek, MD*, Oceane Jaquet, MD*,
Anne-Françoise Donneau, MD, PhD[†],
Patrizio Lancellotti, MD, PhD[§], Caroline Legoff, MD, PhD^{||},
Etienne Cavalier, MD, PhD^{||},
Marc A. Radermecker, MD, PhD*,^{†,‡,§,||}
Jean-Paul Lavigne, MD, PhD[‡], Rodolphe Durieux, MD, PhD[‡],
Laurence Roediger, MD, PhD*, Marc Senard, MD, PhD*,
Marie Bernard Hubert, MD, PhD*,
Jean-François Brichant, MD, PhD*, Philippe Amabili, MD, PhD*,
Grégory A. Hans, MD, PhD*,[†]

*Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, CHU of Liège, Liège, Belgium

[†]Department of Public Health, University of Liège, Liège, Belgium

[‡]Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, CHU of Liège, Liège, Belgium

[§]Department of Cardiology, CHU of Liège, Liège, Belgium

^{||}Department of Clinical Chemistry, University of Liège, CHU de Liège, Liège, Belgium

Objectives: Circulating cardiac biomarkers may improve the prediction of long-term outcomes after cardiac surgery. The authors sought to assess if cardiac biomarkers also help better predict short-term morbidity.

Design: Prospective observational study.

Setting: Single academic hospital.

Participants: A total of 250 patients undergoing aortic or mitral valve surgery with or without associated coronary artery bypass grafts.

Intervention: None

Measurement and Main Results: Relationships between preoperative plasma concentrations of four cardiac biomarkers (sST2, Galectin-3, GDF-15, and NT-proBNP) and postoperative outcome were assessed using logistic regressions and Cox proportional hazards models. The primary outcome was a composite of 30-day mortality, an inotropic support longer than 48 hours and an initial length of stay in the intensive care > five days. Secondary outcome measures were postoperative acute kidney injury, inotropic support duration, lengths of intensive care unit and hospital stays, and 30-day and one-year mortality. No association was observed between any of the four cardiac biomarkers and the primary outcome. The preoperative levels of Galectin-3 (hazard ratio = 1.2; $p < 0.001$) and sST2 (hazard ratio = 1.01, $p < 0.001$) were significantly associated with one-year survival, and their addition to the EuroSCORE II significantly improved the prediction of one-year mortality ($p < 0.001$). Similarly, Galectin-3 was associated with postoperative acute kidney injury (odds ratio = 1.15, $p = 0.001$) and improved the prediction of this complication when added to the EuroSCORE II ($p = 0.002$).

[†]Address reprint requests to Dr. Gregory Hans, Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, CHU de Liège, Domaine Universitaire du Sart Tilman, Avenue de l'hôpital Bat. B35. 4000 Liège, Belgium.

E-mail address: G.Hans@chuliege.be (G.A. Hans).

<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.06.028>

1053-0770/© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

Conclusions: These results suggested that the ability of cardiac biomarkers to predict short-term outcome after cardiac surgery, though of interest, appears limited. Conversely, cardiac biomarkers may have the potential to refine the prediction of long-term outcome. Admittedly, all positive results were obtained on secondary outcomes and must be regarded with caution.

© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

Key Words: heart valve; surgery; biomarker; galectin-3; soluble ST2; NT-proBNP; GDF15

HEART VALVE surgery remains the treatment of choice in many cases of valvular heart disease but still carries a significant risk. A careful assessment of the risk benefit/ratio is, therefore, essential in these patients.^{1,2} The presence of clinical symptoms, the severity of valvular dysfunction, and signs of ventricular remodeling are the key determinants of the optimal timing for intervention. Although the presence of symptoms often is considered as the strongest indication for intervention, it is a somewhat subjective criteria likely influenced by the patient's condition and expectations in terms of daily living activities.³

The risk stratification usually relies on clinical risk scores among which the EuroSCORE II and the Society of Thoracic Surgeons score have the best predictive ability after heart valve surgery.^{4,5} Nevertheless, risk scores have not yet fully resolved the issue of preoperative risk stratification. Recent data showed that their predictive ability decreases over the age of 70, in particular for the subgroup of patients undergoing aortic valve surgery.⁶

Improving risk stratification in heart valve disease is likely to aid clinical decisions such as when and how to perform heart valve replacement or repair. Several attempts already have been made to improve the performance of clinical risk scores by adding frailty,^{7,8} liver dysfunction,⁹ and other variables such as home oxygen use, bronchodilator therapy, or abnormal pulmonary function tests.¹⁰

The use of various biomarkers for refining risk stratification in heart failure¹¹ and valvular heart diseases¹² has gained popularity over the last decade. Given the pathophysiology of valvular heart diseases, circulating biomarkers associated with myocardial remodeling or fibrosis, such as Galectin-3 and soluble ST2 (sST2), and with myocardial stress, such as growth differentiation factor 15 (GDF-15) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), are reasonable candidates.¹² Several recently published studies already have assessed the prognostic utility of circulating biomarkers in adult cardiac surgery patients. However, most of them have focused on coronary artery bypass graft surgery.^{13–15} To date, the only study that evaluated the utility of the above-mentioned biomarkers in heart valve surgery patients only included patients undergoing aortic valve replacement (surgical or transcatheter) and used one-year mortality as the primary outcome.¹⁶

The authors hypothesized that the four above-cited biomarkers would improve risk stratification provided by the EuroSCORE II in a cohort of patients undergoing either aortic or mitral valve surgery.

Methods

Study Design and Participants

This prospective observational study was approved by the authors' local ethics committee (Comité d'éthique hospitalo-facultaire de Liège, Chairperson Pr. V. Seutin; Ref 2015/309) and registered with clinicaltrials.gov (NCT02641665). The manuscript adheres to the applicable EQUATOR (Enhance the Quality and Transparency Of health Research) guidelines.

Eligible patients were adults who underwent single surgical aortic or mitral valve repair or replacement with or without associated coronary artery bypass grafts between January 2016 and December 2017. All surgical procedures were performed at the Centre Hospitalier Universitaire de Liège. Exclusion criteria were urgent or emergent surgery, inability to consent, a history of previous cardiac surgery, a preoperative estimated glomerular filtration rate ≤ 30 mL/min, active endocarditis, atrial fibrillation, liver cirrhosis, and an implanted permanent pacemaker.

Outcome Measures and Variables

The primary outcome was a composite of 30-day mortality, initial intensive care unit (ICU) stay ≥ 5 days and inotropic support ≥ 48 hours. Secondary outcomes were any cause of ICU readmission, postoperative acute kidney injury (AKI) diagnosed according to the Acute Kidney Injury Network classification omitting the diuresis criteria,¹⁷ 30-day and one-year mortality, duration of inotropic support, and lengths of stay in the ICU and in the hospital. Finally, the quality of life was assessed using the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) the day before surgery, after three months, and after one year.¹⁸

Follow-up data were obtained from patients' interviews and from the institutional electronic medical record. MLHFQ at three months and one year were sent by mail with a prepaid envelope for return. Patients who did not respond were contacted once by telephone.

Biomarkers Analyses

An arterial blood sample was drawn in the operating room after insertion of the arterial line and before anesthesia induction. Blood samples were centrifuged for ten minutes (3,500 RPM). Because it was not possible to carry out the analyses on the same day, plasma and serum were frozen at -80°C for later

analysis except for NT-proBNP. The Cobas 8000 (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany) was used to measure by immunoassay NT-proBNP (normal values [NV]: <103 ng/L, men <50 years old, limit of detection [LOD] = 5 ng/L). For Galectin-3 measurement, the authors used an enzyme-linked fluorescent assay (Biomerieux, France) (NV: <17.9 ng/mL, LOD: 2.4 ng/mL). Soluble ST2 was measured using a high-sensitivity sandwich monoclonal immunoassay (Presage ST2 Assay, Critical Diagnostics, San Diego, CA) (NV: <35 ng/mL, LOD: 1.31 ng/mL). GDF-15 was determined by quantitative sandwich enzyme immunoassay technique (R&D System, Minneapolis, MN) (NV: 337–1,060 pg/mL, LOD = 2 pg/mL).

Statistical Analyses

The distribution of quantitative variables was investigated graphically using histograms and tested using the Shapiro-Wilk hypothesis test. Accordingly, quantitative variables are summarized as mean (standard deviation) or median (25th–75th percentiles). Count and percentage are used to summarize qualitative variables.

Primary Outcome Measure

Crude associations between the four plasma biomarkers and the primary outcome measure were assessed using univariate binary logistic regressions. Results are reported as odds ratio and 95% confidence interval (95% CI). Biomarkers significantly associated with the primary outcome (p value ≤ 0.05) were included into a multivariate model with and without the EuroSCORE II to assess the additional predictive ability provided by the plasma levels of biomarkers over the EuroSCORE II.

Secondary Outcome Measures

Crude associations between secondary outcome measures and plasma biomarkers were tested using univariate logistic regression and Cox proportional hazard regressions as appropriate. Results are reported as odds ratio or hazard ratio and 95% confidence interval (95% CI). When a significant association was found between a plasma biomarker and a secondary outcome measure, a multivariate model was created using all the biomarkers associated with this particular outcome. Given the number of associations tested, only biomarkers with a p value ≤ 0.001 were considered for multivariate analyses. Results are reported as odds ratio or hazard ratio and the corresponding 95% CI. The additional benefit of plasma biomarkers over clinical variables only was assessed by comparing the predictive ability of the EuroSCORE II with the predictive ability of a model including the biomarkers and the EuroSCORE II. Nested models were compared using the log likelihood ratio test and by comparing the area under the receiver operating characteristic curve of the models using the jack-knife method of DeLong. Bayesian and Akaike Information Criterion of the models also were reported.

The optimal cut-off value of a plasma biomarker associated with one-year survival was determined using the Youden index ($J = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$) of the receiver operating characteristic curve. The probability of outcome then was stratified according to the level (low v elevated) of the biomarkers.

Patients' Reported Outcomes

The Mann-Whitney U-test was used to compare the preoperative MLHFQ score between patients with elevated and low levels of biomarkers. A linear mixed model with an autoregressive covariance matrix was used to compare the evolution of the MLHFQ score over time between the groups.

Power and Sample Size

No formal sample size estimation was performed a priori for two reasons. First, the authors started collecting the data in 2016 when there were no published data yet about any potential relationship between the plasma levels of these markers and early postoperative outcome after cardiac surgery. Second, this work was supported by a grant from the “Conseil Médical du CHU de Liège” that allowed the authors to measure the four plasma biomarkers in 250 patients.

Statistical analyses were performed using Stata 15.0 (StataCorp LP, College Station, TX).

Results

Among 1,201 patients who underwent cardiac surgery at the authors' center during the study period, inclusion criteria were not met in 637 patients and 314 had exclusion criteria (Figure 1). A total of 250 patients were included (Table 1).

Primary Outcome

No significant association was found between any of the four biomarkers and the primary outcome (Table 2) with this sample size. As a result, no multivariate prediction model was created for the primary outcome.

Secondary Outcomes

Univariate associations among the four plasma biomarkers, the EuroSCORE II and secondary outcome measures are presented in Table 3. Galectin-3 was the only biomarker significantly associated with the occurrence of a postoperative AKI. A clinical predictive model of postoperative AKI was constructed using the EuroSCORE II as the only predictor. This model then was compared with a second model including both Galectin-3 and the EuroSCORE II. Galectin-3 remained associated with postoperative AKI after adjustment for the EuroSCORE II (Table 4). In addition, the model including Galectin-3 had a better predictive ability than the EuroSCORE II alone (log likelihood ratio test, $p = 0.002$), although the area under the curve of the two models did not differ ($p = 0.25$).

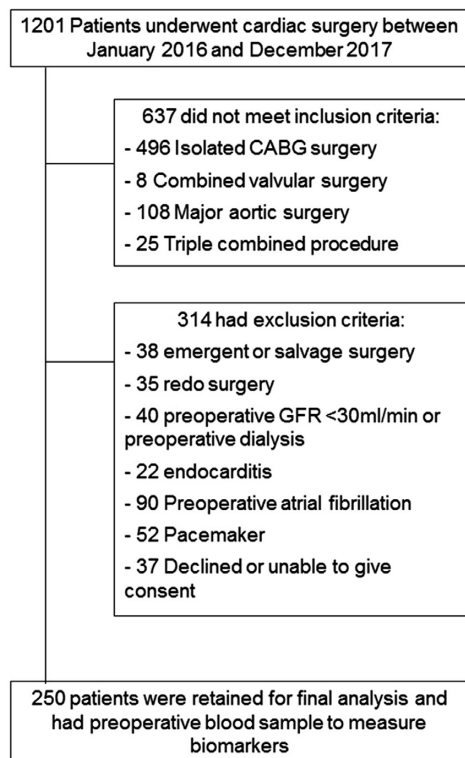


Fig 1. Flow chart of the study. CABG, coronary artery bypass graft; GFR, glomerular filtration rate.

Both sST2 and Galectin-3 were associated with one-year survival. The ability of the EuroSCORE II to predict one-year mortality was compared with the predictive ability of a second model including the plasma levels of Galectin-3 and sST2 in addition to the EuroSCORE II. Both biomarkers were found to be associated independently with the probability of one-year survival in this second model, and its predictive ability was better than the predictive ability of the EuroSCORE II alone (log likelihood ratio test, $p < 0.001$).

Using the Youden index of the receiver operating characteristic curve, threshold values of 20 ng/mL for Galectin-3 and 22.6 ng/mL for sST2 were found to best distinguish between survivors and nonsurvivors at one year. One-year survival curves stratified according to the level (low v elevated) of Galectin-3 and sST2 are presented in Figure 2. Predicted probability of one-year survival according to the elevation of Galectin-3 and sST2 across the spectrum of EuroSCORE II values are presented in Figure 3.

Patients' Reported Outcomes

The preoperative MLHFQ score was significantly higher in the group of patients with an elevated Galectin-3 level ($p = 0.03$) but not in those with an elevated sST2 ($p = 0.76$). In comparison with the preoperative measurement, a significant

decrease of the MLHFQ score was observed at 12 months ($p = 0.015$) but not at three months ($p = 0.09$) regardless of the preoperative level of Galectin-3 (Fig 4).

Discussion

The authors found no association between any of the four plasma biomarkers they measured (NT-proBNP, sST2, Galectin-3, and GDF-15) and the primary outcome with this sample size. In contrast, the authors identified several associations between some of these biomarkers and secondary outcome measurements. In particular, Galectin-3 was associated independently with postoperative AKI and the probability of hospital discharge, and both sST2 and Galectin-3 were associated with the probability of one-year survival.

To date, most studies that investigated the value of measuring biomarkers in cardiac surgery patients have concentrated on one-year outcome of patients undergoing aortic valve surgery^{16,19} and on both short-term^{14,15,20} and long-term¹³ outcomes of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. In patients who underwent coronary artery bypass graft surgery, Polineni et al. reported an independent association between the preoperative levels of sST2 and NT-ProBNP and 30-day mortality.²⁰ This was in contrast with the negative results of the present study. One possible explanation for this discrepancy was the lower sample size and statistical power of the present study. Another major difference between the two studies was the patient population because this study included heart valve surgery patients, whereas the study from Polineni et al. was performed in CABG patients. The authors would, however, have expected a better predictive ability of biomarkers of cardiac remodeling in heart valve diseases than in coronary artery disease in which structural heart damages are less frequent. Finally, Polineni et al. used quantile categorical levels of the biomarkers, whereas the authors used them as continuous variables. Brown, et al. also demonstrated that a panel of six biomarkers, including sST2, Galectin-3 and NT-proBNP, improved the prediction of readmission or death within 30 days after CABG over the Society of Thoracic Surgeons augmented clinical model only. However, among these three latter markers, only the preoperative level of NT-proBNP was associated with the outcome at the univariate level.¹⁵ Stabler et al. also reported an association between preoperative sST2 and in-hospital mortality but only for the highest tertile and with a wide 95% confidence interval despite including 1,560 patients of whom 32 died.¹⁴

The association that the authors observed between the preoperative level of circulating Galectin-3 and postoperative AKI confirmed the results of a recently published study.²¹ Furthermore, Galectin-3 is upregulated in the kidney in response to different types of injuries.²² It seems, therefore, reasonable to consider Galectin-3 as an early marker of chronic kidney injury potentially useful to identify patients at risk of postoperative AKI.

The authors' results regarding the association between the preoperative plasma level of sST2 and Galectin-3 and one-year mortality were consistent with previous research

Table 1
Patients and Procedure Characteristics

	All Patients (N = 250)	Primary Outcome – (n = 220)	Primary Outcome + (n = 30)
Age (y)	70 [64-78]	70 [64-77]	75 [71-82]
Female sex, n (%)	87 (34.7)	81 (36.1)	6 (19.3)
BMI (kg/m ²)	26 [24.0-29.6]	26.5 [24-29.5]	27.9 [23.5-30.7]
LVEF			
>50%	204 (81.6)	181 (82.3)	23 (76.7)
31%-50%	40 (15.9)	34 (15.5)	6 (20.0)
21%-30%	5 (2.3)	1 (3.3)	1 (3.2)
<20%	0 (0)	0(0)	0(0)
HTN (%)	177 (70.8)	153 (69.6)	24 (80)
NYHA III-IV, n (%)	78 (31)	69 (31.4)	9 (30.0)
Insulin dependent diabetes	15 (5.9)	13 (5.9)	2 (6.7)
Creatinine (mg/dL)	10.6 (8.5-12.45)	10.4 [8.4-12.3]	11.3 [10.1-13.3]
Preop dialysis, n (%)	0	0	0
Type of valve surgery, n (%)			
AVR	201 (80.4)	179 (81.4)	22 (73.3)
MVR	18 (7.1)	16 (7.3)	2 (6.7)
Mitral valve repair	31 (12.3)	25 (11.3)	6 (20)
Combined procedure, n (%)	83 (33.2)	65 (29.6)	18 (60.0)
Previous cardiac surgery	0 (0)	0 (0)	0 (0)
COPD (%)	28 (11.1)	25 (11.3)	3 (9.6)
Systolic pulmonary arterial blood pressure >55 mmHg, n (%)	11 (4.4)	11 (5)	0 (0)
Extracardiac arteriopathy, n (%)	39 (15.5)	31 (14)	8 (25.8)
Urgent surgery (%)	15 (5.9)	12 (5.4)	3 (9.6)
EuroSCORE II, %	2.1 [1.1-3.8]	1.92 [1.1-3.2]	3.6 [1.6-5.1]
CPB (min)	90.5 (73-113)	88 [71-111]	122[93-155]
NT-proBNP (pg/mL)	492.5 [208-1331]	474.5 [201-1263]	835 [377-2258]
sST2 (ng/mL)	24.7 [19.0-33.2]	24.7 [18.9-33.1]	24.2 [20.9-35]
Galectin-3 (ng/mL)	15.3 [11.7-19.4]	15.4[11.7-19.0]	15.2 [13.0-20.6]
GDF-15 (pg/mL)	1170.5 [841-1681]	1169[860.5-1732.5]	1239[821-1564]

NOTE. Data are presented as median [p25-p75], mean (standard deviation), or n (%).

Abbreviations: AVR, aortic valve replacement; BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CPB, cardiopulmonary bypass; GDF-15, growth differentiation factor-15; HTN, hypertension; LVEF, left ventricular ejection fraction; MVR, mitral valve replacement; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; sST2, soluble form of suppression of tumorigenicity.

demonstrating that the higher number of elevated biomarkers among Galectin-3, sST2, GDF-15, and NT-proBNP, the higher the risk of death at one year after aortic valve replacement.¹⁹ The authors, however, took a different statistical approach, which allowed them to suggest that among these four biomarkers, sST2 and Galectin-3 seemed the most useful regarding the prediction of one-year mortality. In addition and in contrast to other studies over the additional benefit of biomarkers regarding risk prediction in cardiac surgery, the authors entered the biomarker levels as a continuous variable

in the regression models. The authors thereby made no a priori assumption about what threshold value would help distinguish between low- and high-risk patients and estimated the optimal cutoff value applicable to the prediction of the outcome a posteriori.

This study was the first to seek a relationship between the preoperative plasma levels of biomarkers and quality of life in cardiac surgery patients. The authors observed that the quality of life was lower in the group of patients who had an elevated level of Galectin-3. This reinforced the hypothesis according to which Galectin-3 is somewhat correlated with the severity of heart valve diseases.

This study had limitations. First, the relatively small sample size resulted in a low statistical power. Applying the 20-ng/mL threshold value of Galectin-3 to the primary outcome, the authors can estimate a posteriori that the minimal detectable univariate odds ratio of the present study was three. Indeed, the incidence of the primary outcome was 10% in patients having a low Galectin-3 level, and 30% of the patients had an elevated Galectin-3 level. Second, the authors used a composite primary outcome to increase the number of events. Composite outcome generally are criticized when their components have a different clinical importance.²³ The authors' intention was to test the ability of biomarkers to identify patients at risk of

Table 2
Univariate Associations Between Biomarkers and the Primary Outcome

Biomarkers	OR (95% CI)	p Value
NT-proBNP (pg/mL)	1.0 (1.00-1.00)	0.22
sST2 (ng/mL)	1.0 (0.99-1.01)	0.32
Galectin-3 (ng/mL)	1.0(0.99-1.10)	0.07
GDF-15 (pg/mL)	1.0 (1.00-1.00)	0.86

NOTE. p values were obtained from univariable logistic regressions.

Abbreviations: CI, confidence interval; GDF-15, growth differentiation factor-15; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; OR, odds ratio; sST2, soluble form of suppression of tumorigenicity.

Table 3

Univariate Associations Among Biomarkers, EuroSCORE II, and Secondary Outcome Measurements

	NT-proBNP (pg/mL)	sST2 (ng/mL)	Galectin-3 (ng/mL)	GDF-15 (pg/mL)	EuroSCORE II
Dichotomous Outcomes, OR [95% CI], p					
Postop LCOS	1.00 [1.00-1.00], 0.09	1.00 [1.00-1.02], 0.14	1.07 [1.00-1.14], 0.03	1.00 [1.00-1.00], 0.49	1.00 [0.84-1.19], 0.99
AKI	1.00 [1.00-1.00], 0.27	1.02 [1.00-1.03], 0.04	1.15 [1.06-1.24], 0.001	1.00 [1.00-1.00], 0.002	1.11 [1.02-1.22], 0.016
30-day mortality	1.00 [1.00-1.00], 0.09	1.00 [1.00-1.02], 0.09	1.12 [1.01-1.25], 0.02	1.00 [1.00-1.00], 0.28	1.07 [0.94-1.22], 0.3
1-year mortality	1.00 [1.00-1.00], 0.086	1.03 [1.01-1.05], 0.008	1.13 [1.04-1.23], 0.002	1.00 [1.00-1.00], 0.004	1.16 [1.05-1.27], 0.02
Time to Outcome Variables, HR [95% CI], p					
Inotropic support duration	1.00 [1.00-1.00], 0.363	1.00 [0.99-1.00], 0.487	0.96 [0.92-1.00], 0.065	1.00 [1.00-1.00], 0.843	1.02 [0.93-1.12], 0.667
ICU discharge	1.00 [1.00-1.00], 0.124	0.99 [0.99-1.00], 0.130	0.97 [0.95-0.99], 0.004	1.00 [1.00-1.00], 0.396	0.97 [0.93-1.01], 0.179
Hospital discharge	1.00 [1.00-1.00], 0.01	0.99 [0.99-1.00], 0.048	0.96[0.94-0.98], 0.001	1.00 [1.00-1.00], 0.091	0.95 [0.90-0.99], 0.014
1-year survival	1.00 [1.00-1.00], 0.058	1.01 [1.00-1.01], <0.001	1.2 [1.06-1.15], <0.001	1.00 [1.00-1.00], 0.002	1.12 [1.06-1.19], <0.001

NOTE. Results were obtained from univariate binary logistic regressions and Cox Proportional Hazard models and are presented as odds ratio (OR) or hazard ratio (HR) with the corresponding 95% confidence interval [95% CI].

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; GDF-15, growth differentiation factor-15; ICU, intensive care unit; LCOS, low- cardiac-output syndrome; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; sST2, soluble form of suppression of tumorigenicity.

Table 4

Risk Prediction Models for AKI and One-Year Survival

	EuroSCORE II Only			EuroSCORE II + Biomarkers		
	OR/HR	95% CI	p Value	OR/HR	95% CI	p Value
AKI						
EuroSCORE II	1.11	1.02-1.22	0.016	1.08	0.98-1.19	0.135
Galectin-3	-	-	-	1.13	1.04-1.22	0.004
AUC	0.67 [0.56-0.78]			0.74 [0.63-0.85]		
BIC	-1,230.201			-1,237.555		
AIC	0.572			0.529		
1-year survival						
EuroSCORE II	1.12	1.06-1.19	<0.001	1.10	1.03-1.17	0.005
Galectin-3	-	-	-	1.10	1.05-1.15	<0.001
sST2	-	-	-	1.01	1.00-1.01	0.013
BIC	205.620			199.332		
AIC	202.098			188.768		

Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; AKI, acute kidney injury; AUC, area under the receiver operating characteristic curve; BIC, Bayesian information criterion; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OR, odds ratio; sST2, soluble form of suppression of tumorigenicity.

complicated early postoperative course and not uniquely at risk of death. The components of the primary outcome were, therefore, chosen to reflect several important aspects of early postoperative morbidity/mortality. Moreover, the authors reported the associations between biomarkers and each of these components separately as secondary outcome measurements. Third, the authors included a heterogeneous population of patients undergoing aortic or mitral valve surgery with or without associated coronary bypass grafting. However 80% of the participants underwent aortic valve replacement, and this was the population to which the authors' conclusions predominantly applied. The authors cannot rule out that the prognostic utility of some biomarkers differs between aortic and mitral valve surgery or between volume and pressure overload. The authors compared the preoperative plasma levels of the four biomarkers between the different types of valve lesions. The preoperative levels NT-proBNP and GDF-15 were significantly higher in patients with aortic stenosis, suggesting that

these later two biomarkers may be more responsive to hypertrophic ventricular remodeling (not shown). The authors' sample size unfortunately precluded any other subgroup analysis, but these data may be of interest for future research in the field. Fourth, all the positive results the authors observed were on secondary outcome measure and should, therefore, be regarded with caution. These secondary outcome measures had, however, been chosen before the study started. Furthermore, the authors adjusted the threshold p value they considered significant for the secondary outcome measures using the Bonferroni correction, which some consider overly conservative.²⁴ The authors also believe that these findings are of clinical value and consistent with other published data. Finally, the authors used the EuroSCORE II to adjust for patient- and procedure-related characteristics in their analyses. This may be criticized because the EuroSCORE II was calibrated to predict 30-day mortality. However, the EuroSCORE II and its components also have been shown to be associated with long-term

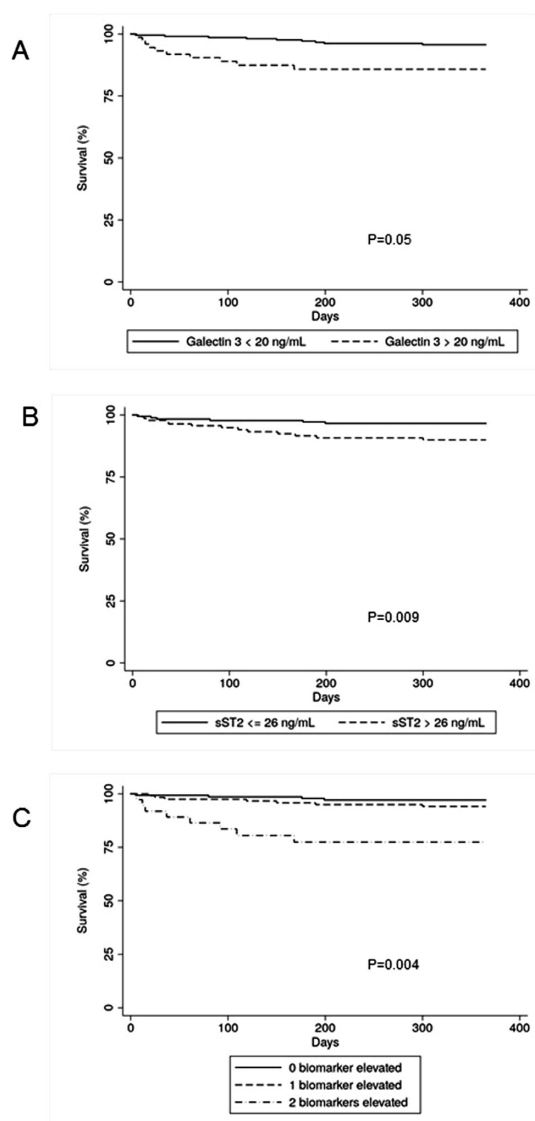


Fig 2. Kaplan-Meier survival curves during the first postoperative year according to the preoperative level of Galectin-3 (A), sST2 (B), and whether one or two of these biomarkers are elevated (C). The p values were derived from Cox's proportional hazard models in which the EuroSCORE II was used as a covariate.

mortality²⁵ and postoperative AKI.²⁶ The EuroSCORE II has been used previously as an adjustment variable in studies of postoperative low-cardiac-output syndrome,²⁷ whereas earlier versions had a good predictive ability for postoperative length of stay in the ICU after cardiac surgery.²⁸

In conclusion, the authors found no association among the four tested biomarkers, but their study, unfortunately, was underpowered and did not allow a definite conclusion. The authors' data confirmed that Galectin-3 may be of value to

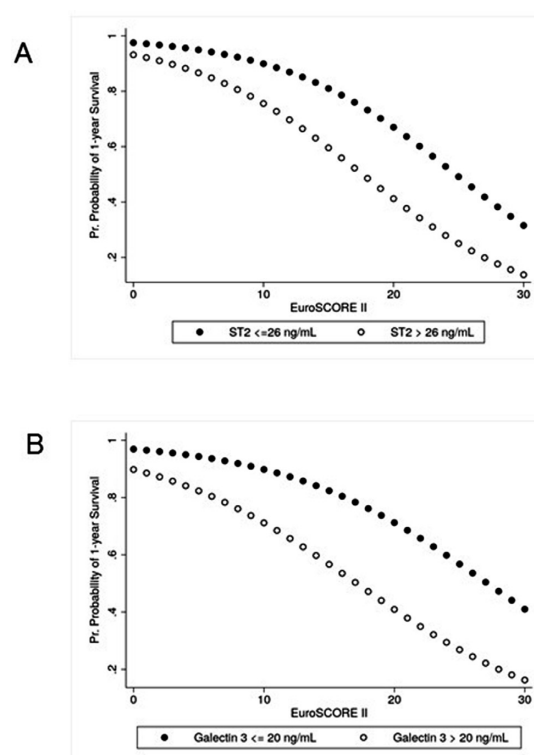


Fig 3. Predicted probability of one-year survival according to the preoperative level of sST2 (A) or Galectin-3 (B) across the different value of the EuroSCORE II.

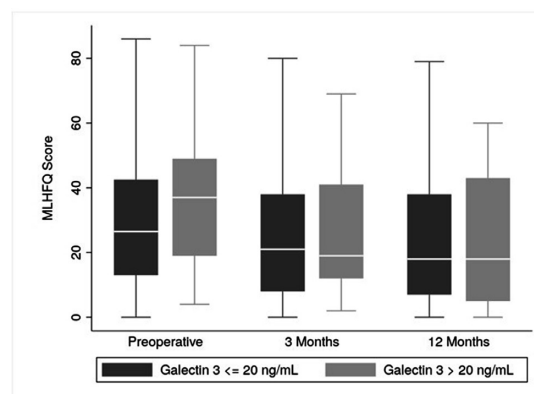


Fig 4. Evolution of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) scores according to the preoperative level of Galectin-3.

refine the prediction of postoperative AKI and that both Galectin-3 and sST2 are associated with one-year mortality.

Conflict of Interest

None.

References

- 1 Nishimura RA, Catherine Otto C-CM, Robert Bonow C-CO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;22:2438–88.
- 2 Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;36:2739–86.
- 3 D'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: The OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J* 2016;47:3515–22.
- 4 Barili F, Pacini D, Grossi C, et al. Reliability of new scores in predicting perioperative mortality after mitral valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;3:1008–12.
- 5 Barili F, Pacini D, Capo A, et al. Reliability of new scores in predicting perioperative mortality after isolated aortic valve surgery: A comparison with the Society of Thoracic Surgeons score and logistic EuroSCORE. *Ann Thorac Surg* 2013;5:1539–44.
- 6 Poullis M, Pullan M, Chalmers J, et al. The validity of the original EuroSCORE and EuroSCORE II in patients over the age of seventy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;2:172–7.
- 7 Amabili P, Wozolek A, Noiro I, et al. The Edmonton Frail Scale improves the prediction of 30-day mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery: A prospective observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;4:945–52.
- 8 Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;2:222–8.
- 9 Shahian DM, Grover FL. Biomarkers and risk models in cardiac surgery. *Circulation* 2014;129:32–5.
- 10 Shih T, Paone G, Theurer PF, et al. The Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database version 2.73: More Is better. *Ann Thorac Surg* 2015;2:516–21.
- 11 de Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, et al. State of the art: Newer biomarkers in heart failure. *Eur J Hear Fail* 2015;17:559–69.
- 12 Gardezi SK, Coffey S, Prendergast BD, et al. Serum biomarkers in valvular heart disease. *Heart* 2018;4:349–58.
- 13 Parker DM, Owens SL, Ramkumar N, et al. Galectin-3 as a predictor of long-term survival after isolated coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2020;1:132–8.
- 14 Stabler ME, Rezaee ME, Parker DM, et al. sST2 as a novel biomarker for the prediction of in-hospital mortality after coronary artery bypass grafting. *Biomarkers* 2019;3:268–76.
- 15 Brown JR, Jacobs JP, Alam SS, et al. Utility of biomarkers to improve prediction of readmission or mortality after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2018;5:1294–301.
- 16 Lindman BR, Breyley JG, Schilling JD, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Heart* 2015;101:1382–8.
- 17 Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;2:31.
- 18 Garin O, Herdman M, Vilagut G, et al. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: A systematic, standardized comparison of available measures. *Heart Fail Rev* 2014;3:359–67.
- 19 Lindman BR, Clavel MA, Abu-Alhayja'a R, et al. Multimarker approach to identify patients with higher mortality and rehospitalization rate after surgical aortic valve replacement for aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;21:2172–81.
- 20 Polineni S, Parker DM, Alam SS, et al. Predictive ability of novel cardiac biomarkers ST2, Galectin-3, and NT-ProBNP before cardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008371.
- 21 Wyler von Ballmoos M, Likosky DS, Rezaee M, et al. Elevated preoperative Galectin-3 is associated with acute kidney injury after cardiac surgery. *BMC Nephrol* 2018;1:280.
- 22 Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol* 2008;2:288–98.
- 23 Cordoba G, Schwartz L, Woloshin S, et al. Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: Systematic review. *BMJ* 2010;7769:381.
- 24 Freemantle N. Interpreting the results of secondary end points and subgroup analyses in clinical trials: Should we lock the crazy aunt in the attic? *Br Med J* 2001;7292:989–91.
- 25 Barili F, Pacini D, D'Ovidio M, et al. The impact of EuroSCORE II risk factors on prediction of long-term mortality. *Ann Thorac Surg* 2016;4:1296–303.
- 26 Chen S-W, Chang C-H, Fan P-C, et al. Comparison of contemporary preoperative risk models at predicting acute kidney injury after isolated coronary artery bypass grafting: A retrospective cohort study. *BMJ Open* 2016;6:e010176.
- 27 Ternacle J, Berry M, Alonso E, et al. Incremental value of global longitudinal strain for predicting early outcome after cardiac surgery. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging* 2013;1:77–84.
- 28 Meadows K, Gibbens R, Gerrard C, et al. Prediction of patient length of stay on the intensive care unit following cardiac surgery: A logistic regression analysis based on the cardiac operative mortality risk calculator. *EuroSCORE. J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;6:2676–82.

7.3. Deuxième étude : Biomarqueurs de remodelage cardiaque et incidence de fibrillation auriculaire postopératoire

7.3.1. Matériel et méthodes

Comme pour le premier article de ce chapitre, nous avons choisi de ne présenter ici que les données et résultats principaux. L'étude dans sa totalité est présentée dans l'Annexe 2.

Conception et patients

Cette deuxième étude consiste en une réanalyse initialement non planifiée des données des patients inclus dans la première étude.²⁰⁶ Il s'agit donc d'une étude rétrospective observationnelle. Sa réalisation a été approuvée par le Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire de Liège (Ref 2024/270). Son objectif était d'investiguer la relation entre les taux plasmatiques préopératoires des quatre biomarqueurs étudiés dans la première étude et le risque de FAPO.

Critères d'évaluation et données

Le **critère d'évaluation principal** était la survenue de FA *de novo* durant la période postopératoire, c'est-à-dire depuis l'admission en USI jusqu'à la sortie de l'hôpital. Lors de l'analyse des dossiers, le diagnostic rétrospectif de la FAPO a été effectué selon une méthodologie proposée par O'Brien et col.²⁰⁷ Brièvement, deux niveaux d'évidence ont été considérés quant à la survenue d'un épisode de FAPO. Une **évidence de grade I** a été attribuée pour tout épisode de plus de 30 secondes enregistré sur un électrocardiogramme 12 dérivations ou sur un holter. Une **évidence de grade II** a été attribuée en cas de présence d'éléments évocateurs dans le dossier médical du patient, tels que l'administration d'amiodarone, le recours à une cardioversion par choc électrique externe ou encore une documentation de FA dans les notes cliniques. L'ensemble des dossiers médicaux

électroniques ont été revus sous cet angle afin d'inclure les preuves de grade I et II dans le critère de jugement principal.

Les **critères d'évaluation secondaires** étaient la classe de la FA ainsi que la prescription pour la FAPO d'un traitement anticoagulant après la sortie de l'hôpital. Pour ce qui est de la classe de la FA, elle a été considérée comme **paroxystique** en cas de retour à un rythme sinusal endéans les 7 jours et **persistante** en cas de persistance au-delà de 7 jours.²⁰⁸

Les données concernant les patients, les procédures chirurgicales et les dosages des biomarqueurs avaient précédemment été encodées dans une base de données pour la réalisation de la première étude.

Analyses statistiques

Nous avons initialement cherché une association entre les niveaux plasmatiques préopératoires des biomarqueurs et la survenue de FAPO en utilisant une régression logistique binaire. Les caractéristiques cliniques et les biomarqueurs associés au critère d'évaluation principal avec une valeur de $p < 0,20$ dans l'analyse univariée ont été intégrés dans un modèle de régression logistique multivariable. La capacité prédictive des biomarqueurs, des variables cliniques et du score POAF vis-à-vis de la survenue de la FAPO a été évaluée grâce à l'estimation de l'aire sous la « *Receiver Operating Characteristic Curve* » ou AUROC.

Étant donné que cette étude constitue une analyse secondaire d'une étude déjà publiée, aucun calcul de taille d'échantillon et de puissance n'a été réalisé. A nouveau, une valeur de $p \leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative et les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel Stata Version 18 (StataCorp LP, College Station, TX).

7.3.2. Résultats

Parmi les 250 patients qui avaient été inclus dans l'étude initiale, 38 patients ont été exclus pour ces analyses secondaires car ils présentaient un antécédent de FA. De plus, par souci d'homogénéité, seuls les patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique, éventuellement associé à une chirurgie de pontages aortocoronariens, ont été inclus. Un total de 180 patients a donc été retenu pour les analyses finales (Annexe 2, Figure 1).

Critère d'évaluation principal

Les caractéristiques des patients inclus en fonction du fait qu'ils aient ou non présenté un épisode de FAPO sont présentées dans la Table 1 de l'Annexe 2. **Au moins un épisode de FAPO a été observé chez 77 patients (42,8%).** Pour 51 d'entre eux, une évidence de classe I a été retrouvée et le niveau d'évidence était de classe II pour les 26 autres. **Les taux plasmatiques préopératoires des 4 biomarqueurs ne différaient pas entre les 2 groupes** (Annexe 2, Table 2). Du point de vue clinique, les patients qui ont présenté au moins un épisode de FAPO étaient significativement plus âgés, présentaient un volume de l'oreillette gauche plus élevé et souffraient plus fréquemment d'une artériopathie extracardiaque (Annexe 2, Table 3). **Après avoir intégré les variables cliniques et les biomarqueurs associés à la FAPO avec une valeur de $p < 0,20$ dans un modèle de régression logistique multivarié, l'âge et le volume atrial gauche indexé étaient les deux seules covariables significativement associés à la FAPO** (Annexe 2 - Tableau 3).

Dans la population des patients inclus dans notre étude, le score POAF avait une capacité de discrimination faible pour identifier les patients qui ont présenté un épisode de FAPO (AUROC 0,60 ; IC95:0,52-0,68). Cette capacité de discrimination n'a pas été significativement améliorée par l'ajout de la galectine-3 dans le modèle (AUROC=0,61 ; IC95:0,53-0,69 ; $p=0,67$)

Critères d'évaluation secondaires

Nous n'avons observé **aucune différence statistiquement significative concernant les taux plasmatiques préopératoires des 4 biomarqueurs et les deux classes temporelles de la FAPO** (Annexe 2, Table 4). Parmi les patients ayant développé de la FAPO, 39 patients (50,7%) ont nécessité l'introduction d'une anticoagulation, qui a été poursuivie à la sortie de l'hôpital. A nouveau, il n'y avait aucune différence de taux plasmatique préopératoire des biomarqueurs entre les patients qui ont nécessité une anticoagulation en sortie d'hospitalisation et les autres.

7.3.3. Discussion

Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence d'association entre les taux plasmatiques préopératoires des 4 biomarqueurs étudiés, ni avec la survenue de FAPO, ni avec les critères d'évaluation secondaires. Par ailleurs, après ajustement pour les facteurs de risque de la FAPO dans un modèle multivariable, seul l'âge et le volume indexé de l'oreillette gauche sont restés significativement associés à la FAPO.

Plusieurs études ont récemment exploré le rôle potentiel des biomarqueurs en tant que prédicteurs de la FAPO. Une méta-analyse récente a confirmé que les taux plasmatiques préopératoires de NT-proBNP étaient significativement plus élevés chez les patients ayant développé une FAPO après une chirurgie pontage aortocoronarien isolée ou combinée à une chirurgie valvulaire.²⁰⁹ Toutefois, la méthodologie des études incluses dans cette méta-analyse est très hétérogène. Dans certains cas, aucune analyse multivariable n'a été réalisée. Dans d'autres études, l'association entre le NT-proBNP et la FAPO n'était plus statistiquement significative après ajustement pour d'autres facteurs de risque. Globalement, seules deux des dix études incluses ont rapporté une association indépendante entre les taux préopératoires de NT-proBNP et la survenue de FAPO, dont l'une portait sur des patients opérés sans CEC.^{210,211}

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer les divergences entre nos résultats et ceux rapportés par Gibson et al.²¹¹ Premièrement, leur analyse se limitait aux patients ayant bénéficié d'une chirurgie de pontages aortocoronariens, ce qui pourrait expliquer tant les niveaux moyens plus faibles que la variabilité réduite des taux de NT-proBNP en préopératoire. Deuxièmement, leur étude incluait un plus grand nombre de participants et présentait, de ce fait, une puissance statistique plus élevée. Enfin, ils ont eu recours à une régression linéaire multivariables avec transformation logarithmique préalable des taux de NT-proBNP, tandis que nous avons utilisé une régression logistique multivariables.

Les données disponibles concernant la relation entre les taux plasmatiques de GDF-15 et la FA sont contradictoires. Nous l'avons déjà mentionnée, des taux élevés de GDF-15 dans le plasma et une surexpression du GDF-15 au niveau du tissu atrial ont été observés chez des patients atteints de cardiopathie rhumatismale avec FA.¹⁷⁴ De plus, le GDF-15 était significativement corrélé à des

marqueurs de fibrose atriale dans cette population. Cette corrélation suggère un rôle possible du GDF-15 en tant que marqueur du remodelage atrial et donc, potentiellement également, en tant que prédicteur de la FA. En revanche, une étude menée par Bouchot et col. chez des patients opérés de pontages aortocoronariens a révélé qu'un taux préopératoire plus faible de GDF-15 était indépendamment associé au développement d'une FAPO.²¹² Bien que les auteurs aient avancé l'hypothèse de rôle cardioprotecteur du GDF-15 pour expliquer cette relation « inverse », il convient de souligner que le taux plasmatique préopératoire de GDF-15 n'était significativement associé à la FAPO que dans l'analyse multivariée. Ceci suggère qu'un effet supprimeur pourrait être exercé par une autre variable. Le candidat le plus plausible quant à cette variable avec effet supprimeur est l'âge. En effet, dans leur étude, l'âge était significativement associé à la FAPO dans l'analyse univariable, mais perdait sa signification après ajustement pour le GDF-15. Par ailleurs, l'âge présentait la deuxième corrélation la plus forte avec les taux de GDF-15.²¹²

Jusqu'à présent, peu de travaux ont étudié la relation entre le sST2 et la FAPO. De manière intéressante, le sST2 a été associé à l'apparition de FA *de novo* chez des patients souffrant de coronaropathie qui n'ont pas été revascularisés chirurgicalement. Ceci reflète probablement un rôle du sST2 dans les processus de fibrose tissulaire.¹⁶⁷ Hammer et col. ont rapporté une association entre les taux plasmatiques préopératoires de sST2 et la survenue de FAPO, mais cette association n'était observée que chez les femmes ménopausées.²¹³ Les raisons expliquant l'absence d'association dans notre étude, comparée aux résultats de Hammer et col., demeurent incertaines. Dans leur discussion, les auteurs ont suggéré que des différences en matière d'inflammation péricardique pourraient expliquer la spécificité de genre. Malheureusement, la taille de notre échantillon ne nous a pas permis de réaliser une analyse de sous-groupes limitée aux femmes.

Les données concernant la valeur prédictive des taux plasmatiques préopératoires de galectine-3 pour la FAPO restent également contradictoires. Bien que la galectine-3 ait été associée à divers marqueurs de complications postopératoires précoces, une revue récente a souligné que la majorité des études rapportant un lien entre la galectine-3 et la FAPO n'avaient pas pris en compte les facteurs confondants potentiels.¹⁸⁴ Plus récemment, une étude de Mladenović et col. n'a retrouvé aucune association entre les taux plasmatiques préopératoires de galectine-3 et la FAPO chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de pontages aortocoronariens ou une chirurgie cardiaque combinée.²¹⁴ À l'inverse, Richter et col. ont rapporté une association indépendante entre

la galectine-3 et la FAPO dans une population de patients opérés de chirurgie valvulaire.²¹⁵ L'origine de la différence entre nos observations et celles de Richter et col. est probablement en lien avec le fait que les deux études n'avaient pas exactement les mêmes populations cibles. Ainsi, les patients inclus dans l'étude de Richter et col. semblaient présenter davantage de co-morbidités comme en témoigne un EuroSCORE II moyen plus élevé. En outre la FA préopératoire n'était pas un critère d'exclusion dans leur étude. Par ailleurs, par souci d'homogénéité, nous avons décidé d'exclure les patients opérés de chirurgie mitrale, ce qui n'était pas le cas dans l'étude de Richter et col., alors même que ce type d'intervention est reconnu comme un facteur favorisant la survenue de FAPO et d'élévation du taux de galectine-3. Enfin, il convient de mentionner que le taux moyen de galectine-3 était significativement plus bas dans l'étude de Richter, ce qui pourrait s'expliquer par l'utilisation de kits provenant de différents fabricants, bien que toutes les mesures aient été effectuées par technique ELISA. Lorsque l'on compare les deux études, il existe en tous les cas une discordance franche entre l'EuroSCORE II et le taux de galectine-3 que nous n'expliquons pas autrement.

Compte tenu de l'absence d'association entre les biomarqueurs étudiés et le critère d'évaluation principal de cette étude, les résultats négatifs observés pour les critères secondaires ne sont pas inattendus. Dans l'ensemble, ces résultats illustrent les difficultés auxquelles sont confrontés les chercheurs dans l'utilisation des biomarqueurs pour améliorer la prédiction de la FAPO. Ces difficultés ont été récemment résumées dans une revue de la littérature.²¹⁶ Un biomarqueur a plus de chances d'aider à prédire la FAPO s'il est impliqué, directement ou indirectement, dans les processus biologiques intervenant dans la FAPO. Cependant, de nombreux autres facteurs interviennent entre ces processus biologiques et l'utilisation des biomarqueurs pour la prédiction de la FAPO dans la recherche clinique. Ces facteurs incluent l'importante variabilité observée au sein de l'ensemble des données individuelles dans les études, ainsi que la variabilité observée entre les études pour la plupart des biomarqueurs analysés. Ces observations limitent ainsi la capacité prédictive des biomarqueurs vis à vis du risque de FAPO. L'absence d'association entre les biomarqueurs testés dans la présente étude ne signifie donc pas que les processus biologiques auxquels ils sont liés ne jouent aucun rôle important dans la physiopathologie de la FAPO.

La principale limite de cette étude réside dans son caractère rétrospectif. Toutefois, la grande majorité des données utilisées dans cette analyse ont été recueillies de manière prospective dans

le cadre de l'étude *princeps*. Par ailleurs, le critère de jugement principal a été évalué selon la méthodologie décrite par O'Brien et col., et une évidence de classe I pour la FAPO était présente chez les deux tiers des patients ayant présenté cette complication.¹⁴⁰ De plus, l'incidence de la FAPO observée dans notre cohorte (42,8%) est très proche de celle rapportée dans d'autres études portant sur des populations comparables. Un autre point important concerne la taille de notre échantillon qui est malheureusement faible et donc limite la puissance statistique. Finalement, bien que la population de patients ciblée dans notre étude originale comprenait des patients opérés de chirurgie aortique ou mitrale, avec ou sans pontages aortocoronariens, la majorité des patients inclus ont en fait eu une chirurgie valvulaire aortique. Par conséquent, et dans un souci d'homogénéité, nous avons restreint cette analyse secondaire à cette population de patients. Cela a réduit la taille de l'échantillon étudié et a diminué la puissance statistique de l'étude. Cependant, les différences absolues des niveaux plasmatiques des biomarqueurs entre le groupe des patients qui ont présenté de la FAPO et les autres sont minimales et peu susceptibles d'avoir une signification clinique.

En conclusion, les 4 biomarqueurs étudiés n'apportent pas d'amélioration significative concernant la prédiction du risque de FAPO. Bien que l'idée d'utiliser ces biomarqueurs pour affiner la stratification du risque soit séduisante, il est essentiel de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la FAPO afin d'identifier efficacement les patients à haut risque.

7.3.4. Annexe 2

Usefulness of Galectin-3, sST2, GDF15, and NT-proBNP in the prediction of *de novo* atrial fibrillation after aortic valve surgery

Soumis à Acta Cardiologica.

Suite aux commentaires des reviewers, révision soumise en octobre 2025.

Usefulness of Galectin-3, sST2, GDF15, and NT-proBNP in the prediction of *de novo* atrial fibrillation after aortic valve surgery

Oceane Jaquet¹, Ruben Augusto-Martinez¹, Aaron Wozolek¹, Philippe Amabili¹, Vincent Tchana-Sato², Patrizio Lancellotti³, Vincent Bonhomme¹, Gregory A. Hans¹.

¹ Department of anesthesia and intensive care medicine, CHU of Liege, Liege, Belgium.

² Department of cardiovascular and thoracic surgery, CHU of Liege, Liege, Belgium.

³ Department of Cardiology, CHU of Liege, Liege, Belgium.

Corresponding Author: Dr. Oceane Jaquet. Centre Hospitalier Universitaire de Liege.
Département d'anesthésie-réanimation. Avenue de l'hôpital Bat. B35. 4000 Liege.
Belgium. +3243237655. Oceane.Jaquet@chuliege.be

Key words: Atrial fibrillation, Cardiac surgery, biomarker, NT-proBNP, sST2, Galectin-3, GDF-15

Word count:

Abstract: 233

Manuscript: 2498

Funding: This work was supported by a grant from the *Conseil Medical du CHU de Liege*.

Conflict of interest:

The authors report there are no financial competing interests to declare. P. Lancellotti is editor in chief of the journal and was not involved in this editing process of this manuscript.

Abstract

Introduction: Post-operative atrial fibrillation (POAF) is the most common complication after adult cardiac surgery and warrants a tailored preventive approach. Preoperative individual risk assessment for POAF remains challenging. We tested the hypothesis that preoperative plasma levels of four cardiac biomarkers could improve risk prediction beyond clinical risk factors.

Methods: This study was a secondary unplanned analysis of data from patients who underwent aortic valve surgery and had been enrolled in a previous trial. The primary endpoint was any episode of POAF until hospital discharge. Secondary outcomes included POAF duration and discharge on anticoagulation due to POAF. Preoperative plasma levels of NT-proBNP, galectin-3, the soluble isoform of suppression of tumorigenicity 2 (sST2), and Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) were compared between patients with and without POAF using the Mann–Whitney U test. Multivariable logistic regression was performed to identify independent predictors for POAF.

Results: The primary outcome was observed in 77 patients (42.8%). The preoperative plasma levels of the four biomarkers tested did not differ significantly between the groups. Patients with POAF were significantly older ($P=0.008$), had a larger indexed left atrial volume ($P=0.015$), and were more likely to have a history of extracardiac arteriopathy ($P=0.01$). Indexed left atrial volume and age were the only two independent predictors that remained significantly associated with POAF in the multivariable analysis.

Conclusion: These four biomarkers do not meaningfully improve risk prediction for POAF after heart valve surgery.

Introduction

It is estimated that about 1 million adult cardiac surgery procedures are performed every year worldwide.(1) Postoperative atrial fibrillation (POAF) is the most common postoperative complication in these patients. Its incidence is around 20 % after coronary artery bypass grafting but can be as high as 50 % to 60 % after valve or combined surgery.(2) POAF is associated with short and long-term mortality, stroke, myocardial infarction and renal failure.(3,4) As a result, POAF significantly impacts the prognosis and increases the healthcare cost of affected patients.(4,5)

Various pharmacological and non-pharmacological methods have been shown to effectively reduce the incidence of POAF and their use is governed by several recent guidelines.(2,6) The adherence to the guidelines is however variable and the majority cardiac surgery patients are not specifically risk-assessed for POAF.(6) Risk assessment for POAF is desirable for several reasons, including informing patients and their families, as well as enabling the implementation of targeted interventions for those most likely to benefit.

Major risk factors for POAF such as age and male gender have long been recognized. In addition, there also have been several attempts to establish dedicated clinical scores to predict POAF (e.g. POAF Score) and to assess the predictive ability of existing scores such as the CHA₂DS₂-VASc or the EuroSCORE II.(7,8) Overall, the predictive ability of these purely clinical scores is at best moderate.(8) As a result, over the recent years, there has been a growing interest for investigating the potential of biomarkers to refine the risk-prediction of POAF. Natriuretic peptides and galectin-3 are the most widely studied biomarkers in this particular clinical context and studies about their association with POAF have yielded conflicting results.(9,10)

The primary objective of the present study was to investigate whether the preoperative plasma level of four biomarkers of cardiac remodeling could improve the prediction of *de novo* POAF in a population of adult patients undergoing aortic valve surgery beyond clinical

risk factors. The four biomarkers investigated were the NT-proBNP, galectin-3, the soluble isoform of suppression of tumorigenicity 2 (sST2) and the Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15). The secondary objective was to determine whether the preoperative plasma levels of these biomarkers were associated with the duration of POAF.

Material and Methods

Study Design and Participants

The study consists in an unplanned analysis of the data from a previously published prospective observational trial.(11) This secondary analysis was approved by our institutional ethic committee (Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liege, Chairperson Pr. D. Ledoux, Ref 2024/270) This manuscript adheres to the applicable Quality and Transparency Of health Research (EQUATOR) guidelines.

Patients who underwent aortic valve replacement or repair, with or without associated coronary artery bypass grafting at the Centre Hospitalier Universitaire de Liege between January 2016 and December 2017 were considered for participation to the study. Exclusion criteria were emergent or salvage surgery, a preoperative glomerular filtration rate < 30 mL•min⁻¹, active endocarditis, liver cirrhosis, and an implanted permanent pacemaker. Patients with a permanent atrial fibrillation were excluded from the original study. In addition, we excluded all patients with a history of persistent or paroxysmal atrial fibrillation from the present analysis.

Outcome Measures and Variables

All patient were kept on continuous EKG monitoring during the first 48 post-operative hours at least. In addition, a 24-hour holter monitoring was performed before hospital discharge, usually between post-operative day 4 and post-operative day 6. The primary outcome was the occurrence of new-onset post-operative atrial fibrillation from the admission to the intensive care unit until hospital discharge. Finally, additional EKG recordings were performed whenever deemed necessary by the attending physician. The electronic patient records were reviewed by two independent assessors (RA & GH) and the primary outcome was adjudicated as follows. A grade I evidence for confirmed post-operative atrial fibrillation was given when an episode > 30s was recorded on a readable EKG strip or holter monitoring. A grade II evidence was considered in case of supporting evidence in the patient

record such as administration of amiodarone or direct current cardioversion alongside with the notes. Both grade I and grade II were included in the primary outcome. The secondary outcome measure included the temporal classification of the POAF and was recorded as such: paroxysmal in case of return to sinus rhythm within 7 days of onset or persistent in case of duration > 7 days. The requirement for continuing therapeutic anticoagulation after discharge from hospital was also recorded as a marker of severity.

Patient and procedure characteristics as well as in-hospital follow-up data were obtained from the anesthetic chart and the institutional electronic patient record. The left atrial volume was estimated using the Simpson's biplane method applied to the transesophageal echocardiography images obtained before establishing the cardiopulmonary bypass circulation.

Biomarkers analyses

An arterial blood sample was drawn in the operating room before anesthesia induction. Blood samples were centrifuged for 10 minutes (3500 RPM) before plasma and serum were frozen at -80°C for later analysis excepted for NT-proBNP. The Cobas 8000 (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany) was used to measure by immunoassay NT-proBNP (Normal Values (NV):< 103 ng·L⁻¹ men <50 yo, Limit of Detection (LOD)=5 ng·L⁻¹). Galectin-3 measurement were performed using an enzyme-linked fluorescent assay (Biomerieux, France) (NV:<17.9 ng·mL⁻¹, LOD:2.4ng·mL⁻¹). Soluble ST2 was measured using a high sensitivity sandwich monoclonal immunoassay (Presage® ST2 Assay, Critical Diagnostics, San Diego, California) (NV:<35 ng·mL⁻¹, LOD 1.31ng·mL⁻¹). GDF-15 was determined by quantitative sandwich enzyme immunoassay technique (R&D System, Minneapolis) (NV: 337-1060 pg·mL⁻¹, LOD= 2pg·mL⁻¹).

Statistical analyses

Continuous variables are expressed as mean±standard deviation or median [25th percentile - 75th percentile] according to their distribution, which was assessed by visual inspection of

the histograms and the Shapiro-Wilk test. Categorical variables are summarized as count (percent). Patient and procedure characteristics were compared between the groups using the Student-t-test, the Mann-Whitney U test, the Kruskal-Wallis test, or the chi-square test as appropriate.

The crude association between the primary outcome and the plasma level of the four biomarkers were investigated using binary logistic regression. Clinical characteristics and biomarkers associated with the outcome at a p-value < 0.20 in univariable analyses were included in the multivariable logistic regression model. The independent variables were checked for collinearity using the variance inflation factor. A threshold value of 5 was considered indicating collinearity. The predictive ability of the biomarkers and the clinical variables for POAF was assessed using the area under the receiver operating characteristics curve (AUC).

Since this study consisted in a secondary analyses of a previously published trial, no formal sample size estimation was performed. Statistical analyses were performed using Stata 18.0 (StataCorp LP, College Station, TX). A P value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 1201 patients underwent cardiac surgery at our center during the study period. Thirty-two patients included in the original study were excluded from this secondary analysis because they had undergone mitral valve surgery. An additional 38 patients were also excluded due to a previous history of persistent or paroxysmal atrial fibrillation. As a result, 180 patients were retained for final analyses (figure 1).

Primary Outcome

Patient and procedure characteristics stratified according to the occurrence of the primary outcome are presented in table 1. The primary outcome was observed in 77 (42.8 %) patients including 51 patients with class I evidence for POAF and 26 patients with class II evidence. On average, patients who developed POAF were significantly older and had a greater left atrial volume than patients who did not experience POAF. POAF was also more frequently observed in patients with a previous history of extracardiac arteriopathy.

The plasma level of the four biomarkers, stratified according to the occurrence of POAF are presented in table 2. They were similar between the groups. After entering the clinical variables and the biomarkers associated with POAF at a p value < 0.20 into a multivariable logistic regression model, age and indexed left atrial volume were the only two covariates that remained significantly associated with POAF (table 3). Together, the age and the indexed left atrial volume had a low predictive ability for POAF (AUC=0.66; 95%confidence interval (CI): 0.58-0.74). The addition of the preoperative galectin-3 level — the biomarker that showed the strongest, albeit weak, association with POAF — did not significantly improve the model's predictive ability (AUC=0.67;95%CI:0.59-0.75; P=0.54).

Secondary Outcome

The preoperative levels of the four plasma biomarkers did not differ between the two temporal classes of POAF (table 4). Anticoagulation was prescribed at hospital discharge solely for the purpose of POAF in 39 (50.7%) of the patients who experienced POAF Again,

no relationship was found between the preoperative level of any of the four biomarkers and anticoagulation at hospital discharge (data not shown).

Discussion

In the present study, no significant association was observed between the preoperative plasma levels of four biomarkers investigated and POAF or any of the secondary outcome measures. The two covariates significantly associated with POAF after adjustment for confounders were age and indexed left atrial volume.

Several studies have investigated the potential role of biomarkers as predictors of POAF. A recent meta-analysis showed that preoperative NT-proBNP levels were significantly higher in patients who developed POAF following isolated coronary artery bypass grafting (CABG) or combined surgery.(12) However, in some of the studies included in this meta-analysis, either no multivariable analysis was performed, or the association between NT-proBNP and POAF lost significance after adjustment for other risk factors. Among the ten studies reviewed, only two reported an independent association between pre-operative NT-proBNP levels and POAF ; notably, one of these focused on patients undergoing off-pump CABG.(13,14) Several explanations may account for the discrepancies between our findings and those of Gibbon et al. who reported a significant association between the preoperative plasma level of NT-proBNP and POAF. First, their analysis was limited to CABG patients, which explains both the lower mean levels and reduced variability in preoperative NT-proBNP levels. Second, they employed multivariable linear regression with prior log transformation of NT-proBNP levels, whereas we used logistic regression. Finally and most importantly, their study had a larger sample size and therefore a greater statistical power.

The existing data regarding the relationship between plasma levels of GDF-15 and atrial fibrillation (AF) are somewhat contradictory. On one hand, elevated plasma levels of GDF-15 and increased expression of GDF-15 in atrial tissue have been reported in patients with rheumatic heart disease who also have AF.(15) Furthermore, GDF-15 levels were significantly correlated with markers of atrial fibrosis in these patients, suggesting that GDF-15 may serve as a marker of atrial remodeling and potentially as a predictor of AF. However,

a study by Bouchot et al. involving patients undergoing CABG surgery found that lower preoperative plasma levels of GDF-15 were independently associated with the development of POAF.(16) Although the authors proposed a potential cardioprotective role of GDF-15 to explain this inverse association, it is important to note that GDF-15 levels were significantly associated with POAF only in the multivariable analysis. This may suggest the presence of a suppressive effect from another variable which could be the age in this particular case. Indeed, in their analysis, age was significantly associated with POAF at the univariable level but lost significance after adjustment for GDF-15. Moreover, age showed the second strongest correlation with GDF-15 levels.(16) There has been limited research on the relationship between sST2 and POAF. Interestingly, sST2 has been associated with the development of new-onset atrial fibrillation in non-operated patients with coronary artery disease, likely due to its involvement in tissue fibrosis.(17) Hammer et al reported an association between the preoperative plasma level of sST2 and the occurrence of POAF but this association was only observed in post-menopausal women.(18) The discrepancy between the negative findings of the present study and the results reported by Hammer et al. remains unclear. In their discussion, they hypothesized that differences in pericardial inflammation might explain the gender-specific effect. Unfortunately, the sample size of the present study is insufficient to allow for a subgroup analysis restricted to women. The data on the predictive value of preoperative plasma galectin-3 levels for POAF remain conflicting. Although galectin-3 has been associated with various markers of early postoperative complications, a recent review highlighted that most studies reporting a link between galectin-3 and POAF did not adjust for potential confounders.(19) More recently, a study by Mladenović et al. found no association between preoperative plasma galectin-3 levels and POAF in patients undergoing either CABG or combined cardiac surgery(20) In contrast, Richter et al. reported an independent association between galectin-3 and POAF in a similar population of patients.(21) The reason for this discrepancy remains unclear. However, it is

noteworthy that the average galectin-3 levels were inconsistent across the different studies. Although all measurements were performed using the ELISA technique, kits from different manufacturers were used, raising the question of inter-manufacturer variability.

Given the lack of association between the biomarkers and the primary outcome, the negative findings for the secondary outcome measures are not unexpected.

Together, these results highlight the challenges faced by researchers in using biomarkers to improve the prediction of POAF. These challenges were summarized in a recently published review.⁽²²⁾ A biomarker is more likely to help predict POAF if it is either directly or indirectly involved in the biological processes leading to POAF. However, many additional factors come into play between these biological processes and the use of biomarkers for POAF prediction in clinical research. These include large standard deviations within individual study datasets, as well as significant variability across studies for most of the investigated biomarkers, thereby limiting their clinical utility for accurately predicting POAF risk. The absence of an association between the biomarkers tested in the present study and the prediction of POAF does not mean that the biological processes they are involved in lack importance in the pathophysiology of POAF.

The main limitation of this study is its retrospective design, which inherently carries the risk of various biases and unmeasured confounders. However, the vast majority of the data used in this analysis were prospectively recorded in the original trial. Additionally, we adjudicated the primary outcome according to the methodology previously described by O'Brien et al., and class I evidence was present in two-thirds of the patients in whom the primary outcome occurred. ⁽²³⁾ Furthermore, the 42.8% incidence of POAF observed in our cohort is highly consistent with other studies conducted in similar patient populations.

Finally, although the original study recruited both patients undergoing either aortic or mitral valve surgery, with or without CABG, the majority of patients ultimately included underwent aortic valve surgery. As a result and for the sake of homogeneity, we decided to restrict this

secondary analysis to patients who underwent aortic valve surgery with or without associated CABG. This has further reduced the study sample size and thereby its statistical power. However, the absolute differences in plasma biomarker levels between the groups are minimal and unlikely to be of clinical significance.

Conclusion

The four biomarkers studied fail to provide any meaningful improvement in risk prediction for POAF. While the idea of using biomarkers to enhance risk stratification is attractive, advancing our understanding of the physiological mechanisms driving POAF is essential to effectively identify candidates for targeted preventive interventions.

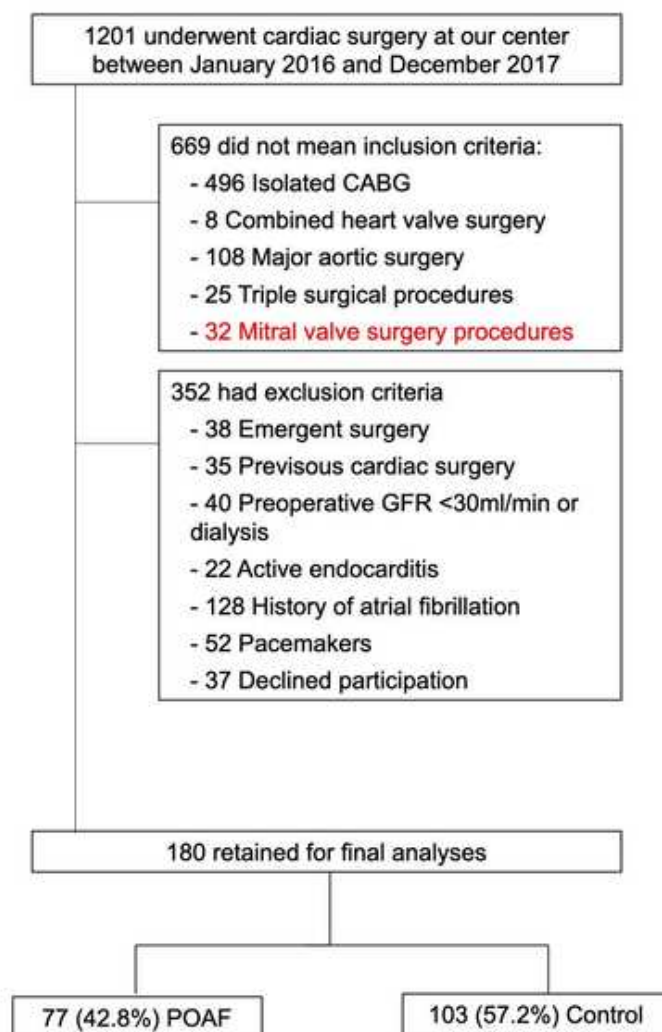


Table 1: Patient and Procedure Characteristics

	No POAF 103 (57.2%)	POAF 77 (42.8%)	Total 180 (100.0%)	P Value
Age, y	69.0 [61.0-78.0]	74.0 [69.0-79.0]	72.0 [65.0-78.0]	0.008
BMI (kg·m ⁻²)	27.1±5.2	28.0±4.2	27.5±4.8	0.50
Female gender	42 (40.8%)	21 (27.3%)	63 (35.0%)	0.06
Arterial hypertension	71 (68.9%)	61 (79.2%)	132 (73.3%)	0.12
COPD	11 (10.7%)	10 (13.0%)	21 (11.7%)	0.63
Creatinine, mg·l ⁻¹	10.1 [8.4-12.1]	10.9 [8.4-12.9]	10.3 [8.4-12.3]	0.14
Preoperative Hb, gr·dL ⁻¹	13.7 [12.6-14.6]	14.1 [13.0-14.8]	13.8 [12.8-14.6]	0.20
Preoperative LVEF				
Good (>50%)	81 (78.6%)	64 (83.1%)	145 (80.6%)	0.51
Moderate (31-50%)	18 (17.5%)	12 (15.6%)	30 (16.7%)	
Poor (20-30%)	4 (3.9%)	1 (1.3%)	5 (2.8%)	
Left atrial volume indexed (mL/m ²)	23.3 [15.7-31.9]	28.6[19.3-36.4]	25.2[17.0-34.5]	0.015
NHYA functional status III or IV	37(35.9)	23(29.9)	60(33.3)	0.39
Diabetes				0.060
None	75 (72.8%)	52 (67.5.6%)	127 (70.6%)	
Non Insulin-dependent	19 (18.4%)	23 (29.9%)	42 (23.3%)	
Insulin-dependent	9 (8.7%)	2 (2.6%)	11 (6.1%)	
Severe pulmonary hypertension (>55 mmHg)	4 (3.9%)	1 (1.3%)	5 (2.8%)	0.19
Extracardiac arteriopathy	11 (10.7%)	19 (24.7%)	30 (16.7%)	0.01

Previous TIA/Stroke	6(5.9)	6(7.9)	12 (6.7)	0.60
Associated CABG	39(37.9)	26(33.8)	65(36.1)	0.52
Urgent surgery	6 (5.8%)	5 (6.5%)	11 (6.1%)	0.85
CPB duration, min	93.3±29.2	96.4±33.6	94.6±31.1	0.50
Aortic cross clamp duration, min	69.4±22.9	72.9±28.7	70.9±25.5	0.36
Predicted mortality, EuroSCORE II	2.2 (1.1-3.7)	2.1 (1.3-4.1)	2.2 (1.2-3.8)	0.36

Data are presented as mean ± sd, median [25th percentile - 75th percentile], or count(percent). POAF, Postoperative Atrial Fibrillation; y, Years; BMI, Body Mass Index; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Hb, Hemoglobin; LVEF, Left Ventricular Ejection Fraction; NYHA; New York Heart Association; TIA, Transient Ischemic Attack; CABG, Coronary Artery Bypass Grafting; CPB, Cardiopulmonary Bypass;

Table 2: Preoperative plasma levels of biomarkers

	No POAF 103 (57.2%)	POAF 77 (42.8%)	P value
NT-proBNP (ng/mL)	487 [201-1252]	561 [297-1618]	0.10
Galectine 3 (ng/ml)	15 [12-18]	16 [13-20]	0.12
sST2 (ng/mL)	26 [19-33]	22 [18-31]	0.15
GDF-15 (ng/mL)	1169 [805-1584]	1250 [904-1726]	0.20

Data are presented as median [25th percentile - 75th percentile]. POAF, Postoperative Atrial Fibrillation; NT-proBNP, N-terminal pro B-type natriuretic peptide; sST2, soluble isoform of suppression of tumorigenicity 2; GDF-15, Growth Differentiation Factor 15.

Table 3: Independent predictors of POAF in multivariable logistic regression analysis

	OR(95%CI)	P value	aOR (95%CI)	P value
Age, y	1.05 (1.02-1.08)	0.004	1.04 (1.01-1.08)	0.02
Female Gender	0.54 (0.29-1.03)	0.06	0.52 (0.24-1.11)	0.09
Extracardiac arteriopathy	2.7 (1.22-6.17)	0.02	1.7 (0.68-4.08)	0.26
Hypertension	1.7 (0.86-3.43)	0.13	1.13 (0.53-2.42)	0.75
Preoperative Creatinine (mg·l ⁻¹)	1.12 (1.01-1.25)	0.04	1.05 (0.92-1.21)	0.47
LA volume index (mL)	1.02 (1.00-1.03)	0.01	1.02 (1.00-1.05)	0.05
Severe pulmonary Hypertension	0.33 (0.04-2.97)	0.32	-	-
NT-proBNP (ng/mL)	1.00 (1.00-1.00)	0.52	-	-
Galectin 3 (ng/ml)	1.05 (1.00-1.11)	0.07	1.03 (0.97-1.10)	0.37
sST2 (ng/mL)	1.00 (0.99-1.01)	0.42	-	-

aOR, adjusted Odds Ratio; 95%CI, 95% Confidence Interval. LA, Left Atrium; NT-proBNP, N-terminal pro B-type natriuretic peptide; sST2, soluble isoform suppression of tumorigenicity

Table 4: Temporal classification of POAF and biomarker levels

	Paroxysmal (≤ 7 days) N:33 (42.0%)	Persistent (> 7 days) N=43 (56.8%)	Could not be defined N=1 (1.1%)	P Value
NT-proBNP (ng/mL)	462.0 [385.0-1267.0] 14.1	652.0 [210.0-2258.0] 16.2	244.0 [244.0-244.0] 74.4	0.57
Galectine 3 (ng/mL)	[11.7-20.9] 22.1	[13.5-19.4] 21.1	[74.4-74.4] 27.4	0.18
ST2 (ng/mL)	[17.3-30.8] 1132.0	[17.8-33.2] 1298.5	[27.4-27.4] 797.0	0.83
GDF15 (ng/mL)	[821.0-1542.0]	[946.0-1811.0]	[797.0-797.0]	0.18

Data are presented as median [25th percentile - 75th percentile]. POAF, Postoperative Atrial Fibrillation; NT-proBNP, N-terminal pro B-type natriuretic peptide; sST2, soluble isoform of suppression of tumorigenicity 2; GDF-15, Growth Differentiation Factor 15.

References

1. Vervoort D, Lee G, Ghandour H, Guetter CR, Adreak N, Till BM, et al. Global Cardiac Surgical Volume and Gaps: Trends, Targets, and Way Forward. *Ann Thorac Surg Short Rep*. 1 juin 2024;2(2):320-4.
2. Gaudino M, Di Franco A, Rong LQ, Piccini J, Mack M. Postoperative atrial fibrillation: from mechanisms to treatment. *Eur Heart J*. 21 mars 2023;44(12):1020-39.
3. Benedetto U, Gaudino MF, Dimagli A, Gerry S, Gray A, Lees B, et al. Postoperative Atrial Fibrillation and Long-Term Risk of Stroke After Isolated Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*. 6 oct 2020;142(14):1320-9.
4. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E, Brown M, Rich JB, et al. Postoperative Atrial Fibrillation Significantly Increases Mortality, Hospital Readmission, and Hospital Costs. *Ann Thorac Surg*. 1 août 2014;98(2):527-33.
5. Hravnak M, Hoffman LA, Saul MI, Zullo TG, Whitman GR. Resource utilization related to atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Crit Care*. 2002;
6. Gibbison B, Murphy G, O'Brien B, Pufulete M. An Update on Guidelines to Prevent and Manage Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery and a Survey of Practice in the UK. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. juill 2024;S1053077024005032.
7. Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, Cottini M, Piffaretti G, Saccocci M, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score. *J Am Heart Assoc*. 24 mars 2014;3(2):e000752.
8. Pandey A, Okaj I, Ichhpuniani S, Tao B, Kaur H, Spence JD, et al. Risk Scores for Prediction of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiol*. 15 déc 2023;209:232-40.

9. Thet MS, Hlwar KE, Thet KS, Han KPP, Oo AY. Preoperative B-Type Natriuretic Peptides to Predict Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* janv 2024;33(1):23-32.
10. King M, Stambulic T, Kirupaharan S, Baranchuk A, Rabinovich GA, Payne D, et al. Galectin-3 as a Predictor of Post Cardiac Surgery Atrial Fibrillation: A Scoping Review. *Curr Probl Cardiol.* oct 2022;47(10):101314.
11. Wozolek A, Jaquet O, Donneau AF, Lancellotti P, Legoff C, Cavalier E, et al. Cardiac Biomarkers and Prediction of Early Outcome After Heart Valve Surgery: A Prospective Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* mars 2022;36(3):862-9.
12. Thet MS, Hlwar KE, Thet KS, Han KPP, Oo AY. Preoperative B-Type Natriuretic Peptides to Predict Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* janv 2024;33(1):23-32.
13. Matsuura K, Mogi K, Sakurai M, Kawamura T, Misue T, Hatakeyama I, et al. Preoperative high N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level can predict the incidence of postoperative atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia.* 2013;19(5):375-81.
14. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Rae D, McNeilly JD, Gibson G, et al. Use of preoperative natriuretic peptides and echocardiographic parameters in predicting new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a prospective comparative study. *Am Heart J.* août 2009;158(2):244-51.
15. Zhou YM, Li MJ, Zhou YL, Ma LL, Yi X. Growth differentiation factor-15 (GDF-15), novel biomarker for assessing atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation and rheumatic heart disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):21201-7.

16. Bouchot O, Guenancia C, Kahli A, Pujos C, Malapert G, Vergely C, et al. Low Circulating Levels of Growth Differentiation Factor-15 Before Coronary Artery Bypass Surgery May Predict Postoperative Atrial Fibrillation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* oct 2015;29(5):1131-9.
17. Nortamo S, Ukkola O, Lepojärvi S, Kenttä T, Kiviniemi A, Juntila J, et al. Association of sST2 and hs-CRP levels with new-onset atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 1 déc 2017;248:173-8.
18. Hammer A, Marka F, Baumer U, Hofer F, Kazem N, Koller L, et al. Soluble ST2 is associated with postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery in postmenopausal women. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 15 juill 2024;561:119815.
19. King M, Stambulic T, Kirupaharan S, Baranchuk A, Rabinovich GA, Payne D, et al. Galectin-3 as a Predictor of Post Cardiac Surgery Atrial Fibrillation: A Scoping Review. *Curr Probl Cardiol.* oct 2022;47(10):101314.
20. Mladenović N, Zdravković R, Velicki L, Drljević-Todić V, Todić M, Maletin S, et al. Significance of Galectin-3 and N-terminal pro b-type natriuretic peptide in the prediction of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Med Biochem.* 15 juin 2024;43(4):397-405.
21. Richter B, Koller L, Hofer F, Kazem N, Hammer A, Silbert BI, et al. Galectin-3 is an independent predictor of postoperative atrial fibrillation and survival after elective cardiac surgery. *Heart Rhythm.* nov 2022;19(11):1774-80.
22. Khan MS, Yamashita K, Sharma V, Ranjan R, Selzman CH, Dosdall DJ. Perioperative Biomarkers Predicting Postoperative Atrial Fibrillation Risk After Coronary Artery Bypass Grafting: A Narrative Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* juill 2020;34(7):1933-41.

23. O'Brien B, Campbell NG, Allen E, Jamal Z, Sturgess J, Sanders J, et al. Potassium Supplementation and Prevention of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. JAMA. 24 sept 2024;332(12):979-88.

8. PARTIE II: Contribution à l'étude de la faisabilité de l'extubation immédiate dans le cadre d'un protocole de réhabilitation améliorée après chirurgie cardiaque

8.1.1. Introduction

Comme nous l'avons décrit ci-avant, les délais d'arrêt des sédations, de réveil et d'extubation du patient constituent l'un des aspects primordiaux de ces protocoles. L'association entre le maintien d'une ventilation mécanique prolongée après une chirurgie cardiaque et un devenir postopératoire défavorable est reconnue depuis longtemps.²¹⁷ Dans une méta-analyse récente, la comparaison entre différents délais d'extubation met en évidence un allongement de la durée de séjour en USI, une augmentation du risque de complications ainsi qu'une surmortalité en cas d'extubation tardive.²¹⁸ En comparaison avec une extubation tardive, l'extubation précoce mais toujours aux soins intensifs n'augmente pas le risque de réintubation, de saignement excessif, d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'insuffisance rénale aiguë, de sepsis ou de mortalité.^{32,219,220} Les taux de reprises chirurgicales et de complications respiratoires ne semblent pas non plus impactés par l'extubation précoce.²²¹

La préservation de la stabilité sternale chez les patients opéré par mini-thoracotomies ainsi que la nécessité de changer la sonde d'intubation en fin d'intervention en cas de prolongation de la ventilation mécanique ont conduit certains d'entre nous à proposer une extubation immédiate au bloc opératoire aux patients opérés par ces voies d'abord.^{222,223}

Après environ deux ans, il nous est apparu opportun d'investiguer de manière rétrospective la sécurité liée cette pratique de l'extubation immédiate après cette chirurgie cardiaque en comparant les patients extubés en USI et les patients extubés au bloc opératoire. Ces données ont aussi permis de rechercher certains avantages potentiels en lien avec l'extubation immédiate, tels qu'une éventuelle réduction des besoins en remplissage liquidien et/ou en médicaments

vasopressives ainsi qu'une éventuelle réduction des durées de séjour en USI et/ou en milieu hospitalier.

8.1.2. Matériel et Méthodes

Par souci de clarté, nous avons choisi de ne reprendre dans ce chapitre que les données et résultats principaux liés à cette étude. L'ensemble des détails de l'étude est présenté dans l'article, en annexe (Annexe 3) de ce chapitre.

Conception et patients

L'étude décrite dans ce chapitre est une étude rétrospective réalisée au CHU de Liège. Sa réalisation a été approuvée par le Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège (Ref 2020/303). Les patients inclus dans cette étude sont des patients opérés d'une chirurgie valvulaire isolée par mini-thoracotomie, entre janvier 2016 et août 2021. Les critères d'exclusion étaient la chirurgie combinée et/ou de reprise, la chirurgie de pontages aortocoronariens ou tout autre type de procédure non valvulaire. De plus, les patients ayant nécessité des transfusions de plaquettes et/ou de plasma frais congelés, par suite de la survenue d'un saignement excessif en cours de procédure, ont été exclus.

Prise en charge clinique

Comme décrit dans l'introduction, une différence de pratique au sein de notre équipe a permis la création de deux groupes de patients que nous avons ensuite comparés. En effet, au cours des premières années, une partie seulement de notre équipe pratiquait l'extubation immédiate. Dans la mesure où les patients nous sont confiés de manière aléatoire lors de la réalisation du programme opératoire, nous avons considéré qu'il était acceptable de comparer les patients extubés immédiatement avec ceux extubés aux soins intensifs.

En cas d'extubation au bloc opératoire, des critères stricts ont été utilisés afin de standardiser la procédure : récupération d'une respiration spontanée avec une fréquence respiratoire $>10 \text{ min}^{-1}$ et un volume courant $>6 \text{ mL kg}^{-1}$, réponse orientée à une commande verbale, pertes sanguines $<200 \text{ mL}$ entre la fermeture cutanée et l'extubation et récupération complète de la relaxation musculaire

(rapport d'amplitude entre la quatrième et la première réponse à une stimulation supra-maximale en train de 4 > 0,9).

Critères d'évaluation et données

Le **critère d'évaluation principal** était la proportion de patients ayant présenté une complication respiratoire postopératoire durant l'ensemble du séjour intrahospitalier. Sous le terme de "complications respiratoires" étaient regroupés la nécessité de ventilation non-invasive (VNI), d'une nouvelle intubation trachéale ou la survenue d'une pneumonie postopératoire.

Les **critères d'évaluation secondaires** étaient la survenue d'une FAPO *de novo*, les doses d'inotropes et de vasopresseurs nécessaires durant la période postopératoire ainsi que leurs durées d'utilisation, la balance hydrique durant les 24 premières heures postopératoires, les durées de séjour en USI et intrahospitalière ainsi que la mortalité à 30 jours.

L'ensemble de ces données a été extrait des dossiers médicaux informatisés ainsi que des rapports d'anesthésie des patients.

Analyses statistiques

Nous avons initialement utilisé une régression logistique binaire afin de rechercher une association entre la stratégie d'extubation et la survenue de complications respiratoires postopératoires. Par la suite, les caractéristiques relatives aux patients et aux procédures qui différaient significativement entre les 2 groupes ont été introduites dans un modèle de régression multivariable, en tant que facteurs confondants. L'EuroSCORE II a également été introduit dans le modèle en raison de son association avec la morbidité postopératoire précoce.

L'existence d'une association entre la stratégie d'extubation et les critères d'évaluation secondaires a été évaluée au moyen de régressions logistiques multivariées ou de modèles de COX en fonction de la nature du critère évalué.

Nous avons également réalisé deux analyses de sensibilité. La première analyse de sensibilité a consisté à réitérer l'analyse principale après avoir exclu les patients intubés de manière prolongée (durée de ventilation > P75 de la durée de ventilation dans le groupe extubation en USI). Nous avons en effet émis l'hypothèse que ces patients ont présenté une complication postopératoire précoce et n'étaient pas éligibles à une extubation immédiate. La seconde analyse de sensibilité a consisté en une comparaison des patients extubés immédiatement avec les patients extubés en USI après les avoir appariés sur la base d'un score de propension. Ce score a été calculé à partir de l'ensemble des variables prédictives de l'extubation immédiate.

8.1.3. Résultats

Durant la période de l'étude, 369 patients ont bénéficié d'une intervention de chirurgie valvulaire par mini-thoracotomie dans notre centre. Parmi eux, 75 ont été exclus et 294 patients ont finalement été retenus pour les analyses, dont 186 patients (63%) ont été extubés immédiatement et 108 (37%) extubés en USI.

Les caractéristiques préopératoires des patients étaient similaires dans les deux groupes (Annexe 3, Table 1). En revanche, il y avait des différences significatives concernant les caractéristiques liées à la procédure chirurgicale : les temps de CEC et de clampage aortique étaient significativement plus longs dans le groupe de patients extubés en USI ($p=0,01$ et $p=0,04$, respectivement). Dans ce même groupe, le recours à l'hypothermie peropératoire était aussi plus fréquent ($p<0,001$). Les techniques utilisées pour l'analgésie postopératoire des patients différaient quelque peu entre les groupes : les patients extubés au bloc opératoire avaient préférentiellement bénéficié d'un bloc des érecteurs du rachis alors que les patients extubés en USI avaient plus fréquemment reçu une injection intrathécale de morphine ou une analgésie par voie intraveineuse exclusive ($p<0,001$) (Annexe 3, Table 2).

Le critère d'évaluation principal a été observé chez 20 patients (18,5%) du groupe "extubation en USI" et 26 patients (14%) du groupe « extubation immédiate » ($p=0,3$). Après ajustement pour les facteurs confondants cités précédemment, **aucune association n'a été observée entre la stratégie d'extubation et la survenue de complications respiratoires postopératoires** (OR ajusté=0,84 ; IC 95=0,4-1,77 ; $p=0,64$).

En ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires, **l'extubation immédiate était significativement associée à une réduction du risque de pneumonie postopératoire, de recours à la noradrénaline et de mortalité à 30 jours. A contrario, aucune association n'a été observée entre la stratégie d'extubation et l'incidence de réintubation, d'utilisation de la VNI et de FAPO de novo**. La balance hydrique cumulée durant les 24 premières heures postopératoires ainsi que les probabilités de sortie de l'USI et de l'hôpital n'ont pas été influencées par la stratégie d'extubation (Annexe 3, Table 3 et Figure 2).

Les résultats des analyses de sensibilité étaient concordants avec ceux de l'analyse principale.

La médiane (P25-P75) de la durée de ventilation postopératoire des patients extubés en USI était de 6 (5-8) heures. Pour la première analyse de sensibilité, les patients extubés plus de 8 heures après la fin de la chirurgie ont donc été exclus. Les 186 patients extubés immédiatement ont ensuite été comparés aux 81 patients extubés en USI endéans les 8 premières heures postopératoires. Parmi eux, 26 (14%) patients extubés au bloc opératoire et 9 (11,1%) patients extubés en USI ont présenté au moins une complication respiratoire ($p=0,52$). Après ajustement pour les facteurs confondants ainsi que pour l'EuroSCORE II, dans ce sous-groupe de patients, **aucune association n'a été observée entre le risque de complication respiratoire postopératoire et la stratégie d'extubation** (OR ajusté=1,53 ; IC 95=0,63-3,75 ; $p=0,35$) (Annexe 3, Table 4).

Dans la seconde analyse de sensibilité, 76 patients extubés immédiatement ont pu être appariés à 76 patients extubés en USI. L'ensemble des caractéristiques était similaire au sein des 2 groupes, hormis le diabète insulino-dépendant, légèrement plus fréquent dans le groupe de patients extubés en USI. Dans ce sous-groupe de patients appariés, 13 patients (17,1%) extubés en USI et 14 patients (18,4%) extubés immédiatement ont présenté des complications respiratoires. **Aucune association significative n'a donc été décelée entre la stratégie d'extubation et la survenue de complications respiratoires** ($p=0,62$). Cette analyse n'a pas mis en évidence de différence significative de mortalité à 30 jours entre les 2 groupes ($p=0,56$). Par ailleurs, aucun des patients atteints de diabète insulino-dépendant n'a présenté de complication respiratoire postopératoire ni n'est décédé dans les 30 jours suivant la chirurgie.

8.1.4. Discussion

La principale observation de cette étude est que l'extubation immédiate après chirurgie valvulaire par voie mini-invasive n'est pas associée à une incidence majorée de complications respiratoires postopératoires. En outre, l'incidence de pneumonie postopératoire et les besoins en médicaments vasopresseurs étaient moindres dans le groupe des patients extubés au bloc opératoire.

Ces résultats s'ajoutent aux données existantes qui supportent la sécurité de l'extubation immédiate après chirurgie cardiaque. Ils suggèrent même, sans pouvoir l'affirmer de façon définitive pour des raisons méthodologiques, que l'extubation immédiate pourrait être associée à une réduction du risque de pneumonie postopératoire. Quoi qu'il en soit, l'extubation ultra précoce cadre parfaitement avec la philosophie des programmes de RAC largement évoqués précédemment et qui ont pour objectif de faciliter la récupération postopératoire des patients.

Un des avantages de l'extubation immédiate est qu'elle permet d'éviter le recours à la sédation postopératoire. Les molécules sédatives les plus couramment utilisées ont des propriétés vasodilatatrices et, par conséquent, hypotensives. Dès lors, leur usage impose régulièrement l'utilisation de drogues vasopresseurs et de bolus liquidiens pour contrer ces effets. Or, tant l'usage de médicaments vasoactifs que les bolus liquidiens ont été associés à un pronostic défavorable après une chirurgie chez l'adulte. En effet, la méta-analyse de Messmer et col. montre une association significative entre la surcharge hydrique et l'augmentation de la mortalité chez les patients critiques, et ce notamment dans le sous-groupe des patients chirurgicaux.²²⁴ Par ailleurs, il a été démontré qu'il existe un lien entre l'usage de noradrénaline²²⁵ et la survenue de FAPO. Notre étude a permis de montrer une association entre l'arrêt de la sédation et l'extubation immédiate et une diminution significative des besoins en noradrénaline. Cette observation concorde avec les résultats obtenus par Bianchi et col., bien que la population de patients étudiée soit différente.²²⁶ Nonobstant, aucune différence n'a été trouvée entre les groupes concernant les potentielles complications en lien avec l'utilisation de vasopresseurs, telle que l'incidence de FAPO *de novo*. Par

ailleurs, aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes concernant la balance hydrique durant les 24 premières heures postopératoires.

Notre étude ne met pas en évidence d'association entre la stratégie d'extubation et les durées de séjour intrahospitalier et en USI. Ces résultats sont en contradiction avec ceux de deux autres travaux qui ont montré une réduction des durées de séjour en USI et à l'hôpital dans le groupe des patients extubés immédiatement.^{227,228} L'origine la plus probable de cette différence est la taille d'échantillon. En effet, ces deux études ont inclus des collectifs beaucoup plus importants et ont donc une puissance statistique largement supérieure à celle de notre étude. En effet, si l'on observe attentivement nos courbes de probabilité de sortie de l'USI et de l'hôpital, il existe une tendance favorable au groupe « extubation immédiate » qui aurait pu devenir statistiquement significative avec un plus grand collectif. Il faut aussi ajouter le fait que de nombreux facteurs liés à l'organisation et aux pratiques du centre influencent les durées de séjour en USI et à l'hôpital. Ces éléments compliquent l'analyse de la relation entre l'introduction d'une modification de la pratique clinique et ces durées.

Un autre résultat intéressant de cette étude est la différence de mortalité à 30 jours entre les deux groupes. Cependant, il convient de rappeler que le nombre d'événements est faible et que ce résultat doit être considéré avec la plus grande prudence, car il est statistiquement peu robuste. La différence de mortalité à 30 jours disparaît d'ailleurs dans les analyses de sensibilité. Il est toutefois intéressant de noter que deux travaux récents et incluant un nombre beaucoup plus important de patients ont abordé cette question. Une première étude réalisée par Teman et col. met en évidence une mortalité postopératoire significativement plus basse dans le groupe de patients extubés au bloc opératoire, dans une cohorte de 36 298 patients.²²⁹ *A contrario*, l'autre étude incluant 95 982 patients, menée par Etchill et col., montre une augmentation de la mortalité dans le groupe de patients extubés immédiatement.²³⁰ Le fait que les résultats de ces deux grandes études récentes soient contradictoires alimente le débat concernant la place de l'extubation immédiate après la chirurgie cardiaque. Il apparaît de plus en plus clair que, s'il existe un bénéfice à l'extubation immédiate, il est restreint à des patients bien sélectionnés. Les antécédents du patient, l'approche chirurgicale et le déroulement de l'intervention sont probablement des éléments essentiels dont il faut tenir compte dans le choix ou non de l'extubation immédiate. Les différences entre la population de patients étudiée par Teman et col. et celle étudiée par Etchill et

col. renforcent cette impression.²³¹ En effet, dans l'étude de Teman et col., la majorité des patients inclus a bénéficié d'une chirurgie par abord mini-invasif. Ceci est cohérent avec les résultats de notre travail et suggère peut-être que cette population pourrait être particulièrement adaptée à une extubation immédiate. Un autre aspect important qu'il faut considérer est la variabilité des pratiques entre les centres. Ainsi, Etchill et col. soulignent que les centres peu familiers avec l'extubation immédiate obtiennent des résultats moins favorables que ceux qui en ont une pratique régulière. Ainsi, l'un des facteurs déterminants de la réussite de cette stratégie semble résider dans l'environnement institutionnel, et notamment dans la fréquence et la qualité de sa mise en œuvre. Dans cette optique, l'élaboration et l'application de protocoles standardisés, reposant sur des critères de sélection rigoureux, apparaissent également comme des éléments clés pour optimiser les résultats.^{36,232}

Enfin, il nous est apparu important de vérifier que l'extubation immédiate, qui est inévitablement associée à davantage de mouvement du patient et à des fluctuations hémodynamiques, n'augmentait pas le risque de saignement excessif. Bien que nos résultats ne puissent pas nécessairement être considérés comme définitifs à cet égard, ils apparaissent néanmoins rassurants.

Notre étude présente un certain nombre de limites dont la principale est sans doute son caractère rétrospectif. Il est probable que les patients considérés comme « plus à risque » ou dont la chirurgie s'est avérée compliquée n'aient pas été retenus comme candidats à l'extubation immédiate, ce qui introduit potentiellement un biais de sélection. Le fait que les durées de CEC et de clampage aortique soient plus longues et que le recours à l'hypothermie soit plus fréquent dans le groupe des patients extubés en USI renforce cette hypothèse. Néanmoins, les analyses statistiques ont été ajustées pour prendre en compte ces différences entre les groupes et tenter « d'isoler » l'effet de l'extubation immédiate sur le risque de complications respiratoires. En outre, nous avons réalisé deux analyses de sensibilité dont les résultats corroborent ceux de l'analyse principale.

La deuxième limite la plus importante de notre travail est la taille de l'échantillon qui reste limitée au regard du critère d'évaluation principal. Nous n'avons d'ailleurs pas procédé à un calcul formel de taille d'échantillon avant d'entreprendre l'analyse de ces données. Même si cela peut sembler

discutable, il était essentiel pour nous, après quelques années de pratique de l'extubation immédiate par certains membres de l'équipe seulement, d'en évaluer la sécurité. Nous avons donc décidé d'analyser l'ensemble des données disponibles. Nous avons d'ailleurs envisagé de procéder à une analyse de non-infériorité, une approche méthodologiquement plus robuste qui aurait renforcé la valeur scientifique de l'étude. La taille limitée de l'échantillon disponible n'était malheureusement pas adaptée à ce type d'analyse. Elle nous permet simplement de conclure que l'extubation immédiate n'augmente pas le risque de complication respiratoire de plus de 13%. Par conséquent, les résultats présentés doivent être considérés comme exploratoires et intégrés au reste des données disponibles dans la littérature concernant l'extubation immédiate après chirurgie cardiaque. La réalisation d'une étude prospective randomisée contrôlée et multicentrique fournirait le meilleur niveau de preuve possible quant à la sécurité et le bénéfice éventuel de l'extubation immédiate. Il est malheureusement peu probable qu'elle soit un jour organisée en raison des contraintes logistiques et financières imposées par ce type de travail, mais aussi et surtout de la difficulté à randomiser les patients. En effet, ceci reviendrait à imposer la ventilation postopératoire à des patients opérés dans des centres où l'extubation immédiate est la règle et constituerait donc en quelques sorte un retour en arrière qu'il paraît difficile de faire accepter aux équipes soignantes qui ont adopté la pratique de l'extubation immédiate.

En conclusion, bien que préliminaires, ces résultats suggèrent que l'extubation immédiate après chirurgie cardiaque mini-invasive n'augmente pas le risque de complications respiratoires et diminue les besoins en vasopresseurs. Elle pourrait contribuer à diminuer le risque de pneumonie postopératoire sans toutefois impacter favorablement les autres critères d'évaluation.

8.1.5. Annexe 3

Article original :

On-table Extubation After Minimally Invasive Cardiac Surgery : A Retrospective Observational Pilot Study

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia - 2023



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia

journal homepage: www.jcvaonline.com



Original Article

On-table Extubation After Minimally Invasive Cardiac Surgery: A Retrospective Observational Pilot Study

Océane Jaquet, MD^{*,1}, Laura Gos, MD^{*}, Philippe Amabili, PhD^{*},
Anne-Françoise Donneau, PhD[†], Manuel Azevedo Mendes, MD^{*},
Vincent Bonhomme, PhD^{*,‡}, Vincent Tchana-Sato, PhD[§],
Grégory A. Hans, PhD^{*}

^{*}Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Liege University Hospital, Liege, Belgium

[†]Department of Public Health, University of Liege, Liege, Belgium

[‡]Anesthesia and Perioperative Neuroscience Laboratory, GIGA-Consciousness Thematic Unit, GIGA-Research, Liege University, Liege, Belgium

[§]Department of Cardiovascular Surgery, Liege University Hospital, Liege, Belgium

Objective: To assess the safety of “on-table” extubation after minimally-invasive heart valve surgery.

Design: A single-center retrospective observational study.

Setting: At a tertiary referral academic hospital.

Participants: Patients who underwent nonemergent isolated heart valve surgery through a minithoracotomy approach between January 2016 and August 2021.

Intervention: All patients were treated by 1 of the 6 cardiac anesthesiologists of the hospital. Only some of them practiced “on-table” extubation, and the outcome of patients extubated “on-table” was compared to those extubated in the intensive care unit (ICU).

Measurement and Main Results: The primary outcome was the occurrence of any postoperative respiratory complication during the entire hospital stay. Secondary outcomes included the use of inotropes and vasopressors, *de novo* atrial fibrillation, and lengths of stay in the ICU and the hospital. A total of 294 patients met inclusion criteria, of whom 186 (63%) were extubated “on-table.” Cardiopulmonary bypass duration was significantly longer, and moderate intraoperative hypothermia was significantly more frequent in patients extubated in the ICU. After adjustment for these confounders and for the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) II using a multivariate logistic model, no association was found between the extubation strategy and postoperative pulmonary complications (adjusted odds ratio = 0.84; 95% CI = 0.40–1.77; *p* = 0.64). “On-table” extubation was associated with a lower risk of postoperative pneumonia and fewer vasopressors requirements.

Conclusion: “On-table” extubation was not associated with an increased incidence of respiratory complications. A randomized controlled trial is warranted to confirm these results and determine whether “on-table” extubation offers additional benefits.

© 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

THE ASSOCIATION between prolonged mechanical ventilation after adult cardiac surgery and adverse postoperative outcomes has long been recognized. This recognition has led to the development of “fast-track cardiac anesthesia,” which aims at reducing the duration of postoperative mechanical ventilation and, thereby, costs and complications.^{1–4} These

programs have proven to be safe and effective, and current guidelines recommend extubation within 6 hours after adult cardiac surgery.^{5,6} However, the optimal duration of mechanical ventilation after adult cardiac surgery remains unknown, and it is plausible that shorter durations of postoperative ventilation or “on-table” extubation result in better outcomes. The feasibility of “on-table” extubation was first reported in 1980 after pediatric cardiac surgery.⁷ Since then, the approach has been more widely adopted, and is deemed safe and beneficial in this patient population despite the persistent need for an adequately powered randomized controlled trial.⁸ On the contrary,

¹Address correspondence to Dr. Océane Jaquet, MD, Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Liege University Hospital, Avenue de l'Hôpital, 1, 4000 Liège, Belgium.

E-mail address: oceane.jaquet@chuliege.be (O. Jaquet).

<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.07.037>

1053-0770/© 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

“on-table” extubation after adult cardiac surgery remains an uncommon practice,^{9–11} and many initial experiences were reported after off-pump coronary artery bypass graft surgery.^{12,13}

Isolated heart valve surgery is now increasingly performed via mini-thoracotomy. This smaller incision reduces the surgical trauma, preserves sternal stability, and may, therefore, contribute to facilitating postoperative recovery. Accordingly, a recent meta-analysis confirmed that minimally invasive cardiac surgery was associated with a shorter duration of postoperative ventilation and intensive care unit (ICU) length of stay compared with conventional sternotomy.¹⁴ These advantages led some cardiac anesthesiologists at the authors’ center to practice “on-table” extubation in patients undergoing minimally invasive cardiac surgery procedures. Although this became increasingly popular among surgeons, all team members did not feel comfortable with the practice of “on-table” extubation.

The authors, therefore, decided to retrospectively investigate the safety of “on-table” extubation after minimally invasive cardiac surgery. They also sought to identify potential advantages of “on-table” extubation, including reduced fluid and vasopressors requirements and decreased lengths of ICU and hospital stays.

Material and Methods

Patients and Study Design

The authors’ local ethics committee (Comité d’éthique Hospital-facultaire de Liège, Ref 2020/303, Chairperson: Pr. Vincent Seutin) approved this single-center retrospective observational study, and gave a waiver of informed consent. Adult patients who underwent isolated heart valve surgery performed through a minithoracotomy approach at the authors’ center between January 2016 and August 2021 were considered for participation in this study. Exclusion criteria were combined surgery, redo surgery, isolated coronary artery bypass graft surgery, other nonvalvular procedures, and excessive bleeding, defined as the need for intraoperative transfusion of fresh frozen plasma or platelet concentrates. Procedures performed in an emergency setting were not considered. This manuscript follows the applicable EQUATOR (Enhancing the QUality and Transparency Of health Research) guidelines.

Clinical Management and Exposure of Interest

All procedures were performed under general anesthesia administered by 1 of the 6 cardiac anesthesiologists at the authors’ center. These anesthesiologists performed >50 on-pump cases a year, and most of them were fellowship-trained in cardiac anesthesia. Before the induction of general anesthesia and without a contraindication, an intrathecal injection of 4 μ g/kg of morphine or an ultrasound-guided unilateral erector spinae plane block was performed. Ropivacaine 0.5%, 20 mL, added with epinephrine, 5 μ g/mL, was used for the block.

Target-controlled propofol and sufentanil infusions were used to induce and maintain general anesthesia. The effect-site concentration of propofol was adjusted to maintain the state entropy of the electroencephalogram (GE Entropy, GE Healthcare, Belgium) <60, whereas sufentanil was titrated according to hemodynamic response to surgical stimulation. After losing consciousness and until the end of the surgery, the neuromuscular function was monitored every 60 seconds using the M-NMT (Datex-Ohmeda, GE Healthcare). A bolus of rocuronium, 0.9 mg/kg, was administered before orotracheal intubation. Additional doses of 0.15 mg/kg were administered to maintain the number of responses to a train-of-four stimulation ≤ 2 until separation from cardiopulmonary bypass. A bolus of acetaminophen, 1 g, and tramadol, 1 mg/kg, were intravenously administered 30 minutes before tracheal extubation. Intravenous piritramide was then titrated as necessary to achieve a numeric rating scale for pain ≤ 3 out of 10.

The 3 younger anesthesiologists of the team started extubating patients “on-table” after procedures performed through a minithoracotomy approach. Since the patients were assigned randomly to one of the cardiac anesthesiologists, and only some of them practiced “on-table” extubation, the outcomes of patients extubated “on-table” could be compared to those of patients extubated in the ICU.

The following criteria were used in case of “on-table” extubation: spontaneous breathing with respiratory rate >10 breaths/min and tidal volume >6 mL/kg, orientated response to verbal command, blood loss <200 mL since skin closure, and full recovery from neuromuscular blockade defined as a train-of-four ratio >0.9. Patients were then transferred to the ICU with supplemental oxygen administered through a face mask with a reservoir or nasal cannula to maintain the peripheral oxygen saturation >95%.

Patients who were not extubated “on-table” were transferred to the ICU ventilated and sedated using continuous infusions of propofol (2.5 mg/kg/h) and sufentanil (0.1 μ g/h). According to local procedures, they were extubated within 6-to-8 hours based on criteria similar to those applied to the “on-table” extubation group. Postoperative hypotension was first investigated for fluid responsiveness using pulse-pressure variation or passive leg-raising maneuvers. In case of persistent hypotension after correction of hypovolemia, an echocardiogram was performed to assess the systolic function of both ventricles and to rule out tamponade. When needed, inotropes and/or vasopressors were introduced according to the results.

Patients were discharged normally from ICU on postoperative day 2 provided that they met the following criteria: hemodynamic stability with no support, rhythmic autonomy, absence of respiratory support other than 2 L of oxygen administered through a nasal cannula, stable kidney function with preserved urinary output, and absence of neurologic complication, including recent stroke (<48 hours) or delirium.

Outcome and Measures

The primary outcome was the proportion of patients suffering a postoperative respiratory complication any time during

the postoperative hospital stay. Respiratory complications were defined as the need for noninvasive ventilation, reintubation, or postoperative pneumonia. The criteria of the United States Centers for Disease Control and Prevention were applied for the diagnosis of postoperative pneumonia.¹⁵ Secondary outcome measures included the incidence of *de novo* atrial fibrillation, doses and duration of vasopressors and inotropes requirements, cumulated fluid balance during the first 24 postoperative hours, lengths of stay in the ICU and the hospital, and 30-day mortality. Patient and procedure characteristics and outcome measures were retrieved directly from the authors' institutional electronic patient records and anesthetic charts.

Statistical Analyses

The distribution of continuous variables was assessed using histograms and the Shapiro-Wilk test. These variables are summarized as mean $\pm$ SD or median (IQR) as appropriate. Categorical data are expressed as count (percent). Continuous data were compared between groups using the Student's *t* test or the Mann-Whitney *U* test, whereas categorical data were compared using the chi-square test.

Primary Outcome

A multivariate logistic regression model was used to assess the association between the extubation strategy and the incidence of respiratory complications. Patient- and procedure-related characteristics that were not balanced between the groups (*p* value < 0.05 at the bivariate between-group

analysis) were introduced as confounders in the model. In addition, the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II was forced into the analysis, given its association with early postoperative morbidity.¹⁶ Results are reported as adjusted odds ratio (aOR) and 95% CI.

Secondary Outcomes

The associations between the extubation strategy and secondary outcome measures were investigated using multivariate logistic regressions and Cox Proportional-Hazards models. Covariates used for adjustments in these models were the same as those used for the primary analysis.

Sensitivity Analysis

Two separate sensitivity analyses were conducted. In the first sensitivity analysis, patients extubated after a period of ventilation longer than the 75th percentile of the duration of postoperative ventilation in the ICU extubation group were excluded based on the hypothesis that these patients had been kept ventilated because of an immediate postoperative complication and would not have been eligible to immediate extubation. In the second sensitivity analysis, patients extubated “on-table” and in the ICU were propensity-matched 1:1 to the nearest neighbor without replacement. Propensity scores for the extubation strategy were estimated using multivariate logistic regression, including all confounders listed in Tables 1 and 2. The balance of the covariates between the groups was assessed using the standardized mean difference (SMD). An SMD >0.1 indicated residual imbalance between the groups. McNemar's

Table 1
Patient Characteristics Stratified According to Postoperative Ventilation

	On-Table Extubation n = 186	ICU Extubation n = 108	p Value
Age, median (IQR), y	72 (64–79)	70 (62–77)	0.17
BMI, mean $\pm$ SD, kg/m ²	26.6 $\pm$ 4.6	27.8 $\pm$ 6.1	0.06
Female sex, n (%)	83 (44.6)	44 (40.7)	0.52
Diabetes, n (%)			0.99
None	139 (74.7)	80 (74.1)	
Non–insulin-dependent	40 (21.5)	24 (22.2)	
Insulin-dependent	7 (3.8)	4 (3.7)	
Preoperative Hb, mean $\pm$ SD, g/dL	13.5 $\pm$ 1.6	13.4 $\pm$ 1.9	0.69
Preoperative dialysis, n (%)	0 (0)	2 (1.9)	0.06
NYHA III–IV, n (%)	58 (31.2)	35 (32.4)	0.83
COPD, n (%)	21 (11.3)	14 (13)	0.67
Preoperative LVEF, n (%)			0.79
>50 %	142 (76.3)	85 (78.7)	
31%–50 %	40 (21.5)	20 (18.5)	
20%–30 %	4 (2.1)	3 (2.8)	
Systolic pulmonary artery pressure >55mmHg, n (%)	9 (4.8)	8 (7.4)	0.36
Extracardiac arteriopathy, n (%)	9 (4.8)	10 (9.3)	0.14
EuroSCORE II, median (IQR), %	1.5 (1.1–2.5)	1.6 (0.9–3.1)	0.7

Data are mean $\pm$ SD, median (IQR), or n (%).

Abbreviations: BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EuroSCORE II, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II; Hb, hemoglobin; ICU, intensive care unit; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association functional class.

Table 2
Procedure Characteristics Stratified According to Postoperative Ventilation

	On-Table Extubation n = 186	ICU Extubation n = 108	P-Value
Type of surgery			0.55
AVR	133 (71.5)	77 (71.3)	
MV repair	37 (19.9)	18 (16.7)	
MV replacement	16 (8.6)	13 (12)	
Postoperative analgesia			< 0.001
Spinal morphine	44 (24)	48 (44)	
Erector spinal block	132 (71)	46 (43)	
None	10 (5)	14 (13)	
CPB time, min	111 (88–135)	121 (100–137)	0.01
Aortic cross clamp time, min	73.5 (54–90)	78 (63–93)	0.04
Moderate hypothermia (32°C), n (%)	75 (40.3)	75 (69.4)	< 0.001
Intraoperative RBC transfusion, n (%)	17 (9.1)	14 (13)	0.3

Data are mean ± SD, median (IQR), or n (%).

Abbreviations: AVR, aortic valve replacement; CPB, cardiopulmonary bypass; ICU, intensive care unit; MV, mitral valve; RBC, red blood cells.

test was used to compare the incidence of respiratory complications and 30-day mortality between the groups on the matched data.

All statistical analyses were performed using Stata software (version 16; StataCorp, LLC, College Station, TX). The PSMATCH2 Stata module was used for propensity score analyses.¹⁷ A 2-sided p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Patients Characteristics

A total of 369 patients underwent cardiac surgery via a minithoracotomy approach at the authors' center during the study period. Sixty-two patients had exclusion criteria, and 294 patients were retained for final analyses, including 186 (63%) extubated “on-table” and 108 (37%) extubated in the ICU (Fig 1). Patient- and procedure-related characteristics stratified according to the extubation strategy are presented in Tables 1 and 2, respectively. Patients extubated in the ICU had mildly but significantly longer bypass times ($p = 0.01$) and aortic cross-clamp times ($p = 0.04$). Mild intraoperative hypothermia was more frequently used in the ICU extubation group ($p < 0.001$). A greater proportion of the patients extubated in the ICU received spinal morphine or no block, whereas the erector spinae plane block was more commonly used in patients extubated “on-table” ($p < 0.001$).

Primary Outcome

Respiratory complications occurred in 20 (18.5%) patients in the ICU extubation group and in 26 (14.0%) patients of the “on-table” extubation group” ($p = 0.3$). After adjustment for the bypass time, the use of intraoperative hypothermia, analgesic technique, and EuroSCORE II, no association was found between the extubation strategy and the occurrence of any postoperative complication (aOR 0.84; 95% CI = 0.40–1.77;

$p = 0.64$). The cross-clamp time was omitted from the analysis because of multicollinearity with the bypass duration.

Secondary Outcomes

Crude and adjusted relationships between secondary outcome measures and the extubation strategy are presented in Table 3. After adjustment for cardiopulmonary bypass duration, moderate intraoperative hypothermia, analgesic technique, and the EuroSCORE II, “on-table” extubation remained significantly associated with reduced pneumonia odds, nor-adrenaline use, and 30-day mortality. No association was found between the extubation strategy and reintubation incidence, noninvasive ventilation use, *de novo* atrial fibrillation, or cumulative fluid balance. Finally, after adjustment for the same confounders, no association was found between the extubation strategy and cumulative probabilities of discharge from the ICU and hospital (Fig 2).

Sensitivity Analyses

The duration of postoperative ventilation in the ICU extubation group was 6 (5–8) hours. In a first sensitivity analysis, patients extubated >18 hours after the completion of surgery were excluded. The 186 patients extubated “on-table” were then compared to 81 patients extubated in the ICU within 8 hours of the end of surgery. Nine (11.1%) patients of the ICU extubation group and 26 (14.0%) patients of the “on-table” extubation group suffered a respiratory complication ($p = 0.52$). After adjustment for the bypass time, moderate intraoperative hypothermia, the analgesic technique, and the EuroSCORE II, no association was observed between the incidence of respiratory complications and the extubation strategy in this subgroup of patients (aOR = 1.53; 95% CI, 0.63–3.75; $p = 0.35$). Details of the crude and adjusted associations between the extubation strategy and secondary outcome measures for this particular subgroup of patients are presented in Table 4.

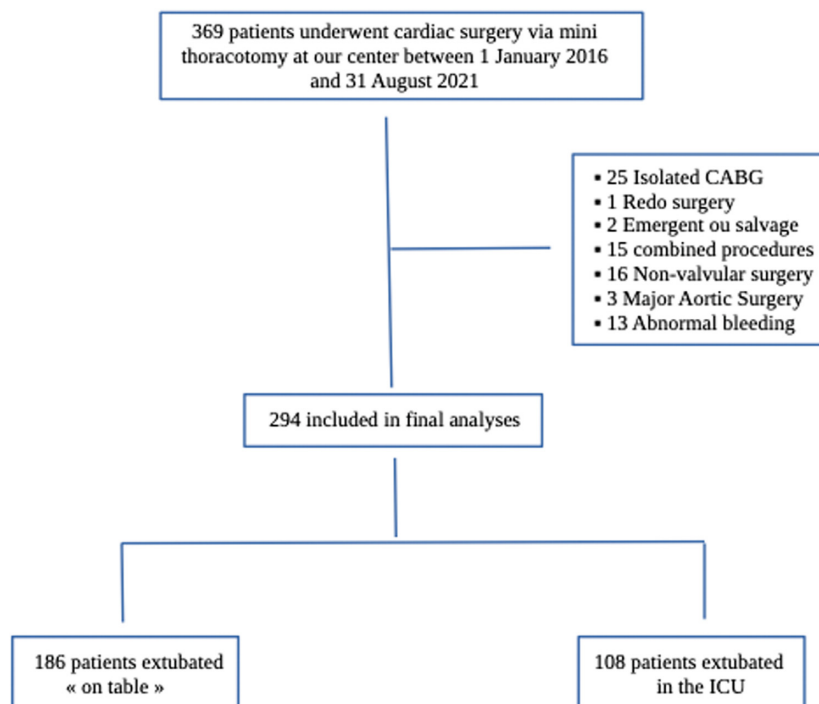


Fig 1. Flow chart of the study. CABG, coronary artery bypass graft; ICU, intensive care unit.

In a second sensitivity analysis, 76 patients extubated “on-table” were propensity-matched to 76 patients extubated in the ICU. Patient and procedure characteristics of the matched cohort are presented in [Supplementary Table S1](#). After matching, the SMD between the groups was ≤ 0.1 for all confounders but insulin-dependent diabetes, which was slightly more frequent in the ICU extubation group. Thirteen patients (17.1%) of the ICU extubation group and 14 patients (18.4%) of the “on-table” extubation group suffered a postoperative respiratory complication ($p = 0.62$). Three patients (4%) from the ICU extubation group and 2 patients (2.6%) from the “on-table” extubation group died within 30 days ($p = 0.56$).

No patients with insulin-dependent diabetes presented a postoperative respiratory complication or died within 30 days of surgery.

Discussion

The main finding of this study was that “on-table” extubation after minimally invasive heart valve surgery was not associated with a higher incidence of postoperative respiratory complications. Furthermore, after adjustment for confounders, the authors also observed a lower incidence of postoperative

Table 3
Crude and Adjusted Association Between “On-Table” Extubation and Secondary Outcome Measures

	Univariable Analysis			Multivariable analysis		
	OR	95% CI	p Value	aOR	95% CI	p Value
Respiratory complication						
Re-intubation	0.3	0.1–0.93	0.04	0.36	0.11–1.25	0.11
NIV	0.76	0.38–1.49	0.42	0.86	0.39–1.9	0.71
Pneumonia	0.18	0.05–0.68	0.01	0.12	0.02–0.76	0.02
Noradrenaline use	0.25	0.15–0.42	< 0.001	0.28	0.16–0.5	< 0.001
Inotropic support > 24 h	0.38	0.18–0.8	0.01	0.43	0.18–1.00	0.05
De novo atrial fibrillation	0.96	0.55–1.67	0.87	1.13	0.61–2.09	0.69
30-d mortality	0.24	0.06–0.93	0.04	0.23	0.04–1.36	0.11
24-h cumulative fluid balance > P50	1.17	0.73–1.9	0.51	1.3	0.75–2.2	0.36

Abbreviations: aOR, adjusted odds ratio; NIV, noninvasive ventilation; OR, odds ratio.

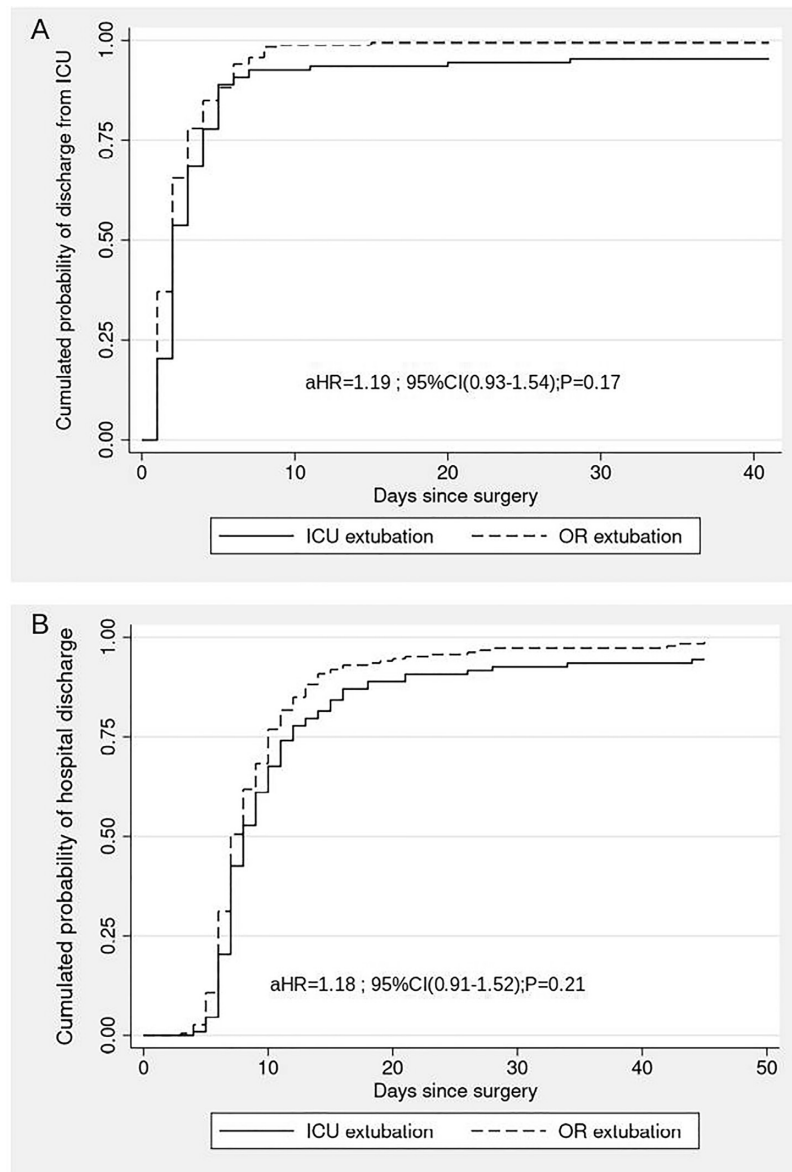


Fig 2. Cumulative probability of discharge from the (A) intensive care unit and (B) Hospital. aHR, adjusted hazard ratio; ICU, intensive care unit; OR, operating room.

pneumonia and fewer vasopressors requirements in patients extubated in the operating room.

Fast-track cardiac anesthesia, including time-directed extubation protocol, effectively reduces the duration of postoperative ventilation and the length of ICU stay after adult cardiac surgery without increasing the incidence of postoperative complications.¹⁸ The duration of postoperative ventilation in these so-called fast-track anesthesia protocols is, however, highly variable, ranging from 1-to-6 hours.^{1,14,19} Although no consensus exists about the optimal duration of postoperative

ventilation, the general thought is that shorter durations result in better outcomes.¹⁸

“On-table” extubation is an extreme form of short-term postoperative ventilation. It has the additional advantage of completely avoiding the need for sedation and its drawbacks. Indeed, fluid boluses, inotropes, and vasopressors are often required to compensate for the hemodynamic consequences of positive-pressure ventilation and anesthetic medications,²⁰ and may contribute to several postoperative complications.²¹⁻²³ The association found between ICU extubation and greater

Table 4

Crude and Adjusted Association Between On-Table Extubation and Secondary Outcome Measures Considering Patients Extubated Within 8 Hours of Surgery Only

	Univariable Analysis			Multivariable analysis		
	OR	95% CI	p Value	aOR	95% CI	p Value
Respiratory complication						
Re-intubation	0.72	0.17–3.08	0.66	1.04	0.22–4.89	0.96
NIV	1.49	0.61–3.63	0.38	1.5	0.58–3.89	0.40
Pneumonia	0.27	0.08–1.00	0.05	0.12	0.02–0.63	0.01
Noradrenaline use	0.37	0.21–0.63	< 0.001	0.35	0.20–0.64	0.001
Inotropic support >24 h	0.48	0.20–1.11	0.09	0.59	0.23–1.50	0.27
De novo atrial fibrillation	0.99	0.53–1.83	0.97	0.94	0.49–1.81	0.86
30-d mortality	1.31	0.13–12.80	0.82	1.59	0.10–26.1	0.75
24-h cumulative fluid balance >P50	1.62	0.95–2.76	0.08	1.59	0.90–2.81	0.11

Abbreviations: aOR, adjusted odds ratio; NIV, non-invasive ventilation; OR, odds ratio.

vasopressors requirements aligns with this hypothesis. However, no difference was found between the groups regarding complications potentially related to using vasopressors, such as the incidence of *de novo* atrial fibrillation.²⁴ Given the small number of events, the lower incidence of 30-day mortality observed in the immediate extubation group more likely resulted from chance or residual risk differences between the groups than from any beneficial effect of immediate extubation. This latter hypothesis was supported by 2 additional observations. Firstly, in the sensitivity analyses, no difference was found between the groups regarding 30-day mortality. Secondly, the causes of death, detailed in [Supplementary Table S2](#), appeared randomly distributed between the groups.

Immediate extubation after cardiac surgery may also increase the risk of some complications. In particular, transfer to the ICU shortly after tracheal extubation while lying flat on the operating table may theoretically expose the patient to the risk of undetected episodes of upper airway obstruction, facilitate pulmonary atelectasis, and, thereby, postoperative pulmonary complications. Nicholson et al. demonstrated that patients extubated in the post-anesthesia care unit as early as 1 hour after cardiac surgery have pulmonary function tests similar to those extubated 3-to-4 hours later.²⁵ “On-table” extubation is an attractive alternative to early extubation because immediate extubation programs are far easier to establish and maintain than early extubation programs.²⁶ However, whether “on-table” extubation followed by transfer to the ICU awake and spontaneously breathing is also safe requires confirmation. Several retrospective and prospective studies have already reported similar rates of early postoperative complications and shorter ICU lengths of stay in patients extubated “on-table” compared to patients extubated in the ICU.^{9,11,27,28} The results of the present study extended these findings to patients undergoing minimally invasive cardiac surgery. This is important given the risk of postoperative pulmonary edema and early respiratory complications after cardiac surgery involving a mini-thoracotomy.²⁹ Furthermore, an association was observed between immediate extubation and a lower incidence of postoperative pneumonia. Given the known relationship between the duration of postoperative mechanical

ventilation and the incidence of postoperative pneumonia, immediate extubation may afford some protection against this complication.³⁰ A causal relationship is, however, unfortunately, impossible to claim with this study design.

The main limitation of this study was its retrospective design, which exposes the risk of bias and unmeasured confounders. In particular, patients at higher risk or who underwent a more complicated surgery were potentially less likely to be extubated “on-table.” The fact that the mean duration of cardiopulmonary bypass was longer and the use of intraoperative hypothermia was more frequent in the group of patients extubated in the ICU reflected this problem but not uniquely. Indeed, as the surgical experience grew, the mean bypass time decreased, and the use of intraoperative hypothermia became less frequent. As a result, the proportion of patients who met extubation criteria increased over time. Similarly, a greater proportion of patients extubated “on-table” received an erector spinae block because, as time passed, this block was used more frequently. This seemed unlikely to affect the results because there was no evidence that the analgesic technique reduced the rate of postoperative complications.^{31,32} To control for these confounders, the authors used multivariate logistic regression. The fact that patients were assigned randomly to 1 of the anesthesiologists, and that all patients were considered for “on-table” extubation by the anesthesiologists who were practicing, further mitigated this risk. Two additional sensitivity analyses were performed also. In the first sensitivity analysis, only patients “electively” extubated within 8 hours were included in the control group. In the second sensitivity analysis, 76 patients extubated “on-table” were propensity-matched with 76 patients extubated in the ICU. The results of both sensitivity analyses were consistent with those of the primary analysis, except for the 30-day mortality, as discussed above. Another limitation was that the monitoring of the neuromuscular junction was not continued in the ICU for the patients who were extubated there. Although this seemed unlikely, given their mean duration of postoperative ventilation, some of these patients may have suffered residual paralysis, a risk factor for postoperative respiratory complications.³³ Finally, a noninferiority design would have been more

appropriate because the primary objective was to demonstrate the safety of “on-table” extubation. However, the authors’ sample size did not allow such a noninferiority analysis. With this sample size, the authors can claim that “on-table” extubation was not associated with an increase in the respiratory complication rate >13%. These results should, therefore, be considered preliminary, and require further confirmation by a larger and ideally prospective randomized controlled trial.

In summary, the authors’ data strongly supported that “on-table” extubation was not associated with an increased risk of postoperative respiratory complications. They also suggested that “on-table” extubation was associated with reduced vasopressors requirements and possibly a lower incidence of postoperative respiratory infections. A prospective randomized controlled trial is warranted to confirm these benefits and determine their extent.

Declaration of Competing Interest

None.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at doi:[10.1053/j.jvca.2023.07.037](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.07.037).

References

- Cheng DCH, Karski J, Peniston C, et al. Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation after coronary artery bypass grafting: A prospective randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:755–64.
- Reyes A, Vega G, Blancas R, et al. Early vs conventional extubation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Chest Elsevier* 1997;112:193–201.
- London MJ, Shroyer AL, Coll JR, et al. Early Extubation following Cardiac Surgery in a Veterans Population. *Anesthesiology* 1998;88:1447–58.
- Meade MO, Guyatt G, Butler R, et al. Trials comparing early vs late extubation following cardiovascular surgery. *Chest* 2001;120:445S–53S.
- Myles PS, Daly DJ, Djaiani G, et al. A systematic review of the safety and effectiveness of fast-track cardiac anesthesia. *Anesthesiology* 2003;99:982–7.
- Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, et al. Guidelines for perioperative care in cardiac surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society recommendations. *JAMA Surg* 2019;154:755–66.
- Barash PG, Lescovich F, D. Katz J, et al. Early extubation following pediatric cardiothoracic operation: A viable alternative. *Ann Thorac Surg* 1980;29:228–33.
- Akhtar MI, Momeni M, Szekely A, et al. Multicenter international survey on the clinical practice of ultra-fast-track anesthesia with on-table extubation in pediatric congenital cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:406–15.
- Badhwar V, Esper S, Brooks M, et al. Extubating in the operating room after adult cardiac surgery safely improves outcomes and lowers costs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:3101–9.e1.
- Subramaniam K, DeAndrade DS, Mandell DR, et al. Predictors of operating room extubation in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154:1656–65.e2.
- Totonchi Z, Azarfarin R, Jafari L, et al. Feasibility of on-table extubation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A randomized clinical trial. *Anesth Pain Medicine* 2018;8:e80158.
- Straka Z, Brucek P, Vanek T, et al. Routine immediate extubation for off-pump coronary artery bypass grafting without thoracic epidural analgesia. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1544–7.
- Edgerton JR, Herbert MA, Prince SL, et al. Reduced atrial fibrillation in patients immediately extubated after off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2006;81:2121–7.
- Dieberg G, Smart NA, King N. Minimally invasive cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;223:554–60.
- Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth* 2017;118:317–34.
- Hirose H, Inaba H, Noguchi C, et al. EuroSCORE predicts postoperative mortality, certain morbidities, and recovery time. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:613–7.
- Leuven E, Sianesi B. PSMATCH2. Stata module to perform full Mahalanobis and propensity score matching, common support graphing, and covariate imbalance testing. *Statistical Software Components* 2018.
- Wong WT, Lai VKW, Chee YE, et al. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD003587. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003587.pub3>.
- Petersson PH, Settergren G, Öwall A. Similar pain scores after early and late extubation in heart surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:64–7.
- Ebert TJ. Sympathetic and hemodynamic effects of moderate and deep sedation with propofol in humans. *Anesthesiology* 2005;103:20–4.
- Fellahi JL, Parienti JJ, Hanouz JL, et al. Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome: Propensity-adjusted analyses. *Anesthesiology* 2008;108:979–87.
- Pradeep A, Rajagopal S, Kolli HK, et al. High volumes of intravenous fluid during cardiac surgery are associated with increased mortality. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2010;2:287–96.
- Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, et al. Highly positive intraoperative fluid balance during cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Perfusion* 2004;19:85–91.
- Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2017;126:85–93.
- Nicholson DJ, Kowalski SE, Hamilton GA, et al. Postoperative pulmonary function in coronary artery bypass graft surgery patients undergoing early tracheal extubation: A comparison between short-term mechanical ventilation and early extubation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:27–31.
- Hemmerling TM. Immediate extubation after cardiac surgery should be part of routine anesthesia practice for selected patients. *Ann Card Anaesth* 2018;21:114–5.
- Chamchad D, Horrow JC, Nachamchik L, et al. The impact of immediate extubation in the operating room after cardiac surgery on intensive care and hospital lengths of stay. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:780–4.
- Salah M, Hosny H, Salah M, et al. Impact of immediate versus delayed tracheal extubation on length of ICU stay of cardiac surgical patients, a randomized trial. *Heart, Lung and Vessel* 2015;7:311–9.
- Puehler T, Friedrich C, Lutter G, et al. Outcome of unilateral pulmonary edema after minimal-invasive mitral valve surgery: 10-year follow-up. *J Clin Med* 2021;10:2411.
- Vera Urquiza R, Bucio Reta ER, Berríos Bárcenas EA, et al. Risk factors for the development of postoperative pneumonia after cardiac surgery. *Arch Cardiol Mex* 2016;86:203–7.
- Devarajan J, Balasubramanian S, Nazarnia S, et al. Regional analgesia for cardiac surgery part 1. Current status of neuraxial and paravertebral blocks for adult cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2021;25:252–64.
- Devarajan J, Balasubramanian S, Shariat AN, et al. Regional analgesia for cardiac surgery. Part 2: Peripheral regional analgesia for cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2021;25:265–79.
- Cammu G. Residual neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications: What does the recent evidence demonstrate? *Curr Anesthesiol Rep* 2020;10:131–6.

9. Conclusions et perspectives

Ce travail de thèse nous a permis d'investiguer 2 aspects importants des protocoles de RAC après chirurgie cardiaque : la prédiction du risque et l'intérêt de l'extubation immédiate.

Le premier article de ce chapitre n'a pas permis d'établir de lien entre les dosages préopératoires des quatre biomarqueurs étudiés et le critère composite de morbi-mortalité postopératoire. En l'état, ces résultats ne permettent donc pas d'envisager l'intégration de ces biomarqueurs dans l'évaluation du risque périopératoire « global » dans la pratique clinique. Avec le recul, il apparaît que le dosage ponctuel d'un seul biomarqueur pourrait ne pas être suffisant pour améliorer significativement la prédiction du risque opératoire. En revanche, l'utilisation d'un panel de biomarqueurs voire le suivi des taux plasmatiques de ces biomarqueurs au cours de la période péri-opératoire pourrait constituer une piste plus prometteuse. Cette piste a déjà été explorée dans un article de Brown, qui montre que le dosage combiné d'un panel de six biomarqueurs, dont le sST2, la galectine-3 et le NT-proBNP, permet une meilleure prédiction de la réadmission et de la mortalité à 30 jours, même si le gain de performance prédictive est limité.¹⁹⁰ En outre, nos résultats concernant la survie à un an tendent aussi à montrer que la combinaison de biomarqueurs permet d'identifier les patients les plus à risque. Par ailleurs, en raison des contraintes financières existantes au moment de la planification de l'étude, nous avons mesuré les biomarqueurs de manière isolée, ce qui expose aux limites d'interprétation d'un dosage unique. La réalisation de dosages répétés permet un suivi longitudinal de leurs variations. Cette approche est d'ailleurs déjà utilisée dans certaines situations cliniques, comme dans la prise en charge des patients présentant une sténose aortique sévère asymptomatique, où l'observation de taux de peptides natriurétiques élevés de façon répétée constitue un argument supplémentaire en faveur d'une intervention.²⁰ Elle constitue une potentielle voie de recherche intéressante pour affiner le rôle des biomarqueurs dans la prédiction du risque opératoire.

Nos dosages, bien qu'isolés et ponctuels, ont par contre permis de mettre en évidence certains résultats intéressants bien que concernant des critères d'évaluation secondaires. Nous avons mis en évidence une association entre les dosages préopératoires de galectine-3 et la survenue d'une insuffisance rénale postopératoire. Ces résultats sont intéressants dans la mesure où la mise en place de stratégies préventives de l'insuffisance rénale après chirurgie cardiaque suscite

actuellement beaucoup d'intérêt. En effet, des travaux récents ont montré un effet favorable de différents traitements sur l'incidence de l'insuffisance rénale après chirurgie cardiaque. Ainsi, l'administration peropératoire d'haptoglobine, piègeur naturel de l'hémoglobine, chez des patients présentant une macro-hémoglobinurie pendant la CEC serait associée à une réduction de l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë après chirurgie cardiaque.²³³ L'administration de monoxyde d'azote (NO) semble aussi présenter un potentiel protecteur contre l'insuffisance rénale aiguë après chirurgie cardiaque^{234,235}, probablement en compensant la baisse peropératoire des niveaux plasmatiques de NO et en limitant la vasoconstriction rénale qui en découle. De plus, par différents mécanismes dont l'augmentation de la filtration glomérulaire induite par une vasodilatation de l'artériole afférente et une diminution du feed-back tubulo-glomérulaire, la perfusion périopératoire d'acides aminés permettrait également de réduire significativement l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë postopératoire.²³⁶ Enfin, la galectine-3, elle-même pourrait constituer une cible thérapeutique. Les inhibiteurs de la galectine-3 sont en effet actuellement à l'étude dans différentes maladies impliquant des phénomènes de fibrose et pourraient constituer des outils précieux dans ce domaine.²³⁷ Ces différentes approches restent toutefois du domaine expérimental et il conviendra, dans un avenir proche, d'identifier les patients qui sont le plus susceptibles d'en bénéficier afin d'optimiser le rapport risque – coût – bénéfice. Eu égard à nos résultats, par ailleurs largement concordants avec ceux d'autres travaux, le taux plasmatique préopératoire de galectine-3 mérite d'être considéré comme un des éléments à intégrer dans la stratégie d'estimation de ce risque. Il est entendu que de nombreux autres facteurs de risque tant cliniques que biologiques sont établis ou à l'étude et que l'enjeu sera de sélectionner une combinaison parcimonieuse et efficace permettant d'estimer le risque.

Dans le deuxième article de ce premier chapitre, nous avons examiné le rôle potentiel de ces biomarqueurs comme outils prédictifs de la FAPO. L'amélioration de la stratification du risque de FAPO est un objectif important, notamment dans le contexte des programmes de RAC après chirurgie cardiaque. En effet, cette complication est fréquente et ses répercussions médicales et socio-économiques sont importantes.¹³² Par ailleurs, plusieurs stratégies préventives sont déjà disponibles et d'autres sont à l'étude. La prophylaxie médicamenteuse, principalement par bêta-bloquants et cordarone, a déjà largement démontré son efficacité.^{238,239} D'autres approches, telles que le pacing atrial voire bi-atrial, la péricardectomie postérieure gauche ou l'injection de toxine

botulinique, sont également prometteuses.^{29,135} A nouveau, un des enjeux des prochaines années sera d'identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier de ces traitements préventifs dont certains ne sont pas dénués de risque ou de toxicité. Vu la capacité prédictive modérée des scores de risque cliniques utilisés actuellement pour la prédiction du risque de FAPO, l'intégration de marqueurs de remodelage cardiaque dans la prédiction de la FAPO nous semblait donc être une piste intéressante à explorer. Malheureusement, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre les quatre biomarqueurs sélectionnés et le risque de survenue de FAPO. Seules les concentrations plasmatiques préopératoires de NT-proBNP se sont révélées significativement plus élevées chez les patients ayant développé une FAPO par la suite. Cependant, prises isolément, ces concentrations se sont avérées faiblement prédictives. Même si ces résultats peuvent paraître décevants, l'amélioration de la prédiction du risque de FAPO reste un enjeu. Comme mentionné précédemment, les mécanismes impliqués dans le développement de la FAPO sont nombreux et hétérogènes. A la lumière de nos résultats, les futures recherches concernant la prédiction du risque de survenue de FAPO devraient probablement reposer sur un modèle multimodal, intégrant non seulement certains paramètres cliniques mais aussi, potentiellement, une combinaison de biomarqueurs ainsi que des données d'imagerie. Ainsi, d'autres indicateurs biologiques plus généraux, tels que l'albumine ou la vitamine D — reflétant les déséquilibres neuroendocriniens et métaboliques — ont peut-être une capacité de prédiction supérieure aux quatre biomarqueurs que nous avons testés.²⁴⁰ Par ailleurs, des marqueurs de l'inflammation systémique, tels que la CRP ou l'IL-6, constituent également des pistes pertinentes.²¹⁶ Certains paramètres échocardiographiques dont ceux qui reflètent la fonction atriale gauche et pourquoi pas droite sont aussi dignes d'intérêt. Ainsi, une association, que nous avons par ailleurs aussi observée, entre le volume de l'oreillette gauche et le risque de FAPO a été démontrée à plusieurs reprises.^{241,242} Cependant, aucune valeur de référence ne peut être définie en raison de l'hétérogénéité des données disponibles.^{243,244} D'autres paramètres échographiques semblent aussi corrélés à la FAPO et méritent donc d'être considérés. À titre d'illustration, une revue récente propose une synthèse intéressante des travaux portant sur la contrainte (*strain*) auriculaire, qui constitue un paramètre échocardiographique pertinent dans ce contexte.²⁴⁵ A nouveau, la diversité des méthodologies employées et l'hétérogénéité des résultats ne permettent cependant pas, à ce jour, de dégager une conclusion consensuelle. Par ailleurs, la fibrose cardiaque, qui est un des mécanismes impliqués en cas de FA, peut être évaluée de manière reproductible et non invasive

grâce à l'IRM cardiaque.²⁴⁶ Cet examen pourrait donc représenter un outil diagnostique et prédictif supplémentaire pour anticiper la survenue de FAPO après une chirurgie cardiaque.

Le deuxième chapitre de cette thèse s'est concentré sur la stratégie d'extubation postopératoire. L'extubation précoce, réalisée dans les 6 heures postopératoires, est unanimement recommandée pour la chirurgie cardiaque élective. En pratique, l'extubation en USI dans les heures qui suivent la fermeture de l'incision cutanée est donc la façon de procéder la plus répandue pour la chirurgie cardiaque adulte. Certaines équipes pratiquent toutefois l'extubation très précoce, c'est-à-dire à l'admission en USI ou immédiate, au bloc opératoire dès la fin de la chirurgie pour des patients bien sélectionnés et généralement opérés de pontages aortocoronariens sans CEC. Ces pratiques restent toutefois confidentielles et les données concernant leur innocuité, d'abord, et leurs potentiels avantages, ensuite, restent peu nombreuses. Sur le plan théorique au moins, supprimer la nécessité de poursuivre la sédation et la ventilation mécanique durant la période postopératoire peut présenter divers avantages dont une meilleure stabilité hémodynamique, en lien avec la suppression de l'effet hypotenseur des drogues sédatives, et la réduction du risque de pneumonie postopératoire. Nos résultats concernant l'extubation immédiate sont encourageants et globalement concordants avec ceux d'autres études, réalisées dans des centres pratiquant fréquemment l'extubation immédiate.²²⁹ Ils nous ont incités à continuer à pratiquer l'extubation immédiate. Néanmoins, avec le recul de plusieurs années, nous poursuivons nos recherches sur cet aspect de la RAC et nous nous interrogeons sur l'impact de cette pratique sur le confort des patients. En effet, l'extubation immédiate implique un transfert du bloc opératoire vers l'USI alors que le patient est encore allongé sur une table d'opération. Il doit en outre être transféré et réinstallé dans le lit de l'USI alors qu'il est en phase de réveil. Ces manœuvres imposent une qualité d'analgésie, y compris dynamique, quasi parfaite et qu'il est difficile à obtenir chez tous les patients. Certains d'entre eux sont donc inconfortables voire agités. A notre sens, ces questions ouvrent de nouvelles perspectives de recherche selon au moins deux axes.

Premièrement, nous pensons que l'extubation ultra-rapide, juste après l'installation en USI mérite d'être considérée comme une alternative à l'extubation immédiate. Cette approche permettrait une extubation plus sereine, dans un environnement plus adapté, tout en limitant ainsi l'inconfort lié au transfert. Elle est d'ailleurs pratiquée par certains.²⁴⁷ Cependant, elle soulève la question du

transfert de responsabilité, puisqu'elle impliquerait que l'intensiviste, tout juste en charge du patient, procède à l'extubation sur la base du rapport oral transmis par l'équipe d'anesthésie. Elle nécessite donc une approche et une réflexion multidisciplinaire, ce qui représente un défi supplémentaire. Quoi qu'il en soit, le confort du patient doit rester une de nos priorités, d'abord parce qu'il s'agit d'une de nos missions premières mais aussi parce qu'il est un prérequis aux autres aspects de la RAC.

Deuxièmement, nous souhaitons poursuivre nos recherches concernant l'analgésie des patients opérés de chirurgie cardiaque, principalement après une approche mini-invasive. Récemment, de nombreux travaux ont étudié l'intérêt de différents blocs de la paroi thoracique. Bien que ces stratégies semblent efficaces, il n'existe pas de réel consensus quant à la meilleure stratégie à adopter pour cette population. En effet, si diverses mesures individuelles semblent efficaces ; l'enjeu futur, à l'instar de ce qui prévaut pour les scores de risque, va être d'identifier des combinaisons « parcimonieuses » qui offrent pour différentes catégories de patients le meilleur rapport efficacité/sécurité.

Au-delà des thématiques abordées dans ce travail de thèse, nous avons l'intention de poursuivre nos efforts pour améliorer les connaissances et faire évoluer nos pratiques en matière de RAC. Dans cette optique, nous avons récemment optimisé le dépistage et la prise en charge de l'anémie préopératoire. La collaboration étroite avec les chirurgiens a facilité l'obtention des résultats biologiques en amont des consultations d'anesthésie. Ceci permet d'organiser plus efficacement les perfusions de fer ou l'administration d'érythropoïétine aux patients qui en sont redevables. Nous avons l'intention de mener prochainement un audit afin d'évaluer les bénéfices réels apportés par cette évolution des pratiques. En outre, si l'anémie préopératoire est bien identifiée comme un facteur de risque, certaines études suggèrent également que l'anémie postopératoire pourrait être associée à une augmentation de la morbi-mortalité en favorisant certaines complications telles que la survenue d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'insuffisance rénale.²⁴⁸ Pourtant, les données sur l'intérêt d'une prise en charge spécifique de l'anémie postopératoire restent limitées. Ce constat ouvre une piste pour de futurs travaux de recherche quant à l'intérêt d'améliorer la prise en charge de l'anémie postopératoire. D'autres éléments, plus ou moins directement en rapport avec la RAC en chirurgie cardiaque peuvent encore être évoqués comme l'intérêt d'améliorer la qualité de l'information préopératoire transmise aux patients au travers

d'un livret structuré voire de recourir aux nouvelles technologies. Ces dernières ouvrent sans aucun doute le champ des possibles dans une certaine mesure mais comportent aussi des limites qui méritent d'être identifiées.

Le constat qui s'impose à nous au terme de ces années de recherche est avant tout un constat d'humilité. Nous avons contribué à apporter des connaissances dans divers aspects de la RAC en chirurgie cardiaque. Néanmoins, en matière de biomarqueurs, il faut admettre qu'en dehors du rôle, significatif par ailleurs, de la galectine-3 dans la stratification du risque rénal, nos résultats ferment plutôt la porte à ceux que nous avons sélectionnés. En ce qui concerne l'extubation immédiate, en dépit du fait qu'elle a sans aucun doute contribué à faire évoluer les pratiques et comporte des avantages indéniables, nous devons admettre qu'il nous paraît licite, aujourd'hui, de contribuer à explorer d'autres voies. Au-delà de ces résultats et des projets de demain, ce travail nous fait prendre davantage conscience de l'importance fondamentale du respect dans notre métier. C'est donc avec respect, des patients d'abord puisqu'ils sont le centre des programmes de RAC, des équipes ensuite car elles sont aujourd'hui en difficulté et que la RAC ne se conçoit qu'au travers de collaborations transdisciplinaires, des données car elles sont difficiles à acquérir et précieuses pour faire progresser les connaissances et enfin du cadre, sans cesse mouvant, des règles éthiques et déontologiques qui régissent la recherche médicale que nous aborderons la suite de nos travaux.

10. Bibliographie

1. Krohn BG, Kay JH, Mendez MA, Zubiarte P, Kay GL. Rapid sustained recovery after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;100(2):194-197.
2. Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, et al. Fast-track recovery of the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg*. 1994;58(6):1742-1746. doi:10.1016/0003-4975(94)91674-8
3. Kehlet H. The endocrine-metabolic response to postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1982;74:173-175. doi:10.1111/j.1399-6576.1982.tb01872.x
4. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth*. 1989;63(2):189-195. doi:10.1093/bja/63.2.189
5. White PF, Kehlet H, Neal JM, et al. The Role of the Anesthesiologist in Fast-Track Surgery: From Multimodal Analgesia to Perioperative Medical Care. *Anesth Analg*. 2007;104(6):1380. doi:10.1213/01.ane.0000263034.96885.e1
6. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 1997;78(5):606-617. doi:10.1093/bja/78.5.606
7. Gregory AJ. Enhanced Recovery After Cardiac Surgery: More Than a Buzzword. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(6):1495-1497. doi:10.1053/j.jvca.2018.11.046
8. Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations. *JAMA Surg*. 2019;154(8):755-766. doi:10.1001/jamasurg.2019.1153
9. Grant MC, Crisafi C, Alvarez A, et al. Perioperative Care in Cardiac Surgery: A Joint Consensus Statement by the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Cardiac Society, ERAS International Society, and The Society of Thoracic Surgeons (STS). *Ann Thorac Surg*. 2024;117(4):669-689. doi:10.1016/j.athoracsur.2023.12.006

10. Diz-Ferreira E, Díaz-Vidal P, Fernández-Vázquez U, Gil-Casado C, Luna-Rojas P, Diz JC. Effect of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Programs on Perioperative Outcomes in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2025;39(5):1325-1334. doi:10.1053/j.jvca.2025.01.036
11. Takata ET, Eschert J, Mather J, et al. Enhanced Recovery After Surgery Is Associated With Reduced Hospital Length of Stay after Urgent or Emergency Isolated Coronary Artery Bypass Surgery at an Urban, Tertiary Care Teaching Hospital: An Interrupted Time Series Analysis With Propensity Score Matching. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2023;37(1):31-41. doi:10.1053/j.jvca.2022.10.009
12. Spadaccio C, Salsano A, Pisani A, et al. Enhanced recovery protocols after surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery. *World J Surg.* 2024;48(4):779-790. doi:10.1002/wjs.12122
13. Schneider C, Marguerite S, Ramlugun D, et al. Enhanced recovery after surgery program for patients undergoing isolated elective coronary artery bypass surgery improves postoperative outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2024;168(2):597-607.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2023.08.019
14. Loria CM, Zborek K, Millward JB, et al. Enhanced recovery after cardiac surgery protocol reduces perioperative opioid use. *JTCVS Open.* 2022;12:280-296. doi:10.1016/j.xjon.2022.08.008
15. Brown A, Beaudry RI, Moen J, et al. Patient-reported outcome measures after minimally invasive mitral valve surgery: The benefit may be early. *JTCVS Open.* 2024;20:26-28. doi:10.1016/j.xjon.2024.05.010
16. Maj G, Regesta T, Campanella A, Cavoza C, Parodi G, Audo A. Optimal Management of Patients Treated With Minimally Invasive Cardiac Surgery in the Era of Enhanced Recovery After Surgery and Fast-Track Protocols: A Narrative Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(3):766-775. doi:10.1053/j.jvca.2021.02.035

17. Gregory AJ, Kent WDT, Adams C, Arora RC. Closing the care gap: combining enhanced recovery with minimally invasive valve surgery. *Curr Opin Cardiol*. 2024;39(4):380. doi:10.1097/HCO.0000000000001147
18. Zaouter C, Oses P, Assatourian S, Labrousse L, Rémy A, Ouattara A. Reduced Length of Hospital Stay for Cardiac Surgery—Implementing an Optimized Perioperative Pathway: Prospective Evaluation of an Enhanced Recovery After Surgery Program Designed for Mini-Invasive Aortic Valve Replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(11):3010-3019. doi:10.1053/j.jvca.2019.05.006
19. Petersen J, Kloth B, Konertz J, et al. Economic impact of enhanced recovery after surgery protocol in minimally invasive cardiac surgery. *BMC Health Serv Res*. 2021;21:254. doi:10.1186/s12913-021-06218-5
20. Praz F, Borger MA, Lanz J, et al. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2025;46(44):4635-4736. doi:10.1093/eurheartj/ehaf194
21. Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1999;15(6):816-822; discussion 822-823. doi:10.1016/s1010-7940(99)00106-2
22. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. Euroscore II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(4):734-745. doi:10.1093/ejcts/ezs043
23. Lee JA, Yanagawa B, An KR, et al. Frailty and pre-frailty in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of 66,448 patients. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):184. doi:10.1186/s13019-021-01541-8
24. Garatti A, Daprati A, Cottini M, et al. Cardiac Surgery in Patients With Liver Cirrhosis (CASTER) Study: Early and Long-Term Outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(4):1242-1251. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.06.110

25. Seo EJ, Hong J, Lee HJ, Son YJ. Perioperative risk factors for new-onset postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21:418. doi:10.1186/s12872-021-02224-x
26. Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, et al. Bedside Tool for Predicting the Risk of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: The POAF Score. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2014;3(2):e000752. doi:10.1161/JAHA.113.000752
27. Pandey A, Okaj I, Ichhpuniani S, et al. Risk Scores for Prediction of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiol.* 2023;209:232-240. doi:10.1016/j.amjcard.2023.08.161
28. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, Prevention, and Treatment of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):793-801. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.043
29. Gaudino M, Di Franco A, Rong LQ, Piccini J, Mack M. Postoperative atrial fibrillation: from mechanisms to treatment. *Eur Heart J.* 2023;44(12):1020-1039. doi:10.1093/eurheartj/ehad019
30. Patel N, Joglar JA. Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery and The Challenges of Predicting Risk. *Am J Cardiol.* 2023;209:241. doi:10.1016/j.amjcard.2023.09.043
31. Ilcheva L, Risteski P, Tudorache I, et al. Beyond Conventional Operations: Embracing the Era of Contemporary Minimally Invasive Cardiac Surgery. *J Clin Med.* 2023;12(23):7210. doi:10.3390/jcm12237210
32. Wong W, Lai VK, Chee YE, Lee A. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(9):CD003587. doi:10.1002/14651858.CD003587.pub3
33. Camp SL, Stamou SC, Stiegel RM, et al. Can timing of tracheal extubation predict improved outcomes after cardiac surgery? *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2009;1(2):39-47.

34. Akhtar MI, Momeni M, Szekely A, Hamid M, Tahan MRE, Rex S. Multicenter International Survey on the Clinical Practice of Ultra-Fast-Track Anesthesia with On-Table Extubation in Pediatric Congenital Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(2):406-415. doi:10.1053/j.jvca.2018.07.006
35. Horswell JL, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Routine Immediate Extubation After Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery: 514 Consecutive Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19(3):282-287. doi:10.1053/j.jvca.2005.03.002
36. Totonchi Z, Azarfarin R, Jafari L, et al. Feasibility of On-table Extubation After Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiol Pain Med.* 2018;8(5):e80158. doi:10.5812/aapm.80158
37. Nagre AS, Jambures NP. Comparison of Immediate Extubation Versus Ultrafast Tracking Strategy in the Management of Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Ann Card Anaesth.* 2018;21(2):129-133. doi:10.4103/aca.ACA_135_17
38. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *BJA Br J Anaesth.* 2000;85(1):109-117. doi:10.1093/bja/85.1.109
39. Pantalone D, Bergamini C, Martellucci J, et al. The Role of DAMPS in Burns and Hemorrhagic Shock Immune Response: Pathophysiology and Clinical Issues. Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7020. doi:10.3390/ijms22137020
40. Margraf A, Ludwig N, Zarbock A, Rossaint J. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Surgery: Mechanisms and Protection. *Anesth Analg.* 2020;131(6):1693-1707. doi:10.1213/ANE.0000000000005175
41. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):428-435. doi:10.1038/nature07201
42. Gibbison B, Angelini GD, Lightman SL. Dynamic output and control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness and major surgery. *Br J Anaesth.* 2013;111(3):347-360. doi:10.1093/bja/aet077

43. Manou-Stathopoulou V, Korbonits M, Ackland GL. Redefining the perioperative stress response: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019;123(5):570-583. doi:10.1016/j.bja.2019.08.011
44. Hasselgren PO. Catabolic response to stress and injury: implications for regulation. *World J Surg.* 2000;24(12):1452-1459. doi:10.1007/s002680010262
45. Akhtar S, Barash PG, Inzucchi SE. Scientific Principles and Clinical Implications of Perioperative Glucose Regulation and Control. *Anesth Analg.* 2010;110(2):478. doi:10.1213/ANE.0b013e3181c6be63
46. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ.* 2020;20(9):321-328. doi:10.1016/j.bjae.2020.04.006
47. Mertes PM, Kindo M, Amour J, et al. Réhabilitation améliorée après chirurgie cardiaque adulte sous CEC ou à cœur battant 2021. *Anesth Réanimation.* 2022;8(6):590-626. doi:10.1016/j.anrea.2022.10.008
48. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg.* 2017;152(3):292-298. doi:10.1001/jamasurg.2016.4952
49. Lu SY, Lai Y, Dalia AA. Implementing a Cardiac Enhanced Recovery After Surgery Protocol: Nuts and Bolts. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(11):3104-3112. doi:10.1053/j.jvca.2019.12.022
50. Zhang CY, Jiang Y, Yin QY, Chen FJ, Ma LL, Wang LX. Impact of Nurse-Initiated Preoperative Education on Postoperative Anxiety Symptoms and Complications After Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiovasc Nurs.* 2012;27(1):84. doi:10.1097/JCN.0b013e3182189c4d
51. Xue X, Wang P, Wang J, Li X, Peng F, Wang Z. Preoperative individualized education intervention reduces delirium after cardiac surgery: a randomized controlled study. *J Thorac Dis.* 2020;12(5). doi:10.21037/jtd.2020.04.26
52. Ramesh C, Nayak BS, Pai VB, et al. Effect of Preoperative Education on Postoperative Outcomes Among Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-

Analysis. *J Perianesthesia Nurs Off J Am Soc PeriAnesthesia Nurses*. 2017;32(6):518-529.e2. doi:10.1016/j.jopan.2016.11.011

53. Wang J, Luo X, Jin X, et al. Effects of Preoperative HbA1c Levels on the Postoperative Outcomes of Coronary Artery Disease Surgical Treatment in Patients with Diabetes Mellitus and Nondiabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2020;2020(1):3547491. doi:10.1155/2020/3547491
54. Zheng J, Cheng J, Wang T, Zhang Q, Xiao X. Does HbA1c Level Have Clinical Implications in Diabetic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol*. 2017;2017(1):1537213. doi:10.1155/2017/1537213
55. Biancari F, Giordano S. Glycated Hemoglobin and the Risk of Sternal Wound Infection After Adult Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;31(3):465-467. doi:10.1053/j.semtcvs.2019.02.029
56. Perezgrovas-Olaria R, Audisio K, Cancelli G, et al. Deep Sternal Wound Infection and Mortality in Cardiac Surgery: A Meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2023;115(1):272-280. doi:10.1016/j.athoracsur.2022.04.054
57. Lazar HL, Salm TV, Engelman R, Orgill D, Gordon S. Prevention and management of sternal wound infections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(4):962-972. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.01.060
58. Liu YT, Lin SH, Peng C, et al. Effectiveness and safety of negative pressure wound therapy in patients with deep sternal wound infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg Lond Engl*. 2024;110(12):8107-8125. doi:10.1097/JS9.0000000000002138
59. Elhassan H, Amjad R, Palaniappan U, Loubani M, Rose D. The negative pressure wound therapy for prevention of sternal wound infection: Can we reduce infection rate after the use of bilateral internal thoracic arteries? A systematic literature review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2024;19:87. doi:10.1186/s13019-024-02589-y

60. Kunst G, Agarwal S. Fitter, better, sooner: prehabilitation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2023;78(12):1438-1441. doi:10.1111/anae.16146
61. Katsura M, Kuriyama A, Takeshima T, Fukuhara S, Furukawa TA. Preoperative inspiratory muscle training for postoperative pulmonary complications in adults undergoing cardiac and major abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10). doi:10.1002/14651858.CD010356.pub2
62. Hulzebos EH, Smit Y, Helders PP, Meeteren NL. Preoperative physical therapy for elective cardiac surgery patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(11):CD010118. doi:10.1002/14651858.CD010118.pub2
63. Yau DKW, Underwood MJ, Joynt GM, Lee A. Effect of preparative rehabilitation on recovery after cardiac surgery: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2021;64(2):101391. doi:10.1016/j.rehab.2020.03.014
64. Yau DKW, Ng FF, Wong MKH, et al. Effect of exercise prehabilitation on quality of recovery after cardiac surgery: a single-centre randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 2025;134(1):45-53. doi:10.1016/j.bja.2024.08.039
65. Scheenstra B, van Susante L, Bongers BC, et al. The Effect of Teleprehabilitation on Adverse Events After Elective Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(8):788-800. doi:10.1016/j.jacc.2024.10.064
66. Gibbison B, Pufulete M. Prehabilitation before cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2025;134(1):5-7. doi:10.1016/j.bja.2024.11.001
67. Lopez-Delgado JC, Muñoz-Del Rio G, Flordelís-Lasierra JL, Putzu A. Nutrition in Adult Cardiac Surgery: Preoperative Evaluation, Management in the Postoperative Period, and Clinical Implications for Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(11):3143-3162. doi:10.1053/j.jvca.2019.04.002

68. Rose AV, Duhamel T, Hyde C, et al. Randomised controlled trial protocol for the PROTECT-CS Study: PROTein to Enhance outComes of (pre)frail paTients undergoing Cardiac Surgery. *BMJ Open*. 2021;11(1):e037240. doi:10.1136/bmjopen-2020-037240
69. Cheung HHTi, Yau DKW, Chiu LCS, et al. Effect of prehabilitation-related DIETary protein intake on Quality of Recovery after elective cardiac surgery (DIETQoR) study: protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2023;13(7):e069528. doi:10.1136/bmjopen-2022-069528
70. Avancini L, de abreu Silva L, da Silva VR, Duarte CK. Impact of oral or enteral nutritional support on clinical outcomes of patients subjected to cardiac surgery: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;49:28-39. doi:10.1016/j.clnesp.2022.03.003
71. Sørensen LT. Wound Healing and Infection in Surgery: The Pathophysiological Impact of Smoking, Smoking Cessation, and Nicotine Replacement Therapy: A Systematic Review. *Ann Surg*. 2012;255(6):1069. doi:10.1097/SLA.0b013e31824f632d
72. Tønnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Møller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *Br J Anaesth*. 2009;102(3):297-306. doi:10.1093/bja/aen401
73. Bayfield NGR, Pannekoek A, Tian DH. Preoperative cigarette smoking and short-term morbidity and mortality after cardiac surgery: a meta-analysis. *Heart Asia*. 2018;10(2):e011069. doi:10.1136/heartasia-2018-011069
74. Sepehripour AH, Lo TT, McCormack DJ, Shipolini AR. Is there benefit in smoking cessation prior to cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(4):726-732. doi:10.1093/icvts/ivs177
75. Oppedal K, Møller AM, Pedersen B, Tønnesen H. Preoperative alcohol cessation prior to elective surgery - Oppedal, K - 2012 | Cochrane Library. Accessed September 21, 2025. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008343.pub2/full>

76. Grabas MPK, Hansen SM, Torp-Pedersen C, et al. Alcohol consumption and mortality in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG)-a register-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:219. doi:10.1186/s12872-016-0403-3
77. Nissilä E, Suojaranta R, Hynninen M, Dahlbacka S, Hästbacka J. Hazardous alcohol consumption and perioperative complications in a cardiac surgery patient. A retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2024;68(3):337-344. doi:10.1111/aas.14361
78. Warner MA, Offord KP, Warner ME, Lennon RL, Conover MA, Jansson-schumacher U. Role of Preoperative Cessation of Smoking and Other Factors in Postoperative Pulmonary Complications: A Blinded Prospective Study of Coronary Artery Bypass Patients. *Mayo Clin Proc*. 1989;64(6):609-616. doi:10.1016/S0025-6196(12)65337-3
79. Houbotte C, Sénard M. Gestion de l'analgésie postopératoire en chirurgie cardiaque de l'adulte en 2025 : quoi de neuf ? *Prat En Anesth Réanimation*. 2025;29(2):98-104. doi:10.1016/j.pratan.2025.02.009
80. Mueller XM, Tinguely F, Tevaearai HT, Revelly JP, Chiroléro R, von Segesser LK. Pain location, distribution, and intensity after cardiac surgery. *Chest*. 2000;118(2):391-396. doi:10.1378/chest.118.2.391
81. Ho SC, Royse CF, Royse AG, Penberthy A, McRae R. Persistent pain after cardiac surgery: an audit of high thoracic epidural and primary opioid analgesia therapies. *Anesth Analg*. 2002;95(4):820-823, table of contents. doi:10.1097/00000539-200210000-00006
82. Kaplan's Cardiac Anesthesia - 9780323829243 | Elsevier Health. EU Elsevier Health. Accessed June 10, 2025. <https://www.eu.elsevierhealth.com/kaplans-cardiac-anesthesia-9780323829243.html>
83. Xin L, Wang L, Feng Y. Ultrasound-guided erector spinae plane block for postoperative analgesia in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass surgery: a double-blinded randomized controlled trial. *Can J Anaesth*. 2024;71(6):784-792. doi:10.1007/s12630-023-02637-6

84. Othenin-Girard A, Ltaief Z, Verdugo-Marchese M, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols in Cardiac Surgery: Impact on Opioid Consumption. *J Clin Med*. 2025;14(5):1768. doi:10.3390/jcm14051768
85. Maeßen T, Korir N, Van de Velde M, et al. Pain management after cardiac surgery via median sternotomy: A systematic review with procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations. *Eur J Anaesthesiol*. 2023;40(10):758-768. doi:10.1097/EJA.0000000000001881
86. Murphy GS, Sherwani SS, Szokol JW, et al. Small-dose dexamethasone improves quality of recovery scores after elective cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(6):950-960. doi:10.1053/j.jvca.2011.03.002
87. Nazarnia S, Subramaniam K. Nonopioid Analgesics in Postoperative Pain Management After Cardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;25(4):280-288. doi:10.1177/1089253221998552
88. Guay J, Kopp S. Epidural analgesia for adults undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(3):CD006715. doi:10.1002/14651858.CD006715.pub3
89. Kopp SL, Vandermeulen E, McBane RD, Perlas A, Leffert L, Horlocker T. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (fifth edition). *Reg Anesth Pain Med*. Published online January 21, 2025. doi:10.1136/rapm-2024-105766
90. Kietai S, Ferrandis R, Godier A, et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol EJA*. 2022;39(2):100. doi:10.1097/EJA.0000000000001600
91. Ciconini LE, Ramos WA, Fonseca ACL, Nooli NP, Gosling AF. Intrathecal Morphine for Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Card Anaesth*. 2024;27(1):3-9. doi:10.4103/aca.aca_48_23

92. Devarajan J, Balasubramanian S, Nazarnia S, Lin C, Subramaniam K. Regional Analgesia for Cardiac Surgery Part 1. Current status of neuraxial and paravertebral blocks for adult cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;25(4):252-264. doi:10.1177/10892532211023337
93. Kopp SL, Vandermeulen E, McBane RD, Perlas A, Leffert L, Horlocker T. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (fifth edition). *Reg Anesth Pain Med.* Published online January 21, 2025. doi:10.1136/rapm-2024-105766
94. Devarajan J, Balasubramanian S, Shariat AN, Bhatt HV. Regional Analgesia for Cardiac Surgery. Part 2: Peripheral Regional Analgesia for Cardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;25(4):265-279. doi:10.1177/10892532211002382
95. Yu S, Valencia MB, Roques V, Aljure OD. Regional analgesia for minimally invasive cardiac surgery. *J Card Surg.* 2019;34(11):1289-1296. doi:10.1111/jocs.14177
96. Hong B, Oh C, Jo Y, Lee S, Park S, Kim YH. Current evidence of ultrasound-guided fascial plane blocks for cardiac surgery: a narrative literature review. *Korean J Anesthesiol.* 2022;75(6):460-472. doi:10.4097/kja.22564
97. Dost B, De Cassai A, Balzani E, Tulgar S, Ahiskalioglu A. Effects of ultrasound-guided regional anesthesia in cardiac surgery: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2022;22:409. doi:10.1186/s12871-022-01952-7
98. Macaire P, Ho N, Nguyen T, et al. Ultrasound-Guided Continuous Thoracic Erector Spinae Plane Block Within an Enhanced Recovery Program Is Associated with Decreased Opioid Consumption and Improved Patient Postoperative Rehabilitation After Open Cardiac Surgery —A Patient-Matched, Controlled Before-and-After Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(6):1659-1667. doi:10.1053/j.jvca.2018.11.021
99. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA.* 2019;321(10):983-997. doi:10.1001/jama.2019.0554

100. Klein A, Agarwal S, Cholley B, et al. A review of European guidelines for patient blood management with a particular emphasis on antifibrinolytic drug administration for cardiac surgery. *J Clin Anesth*. 2022;78:110654. doi:10.1016/j.jclinane.2022.110654
101. Goodnough LT, Shander A. Patient blood management. *Anesthesiology*. 2012;116(6):1367-1376. doi:10.1097/ALN.0b013e318254d1a3
102. Padmanabhan H, Siau K, Curtis J, et al. Preoperative Anemia and Outcomes in Cardiovascular Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(6):1840-1848. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.04.108
103. Lau MPXL, Low CJW, Ling RR, et al. Preoperative anemia and anemia treatment in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anesth Can Anesth*. 2024;71(1):127-142. doi:10.1007/s12630-023-02620-1
104. Horvath KA, Acker MA, Chang H, et al. Blood Transfusion and Infection After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(6):2194-2201. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.11.078
105. Lee E, Hart D, Ruggiero A, et al. The Relationship Between Transfusion in Cardiac Surgery Patients and Adverse Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024;38(7):1492-1498. doi:10.1053/j.jvca.2024.03.003
106. Warner MA, Hanson AC, Schulte PJ, et al. Preoperative Anemia and Postoperative Outcomes in Cardiac Surgery: A Mediation Analysis Evaluating Intraoperative Transfusion Exposures. *Anesth Analg*. 2024;138(4):728. doi:10.1213/ANE.0000000000006765
107. Fowler AJ, Ahmad T, Abbott TEF, et al. Association of preoperative anaemia with postoperative morbidity and mortality: an observational cohort study in low-, middle-, and high-income countries. *Br J Anaesth*. 2018;121(6):1227-1235. doi:10.1016/j.bja.2018.08.026
108. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3826-3924. doi:10.1093/eurheartj/ehac270

109. Kietaihl S, Ahmed A, Afshari A, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol EJA*. 2023;40(4):226. doi:10.1097/EJA.0000000000001803
110. Salenger R, Arora RC, Bracey A, et al. Cardiac Surgical Bleeding, Transfusion, and Quality Metrics: Joint Consensus Statement by the Enhanced Recovery After Surgery Cardiac Society and Society for the Advancement of Patient Blood Management. *Ann Thorac Surg*. 2025;119(2):280-295. doi:10.1016/j.athoracsur.2024.06.039
111. Wahba A, Kunst G, De Somer F, et al. 2024 EACTS/EACTAIC/EBCP Guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2025;134(4):917-1008. doi:10.1016/j.bja.2025.01.015
112. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al. Six-Month Outcomes after Restrictive or Liberal Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2018;379(13):1224-1233. doi:10.1056/NEJMoa1808561
113. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2133-2144. doi:10.1056/NEJMoa1711818
114. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015;372(11):997-1008. doi:10.1056/NEJMOA1403612
115. Cook DJ. Changing Temperature Management for Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg*. 1999;88(6):1254. doi:10.1213/00000539-199906000-00013
116. Abbasciano RG, Koulouroudias M, Chad T, et al. Role of Hypothermia in Adult Cardiac Surgery Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(7):1883-1890. doi:10.1053/j.jvca.2022.01.026
117. Linassi F, Maran E, De Laurenzis A, et al. Targeted temperature management in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis on postoperative cognitive outcomes. *Br J Anaesth*. 2022;128(1):11-25. doi:10.1016/j.bja.2021.09.042

118. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of maintaining normothermia during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery: a systematic review. *Cardiovasc Ther.* 2011;29(4):260-279. doi:10.1111/j.1755-5922.2009.00114.x
119. Bartels K, Grocott HP, Bollen BA, et al. Lowest Measured Temperature and Adverse Outcomes after Cardiac Surgery: Analysis of the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery DatabaseTM. *Ann Surg.* Published online March 26, 2025. doi:10.1097/SLA.0000000000006704
120. Waldron NH, Miller TE, Gan TJ. Perioperative Goal-Directed Therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(6):1635-1641. doi:10.1053/j.jvca.2014.07.008
121. Jessen MK, Vallentin MF, Holmberg MJ, et al. Goal-directed haemodynamic therapy during general anaesthesia for noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2022;128(3):416-433. doi:10.1016/j.bja.2021.10.046
122. Grant MC, Salenger R, Lobdell KW. Perioperative hemodynamic monitoring in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2024;37(1):1-9. doi:10.1097/ACO.0000000000001327
123. Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013;110(4):510-517. doi:10.1093/bja/aet020
124. Rong LQ, Shore-Lesserson L, Belani K, et al. Considerations of Intraoperative Transesophageal Echocardiography During Adult Cardiac Surgery: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* Published online June 12, 2025. doi:10.1161/CIR.0000000000001342
125. Lewis C, Parulkar SD, Bebawy J, Sherwani S, Hogue CW. Cerebral Neuromonitoring During Cardiac Surgery: A Critical Appraisal With an Emphasis on Near-Infrared Spectroscopy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(5):2313-2322. doi:10.1053/j.jvca.2018.03.032

126. Sanfilippo F, Noto A, Ajello V, et al. The Use of Pulmonary Artery Catheters and Echocardiography in the Cardiac Surgery Setting: A Nationwide Italian Survey. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024;38(9):1941-1950. doi:10.1053/j.jvca.2024.04.046
127. Rong LQ, Luhmann G, Di Franco A, et al. Pulmonary artery catheter use and in-hospital outcomes in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*. 2024;39(1):ivae129. doi:10.1093/icvts/ivae129
128. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. doi:10.1161/CIR.0000000000001038
129. Lowenstein E, Hallowell P, Levine FH, Daggett WM, Austen WG, Laver MB. Cardiovascular Response to Large Doses of Intravenous Morphine in Man. *N Engl J Med*. 1969;281(25):1389-1393. doi:10.1056/NEJM196912182812503
130. Cheng DCH, Karski J, Peniston C, et al. Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112(3):755-764. doi:10.1016/S0022-5223(96)70062-4
131. Chacon M, Markin NW. Early is Good, But is Immediate Better? Considerations in Fast-Track Extubation After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(5):1265-1267. doi:10.1053/j.jvca.2022.01.031
132. Gaudino M, Di Franco A, Rong LQ, Piccini J, Mack M. Postoperative atrial fibrillation: from mechanisms to treatment. *Eur Heart J*. 2023;44(12):1020-1039. doi:10.1093/eurheartj/ehad019
133. Eikelboom R, Sanjanwala R, Le ML, Yamashita MH, Arora RC. Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(2):544-554. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.05.104

134. Woldendorp K, Farag J, Khadra S, Black D, Robinson B, Bannon P. Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2021;112(6):2084-2093. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.10.055
135. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, et al. Interventions for preventing postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1). doi:10.1002/14651858.CD003611.pub3
136. Omorphos S, Hanif M, Dunning J. Are prophylactic β -blockers of benefit in reducing the incidence of AF following coronary bypass surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2004;3(4):641-646. doi:10.1016/j.icvts.2004.07.014
137. Dunning J. Prophylactic Amiodarone effectively prevents post-operative atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2004;3(3):510-515. doi:10.1016/j.icvts.2004.05.003
138. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, et al. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1911-1921. doi:10.1056/nejmoa1602002
139. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(7):417-436. doi:10.1038/s41569-019-0166-5
140. O'Brien B, Campbell NG, Allen E, et al. Potassium Supplementation and Prevention of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: The TIGHT K Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;332(12):979-988. doi:10.1001/jama.2024.17888
141. Gaudino M, Sanna T, Ballman KV, et al. Posterior left pericardiotomy for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an adaptive, single-centre, single-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10316):2075-2083. doi:10.1016/S0140-6736(21)02490-9

142. Arora RC, Djaiani G, Rudolph JL. Detection, Prevention, and Management of Delirium in the Critically Ill Cardiac Patient and Patients Who Undergo Cardiac Procedures. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):80-87. doi:10.1016/j.cjca.2016.08.020
143. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):859-864. doi:10.1007/s001340100909
144. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001;29(7):1370-1379. doi:10.1097/00003246-200107000-00012
145. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e825. doi:10.1097/CCM.0000000000003299
146. Girard TD, Exline MC, Carson SS, et al. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2506-2516. doi:10.1056/NEJMoa1808217
147. Page VJ, Ely EW, Gates S, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):515-523. doi:10.1016/S2213-2600(13)70166-8
148. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989
149. Fuentes-Arderiu X. What is a biomarker? It's time for a renewed definition. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(9):1689-1690. doi:10.1515/cclm-2013-0240
150. Berezin AE, Berezin AA. Biomarkers in Heart Failure: From Research to Clinical Practice. *Ann Lab Med*. 2023;43(3):225-236. doi:10.3343/alm.2023.43.3.225
151. Kotta PA, Nambi V, Bozkurt B. Biomarkers for Heart Failure Prediction and Prevention. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(12):488. doi:10.3390/jcdd10120488

152. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018;243(3):213-221. doi:10.1177/1535370217750088
153. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart*. 2006;92(6):843-849. doi:10.1136/hrt.2005.071233
154. Wang J, Tan GJ, Han LN, Bai YY, He M, Liu HB. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *J Geriatr Cardiol JGC*. 2017;14(2):135-150. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.02.008
155. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
156. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-731. doi:10.1002/ejhf.1494
157. Ramos M, Quezada-Feijó M, Ayala R, et al. Value of NT-proBNP and Galectin-3 as Biomarkers in the Follow-Up of Asymptomatic Elderly Patients with Severe Aortic Stenosis. *J Clin Med*. 2023;12(8):2987. doi:10.3390/jcm12082987
158. Gasparovic H, Burcar I, Kopjar T, et al. NT-pro-BNP, but not C-reactive protein, is predictive of atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2010;37(1):100-105. doi:10.1016/j.ejcts.2009.07.003
159. Savarimuthu S, Goel P, Harky A. Soluble ST2: a valuable prognostic marker in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022;27(6):2155-2164. doi:10.1007/s10741-022-10258-2
160. Zhu Y, Pei L, Li N, Zhu Y. Preoperative sST2 levels relate to myocardial remodeling and cardiac function improvement after cardiac valve surgery. *ESC Heart Fail*. 2024;11(1):91-98. doi:10.1002/ehf2.14541

161. Brunetti G, Barile B, Nicchia GP, Onorati F, Luciani GB, Galeone A. The ST2/IL-33 Pathway in Adult and Paediatric Heart Disease and Transplantation. *Biomedicines*. 2023;11(6):1676. doi:10.3390/biomedicines11061676
162. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2174-2179. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.041
163. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2017;23(8):628-651. doi:10.1016/j.cardfail.2017.04.014
164. Bayes-Genis A, de Antonio M, Galán A, et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(1):32-38. doi:10.1093/eurjhf/hfr156
165. Lancellotti P, Dulgheru R, Magne J, et al. Elevated Plasma Soluble ST2 Is Associated with Heart Failure Symptoms and Outcome in Aortic Stenosis. *PloS One*. 2015;10(9):e0138940. doi:10.1371/journal.pone.0138940
166. Fabiani I, Conte L, Pugliese NR, et al. The integrated value of sST2 and global longitudinal strain in the early stratification of patients with severe aortic valve stenosis: a translational imaging approach. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(12):1915-1920. doi:10.1007/s10554-017-1203-2
167. Nortamo S, Ukkola O, Lepojärvi S, et al. Association of sST2 and hs-CRP levels with new-onset atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2017;248:173-178. doi:10.1016/j.ijcard.2017.07.022
168. Schwarz A, Kinscherf R, Bonaterra GA. Role of the Stress- and Inflammation-Induced Cytokine GDF-15 in Cardiovascular Diseases: From Basic Research to Clinical Relevance. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(3):81. doi:10.31083/j.rcm2403081

169. Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circ Res.* 2006;98(3):342-350. doi:10.1161/01.RES.0000202804.84885.d0
170. Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res.* 2006;98(3):351-360. doi:10.1161/01.RES.0000202805.73038.48
171. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(12):1309-1316. doi:10.1093/eurjhf/hfq151
172. Kempf T, von HS, Peter T, et al. Prognostic Utility of Growth Differentiation Factor-15 in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC.* 2007;50(11):1054-1060. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.091
173. Kim JB, Kobayashi Y, Moneghetti KJ, et al. GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) Is Associated With Lack of Ventricular Recovery and Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(12):e005594. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005594
174. Zhou YM, Li MJ, Zhou YL, Ma LL, Yi X. Growth differentiation factor-15 (GDF-15), novel biomarker for assessing atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation and rheumatic heart disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):21201-21207.
175. Seropian IM, El-Diasty M, El-Sherbini AH, González GE, Rabinovich GA. Central role of Galectin-3 at the cross-roads of cardiac inflammation and fibrosis: Implications for heart failure and transplantation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2024;80:47-58. doi:10.1016/j.cytogfr.2024.10.002
176. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 Marks Activated Macrophages in Failure-Prone Hypertrophied Hearts and Contributes to Cardiac Dysfunction. *Circulation.* 2004;110(19):3121-3128. doi:10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D

177. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, et al. The predictive value of galectin-3 for mortality and cardiovascular events in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Am Heart J*. 2012;164(6):878-883. doi:10.1016/j.ahj.2012.08.021
178. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail*. 2012;5(1):72-78. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963637
179. Bobrowska B, Wiecek-Surdacka E, Kruszelnicka O, Chyrchel B, Surdacki A, Dudek D. Clinical Correlates and Prognostic Value of Plasma Galectin-3 Levels in Degenerative Aortic Stenosis: A Single-Center Prospective Study of Patients Referred for Invasive Treatment. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):947. doi:10.3390/ijms18050947
180. Arangalage D, Nguyen V, Robert T, et al. Determinants and prognostic value of Galectin-3 in patients with aortic valve stenosis. *Heart*. 2016;102(11):862-868. doi:10.1136/heartjnl-2015-308873
181. Kortekaas KA, Hoogslag GE, de Boer RA, et al. Galectin-3 and left ventricular reverse remodelling after surgical mitral valve repair. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(9):1011-1018. doi:10.1093/eurjhf/hft056
182. Ho JE, Yin X, Levy D, et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community. *Am Heart J*. 2014;167(5):729-734.e1. doi:10.1016/j.ahj.2014.02.009
183. Erdem K, Kurtoglu E, Oc M, et al. The plasma galectin-3 level has high specificity and sensitivity for predicting postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(24):9072-9078. doi:10.26355/eurev_202212_30656
184. King M, Stambulic T, Kirupaharan S, et al. Galectin-3 as a Predictor of Post Cardiac Surgery Atrial Fibrillation: A Scoping Review. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(10):101314. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101314
185. Lindman BR, Clavel MA, Abu-Alhayja'a R, et al. Multimarker Approach to Identify Patients With Higher Mortality and Rehospitalization Rate After Surgical Aortic Valve Replacement for

Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(21):2172-2181.
doi:10.1016/j.jcin.2018.07.039

186. Lindman BR, Breyley JG, Schilling JD, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement. *Heart*. Published online 2015:1-7. doi:10.1136/heartjnl-2015-307742
187. Polineni S, Parker DM, Alam SS, et al. Predictive Ability of Novel Cardiac Biomarkers ST2, Galectin-3, and NT-ProBNP Before Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(14). doi:10.1161/JAHA.117.008371
188. Parker DM, Owens SL, Ramkumar N, et al. Galectin-3 as a Predictor of Long-term Survival After Isolated Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2020;109(1):132-138. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.05.072
189. Stabler ME, Rezaee ME, Parker DM, et al. sST2 as a novel biomarker for the prediction of in-hospital mortality after coronary artery bypass grafting. *Biomarkers.* 2019;24(3):268-276. doi:10.1080/1354750X.2018.1556338
190. Brown JR, Jacobs JP, Alam SS, et al. Utility of Biomarkers to Improve Prediction of Readmission or Mortality After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(5):1294-1301. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.06.052
191. Vikholm P, Schiller P, Hellgren L. Preoperative Brain Natriuretic Peptide Predicts Late Mortality and Functional Class but Not Hospital Readmission After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(3):520-527. doi:10.1053/j.jvca.2014.01.002
192. Ahmed FR, Al-Yateem N, Nejadghaderi SA, Gamil R, AbuRuz ME. Effect of acute kidney injury care bundle on kidney outcomes in cardiac patients receiving critical care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2025;26:17. doi:10.1186/s12882-025-03955-1
193. Corredor C, Thomson R, Al-Subaie N. Long-Term Consequences of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(1):69-75. doi:10.1053/j.jvca.2015.07.013

194. Wong B, St. Onge J, Korkola S, Prasad B. Validating a scoring tool to predict acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Can J Kidney Health Dis.* 2015;2:3. doi:10.1186/s40697-015-0037-x
195. Huen S, Parikh CR. Predicting Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(1):337-347. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.09.010
196. Chen SW, Chang CH, Fan PC, et al. Comparison of contemporary preoperative risk models at predicting acute kidney injury after isolated coronary artery bypass grafting: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(6):e010176. doi:10.1136/bmjopen-2015-010176
197. Wyler von Ballmoos M, Likosky DS, Rezaee M, et al. Elevated preoperative Galectin-3 is associated with acute kidney injury after cardiac surgery. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):280. doi:10.1186/s12882-018-1093-0
198. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 Expression and Secretion Links Macrophages to the Promotion of Renal Fibrosis. *Am J Pathol.* 2008;172(2):288-298. doi:10.2353/ajpath.2008.070726
199. Prud'homme M, Coutrot M, Michel T, et al. Acute Kidney Injury Induces Remote Cardiac Damage and Dysfunction Through the Galectin-3 Pathway. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(6):717-732. doi:10.1016/j.jacbts.2019.06.005
200. Barili F, Pacini D, D'Ovidio M, et al. The Impact of EuroSCORE II Risk Factors on Prediction of Long-Term Mortality. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(4):1296-1303. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.04.017
201. Ramkumar N, Jacobs JP, Berman RB, et al. Cardiac Biomarkers Predict Long-term Survival After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(6):1776-1782. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.04.123
202. Patel DM, Thiessen-Philbrook H, Brown JR, et al. Association of plasma-soluble ST2 and galectin-3 with cardiovascular events and mortality following cardiac surgery. *Am Heart J.* 2020;220:253-263. doi:10.1016/j.ahj.2019.11.014

203. Drăgan A, Mateescu AD. Novel Biomarkers and Advanced Cardiac Imaging in Aortic Stenosis: Old and New. *Biomolecules*. 2023;13(11):1661. doi:10.3390/biom13111661
204. Weber M, Arnold R, Rau M, et al. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J*. 2005;26(10):1023-1030. doi:10.1093/eurheartj/ehi236
205. Freemantle N. Interpreting the results of secondary end points and subgroup analyses in clinical trials: Should we lock the crazy aunt in the attic? *Br Med J*. 2001;322(7292):989-991. doi:10.1136/bmj.322.7292.989
206. Wozolek A, Jaquet O, Donneau AF, et al. Cardiac Biomarkers and Prediction of Early Outcome After Heart Valve Surgery: A Prospective Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(3):862-869. doi:10.1053/j.jvca.2021.06.028
207. O'Brien B, Campbell NG, Allen E, et al. Potassium Supplementation and Prevention of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *JAMA*. 2024;332(12):979-988. doi:10.1001/jama.2024.17888
208. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-3414. doi:10.1093/eurheartj/ehae176
209. Thet MS, Hlwar KE, Thet KS, Han KPP, Oo AY. Preoperative B-Type Natriuretic Peptides to Predict Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*. 2024;33(1):23-32. doi:10.1016/j.hlc.2023.10.015
210. Matsuura K, Mogi K, Sakurai M, et al. Preoperative high N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level can predict the incidence of postoperative atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. 2013;19(5):375-381. doi:10.5761/atcs.oa.12.01994

211. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al. Use of preoperative natriuretic peptides and echocardiographic parameters in predicting new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a prospective comparative study. *Am Heart J.* 2009;158(2):244-251. doi:10.1016/j.ahj.2009.04.026
212. Bouchot O, Guenancia C, Kahli A, et al. Low Circulating Levels of Growth Differentiation Factor-15 Before Coronary Artery Bypass Surgery May Predict Postoperative Atrial Fibrillation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(5):1131-1139. doi:10.1053/j.jvca.2015.01.023
213. Hammer A, Marka F, Baumer U, et al. Soluble ST2 is associated with postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery in postmenopausal women. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2024;561:119815. doi:10.1016/j.cca.2024.119815
214. Mladenović N, Zdravković R, Velicki L, et al. Significance of Galectin-3 and N-terminal pro b-type natriuretic peptide in the prediction of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Med Biochem.* 2024;43(4):397-405. doi:10.5937/jomb0-47001
215. Richter B, Koller L, Hofer F, et al. Galectin-3 is an independent predictor of postoperative atrial fibrillation and survival after elective cardiac surgery. *Heart Rhythm.* 2022;19(11):1774-1780. doi:10.1016/j.hrthm.2022.06.019
216. Khan MS, Yamashita K, Sharma V, Ranjan R, Selzman CH, Dossall DJ. Perioperative Biomarkers Predicting Postoperative Atrial Fibrillation Risk After Coronary Artery Bypass Grafting: A Narrative Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(7):1933-1941. doi:10.1053/j.jvca.2019.09.022
217. Cohen AJ, Katz MG, Frenkel G, Medalion B, Geva D, Schachner A. Morbid Results of Prolonged Intubation After Coronary Artery Bypass Surgery. *Chest.* 2000;118(6):1724-1731. doi:10.1378/chest.118.6.1724
218. Luo R yu, Fan YY, Wang MT, et al. Different extubation protocols for adult cardiac surgery: a systematic review and pairwise and network meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2025;25:104. doi:10.1186/s12871-025-02952-z

219. Hawkes CA, Dhileepan S, Foxcroft DR. Early extubation for adult cardiac surgical patients - Hawkes, CA - 2003 | Cochrane Library. Accessed July 10, 2025. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003587/full>
220. Meade MO, Guyatt G, Butler R, et al. Trials Comparing Early vs Late Extubation Following Cardiovascular Surgery. *CHEST*. 2001;120(6):445S-453S. doi:10.1378/chest.120.6_suppl.445S
221. Salah M, Hosny H, Salah M, Saad H. Impact of immediate versus delayed tracheal extubation on length of ICU stay of cardiac surgical patients, a randomized trial. *Heart Lung Vessels*. 2015;7(4):311-319.
222. Langer NB, Argenziano M. Minimally Invasive Cardiovascular Surgery: Incisions and Approaches. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2016;12(1):4-9. doi:10.14797/mdcj-12-1-4
223. Dieberg G, Smart NA, King N. Minimally invasive cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;223:554-560. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.227
224. Messmer AS, Zingg C, Müller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients—A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies*. *Crit Care Med*. 2020;48(12):1862. doi:10.1097/CCM.0000000000004617
225. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2017;126(1):85-93. doi:10.1097/ALN.0000000000001434
226. Bianchi P, Constantine A, Costola G, et al. Ultra-Fast-Track Extubation in Adult Congenital Heart Surgery. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2021;10(11):e020201. doi:10.1161/JAHA.120.020201
227. Chamchad D, Horrow JC, Nachamchik L, et al. The impact of immediate extubation in the operating room after cardiac surgery on intensive care and hospital lengths of stay. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(5):780-784. doi:10.1053/j.jvca.2010.04.002

228. Hawkins AD, Strobel RJ, Mehaffey JH, et al. Operating Room Versus Intensive Care Unit Extubation Within 6 Hours After On-Pump Cardiac Surgery: Early Results and Hospital Costs. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2024;36(2):195-208. doi:10.1053/j.semtcvs.2022.09.013
229. Teman NR, Strobel RJ, Bonnell LN, et al. Operating Room Extubation for Patients Undergoing Cardiac Surgery: A National Society of Thoracic Surgeons Database Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2024;118(3):692-699. doi:10.1016/j.athoracsur.2024.05.033
230. Etchill EW, Wu X, Alejo D, et al. A retrospective multicenter study of operating room extubation and extubation timing after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Published online October 2024:S0022522324009280. doi:10.1016/j.jtcvs.2024.09.057
231. Strobel RJ, Teman NR. Commentary: Operating room extubation after cardiac surgery—criminal or criminally underutilized? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2024;0(0). doi:10.1016/j.jtcvs.2024.10.031
232. Subramaniam K, DeAndrade DS, Mandell DR, et al. Predictors of operating room extubation in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(5):1656-1665.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.05.107
233. Kubota K, Egi M, Mizobuchi S. Haptoglobin Administration in Cardiovascular Surgery Patients: Its Association With the Risk of Postoperative Acute Kidney Injury. *Anesth Analg*. 2017;124(6):1771. doi:10.1213/ANE.0000000000002093
234. Kamenshchikov NO, Anfinogenova YJ, Kozlov BN, et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163(4):1393-1403.e9. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.03.182
235. Lei C, Berra L, Rezoagli E, et al. Nitric Oxide Decreases Acute Kidney Injury and Stage 3 Chronic Kidney Disease after Cardiac Surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(10):1279-1287. doi:10.1164/rccm.201710-2150OC
236. Landoni G, Monaco F, Ti LK, et al. A Randomized Trial of Intravenous Amino Acids for Kidney Protection. *N Engl J Med*. Published online August 22, 2024. doi:10.1056/NEJMoa2403769

237. Bouffette S, Botez I, De Ceuninck F. Targeting galectin-3 in inflammatory and fibrotic diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2023;44(8):519-531. doi:10.1016/j.tips.2023.06.001
238. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, et al. Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias That Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPABEAR: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2005;294(24):3093. doi:10.1001/jama.294.24.3093
239. Kim SH, Jang M jin, Hwang HY. Perioperative Beta-Blocker for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;69:133-140. doi:10.1055/s-0040-1708472
240. Noordzij PG, Thio MSY, Reniers T, et al. Improving Prediction of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery Using Multiple Pathophysiological Biomarkers: A Prospective Double-Centre Study. *J Clin Med.* 2025;14(11):3737. doi:10.3390/jcm14113737
241. Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, et al. Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery: a prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):779-786. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.054
242. Ozben B, Akaslan D, Sunbul M, et al. Postoperative Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography Study. *Heart Lung Circ.* 2016;25(10):993-999. doi:10.1016/j.hlc.2016.02.003
243. Mahmood E, Khabbaz KR, Bose R, et al. Immediate Preoperative Transthoracic Echocardiography for the Prediction of Postoperative Atrial Fibrillation in High-Risk Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(3):719-725. doi:10.1053/j.jvca.2019.09.026
244. Gerçek M, Börgermann J, Gummert J, Gerçek M. Postoperative Atrial Fibrillation Prediction by Left Atrial Size in Coronary Artery Bypass Grafting and Five-Year Survival Outcome. *J Clin Med.* 2024;13(13):3738. doi:10.3390/jcm13133738
245. Sánchez FJ, Pueyo E, Diez ER. Strain Echocardiography to Predict Postoperative Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1355. doi:10.3390/ijms23031355

246. Sohns C, Marrouche NF. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis. *Eur Heart J*. 2020;41(10):1123-1131. doi:10.1093/eurheartj/ehz786
247. Helwani MA, Copeland C, Ridley CH, Kaiser HA, De Wet CJ. A 3-hour fast-track extubation protocol for early extubation after cardiac surgery. *JTCVS Open*. 2022;12:299-305. doi:10.1016/j.xjon.2022.07.006
248. Li MM, Miles S, Callum J, Lin Y, Karkouti K, Bartoszek J. Postoperative anemia in cardiac surgery patients: a narrative review. *Can J Anesth Can Anesth*. 2024;71(3):408-421. doi:10.1007/s12630-023-02650-9